



HAL
open science

Étude comparative de la réglementation des médicaments de thérapie innovante entre différents pays et de son impact dans leur développement clinique et leur commercialisation

Baptiste Pileyre

► To cite this version:

Baptiste Pileyre. Étude comparative de la réglementation des médicaments de thérapie innovante entre différents pays et de son impact dans leur développement clinique et leur commercialisation. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01932821

HAL Id: dumas-01932821

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01932821v1>

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année

2018

MEMOIRE du DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE
Option PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE et RECHERCHE

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

THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le

18 octobre 2018

Par

PILEYRE Baptiste

Né le 5 juin 1988 à Poissy (78)

***Etude comparative de la réglementation des
médicaments de thérapie innovante entre différents
pays et de son impact dans leur développement
clinique et leur commercialisation***

Président du jury : VARIN Rémi, PU-PH

Membres du jury : MARTINET Jérémie, MCU-PH

LEMARE François, MCU-PH

COQUARD Aude, PH

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

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>urnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>urnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>urnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie CHAMPY	Pharmacognosie
M. Jonathan HEDOUIN	Chimie Organique
Mme Barbara LAMY-PELLETER	Pharmacie Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

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

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

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

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

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

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

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 FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

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

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Abréviations

AAV : *Adeno-associated virus* = Virus associé aux adénovirus

ACB : *Advisory committee on Biologicals* = Comité consultatif des biologicals (Australie)

AEMPS : Agence espagnol du médicament et des produits de santé (Espagne)

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

ARNg : ARN guide

ARNi : ARN interférant

ASC : Cellule souche adulte

BGTD : *Biologics and Genetic Therapies Directorate* = Direction des produits biologiques et des thérapies géniques (Canada)

BHED : *Biopharmaceuticals and Herbal Medicine Evaluation Department* = Département d'évaluation des produits biopharmaceutiques (Corée du sud)

BLA : *Biologics License Application* = autorisation de mise sur le marché des produits biologiques

BPC : Bonnes pratiques cliniques

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

BPSGR : Bonnes pratiques de suivi et de gestion des risques

CAAR : Récepteur chimérique à auto-anticorps

CAR : Récepteur chimérique à antigène

CAR-T cell : Cellule proteuse d'un CAR

CAT : *Committee for advanced therapies* = Comité des thérapies innovantes (Europe)

CBE : *Centre for Biologics Evaluation* = Centre d'évaluation des produits biologiques (Canada)

CBER : *Centre for biologics evaluation and research* = Centre d'évaluation et de recherche des produits biologiques (Etats-Unis)

CEIC : Comité d'éthique d'investigation clinique (Espagne)

CERB : Centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et des biothérapies (Canada)

CFR : Code règlementaire fédéral (Etats-Unis)

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use* = Comité des produits de santé à usage humain (Europe)

CPAC : Comité consultatif des affaires pharmaceutiques (Corée du sud)

CPP : Comité de protection des personnes (France)

CRISPR : *Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats*

CTFG : *Clinical Trial Facilitation Group* = Groupe de facilitation des essais cliniques (Europe)

CTN : *Clinical trial notification* = Procédure de notification d'essai clinique

CTOR : *Cells, tissues and organs regulatory* = Règlementation des cellules, tissus et organes pour transplantation (Canada)

CTX : *Clinical trial exemption* = Procédure dérogatoire à la notification d'essai clinique

DLI : Injection de lymphocytes de donneur

EMA : Agence européenne du médicament

EPC : Cellule progénitrice endothéliale

ESC : Cellule souche embryonnaire

EudraCT : *European Clinical Trials Database* = Base de données européenne des essais cliniques

FDA : *Food and drug administration* (Etats-Unis)

FDR : *Food and drug regulation* (Canada)

FVS : Fraction vasculaire stromale

GVH : maladie du greffon contre l'hôte

HCT/P : *Human Cell, Tissue, and cellular and tissue-based Product* (Etats-Unis)

HREC : Comité d'éthique de la recherche chez l'Homme (Australie)

HSC : Cellule souche hématopoïétique

ICH : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

IPE : Institut Paul Ehrlich (Allemagne)

iPSC : Cellules souches pluripotentes induites

IRB : Comité d'évaluation institutionnel

ITR : Séquence terminale répétée inversée

LTR : Longue séquence terminale répétée

MeSH : *Medical Subject Heading*

MFDS : Ministère de la santé (Corée du sud)

MHLW : Ministère de la santé (Japon)

MHRA : Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (Royaume-Uni)

MSC : Cellule souche mésenchymateuse

MTI : Médicament de thérapie innovante

MTI-PP : Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement

NIFDS : Institut national de la santé (Corée du sud)

NIH : Institut national de la santé (Etats-Unis)

OBA : Office des activités de biotechnologie (Etats-Unis)

OCTGT : Office des thérapies cellulaires, tissulaires et géniques (Etats-Unis)

OCTP : Bureau des produits de thérapies cellulaires et tissulaires (Japon)

OGM : Organisme génétiquement modifié

PAA : Acte des affaires pharmaceutiques (Corée du sud)

PHSA : Code de santé publique (Etats-Unis)

PMD : Acte sur les produits pharmaceutiques, dispositifs médicaux et autres thérapeutiques (Japon)

PMDA : Agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (Japon)

PME : Petites et moyennes entreprises

PTC : Produit de thérapie cellulaire

RAC : Comité consultatif des gènes recombinants (Etats-Unis)

REC : Comité d'éthique de la recherche (Royaume-Uni)

RM : Acte sur la sécurité de la médecine régénérative (Japon)

RMAT : *Regenerative medicine advanced therapy*

RRABP : Notification de réglementation de l'évaluation et de l'autorisation des produits biologiques

SIN : *Self-inactivating*

TCR : *T cell receptor* = Récepteurs des cellules T

TGA : *Therapeutic goods administration* (Australie)

TIL : lymphocyte infiltrant tumoraux

VHP : Procédure d'harmonisation volontaire

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

ZFN : *Zinc finger nuclease* = Nucléase en doigt de zinc

Liste des figures

Figure 1 : Utilisation des vecteurs lors des essais cliniques de thérapie génique :.....	12
Figure 2 : Représentation des génomes viraux :.....	15
Figure 3 : Sécurisation du risque répliatif lors de la production :.....	16
Figure 4 : Sécurisation du risque répliatif et oncogénique lors de la transduction.....	17
Figure 5 : ingénierie de capsid.....	19
Figure 6 : Représentation des technologies <i>dual vector</i> et <i>oversize</i>	20
Figure 7 : Représentation des trois principales techniques de <i>genome editing</i>	24
Figure 8 : Historique de publications des lois et des <i>guidelines</i> spécifiques des thérapies innovantes par les différentes instances de santé dans le monde.....	32
Figure 9 : Evolution du nombre de publication en thérapie cellulaire et génique.....	56
Figure 10 : Comparaison entre les pays des publications de thérapie cellulaire ou génique.....	58
Figure 11 : Evolution du nombre d’essais cliniques de 2000 à 2016 et détermination de la croissance de 2009 à 2016.....	60
Figure 12 : Comparaison, entre les pays, d’essais cliniques de thérapie cellulaire ou génique.....	61
Figure 13 : Implication des pays dans les différentes phases d’essais cliniques.....	62
Figure 14 : Comparaison du pourcentage d’essais cliniques internationaux en fonction des phases en Europe et aux Etats-Unis.....	63
Figure 15 : Proportion d’investigateurs industriels ou non industriels dans les essais cliniques.....	65
Figure 16 : Suivi du nombre d’autorisations de procédures accélérées de mise sur le marché délivrées par année.....	66
Figure 17 : Commercialisation des thérapies innovantes.....	68
Figure 18 : Impact du changement de statut règlementaire.....	69

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des principaux vecteurs viraux utilisés lors d'essais cliniques.....	13
Tableau 2 : Comparaison de l'application de l'exemption hospitalière en droit national ..	30
Tableau 3 : récapitulatif du statut règlementaire et de la classification des thérapies innovantes.....	36
Tableau 4 : récapitulatif des procédures d'autorisation de mise sur le marché.	50

Liste des annexes

Annexe 1 : tableau récapitulatif des guidelines internationales spécifiques de thérapies innovantes.....	76
Annexe 2 : Termes et sous-catégories sélectionnés pour l'extraction des données de recherche préclinique et Clinique.....	82
Annexe 3 : Codes de recherche utilisés lors de l'extraction sur la base de données <i>ClinicalTrial</i>	84
Annexe 4 : liste des produits bénéficiant d'une procédure accélérée d'accès au marché....	85
Annexe 5 : Liste des produits de thérapies innovantes commercialisés.....	90

Table des matières

Première partie	1
1. Introduction	1
2. Révolution et évolution des thérapie innovante	3
2.1. Thérapie cellulaire.....	3
2.2. Thérapie Génique.....	10
3. Cadre réglementaire des médicaments de thérapie innovante	28
3.1. Classification et aides au développement précoce : cadre légal et bonnes pratiques ...	28
3.2. Essais cliniques : Règlementation et déroulement	37
3.3. Commercialisation : procédure et accès au marché des thérapies innovantes	44
Deuxième partie	51
1. Matériels et méthodes :	52
1.1. Choix des pays étudiés	52
1.2. Extraction des données de recherches précliniques et cliniques	52
1.3. Extraction des données de <i>ClinicalTrial</i>	53
1.4. Choix du comparateur	54
1.5. Extraction des données d’approbation accélérée et de commercialisation.....	54
1.6. Traitement des données et réalisation graphiques	54
2. Résultats	55
2.1. Evolution de la recherche en matière de thérapie innovante.....	55
2.2. Développement clinique des thérapies innovantes.....	59
2.3. Accès au marché et commercialisation des thérapies innovantes	66
2.4. Changement de statut réglementaire	69
3. Discussion	71
3.4. Avantages et limites de l’étude	71
3.5. Interprétation de l’impact règlementaire et perspectives de l’étude.....	71
4. Conclusion	75
Annexes	76
Bibliographie	95

Première partie

1. Introduction

Les thérapies innovantes représentent une classe particulière de produits de santé, ne reposant ni sur les plantes, ni sur la chimie, mais sur des fragments de corps humains, sélectionnés et transformés pour remplacer, réparer ou corriger une atteinte physique ou biologique. Ils utilisent des propriétés et mécanismes physiologiques et les détournent de manière innovante pour obtenir un effet thérapeutique souvent majeur, notamment dans des maladies rares et/ou orphelines. Cependant, ces transformations et manipulations peuvent entraîner des perturbations imprévisibles de l'homéostasie cellulaire, et être à l'origine de maladie plus grave que celle que l'on cherche à traiter. C'est cette imprévisibilité et le manque de recul sur ces nouveaux traitements sont à l'origine d'un cadre réglementaire généralement plus strict que celui des autres médicaments, freinant leur développement afin d'assurer la sécurité des patients.

Ce cadre réglementaire s'est imposé aux différents pays impliqués dans le développement de ces thérapies en même temps que leurs premières applications cliniques. Il s'est constitué selon deux façon : soit par la création d'une réglementation spécifique de ces médicaments, tentant de prendre en compte à la fois les complexités techniques de leur développement et de leur fabrication, mais aussi les risques potentiels pour les patients, soit par l'incorporation de ces thérapies au sein d'un groupe déjà réglementé de produits de santé, les soumettant en bien ou en mal aux mêmes contraintes. Cette différence de cadre réglementaire est souvent jugée comme étant à l'origine du plus faible développement de ces thérapies en Europe. Dans ce cadre, nous avons cherché à déterminer l'impact de la réglementation dans le développement clinique et la mise sur le marché de thérapies innovantes.

Pour cela, nous allons dans un premier temps reprendre le parcours ayant conduit des premiers articles portant sur les thérapies cellulaires et géniques à la commercialisation des premières thérapies innovantes. Nous allons ensuite comparer les réglementations propres à

ces thérapies, afin d'en déterminer les différences pouvant influencer leur développement. Enfin, nous chercherons à comparer, par extraction de données sur la recherche, le développement clinique et la commercialisation, l'impact de ces différences entre différents pays.

2. Révolution et évolution des thérapie innovante

Depuis les premières découvertes dans les champs de la transplantation d'organes et de cellules et du transfert de gènes, les thérapies innovantes, aussi bien la thérapie cellulaire que la thérapie génique, ont parcouru un chemin houleux, progressant par de grandes découvertes et développements cliniques entrecoupés de périodes moins prolifiques de dur retour à la recherche fondamentale, indispensable à leur efficacité et sécurité.

2.1. Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire s'est développée autour de trois axes principaux : (i) l'utilisation de cellules souches pluripotentes, saint-graal de la médecine régénératrice, (ii) celle de cellules souches adultes (ASC) multipotentes et de progéniteurs, aboutissant à une réparation plus ciblée mais permettant néanmoins d'obtenir une régénération tissulaire, et enfin (iii) celle de cellules différenciées, très ciblées et se limitant plutôt à du remplacement tissulaire.

2.1.1. Cellules souches pluripotentes

Le terme de cellules souches est apparu au début du XXème siècle, lors de l'introduction de la théorie de l'hématopoïèse. Ces cellules sont définies comme des cellules indifférenciées capables à la fois de générer des cellules différenciées mais aussi d'auto-renouvellement, leur permettant, par division asymétrique, de maintenir un pool de cellules souches (Shihadeh, 2015). En 1998, la première lignée de cellules souches embryonnaires (ESC) est développée, marquant un tournant décisif dans l'évolution de la thérapie cellulaire. L'utilisation clinique des cellules souches vient de leur capacité de différenciation et d'expansion, permettant de générer des cellules de « remplacement » utilisable pour la réparation de tissus. Cette capacité est maximale chez les ESC, qui peuvent se différencier dans n'importe quelles lignées issues des 3 feuilletts primordiaux (ectoderme, mésoderme et endoderme) : on parle alors de pluripotence. Cette capacité a notamment permis la différenciation en cellules hématopoïétiques, neuronales, gliales, dendritiques, hépatiques, pancréatiques, osseuses, cartilagineuses, adipocytaires, musculaires, cardiaques, cutanées, pulmonaires ou rétinienne (Mimeault *et al.*, 2007). Ces cellules, aux capacités de remplacement quasi-illimitées, présentent cependant deux problèmes majeurs : un éthique, dû à l'utilisation de cellules embryonnaires, et un médical, dû aux risques de formation de tératome ou de tératocarcinome (Andrews *et al.*, 2005). En 2007, face à la difficulté

d'obtention et d'utilisation des ESC, notamment d'un point de vue réglementaire, des équipes développèrent des cellules pluripotentes induites (iPSC) à partir de fibroblastes adultes humain, fournissant ainsi une alternative aux ESC (K. Takahashi *et al.*, 2007).

La découverte des iPSC permet de répondre au premier problème, ainsi qu'à celui des réactions immunes compliquant souvent l'utilisation des ESC. Les iPSC peuvent être produites à partir de cellules différenciées d'un patient par dédifférenciation, puis redifférenciées selon les besoins, et ce chez un patient. Cependant, comme pour les ESC, il existe un risque de génération d'un tératome, dû à la persistance de cellules indifférenciées malgré les étapes de différenciation, ainsi qu'aux mutations inhérentes à leur long processus de production. Le développement de tests de tératogénèse et la recherche d'altération génétique, réalisés en fin de production, permettent aujourd'hui de limiter ce risque et d'utiliser ces cellules dans différents essais cliniques, notamment de maladies ophtalmiques ou cardiaques (Shi *et al.*, 2017).

Il existe d'autres alternatives aux ESC, telle que l'utilisation de cellules fœtales (après 12 semaines de développement), amniotiques, trophoblastiques ou de sang de cordon, qui sont pluripotentes mais ne forment pas de tératome. Bien qu'elles permettent toujours d'obtenir des lignées cellulaires issues des trois feuillets, elles restent difficilement accessibles, ne permettant pas un usage à grande échelle.

Ayant une plus faible capacité de différenciation et de prolifération, les ASC sont plus facilement accessibles. Parmi celles-ci, les cellules souches hématopoïétiques (HSC), premières cellules souches découvertes et extraites de la moelle osseuse ou du sang de cordon, ont été particulièrement utilisées dans le traitement de cancers ou de maladies auto-immunes. C'est aussi le cas des cellules souches mésenchymateuses (MSC), qui sont retrouvées dans la plupart des tissus, notamment au niveau de la paroi vasculaire, et peuvent être extraites des mêmes tissus que les HSC, mais aussi du tissu adipeux et du muscle. Elles représentent aujourd'hui une véritable alternative aux autres cellules souches, sans les risques de tératome ni les complications éthiques.

2.1.2. Cellules souches adultes

Présentes dans de nombreux tissus du corps humain et permettant le maintien de l'homéostasie tissulaire, les ASC ne sont cependant que des cellules multipotentes, permettant de générer seulement certaines lignées cellulaires, contrairement aux ESC. Elles n'en restent pas moins des cellules souches, possédant un fort pouvoir prolifératif, à la base de leur efficacité en médecine régénérative.

Le développement clinique des thérapies cellulaires actuelles découle de la transplantation d'HSC, issues de la moelle osseuse, dans la restauration du système hématopoïétique et immunitaire chez les patients présentant des déficits immunitaires ou ayant reçu un traitement myéloablatif (chimiothérapie ou radiothérapie ionisante) dans le cadre d'une hémopathie maligne (Ringdén, 2007). Les premières HSC furent mises en évidence dans la moelle osseuse dans les années 1930, conduisant à la fin des années 1950 à la première transplantation gémellaire chez l'Homme, et à la fin des années 1960, à la première transplantation non gémellaire. En 1978, des HSC sont découvertes dans le sang de cordon, offrant une nouvelle source pour les nombreux patients en attente de greffe.

La transplantation de HSC, associée à un traitement myéloablatif, permet aussi de dépasser l'une des limites du traitement par chimiothérapie des cancers solides, à savoir la gestion de leurs effets indésirables sur la moelle osseuse. Elle offrit une alternative thérapeutique aux patients atteints de cancers non-hématologiques avancés, métastatiques, réfractaires ou en rechutes, en permettant la reconstitution de la moelle osseuse par autogreffe après un traitement anti-cancéreux extrême. Elle offrit aussi une possibilité de traitement dans certaines maladies auto-immunes, telle que la sclérodermie, la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde, par reconstitution d'un système immunitaire sain après déplétion du système auto-réactif (Hügler et Daikeler, 2010; Swart *et al.*, 2017). Ces transplantations présentaient cependant une toxicité importante due au traitement cytoréducteur, et un risque de rejet de greffe ou au contraire de réaction du greffon contre l'hôte (GVH), ainsi que de maladie résiduelle. De plus, le manque de donneur limita l'allogreffe au profit de l'autogreffe.

L'exploration du stroma de la moelle osseuse, puis d'autres tissus périphériques, permit de mettre en évidence des cellules multipotentes autres que les HSC, telles que des cellules

progénitrices endothéliales (EPC) capables de générer des cellules endothéliales matures permettant la vasculogénèse, ou des MSC, pouvant se différencier en cellules de la lignée mésenchymateuse (ostéoblastes, chondrocytes, adipocytes et myoblastes) ou d'une autre lignée (neurones, hépatocytes, îlots pancréatiques). Ces MSC furent particulièrement prometteuses lors de nombreux essais cliniques, de par leurs capacités de différenciation, mais aussi leur effet paracrine et leur pouvoir immunomodulateur. Elles ont notamment présenté des résultats importants dans le traitement de la GVH, dans des maladies cardiovasculaires (post-infarctus ou en cas d'insuffisance cardiaque grave), neurologique (sclérose en plaque, sclérose latérale amyotrophique, lésion de la moelle épinière), ostéo-articulaire (maladie des os de verre, ostéoarthrite), pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire sévère et fibrose pulmonaire), hépatique (cirrhose), ou encore auto-immune (lupus systémique érythémateux, maladie de Crohn). Leur association aux EPC dans certains de ces essais cliniques, apportant un pouvoir angiogénique supplémentaire, permit d'améliorer encore ces résultats (Squillaro *et al.*, 2016). Cette association peut notamment se faire par l'utilisation de la fraction vasculaire stromale (FVS), mélange cellulaire extrait de tissu adipeux après élimination des cellules adipeuses par digestion enzymatique ou par centrifugation (Aronowitz *et al.*, 2015). A la suite de ces essais, plusieurs produits basés sur les MSC ont été commercialisés au Japon (Caritstem[®], MSC allogéniques dérivés du sang de cordon et indiqués dans le traitement de l'ostéoarthrite), en Corée du sud (HeartiCellgram[®], MSC autologues dérivés de la moelle osseuse et indiqués dans le traitement de l'infarctus du myocarde), ou encore au Canada (Prochymal[®], MSC allogéniques dérivés de la moelle osseuse et indiqués dans le traitement de la GVH chez l'enfant) (Mizukami et Swiech, 2018).

Ces populations cellulaires, par leurs effets sur un grand ensemble de mécanismes, furent utilisées dans de nombreuses pathologies, mais manquèrent parfois de précision dans leur action. C'est notamment le cas en cardiologie, dans le traitement de l'infarctus du myocarde (Cambria *et al.*, 2017). La découverte et l'utilisation de population cellulaire plus « orientées » dans la différenciation, telles que les MSC cardiopoïétiques, obtenue par stimulation de MSC par des facteurs de transcription et des cytokines permettant une cardiopoïèse guidée, ou les cellules souches et progénitrices cardiaques, extraites de biopsie et pouvant former des cardiosphères plus actives, permirent d'améliorer les résultats d'essais cliniques dans ces indications. L'utilisation de myoblastes, cellules souches musculaires squelettiques, fut aussi testée en post-infarctus afin de re-musculariser les zones infarctées

du myocarde. Ces études montrèrent une augmentation de la force d'éjection cardiaque au long court, prouvant l'intégration de ces cellules dans le muscle cardiaque. Les transplantations de myoblastes furent aussi pratiquées dans le traitement de maladies musculaires génétiques, telles que la dystrophie de Duchène, où elles permirent une récupération de force et de mobilité dans les muscles injectés (sans diffusion aux autres muscles), ou encore dans le traitement de l'incontinence urinaire (Liu *et al.*, 2006) ou fécale (Boyer *et al.*, 2018).

En neurologie, la transplantation de cellules souches neurales (NSC), isolées à partir de certaines zones du cerveau (zone sous ventriculaire ou sous granulaire) ou dérivées à partir d'ESC, d'iPSC ou de MSC, permet dans des études pré-cliniques ainsi que dans quelques études cliniques de montrer un effet thérapeutique dans la maladie de Parkinson, dans la maladie d'Alzheimer ainsi que sur des lésions de la moelle épinière (Song *et al.*, 2018). Outre leurs capacités régénératrices, directes et indirectes, immunomodulatrices et neuroprotectrices démontrées dans ces études, elles furent aussi utilisées en tant que vecteur de chimiothérapies ou de virus oncolytiques dans le traitement du glioblastome, de par leur tropisme pour ces tumeurs. Des NSC dérivées d'iPSC furent aussi utilisées dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, permettant de réduire la progression de la maladie. Des cellules souches rétinienne, principalement des cellules souches de l'épithélium pigmentaire de la rétine, fœtales ou dérivées d'iPSC, démontrèrent aussi une efficacité lors d'études préclinique dans cette indication. Enfin au niveau hépatique, l'utilisation de cellules souches hépatiques, naturelles ou dérivées de cellules souches, pourrait permettre de modifier la prise en charge actuelle, limitée par le manque d'organes disponibles pour la transplantation (Alison et Lin, 2015).

Les ASC, issues de niches plus ou moins spécifiques d'organe, présentent depuis plusieurs années un intérêt grandissant dans le traitement de maladies graves et/ou rares, jusqu'alors sans vraie possibilité thérapeutique. Outre un effet direct *in vivo*, leur différenciation *ex vivo* les place à l'origine d'un grand nombre d'autres thérapies cellulaires, basées sur des différenciations faibles, conservant une multipotence, ou plus poussées, aboutissant à des cellules totalement différenciées et unipotentes.

2.1.3. Cellules différenciées :

La thérapie cellulaire comprend aussi, en plus de l'implantation de cellules souches ou de progéniteurs, celle de cellules différenciées, prélevées, puis sélectionnées et/ou expansées avant leur implantation au sein du tissu lésé. Une des premières thérapies cellulaires de ce type a été l'implantation autologue de chondrocytes dans le traitement des atteintes articulaires. Ces cellules, directement prélevées dans l'articulation du patient avant d'être différenciées au cours de l'expansion, ou bien dérivées à partir de cellules souches (ESC, iPSC, MSC), étaient ensuite implantées au sein de la lésion articulaire, d'abord seuls, puis sur une membrane synthétique, et désormais au sein d'une matrice biologique en 3 dimensions, augmentant ainsi la prise et l'efficacité du traitement, tout en réduisant les effets secondaires (Phull *et al.*, 2016). Ces techniques sont indiquées dans le traitement des lésions, inflammations et fractures du cartilage de croissance, mais aussi dans les reconstructions laryngotrachéales, faciales, nasales, de la paupière ou des oreilles, et représentent bien, en cela, la médecine régénératrice.

La première transplantation autologue de kératinocytes après culture, en 1981, révolutionna la prise en charge des brûlures graves, jusqu'alors traitées par greffe autologue directe de peau. Cette technique continua de se développer depuis, au travers d'amélioration des conditions de cultures, plus courtes et industrialisées, et d'administration des kératinocytes, notamment par le développement de suspension de cellules, puis l'association à des matrices tridimensionnelles à base d'hydrogels, d'alginate, de fibrine ou de collagène (Ter Horst *et al.*, 2018). La transplantation de culture de kératinocytes Epicel® fut approuvée par la *food and drug administration* (FDA) en 2007, permettant à partir d'une biopsie de peau, d'obtenir, en 2 semaines, une grande surface de greffon, principale limitation de la greffe autologue directe, améliorant ainsi la vitesse de ré-épithélialisation de la zone brûlée. Cette thérapie cellulaire fut aussi utilisée dans d'autres indications, telles que les maladies bulleuses, le vitiligo ou la GVH cutanée. D'autres types cellulaires furent aussi administrés dans le traitement de ces maladies, tels que des fibroblastes, des mélanocytes ou des MSC (Petrof *et al.*, 2014). Parmi ces thérapies, les fibroblastes ont été particulièrement étudiés et deux thérapies basées dessus ont été commercialisées aux Etats-Unis (Ichim *et al.*, 2018).

Enfin, les cellules du système immunitaire représentent aujourd'hui une grande partie de la thérapie cellulaire, et sont notamment employées en cancérologie et en virologie. Leur utilisation débuta à l'intersection des deux spécialités, lors du traitement d'infections virales par le virus Epstein Barr ou le cytomégalo virus, compliquant les traitements en cancérologie, par l'administration de lymphocytes de donneurs (DLI), immunisés contre ces virus (Maus *et al.*, 2014). Il en découla, en cancérologie, l'idée de stimuler, *via* des cellules dendritiques et d'autres cellules présentatrices d'antigènes, des cultures de lymphocytes de donneurs afin d'activer des lymphocytes T spécifiques d'antigènes associés à des tumeurs, puis de les injecter aux patients (Weber *et al.*, 2013). La découverte de lymphocytes infiltrants dans les tumeurs (TIL), spécifiques de celles-ci, conduisit au développement d'une thérapie cellulaire basée sur la sélection et l'expansion de ces cellules *ex-vivo* avant leur ré-administration chez le même patient (Svane et Verdegaal, 2014). Une autre stratégie fut la stimulation *in-vivo* de lymphocytes afin de les diriger contre la tumeur, par l'utilisation de cellules dendritiques activées *ex-vivo*, pour présenter des antigènes spécifiques de la tumeur : on parle alors de vaccination basée sur les cellules dendritiques (Elster *et al.*, 2016). L'activation des cellules dendritiques peut, dans ce cas, se faire par l'utilisation d'un antigène précis, d'un lysat tumoral, contenant plusieurs antigènes plus ou moins spécifiques, ou encore par un mélange de peptide de dégradation d'un antigène spécifique, afin d'augmenter l'affinité des lymphocytes pour la tumeur. Malgré des résultats prometteurs lors des études pré-cliniques, les résultats en monothérapie restèrent faibles. L'association à des thérapies immunomodulatrices, telles que les inhibiteurs de checkpoint, a cependant permis d'observer une synergie d'action, remettant ces thérapies au premier plan (Saxena *et al.*, 2018).

2.2. Thérapie Génique

Comme la thérapie cellulaire, la thérapie génique a mis des dizaines d'années à se développer, à nouveau dans un objectif de remplacer, réparer ou corriger un dérèglement physiologique, à la différence que la cible et/ou l'acteur de ces thérapies n'est pas une cellule, mais un fragment d'ADN (ou d'ARN). Ces thérapies, touchant à des mécanismes biologiques encore plus imprévisibles, s'ajoute à la complexité de la thérapie cellulaire dans certains médicaments, combinant les deux.

2.2.1. Principe et développement fondamental de la thérapie génique

Le principe de la thérapie génique a, aujourd'hui, plus de cinquante ans, et découle de la découverte de la capacité de certaines bactéries d'échanger, par transfert, du matériel génétique. J.Lederberg, à l'origine de cette découverte, en explora par la suite le mécanisme, appelé transduction, et émit l'hypothèse que l'agent responsable du transfert n'était pas de l'ADN pur, mais un bactériophage (Zinder et Lederberg, 1952). Cette hypothèse fut confirmée par la suite, contredisant la théorie du transfert génétique uniquement par conjugaison sexuée (Hayes, 1952).

Il faudra attendre dix ans avant que E.H. Szybalska et W. Szybalski parviennent à démontrer la possibilité de transférer un gène dans des cellules humaines, par exposition des cellules receveuses, déficientes en inosinate pyrophosphorylase, à de l'ADN pur extrait de cellules donneuses, possédant cette enzyme et conférant une résistance à certaines molécules (Szybalska et Szybalski, 1962). La possibilité d'utiliser un virus, comme vecteur du matériel génétique, fut démontrée quelques années plus tard par Rogers *et al*, en ajoutant, à l'ARN du virus de la mosaïque du tabac, une queue poly-Adénosyne, conduisant à la synthèse, par les plants de tabac infectés, de segments poly-lysine (Rogers et Pfuderer, 1968). Partant de ce résultat, il essaya, lors du premier essai de thérapie génique directe chez l'Homme, d'introduire le gène de l'arginase chez des patients présentant une hyperargininémie congénitale, en rapport avec une anomalie du cycle de l'urée. Pour cela, il utilisa le papillomavirus du lapin à queue de coton, dont l'inoculation intraveineuse provoque chez différents animaux, ainsi que chez des chercheurs travaillant sur ce virus, une baisse de la concentration sérique d'arginine (Rogers, 1966). Après un résultat encourageant *in vitro* sur une culture de fibroblastes de patients atteints (Rogers *et al.*, 1973), l'instabilité du virus au

cours des étapes de purification et de préparation ne permit pas d'observer d'effet thérapeutique (Terheggen *et al.*, 1975).

En parallèle des expériences de Rogers *et al.*, T. Friedmann et R. Roblin revinrent sur les premiers balbutiements et les premières difficultés de la thérapie génique, et prophétisèrent sur les futurs défis scientifiques et questionnements éthiques qui en découlaient (Friedmann et Roblin, 1972). Ils ciblèrent trois principales difficultés au développement de la thérapie génique : (i) la capacité à cibler et à limiter le transfert à un type cellulaire spécifique, exprimant normalement le gène et n'étant pas dans la lignée germinale, (ii) la capacité à réguler quantitativement l'expression de ce gène, afin d'éviter une sous-expression, conduisant à un traitement inefficace, ou une surexpression, pouvant engendrer une toxicité, et (iii) le risque de reconnaissance par le système immunitaire du patient, d'une protéine étrangère, produite sous la direction des gènes nouvellement transférés.

Quelques années plus tard, l'affaire M.J. Cline secoua le monde de la thérapie génique, avec le premier essai de thérapie génique utilisant un virus à ADN recombinant chez l'Homme (Cline, 1985). Alors que cet essai clinique aurait dû révolutionner le domaine de la thérapie génique, l'absence d'autorisation par le comité d'éthique de l'Université de Californie et l'utilisation d'un vecteur viral recombinant en lieu et place du virus non recombinant approuvé par les structures cliniques Italiennes et Israéliennes où étaient hospitalisés les patients, provoquèrent une vive critique de la part de la communauté scientifique (Wade, 1980). Bien qu'ayant mis un frein à la carrière de Professeur M.J. Cline (Dickson, 1981; Sun, 1981), ces expériences permirent de démontrer la possibilité d'utiliser de l'ADN recombinant pour la thérapie génique chez l'Homme (Beutler, 2001).

Il faudra à nouveau attendre une dizaine d'année avant l'autorisation par la FDA du premier essai clinique de thérapie génique réalisé chez l'Homme (Blaese *et al.*, 1995), suivi par un second, en Italie, dans la même indication (Déficit immunitaire combiné sévère) (Bordignon *et al.*, 1995) et d'un troisième en Finlande, dans une autre indication (Gliome malin) (Puumalainen *et al.*, 1998). Malgré cette explosion d'essais cliniques au début des années 90, l'efficacité de la thérapie génique resta très modérée, conduisant l'institut national de la santé américain (NIH) à stimuler la recherche fondamentale dans le champ de la

thérapie génique, notamment le développement de nouveaux vecteurs et l'étude des cellules cibles des transferts de gènes (Orkin et Motulsky, 1995).

2.2.2. Vecteurs de thérapie génique

L'objectif de la thérapie génique est d'implanter du matériel génétique (ADN simple brin, double brin, ou plasmidique, ou ARN) dans une cellule cible, permettant de réparer ou de remplacer un gène défectueux. La faible biostabilité de l'ADN, notamment face aux nucléases présentes dans les milieux biologiques, sa nature hydrophile et polyanionique, ou encore sa taille imposent l'utilisation de systèmes de distribution, appelés vecteurs. Selon N. Somia et I.M. Verma, un bon vecteur doit répondre au mieux aux critères suivant (Somia et Verma, 2000) : facilité de production, taille de l'insert génétique importante, capacité à cibler un tissu/type cellulaire, action sur les cellules en division ou non, absence d'intégration aléatoire dans le génome, expression régulée du transgène en quantité et dans le temps, et enfin absence d'immunogénicité après administration.

Au cours des cinquante années de développement de la thérapie génique, de nombreux vecteurs et techniques de transfert ont été découverts ou créés, et utilisés lors d'études cliniques (Ginn *et al.*, 2018). Les principaux sont les vecteurs viraux et non viraux (méthodes physiques ou chimiques) (Figure 1A).

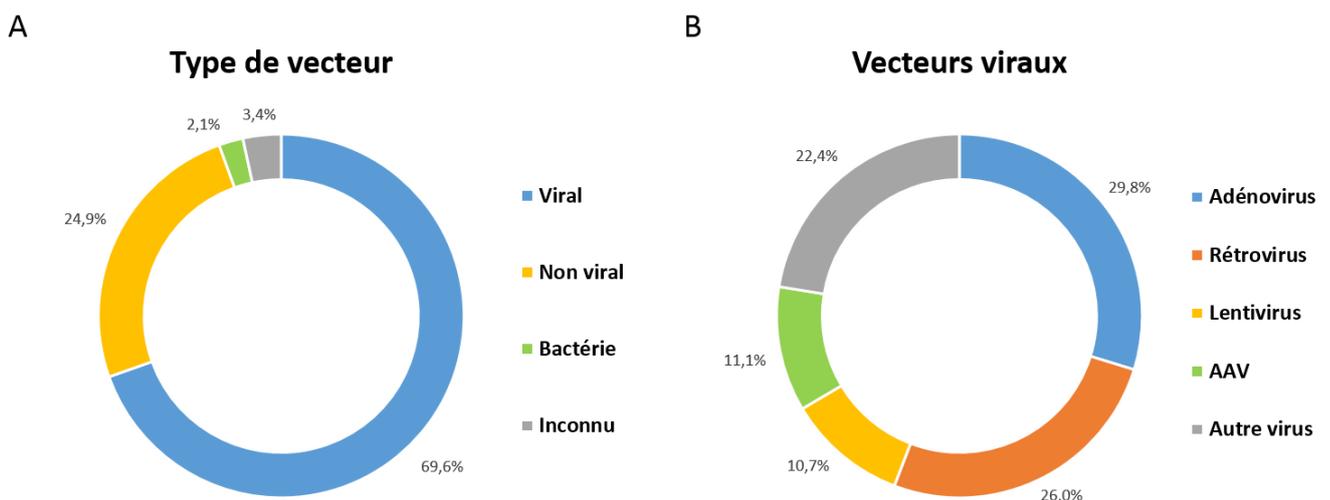


Figure 1 : Utilisation des vecteurs lors des essais cliniques de thérapie génique : Répartition (A) des types de vecteur et (B) des vecteurs viraux utilisés lors des essais cliniques dans le monde. Adapté de Ginn *et al* 2018.

2.2.2.1. Les vecteurs viraux :

Comme nous l'avons vu, l'utilisation de virus contribua au développement précoce de la thérapie génique, mais il faudra attendre la fin des années 70 pour voir apparaître les premiers vecteurs viraux recombinants à ADN (Hamer et Leder, 1979) et à ARN (Mann *et al.*, 1983). A ce jour, on compte plus de 2600 essais cliniques, dont près de 70% emploient un vecteur viral, avec quatre classes de virus principalement utilisés (Figure 1B) (Ginn *et al.*, 2018).

Les vecteurs viraux se distinguent par plusieurs critères (Tableau 1) : en premier lieu, par le type de séquences nucléiques qu'ils transportent (ARN ou ADN, simple ou double brin), mais aussi par leur caractère intégratif ou non, selon qu'ils fusionnent avec le génome de la cellule cible ou qu'ils restent séparés sous forme d'épisome. Le premier cas permet une expression prolongée du gène transduit, ce qui n'est généralement pas le cas pour les vecteurs non intégratifs (Somia et Verma, 2000).

Vecteur	Adénovirus	Rétrovirus	Lentivirus	AAV
Matériel génétique	ADNdb	ARN	ARN	ADNsb
Taille du génome	36 kb	7-11 kb	8 kb	8,5 kb
Taille de l'insert	8-36 kb	8 kb	8 kb	4,7 kb
Titre de production (particules/mL)	10 ¹³	10 ⁹	10 ⁹	10 ¹¹
Infectivité (cellules)	Quiescentes et mitotiques	Mitotiques	Quiescentes et mitotiques	Quiescentes et mitotiques
Transfection	Episomale	Intégrative	Intégrative	Episomale (90%) et intégrative (10%)
Expression du transgène	Transitoire	Stable	Stable	Transitoire ou stable
Avantages	Titre élevé, transfection très efficace	Persistence du transgène Faiblement immunogène	Persistence du transgène Faiblement immunogène	Sécurité d'emploi (faiblement immunogène, non pathogénique)
Inconvénients	Réponse immunitaire forte (Humorale et cellulaire)	Risque d'insertion mutationnelle oncogénique, risque réplcatif	Risque d'insertion mutationnelle oncogénique dans certains cas	Faible taille de l'insert, difficile à produire (cytotoxique)

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des principaux vecteurs viraux utilisés lors d'essais cliniques.

Adapté de Lee *et al.*, 2017.

Les adénovirus sont des virus à ADNdb non intégratif, pouvant transduire leur matériel génétique à la fois dans les cellules mitotiques et quiescentes. Leur génome, variant entre 34 et 43 kb selon le sérotype (51 sérotypes chez l'Homme), contient plus d'une douzaine de gènes, dont la transcription, sens et anti-sens, est successive entre les gènes E1-4 précoces, codants pour des polymérase, les gènes pIX et Iva2 intermédiaires, et les gènes L1-5 tardifs, codants principalement des protéines de capsid et de core, et sujets d'un important épissage alternatif (Figure 2A) (Yeh et Perricaudet, 1997). Ces virus présentent l'avantage d'être faciles à produire et d'avoir un fort taux de transduction, mais la faible persistance du transgène (non intégré) et les fortes réactions immunes (Stolberg, 1999), notamment cellulaires, limitèrent leur utilisation.

Les rétrovirus furent les premiers virus à ARN utilisés comme vecteurs de thérapie génique. Ils sont porteurs de trois gènes essentiels, encadré par des longues séquences répétées terminales (LTR) : le gène *gag*, codant pour les protéines structurales, le gène *pol*, codant pour la reverse transcriptase/intégrase, et le gène *env*, codant pour les glycoprotéines de l'enveloppe (Figure 2B). Il s'agit de vecteurs intégratifs, permettant une expression prolongée et stable du transgène, présentant un insert de grande taille (9-12 kb) et une forte capacité de production (Ibraheem *et al.*, 2014). Cependant, l'absence de transduction des cellules quiescentes et les risques répliatif et oncogénique de ces virus ont conduit au développement d'autres vecteurs, notamment les lentivirus.

Les lentivirus, appartenant à la famille des rétrovirus mais dérivant du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ont commencé à être utilisés vers la fin du XX^{ème} siècle. Ils présentent une structure génomique semblable aux rétrovirus (*gag*, *pol*, *env*), ainsi que des gènes codants pour des protéines accessoires (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* et *vpu*) (Figure 2C), et peuvent intégrer leur ADN aux cellules mitotiques et non mitotiques, leur permettant de cibler plus de tissus (Naldini *et al.*, 1996). De plus, intègrent préférentiellement les régions codantes du génome, et non dans les régions 5' non transcrites, à l'origine du risque de leucémogène (Dunbar *et al.*, 2018).

Si ces deux classes de virus présentent un important potentiel lors des thérapies géniques *ex-vivo*, pour lesquelles la transduction du gène est réalisée *in vitro* sur des cellules prélevées puis réinjectées après modification, leurs faibles biodistribution et stabilité biologique, notamment vis-à-vis du complément, limitent leur usage en thérapie génique *in-vivo*.

Les virus associés aux adénovirus (AAV), parvovirus non-pathogènes, sont des virus à ADNsb non enveloppés, dont le génome, de 8,5 kb, se limite à trois gènes : *rep*, codant pour la transcription/intégration ainsi que l'assemblage des virions, et *lip* et *cap*, codants pour les composants structuraux. Ces gènes sont entourés par deux séquences terminales répétées inversées (ITR), à l'extrémités du génome (Figure 2D) (Hermonat et Muzyczka, 1984). Ces virus, dont il existe 11 sérotypes naturels et plus d'une centaine de variants ayant des tropismes et capacités différentes (Kotterman *et al.*, 2015), peuvent transduire à la fois les cellules en division ainsi que les cellules quiescentes, de manière épisomale principalement (90%), mais aussi de manière intégrative (10%) (Lee *et al.*, 2017). De plus, leur faible immunogénicité et leur absence de pathogénicité en font des vecteurs particulièrement surs. Néanmoins, leur capacité d'insert réduite (4,7 kb) et la difficulté de production due à leur cytotoxicité envers les cellules de productions, restent des limitations à certains usages cliniques.

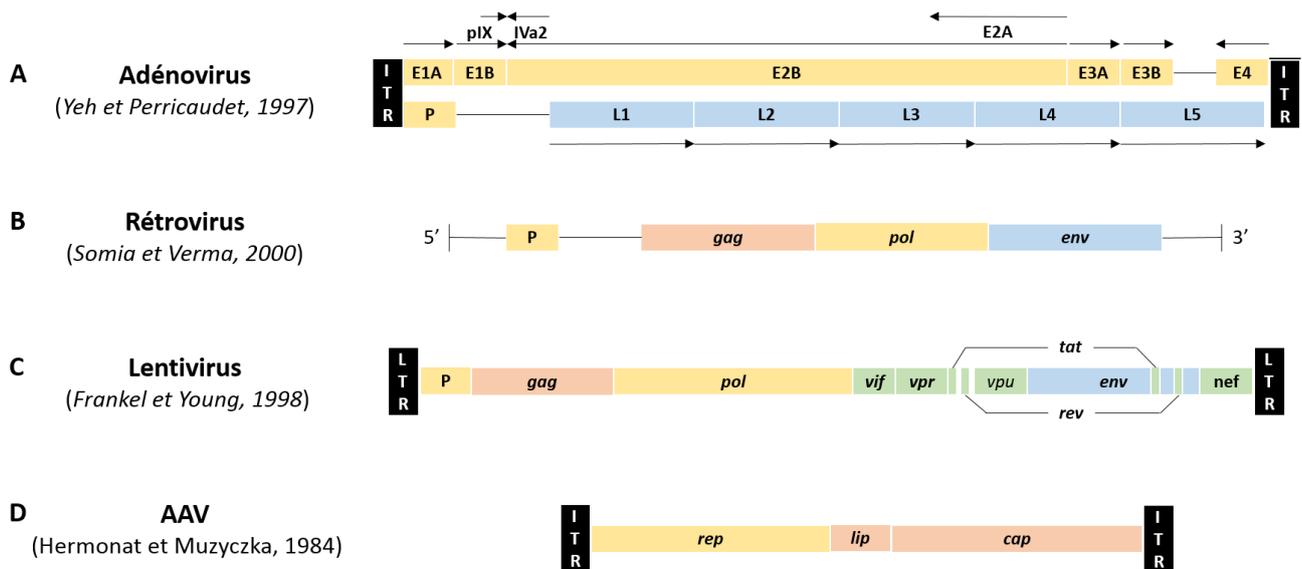


Figure 2 : Représentation des génomes viraux :

(A) des adénovirus, (B) des rétrovirus, (C) des lentivirus et (D) des AAV. ITR : Séquence terminale répétée inversée ; LTR : Longue séquence terminale répétée ; P : séquence d'encapsulation.

De nombreuses améliorations ont permis de faire évoluer ces différents vecteurs, avec pour objectif une plus grande sécurité d'emploi, un élargissement du spectre des cibles cellulaires potentielles et une plus grande efficacité de transfection.

L'un des principaux freins au développement clinique de la thérapie génique par vecteurs viraux est le risque inhérent à leur utilisation, qui se découpe en risque réplcatif, pouvant être responsable de la réactivation et de la prolifération du virus injecté, et en risque mutationnel, par insertion dans une région régulatrice ou codante (gènes régulateurs de tumeur, oncogène), pouvant entraîner un dérèglement cellulaire, aboutissant dans certains cas à l'apparition d'un cancer (Hacein-Bey-Abina *et al.*, 2003; Howe *et al.*, 2008). Le risque réplcatif a été rapidement limité par le retrait partiel ou total, comme dans le cas des AAV ou des adénovirus « *gutless* » (Kochanek *et al.*, 1996), des gènes viraux de construction vectorielle, afin de ne laisser que les gènes indispensables à la transduction du transgène d'intérêt. Les gènes viraux retirés restent cependant associés lors de la production, par leur transduction au sein de la cellule productrice sur une autre séquence nucléotidique : on parle alors de trans-réplication (Figure 3A). Un niveau supplémentaire de sécurité a été développé pour les rétrovirus, avec la séparation des gènes *env*, des gènes *gag* et *pol* dans les cellules de production (Figure 3B) limitant d'autant plus les risque de réplcation virale (Markowitz *et al.*, 1988).

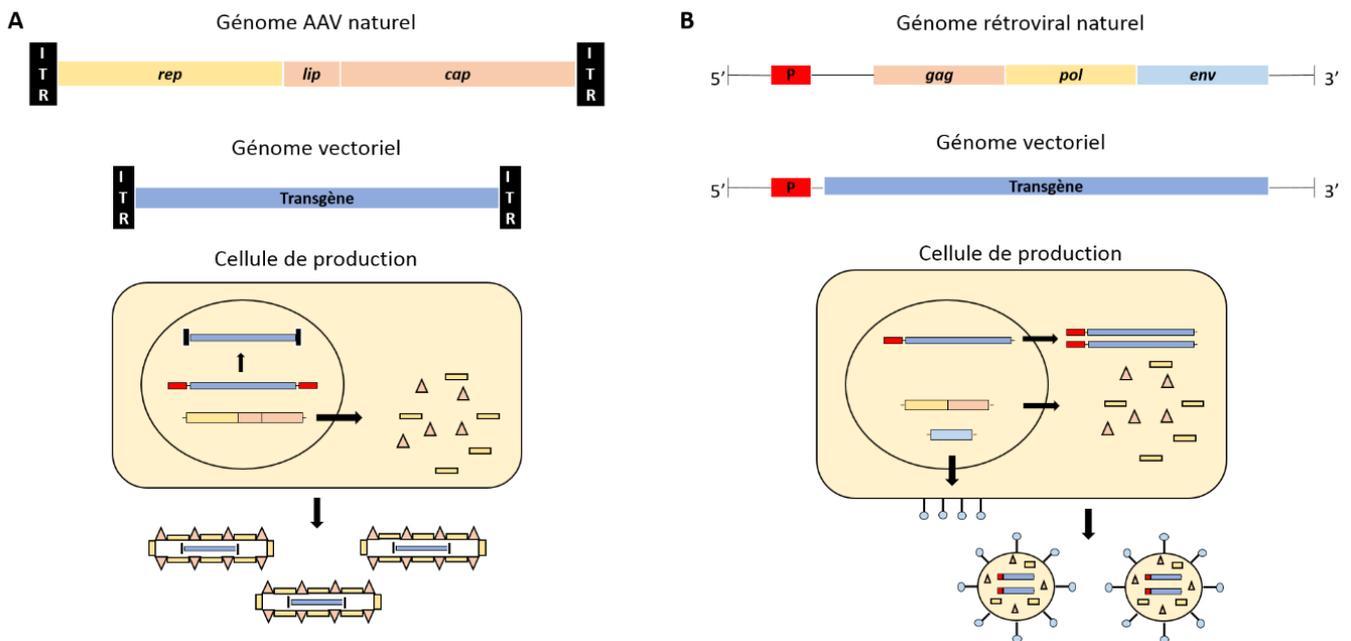


Figure 3 : Sécurisation du risque réplcatif lors de la production :

Limitation du risque réplcatif par retrait complet (A) ou partiel (B) des gènes viraux du transgène. Les gènes viraux sont cependant indispensables dans les cellules de production.

D'autres techniques, utilisées chez les vecteurs à ARN, s'appuyèrent sur la propriété de duplication de la région 3'LTR de l'ARN viral en 5' de l'ADN complémentaire lors de la rétrotranscription :

- les vecteurs SIN (*self inactivating*), par déletion des promoteurs et *enhancers* viraux présent dans la région 3' LTR, entraînant l'élimination de ces séquences virales en amont du transgène, permettent une meilleure régulation de leurs expression par un promoteur hétérologue ajouté à la construction (Figure 4A) (Yu *et al.*, 1986).

- Les isolants géniques (*Insulator*), inhibent les *enhancers* et *silencers* proches du site d'intégration, et implantés dans la région 3'LTR, limitent le risque de dérégulation de l'expression induite par le lieu d'intégration (Figure 4B) (Burgess-Beusse *et al.*, 2002).

- Les sauts d'intron (*split-intron*), consistent à intégrer un site donneur d'intron en 3'LTR, et un site accepteur avant le promoteur hétérologue, et permettent d'éliminer lors de la transcription du transgène, les gènes d'encapsidation virale (Figure 4C) (Yi *et al.*, 2011).

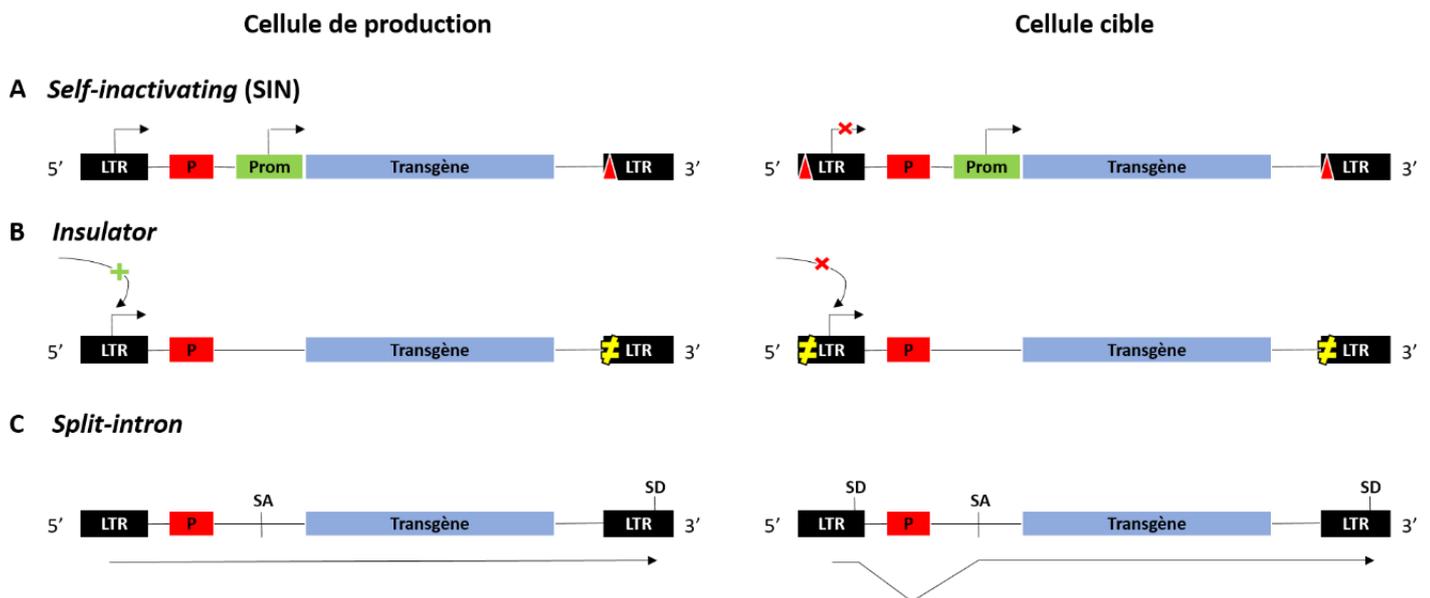


Figure 4 : Sécurisation du risque réplcatif et oncogénique lors de la transduction
 Par duplication de la région 3'LTR, contenant (A) une déletion du promoteur viral, (B) une séquence isolante ou (C) un site donneur d'intron, en 5'LTR (adapté de Yi *et al.*, 2011).

Les améliorations visant à l'élargissement du spectre d'infection des vecteurs viraux se basent principalement sur la différence de tropisme constatée entre les différents virus, mais aussi entre les différents sérotypes d'un même virus (Lisowski *et al.*, 2015). Ce constat conduisit au développement de plusieurs techniques, de plus en plus ciblées (Figure 5) :

- Le *cross-packaging*, ou *pseudo-serotyping*, consiste à construire un vecteur avec les gènes de réplication d'un virus associé aux gènes de capsidite ou d'enveloppe d'un autre virus ou d'un autre sérotype du même virus, en intégrant dans les mêmes cellules de productions les gènes de ces deux virus. Cette technique permet d'obtenir un nouveau vecteur présentant les aptitudes des deux vecteurs initiaux (tropisme, cible membranaire, pouvoir de transduction), et même parfois de nouveaux attributs (Burns *et al.*, 1993; Rabinowitz *et al.*, 2002) ;

- L'ingénierie de capsidite, d'abord par la formation d'AAV chimériques, consiste à mélanger des plasmides de gènes de capsidites *cap* provenant de différents AAV lors de la transduction des cellules productrices, et conduit à la formation de capsidites contenant des protéines des différents AAV tout en combinant leurs attributs (Hauck *et al.*, 2003). Une autre stratégie consiste à combiner différentes mutations des gènes de capsidite *cap* présentant des attributs d'intérêt, afin d'obtenir un virus en « mosaïque » présentant des avantages de tropismes, d'efficacité de transduction ou encore de facilité de production (Stachler et Bartlett, 2006). D'autres équipes parvinrent à modifier la spécificité de ces vecteurs de manière ciblé par « construction rationnelle », par exemple par association à une protéine humaine (Buchholz *et al.*, 1998) ou avec un anticorps bi-spécifique (Bartlett *et al.*, 1999), ou au contraire de manière aléatoire, par *biopanning*, en créant une librairie de vecteurs par ajout d'une séquence variable au sein des gènes *cap*, puis en screenant ces vecteurs selon leur besoin (Müller *et al.*, 2003)

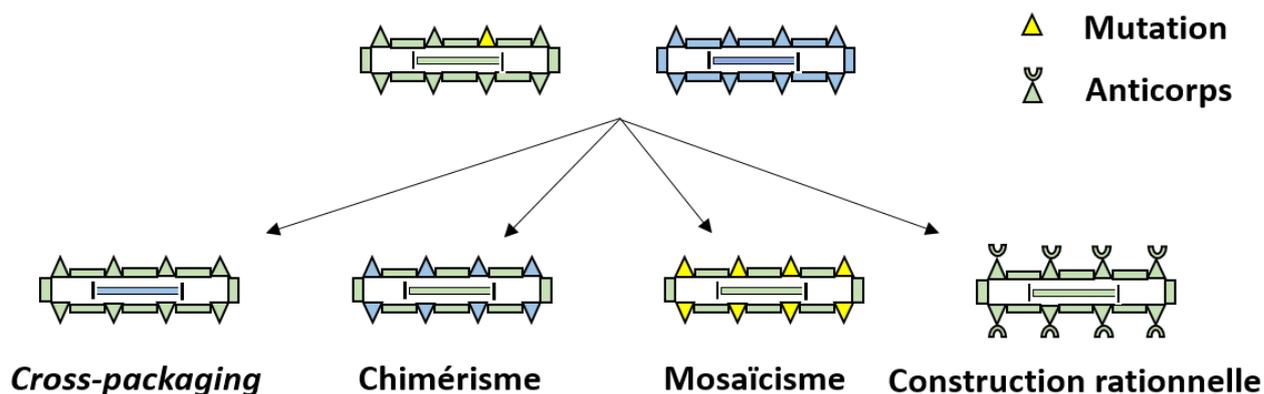


Figure 5 : ingénierie de capside

Par changement complet (*cross-packaging*) ou partielle de la capside (chimérisme), ou utilisation de protéine de capside mutante (mosaïcisme) ou de protéine ou anticorps spécifique (construction rationnelle) afin d'améliorer, en diversifiant ou en affinant, le tropisme des vecteurs viraux.

Enfin, les améliorations de l'efficacité de transfection ont surtout concerné les AAV, ciblant à la fois la vitesse de transduction, limitée par l'étape de dimérisation de l'ADN lors de l'infection, et la taille maximale de l'insert, initialement limitée à 4,7 kb. L'auto-complémentarité permet de s'affranchir de la première limite, en intégrant à la fois la séquence simple brin d'intérêt et son brin complémentaire, mais divisant ainsi par deux la taille de l'insert, à 2,4 kb (McCarty *et al.*, 2001). Pour la limite de la taille, deux stratégies furent développées :

- la technique *dual vector*, qui consiste à infecter une même cellule avec deux vecteurs, chacun porteur d'une partie du gène d'intérêt. Le transgène est ensuite reformé dans la cellule soit par recombinaison « tête à queue » des séquences ITR (Figure 6A), soit par recombinaison homologue d'une séquence centrale (Figure 6B) (Duan *et al.*, 2000) ;
- la technique *oversize AAV*, par insertion d'un gène > 4,7 kb, qui sera tronqué lors de la réplication en cellule de production, puis réassemblé de manière complémentaire lors de l'infection de la cellule cible (Figure 6C) (Dong *et al.*, 2010).

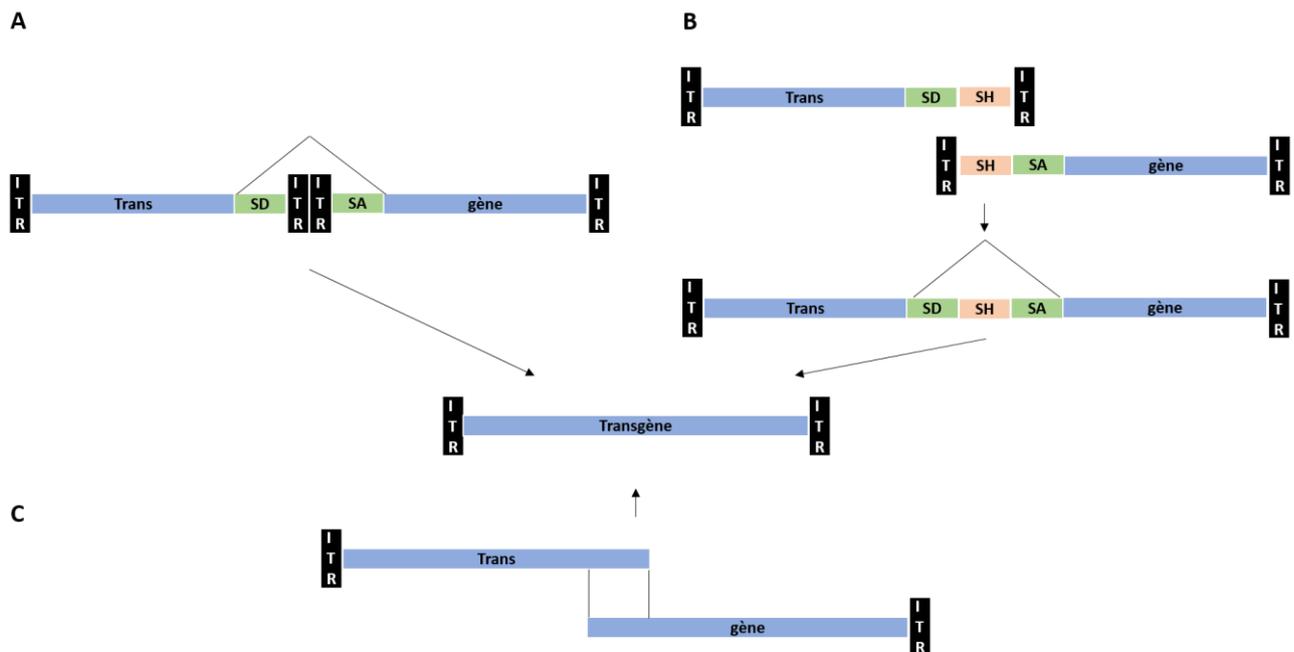


Figure 6 : Représentation des technologies *dual vector* et *oversize*

Dual vector avec recombinaison (A) tête à queue ou (B) par région centrale homologue, et (C) *oversize*. SA : site accepteur d'épissage, SD : site donneur d'épissage, SH : séquence homologue.

2.2.2.2. Les vecteurs non viraux

Les vecteurs non viraux ont été développés à partir des années 1980, avant l'avènement des vecteurs viraux, et continuent d'être améliorés dans le but de dépasser les trois principales limitations des vecteurs viraux (Ibraheem *et al.*, 2014) qui sont : (i) la difficulté et le coût de production en grande quantité, (ii) la limite de taille du gène pouvant être transporté par le vecteur et surtout (iii) le risque de réponse immune contre le vecteur, pouvant être fatale dans certains cas (Stolberg, 1999).

Les vecteurs non viraux sont classés en deux groupes, selon le type de méthodes de transfection :

- Les méthodes physiques, transfectant principalement de l'ADN « nu » sous forme de plasmide, et regroupant l'électroporation (électro-perméabilisation ou transfert de gènes par pulsion électrique) utilisé pour la première fois en 1982 (Neumann *et al.*, 1982), la biolistique ou *gene gun*, utilisant la projection à grande vitesse de microbilles de métaux lourds (or, argent ou tungsten) enrobées d'ADN et utilisé pour la première fois en 1987 (Klein *et al.*, 1987), la sonoporation ou transfert de gènes

par ultrasons utilisée à partir de 1996 (Kim *et al.*, 1996), et l'injection hydrodynamique, consistant à l'injection intraveineuse rapide d'un grand volume de solution saline contenant de l'ADN (Budker *et al.*, 1996).

- Les méthodes chimiques, qui « habillent » l'ADN en masquant les charges négatives, en le compactant pour en réduire la taille, ou en le protégeant de la dégradation par les nucléases. Pour cela, on utilisera des lipides ou polymères cationiques, formant des complexes chargés positivement, des techniques d'encapsulation par des nanoparticule (de silices, de carbone ou d'oxyde de fer) ou par formation de micelles et de structures liposomales, ou encore la technique d'adsorption d'ADN, combinant les deux précédentes (Ibraheem *et al.*, 2014).

Bien que ces méthodes présentent des avantages par rapport aux vecteurs viraux, notamment en termes de sécurité pour le patient, elles présentent généralement une plus faible efficacité de transfert, et ne sont pas toutes utilisables *in vivo* chez l'Homme (Suda et Liu, 2007, 2015). De plus, les premiers plasmides, conçus à partir de plasmides bactériens, pouvaient conduire à des réactions immunes innées, par stimulation du *toll-like receptor 9* par les nombreux dinucléotides CpG présents dans la séquence d'ADN. L'utilisation de plasmide avec un nombre de CpG réduit voir nul (Y. Takahashi *et al.*, 2012), ou encore de plasmide « *mini-circle* » excluant la majorité des gènes bactériens par utilisation du système Cre-Lox (Darquet *et al.*, 1997) contribua à améliorer la tolérance mais aussi l'efficacité de ces vecteurs.

Une autre limitation à l'usage des vecteurs non-viraux était l'absence d'intégration du transgène au génome, conduisant à une expression seulement transitoire par dégradation des épisomes ou par leur dilution lors des divisions cellulaires. Plusieurs techniques furent développées pour dépasser cette limite, en rendant peu à peu ces vecteurs potentiellement intégratifs, et cela de manière de plus en plus ciblée.

L'utilisation de séquences d'ancrage à ADN [*Scaffold matrix attachment region* (S/MAR)], dérivées des séquences permettant la fixation des chromosomes à la paroi du noyau, a débuté à la fin des années 1990. Cette technique permit pour la première fois d'obtenir une expression stable et prolongée d'un transgène sans utiliser de vecteur viral (Piechaczek *et al.*, 1999). Les vecteurs pEPI, premiers vecteurs porteurs de cette technologie

rendant possible une expression stable du transgène, présentent néanmoins une limitation importante au niveau de la phase de production, due au faible taux de persistance épisomale chez les cellules transfectées (0,5-5%). Plusieurs améliorations ont optimisé l'utilisation de cette technologie : les vecteurs pMARS, chez lesquels la séquence de fixation était remplacée par une séquence plus courte mais de plus haute affinité, les vecteurs pEPito, présentant une réduction de sa taille par retrait de certaines séquences de transcriptions ainsi que de 60% des séquences CpG, les vecteur pEPI *mini-circle*, association des deux techniques, ou encore le pEPI-Tet On, associant un vecteur pEPI avec un système Tet-On permettant une expression inductible du transgène (Argyros *et al.*, 2011).

Certaines équipes s'intéressèrent aux transposons à ADN, séquences d'ADN capables de se déplacer par un mécanisme « couper-coller » dans un génome, par l'action de la transposase (Wicker *et al.*, 2007). Les premiers couples transposon/transposase actifs ont été obtenus à la fin du XXème siècles par rétro-ingénierie à partir de différentes espèces (Ivics *et al.*, 1997) puis furent progressivement améliorés pour être appliqués en thérapie génique (Tipanee *et al.*, 2017). Trois familles de transposons sont aujourd'hui principalement utilisés : les transposons de la famille *Sleeping beauty*, les transposons de la famille *PiggyBac* et enfin ceux de la famille *Tol2*. Si ces techniques ont permis d'atteindre l'objectif du transfert intégratif non viral de gènes, elles présentent le même effet délétère que les vecteurs viraux, à savoir d'intégrer la séquence d'ADN de manière aléatoire, pouvant conduire à des insertions mutationnelles.

Un autre mécanisme physiologique, ne présentant pas cet effet, fut transposé à l'analyse génétique, puis à la thérapie génique : la recombinaison d'ADN lors de la réparation de l'ADN. Deux mécanismes sont alors impliqués :

- la réparation par jonction non homologue, système de réparation de fidélité modérée pouvant conduire à des insertions/délétions de base et aboutir sur des mutations pertes de fonction,
- la réparation par recombinaison homologue, système de haute-fidélité mais pouvant, en cas de cassure à différents endroits simultanément, conduire à des insertions/délétions de grandes tailles, permettant l'insertion ou le remplacement de gène en présence d'une séquence d'ADN hétérologue (Ciccia et Elledge, 2010).

Plusieurs technologies furent développées, débutant par l'utilisation d'endonucléases de restriction dans le traitement de maladies mitochondriales (Tanaka *et al.*, 2002) puis d'endonucléase plus précise, les méganucléases, ciblant des sites de reconnaissances de grandes tailles (12-40 pb) les rendant très spécifiques (Marcaida *et al.*, 2010). Leur manque de maniabilité dans le choix de la séquence cible limite cependant leur utilisation, et la construction de nucléases artificielles modulables permit un bond en avant dans les applications de la thérapie génique, avec le développement de la correction génique (*Genome editing*). Trois technologies sont principalement utilisées à ce jour (Figure 7) :

- Les nucléases à doigt de zinc (ZFN), qui associe une sous-unité de reconnaissance et de liaison à l'ADN dérivée des facteurs de transcription, la protéine en doigt de zinc, à une nucléase (initialement *FokI*). Cette association permet, après dimérisation de la nucléase, la coupure double brin de l'ADN. La maniabilité de cette nucléase provient de la possibilité de sélectionner de 3 à 6 acides aminés (AA), correspondant à une séquence de 9 à 18 acides nucléiques. L'hétérodimérisation de la ZFN augmente encore sa spécificité, permettant la reconnaissance d'une séquence de 18 à 36 pb (Urnov *et al.*, 2010). La principale difficulté d'utilisation de la ZFN est la conception de l'hétérodimère, passant par le ciblage de deux séquences inversement orientées et correctement espacées pour permettre l'action de la nucléase (Guha et Edgell, 2017).

- Les nucléases associées à des protéines agissant comme des activateurs de transcription (TALEN), associant une nucléase à une sous-unité de reconnaissance constituée d'un domaine central de liaison à l'ADN porteur de séquences répétées (15 à 18 fois) de 33-35 AA, dont la spécificité de fixation à l'ADN est encodée dans des AA hypervariables (Mussolino et Cathomen, 2012). Le principal avantage de la TALEN, comparée avec la ZFN, est sa plus grande spécificité de reconnaissance, due à la reconnaissance par chaque répétition de seulement une base d'ADN, contrairement au ZFN dont la reconnaissance se fait par codon. Cependant, cet avantage est contrebalancé par son principal défaut, sa taille (environ 5 kb par monomère), posant des difficultés de vectorisation (Guha et Edgell, 2017).

- La technologie CRISPR (*Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats*), est un complexe protéique utilisant un guide d'ARN (ARNg) de 17 à 20 acides nucléiques pour cibler spécifiquement une séquence d'ADN, et associée à l'endonucléase Cas 9. Contrairement aux technologies ZFN et TALEN, la modification de la séquence de reconnaissance ne nécessite pas de transformation protéique complexe, et la construction d'un nouveau guide ARNg peut être rapide (3-4 jours) (Liang *et al.*, 2017). Cependant, la liaison ARNg-ADN tolère certaines incompatibilités, pouvant être à l'origine d'action en dehors de la zone cible, et conduire à des mutations délétères (Zhang *et al.*, 2015).

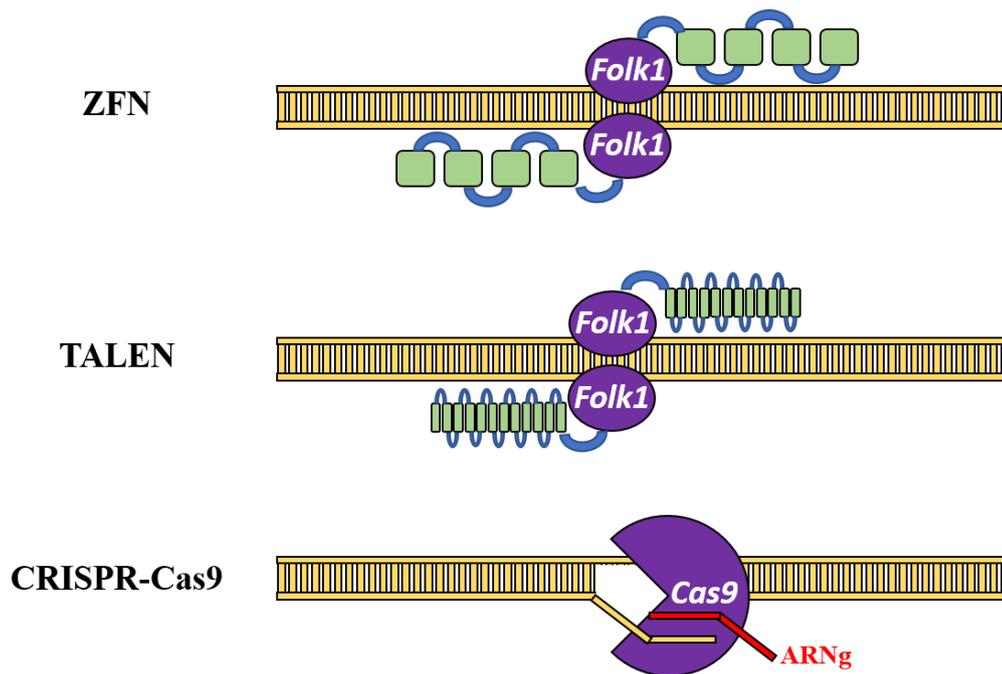


Figure 7 : Représentation des trois principales techniques de *genome editing*

Si la correction génique a surtout visé la réparation ou le remplacement de gène défectueux, permettant une reprise de l'expression de ces gènes, ces techniques n'ont été que peu utilisées pour diminuer l'expression d'un gène, dans le cas de maladie toxique par gain de fonction. Dans cet objectif, différentes équipes s'intéressèrent aux ARN interférents (ARNi), connus pour réguler négativement la synthèse de protéines par inhibition et/ou dégradation de l'ARNm cible, et observés dans différents mécanismes physiologiques (développement, réponse anti-virale, inhibition des transposons...) (Fischer, 2015). Leur utilisation, d'abord par une expression transitoire sous forme de petits ARN interférents (*small-interfering* ou *siRNA*) puis de manière persistante sous forme de microARN (*miRNA*) artificiels transcrits à partir d'un plasmide, permit d'obtenir des résultats prometteurs dans

des maladies génétiques congénitales (Keeler *et al.*, 2017), mais aussi dans des maladies acquises, notamment dans le traitement de cancers (Chen *et al.*, 2018).

L'ensemble de ces technologies, initialement développées pour l'amélioration des vecteurs non viraux, s'est progressivement étendue aux vecteurs viraux, à la fois pour des thérapies géniques *in vivo* et *ex vivo*.

2.2.3. Application et développement clinique :

Les applications cliniques de la thérapie génique peuvent être classées de différentes manières, selon le type de maladie traitée (monogénique, congénitale ou acquise), selon le type de modification génique apportée (réparation, addition, correction d'un gène, ou encore altération de son expression), ou encore selon la stratégie de modification génique (*in vivo* ou *ex vivo*).

2.2.3.1. Thérapie génique *in vivo*

L'application de la thérapie génique directement *in vivo* permet de s'affranchir d'un certain nombre d'étapes réglementaires et pratiques limitantes, notamment du point de vue de la sécurité extrinsèque du traitement (risque de contamination, de dégradation...). Elle n'en reste pas moins ardue, et les difficultés identifiées par Friedmann et Roblin il y a plus de 45 ans restent les mêmes aujourd'hui (Friedmann et Roblin, 1972). Quatre organes ont principalement été ciblés par ces thérapeutiques (le foie, les muscles, les yeux, et le système nerveux central) avec plusieurs essais cliniques ayant conduit à des autorisations de mise sur le marché (AMM), à la fois par la FDA et l'agence européenne du médicament (EMA) (Dunbar *et al.*, 2018).

L'utilisation de vecteurs AAV a notamment permis d'obtenir des résultats importants dans le traitement de maladies monogéniques, telles que le déficit en $\alpha 1$ anti-trypsine, l'hémophilie A et B, le déficit en lipoprotéine lipase, conduisant à la commercialisation du Glybera® en 2012 en Europe, ou encore dans la dystrophie rétinienne, avec l'autorisation de commercialisation du Luxturna® par la FDA fin 2017 (Ginn *et al.*, 2018).

2.2.3.2. Thérapie génique *ex vivo*

Le succès de la greffe de HSC a conduit à l'utilisation de ces cellules, de manière autologue, comme cible *ex vivo* de transfert de gène, et aboutit aux premières victoires de la thérapie génique, dans le traitement des déficits immunitaires liés à l'X dans les années 90, mais aussi aux premiers revers, avec l'apparition de leucémie chez plusieurs patients traités. Les améliorations apportées aux rétrovirus et aux lentivirus permirent de limiter ces complications et d'optimiser l'efficacité de ces HSC génétiquement modifiées, avec des résultats encourageants dans un certain nombre de maladies monogéniques, tel que la β -thalassémie ou la drépanocytose. Outre les HSC, de nombreuses cellules souches ou différenciées, habituellement utilisées en thérapie cellulaire (myoblaste, MSC, chondrocytes, cellules rétinienne...), furent la cible de ces transferts de gènes, avant leur ré-administration.

La thérapie génique *ex vivo* se développa particulièrement dans le domaine de l'oncologie. Comme nous l'avons vu, la découverte d'un effet anti-tumoral porté par les lymphocytes T lors de la greffe de moelle osseuse, conduisit au développement de thérapies cellulaires basées sur ces cellules (DLI, TIL). La difficulté d'isolement des TIL, spécifiques de la tumeur, conduisit à l'idée de modifier *ex vivo* les lymphocytes du patient, en remplaçant le récepteur T (TCR) par un autre, spécifique de la tumeur, générant des cellules T à TCR modifié (*TCR T cells*), voir par un récepteur encore plus spécifique, associant le domaine de reconnaissance d'un anticorps à la partie activatrice d'un TCR, soit un récepteur chimérique spécifique d'un antigène (CAR). L'invention des lymphocytes T CAR (*CAR T cells*) révolutionna à partir de 2012 la prise en charge des hémopathies malignes, avec la commercialisation aux Etats-Unis de deux *CAR T Cell* anti-CD19, le Kymriah[®] et le Yescarta[®], et continue aujourd'hui son développement par l'amélioration de son efficacité, la diversification de ses cibles ainsi que l'élargissement de ses indications. Elle déboucha récemment sur l'application du concept de CAR à d'autres types cellulaires, tel que les cellules *Natural killer* ou les cellules *cytokine-induced killer* dans le traitement des cancers, mais aussi aux lymphocytes T régulateurs dans le traitement de maladie auto-immune (Saudemont *et al.*, 2018). Ce concept inspira également une approche visant à induire une tolérance immune dans le traitement de ces maladies auto-immunes, par l'utilisation de lymphocytes T porteurs d'un récepteur chimérique aux auto-anticorps, conduisant à une cytotoxicité dirigée contre les cellules immunitaires auto-réactives.

Enfin, l'utilisation du *genome editing*, avec plusieurs essais cliniques notamment dans le traitement des infections par le VIH, passant par l'utilisation de la ZFN, et dans certains cancers solides, avec la technologie CRISPR-Cas9, a permis de démontrer le potentiel thérapeutique de ces techniques (Ginn *et al.*, 2018). Une autre innovation dans le monde de la cancérologie est l'utilisation et la commercialisation de virus oncolytiques avec l'approbation par la FDA de l'Imlygic, virus de l'Herpès simplex recombinant, dans le traitement du mélanome (Bayan *et al.*, 2018).

Le développement de plus en plus rapide de nouvelles technologies de thérapie génique, et leurs associations à des thérapies cellulaires elles aussi en cours d'investigation, conduit à un développement clinique soutenu. L'approche basée sur l'évaluation du risque, seule approche possible dans le cas de ces thérapies innovantes, fait face à ses propres limites, avec un manque de recul de plus en plus handicapant au fur et à mesure des avancées technologiques. Il convient donc d'encadrer et de réglementer ces produits de santé complexes, sans pour autant empêcher la recherche, l'évaluation clinique et l'accès des patients à ces traitements.

3. Cadre réglementaire des médicaments de thérapie innovante

Depuis le début du XXIème siècle et les premiers développements cliniques des thérapies innovantes dans le monde, notamment de la thérapie génique, les différents pays investigateurs de ces thérapeutiques mirent en place un cadre réglementaire plus ou moins strict, visant à la fois à promouvoir, au travers de mesures incitatives, ce développement, mais aussi à assurer la sécurité des patients, face à des risques souvent imprévisibles et potentiellement mortels.

3.1. Classification et aides au développement précoce : cadre légal et bonnes pratiques

L'une des premières étapes du développement clinique des thérapies innovantes a été de les définir, légalement mais aussi au travers d'une classification généralement rigoureuse. Cette dernière, en étant réalisée le plus tôt possible dans le processus de développement, permet de savoir quel chemin réglementaire suivre.

3.1.1. Union Européenne

En Europe, le statut et les définitions des médicaments de thérapies innovantes (MTI) ont été instaurés par deux textes :

- la directive 2003/63/CE, modifiant la directive 2001/83/CE en y ajoutant la notion de MTI et en les classant en (i) thérapies géniques, correspondant à tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant, par l'utilisation d'un vecteur viral ou non-viral, au transfert d'un gène (prophylactique, diagnostique ou thérapeutique), *in vivo* ou *ex vivo*, vers des cellules humaines ou animales, et à son expression consécutive *in vivo* ; et en (ii) thérapies cellulaires somatiques, correspondant à des cellules vivantes somatiques autologues, allogéniques ou xénogéniques dont les caractéristiques ont été sensiblement modifiées (expansion, sélection ou activation *ex vivo*, ou association à un dispositif médical) pour obtenir un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif s'exerçant par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques en vue de son utilisation chez l'Homme (Directive 2003/63/CE).

- le règlement (CE) n°1394/2007, imposant légalement le statut de MTI et complétant les définitions par l'ajout (i) des produits issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, constitués de cellules ou tissus d'origine humaine et/ou animale, viable ou non viable, mais également de substances supplémentaires (produits cellulaires, biomolécules, biomatériaux, substances chimiques, supports ou matrices), et présentés comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain et (ii) des médicaments combinés de thérapie innovante, combinant une partie cellulaire ou tissulaire viable, ou non viable mais susceptible d'avoir une action considérée comme essentielle, et une partie intégrant un ou plusieurs dispositifs médicaux, répondant à la directive 93/42/CE, ou dispositifs médicaux implantables actifs, au sens de la directive 90/385/CE (Règlement (CE) n° 1394/2007).

Ces définitions excluent des MTI une partie des thérapies cellulaires, qui ne subissent pas de modifications substantielles (liste des manipulations substantielles à l'annexe 1 du règlement 1394/2007) et sont utilisées de manière homologue, c'est-à-dire pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et le donneur. En France, elles sont classées en tant que produit de thérapie cellulaire (PTC), avec un statut réglementaire différent des MTI.

De plus, afin de permettre le développement académique de MTI et l'accès des patients à ces traitements dans des maladies rares, l'Europe instaura une exemption hospitalière, alternative à la procédure centralisée (Directive 2003/63/CE). Cette notion permet aux états membres de produire et d'administrer, au sein d'un même état, des MTI préparés ponctuellement et en faible quantité, répondant aux critères de qualité et de sécurité requis mais dont le caractère ponctuel ou personnalisé au patient empêche le recueil de données suffisantes à une demande d'AMM. Ces MTI sont prescrits et administrés sous la responsabilité d'un médecin et produits au sein d'un même centre hospitalier, et ne peuvent être exportés. La notion d'exemption hospitalière fut transposée en droit national sous le terme de MTI préparés ponctuellement (MTI-PP) en France par la loi n°2011-302 et la loi n°2016-41, en Allemagne par l'acte d'amendement du *Medicinal Products Act* du 17 Juillet 2009, au Royaume-Uni par le règlement 2010 n° 1882, et en Espagne par le décret royal 477/2014. Si la notion reste la même, un certain nombre de différences existent, notamment sur la définition de « préparation ponctuelle », qui est difficilement chiffrable, sur les

données pré-requises, ou encore sur sa durée d'autorisation (Tableau 2). Deux cas particuliers existent : le statut de médicament « spécial » au Royaume-Uni, permettant, sous certaines conditions, l'importation/exportation de MTI-PP, et l'accréditation à l'usage de MTI-PP des hôpitaux en Espagne, en plus de l'autorisation du fabricant (Lucas-Samuel *et al.*, 2015).

	France	Allemagne	Royaume-Uni	Espagne
Transposition	loi n°2011-302 loi n°2016-41	<i>Medicinal products Act</i> (Chapitre I section 4b)	Règlement 2010 n°1882 <i>Guidance on "non routine"</i>	Décret royal 477/2014
Terminologie	MTI- préparé ponctuellement (PP)	MTI "non routinier"	MTI "non routinier" + "Spécial"	MTI-préparé occasionnellement
Définition	Tel que définie dans le règlement n°1394/2007 : préparé ponctuellement selon des normes de qualité spécifiques, et administrés de façon nominative, dans un hôpital au sein d'un même état, sous la responsabilité d'un médecin.	Préparation en faible quantité, basée sur une routine de production contenant des variations médicalement justifiées pour un patient précis, ou ayant une production insuffisante pour générer des données nécessaires aux autorisations.	<u>Non routinier</u> : Préparation en faible quantité et fréquence, de manière sporadique, ou avec une procédure de production toujours en évolution. <u>Spécial</u> : Possibilité d'importation et d'exportation sous certaines conditions	Tel que définie dans le règlement n°1394/2007 : préparé ponctuellement selon des normes de qualité spécifiques, et administrés de façon nominative, dans un hôpital au sein d'un même état, sous la responsabilité d'un médecin.
Application	Statut équivalent aux autres médicaments, après un essai clinique.	Statut en parallèle à un essai clinique ou à une demande d'AMM.	Ne s'applique pas à un MTI ayant une AMM ou à un MTI en cours d'essai clinique	Statut après démonstration de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité par des données non cliniques et cliniques.
Accréditation Fabrication Administration	Fabricant NA	Fabricant NA	Fabricant NA	Fabricant Hôpital
Durée	Pas de limitation de durée	Pas de limitation de durée	Non limité, dépendant de l'évolution de la production	Autorisation initiale pour 3 ans, prolongeable pour 5 ans.

Tableau 2 : Comparaison de l'application de l'exemption hospitalière en droit national.

Les MTI étant des produits hautement complexes, autant dans leur fonctionnement que dans leur production, le règlement 1394/2007 instaura un comité des thérapies innovantes (CAT), dont la principale mission est de répondre aux requêtes de classification de MTI soumises par les développeurs. Mis en place en 2009, ce comité a, à ce jour, répondu à près de 300 demandes de classification. Le CAT joue aussi un rôle important dans la rédaction de guide de bonne pratique de fabrication (BPF), clinique (BPC) et de suivi et gestion des risques (BPSGR) spécifiques des MTI, qui doivent être prises en compte et sont évaluées lors des différentes étapes du développement clinique (autorisation d'essai clinique, AMM). Enfin, le CAT est évaluateur dans la procédure de certification des données non-cliniques et cliniques, procédure incitative propre aux MTI qui vise à aider les petites et moyennes entreprises (PME) ainsi que les unités de recherche académique durant le développement précoce (phase préclinique) de ces médicaments. Cette procédure, prévue par le règlement

n°1394/2007, fut mis en œuvre par le règlement n°668/2009. D'autres mesures incitatives et d'aide aux PME furent instaurées en Europe, notamment la réduction de certains frais (demande de classification, de certification...) et un accompagnement plus soutenu, à la fois scientifique et légal, par l'*Innovative task force*.

Enfin, en plus de ces différents textes, des réglementations complémentaires peuvent impacter certains MTI, en fonction de l'implication d'organismes génétiquement modifiés (OGM) (directive 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement), ou de la désignation du MTI en tant que médicament « orphelin » (Règlement n°141/2000 établissant les critères de désignation d'un médicament orphelin).

3.1.2. Etats-Unis

Comme en Europe, les Etats-Unis ont séparé dès 1997 :

- les produits de thérapies cellulaires ou tissulaires, soumis à des manipulations minimales (non substantielles), utilisés de manière homologue à leurs fonctions initiales, sans effet systémique ou dépendant d'une activité métabolique, et transplantés de manière autologue ou allogénique chez un parent du 1^{er} degré. Ces produits sont définis en tant qu'HCT/P (*Human Cell, Tissue, and cellular and tissue-based Product*) par la partie 1271 du titre 21 du code réglementaire fédéral (CFR) (21 CFR 1271) et régulés par la section 361 du code de santé publique (PHSA). Ils ne nécessitent pas d'AMM, mais un enregistrement auprès de la FDA. Une exception existe pour certains produits de thérapie cellulaire substantiellement manipulés et utilisés de manière non homologue qui, s'ils sont extraits et ré-administrés au même patient au cours de la même procédure chirurgicale, peuvent être utilisés sans essais cliniques ni AMM (21 CFR 1271.15).

- les produits de thérapies géniques et ceux de thérapies cellulaires ou tissulaires qui ne répondent pas aux critères d'HCT/P, correspondant aux MTI, sont soumis à la même réglementation que les autres produits biologiques, qui sont régulés par la section 351 du PHSA. Ils doivent obligatoirement passer par l'approbation et la réalisation d'essais cliniques, ainsi que par l'autorisation de mise sur le marché spécifique des produits biologiques (*Biologics License Application (BLA)*).

La classification de ces produits est faite par le centre d'évaluation et de recherche des produits biologiques (CBER), sous-comité de la FDA (Bailey *et al.*, 2015). Comme nous le verrons plus loin, le CBER joue un rôle important dans l'évaluation des demandes d'essais cliniques et de mise sur le marché, mais aussi dans la publication de guides de bonnes pratiques, principalement destinés aux industriels et aux sponsors. Ces guides, spécifiques des thérapies cellulaires et géniques, commencèrent à être publiés dès la fin des années 90, et évoluèrent au fur et à mesure des découvertes et développement cliniques de ces traitements, vers des sujets de plus en plus ciblés.

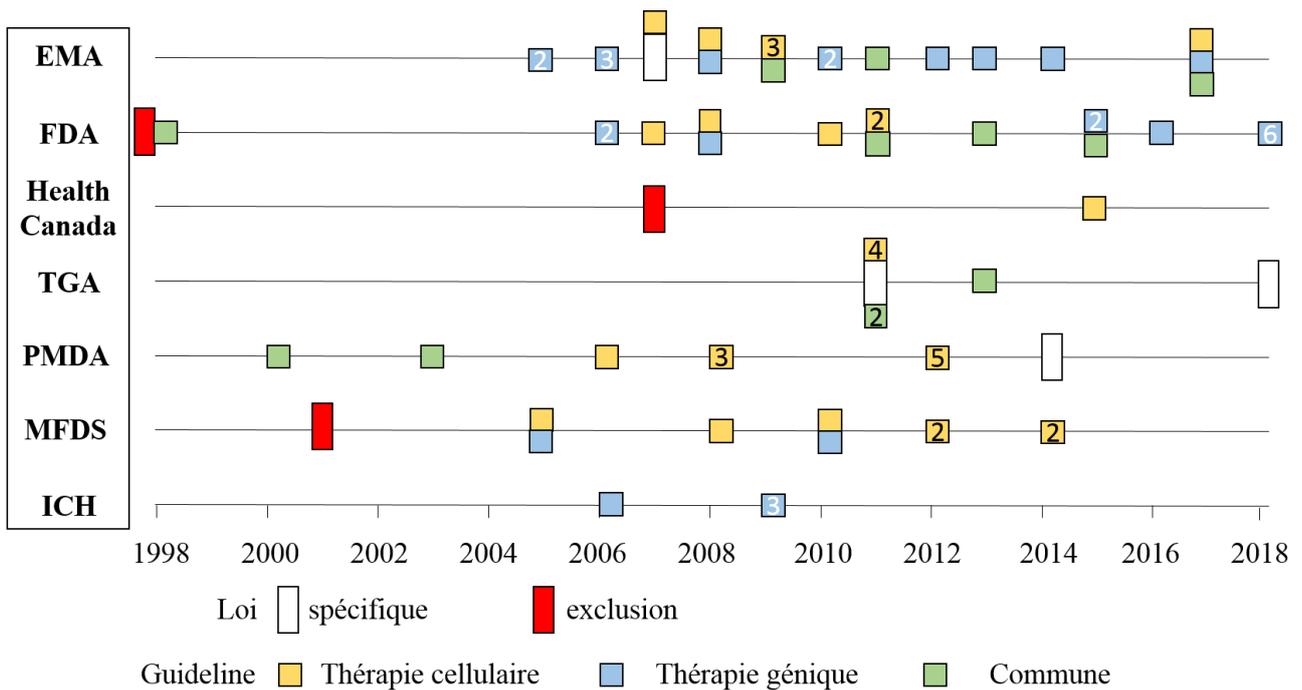


Figure 8 : Historique de publications des lois et des *guidelines* spécifiques des thérapies innovantes par les différentes instances de santé dans le monde
 Représentation des lois (rectangles) et des *guidelines* (carré) avec le nombre publié une même année (Récapitulatif des *guidelines* en annexe 1).

3.1.3. Canada

Au Canada, les thérapies innovantes sont sous la responsabilité de la direction des produits biologiques et des thérapies géniques (BGTD), qui se subdivise en centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et des biothérapies (CERB), responsable à la fois de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire, et en centre d'évaluation des produits biologiques (CBE), qui partage la responsabilité des thérapies cellulaires (Ridgway *et al.*, 2015). Comme aux Etats-Unis, les thérapies innovantes sont considérés comme des produits biologiques, mais au Canada la réglementation diffère de celle des médicaments d'origine

« chimique » uniquement sur les normes de qualités attendues des produits biologique, spécifiées dans la partie 4 de la *Food and Drug Regulation* (FDR).

Comme dans les autres pays vus précédemment, le Canada sépare les thérapies cellulaires en deux types : les thérapies cellulaires répondant au statut de produit biologique, et règlementées par le FDR, et celles considérées, par des critères quasiment identiques aux autres pays, comme des PTC et répondant à la réglementation des cellules, tissus et organes pour transplantation (CTOR) instaurée en 2007. La seule différence est que l'usage autologue de ces PTC les exclue du CTOR, et les soumet à la FDR (Branch, 2015). Cependant, elles profitent généralement d'un équivalent de l'exemption hospitalière, les conditions « au lit du patient », les exemptant aussi de cette réglementation.

Enfin, contrairement aux Etats-Unis ou à l'Union Européenne, le Canada n'a publié qu'un seul guide de bonne pratique spécifique aux thérapies cellulaires, et se base sur les recommandations internationales de l'ICH, à la rédaction desquelles il participe, ou sur celles publiées par la FDA ou l'EMA.

3.1.4. Australie

Depuis 2011, l'Australie a instauré un statut réglementaire spécifique pour les thérapies innovantes, sous le terme de *Biologicals*, correspondant à tout produit fabriqué à partir ou contenant des cellules ou tissus humains, et utilisé dans le traitement ou le diagnostic de maladies ou lésions (*Australian regulatory guidelines for biologicals*, 2011). Avant la mise en place de ce cadre réglementaire, les produits de thérapie cellulaire et tissulaire n'étaient soit, pas règlementés en tant que produit de santé par la *Therapeutic Goods Administration* (TGA), par exclusion ou exemption, et répondaient à un statut de produit de greffe, soit, règlementés en tant que médicament, sans réglementation ou guides de bonnes pratiques spécifiques. Ces derniers changèrent de statut, et furent classés en 4 groupes de risques, selon l'importance des modifications subies par le produit : classe 1, n'ayant subi aucune modification (aucun produit dans ce groupe), classe 2 à faible risque, modification non substantielle et utilisation homologue, classe 3 à risque moyen, modification substantielle et/ou utilisation non homologue, et classe 4 à haut risque, modification substantielle ayant conduit à un changement artificiel des propriétés intrinsèques biochimique, physiologique ou immunologique du produit (thérapie génique, cellules souches induites). Cette

classification est faite par l'investigateur qui peut demander une confirmation à la TGA en cas de doute. La réglementation de 2011 mit aussi en place un certain nombre de guides de bonnes pratiques, concernant la provenance des tissus, les BPC et les BPF, mais aussi spécifiques à l'utilisation de certains tissus.

En juillet 2018, suite à l'utilisation de thérapies cellulaires autologues à base de cellules souches pour un usage non homologué par de nombreuses cliniques privées, la TGA modifia la réglementation de 2011 vis-à-vis des produits exclus ou exempts (TGA, 2017). En effet, ces produits, prélevés et préparés à partir de cellules ou de tissus frais sans modification substantielle, puis administrés au cours d'une même procédure de manière non homologué, sortaient de la réglementation, conduisant à leur utilisation par des cliniques privées dans le traitement de maladies musculo-rhumatismales, sans que leur efficacité ou sécurité ne soit prouvées. L'amendement de juillet 2018 modifia leur statut, limitant l'utilisation de ces thérapies à un usage hospitalier réglementé, proche de l'exemption hospitalière européenne. Cette exception de la « même procédure chirurgicale » a conduit au même problème d'utilisation de thérapies cellulaires non prouvées aux Etats-Unis et au Canada, et bien que la FDA se soit prononcée contre ces procédures (FDA, 2017), aucune législation n'a, à ce jour, été instaurée.

3.1.5. Japon

Au Japon, les thérapies innovantes sont sous la responsabilité du ministère de la santé (MHLW), délivrant les AMM et principal responsable de la sécurité sanitaire, et de l'agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMDA), responsable de l'application des diverses réglementations et recommandations en matière de santé. Au sein de la PMDA, le bureau des produits de thérapies cellulaires et tissulaires (OCTP) est directement responsable de la réglementation des thérapies innovantes (Maeda *et al.*, 2015).

Jusqu'en 2014, les thérapies innovantes étaient réglementés comme des produits de santé classiques, nécessitant pour leur commercialisation à grande échelle une AMM, délivrée après démonstration de leur efficacité et sécurité clinique au travers d'essais cliniques et se basant sur des bonnes pratiques communes aux autres produits de santé. Cette réglementation n'encadrerait pas cependant la recherche clinique académique, ne visant pas la commercialisation mais l'amélioration des connaissances, notamment dans les maladies

rare. En 2013, le Japon vota une loi, instaurant à partir de novembre 2014 deux nouvelles réglementations :

- l'acte sur les produits pharmaceutiques, dispositifs médicaux et autres thérapeutiques (PMD), visant à la réglementation des médicaments en vue de leur commercialisation, avec un chapitre propre aux thérapies innovantes;
- l'acte sur la sécurité de la médecine régénérative (RM), visant à la réglementation de la recherche clinique académique, sans objectif de commercialisation.

Les thérapies innovantes sont séparés en 3 catégories : la thérapie cellulaire, la thérapie génique *ex-vivo* et la thérapie génique *in-vivo*. Cette dernière, même lors de pratique de recherche clinique académique, est réglementée par l'acte PMD et non l'acte RM, comme les autres groupes de MTI. De plus, les produits sanguins, cellules souches hématopoïétiques, cellules et tissus pour transplantation homologue ou pour médecine reproductive ne sont pas soumises à la réglementation de l'acte RM.

En plus de ces réglementations, cette loi révisa et instaura un grand nombre de guide de bonnes pratiques, notamment les BPF, BPC, et BPSGR, ainsi que des bonnes pratiques plus spécifiques de certains types de thérapies innovantes.

3.1.6. Corée du sud

Les thérapies innovantes, ayant le statut de produit biologique depuis 2001, sont sous la responsabilité de 3 secteurs séparés du ministère de la santé (MFDS) : (i) le quartier général, responsable de l'approbation des essais cliniques, des AMM et de la surveillance post-AMM pour l'ensemble des produits de santé, (ii) l'institut national de la santé et de l'alimentation (NIFDS), en charge de l'évaluation des données précliniques et cliniques lors de la soumission d'une demande d'essai clinique ou d'AMM, et (iii) les agences régionales responsables de l'inspection des sites de productions .

Au niveau réglementaire, les produits biologiques dépendent de l'acte des affaires pharmaceutiques (PAA), instauré par la loi de sécurité des produits de santé, dont les détails d'application concernant l'évaluation, l'approbation et la gestion des produits biologiques sont décrits par différentes notification du MFDS et par différents guides de bonnes

pratiques, dont certains spécifiques des thérapies innovantes. Pour ces dernières, la plus importante est la notification de réglementation de l'évaluation et de l'autorisation des produits biologiques (RRABP), qui définit la thérapie génique et la thérapie cellulaire (Choi *et al.*, 2015).

Comme dans les autres pays vus précédemment, il existe certaines exceptions à cette réglementation, notamment pour les thérapies cellulaires. En effet, ces dernières sont classées en tant que produits biologiques selon deux critères : le niveau de manipulation (substantielle) et le lieu de production du produit (en dehors d'un institut médical). L'utilisation homologe ou non n'entre donc pas en question, et à partir du moment où une thérapie cellulaire manipulée de manière non substantielle est produite au sein d'un centre hospitalier, elle ne dépend alors pas de cette réglementation, et ne requièrent pas d'AMM. Cette distinction, proche de l'exemption hospitalière, permet le développement académique de produits de thérapie cellulaire personnalisée, non accessible à la commercialisation.

Le tableau 3 présente un récapitulatif des différents statuts réglementaires et classification des thérapies innovantes dans ces pays.

	Union Européenne	Etats-Unis	Canada	Australie	Japon	Corée du sud
Règlementation	Spécifique (1394/2007)	Exclusion (21 CFR 1271)	Exclusion (CTOR)	Spécifique (ARGB)	Spécifique (PMD acte)	Exclusion (PAA)
Statut	MTI	Produit biologique	Produit biologique	<i>Biologicals</i>	Médecine régénérative	Produit biologique
Classification	Par type (thérapie cellulaire, thérapie génique, ingénierie tissulaire, produits combinés)	Par type (thérapie cellulaire, thérapie génique, produits combinés)	Par type (thérapie cellulaire, thérapie génique, produits combinés)	Par risque (classe 1 à 4)	Par type (thérapie cellulaire, thérapie génique <i>ex-vivo</i> , thérapie génique <i>in-vivo</i>) Par risque (RM acte)	Par type (thérapie cellulaire, thérapie génique et thérapie tissulaire)
Exemption ou exclusion	- PTC - Exemption hospitalière	- « Même procédure chirurgicale »	- « Même procédure chirurgicale »	- PTC - « Même procédure chirurgicale hospitalière »	- PTC - RM acte	- Exemption hospitalière
Définition	- Thérapie cellulaire à manipulation minimale et usage homologue - Préparation ponctuelle	- Thérapie cellulaire à manipulation minimale prélevée et administrée de manière autologue au cours de la même procédure	- Thérapie cellulaire à manipulation minimale prélevée et administrée de manière autologue au cours de la même procédure	- Thérapie cellulaire à manipulation minimale prélevée et administrée de manière autologue au cours de la même procédure, au sein d'un hôpital	- Thérapie cellulaire à manipulation minimale et usage homologue - Recherche académique sans visée commerciale	- Thérapie cellulaire à manipulation minimale produite au sein d'un établissement de santé, peu importe l'usage homologue ou non.
Bonnes pratiques	EMA et ICH	FDA et ICH	ICH, EMA et FDA	TGA	PMDA	MFDS, ICH, EMA et FDA

Tableau 3 : récapitulatif du statut réglementaire et de la classification des thérapies innovantes.

3.2. Essais cliniques : Règlementation et déroulement

La règlementation des essais cliniques est un point très limitant dans le cas des thérapies innovantes, car elle se base généralement sur un système d'évaluation établie sur le risque, difficilement prévisible et évaluable de par le manque de recul sur leur usage clinique, et sur des BPC et BPF parfois communes aux autres médicaments.

3.2.1. Union Européenne

En Europe, cette règlementation a subi de nombreux changements afin de tendre vers une harmonisation entre les états membres. La directive 2001/20/CE, concernant le rapprochement des dispositions législatives en matière de bonnes pratiques cliniques, fut progressivement transposée dans les différents droits nationaux [en 2004 pour le Royaume-Uni (*The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004*), l'Espagne (*Real Decreto 223/2004*) et pour l'Allemagne (*Medicinal Products Act (Arzneimittelgesetz – AMG)*), et en 2006 pour la France (Arrêté du 27 avril 2006)]. Elle servi de base à l'élaboration des BPC, qui furent plus précisément décrites par la directive 2005/28/CE. Il faudra attendre 2009 pour voir la publication de BPC européennes spécifiques des MTI. La directive européenne des essais cliniques conduisit aussi à la création d'une base de données européenne des essais cliniques (EudraCT), première étape à la centralisation des essais cliniques (Directive 2001/20/CE). L'inscription d'un essai clinique à cette base de données, lui confèrent un numéro unique à travers l'Europe, et est la première étape officielle commune à l'ensemble des états membres, dans la demande d'autorisation d'essai clinique. La directive laissait cependant à chaque pays le soin d'évaluer et d'autoriser les essais cliniques réalisés en son sein. Malgré cette liberté, on retrouve un fonctionnement proche entre les états-membres :

- Une évaluation scientifique du dossier de demande d'essai clinique est réalisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France, par l'institut Paul Ehrlich (IPE), qui évalue les demandes d'essais cliniques de vaccins et de biothérapie en Allemagne, par l'agence de règlementation des médicaments et des produits de santé (MHRA) au Royaume-Uni et par l'agence espagnol du médicament et des produits de santé (AEMPS). Cette évaluation contrôle à la fois les données pré-cliniques, la qualité et la sécurité du traitement

investigué, ainsi que la méthodologie et le protocole de l'essai clinique, selon les directives européennes, les lois nationales, les BPF et les BPC. Dans les 4 pays précités, une évaluation scientifique d'essai clinique se déroule normalement en maximum 60 jours pour les médicaments dits « classiques », avec une réponse sur la validité du dossier dans les 10 jours suivants le dépôt et une première réponse dans les 30 jours, conduisant soit à l'approbation de l'essai clinique, soit à la soumission d'une demande d'information supplémentaire. Dans ce cas, le sponsor a 14 jours pour y répondre, et la réponse finale est rendue, au plus tard, 60 jours après le dépôt du dossier. Dans le cas des MTI, le délai de réponse est prolongé à 90 jours, renouvelable une fois en cas de besoin d'informations complémentaires ou de consultations de spécialistes du domaine d'étude, soit 180 jours. Ce délai est encore prolongé en cas de thérapie génique, avec un délai initial de 120 jours (récemment diminué à 90 jours en France par la loi Jardé), prolongeable de 90 jours. En cas de thérapie cellulaire xénogénique, aucun délai n'a été fixé.

- Une évaluation éthique est réalisée par un comité de protection des personnes (CPP) en France, un comité d'éthique universitaire, fédéral ou gouvernemental en Allemagne, un comité d'éthique de la recherche (REC) du service national d'éthique de la recherche (NRES) ou un comité consultatif de thérapie génique (GTAC) au Royaume-Uni, ou un comité d'éthique d'investigation clinique (CEIC) en Espagne. Cette évaluation a pour but la protection des patients et volontaires sains participant à l'essai, et vise à vérifier la conformité aux BPC et aux règles d'éthique. Le comité d'éthique n'est pas sélectionné de la même façon selon les pays : en France, le CPP de l'inter-région de l'investigateur était saisi, avant l'application de la loi Jardé instaurant un tirage au sort du CPP ; en Allemagne, le comité est sélectionné selon l'université de rattachement du sponsor ou l'état de rattachement si non universitaire ; au Royaume-Uni, le système de sélection du REC a été remplacé en 2014 par un système permettant de choisir son comité ; enfin en Espagne, le dossier est évalué par les comités régionaux de chaque site d'investigation. De même, le délai de réponse varie entre les pays, passant de 35 jours à 45-60 jours par l'application de la loi Jardé en France, en Allemagne un délai de validation de 10 jours et un délai de réponse de 60 jours sont appliqués, sauf en cas de thérapie génique (90 jours renouvelables), au Royaume-Uni, le délai est de 90 jours ou 180 jours en cas de consultation d'un spécialiste, et le décompte est stoppé en cas de

demande d'information supplémentaire au sponsor, enfin en Espagne, les CEIC bénéficient du même temps que l'AEMPS, soit 90 jours renouvelables.

- Une évaluation spécifique est réalisée pour les thérapies géniques, de par l'implication d'un OGM. Cette évaluation a pour but la classification de l'OGM, afin de connaître son impact environnemental et de santé publique, et de déterminer les mesures de confinement s'appliquant. En France, il est réalisé par le Haut Conseil de Biotechnologie, en Allemagne par l'IPE et l'office fédéral de protection des consommateurs et de sécurité alimentaire, au Royaume-Uni par le département de l'environnement conjointement avec les autorités de santé locale, et en Espagne par le ministère de l'environnement. Cette évaluation varie selon deux critères : le type de gestion national des OGM (libération délibérée, selon la directive 2001/18/CE, ou utilisation contenue, selon la directive 2009/41/CE) et si cette évaluation est simultanée ou séquentielle avec les autres évaluations, conduisant à une augmentation importante de la durée d'autorisation pour les essais cliniques de thérapie génique.

En plus de ces évaluations, une demande auprès du service de santé national du Royaume-Uni doit être soumise en cas d'implication d'une structure, de personnel ou de patients qui y sont attachés.

En parallèle des autorisations d'essais cliniques nationaux, la directive 2001/20/CE instaura en 2004 un système de procédure centralisée d'autorisation des essais cliniques internationaux entre différents états membres, la procédure d'harmonisation volontaire (VHP). Cette procédure fut coordonnée par le groupe de facilitation des essais cliniques (CTFG) nouvellement créé, et avait pour objectif d'harmoniser et de réduire les durées des procédures d'autorisation nationales. La VHP se déroule en 3 phases : (i) une prophase de validation du dossier et de vérification de l'accord des états membres pour cette procédure, d'une durée maximale de 5 jours, (ii) une phase d'évaluation par chaque état membre, avec un premier point à 30 jours conduisant soit à l'acceptation de la demande, soit à une demande de modification ou d'information pouvant prolonger cette phase de 30 jours, et (iii) une dernière phase d'autorisation formelle de l'essai clinique dans chaque état membre, limitée à 10 jours. A cette première version de la VHP s'ajoutèrent trois autres versions au cours des années suivantes, réduisant les phases préliminaires, incluant des procédures raccourcies

pour les amendements substantiels, permettant l'ajout d'un état membre après autorisation, ou encore la désignation pour chaque essai d'un état membre de référence. Ce dernier est alors porteur du dossier et reprend progressivement la responsabilité du CTFG. Outre une accélération de la procédure d'autorisation, la VHP permet aussi le développement progressif d'une gestion centralisée des essais cliniques européens, servant de phase d'essai à l'application du règlement européen n°536/2014. En effet, la VHP prouva la possibilité de réduire la durée d'autorisation des essais cliniques internationaux, et ce, de manière plus efficace que la directive 2001/20/CE. La limitation de cette dernière est due aux différences d'applications dans chaque état membre, conduisant à une augmentation de la durée d'autorisation d'essais cliniques dans de nombreux pays [90% d'augmentation, moyenne à 152 jours (Commission Européenne, 2012)], et à l'augmentation du personnel et du matériel administratif nécessaire pour le sponsor (respectivement de 107% et de 98%), conduisant à une diminution du nombre d'essai clinique de 25% entre 2007 et 2011. Le règlement européen n°536/2014 prit en compte les limitations de la directive 2001/20/CE et l'expérience de la VHP, en mettant en place une procédure d'autorisation des essais cliniques plus centralisée (demande unique même pour les essais multinationaux, en version électronique *via* un portail européen, désignation d'un état membre référent par essai), plus court (délai de validation et autorisation réduit à la fois pour les autorités de santé, les comités d'éthique et les sponsors) tout en gardant une liberté de décision nationale (décision d'autorisation finale par état). Cette nouvelle réglementation est toujours en cours de développement, avec une montée progressive du nombre de demandes utilisant ce système, pour atteindre une mise en place définitive prévue pour début 2019. La France fut l'un des premiers états membres à mettre en place une phase pilote (dès septembre 2015) afin d'habituer les différentes parties prenantes aux modalités et délais imposés par cette réglementation (ANSM, 2017).

3.2.2. Etats-Unis

Comme en Europe, l'évaluation des demandes d'essais cliniques passe par une évaluation scientifique, réalisée par l'office des thérapies cellulaires, tissulaires et géniques (OCTGT), groupe d'étude au sein du CBER constitué de spécialistes de la production et des BPF, de pharmacologie et toxicologie, de cliniciens ainsi que d'un manager s'occupant de l'aspect réglementaire. En cas de besoin, ce groupe peut demander l'avis d'expert interne à la FDA/CBER, ou bien externe dans des conditions exceptionnelles. Cette évaluation

scientifique est soumise à un délai de 30 jours, au bout duquel l'absence de réponse correspond à une autorisation d'essai clinique. Cette procédure est séquentielle, avec un entretien avant le dépôt de la demande d'essai, l'évaluation des phases I et II, puis après résultats et contrôle de la bonne évaluation de la sécurité et de l'efficacité du traitement durant ces phases, l'évaluation de la phase III à partir d'un dossier séparé de la demande initiale.

L'évaluation éthique est, elle, réalisée par un comité d'évaluation institutionnel (IRB) qui peut être attaché à une université, un établissement de soin ou une association, et qui garantit la sécurité des patients ou volontaires sains participant à l'essai. Le délai de réponse du comité d'éthique varie selon l'IRB, bien qu'un délai conseillé de 60 jours existe pour un examen complet du dossier, ainsi que des procédures accélérées. De plus, contrairement aux pays européens, l'approbation d'un essai clinique par un IRB n'est valable qu'un an à compter de la date d'autorisation, et doit être renouvelé, permettant un suivi tout au long de l'essai clinique.

Enfin, en cas d'essai clinique de thérapie génique financé ou réalisé au sein d'un établissement de santé, lui-même financé par le NIH, une demande doit aussi être déposée auprès de l'office des activités de biotechnologie (OBA). Cette demande doit alors respecter les bonnes pratiques de recherche impliquant des acides nucléiques recombinants ou synthétiques (*NIH Guidelines*, 2016), publiées à partir de 1976 par le comité consultatif des gènes recombinants (RAC). Ce comité, après validation de l'éligibilité de la demande d'essai clinique par l'OBA, évalue le protocole, peut proposer une concertation publique, puis émet un avis pour les autres agences d'évaluations (FDA, IRB, ...). En cas de concertation publique, cette évaluation peut prendre plus de 8 semaines, sinon, l'avis du RAC est émis dans les 15 jours après dépôt du dossier.

3.2.3. Canada

Comme aux Etats-Unis, l'évaluation scientifique au Canada est réalisée par le BGTD qui doit émettre une lettre d'objection dans les 30 jours, sans quoi l'essai clinique est autorisé. Avant cette évaluation scientifique, une évaluation éthique doit être soumise au comité d'éthique de chaque site participant à l'essai clinique, vérifiant le suivi des BPC de l'ICH.

En cas d'essai clinique de thérapie génique impliquant un vecteur viral ou bactérien (mais pas un plasmide), une demande d'évaluation doit être soumise au ministère de l'environnement canadien, qui évalue, en collaboration avec le ministère de la santé, le risque environnemental de l'introduction d'un nouveau microorganisme dans la nature.

3.2.4. Australie

Il existe, en Australie, deux procédures différentes de soumissions d'une demande d'essai clinique, selon le niveau de connaissances scientifiques et cliniques du produit testé : la procédure de notification d'essai clinique (CTN) et la procédure dérogatoire de notification d'essai clinique (CTX). Dans les deux cas, une notification de demande d'essai clinique est déposée auprès de la TGA et une évaluation scientifique et éthique du protocole d'essai clinique, visant à la sécurité des volontaires selon les BPC, est réalisée par le comité d'éthique de la recherche chez l'Homme (HREC) de chaque site où se déroulera l'essai. Dans le cas où les connaissances et données précliniques voir cliniques fournies dans la demande d'essai sont suffisantes, le HREC peut approuver seul la réalisation de l'essai *via* le CTN. La durée d'évaluation est très variable d'un site à un autre et selon l'essai, pouvant aller d'une semaine à plusieurs mois (White *et al.*, 2016). Si les données ne permettent pas d'établir la sécurité du traitement et d'évaluer le bénéfice-risque, ou encore dans le cas de certains *biologicals* de classe 4, notamment de thérapie génique, une évaluation de la sécurité du produit par le TGA est exigée.

Afin de limiter et d'harmoniser la durée de validation des demandes d'essais cliniques, l'Australie mit en place un système de validation centralisé (HoMER), en permettant, par la certification d'un HREC, de conférer à ce dernier la capacité d'évaluer et d'approuver un essai clinique multi-site (Council, 2009). Cette procédure, basée sur le volontariat, n'a cependant pas permis une réelle amélioration du temps de validation des demandes d'essai clinique (White *et al.*, 2016).

3.2.5. Japon

Dans le cadre de l'acte PMD, une demande d'essai clinique doit être soumise à l'approbation du MHLW, qui bénéficie d'un délai de 30 jours pour refuser la tenue de l'essai. Dans le cadre des thérapies innovantes, il est recommandé aux sponsors de demander une

consultation stratégique de recherche et développement auprès des affaires pharmaceutiques avant le dépôt de la demande, afin de valider le dossier et le protocole d'essai clinique, ainsi qu'avec l'OCTP, contrôlant l'adhésion aux bonnes pratiques en matière de qualité et de sécurité du produit.

Une évaluation éthique est aussi réalisée, à la fois par les IRB des différents sites où se déroulera l'essai, mais aussi par un IRB ou un comité d'éthique indépendant.

3.2.6. Corée du sud

Une demande d'essai clinique doit être déposée auprès du MFDS, qui évalue d'un côté le respect des BPC par le bureau des produits biopharmaceutiques, et d'un autre le dossier par le département d'évaluation des produits biopharmaceutiques (BHED). Le MFDS peut aussi demander un avis scientifique et éthique auprès du comité consultatif des affaires pharmaceutiques (CPAC). Le délai d'évaluation standard est de 30 jours.

En parallèle, une évaluation éthique du protocole d'essai clinique doit être réalisée par un IRB. Cette évaluation peut prendre 1 à 2 mois selon le comité.

3.2.7. Synthèse

Malgré des réglementations différentes, l'évaluation et l'autorisation d'une demande d'essai clinique est assez similaire entre les différents pays, passant généralement par une évaluation scientifique par les agences de santé nationales, et une évaluation éthique par un comité institutionnel ou gouvernemental. La principale différence se trouve dans les délais d'évaluation et d'autorisation, allant du simple au triple selon les pays, bien que les délais légaux ne soient pas toujours tenus. De plus, les critères d'autorisation de chaque pays ne sont pas forcément les mêmes, et des pays soumis à une réglementation commune, comme en Europe, peuvent rendre des décisions différentes sur un même dossier. Les démarches d'harmonisation engagées pourraient avoir un impact majeur sur ces différences, et

permettre, après une évaluation correcte, un accès au marché plus rapide et facile pour les produits de santé.

3.3. Commercialisation : procédure et accès au marché des thérapies innovantes

3.3.1. Union Européenne

L'application de la réglementation des MTI (règlement n°1394/2007) modifia aussi la procédure d'AMM, en reclassant un certain nombre de produits de thérapie cellulaire en MTI, mais aussi en rendant la procédure centralisée d'AMM obligatoire pour ces médicaments. Dans cette procédure, un dossier unique est déposé auprès du comité des produits de santé à usage humain (CHMP), qui désigne un rapporteur et un co-rapporteur. Ces derniers ont alors 70 jours à partir de la réception du dossier pour rendre un avis d'évaluation scientifique. Le dossier de demande d'AMM est aussi évalué par l'ensemble des états membres, qui ont un délai de 30 jours pour émettre des observations. Le CHMP rend un premier avis au plus tard 120 jours après réception du dossier, dans lequel il stipule au sponsor les informations complémentaires et modification à réaliser. En attendant la réponse du sponsor, un contrôle du respect des BPF et une évaluation du site de fabrication sont réalisés. Après réponse du sponsor, le CHMP bénéficie d'un délai de 90 jours pour rendre son avis à l'EMA. En cas d'avis favorable, cette dernière a elle-même 90 jours pour notifier et publier l'AMM, soit un total de 300 jours pour l'ensemble de la procédure. Dans le cadre des MTI, les rapporteurs et le CHMP peuvent consulter le CAT ou les groupes de travail sur les thérapies géniques ou sur les thérapies cellulaires pour obtenir leur avis.

En plus de cette procédure centralisée, plusieurs possibilités s'offrent aux MTI :

- Les autorisations conditionnelles, mise en place par le règlement européen n°507/2006 et permettant à des médicaments n'ayant pas encore les données suffisantes pour une demande classique d'AMM mais présentant un intérêt particulier dans des maladies mettant en jeu le pronostic vital, répondant à une urgence sanitaire définie par l'OMS ou portant le statut de médicament orphelin (Commission Européenne, 2006).

- Les procédures accélérées pour les médicaments « prioritaires » [*PRiority MEDicine* (PRIME)] mises en place en 2016 et ciblant les thérapies innovantes dont les premières données ont montré un effet thérapeutique majeur dans des pathologies graves dont la prise en charge n'est pas satisfaisante voire inexistante (Elsanhoury *et al.*, 2017). Les développeurs d'un PRIME bénéficient d'une aide au développement par le CHMP et/ou le CAT pour réunir les données nécessaires à une autorisation de mise sur le marché, ainsi qu'un contact privilégié avec les instances réglementaires et les comités scientifiques, et surtout la possibilité d'avoir une évaluation accélérée lors de la demande d'AMM (150 jours maximum contre 210 lors d'une procédure classique).

3.3.2. Etats-Unis

Aux Etats-Unis, l'évaluation du BLA est sous la responsabilité du CBER et se déroule en deux étapes : une première qui est un examen rapide, et qui a pour but de déterminer si le produit et le dossier correspondent aux attentes, aussi bien au niveau scientifique qu'administratif. Cette étape se déroule durant les 74 jours après dépôt du dossier, et conduit soit à la poursuite de l'évaluation complète du dossier (prenant en 2016 en moyenne 10 mois sauf en cas de procédure accélérée), soit à une lettre de refus. L'évaluation complète du dossier passe par l'évaluation du dossier de BLA, par une inspection du site de fabrication, et éventuellement par une réévaluation de la demande d'essai clinique, afin de justifier le choix des protocoles d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du traitement.

Plusieurs procédures accélérées existent :

- *Fast track*, dont l'objectif est d'accompagner les produits présentant un intérêt particulier dans des maladies graves, mettant en jeu le pronostic vital, et pour lesquelles un besoin médical particulier existe (absence de traitement ou traitement insuffisamment efficace). Cette désignation peut être demandée dès la démonstration d'un effet thérapeutique, soit précocement lors de tests pré-cliniques sur modèle animal, soit plus tardivement lors d'un essai clinique, à condition que le produit ait reçu une autorisation d'essai clinique. Une fois accordée par la FDA, cette désignation offre un accompagnement plus important (discussion avec la FDA entre chaque phase de l'essai et avant la demande de BLA) et la possibilité d'accéder à des

procédures spécifiques de BLA, telles que la procédure conditionnelle, prioritaire ou encore l'évaluation parallèle (*Rolling review*) des données de demande de BLA.

- *Breakthrough therapy* (équivalent de PRIME en Europe), instaurée en 2012, est une désignation obtenue en cas de démonstration, au travers d'une phase 1 ou 2 d'essai clinique, d'un effet clinique partiel supérieur à un autre traitement (ou à un placebo en absence de traitement de référence) dans une maladie grave. Cet effet clinique partiel peut correspondre à une efficacité sur un symptôme particulièrement grave de la maladie ou encore permettre une réduction de la morbi-mortalité, sans pour autant avoir démontré un effet global sur la maladie. Cette désignation doit être demandée au plus tard en fin de phase 2, car elle permet, par un encadrement plus important de l'essai clinique, une meilleure organisation de ce dernier et une réduction de sa durée. En cas de résultats concordants avec les premières attentes, cette désignation permet aussi d'accéder à une revue prioritaire du dossier de demande de BLA, ainsi qu'à une évaluation parallèle des données, pendant la période d'essai clinique. Depuis fin 2016, une autre désignation, spécifique des thérapies innovantes, a été promue et permet de bénéficier des mêmes avantages que le *Breakthrough therapy*: la *Regenerative Medicine Advanced Therapy* (RMAT).
- La procédure d'autorisation conditionnelle, autorisant la commercialisation d'un produit en cours d'essai clinique et ayant montré un bénéfice direct (réduction ou disparition de symptômes) ou indirect (amélioration d'un marqueur clinique corrélé avec la maladie) laissant raisonnablement penser qu'il aura une efficacité clinique importante dans une maladie grave, généralement chronique, et dont l'effet clinique complet du produit ne pourrait être démontré qu'au travers de très longs essais cliniques (VIH, sclérose en plaque...). Dans ce cas, la FDA peut autoriser la commercialisation d'un produit à condition qu'il présente un profil de sécurité équivalent aux produits évalués par un BLA classique et que des essais cliniques menés en parallèle de sa commercialisation apportent la confirmation de son efficacité (sans délai de confirmation).
- L'évaluation prioritaire, désignation conduisant à un BLA plus rapide, généralement au bout de 6 mois contre 10 mois en cas d'évaluation standard. Cette désignation peut être proposée par la FDA, faire suite à une procédure *Fast Track* ou encore être

demandée par le sponsor, et doit permettre la mise sur le marché plus rapide de produits présentant une amélioration de l'efficacité ou de la tolérance en comparaison avec un traitement de référence dans des maladies graves. Bien que cette amélioration soit généralement démontrée par la réalisation d'un essai clinique comparatif randomisé, elle peut aussi l'être par traitement de patient intolérant ou réfractaire au traitement de référence.

3.3.3. Canada

L'évaluation d'une demande d'AMM au Canada est, à nouveau, proche de celle des Etats-Unis, passant par l'approbation du dossier par le BGTD en se basant sur le profil bénéfice-risque du produit. En cas d'acceptation du dossier, le temps d'évaluation est au maximum de 300 jours. Si le profil de sécurité, d'efficacité et de qualité du produit est suffisant, le BGTD émet un avis de conformité (NOC).

Contrairement aux Etats-Unis ou à l'Union Européenne, il n'existe pas de mesures incitatives ou de désignation permettant une simplification de la procédure de NDS. Néanmoins, il existe une procédure accélérée, conduisant à un avis de conformité sous condition (NOC/c), et une procédure d'évaluation prioritaire, réduisant le délai de validation à 25 jours contre 45 dans la procédure standard, et l'évaluation complète à 180 jours contre 300 jours.

3.3.4. Australie

La procédure de commercialisation d'un *biological* passe par une demande auprès de la TGA d'inclusion du produit au registre australien des produits de santé et concerne les produits de classes 2 à 4. Avant soumission du dossier, une consultation précoce permet de préparer le bon déroulement du processus d'approbation, et est particulièrement recommandée pour les classes 3 et 4.

Une fois soumis, une première réponse à 30 jours permet de valider le dossier, puis l'évaluation passe par différents échanges entre la TGA, l'investigateur et des comités d'experts, tels que le comité consultatif des *biologicals* (ACB). Il faut compter 250 à 300 jours pour l'approbation du dossier. Bien qu'il existe des procédures accélérées et

conditionnelles pour les médicaments, celles-ci ne s'appliquent pas, à ce jour, pour les *biologicals*.

3.3.5. Japon

La procédure de commercialisation d'une thérapie innovante au Japon passe par la soumission d'une demande d'AMM auprès du MHLW, qui transmet au PMDA pour évaluation. Cette dernière, après évaluation complète du dossier, transmet un rapport au MHLW, qui prend la décision finale d'approbation ou non du produit. Cette décision doit être prise dans un délai maximal de 12 mois.

Dans le cadre de l'acte PMD et uniquement pour les thérapies innovantes, une AMM conditionnelle, valable 7 ans, peut être délivrée à un produit pour lequel la preuve de son efficacité n'est encore que partielle, et doit être confirmée par des essais post-AMM. Cette procédure est décidée au cas par cas par la PMDA, qui, après évaluation, soumet un rapport au MHLW qui approuve l'AMM conditionnelle. Après 7 ans, le sponsor doit soumettre à nouveau une demande, avec les données complémentaires permettant d'attester de l'efficacité et de la sécurité du produit. Le MHLW décide alors si l'AMM est maintenue ou non.

En plus de cette AMM conditionnelle, le Japon a récemment ajouté à son éventail de procédures de commercialisation une désignation permettant un accès plus rapide au marché, la désignation *Sakigake*, équivalent du *Breakthrough* aux Etats-Unis ou du *PRIME* en Europe. Cette désignation permet de raccourcir un certain nombre d'étapes clés, notamment l'évaluation du dossier d'AMM, par la mise en place d'une évaluation en parallèle dès la fin des premières phases de l'essai clinique et par une évaluation prioritaire (6 mois au lieu de 12) débutant en fin, voir avant la fin de la phase III. Cette désignation permet aussi un encadrement plus important par la PMDA, par assignation d'un référent responsable du management réglementaire en lien avec le sponsor.

Dans le cadre de l'acte RM, la recherche clinique académique permet l'accès à des traitements innovants pour des patients atteints de maladies rares et souvent orphelines. La procédure de validation, permettant la conduite de cette recherche, varie selon le niveau de risque du produit concerné : l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites ou

embryonnaires, de cellules transgéniques ou allogéniques est à haut risque (classe I), l'utilisation non-homologue de cellules souches est à risque modéré (classe II), les autres thérapies cellulaires, homologues et n'utilisant pas les cellules souches sont à risque faible (classe III). Pour l'ensemble des classes de risques, l'investigateur doit soumettre un plan prévisionnel à un comité de certification local (institutionnel ou non), qui contrôle à la fois la qualité du produit et la sécurité des donneurs et receveurs de la thérapie. Une fois approuvé par le comité, le dossier est transmis au MHLW, soit pour approbation, sous 90 jours, en cas de classe I, soit pour notification pour les autres classes. En cas de thérapie de classe I, le Conseil des Sciences de la Santé transmet aussi un avis pour l'approbation par le MHLW. Une fois autorisée, l'investigateur doit transmettre au MHLW un bilan annuel comprenant le nombre de patients traités, le nombre d'évènements indésirables liés au traitement, et une évaluation de la sécurité du traitement de manière générale.

3.3.6. Corée du sud

L'évaluation des demandes d'AMM pour les produits de thérapies cellulaires ou géniques dépend de la division des thérapies cellulaires et géniques du BHED. Une demande d'avis peut être déposée auprès du CPAC durant l'évaluation. Pour l'ensemble des demandes d'AMM (médicaments ou produits biologiques), la période d'évaluation standard est de 115 jours.

Il existe une possibilité d'AMM conditionnelle pour certains produits de santé dans le domaine de la cancérologie. De plus, un accès précoce peut être demandé pour certains traitements en cours d'essais cliniques, soit pour les patients ne pouvant participer à l'essai mais pour lesquels le traitement semble présenter une efficacité dans une pathologie grave, soit pour un patient nécessitant l'utilisation de ce traitement et qui ne pourrait attendre la commercialisation de ce dernier. Dans les deux cas, une demande doit être approuvée par le MFDS.

Bien que les pays étudiés aient des réglementations différentes concernant les thérapies innovantes, les procédures d'AMM ainsi que les accès accélérés au marché ne sont généralement pas spécifiques de cette classe de médicaments. Ceci peut sans doute expliquer la similitude des procédures et des durées de celles-ci entre les différents pays. Le tableau 4

récapitule les durées d’approbation d’une AMM ainsi que les possibilités d’accès plus rapide au marché.

	Union Européenne	Etats-Unis	Canada	Australie	Japon	Corée du sud
Responsable	CHMP	CBER	BGTD	TGA	PMDA	BHED
Premier avis	120 jours	74 jours	45 jours	30 jours		
Evaluation complète	210 jours (+ 90 jours EMA)	300 jours	300 jours	250-300 jours	360 jours	115 jours
Comités consultatifs	- CAT - GTWP - CPWP	- RAC		- ACB		- CPAC
Evaluation accélérée	150 jours	150 jours	180 jours	Non	150 jours	Non
Autorisation conditionnelle	Oui	Oui	Oui	Non	Oui (valable 7 ans)	Oui (cancérologie uniquement)
Désignation particulière	PRIME	<i>Breackthrough Fast Track</i>	NOC/c		<i>Sakigake</i>	

Tableau 4 : récapitulatif des procédures d’autorisation de mise sur le marché.

Deuxième partie

Nous avons pu voir dans la première partie que les thérapies innovantes, aussi bien cellulaires que géniques, sont des produits ayant nécessités l'investissement de nombreuses équipes de recherche, afin d'en comprendre les mécanismes, les possibilités thérapeutiques mais aussi les limites. L'avancée progressive de ces thérapies vers le stade clinique, permettant de démontrer leur grande efficacité et leur sécurité, a néanmoins conduit les différentes instances de santé mondiales à mettre en place un certain nombre de barrières, souvent imposées par des drames humains ponctuels entachant ces traitements dans l'opinion publique.

Ce cadre réglementaire, spécifiquement créé ou inclus dans un cadre préexistant selon les pays, est depuis toujours jugé comme l'un des facteurs les plus limitant à leur développement. En instaurant le statut de médicament ou de produits biologiques, ces cadres imposent l'évaluation de ces produits au travers d'essais cliniques coûteux et longs, et leur approbation par les autorités de santé en se basant sur des règles de gestion de la qualité et des risques particulièrement drastiques. Bien que contraignant, ces statuts permettent néanmoins d'assurer à la fois un accès égal au soin pour tous les patients mais aussi de garantir la qualité et la sécurité du traitement. S'il est indispensable, sa mise en place, différant entre les pays, peut être néanmoins à l'origine d'inégalité selon sa rigueur.

L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer l'impact des différentes réglementations de ces produits dans les principaux pays impliqués dans leur développement, en les comparant sur le plan de la recherche préclinique et clinique, de l'évaluation clinique, ainsi que de l'accès au marché.

Un objectif secondaire sera de déterminer si le changement de législation au sein d'un pays ou d'un ensemble de pays a eu un effet direct sur le développement clinique et la commercialisation des produits de thérapie innovante.

1. Matériels et méthodes :

Afin de quantifier et de comparer ces différents critères, nous avons procédé à des extractions de données sur les publications scientifiques, les essais cliniques et les produits commercialisés dans les pays décrit en première partie.

1.1. Choix des pays étudiés

Dans le cadre de cette étude, nous avons choisi d'explorer la réglementation des principaux pays participant au développement des thérapies innovantes : les Etats-Unis, l'Europe avec principalement la France, l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne, le Canada, l'Australie, et l'Asie, avec le Japon et la Corée du Sud. La Chine, bien qu'elle participe activement à ce développement, a été exclue en raison de la difficulté d'obtention des informations concernant les thérapies innovantes, mais aussi de la complexité de sa réglementation, séparée en deux selon que l'établissement de santé soit gouvernemental ou militaire.

1.2. Extraction des données de recherches précliniques et cliniques

Afin d'évaluer et de quantifier le niveau de recherche préclinique et clinique des différents pays étudiés, nous nous sommes basés sur le système de hiérarchisation *Medical Subject heading* (MeSH) appliqué aux articles scientifiques sur la base de données Pubmed. Ce système permet l'indexation des articles selon des termes précis afin de les classer et d'améliorer l'outil de recherche sur cette base de données. Il organise les termes du plus vague au plus précis, permettant selon les besoins d'inclure ou d'exclure certains termes de la recherche et ainsi de mieux la cibler. De plus, pour chaque terme, il est possible de sélectionner des sous-catégories thématiques afin d'affiner d'autant plus notre recherche.

Dans notre étude, nous avons séparé l'extraction des données touchant aux thérapies cellulaires de celles touchant aux thérapies géniques. Nous avons tenté de sélectionner des termes suffisamment précis pour cibler notre recherche sans pour autant en exclure certains domaines intéressants. L'objectif était d'ajuster les différents termes afin d'obtenir une balance équilibrée, ciblant les articles d'intérêt (thérapies cellulaires, géniques) sans incorporer d'articles ne concernant pas ces domaines de recherches (virologie non

vectorielle, génétique fondamentale) ou n'entrant pas dans le cadre des thérapies innovantes (greffe d'organe, PTC).

En plus de cette sélection, nous avons décidé de limiter nos recherches aux articles ayant un intérêt dans le développement clinique par l'utilisation de sous-catégories communes à la majorité des termes de recherches. Cette limitation a pour but d'exclure les sous-catégories jugées peu ou non spécifiques (éthique, économie, usage vétérinaire...), mais aussi de permettre un comparatif entre les différents domaines de recherche.

Finalement, nous avons pu établir une liste de termes et de sous-catégories et ainsi définir nos codes de recherche, présentés dans à l'annexe 2. Nous avons ensuite utilisé cette liste afin d'extraire le nombre total d'article et l'évolution de ce nombre dans le temps, sur une période allant de 1990 à 2018.

1.3. Extraction des données de *ClinicalTrial*

Dans l'objectif de comparer les niveaux de développement clinique, nous avons à nouveau établi une liste de termes permettant de couvrir les différents types de thérapie cellulaire (souche, différenciée ou immunitaire) et de thérapie génique (*ex vivo* ou *in vivo*), présentée en annexe 3. Nous nous sommes pour cela basé sur l'étude bibliographique présentée en première partie et avons défini différentes séquences de recherche permettant de couvrir un maximum d'essais cliniques de thérapies innovantes inscrits dans la base de données *ClinicalTrial*.

Le choix de cette base s'est imposé par son utilisation par l'ensemble des pays étudiés, permettant une recherche homogène à partir des mêmes termes et donc l'obtention de résultats comparables pour chaque pays. Elle a, de plus, l'avantage d'avoir été créée en 2000 et de reprendre des essais cliniques antérieurs.

Nous avons ainsi pu extraire, pour chacune des séquences de recherche, le nombre de nouveaux essais cliniques par an et par pays (à partir de la première date d'enregistrement), couvrant une période allant de 2000 à 2018, mais aussi les proportions d'essais cliniques aux différentes phases d'essai (I, II ou III), aux différentes étapes (en cours de recrutement, actif,

suspendu, terminé, complété ou abandonné) et avec différents types d'investigateurs (industriel ou non, dont les investigateurs académique, hospitalier...).

1.4. Choix du comparateur

Chaque pays ayant des capacités de recherche et de réalisation d'essais cliniques variables, dépendant à la fois de la démographie et des moyens financiers alloués au domaine de la santé, nous avons établi deux comparateurs internes, nous permettant d'évaluer l'impact de la réglementation sur les thérapies innovantes au travers des données extraites de Pubmed et de *ClinicalTrial* :

- le nombre total de publications et d'essais cliniques pour chaque pays, permettant d'évaluer le potentiel de recherche clinique et de calculer les pourcentages respectifs propres aux thérapies innovantes, et ainsi de comparer les pays entre eux.

- le nombre et l'évolution dans le temps du nombre de publications et d'essais cliniques s'intéressant aux anticorps monoclonaux, afin d'étudier l'impact de la réglementation entre les pays imposant un statut de produits biologiques, tel que les anticorps monoclonaux et donc soumis aux mêmes règles, et les pays proposant un statut spécifique, selon une réglementation différente de celle des anticorps monoclonaux.

1.5. Extraction des données d'approbation accélérée et de commercialisation

Enfin, afin d'étudier l'impact de la réglementation sur l'accès au marché des thérapies innovantes, nous avons récupéré auprès des différentes instances de santé le nombre de produits de thérapie innovante porteurs d'une désignation (*Breakthrough therapy*, RMAT, PRIME ou *sakigake*) permettant un accès plus rapide au marché ainsi que le nombre de produits commercialisés dans les différents pays étudiés.

1.6. Traitement des données et réalisation graphiques

Le traitement des données extraites des différentes bases de données ainsi que les calculs et les réalisations graphiques ont été fait sur Excel 2013, tout comme la détermination des courbes de tendance et de leur pente.

2. Résultats

2.1. Evolution de la recherche en matière de thérapie innovante

Comme nous l'avons vu dans la première partie, et plus particulièrement avec les thérapies géniques, la recherche en matière de thérapie innovante débuta très tôt, dans les années 70, mais sans véritable succès ou même preuve d'efficacité clinique. Pour cela, il faudra attendre les années 90, avec les premières réussites dans le domaine des déficits immunitaires. Les Etats-Unis, pionniers dans les domaines de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique, ont commencé à publier avant 1990 et ont en moyenne 5 ans d'avances en nombre de publications par an sur l'Europe et le Japon dans ces deux domaines. Cette avance s'accrut à partir de 2007, où l'Europe a présenté une diminution du nombre de publications de thérapies innovantes par an (de 273 à 262 publications de thérapie cellulaire et de 322 à 262 publications de thérapie génique en 2006 et 2008 respectivement), n'impactant pas le nombre de publications concernant les anticorps monoclonaux, augmentant de 311 à 428 publications par an entre 2006 et 2008 (Figure 9A).

Cette diminution ne semble cependant pas liée au changement de statut réglementaire (règlement CE n°1394/2007), celui-ci n'étant pas encore appliqué dans les différents états membres, et le Japon présentant une décroissance similaire, moins visible pour les thérapies cellulaires (224 contre 220 en 2006 et 2008 respectivement) que pour les thérapies géniques (287 contre 211). Par la suite, le Japon présenta un taux d'évolution nul pour la thérapie cellulaire voir en diminution pour la thérapie génique, tendance que l'acte PMD ne semble pas encore avoir inversé. L'Europe affirma, quant à elle, sa place dans la recherche portant sur les thérapies innovantes dans les années suivantes, en atteignant une vitesse d'évolution du nombre de publications de thérapies cellulaires et géniques proche de celle des Etats-Unis à partir de 2009 (22,383 contre 21,9 de pente de la droite d'évolution entre 2009 et 2017 pour la thérapie cellulaire, et 18,967 contre 19,083 pour la thérapie génique respectivement pour l'Europe et les Etats-Unis) (Figure 9B).

Les autres pays présentent une évolution moins importante au cours des années, à l'exception de la Corée du Sud, qui s'élève à partir de 2001, potentiellement suite à

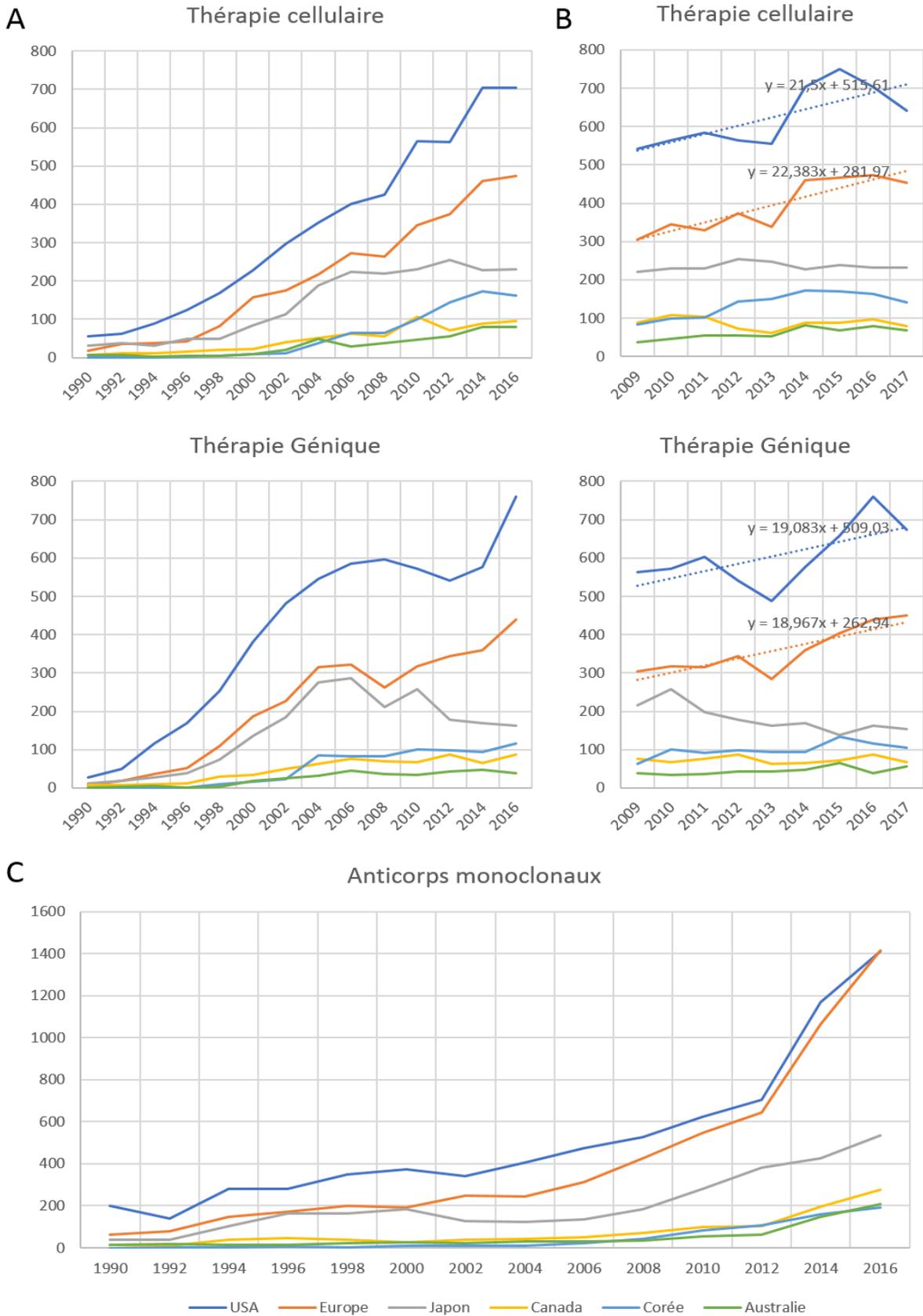


Figure 9 : Evolution du nombre de publication en thérapie cellulaire et génique (A) de 1990 à 2017 et (B) de 2009 à 2017 avec détermination de la croissance, ainsi que (C) dans le domaine des anticorps monoclonaux.

l'instauration d'un cadre réglementaire pour les thérapies innovantes (Figure 9C). Les Etats-Unis, l'Europe et le Japon présentent, pour leur part, une évolution différente entre les anticorps monoclonaux et les thérapies innovantes, mais similaire pour chaque domaine de recherche.

Comme le suggère l'évolution du nombre de publications dans ces différents domaines, les Etats-Unis sont premiers en nombre de publications totales de chaque discipline, devant l'Europe, avec presque moitié moins de publications de thérapie cellulaire et de thérapie génique, le Japon, avec trois fois moins, et loin devant le Canada, la Corée et l'Australie (Figure 10A). Comme nous l'avons dit, il est important de prendre en compte la capacité de recherche et de publication d'un pays pour interpréter ces résultats. En effet, si les Etats-Unis ont un plus grand nombre absolu de publications, ils publient proportionnellement moins que la Corée et le Japon dans les domaines de la thérapie cellulaire et génique, et autant que l'Europe (Figure 10B).

Il est d'ailleurs intéressant de voir que la Corée du Sud publie plus dans ces deux domaines que dans celui des anticorps monoclonaux, contrairement à d'autres pays comme l'Australie ou l'Europe qui publient proportionnellement deux fois moins sur les thérapies innovantes par rapport aux anticorps monoclonaux (Figure 10C). Cette répartition permet de mettre en évidence le choix et l'investissement des différents pays dans certains domaines de recherche, et d'expliquer l'évolution rapide de certains pays de plus faible capacité de recherche. C'est notamment le cas de la Corée du Sud qui publie sensiblement plus que le Canada, malgré une capacité de publication deux fois plus faible.

Ces éléments invitent à penser, notamment en comparant les Etats-Unis et l'Europe, que la différence de type de statut réglementaire n'impacte pas directement la recherche clinique.

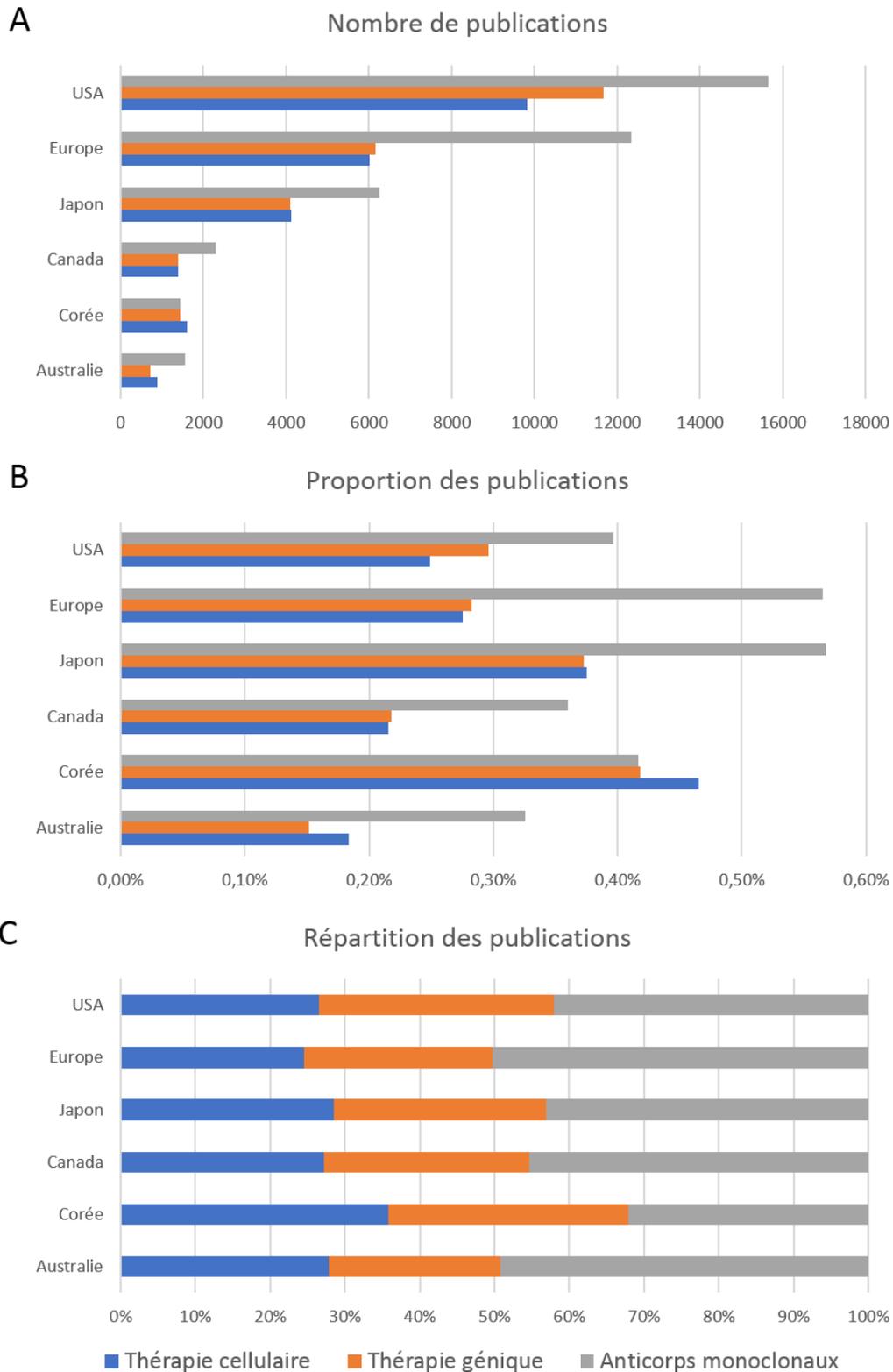


Figure 10 : Comparaison entre les pays des publications de thérapie cellulaire ou génique (A) en nombre absolu, (B) en proportion par rapport aux publications totales ou (C) en répartition par rapport aux publications sur les anticorps monoclonaux.

2.2. Développement clinique des thérapies innovantes

Contrairement à la recherche dans le domaine des thérapies innovantes, le Japon n'a que peu participé au développement clinique de thérapies innovantes, laissant la réalisation de la majorité des essais cliniques aux Etats-Unis et à l'Europe, ainsi qu'à la Corée du Sud, à nouveau principalement de thérapies cellulaires (Figure 11A). Comme dans le cas des publications scientifiques, l'Europe semble présenter un retard moyen de 5 ans sur l'évolution du nombre d'essais cliniques, mais avec un taux d'augmentation plus faible que celui des Etats-Unis, aussi bien dans le domaine des thérapies innovantes (3,094 contre 7,0833 pour les thérapies cellulaires et 2,6465 contre 4,3833 pour les thérapies géniques entre 2009 et 2017, pour l'Europe et les Etats-Unis respectivement) (Figure 11B) que dans celui des anticorps monoclonaux (2,7347 contre 11,4 entre 2009 et 2017, pour l'Europe et les Etats-Unis respectivement) (Figure 11C). Ce plus faible taux d'augmentation accentue l'écart avec les Etats-Unis ces dernières années, qui réalisent désormais plus de deux fois plus d'essais cliniques aussi bien en thérapies innovantes que pour les anticorps monoclonaux. Cette différence de croissance pourrait avoir pour origine la différence de délai d'autorisation de réalisation d'un essai clinique, légalement deux et trois fois plus long pour les anticorps monoclonaux et les thérapies innovantes respectivement. On observe aussi une diminution du nombre d'essais cliniques annuels aux Etats-Unis touchant les trois domaines entre 2008 et 2012, se prolongeant jusqu'en 2014 pour les anticorps, permettant à l'Europe de combler une partie de son retard. Au contraire, on remarque une augmentation du nombre d'essais cliniques annuels en Europe à partir de 2015, possible répercussion du changement de réglementation des essais cliniques instauré en 2014.

Ces résultats concordent avec le nombre total d'essais cliniques par pays, avec les Etats-Unis réalisant en moyenne trois fois plus d'essais cliniques que l'Europe dans l'ensemble des trois domaines, et le Japon en réalisant le moins (Figure 12A). Cependant, les proportions d'essais cliniques impliquant ces thérapies innovantes ou des anticorps monoclonaux semblent plus similaires entre plusieurs pays, à l'exception de l'Australie qui est plus fortement impliquée dans des essais évaluant des anticorps monoclonaux, de la Corée du Sud qui s'oriente, comme en recherche préclinique et clinique, vers les thérapies cellulaires, ou au contraire le Canada, qui semble peu investi dans les thérapies innovantes (Figure 12B). On observe les mêmes résultats en comparant la répartition du nombre d'essais

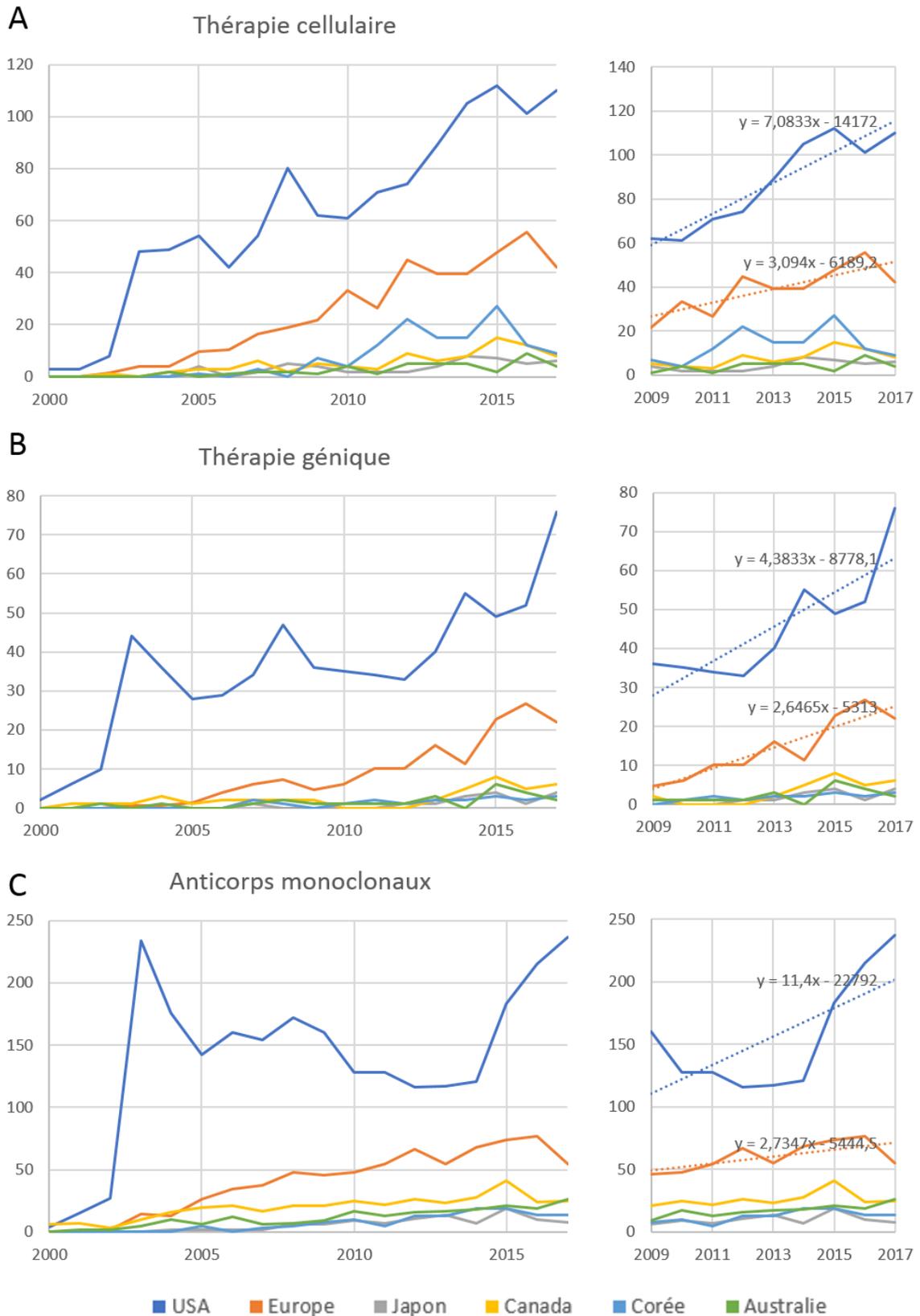
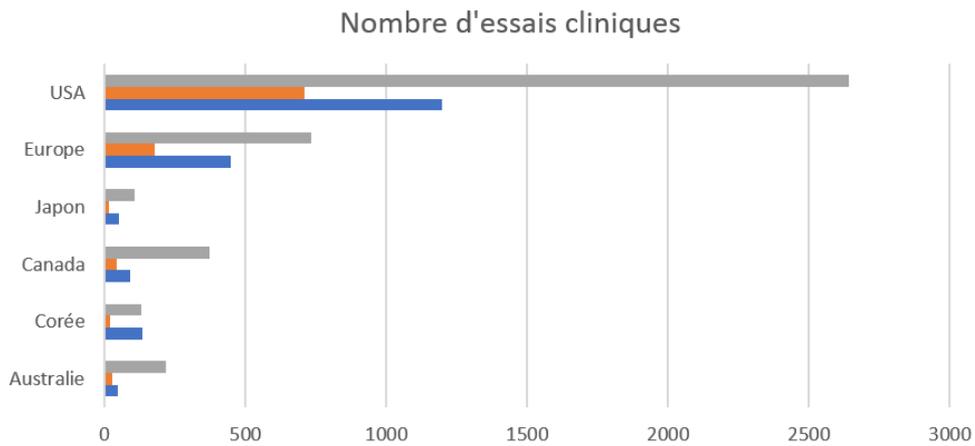
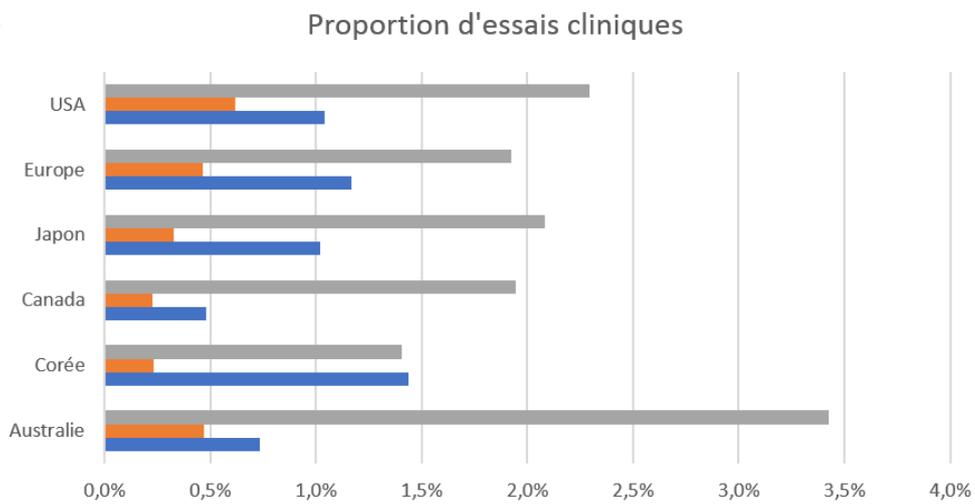


Figure 11 : Evolution du nombre d'essais cliniques de 2000 à 2016
 en (A) thérapie cellulaire, (B) génique et (C) dans le domaine des anticorps monoclonaux.
 Le panel de droite correspond à la détermination de la croissance de 2009 à 2016

A



B



C

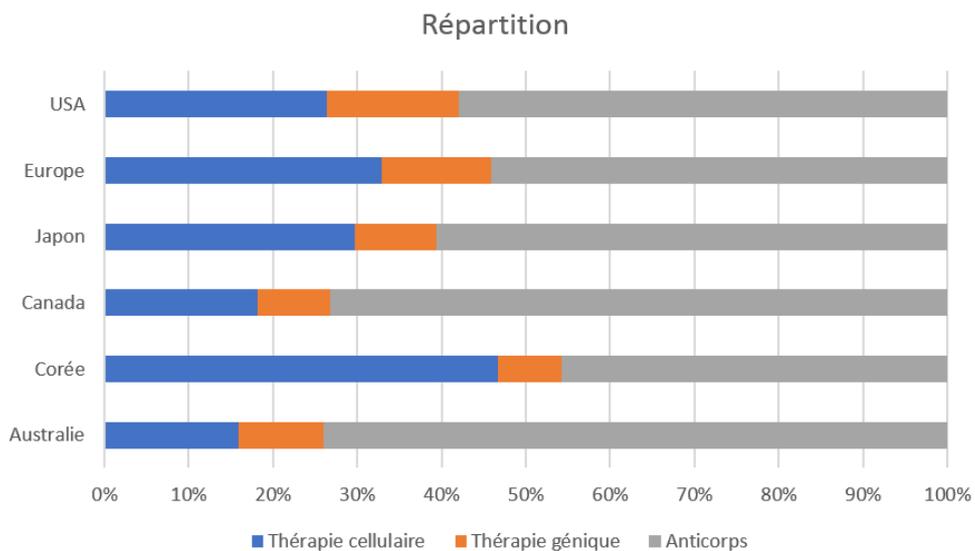


Figure 12 : Comparaison, entre les pays, d'essais cliniques de thérapie cellulaire ou génique

(A) en nombre absolu, (B) en proportion par rapport aux essais cliniques totaux ou (C) en répartition par rapport aux essais cliniques impliquant des anticorps monoclonaux.

cliniques entre les trois domaines, avec une répartition très proche entre les Etats-Unis, l'Europe et le Japon (Figure 12C).

L'étude de la répartition des différentes phases (I, II et III) des essais cliniques entre les pays étudiés met en évidence une répartition non homogène, avec la grande majorité des phases I réalisées par les Etats-Unis et l'Europe (2/3 et 1/4 respectivement pour les thérapies cellulaires, 3/4 et 1/6 pour les thérapies géniques et les anticorps monoclonaux). Ces écarts entre les Etats-Unis et l'Europe sont surprenants au vu de la comparaison du nombre de publication entre eux (Figure 10A). Cette différence est un signe de la difficulté de l'Europe à mettre en place des essais cliniques de phases I, comparé au Etats-Unis.

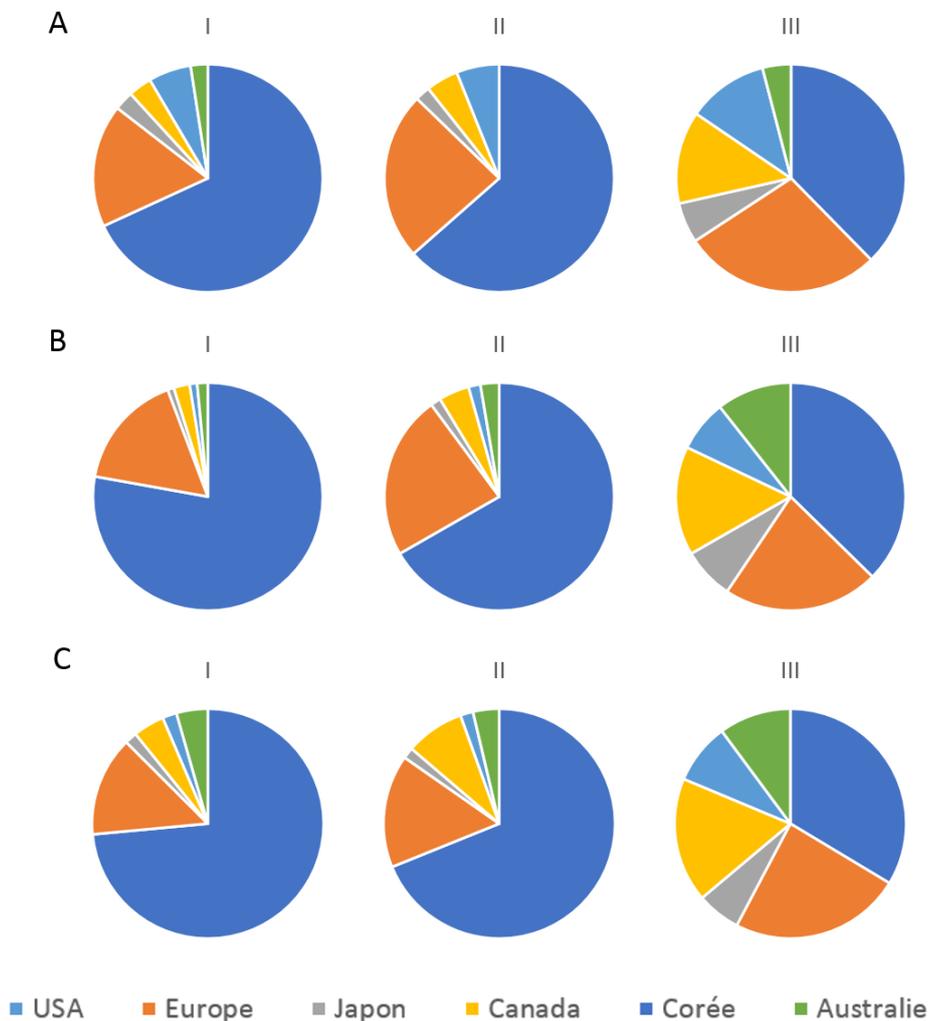


Figure 13 : Implication des pays dans les différentes phases d'essais cliniques impliquant (A) des thérapies cellulaires, (B) des thérapies géniques ou (C) des anticorps monoclonaux.

Cette répartition reste semblable pour les phases II, mais change pour les phases III avec une part plus importante pour l'Europe et le Canada dans chaque domaine, et une implication plus importante des autres pays, représentant cumulés plus d'1/3 des essais (Figure 13). La diminution de la part d'essais de phase III réalisée par les Etats-Unis peut provenir de l'ouverture de ces essais à l'international, afin de réunir un plus grand nombre de patients. L'analyse de la proportion du nombre d'essais cliniques internationaux pour chaque type de phases montre que les pays européens ont tendances à participer à plus d'essais cliniques internationaux que les Etats-Unis, toutes phases confondues mais de manière prépondérante en phase III (Figure 14).

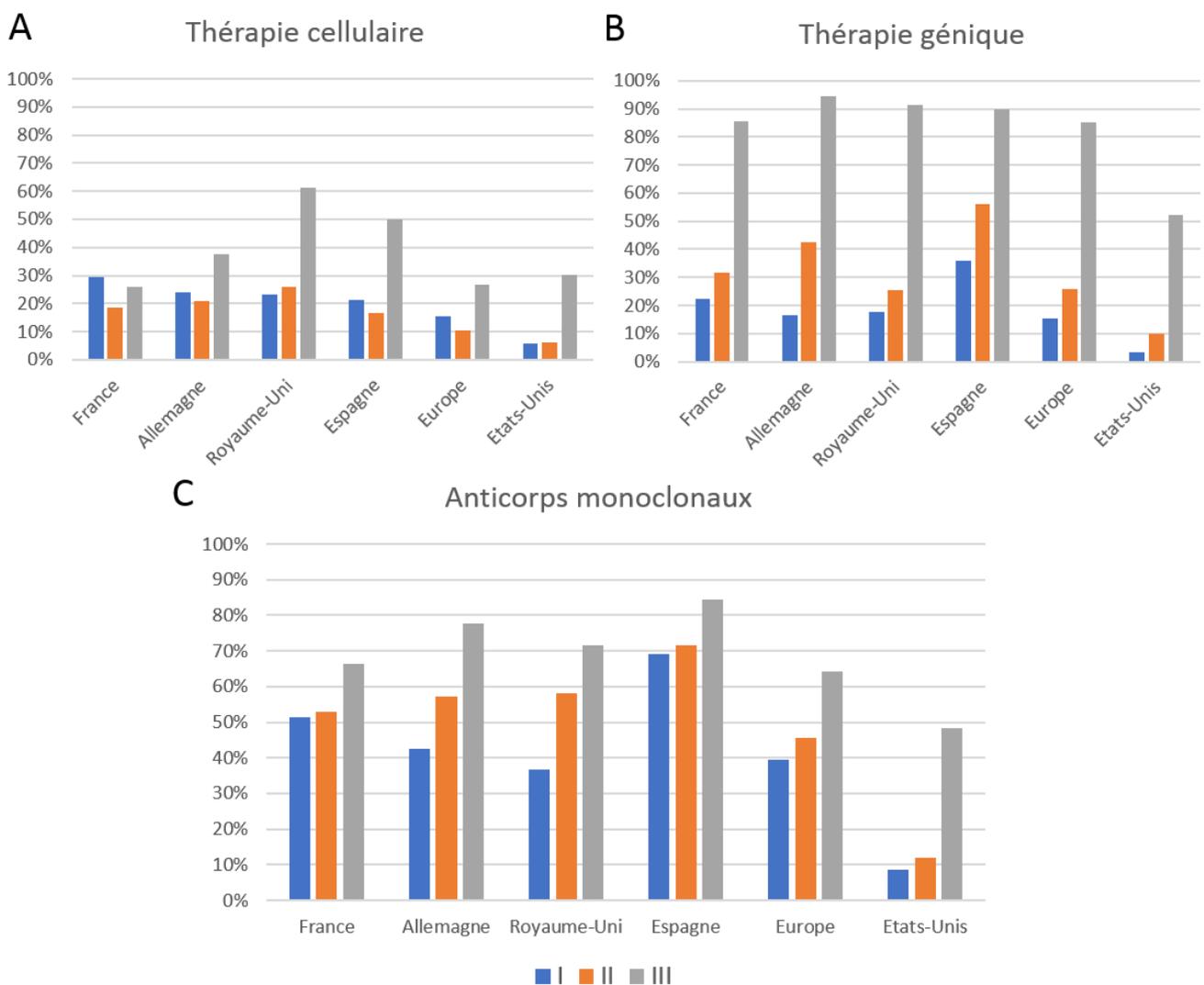


Figure 14 : Comparaison du pourcentage d'essais cliniques internationaux en fonction des phases en Europe et aux Etats-Unis en (A) thérapie cellulaire, (B) génique ou (C) impliquant des anticorps monoclonaux.

Cette internationalisation des essais cliniques touche de manière plus importante les thérapies géniques et les anticorps monoclonaux que les thérapies cellulaires, malgré un développement mondial plus important et plus abouti de ces dernières, qui devraient alors présenter un profil intermédiaire aux deux autres.

Une interprétation de ce résultat peut être la différence d'implication des industriels entre le développement des thérapies cellulaires et géniques. L'étude de la répartition des essais cliniques selon le type d'investigateur principale (industriel et non industriel, regroupant les investigateurs académique, hospitalier ou de fondation privée) permet de mettre en évidence d'importantes différences selon qu'il s'agisse de thérapie cellulaire [54% d'industriels en moyenne, allant de 37% (France) à 77% (Corée du Sud)], de thérapie génique [67% en moyenne, allant de 55% (Etats-Unis) à 97% (Australie)] ou d'anticorps monoclonaux [83%, en moyenne, allant de 70% (France) à 95% (Japon)] (Figure 15). Cette implication des industriels dans le développement de ces thérapies est variable selon :

- La phase de l'essai clinique : les industriels participent de manière plus active aux phases tardives, laissant la prise de risque inhérente au développement d'une nouvelle thérapie aux investigateurs non industriels ;
- Le type de thérapie innovante : les industriels interviennent de manière plus précoce et plus importante dans les essais cliniques de thérapies géniques que de thérapies cellulaires, malgré que cette technologie soit moins aboutie et plus à risque. Cette précocité pourrait se justifier par la difficulté et la complexité du développement d'une thérapie génique, notamment d'un point de vue réglementaire, nécessitant la participation financière d'un industriel.
- Le pays de développement : l'implication des industriels dépend souvent des pratiques et habitudes sociales d'un pays, ainsi que de leur interaction avec les investigateurs non industriels, notamment académique. Ce dernier point justifie les différences de proportions d'industriels entre les pays européens, pourtant soumis à des législations proches ou communes.

Cette implication des industriels pourrait être un facteur clé de la capacité d'un pays à développer des thérapies innovantes. Or, la réglementation, l'encadrement et les aides apportés aux industriels, notamment au PME, varient selon les pays. En cela, l'Europe présente un taux plus faible d'investigateurs industriels en phase I et II que les autres pays,

et ce taux stagne entre ces deux phases, contrairement aux Etats-Unis. Ceci peut s'expliquer par la lourdeur réglementaire imposée, en Europe, aux industriels, et responsable d'une diminution depuis plusieurs années du nombre d'essais cliniques.

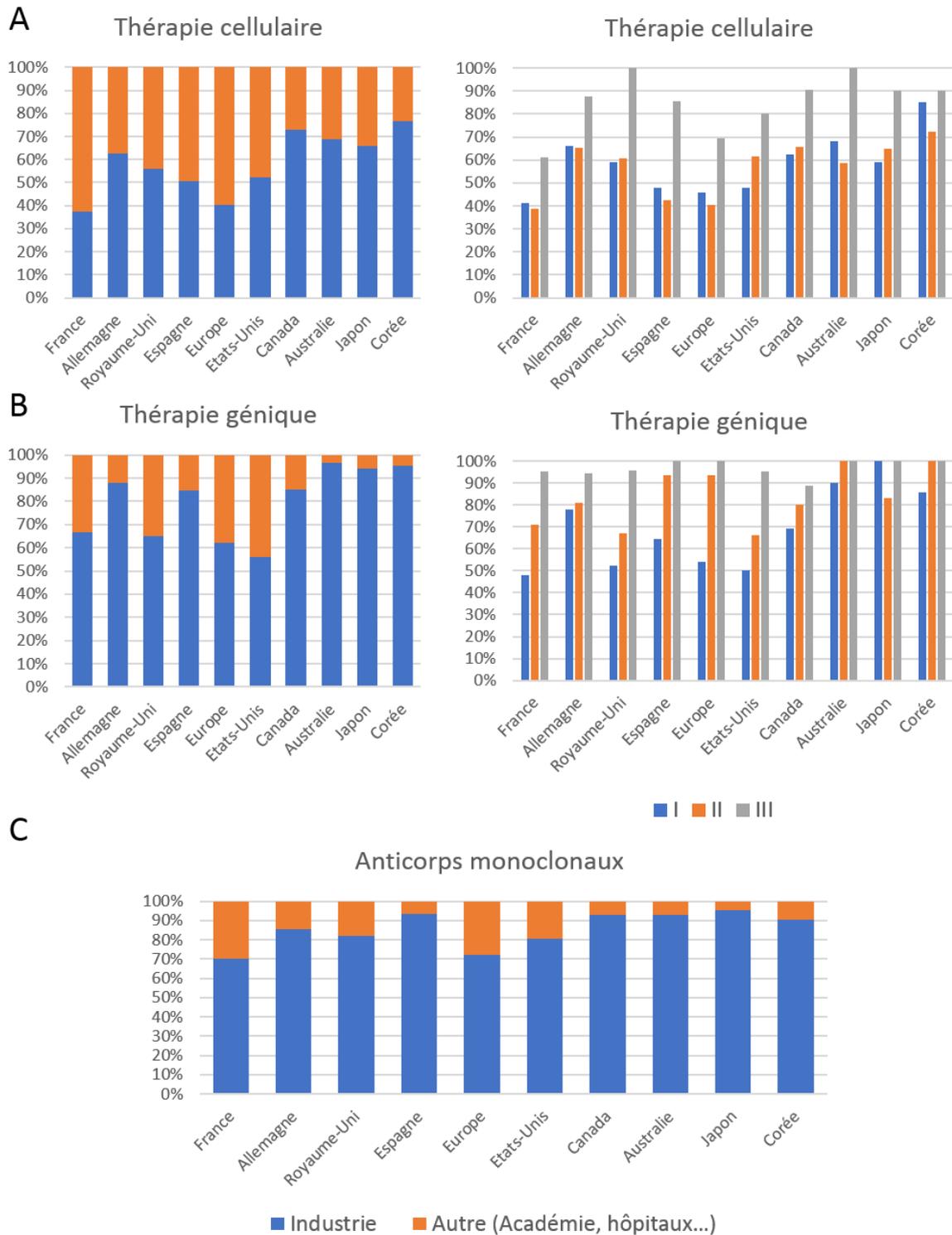


Figure 15 : Répartition des essais cliniques entre investigateurs industriels ou non industriels et proportion d'investigateurs industriels selon la phase des essais impliquant (A) des thérapies cellulaires, (B) des thérapies géniques ou (C) des anticorps monoclonaux.

2.3. Accès au marché et commercialisation des thérapies innovantes

Dans cette étude, l'évaluation de l'accès au marché s'est basée sur deux données : le nombre d'autorisations de procédures accélérées décernées (pour les pays ayant mis en place ce système) et le nombre de thérapies innovantes commercialisées.

Comme nous l'avons vu dans la partie 3.3, les Etats-Unis ont été les premiers à mettre en place une désignation spécifique, la *breakthrough therapy*, permettant un accès plus rapide au marché, qui a été délivrée à 39 produits de thérapie innovante depuis 2013, dont trois sont actuellement commercialisées (Figure 16). Suivant l'exemple, l'Europe a attribué à partir de 2016 la désignation PRIME à 17 produits, contre 9 pour la désignation japonaise Sakigake, instaurée la même année. Avec l'ajout de la RMAT, la FDA augmente encore les possibilités d'accès rapide au marché, avec 21 désignations délivrées (dont certaines combinées à la désignation *Breakthrough therapy*). Ces chiffres permettent de prédire l'accroissement du nombre de thérapies innovantes amenées à être commercialisées dans les années à venir, et de mettre en évidence un parallélisme avec les données de recherche et de développement clinique.

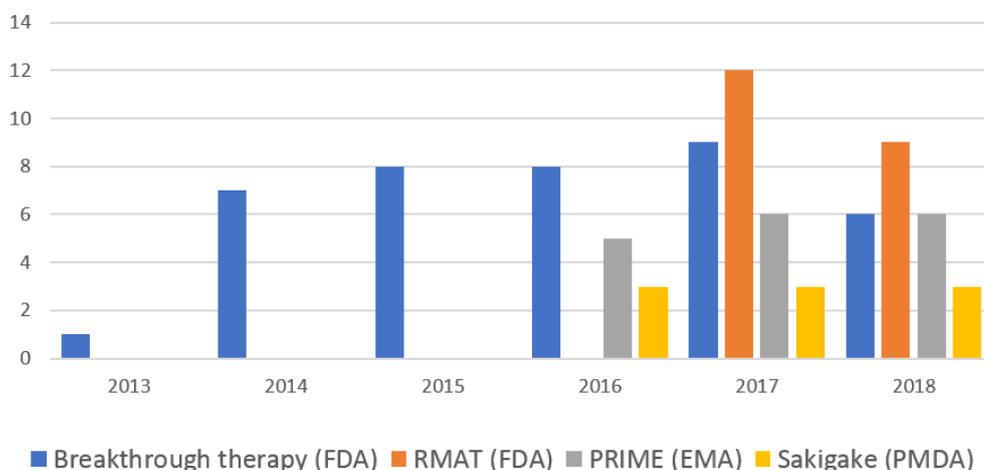


Figure 16 : Suivi du nombre d'autorisations de procédures accélérées de mise sur le marché délivrées par année
(Tableau récapitulatif en annexe 4).

Côté commercialisation, la Corée du Sud a été la première à mettre sur le marché une thérapie cellulaire entrant dans la définition des thérapies innovantes, dès 2002, et en commercialisa plusieurs par la suite (Figure 17A). Il faudra attendre 2009 pour que l'Europe autorise son premier MTI, et 2010 pour la FDA. Le Japon attendra l'acte PMD de 2014, et

l'Australie en 2017. Les Etats-Unis et l'Europe sont aujourd'hui au coude à coude dans le nombre de thérapies innovantes commercialisées (13 et 12 respectivement), bien que deux MTI commercialisés en Europe ne le soit plus, face au manque de demande et au prix du traitement (Figure 17B). Seulement quelques thérapies géniques sont commercialisées, souvent de manière commune entre les Etats-Unis et l'Europe (Glibera, Imlygic, Kymriah, Yescarta), ainsi qu'avec le Canada (Kymriah).

Le calcul du rapport entre essais cliniques et publications, entre AMM et essais cliniques et entre AMM et publications nous permet d'avoir une vue d'ensemble du parcours de développement d'une thérapie innovante et des étapes limitantes. Côté thérapies cellulaires, si les Etats-Unis sont les premiers à faire fructifier leur recherche au travers d'un grand nombre d'essais cliniques, ils restent limités sur le nombre de produits commercialisés. Cette limitation s'explique par leur statut de pionnier, les obligeant à réaliser des essais précoces, et ouvrant les essais tardifs plus aboutis à l'international. Cette ouverture est profitable aux pays Européens qui, pour un rapport plus faible entre essais cliniques et publications, parviennent à commercialiser un nombre quasi-équivalent de produits. Le Canada a un profil similaire en participant aux mêmes essais que l'Europe et les Etats-Unis, mais dans une moindre mesure et de manière proportionnelle à leur recherche. Le Japon, malgré une recherche stagnante pendant plusieurs années, a su profiter de la réforme de son système de santé pour créer un environnement propice à la commercialisation de thérapies innovantes, avec l'arrivée récente de trois d'entre elles sur le marché. Enfin la Corée du Sud et l'Australie ont réussi à maintenir de bon rapport à chaque étape, comme le montre le rapport du nombre AMM sur celui de publications, dans un cas, avec la commercialisation depuis plusieurs années de nombreux produits de thérapies cellulaires, et dans l'autre, avec l'instauration d'un nouveau cadre en 2011, qui commence peut-être à porter ces fruits.

Côté thérapies géniques, les rapports essais cliniques sur publications sont assez similaires à la thérapie cellulaire, et le faible nombre de produits commercialisés, pour la plupart, communs entre les Etats-Unis, l'Europe et le Canada, indique qu'il s'agit encore d'une technologie en cours de développement.

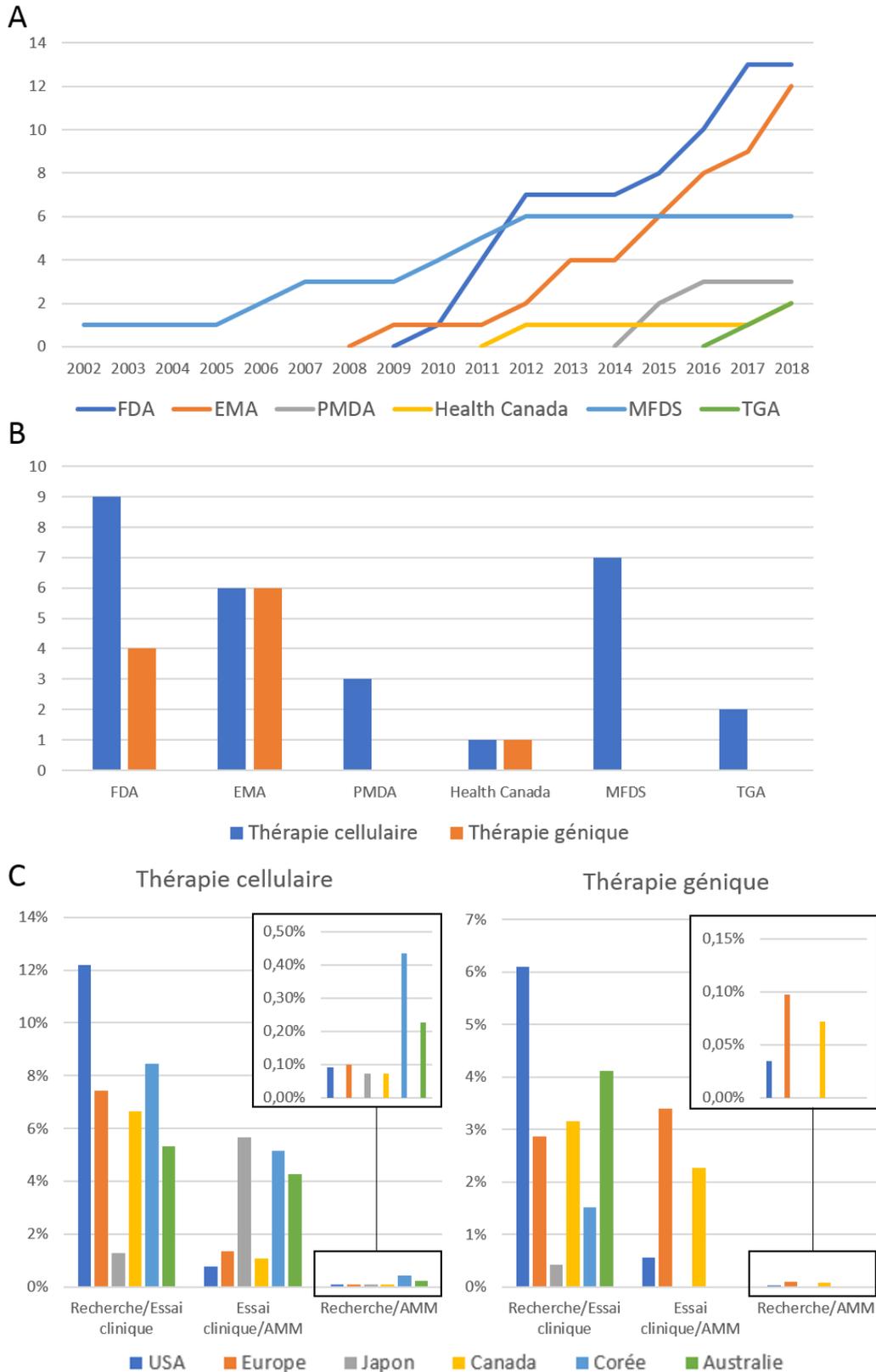


Figure 17 : Commercialisation des thérapies innovantes

(A) suivi au cours du temps et (B) nombre total de thérapies innovantes commercialisés par pays (Tableau récapitulatif en annexe 5) (C) Etude du rapport entre recherche (Nombre de publications), essais cliniques et AMM (nombre de produits commercialisés).

2.4. Changement de statut réglementaire

L'évaluation de l'impact d'un changement de statut réglementaire des thérapies innovantes, tel que mis en place en Europe en 2009 (application du règlement de 2007), en Australie en 2011 ou au Japon en 2014, passe par l'étude de l'évolution du nombre d'essais cliniques sur la période du changement de statut, ainsi que sur l'augmentation du nombre de produits présents sur le marché.

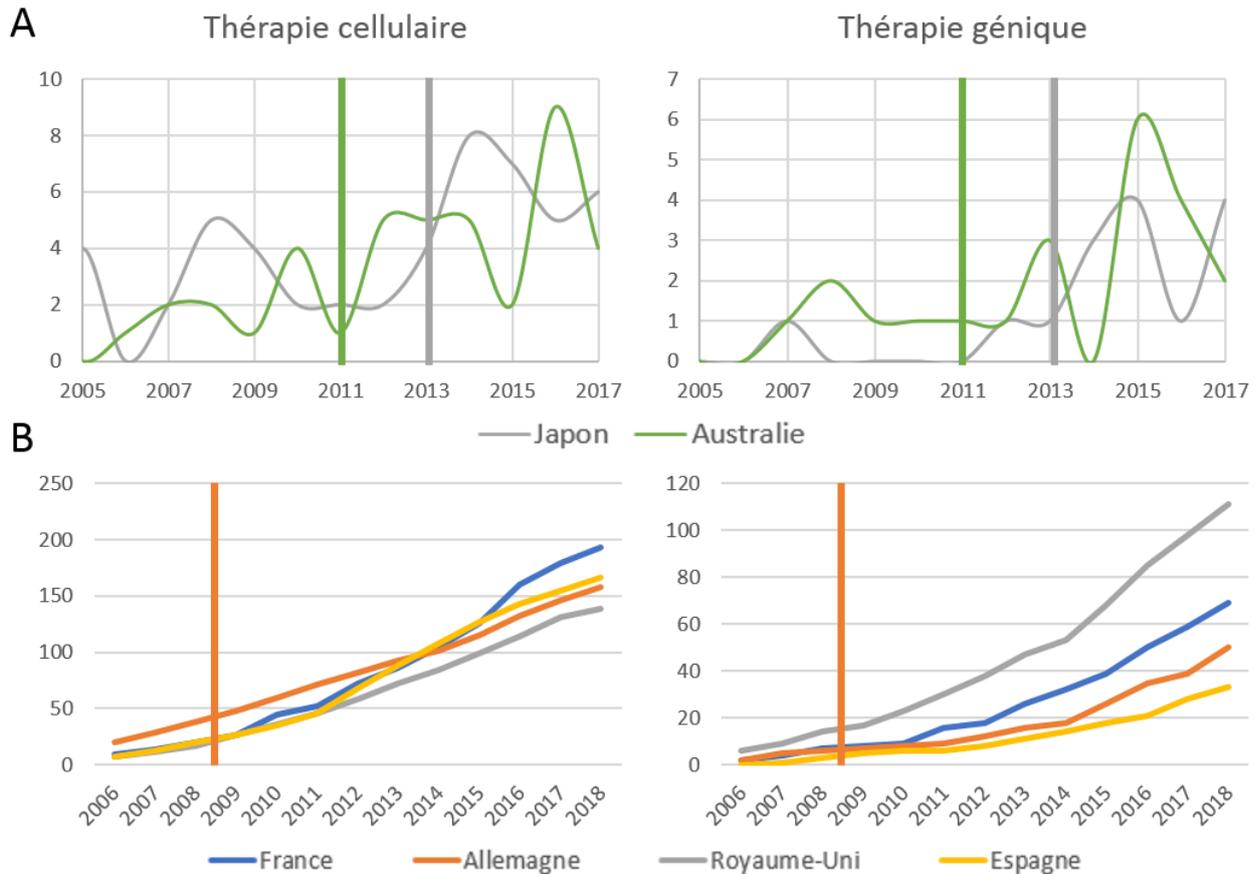


Figure 18 : Impact du changement de statut réglementaire

(A) en Australie (2011) au Japon (2014) et (B) en Europe (2007) sur le nombre d'essais cliniques.

En Australie et au Japon, dans les années suivant l'instauration du nouveau statut et de son cadre réglementaire, on observe une augmentation sensible du nombre d'essais cliniques réalisés (Figure 18A). De plus, à la suite de la promotion de l'acte PMD, le Japon autorisa à partir de 2014 la mise sur le marché de trois thérapies cellulaires innovantes (Figure 17A). Cet acte fut d'ailleurs promu par le Japon pour faire face à l'augmentation du nombre de thérapies innovantes commercialisées par la Corée du Sud, concurrent direct en Asie de l'Est. En Europe, le changement de statut a entraîné une augmentation du nombre d'essais

cliniques dans certains pays (France, Espagne pour les thérapies cellulaires), non observé dans d'autres états membres (Figure 18B). Cette augmentation peut aussi être dû à l'intérêt nouveau et à l'investissement généré par ces thérapies, comme le montre l'évolution inégale entre les pays européens en fonction du type de thérapie.

La mise en place d'un nouveau statut réglementaire semble donc avoir été bénéfique à l'Australie et au Japon, bien que l'on manque encore de recul pour en évaluer l'impact. En Europe, le changement de statut ne semble pas avoir directement freiné le développement des thérapies innovantes, en comparaison avec les Etats-Unis, contrairement aux autres directives et règlements visant l'ensemble des produits de santé.

3. Discussion

3.4. Avantages et limites de l'étude

Notre étude a pour objectif d'observer de manière longitudinale le développement des thérapies innovantes, de la recherche préclinique et clinique à la commercialisation de ces produits. Elle a permis de mettre en évidence les étapes limitantes dans chaque pays étudiés (faible transition entre la recherche et les essais cliniques au Japon, orientation vers la thérapie cellulaire de la Corée du Sud...). Le choix d'utiliser des mots clés et des termes précis a permis d'obtenir des résultats homogènes et comparables entre les pays. Cependant, ce choix exclue certaines données pouvant rentrer dans le cadre de l'étude.

Par ailleurs, la comparaison réglementaire réalisée en première partie, mettant en exergue certaines similitudes entre les pays, nous a aussi permis d'identifier des points précis de différences (délais d'évaluation, facilités d'accès au marché...) sur lesquels nous avons axé notre réflexion. Ils ne prennent en revanche pas en compte l'ensemble des facteurs pouvant influencer le développement des thérapies innovantes, qu'ils soient réglementaires mais aussi économiques, éthiques ou politiques.

Enfin, pour des raisons d'accès à l'information et de compréhension du système législatif chinois, nous avons dû exclure ce pays, pourtant intéressant dans le domaine des thérapies innovantes.

3.5. Interprétation de l'impact réglementaire et perspectives de l'étude

Les résultats de notre étude montrent que les différences réglementaires issues d'un statut spécifique, similaire mais distinct des autres produits de santé, et non spécifique, a un impact significatif sur le développement clinique et la commercialisation des thérapies innovantes. En effet, en instaurant un statut de MTI, l'Europe a aligné la réglementation des thérapies innovantes sur celle des médicaments classiques. Par cela, elle a instauré plus de sécurité dans l'usage de ces produits, mais ce qui a aussi induit plus de contraintes dans leur développement clinique. Les effets de ce rapprochement n'ont pas été immédiatement visible. Aujourd'hui, on peut se demander s'il n'est pas à l'origine de la différence d'évolution de la recherche préclinique en essais cliniques entre l'Europe et les Etats-Unis.

Au contraire, une franche amélioration a été constaté au le Japon et en l’Australie lors de la mise en place d’un statut à part entière distinct de celui de produits biologiques, trop restrictif. La création d’un statut spécifique n’a donc pas forcément un impact négatif sur le développement de ces thérapies, en fonction du cadre règlementaire auquel on le raccroche.

En outre, si nous avons pu constater que les règles législatives, posant les grands principes, sont différentes entre les pays, il apparait que leurs mises en application, *via* les guides de bonnes pratiques, tendent à se recouper. D’ailleurs, des guides communs, comme celui de l’ICH, ont été établi par plusieurs pays, dont les Etats-Unis, l’Europe, le Japon, le Canada ou encore la Corée du Sud. De même, deux thérapies géniques produites aux Etats-Unis ont été autorisées à la commercialisation à l’EMA car elles répondent aux normes de qualité et de sécurité des deux réglementations. En conséquence, le type de statut règlementaire n’a pas de conséquence directe sur le développement clinique et la commercialisation de ces produits.

En revanche, c’est dans la législation commune aux thérapies innovantes et aux autres produits de santé, que l’on peut noter des variations entre les pays. Ce sont ces variations qui vont impacter le processus conduisant à la mise sur le marché de ces traitements. Il peut s’agir par exemple, comme nous l’avons vu précédemment, de la durée d’octroi des autorisations d’essais cliniques ou de mise sur le marché. A titre d’exemple, en Europe, la directive 2001/20/CE portant sur le déroulement des essais cliniques a entraîné une augmentation des délais et des coûts financiers pour la réalisation d’un essai clinique (White *et al.*, 2016). Il convient de préciser qu’un nouveau règlement de 2014 a pour objectif de progressivement alléger et raccourcir ces délais trop longs (Tenti *et al.*, 2018).

Pour autant, l’une des différences majeures entre les régimes juridiques des pays est la pratique de l’exemption hospitalière. En Europe, elle est encadrée par le règlement n°1394/2007, qui autorise la production et l’utilisation ponctuelle de thérapies innovantes en dehors d’un cadre industriel, mais uniquement après réalisation d’un essai clinique et dans un cadre restrictif. Ce statut permet de proposer en Europe des médicaments orphelins qui n’aurait pas été développés et commercialisés par les industriels de par leur faible intérêt financier. Néanmoins, aux Etats-Unis et au Canada, cette notion est actuellement au centre d’un débat public. Jusqu’à présent, les cliniques privées étaient autorisées à pratiquer des thérapies innovantes sans contrôle, dès lors que le produit était prélevé et administré au cours

de la même procédure chirurgicale, ce qui n'est pas le cas en Europe. Elles en ont profité pour faire usage de ces thérapies dans des indications où leur effet n'avait pas été démontré. L'Australie, qui avait fait face aux mêmes difficultés, a récemment fait modifier sa réglementation afin de protéger les patients contre les dérives. Les recommandations de la FDA, en faveur de la modification des conditions d'accès à cette procédure, et les injonctions des tribunaux américains contre les cliniques pointées du doigt pourraient tout autant aboutir à une modification des réglementations américaines et canadiennes dans les années à venir.

De plus, dans la mesure où c'est la législation commune à tous les produits de santé qui diffère entre les pays, notre étude nous a permis de cibler les raisons des différences de développement des thérapies innovantes, mais aussi des autres produits de santé. Comme nous l'avons vu, cette législation, plus stricte en Europe, entraîne une plus faible implication des industriels lors des premières phases d'essais et aussi plus de difficultés pour la mise en œuvre d'essais à promotions académiques ce qui limite, en Europe, la transformation des recherches précliniques en essais cliniques. Ce constat frappe à la fois les thérapies innovantes et les autres médicaments. Nous pensons qu'un allègement de ce cadre ainsi que la mise en place d'aides à l'implication d'investigateurs industriels lors des phases précoces des essais cliniques pourraient faciliter l'ouverture d'essais cliniques en Europe ainsi que le passage des produits européens jusqu'en phases III.

Le danger serait de créer un système où ni les académiques, trop faiblement équipés, ni les industriels, alourdi par un cadre trop contraignant, ne pourraient initier le développement de thérapies innovantes. Dans cette hypothèse, la vocation initiale de ces thérapies, historiquement promises à des maladies rares et orphelines, pourrait être détournée au profit d'indications économiquement intéressantes.

Pour finir, cette étude a aussi permis de montrer l'importance de l'implication des industriels dans l'internationalisation des essais cliniques et de la commercialisation des produits de thérapies innovantes. Ce processus offre à terme la possibilité pour les patients d'accéder, de manière plus égalitaire, aux soins. Il convient néanmoins nuancer ce propos au regard d'un autre facteur non pris en compte dans cette étude et qui aura probablement une influence majeure dans le développement futur des thérapies innovantes. Il s'agit de la question de la prise en charge financière de ces traitements. En effet, les thérapies innovantes ont un coût conséquent. Elles dépassent pour certaines les 300 000 dollars. Plusieurs ont dû

être retiré du marché européen en raison de l'impossibilité pour les systèmes de santé de les prendre en charge. Une étude comparative de l'accès au remboursement dans les pays commercialisant ces traitements pourrait permettre d'apporter des pistes de réflexion à ce sujet.

4. Conclusion

La révolution scientifique que représentent les thérapies innovantes, aussi bien de thérapies cellulaires que géniques, a permis après un développement long et complexe, la prise en charge de maladies orphelines ou réfractaires aux traitements existants. Aujourd'hui prometteuses dans de nombreux domaines, leur histoire n'a cependant pas été que succès, et les échecs ont parfois été lourds de conséquences, pour les patients mais aussi pour leur développement. Les dérives craintes ou constatées ont conduit les pays à mettre en place un cadre réglementaire plus ou moins restrictif.

Aujourd'hui, certains pays développant des thérapies innovantes ont créé un statut juridique spécifique. Cette spécificité, jugée limitante par de nombreux chercheurs et industriels, est à l'origine de notre étude. Afin d'évaluer son impact, nous avons tenté de définir les principales différences dans les réglementations des thérapies innovantes des pays, en se concentrant sur les points limitants le processus de développement et d'accès au marché de ces produits. Une fois isolé, nous avons cherché à évaluer leur impact sur la recherche, les essais cliniques et la commercialisation de ces produits, en comparant les résultats à chaque étape entre ces pays.

Ainsi, il a été constaté que la différence de développement cliniques des thérapies innovantes entre les pays n'est pas directement associée à la spécificité du statut de ces thérapies, mais dépend du cadre plus général auquel ce statut est associé. En effet, en comparant ces résultats avec le développement de produits de santé plus classiques, tel que les anticorps monoclonaux, nous constatons que les écarts de progression sont similaires. Il apparaît, aussi, que c'est la difficulté de passer d'une recherche préclinique à un essai clinique qui limite le développement de ces traitements. Ce blocage s'explique par une origine multifactorielle : la réglementation, mais aussi l'implication des investigateurs industriels. Cette dernière peut être parfois néfaste. Elle est néanmoins souhaitable, à condition d'être encadrée et accompagnée par les instances de santé.

Annexes

Annexe 1 : tableau récapitulatif des guidelines internationales spécifiques de thérapies innovantes

Organisme	Année	Type	Nom
EMA	2005	Thérapie génique	Development and manufacture of lentiviral vectors
	2005	Thérapie génique	Non clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vector
	2006	Thérapie génique	Guideline on human cell-based medicinal products for all issues related to the cellular part of genetically modified cells
	2006	Thérapie génique	clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products
	2006	Thérapie génique	Scientific requirements for the ERA of GTMPs
	2007	Thérapie cellulaire	Potency testing of cell-based immunotherapy MPs for treatment of cancer
	2008	Thérapie cellulaire	Guideline on cell-based medicinal products
	2008	Thérapie génique	Non clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products
	2008	Commune	Guideline on safety and efficacy follow up risk management of ATMP
	2009	Thérapie cellulaire	Reflection paper on chondrocyte containing MPs for cartilage repair
	2009	Thérapie cellulaire	Guideline on Xenogeneic CBMPs
	2009	Thérapie cellulaire	Reflection paper on stem cell based MP
	2009	Commune	Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products
	2010	Thérapie génique	Follow up of patients administered with gene therapy medicinal products
	2010	Thérapie génique	Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to

		recombinant adeno-associated viral vectors	
2011	Commune	Guideline on the risk based approach applied to ATMP	
2012	Thérapie génique	Design modifications of gene therapy medicinal products during development	
2013	Thérapie génique	Management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis	
2014	Thérapie génique	Quality, non clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products	
2017	Thérapie cellulaire	Question and answer on requirements for minimally manipulated ATMPs	
2017	Thérapie génique	Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products	
2017	Commune	Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products	
En cours de révision	Commune	Guideline on the quality, non-clinical and clinical requirements for investigational ATMPs	
En cours de révision	Thérapie génique	Guideline on MPs containing genetically modified cells	
En cours de révision	Commune	Guideline on safety and efficacy follow-up risk management of ATMPs	
En cours de révision	Thérapie génique	Scientific and regulatory considerations on gene editing technologies	
En cours de révision	Thérapie génique	Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells	
FDA	1998	Commune	Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy
	2006	Thérapie génique	Guidance for industry on testing for replication competent retrovirus in retroviral vector based gene therapy products and during follow-up of patients in clinical trials using retroviral vectors
	2006	Thérapie génique	Guidance for industry gene therapy clinical trials - observing subjects for delayed adverse events

2007	Thérapie cellulaire	Eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products; guidance for industry
2008	Thérapie cellulaire	Guidance for FDA reviewers and Sponsors : content and review of chemistry, manufacturing, and control information for human somatic cell therapy IND applications
2008	Thérapie génique	Guidance for FDA reviewers and Sponsors : content and review of chemistry, manufacturing, and control information for human gene therapy IND applications
2010	Thérapie cellulaire	Guidance for industry : cellular therapy for cardiac disease
2011	Commune	Guidance for industry : potency tests for cellular and gene therapy products
2011	Thérapie cellulaire	Guidance for industry : clinical considerations for therapeutic cancer vaccines
2011	Thérapie cellulaire	Guidance for industry : Preparation of IDEs and INDs for products intended to repair or replace knee cartilage
2013	Commune	Guidance for industry : preclinical assessment of investigational cellular and gene therapy products
2015	Commune	Determining the need for and content of environmental assessments for gene therapies, vectored vaccines, and related recombinant viral or microbial products, guidance for industry
2015	Thérapie génique	Considerations for the design of early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products; guidance for industry
2015	Thérapie génique	Design and analysis of shedding studies for virus or bacteria-based gene therapy and oncolytic products ; guidance for industry
2016	Thérapie génique	Recommendations for microbial vectors used for gene therapy, guidance for industry
2018	Thérapie génique	Human gene therapy for retinal disorders; draft guidance for industry
2018	Thérapie génique	Human gene therapy for rare diseases; draft guidance for industry

	2018	Thérapie génique	Human gene therapy for hemophilia ; draft guidance for industry
	2018	Thérapie génique	Testing for retroviral vector based human gene therapy products for replication competent retrovirus during product manufacture and patient follow-up ; draft guidance for industry
	2018	Thérapie génique	Long term follow-up after administration of human gene therapy products; draft guidance for industry
	2018	Thérapie génique	Chemistry, manufacturing and control information for human gene therapy INDs ; draft guidance for industry
Canada	2015	Thérapie cellulaire	Guidance document : preparation of clinical trial applications for use of cell therapy products in human
TGA	2011	Thérapie cellulaire	TGO 83 : human musculoskeletal tissue
	2011	Thérapie cellulaire	TGO 84 : human cardiovascular tissue
	2011	Thérapie cellulaire	TGO 85 : human ocular tissue
	2011	Thérapie cellulaire	TGO 86 : human skin
	2011	Commune	TGO 87 : general requirements for labelling of biologicals
	2011	Commune	Australian regulatory guidelines for biologicals
	2013	Commune	TGA 88 : Standards for donor selection, testing, and minimising infectious disease transmission via therapeutic goods that are human blood and blood components, human tissues and human cellular therapy products
PMDA	2000	Commune	Quality and safety assurance of pharmaceuticals manufactured Us Human or Animal-derived components as Raw materials
	2003	Commune	Standards for biological materials
	2006	Thérapie cellulaire	Guideline for human stem cell therapy clinical research
	2008	Thérapie cellulaire	Guideline for quality and safety assurance of pharmaceuticals and devices based on human autologous cells or tissue

	2008	Thérapie cellulaire	Concepts for manufacturing control and quality control of plasma and medical devices based on human autologous cells or tissues
	2008	Thérapie cellulaire	Guideline for quality and safety assurance of pharmaceuticals and devices based on human allogeneic cells or tissues
	2012	Thérapie cellulaire	Guidelines on ensuring the safety and quality of pharmaceuticals and other products derived from processed autologous human somatic cells
	2012	Thérapie cellulaire	Guidelines on ensuring the safety and quality of pharmaceuticals and other products derived from processed allogeneic human somatic cells
	2012	Thérapie cellulaire	Guidelines on ensuring the safety and quality of pharmaceuticals and other products derived from processed human (autologous) induced pluripotent stem-like cells
	2012	Thérapie cellulaire	Guidelines on ensuring the safety and quality of pharmaceuticals and other products derived from processed human (allogeneic) induced pluripotent stem-like cells
	2012	Thérapie cellulaire	Guidelines on ensuring the safety and quality of pharmaceuticals and other products derived from processed human embryonic stem (ES) cells
MFDS	2005	Thérapie cellulaire	Considerations for evaluation of dendritic cell therapy products for cancer treatment
	2005	Thérapie génique	Guideline on replication competent virus test for gene therapy
	2008	Thérapie cellulaire	Guideline on mycoplasma test suitable for cell therapy products
	2010	Thérapie cellulaire	Guideline on characterization of cell substrates used to produce biological products
	2010	Thérapie génique	Guideline on adventitious virus test for biological products for human use
	2012	Thérapie cellulaire	Guideline on validation of polymerase chain reaction method for mycoplasma test of cell therapy products
	2012	Thérapie cellulaire	Guideline on manufacture and quality control of cell therapy products

	2014	Thérapie cellulaire	Guideline on testing for quality control of cell therapy products
	2014	Thérapie cellulaire	Guideline on preclinical assessment of stem cell products
ICH	2006	Thérapie génique	general principles to address the risk of inadvertent germline integration of gene therapy vectors
	2009	Thérapie génique	general principles to address virus and vector shedding
	2009	Thérapie génique	Oncolytic viruses
	2009	Thérapie génique	M6 : virus and gene therapy vector shedding and transmission

Annexe 2 : Termes et sous-catégories sélectionnés pour l'extraction des données de recherche préclinique et Clinique.

Thématique	Terme MeSH	Sous-catégorie	Code de recherche
Thérapie cellulaire	Cells	- Pharmacology - Surgery - Therapeutic use - Therapy - Transplantation	("Cells/pharmacology"[Mesh] OR "Cells/surgery"[Mesh] OR "Cells/therapeutic use"[Mesh] OR "Cells/therapy"[Mesh] OR "Cells/transplantation"[Mesh])
	Stem cells	- Surgery - Therapy - Transplantation	("Stem Cells/surgery"[Mesh] OR "Stem Cells/therapy"[Mesh] OR "Stem Cells/transplantation"[Mesh])
	Regenerative medicine	- Instrumentation - Methods	("Regenerative Medicine/instrumentation"[Mesh] OR "Regenerative Medicine/methods"[Mesh])
	Cell engineering	-	("Cell Engineering/instrumentation"[Mesh] OR "Cell Engineering/methods"[Mesh] OR "Cell Engineering/pharmacology"[Mesh] OR "Cell Engineering/therapeutic use"[Mesh] OR "Cell Engineering/therapy"[Mesh] OR "Cell Engineering/utilization"[Mesh])
	Guided tissue regeneration	- Instrumentation - Methods - Pharmacology - Therapeutic use - Utilization	("Guided Tissue Regeneration/instrumentation"[Mesh] OR "Guided Tissue Regeneration/methods"[Mesh] OR "Guided Tissue Regeneration/pharmacology"[Mesh] OR "Guided Tissue Regeneration/therapeutic use"[Mesh] OR "Guided Tissue Regeneration/utilization"[Mesh])
	Adoptive transfer	- Instrumentation - Methods - Therapeutic use - Therapy - Utilization	("Adoptive Transfer/instrumentation"[Mesh] OR "Adoptive Transfer/methods"[Mesh] OR "Adoptive Transfer/therapeutic use"[Mesh] OR "Adoptive Transfer/therapy"[Mesh] OR "Adoptive Transfer/utilization"[Mesh])
	Cancer vaccines	-	("Cancer Vaccines/pharmacology"[Mesh] OR "Cancer Vaccines/therapeutic use"[Mesh])
Thérapie génique	Genetic therapy	- Instrumentation - Methods - Pharmacology - Therapeutic use	("Genetic Therapy/instrumentation"[Mesh] OR "Genetic Therapy/methods"[Mesh] OR "Genetic Therapy/pharmacology"[Mesh] OR "Genetic Therapy/therapeutic use"[Mesh] OR "Genetic Therapy/therapy"[Mesh] OR "Genetic Therapy/utilization"[Mesh])

		- Therapy - Utilization	
	Oncolytic virotherapy	- Instrumentation - Methods - Pharmacology - Therapeutic use - Therapy - Utilization	("Oncolytic Virotherapy/instrumentation"[Mesh] OR "Oncolytic Virotherapy/methods"[Mesh] OR "Oncolytic Virotherapy/pharmacology"[Mesh] OR "Oncolytic Virotherapy/therapeutic use"[Mesh] OR "Oncolytic Virotherapy/therapy"[Mesh] OR "Oncolytic Virotherapy/utilization"[Mesh])
	Genetic vectors	- Pharmacology - Therapeutic use	("Genetic Vectors/pharmacology"[Mesh] OR "Genetic Vectors/therapeutic use"[Mesh])
	Gene transfer techniques	- Instrumentation - Methods - Pharmacology - Therapeutic use - Therapy - Utilization	("Gene Transfer Techniques/instrumentation"[Mesh] OR "Gene Transfer Techniques/methods"[Mesh] OR "Gene Transfer Techniques/pharmacology"[Mesh] OR "Gene Transfer Techniques/therapeutic use"[Mesh] OR "Gene Transfer Techniques/therapy"[Mesh] OR "Gene Transfer Techniques/utilization"[Mesh])
	Genetic engineering	- Instrumentation - Methods - Pharmacology - Therapeutic use - Therapy - Utilization	("Genetic Engineering/instrumentation"[Mesh] OR "Genetic Engineering/methods"[Mesh] OR "Genetic Engineering/pharmacology"[Mesh] OR "Genetic Engineering/therapeutic use"[Mesh] OR "Genetic Engineering/therapy"[Mesh] OR "Genetic Engineering/utilization"[Mesh])
	T-lymphocytes	- Surgery - Therapy - Transplantation	("T-Lymphocytes/surgery"[Mesh] OR "T-Lymphocytes/therapy"[Mesh] OR "T-Lymphocytes/transplantation"[Mesh])
Anticorps monoclonaux	Antibodies, Monoclonal	-Administration - Pharmacology - Therapeutic use	("Antibodies, Monoclonal/administration and dosage"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal/pharmacology"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal/therapeutic use"[Mesh])

Annexe 3 : Codes de recherche utilisés lors de l'extraction sur la base de données
ClinicalTrial

Domaine	Code de recherche
Thérapie cellulaire	"embryonic stem cell OR "induced pluripotent stem cell" OR "mesenchymal stem cell" OR "stromal cell" OR "adipose-derived" OR "endothelial progenitor"
	"cardiac stem cell OR "cardiac progenitor" OR "cardiosphere" OR "myoblast" OR "neural stem cell" OR "RPE cell" OR "retinal pigment epithelial cell" OR "chondrocyte" OR "keratinocyte" OR "fibroblast"
	"donor lymphocyte infusion OR "tumor infiltrating lymphocyte" OR "autologous dendritic cell" OR "dendritic cell vaccine"
Thérapie génique	"AAV OR "viral vector" OR "bacterial vector" OR "plasmid vector" OR "lentivirus vector" OR "Adenovirus vector" OR "retrovirus vector" OR "gene therapy" OR "RNAi" OR "nuclease" OR "piggyback" OR "CRISPR" OR "TCR T cell" OR "chimeric antigen"
Anticorps monoclonaux	"monoclonal antibody OR "therapeutic antibody"

Annexe 4 : liste des produits bénéficiant d'une procédure accélérée d'accès au marché

Agence	Produit	Définition	Type	Date
EMA (PRIME)	Lentiglobin	CSH autologue transduite par un lentivirus codant pour le gène β A-T87Q-globine	Thérapie génique	2016
	NY-ESO-1c259T	TCR T cell anti-NY-ESO-1	Thérapie génique	2016
	JCAR017	CAR T cell anti-CD19	Thérapie génique	2016
	Tabelecleucel	Lymphocytes T allogéniques spécifique du virus de l'Epstein-Barr	Thérapie cellulaire	2016
	Tasadenoturev	Adénovirus du sérotype 5 contenant une délétion partielle du gène E1A et un domaine de fixation à l'intégrine (DNX-2401)	Thérapie génique	2016
	PF-06838435/SPK-9001	AAV codant pour un gène variant du facteur IX humain	Thérapie génique	2017
	BMN 270	AAV5 codant pour un gène variant du facteur VIII humain	Thérapie génique	2017
	AMT-060, AMT-061	AAV5 codant pour le gène du facteur IX humaine ou l'un de ses variants	Thérapie génique	2017

	bb2121	CAR T cell de seconde génération (CD3-zéta + 4BB1) anti-BCMA.	Thérapie génique	2017
	Onasemnogene abeparvovec	AAV-9 codant pour le gène SMN humain	Thérapie génique	2017
	Vocimagene amiretrorevec	Rétrovirus recombinant répliquatif codant pour le gène de la cytosine désaminase humaine	Thérapie génique	2017
	AT132	AAV 8 codant pour le gène MTM1 humain	Thérapie génique	2018
	AAV2/8-hCARp.hCNGB3	AAV-2/8 codant pour le gène CNGB3 humain	Thérapie génique	2018
	NLA101	Cellules souches allogénique issues du sang de cordon et cultivées <i>ex vivo</i> avec le ligand de Notch delta 1	Thérapie cellulaire	2018
	OTL-300	CSH autologue transduite par un lentivirus codant pour le gène de la β globuline humaine	Thérapie génique	2018
		CSH autologues transduisent par une lentivirus codant pour le domaine de fixation à l'ATP de la sous famille D (ALD).	Thérapie génique	2018
	KTE-C19	CAR T cell de seconde génération (CD3-zéta + CD28) anti-CD19	Thérapie génique	2018
FDA (RMAT)	AST-OPC1+B20B20:E34	Progéniteurs oligodendrocytaires dérivés de cellules souches embryonnaires humaines	Thérapie cellulaire	2017

MultiStem	Cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse par déplétion des cellules CD45+/glycophorine A+	Thérapie cellulaire	2017
LentiGlobin	Cellules souches hématopoïétiques autologues transduite <i>ex vivo</i> par un lentivirus codant pour le gène de la chaîne β de l'hémoglobine	Thérapie génique	2017
CEVA101	Cellules souches autologues issues de la moelle osseuse	Thérapie cellulaire	2017
Humacyl	Vaisseaux acellulaires dérivés de cellules musculaires lisses aortiques	Thérapie cellulaire	2017
RVT-802	Cellules thymiques allogéniques cultivées	Thérapie cellulaire	2017
jCell	progéniteurs rétiens humains	Thérapie cellulaire	2017
JCAR017	CAR T cell anti-CD19	Thérapie génique	2017
ATIR101	Lymphocytes de donneurs sains (DLI)	Thérapie cellulaire	2017
Stratagraft	Greffe cutanée constituée de fibroblastes et de kératinocytes stratifiés	Thérapie cellulaire	2017
MPC-150-IM	Cellules souches mésenchymateuses	Thérapie cellulaire	2017
Ixmylocel-T	Cellules souches dérivées de la moelle osseuse	Thérapie cellulaire	2017
EB-101	Kératinocytes autologues transduit <i>ex vivo</i> avec le gène du collagène 7	Thérapie génique	2018
ABO-102	AAV9 auto-complémentaire codant pour la sulfoglucosamine sulfohydrolase	Thérapie génique	2018
AT132	AAV 8 codant pour le gène MTM1 humain	Thérapie génique	2018

	CLBS14 (CD34+ cell therapy program)	Cellules souches mobilisées par facteur de croissance granulocytaire	Thérapie cellulaire	2018
	CAP-1001	cellules allogéniques dérivées de cardiosphère	Thérapie cellulaire	2018
	Romyelocel-L (human myeloid progenitor cells)	Progéniteurs myéloïdes dérivés de cellules souches hématopoïétiques	Thérapie cellulaire	2018
	AmnioFix® Injectable	Matrice bioactive constituée de membrane amniotique et de chorion déshydratés	Thérapie cellulaire	2018
	NSR-REP1	AAV2 codant pour le gène REP1	Thérapie génique	2018
	VY-AADC	AAV2 codant pour le gène AADC	Thérapie génique	2018
PMDA (Sakigake)	STR01	MSC dérivées de la moelle osseuse	Thérapie cellulaire	2016
	G47D (DS-1647)	Virus de l'herpes simplex type 1 oncolytique	Thérapie génique	2016
	JRM-001	Cellules souches et progéniteurs cardiaques autologues	Thérapie cellulaire	2016
	CLS2702C/D	bande de cellules de muqueuses orales autologues	Thérapie cellulaire	2017
		Précurseur nerveux producteur de dopamine dérivés de cellules iPSC allogéniques	Thérapie cellulaire	2017
	HLCM051	Progéniteur pluripotent allogénique issues de la moelle osseuse	Thérapie cellulaire	2017
	TBI-1301	TCR T cell anti-NY-ESO-1	Thérapie génique	2018
	CLBS12	Cellules souches autologues	Thérapie cellulaire	2018

	AVXS-101	AAV9 codant pour le gène SMN	Thérapie génique	2018
--	----------	---------------------------------	---------------------	------

Annexe 5 : Liste des produits de thérapies innovantes commercialisés

Pays	Nom	DCI	Définition	Type	AMM (ou désignation)
EMA	Chondrocelect		Chondrocytes autologue expandus <i>ex vivo</i>	Thérapie cellulaire	(2009 - retiré pour raisons commerciales - 2016))
	Glybera	alipogene tiparvovec	AAV-1 codant pour la lipoprotéine lipase	Thérapie génique <i>in vivo</i>	(2012 - non renouvellement pour absence de demande - 2017)
	Provenge	Sipuleucel-T	Cellules dendritiques autologue expandues et activées <i>ex vivo</i> par la phosphatase acide prostatique fusionnée avec le facteur de croissance granulocytaire	Thérapie cellulaire	2013 - retiré pour raisons commerciales - 2015
	MACI		Chondrocytes autologues cultivés	Thérapie cellulaire	2013 - suspendu pour non respect de BPF -2014
	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Virus oncolytique de l'herpex simplex type 1 recombinant, porteur du gène du facteur de croissance granulocytaire	Thérapie génique <i>in vivo</i>	2015
	Holoclar		cellules épithéiliaies de cornée autologue, contenant des cellules souches, expandues <i>ex vivo</i>	thérapie cellulaire	conditionnelle (2015)
	Strimvelis		Fraction de cellules souches hématopoïétique enrichie en cellules CD34+ transduite par un rétrovirus codant pour l'adénosine désaminase humaine.	Thérapie génique <i>ex vivo</i>	2016

	Zalmoxis		Lymphocyte T allogénique génétiquement modifié par un rétrovirus codant une forme tronquée du récepteur de faible affinité au facteur de croissance nerveux et la thymidine kinase du virus herpes simplex I.	Thérapie génique <i>ex vivo</i>	Conditionnelle (2016)
	Spherox		sphère de chondrocytes autologues associés à une matrice	Thérapie cellulaire	2017
	Alofisel	darvadstrocel	Cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux	Thérapie cellulaire	2018
	Yescarta	axicabtagene ciloleucel	CAR T cell anti-CD19	Thérapie génique <i>in vivo</i>	2018
	Kymriah	tisagenlecleucel	CAR T cell anti-CD19	Thérapie génique <i>ex vivo</i>	
FDA	Provenge	sipuleucel-T	Cellules dendritiques autologue expandues et activées <i>ex vivo</i> par la phosphatase acide prostatique fusionnée avec le facteur de croissance granulocytaire	Thérapie cellulaire	2010
	LAVIV	Azficel-T	Fibroblastes autologues cultivés	Thérapie cellulaire	2011
	Gintuit		Fibroblastes et kératinocytes allogéniques cultivés	Thérapie cellulaire	2011
	Hemacord		Cellules souches hématopoïétiques issues du sang de cordon	Thérapie cellulaire	2011

	Allocord		Cellules souches hématopoïétiques issues du sang de cordon	Thérapie cellulaire	2012
	Ducord		Cellules souches hématopoïétiques issues du sang de cordon	Thérapie cellulaire	2012
	HPC, cord blood (différents fabricants)		Cellules souches hématopoïétiques issues du sang de cordon	Thérapie cellulaire	2012, 2013, 2016 et 2018
	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Virus oncolytique de l'herpex simplex type 1 recombinant, porteur du gène du facteur de croissance granulocytaire	Thérapie génique <i>in vivo</i>	2015
	MACI		Chondrocytes autologues cultivés	Thérapie cellulaire	2016
	Clevecord		Cellules souches hématopoïétiques issues du sang de cordon	Thérapie cellulaire	2016

	Luxturna	voretigene neparvovec-rzyl	AAV codant pour le gène RPE65	Thérapie génique <i>in vivo</i>	2017 (Breakthrough therapy)
	Yescarta	axicabtagene ciloleucel	CAR T cell anti-CD19	Thérapie génique <i>in vivo</i>	2017 (Breakthrough therapy)
	Kymriah	tisagenlecleucel	CAR T cell anti-CD19	Thérapie génique <i>ex vivo</i>	2017, 2018 (Breakthrough therapy)
Health Canada	Prochymal		Cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse	Thérapie cellulaire	2012 (NOC/c)
	Kymriah	tisagenlecleucel	CAR T cell anti-CD19	Thérapie génique <i>ex vivo</i>	2018
TGA	Ortho-ACI		Chondrocytes autologues cultivés	Thérapie cellulaire	2017
	Amnion		membrane amniotique cryopréservée	Thérapie cellulaire	2018
PMDA	Temcell		Cellules souches mesenchymateuses issues de la moelle osseuse	Thérapie cellulaire	2015
	Heartsheet		Myoblaste autologues cultivés	Thérapie cellulaire	2015
	JACE		Cellules de peaux autologues cultivées	Thérapie cellulaire	2016
MFDS	Holoderm		Kératinocytes autologues cultivés	Thérapie cellulaire	2002
	KeraHeal		Kératinocytes autologues cultivés	Thérapie cellulaire	2006
	Immuncell-LC		Lymphocytes T autologues activés <i>ex vivo</i>	Thérapie cellulaire	2007
	CureSkin		Fibroblastes autologues cultivés	Thérapie cellulaire	2010
	Cellgram		Cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse	Thérapie cellulaire	2011
	Cupistem		Cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux	Thérapie cellulaire	2012

	Cartistem		Cellules souches mésenchymateuses dérivées du sang de cordon	Thérapie cellulaire	2012
--	-----------	--	---	------------------------	------

Bibliographie

- A slow road for stem cells. (2018). *Nature* 557, 279.
- Administration, A. G. D. of H. T. G. (2017, octobre 24). Regulation of autologous cell and tissue products. *Therapeutic Goods Administration (TGA)*. Text. Consulté 10 septembre 2018, à l'adresse <https://www.tga.gov.au/media-release/regulation-autologous-cell-and-tissue-products>
- Alison, M. R. et W.-R. Lin. (2015). Regenerative medicine: Hepatic progenitor cells up their game in the therapeutic stakes. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 12, 610-611.
- Andrews, P. W., M. M. Matin, A. R. Bahrami, I. Damjanov, P. Gokhale, et J. S. Draper. (2005). Embryonic stem (ES) cells and embryonal carcinoma (EC) cells: opposite sides of the same coin. *Biochemical Society Transactions* 33, 1526-1530.
- Argyros, O., S.-P. Wong, et R. P. Harbottle. (2011). Non-viral episomal modification of cells using S/MAR elements. *Expert Opinion on Biological Therapy* 11, 1177-1191.
- Aronowitz, J. A., R. A. Lockhart, et C. S. Hakakian. (2015). Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue. *SpringerPlus* 4.
- Arrêté du 27 avril 2006 fixant la liste des informations transmises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à l'organisme gestionnaire de la base de données européenne des essais cliniques de médicaments à usage humain | Legifrance. (s. d.). Consulté 12 septembre 2018, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2006/4/27/SANP0621680A/jo/texte/fr>
- Australian regulatory guidelines for biologicals, Part 1 - Introduction to the Australian regulatory guidelines for biologicals. (2011) 44.
- Bailey, A. M., J. Arcidiacono, K. A. Benton, Z. Taraporewala, et S. Winitsky. (2015). United States Food and Drug Administration Regulation of Gene and Cell Therapies. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 871, 1-29.
- Bartlett, J. S., J. Kleinschmidt, R. C. Boucher, et R. J. Samulski. (1999). Targeted adeno-associated virus vector transduction of nonpermissive cells mediated by a bispecific F(ab'gamma)2 antibody. *Nature Biotechnology* 17, 181-186.
- Bayan, C.-A. Y., A. T. Lopez, R. D. Gartrell, K. M. Komatsubara, M. Bogardus, N. Rao, et al. (2018). The Role of Oncolytic Viruses in the Treatment of Melanoma. *Current Oncology Reports* 20, 80.
- Beutler, E. (2001). The Cline affair. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy* 4, 396-397.

- Blaese, R. M., K. W. Culver, A. D. Miller, C. S. Carter, T. Fleisher, M. Clerici, *et al.* (1995). T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science (New York, N.Y.)* 270, 475-480.
- Bordignon, C., L. D. Notarangelo, N. Nobili, G. Ferrari, G. Casorati, P. Panina, *et al.* (1995). Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients. *Science (New York, N.Y.)* 270, 470-475.
- Boyer, O., V. Bridoux, C. Giverne, A. Bisson, E. Koning, A.-M. Leroi, *et al.* (2018). Autologous Myoblasts for the Treatment of Fecal Incontinence: Results of a Phase 2 Randomized Placebo-controlled Study (MIAS). *Annals of Surgery* 267, 443-450.
- Branch, L. S. (2015, février 11). Consolidated federal laws of canada, Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation Regulations. Consulté 12 septembre 2018, à l'adresse <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2007-118/page-2.html#h-2>
- Buchholz, C. J., K. W. Peng, F. J. Morling, J. Zhang, F. L. Cosset, et S. J. Russell. (1998). In vivo selection of protease cleavage sites from retrovirus display libraries. *Nature Biotechnology* 16, 951-954.
- Budker, V., G. Zhang, S. Knechtle, et J. A. Wolff. (1996). Naked DNA delivered intraportally expresses efficiently in hepatocytes. *Gene Therapy* 3, 593-598.
- Burgess-Beusse, B., C. Farrell, M. Gaszner, M. Litt, V. Mutskov, F. Recillas-Targa, *et al.* (2002). The insulation of genes from external enhancers and silencing chromatin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 Suppl 4, 16433-16437.
- Burns, J. C., T. Friedmann, W. Driever, M. Burrascano, et J. K. Yee. (1993). Vesicular stomatitis virus G glycoprotein pseudotyped retroviral vectors: concentration to very high titer and efficient gene transfer into mammalian and nonmammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90, 8033-8037.
- Cambria, E., F. S. Pasqualini, P. Wolint, J. Günter, J. Steiger, A. Bopp, *et al.* (2017). Translational cardiac stem cell therapy: advancing from first-generation to next-generation cell types. *NPJ Regenerative Medicine* 2, 17.
- CFR - Code of Federal Regulations Title 21. (s. d.-a). Consulté 16 août 2018, à l'adresse <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=1271&showFR=1&subpartNode=21:8.0.1.5.60.1>
- CFR - Code of Federal Regulations Title 21. (s. d.-b). Consulté 11 septembre 2018, à l'adresse <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=1271.15>
- Chen, C., K. Wang, Q. Wang, et X. Wang. (2018). LncRNA HULC mediates radioresistance via autophagy in prostate cancer cells. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas* 51, e7080.

- Choi, M., E. Han, S. Lee, T. Kim, et W. Shin. (2015). Regulatory Oversight of Gene Therapy and Cell Therapy Products in Korea. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 871, 163-179.
- Ciccia, A. et S. J. Elledge. (2010). The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Molecular Cell* 40, 179-204.
- Cline, M. J. (1985). Perspectives for gene therapy: inserting new genetic information into mammalian cells by physical techniques and viral vectors. *Pharmacology & Therapeutics* 29, 69-92.
- Commission Européenne (2012) Proposition pour un règlement du parlement européen et du conseil sur les essais cliniques de produits de santé à usage humain et remplaçant la directive 2001/20/CE. Bruxelles, Commission européenne. (s. d.). Consulté 15 août 2018, à l'adresse https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf
- Council, N. H. and M. R. (2009, octobre 21). National Approach to Single Ethical Review of Multi-Centre Research | National Health and Medical Research Council. Consulté 10 septembre 2018, à l'adresse <https://www.nhmrc.gov.au/health-ethics/national-approach-single-ethical-review-multi-centre-research>
- Darquet, A. M., B. Cameron, P. Wils, D. Scherman, et J. Crouzet. (1997). A new DNA vehicle for nonviral gene delivery: supercoiled minicircle. *Gene Therapy* 4, 1341-1349.
- Dickson, D. (1981). NIH censure for Dr Martin Cline: tighter rules for future research plans. *Nature* 291, 369.
- 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.
- 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 [En ligne]. 27 juin 2003. [Consulté le 20 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/fra>
- Dong, B., H. Nakai, et W. Xiao. (2010). Characterization of genome integrity for oversized recombinant AAV vector. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy* 18, 87-92.
- Duan, D., Y. Yue, Z. Yan, et J. F. Engelhardt. (2000). A new dual-vector approach to enhance recombinant adeno-associated virus-mediated gene expression through intermolecular cis activation. *Nature Medicine* 6, 595-598.
- Dunbar, C. E., K. A. High, J. K. Joung, D. B. Kohn, K. Ozawa, et M. Sadelain. (2018). Gene therapy comes of age. *Science (New York, N.Y.)* 359.

- Elsanhoury, A., R. Sanzenbacher, P. Reinke, et M. Abou-El-Enein. (2017). Accelerating Patients' Access to Advanced Therapies in the EU. *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development* 7, 15-19.
- Elster, J. D., D. K. Krishnadas, et K. G. Lucas. (2016). Dendritic cell vaccines: A review of recent developments and their potential pediatric application. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 12, 2232-2239.
- Fischer, S. E. J. (2015). RNA Interference and MicroRNA-Mediated Silencing. *Current Protocols in Molecular Biology* 112, 26.1.1-5.
- Friedmann, T. et R. Roblin. (1972). Gene therapy for human genetic disease? *Science (New York, N.Y.)* 175, 949-955.
- Ginn, S. L., A. K. Amaya, I. E. Alexander, M. Edelstein, et M. R. Abedi. (2018). Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *The Journal of Gene Medicine* 20, e3015.
- Guha, T. K. et D. R. Edgell. (2017). Applications of Alternative Nucleases in the Age of CRISPR/Cas9. *International Journal of Molecular Sciences* 18.
- Hacein-Bey-Abina, S., C. von Kalle, M. Schmidt, F. Le Deist, N. Wulffraat, E. McIntyre, et al. (2003). A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *The New England Journal of Medicine* 348, 255-256.
- Hamer, D. H. et P. Leder. (1979). Expression of the chromosomal mouse Beta maj-globin gene cloned in SV40. *Nature* 281, 35-40.
- Hauck, B., L. Chen, et W. Xiao. (2003). Generation and characterization of chimeric recombinant AAV vectors. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy* 7, 419-425.
- Hayes, W. (1952). Recombination in Bact. coli K 12; unidirectional transfer of genetic material. *Nature* 169, 118-119.
- Hermonat, P. L. et N. Muzyczka. (1984). Use of adeno-associated virus as a mammalian DNA cloning vector: transduction of neomycin resistance into mammalian tissue culture cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81, 6466-6470.
- Howe, S. J., M. R. Mansour, K. Schwarzwaelder, C. Bartholomae, M. Hubank, H. Kempfski, et al. (2008). Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *The Journal of Clinical Investigation* 118, 3143-3150.
- Hügler, T. et T. Daikeler. (2010). Stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Haematologica* 95, 185-188.
- Ibraheem, D., A. Elaissari, et H. Fessi. (2014). Gene therapy and DNA delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 459, 70-83.

- Ichim, T. E., P. O’Heeron, et S. Kesari. (2018). Fibroblasts as a practical alternative to mesenchymal stem cells. *Journal of Translational Medicine* 16, 212.
- Ivics, Z., P. B. Hackett, R. H. Plasterk, et Z. Izsvák. (1997). Molecular reconstruction of Sleeping Beauty, a Tc1-like transposon from fish, and its transposition in human cells. *Cell* 91, 501-510.
- Keeler, A. M., M. K. ElMallah, et T. R. Flotte. (2017). Gene Therapy 2017: Progress and Future Directions. *Clinical and Translational Science* 10, 242-248.
- Kim, H. J., J. F. Greenleaf, R. R. Kinnick, J. T. Bronk, et M. E. Bolander. (1996). Ultrasound-mediated transfection of mammalian cells. *Human Gene Therapy* 7, 1339-1346.
- Klein, T. M., E. D. Wolf, R. Wu, et J. C. Sanford. (1987). High-velocity microprojectiles for delivering nucleic acids into living cells. *Nature* 327, 70-73.
- Kochanek, S., P. R. Clemens, K. Mitani, H. H. Chen, S. Chan, et C. T. Caskey. (1996). A new adenoviral vector: Replacement of all viral coding sequences with 28 kb of DNA independently expressing both full-length dystrophin and beta-galactosidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 5731-5736.
- Kotterman, M. A., T. W. Chalberg, et D. V. Schaffer. (2015). Viral Vectors for Gene Therapy: Translational and Clinical Outlook. *Annual Review of Biomedical Engineering* 17, 63-89.
- Lee, C. S., E. S. Bishop, R. Zhang, X. Yu, E. M. Farina, S. Yan, et al. (2017). Adenovirus-Mediated Gene Delivery: Potential Applications for Gene and Cell-Based Therapies in the New Era of Personalized Medicine. *Genes & Diseases* 4, 43-63.
- Liang, P., X. Zhang, Y. Chen, et J. Huang. (2017). Developmental history and application of CRISPR in human disease. *The Journal of Gene Medicine* 19.
- Lisowski, L., S. S. Tay, et I. E. Alexander. (2015). Adeno-associated virus serotypes for gene therapeutics. *Current Opinion in Pharmacology* 24, 59-67.
- Liu, Z., Y. Wu, et B. Chen. (2006). Myoblast therapy: from bench to bedside. *Cell Transplantation* 15, 455-462.
- Lucas-Samuel, S., N. Ferry, et J.-H. Trouvin. (2015). Overview of the Regulatory Oversight Implemented by the French Regulatory Authorities for the Clinical Investigation of Gene Therapy and Cell Therapy Products. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 871, 73-85.
- Maeda, D., T. Yamaguchi, T. Ishizuka, M. Hirata, K. Takekita, et D. Sato. (2015). Regulatory Frameworks for Gene and Cell Therapies in Japan. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 871, 147-162.
- Mann, R., R. C. Mulligan, et D. Baltimore. (1983). Construction of a retrovirus packaging mutant and its use to produce helper-free defective retrovirus. *Cell* 33, 153-159.

- Marcaida, M. J., I. G. Muñoz, F. J. Blanco, J. Prieto, et G. Montoya. (2010). Homing endonucleases: from basics to therapeutic applications. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 67, 727-748.
- Markowitz, D., S. Goff, et A. Bank. (1988). A safe packaging line for gene transfer: separating viral genes on two different plasmids. *Journal of Virology* 62, 1120-1124.
- Maus, M. V., J. A. Fraietta, B. L. Levine, M. Kalos, Y. Zhao, et C. H. June. (2014). Adoptive immunotherapy for cancer or viruses. *Annual Review of Immunology* 32, 189-225.
- McCarty, D. M., P. E. Monahan, et R. J. Samulski. (2001). Self-complementary recombinant adeno-associated virus (scAAV) vectors promote efficient transduction independently of DNA synthesis. *Gene Therapy* 8, 1248-1254.
- Medicinal Products Act (Arzneimittelgesetz – AMG). (s. d.). Consulté 13 août 2018, à l'adresse https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html
- Mimeault, M., R. Hauke, et S. K. Batra. (2007). Stem cells: a revolution in therapeutics- recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 82, 252-264.
- ANSM (2017). Mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : bilan à 18 mois de la phase pilote - Point d'Information. Consulté 15 août 2018, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-application-du-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-bilan-a-18-mois-de-la-phase-pilote-Point-d-Information>
- Mizukami, A. et K. Swiech. (2018). Mesenchymal Stromal Cells: From Discovery to Manufacturing and Commercialization. *Stem Cells International* 2018, 4083921.
- Müller, O. J., F. Kaul, M. D. Weitzman, R. Pasqualini, W. Arap, J. A. Kleinschmidt, et M. Trepel. (2003). Random peptide libraries displayed on adeno-associated virus to select for targeted gene therapy vectors. *Nature Biotechnology* 21, 1040-1046.
- Mussolino, C. et T. Cathomen. (2012). TALE nucleases: tailored genome engineering made easy. *Current Opinion in Biotechnology* 23, 644-650.
- Naldini, L., U. Blömer, P. Gallay, D. Ory, R. Mulligan, F. H. Gage, *et al.* (1996). In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector. *Science (New York, N.Y.)* 272, 263-267.
- Neumann, E., M. Schaefer-Ridder, Y. Wang, et P. H. Hofschneider. (1982). Gene transfer into mouse lymphoma cells by electroporation in high electric fields. *The EMBO Journal* 1, 841-845.
- NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (NIH Guidelines) - April 2016. (2016) 129.

- Orkin, S. H. et A. G. Motulsky. (1995). Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on gene therapy. [En ligne]. 7 décembre 1995 [Consulté le 24 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : https://osp.od.nih.gov/?s=Orkin_Motulsky_Report.pdf
- Petrof, G., A. Abdul-Wahab, et J. A. McGrath. (2014). Cell therapy in dermatology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 4.
- Phull, A.-R., S.-H. Eo, Q. Abbas, M. Ahmed, et S. J. Kim. (2016). Applications of Chondrocyte-Based Cartilage Engineering: An Overview. *BioMed Research International* 2016, 1879837.
- Piechaczek, C., C. Fetzer, A. Baiker, J. Bode, et H. J. Lipps. (1999). A vector based on the SV40 origin of replication and chromosomal S/MARs replicates episomally in CHO cells. *Nucleic Acids Research* 27, 426-428.
- Puumalainen, A. M., M. Vapalahti, R. S. Agrawal, M. Kossila, J. Laukkanen, P. Lehtolainen, *et al.* (1998). Beta-galactosidase gene transfer to human malignant glioma in vivo using replication-deficient retroviruses and adenoviruses. *Human Gene Therapy* 9, 1769-1774.
- Rabinowitz, J. E., F. Rolling, C. Li, H. Conrath, W. Xiao, X. Xiao, et R. J. Samulski. (2002). Cross-packaging of a single adeno-associated virus (AAV) type 2 vector genome into multiple AAV serotypes enables transduction with broad specificity. *Journal of Virology* 76, 791-801.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (s. d.). *Noticias Jurídicas*. Consulté 12 septembre 2018, à l'adresse http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/rd223-2004.html
- Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 [En ligne]. 10 décembre 2007. [Consulté le 20 juillet 2018]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
- Règlement (CE) n o 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) n o 726/2004 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), 092 OJ L (2006).
- FDA (2017). Cellular & Gene Therapy Products - Framework for the Regulation of Regenerative Medicine Products. WebContent. Consulté 10 septembre 2018, à l'adresse <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/ucm585218.htm>
- Ridgway, A., F. Agbanyo, J. Wang, et M. Rosu-Myles. (2015). Regulatory Oversight of Cell and Gene Therapy Products in Canada. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 871, 49-71.

- Ringdén, O. (2007). Immunotherapy by allogeneic stem cell transplantation. *Advances in Cancer Research* 97, 25-60.
- Rogers, S. (1966). Shope papilloma virus: a passenger in man and its significance to the potential control of the host genome. *Nature* 212, 1220-1222.
- Rogers, S., A. Lowenthal, H. G. Terheggen, et J. P. Columbo. (1973). Induction of arginase activity with the Shope papilloma virus in tissue culture cells from an argininemic patient. *The Journal of Experimental Medicine* 137, 1091-1096.
- Rogers, S. et P. Pfuderer. (1968). Use of viruses as carriers of added genetic information. *Nature* 219, 749-751.
- Saudemont, A., L. Jaspers, et T. Clay. (2018). Current Status of Gene Engineering Cell Therapeutics. *Frontiers in Immunology* 9, 153.
- Saxena, M., S. Balan, V. Roudko, et N. Bhardwaj. (2018). Towards superior dendritic-cell vaccines for cancer therapy. *Nature Biomedical Engineering* 2, 341-346.
- Shi, Y., H. Inoue, J. C. Wu, et S. Yamanaka. (2017). Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress. *Nature Reviews. Drug Discovery* 16, 115-130.
- Shihadeh, H. (2015). History and Recent Advances of Stem Cell Biology and the Implications for Human Health. *Senior Honors Projects*.
- Somia, N. et I. M. Verma. (2000). Gene therapy: trials and tribulations. *Nature Reviews. Genetics* 1, 91-99.
- Song, C.-G., Y.-Z. Zhang, H.-N. Wu, X.-L. Cao, C.-J. Guo, Y.-Q. Li, et al. (2018). Stem cells: a promising candidate to treat neurological disorders. *Neural Regeneration Research* 13, 1294-1304.
- Squillaro, T., G. Peluso, et U. Galderisi. (2016). Clinical Trials With Mesenchymal Stem Cells: An Update. *Cell Transplantation* 25, 829-848.
- Stachler, M. D. et J. S. Bartlett. (2006). Mosaic vectors comprised of modified AAV1 capsid proteins for efficient vector purification and targeting to vascular endothelial cells. *Gene Therapy* 13, 926-931.
- Stolberg, S. G. (1999). The biotech death of Jesse Gelsinger. *The New York Times Magazine* 136-140, 149-150.
- Suda, T. et D. Liu. (2007). Hydrodynamic gene delivery: its principles and applications. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy* 15, 2063-2069.
- Suda, T. et D. Liu. (2015). Hydrodynamic delivery. *Advances in Genetics* 89, 89-111.
- Sun, M. (1981). Cline loses two NIH grants. *Science (New York, N.Y.)* 214, 1220.
- Svane, I. M. et E. M. Verdegaal. (2014). Achievements and challenges of adoptive T cell therapy with tumor-infiltrating or blood-derived lymphocytes for metastatic

- melanoma: what is needed to achieve standard of care? *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII* 63, 1081-1091.
- Swart, J. F., E. M. Delemarre, F. van Wijk, J.-J. Boelens, J. Kuball, J. M. van Laar, et N. M. Wulffraat. (2017). Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nature Reviews. Rheumatology* 13, 244-256.
- Szybalska, E. H. et W. Szybalski. (1962). Genetics of human cress line. IV. DNA-mediated heritable transformation of a biochemical trait. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 48, 2026-2034.
- Takahashi, K., K. Tanabe, M. Ohnuki, M. Narita, T. Ichisaka, K. Tomoda, et S. Yamanaka. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131, 861-872.
- Takahashi, Y., M. Nishikawa, et Y. Takakura. (2012). Development of safe and effective nonviral gene therapy by eliminating CpG motifs from plasmid DNA vector. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)* 4, 133-141.
- Tanaka, M., H.-J. Borgeld, J. Zhang, S. Muramatsu, J.-S. Gong, M. Yoneda, et al. (2002). Gene therapy for mitochondrial disease by delivering restriction endonuclease SmaI into mitochondria. *Journal of Biomedical Science* 9, 534-541.
- Tenti, E., G. Simonetti, M. T. Bochicchio, et G. Martinelli. (2018). Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014). *Contemporary Clinical Trials Communications* 11, 99-101.
- Ter Horst, B., G. Chouhan, N. S. Moiemmen, et L. M. Grover. (2018). Advances in keratinocyte delivery in burn wound care. *Advanced Drug Delivery Reviews* 123, 18-32.
- Terheggen, H. G., A. Lowenthal, F. Lavinha, J. P. Colombo, et S. Rogers. (1975). Unsuccessful trial of gene replacement in arginase deficiency. *Zeitschrift Fur Kinderheilkunde* 119, 1-3.
- The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004. (s. d.). Consulté 12 septembre 2018, à l'adresse <http://www.legislation.gov.uk/uksi/2004/1031/contents/made>
- Tipanee, J., Y. C. Chai, T. VandenDriessche, et M. K. Chuah. (2017). Preclinical and clinical advances in transposon-based gene therapy. *Bioscience Reports* 37.
- Urnov, F. D., E. J. Rebar, M. C. Holmes, H. S. Zhang, et P. D. Gregory. (2010). Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nature Reviews. Genetics* 11, 636-646.
- Wade, N. (1980). UCLA gene therapy racked by friendly fire. *Science (New York, N.Y.)* 210, 509-511.
- Weber, G., U. Gerdemann, I. Caruana, B. Savoldo, N. F. Hensel, K. R. Rabin, et al. (2013). Generation of multi-leukemia antigen-specific T cells to enhance the graft-

- versus-leukemia effect after allogeneic stem cell transplant. *Leukemia* 27, 1538-1547.
- White, V. M., H. Bibby, M. Green, A. Anazodo, W. Nicholls, R. Pinkerton, *et al.* (2016). Inconsistencies and time delays in site-specific research approvals hinder collaborative clinical research in Australia. *Internal Medicine Journal* 46, 1023-1029.
- Wicker, T., F. Sabot, A. Hua-Van, J. L. Bennetzen, P. Capy, B. Chalhoub, *et al.* (2007). A unified classification system for eukaryotic transposable elements. *Nature Reviews. Genetics* 8, 973-982.
- Yeh, P. et M. Perricaudet. (1997). Advances in adenoviral vectors: from genetic engineering to their biology. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 11, 615-623.
- Yi, Y., M. J. Noh, et K. H. Lee. (2011). Current advances in retroviral gene therapy. *Current Gene Therapy* 11, 218-228.
- Yu, S. F., T. von Rüden, P. W. Kantoff, C. Garber, M. Seiberg, U. Rütter, *et al.* (1986). Self-inactivating retroviral vectors designed for transfer of whole genes into mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83, 3194-3198.
- Zhang, X.-H., L. Y. Tee, X.-G. Wang, Q.-S. Huang, et S.-H. Yang. (2015). Off-target Effects in CRISPR/Cas9-mediated Genome Engineering. *Molecular Therapy. Nucleic Acids* 4, e264.
- Zinder, N. D. et J. Lederberg. (1952). Genetic exchange in Salmonella. *Journal of Bacteriology* 64, 679-699.

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.



PILEYRE Baptiste

Etude comparative de la réglementation des médicaments de thérapie innovante entre différents pays et de son impact dans leur développement clinique et leur commercialisation

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 105 p.

RESUME

Les médicaments de thérapie innovante, regroupant les thérapies cellulaires et les thérapies géniques, sont une classe particulière de produits de santé, aussi bien par leur conception que par leur réglementation. Après des années de recherche et de développement clinique, plusieurs de ces thérapies sont aujourd'hui commercialisées. Ce long parcours de plus de cinquante ans a été semé d'embûches, aussi bien dues à la complexité de ces produits qu'aux effets indésirables imprévisibles, et a conduit les autorités de santé des pays les développant à l'instauration d'une réglementation plus ou moins spécifique et restrictive, dont l'impact sur leur développement clinique reste, à ce jour, mal évalué. Le statut européen de médicament de thérapie innovante (MTI) a été fortement critiqué dès sa mise en application, et reste, dans l'esprit de nombreux professionnels de santé et chercheurs, à l'origine de la différence de progression dans le domaine des thérapies innovantes entre l'Europe et les Etats-Unis.

L'objectif de notre étude a été d'évaluer l'impact de cette différence de réglementation, aussi bien sur la recherche préclinique, sur le développement clinique que sur l'accès au marché de ces produits.

Nous avons ainsi pu montrer que si le statut est différent, la réglementation des thérapies innovantes est assez similaire entre les pays étudiés, et nous avons pu mettre en évidence d'autres pistes pouvant être responsables des écarts d'évolution dans ce nouveau et prometteur domaine de la santé, dont les barrières réglementaires à l'entrée des essais cliniques.

MOTS CLES : Thérapies innovantes – Réglementation – Etude comparative – Essai clinique – Autorisation de mise sur le marché

JURY

Président : Mr VARIN Rémi, Professeur et Docteur en Pharmacie

Membres : Mr MARTINET Jérémie, Maître de Conférences et Docteur en Pharmacie

Mr LEMARE François, Maître de Conférences et Docteur en Pharmacie

Mme COQUARD Aude, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 18 octobre 2018