



HAL
open science

Enjeux de l'industrialisation des thérapies cellulaires

Pauline Pascal

► **To cite this version:**

Pauline Pascal. Enjeux de l'industrialisation des thérapies cellulaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02966786

HAL Id: dumas-02966786

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02966786>

Submitted on 14 Oct 2020

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 CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 8 novembre 2019

par

Pauline PASCAL

**Enjeux de l'industrialisation des thérapies
cellulaires**

Directeur de thèse : **Mr Éric DEBITON**

Jury

Président	Mr David BALAYSSAC	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres	Mr Éric DEBITON	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mr Paul ROUZAIRE	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme Annie VEYRE	Professeure émérite en biophysique médicale et médecine nucléaire

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 8 novembre 2019

par

Pauline PASCAL

**Enjeux de l'industrialisation des thérapies
cellulaires**

Directeur de thèse : **Mr Éric DEBITON**

Jury

Président	Mr David BALAYSSAC	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres	Mr Éric DEBITON	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mr Paul ROUZAIRE	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme Annie VEYRE	Professeure émérite en biophysique médicale et médecine nucléaire

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse,

Monsieur David BALAYSSAC,
Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand,
Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Pour votre disponibilité et votre encadrement durant mon stage de 5^{ème} année. Pour votre sympathie. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance ainsi que de mon profond respect.

A mon directeur de thèse et mes juges,

Monsieur Éric DEBITON,
Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand,
Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Pour votre aide et votre bienveillance. Pour la curiosité des biothérapies que vous avez su me transmettre au cours de mes études. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect. Sincères remerciements.

Madame Annie VEYRE,
Professeure émérite en biophysique médicale et médecine nucléaire,
Pour avoir accepté de prendre part au jury. Pour vos conseils et votre gentillesse. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Monsieur Paul ROUZAIRE,
Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand,
Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse. Pour votre encadrement et le partage de vos connaissances durant toutes mes années d'études. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Je remercie également,

Monsieur le Professeur BAY, Chef du service de Thérapie cellulaire et d'Hématologie clinique au CHU d'Estaing à Clermont-Ferrand,
Vous avez accepté avec grand intérêt de répondre à mes questions. Je vous remercie pour votre aide et le temps que vous m'avez accordé. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

A Mademoiselle le Docteur Justine NASONE, Adjointe au Responsable Production de l'Unité de thérapie cellulaire à l'Hôpital Saint-Louis à Paris,
*Un grand merci pour ton soutien, ton aide et ton partage de connaissances.
Merci pour tous tes précieux conseils et pour tous les bons moments passés ensemble.*

A mes parents,
*Merci pour votre présence durant toutes ces années, pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir encouragé sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour.
Un immense merci pour votre soutien inconditionnel.
Que vous trouviez dans ce travail le témoignage de toute ma gratitude et de tout mon amour.*

A ma grande sœur Charlotte,
*Merci d'être toujours présente.
A notre complicité, nos projets et nos éternelles vacances sur la plage du Pero.
Je te dédie ce travail.*

A ma grand-mère Victoria,
*Qui a suivi avec intérêt toutes mes années d'études.
Que tu puisses être fière de moi en ce jour.*

A Mamie Coco,
*J'aurais aimé que tu sois là.
Que tu puisses être fière de moi de là-haut.*

A Edgar,
*Un grand merci pour ton soutien et pour tout ce que tu m'apportes.
Avec tout mon amour.*

A mes amies de longue date,
Astrid, Hind et Victoire. Merci pour nos fous rires, toutes ces années passées ensemble et celles à venir...

A mes amis de faculté,
Alexanne, Benoit, Corentin, Emmanuelle, Justine et Violette... A tous les bons moments passés ensemble.

A Mathilde,
Quel bonheur de t'avoir rencontré !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	1
TABLE DES MATIERES.....	3
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	5
LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	9
 PARTIE I : QU'EST-CE QUE LA THERAPIE CELLULAIRE ?	10
 1 GENERALITES SUR LA THERAPIE CELLULAIRE	10
1.1 Définition	10
1.2 Place de la thérapie cellulaire dans les biothérapies.....	11
1.2.1 La thérapie tissulaire.....	11
1.2.2 L'ingénierie tissulaire.....	11
1.2.3 La thérapie génique	12
1.3 Le marché de la thérapie cellulaire	13
1.3.1 Des maladies rares aux maladies fréquentes.....	13
1.3.2 Intérêt grandissant de l'industrie pharmaceutique	14
1.3.3 De nombreux essais cliniques en cours.....	15
 2 LA MEDECINE REGENERATIVE	17
2.1 Modèles de régénération	17
2.2 Principe de la médecine régénérative	17
2.3 Les cellules souches	18
2.4 Quelles cellules sont utilisées en médecine régénérative ?.....	20
2.4.1 Les cellules souches adultes	20
2.4.1.1 Les cellules souches unipotentes et progéniteurs	20
2.4.1.2 Les cellules souches adultes multipotentes.....	22
2.4.2 Les cellules souches embryonnaires	28
2.4.3 Les cellules souches pluripotentes induites.....	31
 3 L'IMMUNOTHERAPIE	35
3.1 La vaccination thérapeutique	35
3.2 L'immunothérapie cellulaire adoptive.....	36
3.2.1 Le transfert adoptif de lymphocytes T infiltrants.....	37
3.2.2 Le transfert adoptif de lymphocytes T-CAR	38
3.2.3 Autres applications des lymphocytes	40
 PARTIE II : ENJEUX RÉGLEMENTAIRES DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE	41
 1 CLASSIFICATION DES THÉRAPIES INNOVANTES	41
1.1 Cadre réglementaire européen et exigences nationales.....	41
1.2 Définition des MTI.....	43
1.2.1 Les quatre types de MTI	43
1.2.2 Différencier un MTI d'une préparation	45
1.2.3 L'exemption hospitalière.....	46
1.2.4 Les MTI expérimentaux	48
1.3 La multiplicité des statuts réglementaires des thérapies innovantes	50
1.3.1 Comparatif des trois statuts : MTI, MTI-PP et PTC.....	50
 2 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT DES THERAPIES INNOVANTES. 51	51
2.1 Dispositifs d'aide à la recherche et au développement	51
2.1.1 Soutien à la recherche académique	51

2.1.2	Aides au développement	52
2.1.3	Investissements français dans la bioproduction.....	53
2.2	Développement non clinique et clinique	54
2.2.1	Etudes précliniques	54
2.2.2	Essais cliniques	56
2.2.2.1	Régl ementations et procédures	56
2.2.2.2	Adapter le design des essais cliniques aux MTI.....	59
3	AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	62
3.1	Procédures réglementaires.....	62
3.2	La désignation orpheline	64
3.3	La procédure d'évaluation accélérée.....	65
3.4	Evaluation des demandes d'AMM	66
3.4.1	Décision de l'UE pour la mise sur le marché des MTI.....	66
3.4.2	Analyse bénéfice/risque du MTI	68
3.4.3	Flexibilité réglementaire	69
	PARTIE III: INDUSTRIALISATION DES THERAPIES CELLULAIRES, FOCUS	
	SUR LES CAR-T CELLS	70
1	PRODUCTION A L'ECHELLE INDUSTRIELLE	70
1.1	Un procédé de fabrication robuste et reproductible.....	70
1.1.1	Quality by Design.....	70
1.1.2	Montée en échelle des thérapies cellulaires.....	74
1.1.2.1	Scale-up des thérapies allogéniques.....	75
1.1.2.2	Scale-out des thérapies autologues.....	77
1.1.3	Transfert du procédé de fabrication	79
1.2	Respect des normes BPF.....	80
1.2.1	Approche basée sur les risques	80
1.2.2	Locaux et équipements	80
1.2.3	Le personnel	82
1.2.4	Validation du procédé.....	83
1.3	Contrôle qualité.....	84
1.4	Libération des lots	86
2	UNE MATIERE PREMIERE BIOLOGIQUE	88
2.1	Modèle de production centralisé et décentralisé.....	88
2.2	Standardisation des matières premières	89
2.3	Brevetabilité.....	90
3	ADAPTATION DES ETABLISSEMENTS DE SANTE.....	92
3.1	Organisation des établissements de santé.....	92
3.2	Rôle du Pharmacien Hospitalier	94
3.2.1	Circuit des CAR-T cells à l'hôpital	94
3.2.1.1	Réception.....	94
3.2.1.2	Stockage	95
3.2.1.3	Manipulation et dispensation	95
3.2.1.4	Transport dans le service de soins.....	96
3.2.1.5	Suivi post-traitement.....	96
3.2.1.6	Elimination des déchets	96
3.2.2	Collaboration avec les acteurs industriels.....	96
3.3	Intérêt d'une production hospitalière.....	97
4	REMBOURSEMENT	99
5	QUELS RÔLES POUR LE PHARMACIEN ?.....	100
	CONCLUSION	103
	BIBLIOGRAPHIE.....	105

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figures :

Figure 1 : Les deux voies de la thérapie génique	12
Figure 2 : Implantation des entreprises de thérapie cellulaire, thérapie génique et ingénierie tissulaire dans le monde	14
Figure 3 : Investissements financiers dans les thérapies innovantes en milliards de dollars, dans le monde de 2015 à 2018	15
Figure 4 : Graphe représentant la répartition des 1028 essais cliniques de thérapies innovantes dans le monde à la fin de l'année 2018	16
Figure 5 : Régénération d'une patte de salamandre après amputation.	17
Figure 6 : Les différents types de cellules souches et leur potentiel de différenciation	19
Figure 7 : Méthodes de greffes de kératinocytes autologues dans la prise en charge des brûlures	21
Figure 8 : Régénération de l'épithélium cornéen avec Holoclar [®]	22
Figure 9 : Schéma de l'hématopoïèse	23
Figure 10 : Intérêt des cellules souches mésenchymateuses dans l'arthrose	26
Figure 11 : Obtention de la FVS et des CSM à partir d'un prélèvement de tissu adipeux	27
Figure 12 : Représentation de la pluripotence au cours de l'embryogenèse humaine	28
Figure 13 : Création d'une lignée de cellules souches embryonnaires à partir d'un embryon issu d'une fécondation <i>in vitro</i>	29
Figure 14 : Principe de l'implant de cellules progénitrices pancréatiques, injectées dans une capsule (ViaCyte PEC-Direct [®])	30
Figure 15 : Principe des cellules iPS et de leur utilisation	32
Figure 16 : Cellules iPS humaines différenciées en hépatocytes dans une coupe de foie de souris	33
Figure 17 : Procédé <i>in vitro</i> pour la préparation de vaccins à base de cellules dendritiques (CD) dérivées de monocytes	36
Figure 18 : Isolation et amplification de lymphocytes T infiltrants	37
Figure 19 : Les différentes générations de CAR	38
Figure 20 : Principales étapes de production des CAR-T autologues	39
Figure 21 : Les procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les MTI	58
Figure 22 : Voie de développement du MTI, des essais cliniques à l'AMM	60
Figure 23 : Procédures réglementaires menant à l'AMM pour les MTI	63
Figure 24 : Régimes d'autorisations exceptionnelles pour les MTI dans l'UE	64
Figure 25 : Evaluation standard (A) et évaluation accélérée (B) de l'AMM d'un MTI selon la procédure centralisée	65
Figure 26 : La méthode QbD adaptée aux thérapies cellulaires	71
Figure 27 : Stratégie de contrôle mise en place sur le procédé de fabrication des CAR-T cells	73

Figure 28 : Design des bioréacteurs	74
Figure 29 : Productivité des systèmes de culture de CSM	76
Figure 30 : Gamme de bioréacteurs à usage unique développés par Sartorius Stedim Biotech	76
Figure 31 : Flacon G-Rex (Wilson Wolf Manufacturing)	78
Figure 32 : Bioréacteur Wave (GE Life Systems)	78
Figure 33 : Dispositif CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec)	79
Figure 34 : Etapes classiques d'un procédé de fabrication de thérapie cellulaire	84
Figure 35 : Flux des cellules dans la production des CAR-T cells	88
Figure 36 : Structure d'un programme de thérapie cellulaire autologue à l'hôpital	93
Figure 37 : Cadre réglementaire et opérationnel pour la production, la distribution et l'administration de produits thérapeutiques constitués de cellules viables	98
Figure 38 : Activités du pharmacien clinicien dans le parcours de soins du patient greffé	102

Tableaux :

<u>Tableau I</u> : Réglementations appliquées aux MTI	42
<u>Tableau II</u> : Définitions réglementaires des quatre types de MTI	44
<u>Tableau III</u> : Liste des manipulations permettant de distinguer les PTC des MTI	45
<u>Tableau IV</u> : Liste des établissements ou organismes exerçant des activités portant sur les MTI-PP autorisés par l'ANSM	49
<u>Tableau V</u> : Comparatif des 3 statuts réglementaires applicables aux thérapies innovantes	50
<u>Tableau VI</u> : Évaluation initiale des demandes d'AAM pour les ATMP	66
<u>Tableau VII</u> : Principales problématiques mentionnées dans l'évaluation pour l'AMM des MTI	67
<u>Tableau VIII</u> : Evaluation de la balance bénéfique/risque des MTI	68
<u>Tableau IX</u> : Recommandations des limites de contamination particulaire par classe de ZAC	81
<u>Tableau X</u> : Recommandations des limites de contamination microbiologique par classe de ZAC	81
<u>Tableau XI</u> : Critères de libération typiques pour les CAR T-cells	85

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABM : Agence Nationale de Biomédecine
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AFM : Association Française contre les Myopathies
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANR : Agence Nationale de la Recherche
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ARM : Alliance for Regenerative Medicine
ARS : Agence Régionale de Santé
ATMP : Advanced Therapy Medicinal Products
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
CAT : Committee for Advanced Therapies
CAR-T : Chimeric Antigen Receptor T
CD : Cluster de Différenciation
CECS : Centre d'Etude des Cellules Souches
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CHMP : Committee for Human Medicinal Products
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
COMP : Comité des Médicaments Orphelins
CPP : Comité de Protection des Personnes
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
CSM : Cellules Souches Mésoenchymateuses
CTSA : Centre de Transfusion Sanguine des Armées
DICS : Déficits Immunitaires Combinés Sévères en Adénosine Désaminase
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge
EFS : Etablissement Français du Sang
EMA : European Medicines Agency
ES : Embryotic Stem cell
FABS : Fonds Accélération Biotech Santé
FACT : Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy
FDA : Food and Drug Administration
FVS : Fraction Vasculaire Stromale
GVHD : Greffon Versus Host Disease

HAS : Haute Autorité de Santé
HCB : Haut Conseil des Biotechnologies
ICH : International Conference on Harmonization
iPS : induced Pluripotent Stem cell
JACIE : Joint Accreditation Committee of International Society for Cellular Therapy and European Bone Marrow Transplantation
LFB : Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies
MCI : Masse Cellulaire Interne
MTG : Médicaments de Thérapie Génique
MTC : Médicaments de Thérapie Cellulaire somatique
MIT : Médicaments issus de l'Ingénierie cellulaire et Tissulaire
MC : Médicaments Combinés de thérapie innovante
MTI : Médicament de Thérapie Innovante
MTI-PP : Médicament de Thérapie Innovante Préparé Ponctuellement
OGM : Organisme Génétiquement Modifié
OOS : Out Of Specification
PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PHRIP : Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale
PMA : Procréation Médicalement Assistée
PME : Petites et Moyennes Entreprises
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PREPS : Programme de Recherche sur la Performance du Système de Soins
PRIME : PRIority MEDicines
PRME : Programme de Recherche Médico-Economique
PRT : Programme de Recherche Translationnelle
PTC : Préparation de Thérapie Cellulaire
QbD : Quality by Design
QTPP : Quality Target Product Profile
RBA : Risk Based Approach
RFSP : Réseau Français de Sang Placentaire
RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine
UE : Union Européenne
USP : Unité de Sang Placentaire
UTC : Unité de Thérapie Cellulaire
VHP : Procédure d'Harmonisation Volontaire
ZAC : Zone d'Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

La thérapie cellulaire est pratiquée depuis cinquante ans par l'intermédiaire de la greffe de moelle osseuse chez des patients atteints de maladies graves du sang. Toutefois, l'essor actuel des thérapies cellulaires résulte de découvertes scientifiques majeures durant ces vingt dernières années. Les cellules souches embryonnaires et la technologie de reprogrammation cellulaire, les avancées en thérapie génique, et plus récemment l'utilisation avec succès des cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells) dans les hémopathies malignes ont bousculé le champ des possibles. Ces thérapies innovantes sont complexes et associées à des risques encore peu connus. C'est pourquoi elles font l'objet d'une réglementation européenne spécifique par rapport aux médicaments classiques ou aux autres médicaments biologiques.

L'Union Européenne a été la première à instaurer un statut propre aux médicaments de thérapie innovante et à y associer des règles spécifiques. Cette volonté d'harmonisation est un message fort à l'attention des acteurs du secteur, un appel à dynamiser la recherche et à réduire le retard des entreprises européennes par rapport à leurs concurrentes américaines et japonaises.

Les thérapies cellulaires initialement développées dans les laboratoires de recherche publics et dans les centres hospitalo-universitaires doivent à présent être produites à l'échelle industrielle. L'objectif est de permettre un accès plus large à ces thérapies innovantes et de répondre à certains besoins médicaux non satisfaits. L'industrie pharmaceutique va devoir faire face à de nombreux enjeux pour produire des médicaments sûrs, efficaces, reproductibles, en quantité suffisante et à des coûts raisonnables. Ceci nécessite un personnel qualifié et des équipements adaptés pour répondre aux bonnes pratiques de fabrication.

Après une revue des différentes thérapies cellulaires, de leurs applications et des essais cliniques en cours dans le monde, l'impact de la réglementation européenne est présenté dans ce rapport. Puis, les enjeux techniques du développement à la mise sur le marché des thérapies innovantes sont développés, en se basant sur l'expérience acquise avec les premiers CAR-T cells.

PARTIE I : QU'EST-CE QUE LA THERAPIE CELLULAIRE ?

1 GENERALITES SUR LA THERAPIE CELLULAIRE

1.1 Définition

D'après l'article L.1243-1 du Code de la Santé Publique, à l'exception des produits sanguins labiles, sont des produits cellulaires à finalité thérapeutique les cellules humaines utilisées à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit leur niveau de transformation, y compris leurs dérivés (1).

De manière plus concrète, la thérapie cellulaire consiste en l'injection de cellules humaines saines dans le but de prévenir, traiter ou atténuer une maladie ou encore réparer un tissu lésé. L'objectif est d'injecter des cellules bien caractérisées, dans un organe ou dans un tissu cible, en quantité suffisante et dont la qualité fonctionnelle, permet aux cellules de restaurer une fonction déficiente. Cette définition couvre également la thérapie génique *ex vivo* qui consiste à administrer aux patients des cellules génétiquement modifiées.

La thérapie cellulaire se déroule selon différentes étapes. Tout d'abord, les cellules qui vont servir de traitement doivent être prélevées : chez le patient lui-même, dans ce cas on parle de thérapie autologue ou chez un donneur, on parle alors de thérapie allogénique. Les cellules prélevées peuvent ensuite être sélectionnées pour ne garder que le type cellulaire d'intérêt. A cette étape, selon les besoins, les cellules peuvent être modifiées génétiquement. Enfin, les cellules sont amplifiées *in vitro* puis réinjectées chez le malade au niveau du tissu ou du groupe cellulaire qui dysfonctionne (2).

La thérapie cellulaire utilise des types cellulaires variés et couvre de larges domaines thérapeutiques. Elle est principalement utilisée dans trois types de traitement (3,4) : La **médecine régénératrice - ou régénérative** - consiste à greffer des cellules pour réparer ou régénérer un organe ou un tissu endommagé. Elle peut être appliquée aux maladies dégénératives (Parkinson, Alzheimer, Huntington..) et aux pathologies impliquant une destruction de cellules ou tissus (infarctus du myocarde, cirrhose, myopathies, diabète...). La **greffe de moelle osseuse**, qui au-delà de la reconstitution du tissu hématopoïétique, va

pouvoir être appliquée aux pathologies malignes du sang (leucémies, lymphomes et myélomes) et aux pathologies non malignes acquises (aplasie médullaire) ou héréditaires (thalassémie, drépanocytose). **L'immunothérapie** cellulaire qui sélectionne et crée des cellules immunitaires plus puissantes, va principalement être appliquée au traitement des cancers.

1.2 Place de la thérapie cellulaire dans les biothérapies

Les thérapies cellulaires appartiennent à la classe des biothérapies au même titre que les thérapies tissulaire, génique et l'ingénierie tissulaire. Il est essentiel de définir chacune de ces thérapies bien qu'elles soient intrinsèquement liées les unes aux autres.

1.2.1 La thérapie tissulaire

La thérapie tissulaire utilise des tissus humains, principalement vivants, comme base de traitement. Les tissus provenant d'un donneur décédé sont : les vaisseaux et les valves cardiaques greffés en cas de malformation ou d'infection d'une prothèse cardiaque, la peau pour les grands brûlés, mais aussi les cornées, les os massifs et les articulations. Les tissus provenant d'un donneur vivant sont des résidus opératoires tels que les têtes fémorales et dérivés viro-inactivés, les volets crâniens et les membranes amniotiques greffées notamment en cas d'ulcères chroniques, de brûlures ou de reconstructions conjonctivales. Ces tissus sont conservés dans des banques de tissus autorisées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (5).

1.2.2 L'ingénierie tissulaire

L'ingénierie tissulaire développe des substituts biologiques combinant des cellules et des facteurs biologiques avec des matériaux en vue de restaurer, remplacer ou améliorer la fonction d'un tissu. Les traitements caractéristiques faisant appel à l'ingénierie tissulaire sont les tissus non vivants traités (ex : valves cardiaques), les tissus transplantés issus d'une autre partie du corps du patient lui-même ou d'un autre patient, la reconstruction d'organes *ex-vivo* avec des biomatériaux (3).

1.2.3 La thérapie génique

La thérapie génique est une stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules d'un individu pour traiter une maladie. L'objectif est de corriger une anomalie, comme une mutation ou un gène déficient, à l'origine d'une pathologie. Ainsi la thérapie génique constitue l'une des voies privilégiées pour traiter les maladies génétiques, où l'on apporte un gène fonctionnel permettant au patient de produire à nouveau la protéine dont la déficience était la source de la maladie. Les premiers résultats ont été obtenus pour des maladies génétiques rares du sang (immunodéficiences, β -thalassémie) et du cerveau (adrénoleucodystrophie) (6).

C'est également le cas en oncologie, où la thérapie génique permet d'insérer dans les cellules tumorales des gènes « suicides » ou des gènes suppresseurs de tumeurs. Plus récemment, des cellules immunitaires génétiquement modifiées, aussi appelées « CAR-T cells », ont été développées pour cibler spécifiquement la tumeur (7).

En pratique, deux approches de thérapie génique existent (Figure 1). La modification des cellules *in vivo* permet d'injecter directement le matériel génétique fonctionnel au patient à l'aide d'une solution d'ADN nu, de liposomes ou d'un vecteur viral. La modification *ex vivo* consiste quant à elle, à injecter le matériel génétique en laboratoire sur les cellules prélevées au patient. Ces cellules génétiquement modifiées sont amplifiées en culture avant d'être réinjectées au patient. La thérapie génique *ex vivo* combinant thérapie génique et thérapie cellulaire, sera traitée dans ce rapport comme l'un des champs d'application de la thérapie cellulaire.

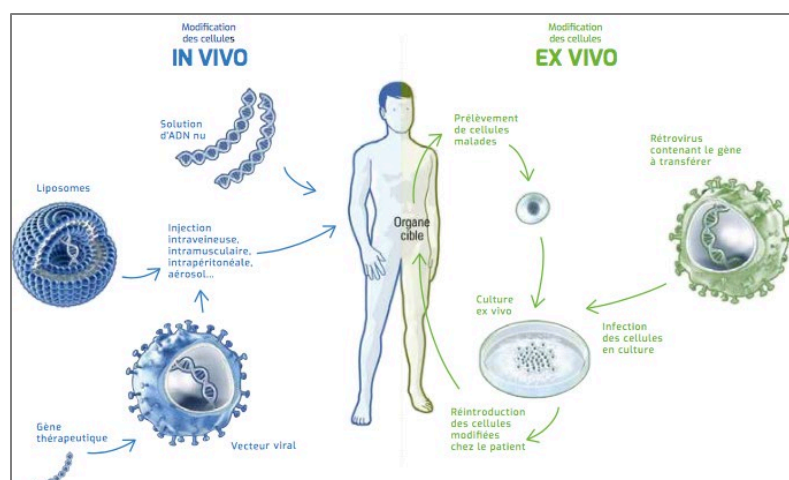


Figure 1 : Les deux voies de la thérapie génique (7)

1.3 Le marché de la thérapie cellulaire

1.3.1 Des maladies rares aux maladies fréquentes

Les maladies rares sont généralement graves, chroniques, évolutives, et le pronostic vital est souvent en jeu. Par définition, une maladie rare touche moins d'une personne sur 2000. On estime que 6000 à 8000 maladies rares différentes existent aujourd'hui, touchant entre 6 à 8% de la population (8).

L'enjeu de santé publique est donc considérable : plus de 3 millions de Français et plus de 30 millions d'Européens sont concernés. Environ 80% des maladies rares ont une origine génétique et les deux-tiers sont des maladies pédiatriques (8).

La recherche sur les maladies rares a longtemps été délaissée par les pouvoirs publics et les laboratoires privés du fait d'un manque d'informations sur les pathologies et d'un besoin en investissements financiers considérables pour un marché de niche. C'est dans les années 90, en plein boom de la génétique, que les chercheurs se tournent vers les maladies rares car elles sont très souvent liées à la transmission d'un gène malade unique. Dans les années 2000, un second souffle est apporté à la connaissance de ces maladies avec l'arrivée des techniques de clonage. Grâce à elles, il devient possible de produire un nombre infini de copies d'un gène pour pouvoir l'étudier. Il en découle une explosion des connaissances non seulement sur les maladies génétiques mais aussi sur des mécanismes biologiques fondamentaux normaux et pathologiques. Conséquence directe de ces avancées, de nouvelles thérapies émergent tant pour le traitement des maladies rares que pour celui des maladies fréquentes (9,10).

Parmi les maladies rares ayant contribué à éclairer des pathologies largement plus répandues, on peut citer les rétinopathies pigmentaires dont le traitement par thérapie cellulaire est à présent envisagé pour traiter la DMLA (Dégénérescence Maculaire liée à l'Âge). Les thérapies cellulaires régénératrices expérimentées pour le traitement de cardiopathies observées dans la myopathie de Duchenne ont très vite vu leurs applications étendues à l'insuffisance cardiaque consécutive à l'infarctus. De même, la thérapie cellulaire de la peau envisagée pour certaines maladies génétiques cutanées est applicable au traitement des grands brûlés ainsi qu'aux ulcérations cutanées chroniques liées au diabète de type II et aux déficiences veineuses graves (11).

1.3.2 Intérêt grandissant de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique était au départ peu investie dans le domaine des thérapies cellulaires. Dans un premier temps, les « Big Pharma » se sont impliquées par la mise en place de partenariats avec des sociétés de biotechnologies et des centres de recherche. L'objectif n'était pas de diversifier leur pipeline, mais de développer des modèles cellulaires prédictifs reproduisant des pathologies pour à la fois mieux comprendre les mécanismes moléculaires liés à ces pathologies et s'en servir pour la mise au point de nouveaux médicaments. Puis ces dernières années, face à des succès cliniques probants, l'intérêt pour les thérapies cellulaires employées à des fins thérapeutiques s'est amplifié. Les « Big Pharma » ont alors investi dans l'acquisition d'entreprises de thérapies innovantes. Les industriels s'intéressent particulièrement aux sociétés développant des produits cellulaires allogéniques permettant une distribution large et simplifiée, dont le modèle économique se rapproche de celui de l'industrie pharmaceutique. Par ailleurs, seule Genzyme, une « Big Biotech » américaine, est impliquée depuis les années 80 dans le domaine des thérapies cellulaires et des maladies rares (3).

En plein essor, le secteur des thérapies cellulaire et génique dénombre aujourd'hui plus de 900 entreprises dans le monde dont plus de la moitié sont implantées en Amérique du Nord, en Europe (Royaume-Uni, France, Allemagne...) et en Israël (Figure 2) (12).

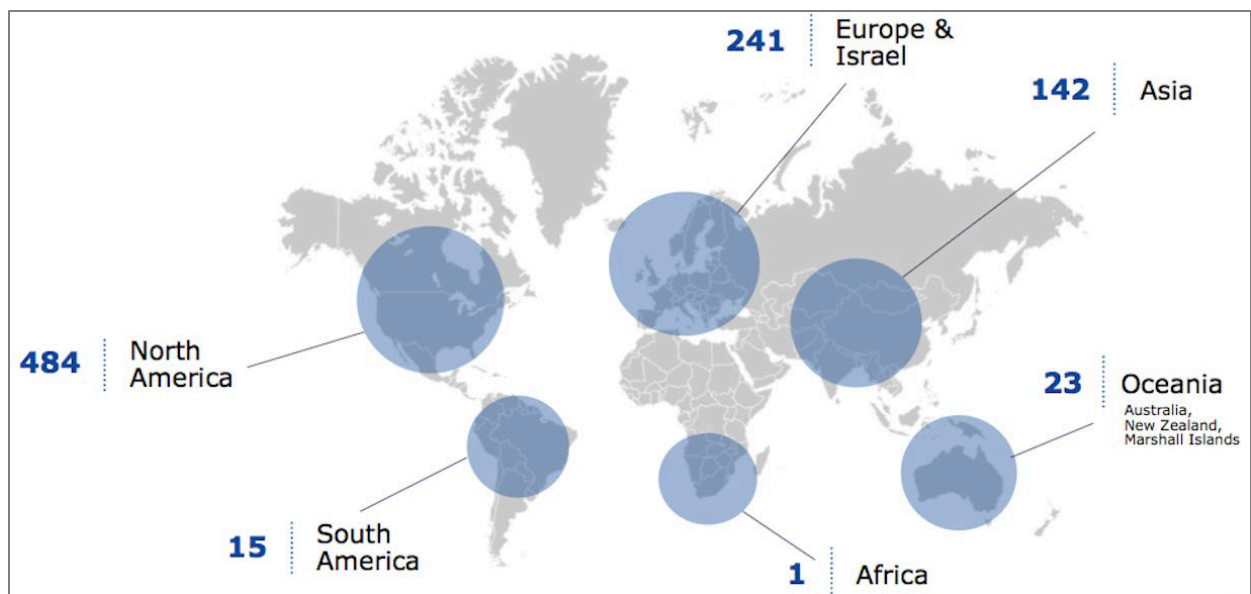


Figure 2 : Implantation des entreprises de thérapie cellulaire, thérapie génique et ingénierie tissulaire dans le monde (12)

Le marché mondial de la thérapie cellulaire était de 2,7 milliards de dollars en 2017 et avec un taux de croissance annuelle estimé à 15% il devrait atteindre 8,2 milliards de dollars (soit 7,2 milliards d'euros) en 2025 (13). Cette expansion est principalement liée aux investissements massifs de l'industrie pharmaceutique. En effet en 2018, plus de 13 milliards de dollars ont été investis dans les thérapies cellulaire et génique soit une augmentation de 73% par rapport à 2017 (Figure 3) (12).

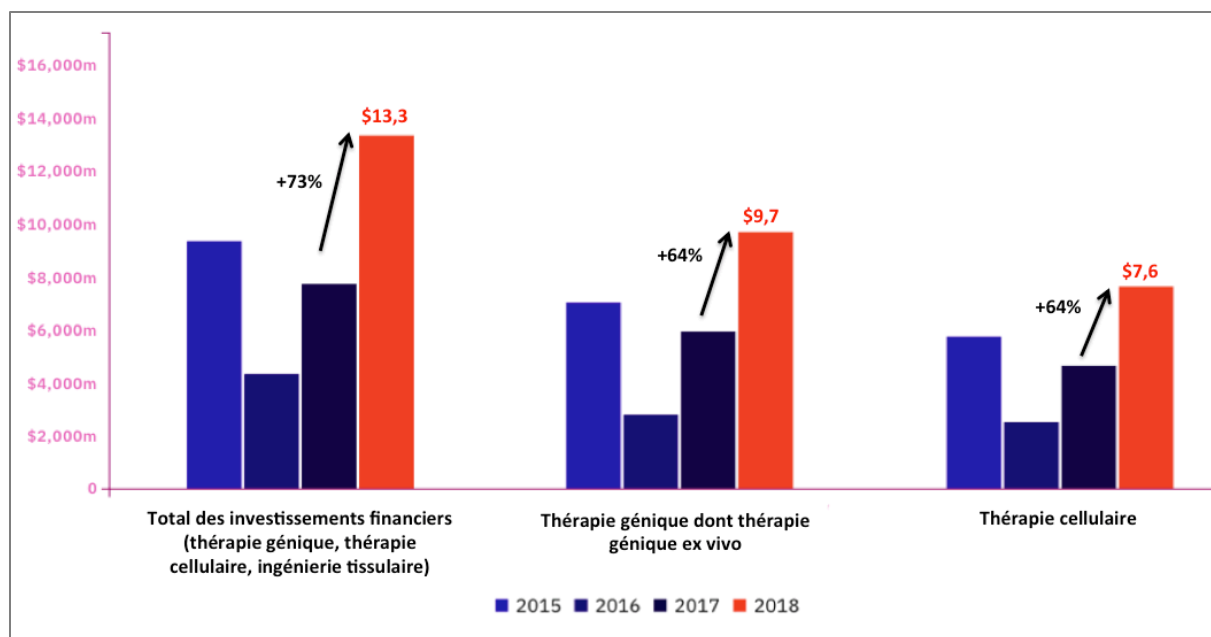


Figure 3 : Investissements financiers dans les thérapies innovantes en milliards de dollars, dans le monde de 2015 à 2018

Remarques : certaines entreprises utilisent des technologies associant différents secteurs, par conséquent le montant total des investissements n'est pas égal à la somme des fonds investis pour chaque groupe de thérapie. L'ingénierie tissulaire représentait un investissement de 940 millions de dollars en 2018. A noter que ces montants n'incluent pas les investissements liés aux fusions et acquisitions (12).

1.3.3 De nombreux essais cliniques en cours

Fin 2018, le rapport annuel de l'Alliance pour la Médecine Régénérative (ARM), comptabilise 1028 essais cliniques en cours dans le domaine des thérapies innovantes dans le monde. La thérapie cellulaire et la thérapie génique *ex vivo* représentent respectivement 26% et 35% de ces essais dont la majorité sont en Phase II (Figure 4). Parmi ces essais, 58% ont une indication en oncologie incluant entre autres les leucémies, les lymphomes, les cancers du cerveau, des poumons et de la vessie. Puis viennent les maladies cardiovasculaires représentées à 7% et les maladies musculo-squelettiques représentées à 6% (12).

A plus petite échelle, l'Europe et Israël suivent les mêmes tendances avec 216 essais cliniques comptabilisés en 2018 dans le domaine des thérapies innovantes, dont une grande majorité en Phase II. Parmi ces essais, 103 sont indiqués en oncologie, 18 en hématologie, 17 pour les maladies cardiovasculaires et 16 en ophtalmologie (14).

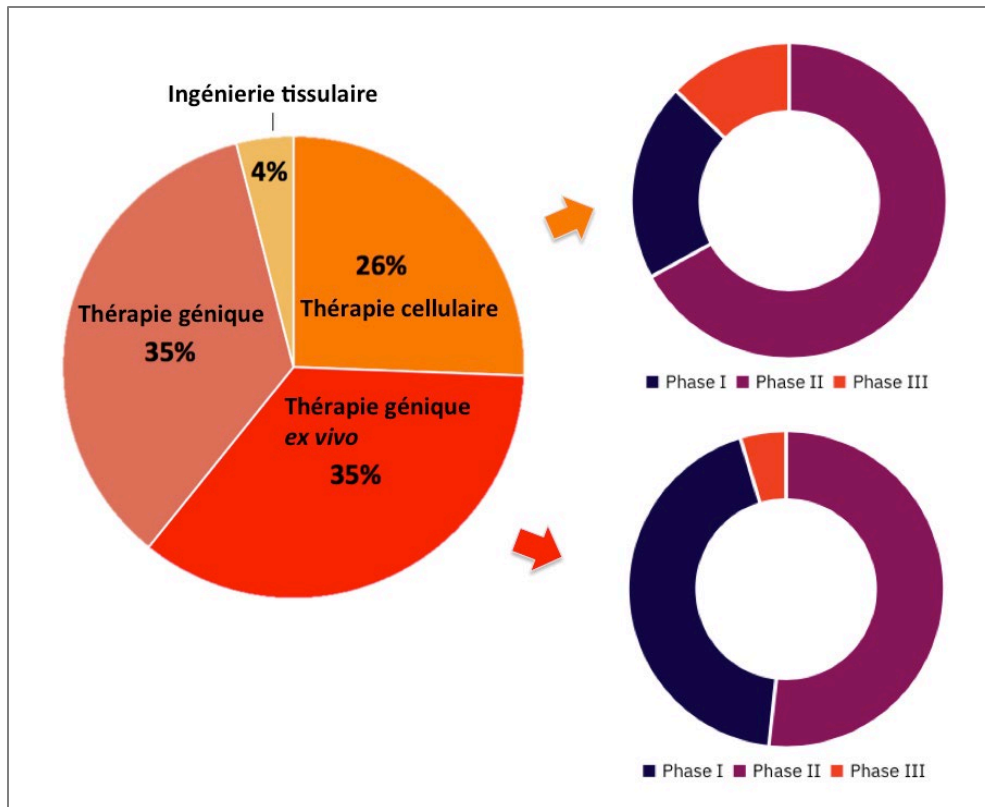


Figure 4 : Graphe représentant la répartition des 1028 essais cliniques de thérapies innovantes dans le monde à la fin de l'année 2018.

Les deux autres diagrammes détaillent la répartition en Phase I, II ou III des essais cliniques de thérapie cellulaire et de thérapie génique ex vivo (12).

2 LA MEDECINE REGENERATIVE

2.1 Modèles de régénération

De nombreux animaux sont capables de régénérer complètement la structure et la fonction de parties complexes de leur corps après une amputation ou une lésion. Certains invertébrés, comme les vers plats et les planaires, peuvent régénérer leur tête à partir d'un fragment de queue et inversement. Chez les vertébrés, la salamandre présente les plus fortes capacités de régénération. Tout au long de sa vie, cet amphibien peut régénérer des parties de son cœur ou de ses yeux et est capable de régénérer en totalité sa queue ou ses pattes en cas d'amputation (Figure 5) (15).



Figure 5 : Régénération d'une patte de salamandre après amputation.

Le site d'amputation cicatrise pendant les premiers jours de façon à éviter la fuite de liquide corporel et créer une barrière contre l'environnement externe. Puis il se forme un bourgeon de cellules indifférenciées à partir du site de cicatrisation. Enfin ce bourgeon se différencie pour donner une structure tridimensionnelle de différents types cellulaires travaillant de façon coordonnée : cellules des vaisseaux, os, cartilage, neurones... Ce processus prend environ 40 jours. (15)

Chez l'Homme, à l'âge adulte, le foie peut se régénérer. En effet, si une partie du foie est détruite à cause d'une maladie ou d'une lésion, le foie se régénère et retrouve sa taille initiale, mais pas sa forme. De même, la peau est constamment renouvelée et réparée. Cependant, beaucoup d'autres tissus humains n'ont pas cette capacité. L'objectif de la médecine régénérative est de trouver les moyens de stimuler cette régénération tissulaire (16).

2.2 Principe de la médecine régénérative

La médecine régénérative consiste à remplacer des cellules âgées, non fonctionnelles ou détruites par des cellules saines pour restaurer la fonction d'un organe ou d'un tissu. De la théorie à la pratique, la médecine régénérative nécessite dans un premier temps de répondre à un cahier des charges complet, dans l'ordre suivant (17) :

- 1- Identifier le défaut à réparer ;
- 2- Obtenir les « cellules médicaments » capables de réparer les lésions ;
- 3- S'assurer de la sécurité et de l'innocuité des cellules sur le long terme ;
- 4- S'assurer d'amener les cellules au bon endroit, au sein du tissu à réparer ; [L] [SÉP]
- 5- S'assurer de la vascularisation des nouvelles cellules implantées ;
- 6- S'assurer de la survie, de la prolifération et de la différenciation des nouvelles cellules ;
- 7- Contrôler le système immunitaire en particulier dans les cas d'injection de cellules allogéniques ou de cellules modifiées *ex vivo* ;
- 8- Exiger une réparation à long terme.

La médecine régénérative de première génération a été développée à partir de cellules différenciées fonctionnelles aussi appelées cellules matures. Une cellule différenciée est une cellule capable de remplir une fonction précise. Dès leur injection dans l'organisme malade, ces cellules peuvent produire la substance active déficiente à l'origine de la pathologie ou produire des facteurs stimulant de manière bénéfique d'autres cellules de l'organisme. Dans le traitement du diabète de type I, la greffe de cellules pancréatiques fonctionnelles issues de donneurs, permet de produire l'insuline dont manque l'organisme, ce qui permet au patient de s'affranchir des piqûres d'insuline pendant des périodes variables (18).

Cependant, l'utilisation de cellules matures soulève deux problématiques ; la première étant la difficulté à injecter correctement des cellules différenciées dans un tissu organisé, la seconde étant la durée de vie de ces cellules. En effet, l'objectif de la médecine régénérative est de soigner durablement le patient à l'aide d'une injection unique, et ces cellules matures, n'étant pas capables d'auto-renouvellement, doivent être injectées à de multiples reprises. Afin de répondre à ces problématiques, la recherche s'est tournée vers les cellules immatures de notre organisme aussi appelées cellules souches (17).

2.3 Les cellules souches

Une cellule souche se définit par deux propriétés principales : **l'auto-renouvellement** et la **différenciation** (19,20). L'auto-renouvellement se traduit par la capacité unique de la cellule à produire, à chaque fois qu'elle se divise, une copie d'elle-même. En effet, la cellule souche se divise en deux cellules filles dont au moins une reste indifférenciée, et garde les mêmes propriétés que la cellule mère. Ainsi, la cellule souche peut se renouveler indéfiniment.

La différenciation est la capacité de la cellule souche à s'engager dans une voie de différenciation qui va la conduire dans une lignée cellulaire spécifique et donner *in fine* une cellule spécialisée particulière. Toutes les cellules souches n'ont pas le même potentiel de différenciation, c'est à dire qu'elles ne peuvent pas toutes donner tous les types cellulaires. On distingue différents potentiels de différenciation (Figure 6) :

- Les cellules souches totipotentes sont capables de redonner un organisme entier ainsi que les annexes^{[1][2][3]} embryonnaires, comme le placenta ou le cordon ombilical.
- Les cellules souches pluripotentes sont capables de donner tous les types cellulaires de l'organisme à l'exception des tissus extra-embryonnaires. Elles peuvent former tous les tissus de l'organisme soit environ 200 types cellulaires différents parmi lesquels les neurones, les myocytes, les adipocytes, les globules rouges, les chondrocytes...
- Les cellules souches multipotentes sont capables de donner plusieurs types cellulaires mais sont déjà engagées dans une lignée cellulaire spécifique. Par exemple, les cellules souches hématopoïétiques, engagées dans la lignée des cellules du sang, ne pourront donner que des globules rouges, des globules blancs ou des plaquettes.
- Les cellules souches unipotentes ne peuvent donner qu'un seul type cellulaire. Les cellules satellites ne pourront, par exemple, se différencier qu'en cellules musculaires.

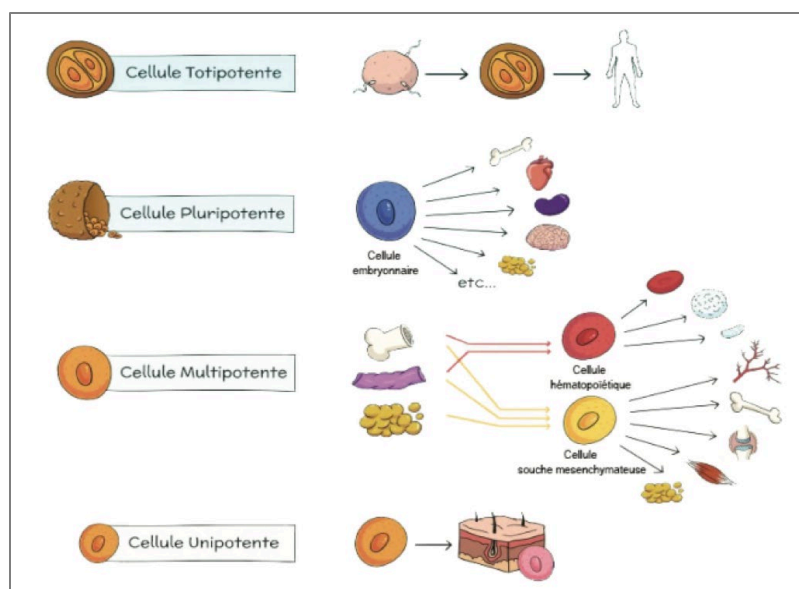


Figure 6 : Les différents types de cellules souches et leur potentiel de différenciation (21)

2.4 Quelles cellules sont utilisées en médecine régénérative ?

L'utilisation de cellules souches en médecine régénérative est nécessaire car celles-ci ont une plasticité nettement supérieure à celle des cellules matures. Selon les applications envisagées, leur potentiel de différenciation et leur disponibilité, différents types de cellules souches peuvent être utilisés.

2.4.1 Les cellules souches adultes

Les cellules souches adultes ou somatiques, présentes dans notre organisme tout au long de notre vie, sont un réservoir naturel dont le rôle est de réparer et de régénérer les tissus. Elles assurent la pérennité du fonctionnement des organes en remplaçant les cellules qui sont mortes, que ce soit naturellement ou après une lésion. Elles sont essentielles à la préservation de tissus en perpétuel renouvellement comme le sang, la peau et l'intestin. Ces cellules sont uni- ou multipotentes et ne peuvent produire que quelques types cellulaires apparentés à leur tissu d'origine. Elles sont retrouvées dans de multiples tissus tels que la moelle osseuse, le sang, le tissu adipeux, la peau et le sang de cordon ombilical (15,22,23).

En pratique, ces cellules peuvent être prélevées sur le patient, être cultivées puis re-transplantées, sans risque de rejet. Cependant, elles sont assez rares, difficiles à isoler et à cultiver. Seuls quelques progéniteurs tissu-spécifiques, les cellules hématopoïétiques et mésenchymateuses sont suffisamment abondants et accessibles pour être utilisés en médecine régénérative (6,22,24).

2.4.1.1 Les cellules souches unipotentes et progéniteurs

Les cellules souches unipotentes et les progéniteurs (cellules issues de cellules souches mais ayant déjà acquis un certain degré de différenciation) ne peuvent donner qu'un seul type de cellules différenciées tout en conservant leur capacité d'auto-renouvellement (3,24). En général, ces cellules sont prélevées par biopsie et amplifiées *in vitro* afin de générer des substituts cellulaires ou tissulaires qui seront greffés au patient.

Dans le cadre des greffes de peau, des procédés de régénération de l'épiderme à partir de progéniteurs de kératinocytes ou de fibroblastes autologues sont commercialisés (Figure 7). Epicel[®] et Holoderm[®] sont indiqués dans le traitement des grands brûlés et des plaies sévères. Dans la même indication, en 2018, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé Recell[®], la première suspension de cellules autologues non cultivées sous forme de spray (14). Des procédés tels que Hyalograft[®], Apligraf[®], Dermagraft[®] et Omnigraf[®] sont autorisés dans le traitement des ulcères du pied diabétique. Aux Etats-Unis, ces substituts sont aussi indiqués dans la régénération des gencives avec Gentuit[®] et en médecine esthétique dans le traitement des rides nasolabiales avec Laviv[®] (Azficel-T). Aucun procédé de régénération de l'épiderme n'est autorisé en Europe (25,26).

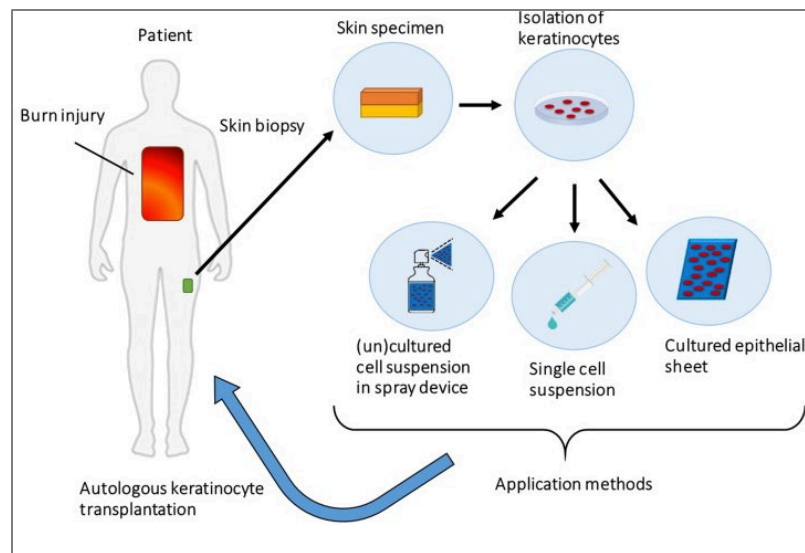


Figure 7 : Méthodes de greffes de kératinocytes autologues dans la prise en charge des brûlures (27)

Dans la réparation du cartilage, des procédés à base de progéniteurs de chondrocytes autologues ont également été autorisés comme Carticel[®], Chondrocelect[®], MACI[®], Spherox[®], JACC[®]... (25) Chondrocelect[®] et MACI[®], indiqués dans la réparation des lésions cartilagineuses du genou, ont été les premiers à obtenir une autorisation européenne, respectivement en 2009 et 2013 (28,29). Cependant, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de Chondrocelect[®] a été retirée du fait d'un service médical rendu considéré comme insuffisant par la HAS (Haute Autorité de Santé), ne permettant pas d'obtenir le remboursement par les organismes de sécurité sociale. L'AMM de MACI[®] a été suspendue faute d'un établissement de fabrication autorisé au sein de l'Union Européenne (UE) (30). Dans la même indication, Spherox[®], composé de sphéroïdes de chondrocytes autologues associés à une matrice, est le seul à détenir une AMM européenne depuis 2017 (31).

En 2015, l'EMA (European Medicines Agency) autorise la mise sur le marché conditionnelle d'Holoclar[®], premier produit contenant des cellules souches caractérisées. Holoclar[®] est indiqué en cas de brûlures ou de lésions de la cornée. Il est utilisé chez les patients souffrant d'une déficience en cellules souches limbiques causée par des brûlures chimiques aux yeux. Les cellules sont prélevées dans le limbe du patient (sur le bord de la cornée) puis cultivées en laboratoire. Le principe actif d'Holoclar[®] est constitué des cellules limbiques du patient, c'est-à-dire des cellules provenant de la surface de la cornée et des cellules souches limbiques. Une fois implantées dans l'œil, les cellules cornéennes contribuent à remplacer la surface cornéenne endommagée, tandis que les cellules souches limbiques servent de réservoir de nouvelles cellules qui régénèrent la cornée de manière continue (Figure 8) (32,33).

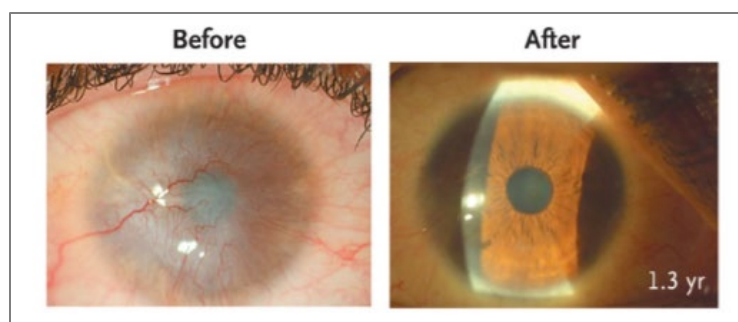


Figure 8 : Régénération de l'épithélium cornéen avec Holoclar[®].

A gauche, œil atteint d'une déficience totale en cellules souches limbiques, liée à une brûlure chimique à l'acide. L'acuité visuelle du patient est réduite à la possibilité de compter ses doigts. A droite, la greffe de cellules souches limbiques a permis de régénérer un épithélium cornéen fonctionnel et de restaurer une vision normale (acuité visuelle = -0,7) (34).

2.4.1.2 Les cellules souches adultes multipotentes

- Les cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) produisent l'ensemble des éléments figurés du sang (érythrocytes, leucocytes, plaquettes) dans la moelle osseuse. Ces cellules multipotentes sont la base de l'hématopoïèse, elles se différencient en progéniteurs lymphoïdes et myéloïdes qui eux-mêmes se différencient en cellules sanguines (Figure 9). Pratiquée depuis les années 70, la transplantation de CSH pour traiter les maladies du sang ou du système immunitaire est la mieux établie et la plus largement utilisée des thérapies à base de cellules souches. Les CSH sont récupérées soit directement dans la moelle osseuse, soit dans le sang périphérique après mobilisation des cellules souches de la moelle à l'aide de facteurs de croissance (15). Plus de 26 000 patients sont traités avec des CSH chaque année en Europe (35).

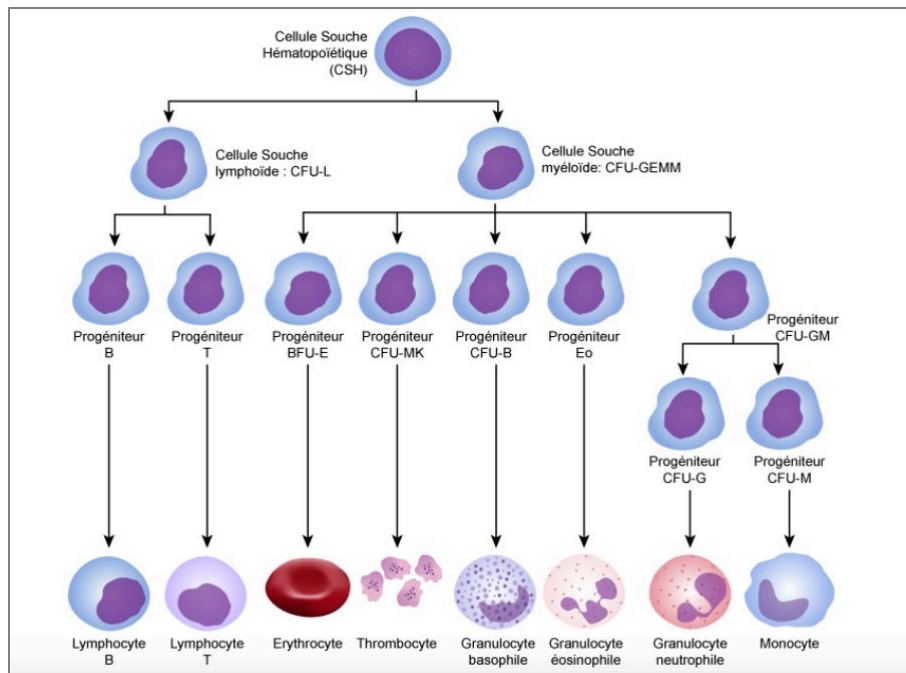


Figure 9 : Schéma de l'hématopoïèse (36)

Les CSH sont utilisées chez les patients atteints de cancer et traités par de fortes doses de chimiothérapie. Cette chimiothérapie intensive détruit les cellules cancéreuses proliférantes mais également les cellules normales, notamment les progéniteurs hématopoïétiques capables de générer les cellules du sang. Pour préserver cette capacité à produire les cellules du sang tout en augmentant la dose de chimiothérapie pour détruire un maximum de cellules cancéreuses, une autogreffe de CSH doit être réalisée. Les CSH du patient collectées et congelées avant la chimiothérapie, sont réinjectées au patient après la chimiothérapie permettant de restaurer l'ensemble du tissu hématopoïétique. L'autogreffe de CSH est principalement pratiquée chez les enfants atteints de lymphome ou de myélome (15,37).

L'allogreffe repose sur le remplacement complet et définitif des cellules sanguines et du système immunitaire du patient par les CSH d'un donneur compatible. Elle est indiquée dans les hémopathies malignes chemo-sensibles dont les facteurs pronostiques font craindre une rechute ; notamment en cas de leucémie aiguë, de myélodysplasie, de lymphome ou de myélome en rechute. De même, l'allogreffe de CSH permet de restaurer l'hématopoïèse dans le cadre d'hémopathies non malignes acquises comme l'aplasie médullaire. Mais également dans le cadre d'hémopathies non malignes héréditaires comme la β -thalassémie et la drépanocytose où les CSH saines du donneur produiront de nouveaux globules rouges sans altération génétique (37).

Egalement riche en CSH, le sang placentaire du cordon ombilical peut facilement être prélevé après la naissance, cryopréservé et stocké dans des banques. De par la notion d'immuno-compatibilité CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) entre donneur et receveur et la probabilité d'être compatible avec un frère ou une sœur, la greffe de sang de cordon issu d'un « bébé médicament » a d'abord permis de traiter des pathologies pédiatriques d'origine oncologique comme les leucémies et génétique comme l'anémie de Fanconi ou les Déficiets Immunitaires Combinés Sévères retrouvés chez les « bébés bulles » (38).

La greffe de CSH issues de sang de cordon a ensuite été envisagée chez des patients adultes atteints d'hémopathies comme alternative à la greffe de CSH issues de la moelle osseuse. En effet, la collecte du sang de cordon est simple et ne présente aucun risque pour la mère et l'enfant. Le sang collecté est facilement congelé et stocké dans des banques où sa disponibilité est immédiate et durable. De plus, les CSH du sang de cordon ont l'avantage d'être « naïves », c'est-à-dire qu'elles génèrent potentiellement moins de complications immunologiques que lors d'une greffe de moelle osseuse. Des greffes peuvent donc être réalisées chez des adultes dont le système CMH n'est pas parfaitement compatible avec celui du donneur. Ainsi, l'éventail de receveurs est plus large (38,39).

Néanmoins, le traitement des patients adultes s'est avéré complexe car le sang obtenu à partir d'un cordon ombilical contient moins de CSH qu'un don de moelle osseuse. Les adultes ont besoin d'un plus grand nombre de CSH que les enfants et une transplantation contenant trop peu de CSH a plus de chances d'échouer. Ainsi, le traitement d'un adulte nécessite le plus souvent la transplantation de CSH de deux cordons ombilicaux, ce qui augmente par conséquent les risques de rejet par le système immunitaire du patient. La première double greffe de sang de cordon réussie chez l'adulte date de 2005, et il semble que le tissu hématopoïétique du patient se soit reconstitué en majorité à partir d'un seul des deux greffons. Par ailleurs, la reconstitution hématopoïétique est plus lente, le patient reste donc plus longtemps en aplasie, ce qui augmente le risque infectieux (39).

En France, la conservation du sang de cordon n'est autorisée que pour soigner d'autres patients, de façon anonyme et gratuite, dans des banques publiques constituant le Réseau Français de Sang Placentaire (RFSP). Des sociétés privées étrangères proposent à des parents de conserver le sang de cordon de leur enfant, moyennant finances, dans la perspective d'une éventuelle utilisation future. Or, aucune étude ne démontre à ce jour l'efficacité thérapeutique

des greffes effectuées à partir de son propre sang de cordon. Néanmoins, les cliniciens encouragent le don dans les banques publiques, puisqu'il contribue à augmenter l'offre de sang de cordon aux patients qui en ont besoin (40).

Il peut aussi être envisagé de modifier génétiquement les CSH en vue de supprimer la mutation à l'origine de la maladie. En 2017, une équipe médicale française annonce le premier succès d'une thérapie génique *ex vivo* de la drépanocytose chez un patient âgé de 13 ans dont l'état, avec 2 ans de recul, laisse espérer une « rémission prolongée » (41). En mai 2019, Zynteglo® est approuvée par l'EMA pour traiter la bêta-thalassémie : les CSH sont modifiées pour contenir un gène fonctionnel pour la β -globine (42). De même la modification génétique des CSH peut intervenir dans le cas de maladies comme le déficit immunitaire combiné sévère dû à un déficit en adénosine désaminase (DICS-ADA). Chez les patients atteints de cette maladie, l'enzyme ADA produite par les lymphocytes est absente ce qui entraîne un dysfonctionnement de leur système immunitaire. Strimvelis® est une thérapie génique *ex vivo* qui insère dans les CSH du patient le gène codant pour l'enzyme ADA. Une fois réinjectées au patient les CSH modifiées sont transportées dans la circulation sanguine jusqu'à la moelle osseuse où elles commencent à se multiplier et à fabriquer des lymphocytes normaux qui peuvent produire l'enzyme ADA (43).

- Les cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM), aussi appelées cellules stromales mésenchymateuses sont multipotentes et génèrent les cellules des tissus squelettiques comme les adipocytes (graisse), les ostéoblastes (os) et les chondrocytes (cartilage). Elles peuvent être identifiées dans tous les tissus, mais elles sont principalement isolées à partir de la moelle osseuse, du tissu adipeux, du placenta ou du cordon ombilical (44). Situées dans des tissus variés, et facilement accessibles, elles présentent un fort potentiel d'expansion et de différenciation *ex vivo* représentant par conséquent un outil d'intérêt en médecine régénérative. La capacité des CSM à régénérer les tissus lésés s'explique par leur multipotence, mais est aussi étroitement liée à leurs propriétés anti-inflammatoires (sécrétion de cytokines et de facteurs trophiques). De plus, ces cellules exercent un effet immunomodulateur favorisant les transplantations allogéniques et limitant ainsi l'utilisation de traitement immunosuppresseur (21).

L'application des CSM en médecine régénérative s'oriente principalement vers la réparation des os et du cartilage (45). Des substituts osseux comme Osteocel Plus® ont été développés, ils sont composés de CSM de la moelle osseuse amplifiées *in vitro*, différenciées en ostéoblastes et associées à un biomatériau (46).

Dans l'arthrose, les CSM sont utilisées comme source de cellules régénératrices afin de stimuler la réparation du cartilage endogène lésé et diminuer l'inflammation locale (44). L'essai clinique européen ADIPOA-2 en cours, teste l'utilisation des CSM adipocytaires injectées directement dans l'articulation du genou chez les patients atteints d'arthrose débutante (47). Cependant, le mécanisme d'action des CSM chez l'Homme n'est pas clairement établi. Bien que les CSM injectées puissent se différencier en chondrocytes, il semble que leurs propriétés anti-inflammatoire et immunomodulatrice soient principalement responsables de l'amélioration des symptômes douloureux et de la réduction de la dégradation du cartilage (44,48,49). En Corée des thérapies cellulaires sont autorisées dans le traitement des lésions cartilagineuses et de l'arthrose, il s'agit de Cupistem® à base de CSM adipocytaires et de Cartistem® à base de CSM issues du cordon ombilical (25).

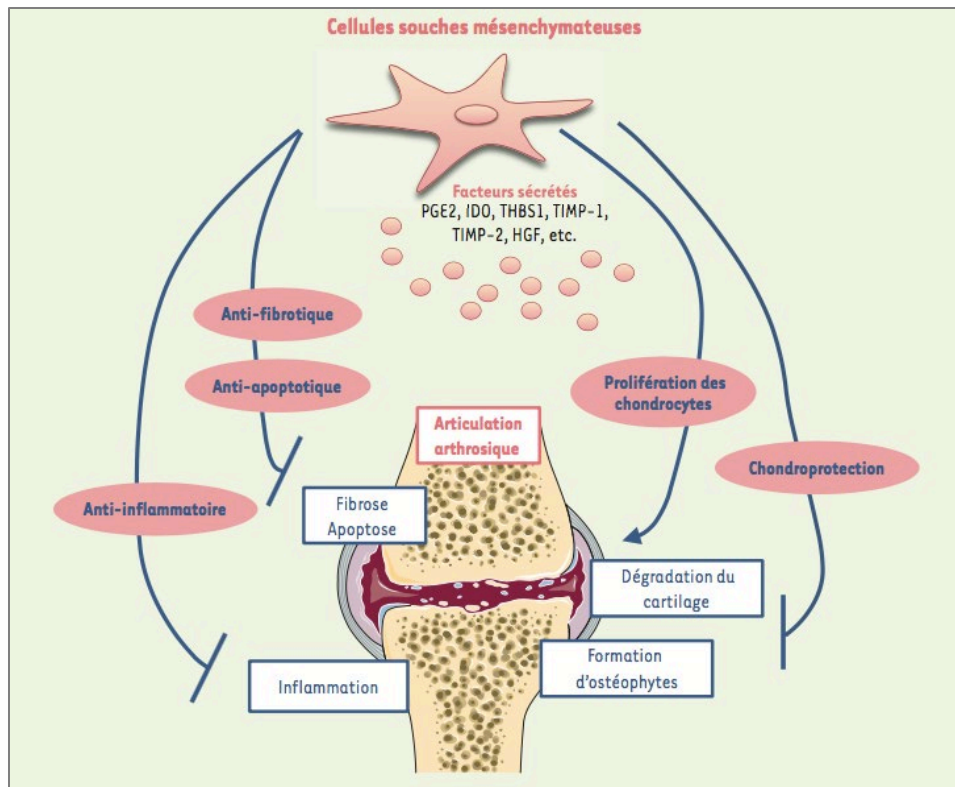


Figure 10 : Intérêt des cellules souches mésenchymateuses dans l'arthrose (44)

L'utilisation des CSM à grande échelle est limitée par le délai d'obtention d'un nombre suffisant de cellules. Le développement de la Fraction Vasculaire Stromale (FVS), dérivée du tissu adipeux autologue - 40 fois plus concentré en CSM que la moelle osseuse - a permis de s'affranchir d'une étape longue et coûteuse d'expansion cellulaire. Fabriquée en quelques heures, la FVS contient un mélange de CSM, de progéniteurs endothéliaux, de péricytes, de macrophages et de leucocytes (Figure 11). Ces différentes cellules vont agir en synergie par actions trophique, angiogénique et immunomodulatrice. Des essais évaluant l'intérêt d'une injection de FVS autologue au niveau des doigts chez des patients atteints de sclérodémie systémique ou dans le traitement des cordes vocales cicatricielles sont en cours (21).

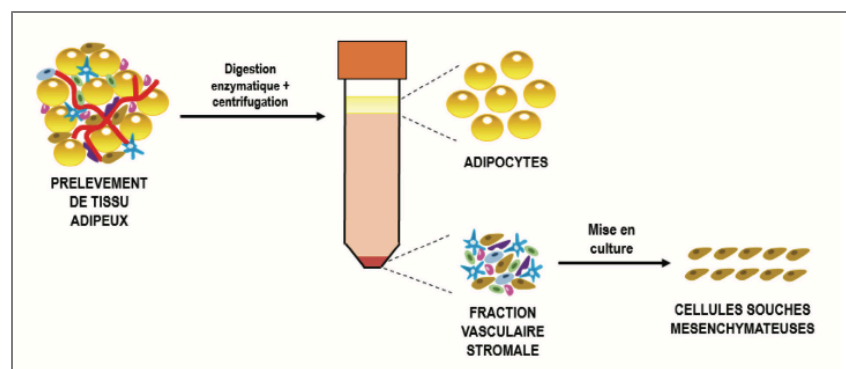


Figure 11 : Obtention de la FVS et des CSM à partir d'un prélèvement de tissu adipeux (21)

Au-delà de la médecine régénérative, les capacités des CSM à moduler la mort cellulaire, la réponse immune et la cicatrisation ont permis de développer des thérapies indiquées dans les maladies musculo-squelettiques, les pathologies auto-immunes, les atteintes du système nerveux central ainsi que les pathologies vasculaires ischémiques (21). Temcell[®] au Japon et Prochymal[®] au Canada et aux Etats-Unis ont été approuvés dans la prise en charge de la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD). En Corée, les CSM sont utilisées dans l'infarctus du myocarde avec Cellgram-AMI[®] ou encore dans la prise en charge de la maladie de Charcot avec Neuronata-r[®] (25). En Europe 12 traitements à base de CSM ont obtenu la désignation de « médicament orphelin » délivrée par l'EMA, parmi lesquels Alofisel[®] est le seul à avoir obtenu une AMM européenne centralisée. Alofisel[®] est indiqué dans le traitement des fistules péri-anales chez les patients atteints de la maladie de Crohn (21).

Les cellules souches adultes, bien que facilement accessibles dans certains tissus, ne sont pas abondantes et présentent des capacités de croissance et de différenciation limitées, c'est pourquoi les chercheurs se sont tournés vers les cellules souches pluripotentes.

2.4.2 Les cellules souches embryonnaires

Les cellules souches embryonnaires ou cellules ES sont issues de la masse cellulaire interne de l'embryon au stade blastocyste, c'est-à-dire 5 à 7 jours après la fécondation (Figure 12). Ce sont des cellules pluripotentes capables de générer les cellules des trois lignées somatiques (feuillet endodermique, mésodermique et ectodermique) et donner naissance à tous les tissus de l'organisme (50,51).

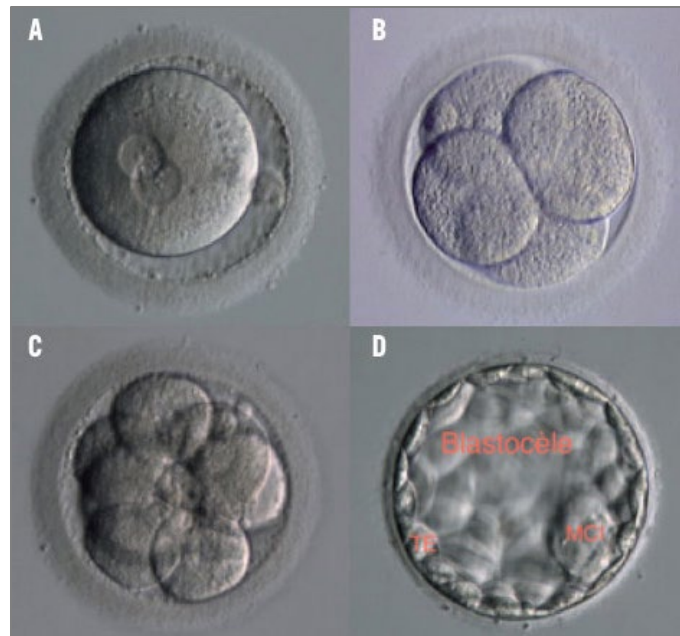


Figure 12 : Représentation de la pluripotence au cours de l'embryogenèse humaine (52)

A. Stade de zygote (J1 après la fécondation). B. Embryon clivé (J2-4 cellules). C. Embryon clivé (J3-8 cellules) et D. Blastocyste (J5/6 – apparition du blastocèle, du trophoctoderme (TE) et de la masse cellulaire interne (MCI). Le TE va devenir le placenta et la MCI l'embryon).

Cette pluripotence au cours de l'embryogenèse précoce est fugace et n'existe pas chez l'adulte. Il est possible de la « conserver » par mise en culture des cellules ES mais ceci nécessite la destruction d'un embryon humain. Une fois le blastocyste dissocié, les cellules ES sont mises en culture en laboratoire et vont pouvoir proliférer de façon illimitée tout en conservant leur pluripotence et en gardant un génome intact. De cette façon, des lignées de cellules ES sont créées et partagées entre les laboratoires du monde entier, minimisant ainsi le besoin de produire de nouvelles cellules ES issues de blastocyste. En dehors des lignées existantes, les cellules ES humaines proviennent d'embryons surnuméraires issus de fécondation *in vitro* dans les traitements contre l'infertilité (Figure 13). Il est aussi possible d'obtenir des cellules ES humaines porteuses de mutations dans le cas de familles atteintes de maladies génétiques graves ayant eu recours au diagnostic préimplantatoire (50,53).

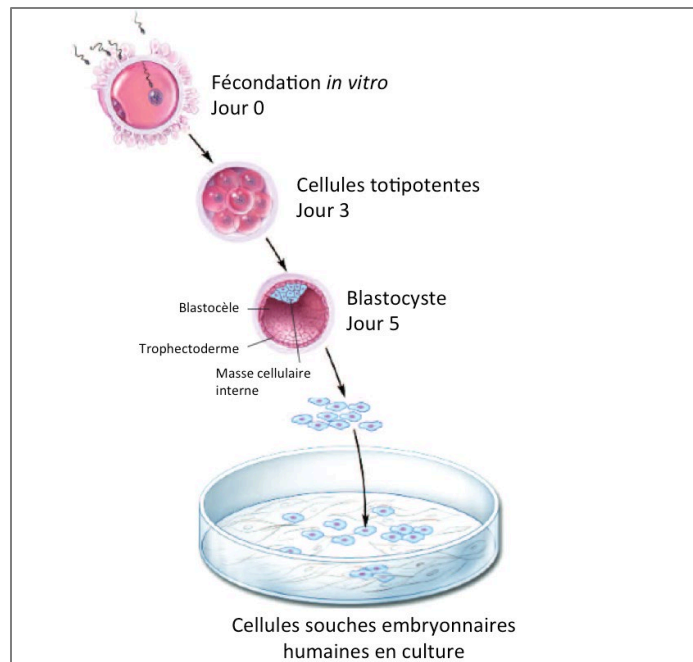


Figure 13 : Création d'une lignée de cellules souches embryonnaires à partir d'un embryon issu d'une fécondation in vitro.

Au-delà de la multiplication des cellules ES, le contrôle exact de leur différenciation est un défi majeur. En effet, l'objectif est de mimer le développement normal de la cellule et de produire des tissus normaux ou pathologiques à volonté. Les cellules ES placées dans des conditions de culture spécifiques, ont la capacité de se différencier en cellules spécialisées adultes. Le choix du protocole de différenciation (milieu de culture, facteurs de croissance, support de culture) va conditionner la différenciation en cellules sanguines, musculaires, cardiaques, nerveuses, etc... (50,53).

Les cellules ES représentent une source illimitée de cellules en vue de traiter des organes touchés par des pathologies dégénératives et pour lesquels il n'était jusqu'à présent pas facile d'obtenir des composants biologiques de remplacement. Récemment, des cellules ES de « grade clinique », c'est-à-dire répondant aux normes strictes de qualité requises pour un usage thérapeutique, ont été produites et utilisées dans des essais cliniques précoces (54).

Un essai dirigé par « The London Project to Cure Blindness » a utilisé des cellules rétiniennees obtenues à partir de cellules ES pour traiter des patients atteints de DMLA. Deux des patients sont passés de l'incapacité à lire même avec des lunettes, à une capacité à lire 60 à 80 mots par minute avec des lunettes de lecture ordinaires (55). Ces cellules ont également montré des résultats encourageants dans le traitement de la dystrophie maculaire de Stargardt, une autre

maladie dégénérative de l'œil. En France, l'essai ESCORT a utilisé des cellules ES différenciées en progéniteurs cardiaques déposés sur un patch de fibrine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère. Au-delà de la faisabilité technique de production des progéniteurs cardiaques, cet essai a permis de démontrer la sécurité d'utilisation de ces cellules à haut pouvoir prolifératif. Concernant l'efficacité, sur six patients transplantés, quatre ont présenté une fraction d'éjection systolique augmentant d'une valeur médiane de 26% à l'inclusion à 38,5% au bout d'un an (56). Une autre maladie ciblée est le diabète de type 1. Des essais cliniques sont actuellement en cours sur l'utilisation de cellules progénitrices du pancréas obtenues à partir de cellules ES et encapsulées dans un implant (57). Celui-ci permet la diffusion de l'insuline produite par les nouvelles cellules pancréatiques tout en protégeant le greffon d'une réaction immunitaire de l'hôte (Figure 14). L'objectif étant de restaurer la production d'insuline à long terme chez les patients (21,35,53).

Si les premiers essais cliniques sont un succès en termes de sécurité et d'efficacité clinique, des études d'innocuité et d'efficacité à long terme devront être menées avant de pouvoir proposer ces thérapies à un plus grand nombre de patients.

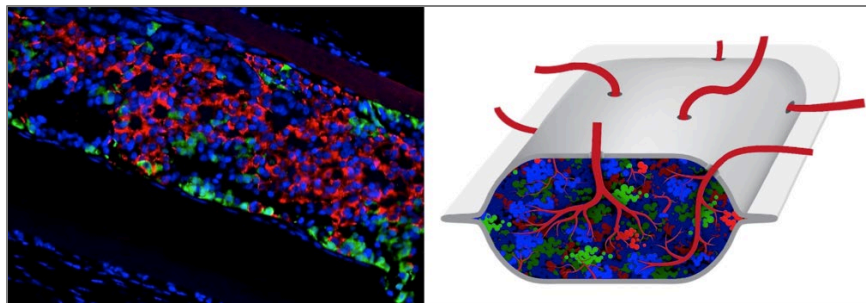


Figure 14 : Principe de l'implant de cellules progénitrices pancréatiques, injectées dans une capsule (ViaCyte PEC-Direct®)

A gauche, image obtenue au cours de l'étude préclinique démontrant la formation de cellules pancréatiques bêta contenant de l'insuline (en rouge), et d'autres cellules endocrines, par des progéniteurs pancréatiques injectés dans une capsule et implantés sous la peau (57).

L'utilisation des cellules souches embryonnaires à des fins thérapeutiques suscite des questions éthiques, puisqu'il faut sacrifier un embryon humain. La production de nouvelles lignées de cellules ES à partir de blastocystes surnuméraires pose un dilemme moral ; celui de choisir entre le respect de la valeur de la vie humaine et le devoir de soulager la souffrance des malades. En effet, certaines personnes considèrent que détruire un embryon précoce (embryon qui n'est pas encore implanté dans l'utérus) équivaut à détruire une vie humaine.

Cependant les embryons utilisés, sont conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (PMA), ne font plus l'objet d'un projet parental, et sont donc destinés de toute manière à être détruits. La réponse revient à donner ou non un statut moral à l'embryon. En France, la recherche sur l'embryon est autorisée depuis la révision de la loi de bioéthique de 2013, sous conditions et sous contrôle de l'Agence de biomédecine. L'embryon n'a pas d'existence juridique et la recherche sur celui-ci ne peut dépasser une semaine (58,59).

Bien que les cellules ES aient des capacités de croissance et de différenciation optimales pour une utilisation en médecine régénérative, les questions éthiques ainsi que leur origine allogénique, nécessitant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur, sont des problématiques auxquelles la découverte des cellules pluripotentes induites peuvent répondre.

2.4.3 *Les cellules souches pluripotentes induites*

Récompensé par le prix Nobel de médecine en 2012, le Professeur japonais Shinya Yamanaka est à l'origine de la plus grande découverte scientifique du siècle. En effet, si à l'époque les scientifiques pensent que les cellules ES sont la seule source de cellules pluripotentes chez l'Homme ; lui, montre qu'une cellule de la peau peut être reprogrammée en cellule souche pluripotente induite - ou cellule iPS - en faisant s'exprimer artificiellement 4 gènes dans cette cellule. Cette découverte signifie donc que toute cellule du corps humain (hormis les spermatozoïdes et les ovules) peut être transformée en cellule souche pluripotente (60,61).

En pratique la reprogrammation en cellules iPS consiste à introduire artificiellement dans les cellules différenciées les gènes Oct3/4, Sox2, c-Myc, et Klf4 à l'aide de plasmides ou de vecteurs viraux (Figure 15). Ces gènes, exprimés provisoirement, vont modifier le phénotype des cellules jusqu'à ce que celles-ci redeviennent des cellules souches pluripotentes, possédant des propriétés d'auto-renouvellement et de différenciation identiques à celles des cellules ES (60,62).

Pour cette reprogrammation, toute cellule adulte qui prolifère peut être prélevée par biopsie chez le patient : les fibroblastes cutanés sont les plus utilisés car ils sont faciles d'accès mais des essais concluants ont eu lieu avec des kératinocytes, adipocytes et cellules hématopoïétiques. De ce fait, la différence majeure entre les cellules ES et iPS est que les cellules iPS proviennent directement du patient. Elles partagent donc le même patrimoine

génétique que ce patient, ce qui signifie qu'une fois transplantées elles ne devraient à priori pas engendrer de phénomène de rejet immunitaire. Pour la première fois, il est donc possible d'envisager de produire à partir de la peau d'un patient des cellules spécialisées disponibles spécifiquement pour ce patient (60,61).

Dans un premier temps, les cellules iPS représentent un outil innovant pour la recherche sur les maladies et le développement de nouveaux médicaments. Les chercheurs ont par exemple généré des cellules nerveuses à partir de cellules iPS issues d'échantillons de la peau de patients atteints de troubles neurologiques tels que le syndrome de Down (trisomie 21) ou la maladie de Parkinson. Ces cellules nerveuses cultivées en laboratoire présentent des signes typiques des maladies des patients permettant ainsi de comprendre les mécanismes moléculaires de ces maladies et de cribler de potentiels nouveaux médicaments (Figure 15). De plus, le développement d'un nouveau médicament chez l'Homme est long, pouvant atteindre dix ans avant le stade des essais cliniques. L'utilisation de cellules humaines dès le début de ce processus facilitera l'identification de composés ne fonctionnant pas chez l'Homme, et dispensera peut-être la recherche sur des modèles animaux (35,61,63).

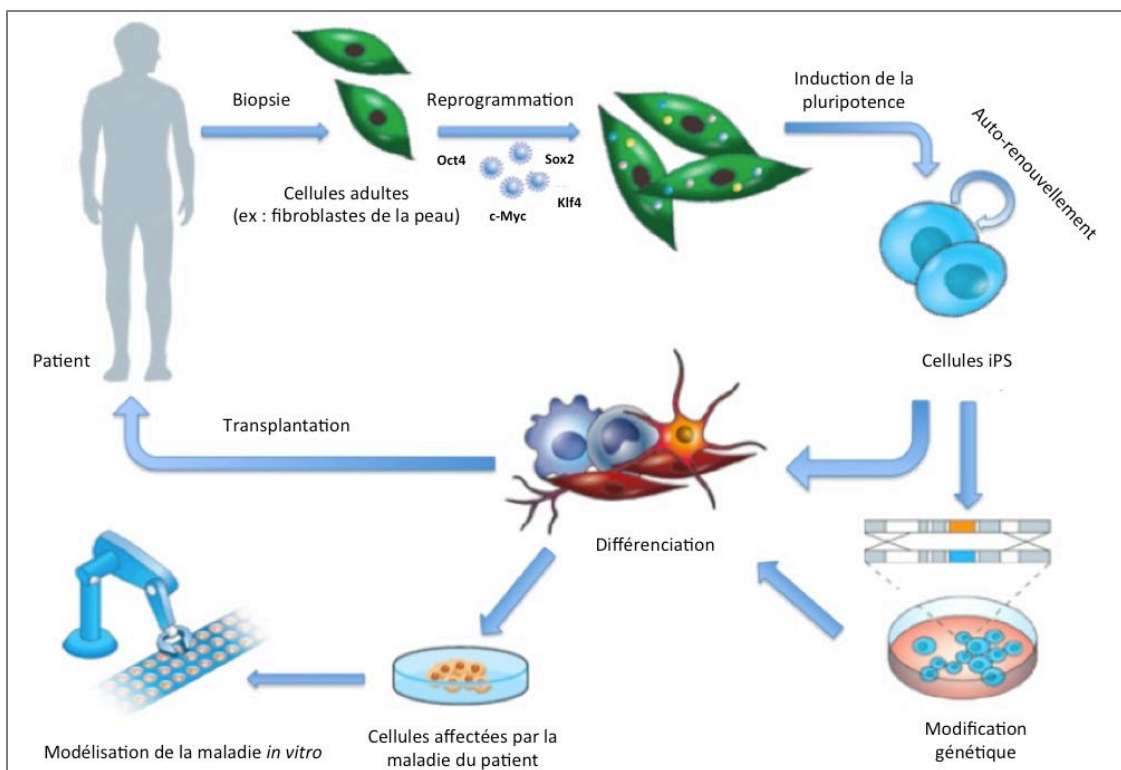


Figure 15 : Principe des cellules iPS et de leur utilisation (61)

Les cellules iPS représentent un potentiel illimité pour la médecine régénérative. Des cellules spécialisées obtenues à partir des cellules iPS du patient pourraient être utilisées pour remplacer des cellules perdues ou endommagées ; en théorie, sans risque de rejet puisque les nouvelles cellules seraient reconnues par le patient comme des cellules de son propre corps. Au Japon en 2014, un essai implantait dans l'œil d'une patiente de 70 ans atteinte de DMLA, un feuillet de cellules iPS reprogrammées à partir de ses fibroblastes cutanés. Un an après, les résultats étaient encourageants puisque la meilleure acuité visuelle corrigée n'avait pas évolué et le score au « Visual Function » Questionnaire 25 s'était amélioré. Toutefois la membrane néovasculaire à l'origine de la maladie ayant été retirée au cours de la chirurgie, ces résultats ne peuvent formellement être attribués aux iPS (64). De même depuis 2018 au Japon, un essai pionnier chez l'Homme a débuté sur sept patients atteints de la maladie de Parkinson traités à l'aide de neurones dopaminergiques obtenus à partir de cellules iPS (21).

A plus long terme, l'utilisation des cellules iPS pourrait même être envisagée en thérapie génique. En 2011, des chercheurs montrent pour la première fois que des cellules iPS, produites à partir de cellules de patients atteints d'une maladie du foie, peuvent être génétiquement corrigées puis se différencier en cellules hépatiques pour participer à une régénération du foie dans un modèle animal (Figure 16) (60). Ces travaux constituent une preuve de concept majeure et ouvrent de multiples perspectives dans le traitement des maladies héréditaires par thérapie génique.

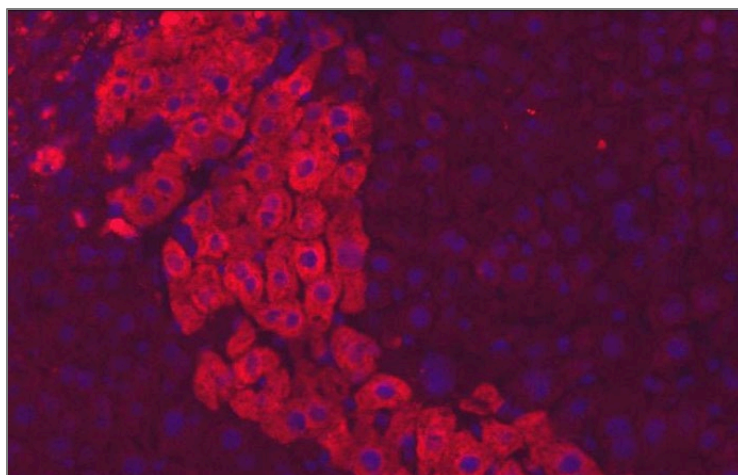


Figure 16 : Cellules iPS humaines différenciées en hépatocytes (en rouge) dans une coupe de foie de souris (66)

Toutefois, l'emploi de cellules iPS en médecine régénérative reste théorique. Tout d'abord, les cellules iPS - tout comme les cellules ES vont, du fait de leur prolifération intense former des tumeurs non malignes aussi appelées tératomes. De plus, le processus de reprogrammation reste inconnu et bien que facile à réaliser sur le plan technique, il ne fonctionne pas toujours et peut produire des cellules avec des mutations génétiques imprévues. Enfin, une mémoire épigénétique semble persister dans l'ADN des cellules iPS traduisant une reprogrammation incomplète et pouvant résulter en la formation de tumeurs malignes après transplantation. Les scientifiques travaillent sur des moyens de perfectionner la technique de reprogrammation afin de produire des cellules iPS sans modifications génétiques et pouvant être utilisées sans risque chez les patients (15,62).

Si la technologie des cellules iPS n'utilise pas d'embryons humains pour produire des cellules pluripotentes, elle soulève de nouvelles problématiques. La première est de savoir si les cellules iPS peuvent remplacer les cellules ES ce qui conduirait à abandonner définitivement les recherches sur l'embryon. Cependant, il n'est pas possible de dire que les cellules iPS sont des copies conformes des cellules ES puisqu'il existe entre elles une faible variabilité sur le fond génétique. La seconde problématique pose de nouvelles questions éthiques. Si des cellules iPS sont différenciées en spermatozoïdes et en ovules, elles pourraient être utilisées pour produire un embryon qui pourrait être implanté et mené à terme. Il devient donc possible de créer biologiquement un être humain à partir de cellules de la peau (63,67).

Avec la découverte des cellules iPS, des perspectives scientifiques et médicales qui jusqu'alors appartenaient au domaine de la fiction voient le jour. L'étude de la production de spermatozoïdes ou d'ovules fonctionnels dérivés de cellules iPS pourrait s'avérer utile dans le traitement de la stérilité pour les couples infertiles. Il devient également possible d'inverser le processus de vieillissement des cellules et des organes ce qui reviendrait *in fine* à augmenter l'espérance de vie des êtres humains.

3 L'IMMUNOTHERAPIE

L'immunothérapie repose sur l'idée de renforcer le système immunitaire du patient pour faire face à une agression comme celle que constituent les cellules cancéreuses. L'immunothérapie cellulaire concerne plus précisément la manipulation des cellules dendritiques et des lymphocytes. L'objectif est de renforcer l'activité défensive du système immunitaire en sélectionnant ou en créant des cellules immunitaires plus puissantes. Il faut distinguer l'immunothérapie cellulaire active de l'immunothérapie cellulaire passive (68).

3.1 La vaccination thérapeutique

La vaccination thérapeutique appartient à l'immunothérapie cellulaire active. Cette approche « vaccinale » est destinée à stimuler *in vivo* le système immunitaire, pour que celui-ci s'active contre la maladie. Les vaccins thérapeutiques, contrairement aux vaccins préventifs traditionnels, ne visent pas à prévenir la survenue d'une maladie mais sont conçus pour traiter une maladie déjà présente. La vaccination thérapeutique s'applique principalement aux cancers. L'exemple type est la préparation de cellules dendritiques chargées en antigènes tumoraux et leur injection au patient (68,69).

Les cellules dendritiques ont un rôle central dans la réponse immunitaire. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes capables de reconnaître un antigène spécifique et de l'exposer à leur surface. Puis elles migrent via les vaisseaux lymphatiques jusqu'aux ganglions où elles vont présenter cet antigène aux lymphocytes T naïfs qui vont alors s'activer, se différencier en lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques de l'antigène et proliférer. Il s'agit de l'immunité adaptative (69).

En pratique clinique, les monocytes (précurseurs des cellules dendritiques) sont isolés du sang du patient après mobilisation puis cultivés *ex vivo* de façon à obtenir des cellules dendritiques fonctionnelles. Ces cellules dendritiques sont ensuite chargées avec des peptides antigéniques tumoraux avant d'être réinjectées au patient (Figure 17) (69,70). Dans l'organisme du patient, les cellules dendritiques injectées vont stimuler les lymphocytes T qui reconnaîtront spécifiquement les cellules cancéreuses et les détruiront. Les recherches vont plus loin en cherchant à mettre au point des vaccins personnalisés, conçus sur mesure pour chaque patient.

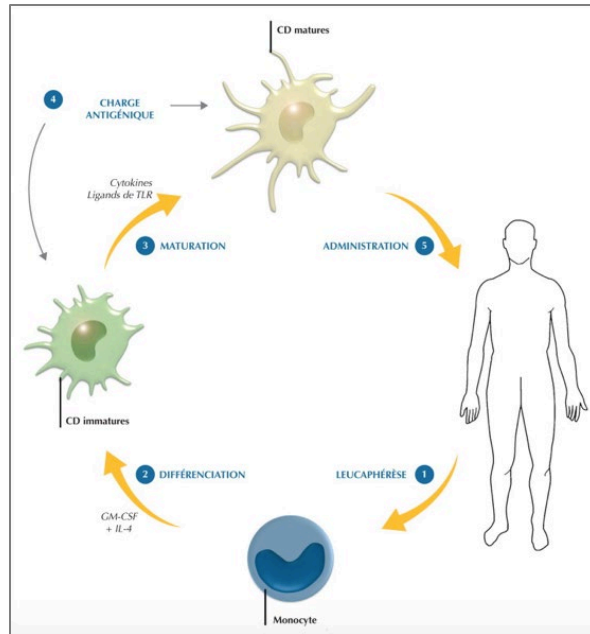


Figure 17 : Procédé *in vitro* pour la préparation de vaccins à base de cellules dendritiques (CD) dérivées de monocytes (70)

La première et seule vaccination thérapeutique approuvée par la FDA est Provenge® (Sipuleucel-T), indiqué dans le traitement de certains cancers métastatiques de la prostate hormono-résistants (69,71,72). Provenge® obtient une AMM européenne en 2013 mais celle-ci est retirée en 2015 à la demande du titulaire pour des raisons commerciales (30). En Corée, Creavax-RCC® est un vaccin thérapeutique indiqué dans le carcinome métastatique rénal (72). Des essais cliniques de phase III sont en cours dans plusieurs cancers comme le mélanome, le cancer colorectal, rénal ou celui de la prostate (69).

Des essais de vaccination thérapeutique ont également lieu en infectiologie, notamment pour lutter contre l'infection du VIH. Dans ce cas, l'objectif est de parvenir à maintenir durablement la charge virale des patients au plus bas niveau possible, en stimulant leur système immunitaire contre les cellules qui hébergent le virus (73).

3.2 L'immunothérapie cellulaire adoptive

L'immunothérapie cellulaire adoptive appartient à l'immunothérapie cellulaire passive. Elle consiste en l'utilisation thérapeutique de lymphocytes T propres du patient. L'objectif est d'identifier et d'amplifier *ex vivo* les lymphocytes spécialisés pour lutter contre la maladie, voire même de les modifier génétiquement pour améliorer leur efficacité, avant de les réinjecter au patient.

3.2.1 Le transfert adoptif de lymphocytes T infiltrants

Le transfert adoptif de lymphocytes T infiltrants consiste à prélever des lymphocytes T à partir d'échantillons de la tumeur, sélectionner les plus efficaces, les amplifier *in vitro* à l'aide d'un facteur de prolifération comme l'interleukine-2, puis les réinjecter au patient. Cette réinjection est précédée d'une chimiothérapie de conditionnement lympho-déplétive qui a pour but de créer un environnement favorable à l'accueil et à la multiplication des lymphocytes T injectés. Elle vise notamment à neutraliser des lymphocytes endogènes qui pourraient freiner l'implantation des nouveaux lymphocytes injectés (Figure 18) (74,75).

De nombreux essais cliniques précoces sont en cours dans le traitement de néoplasies avancées telles que le mélanome, le carcinome ovarien, les néoplasies liées au Papillomavirus humain et les tumeurs gastro-intestinales (74).

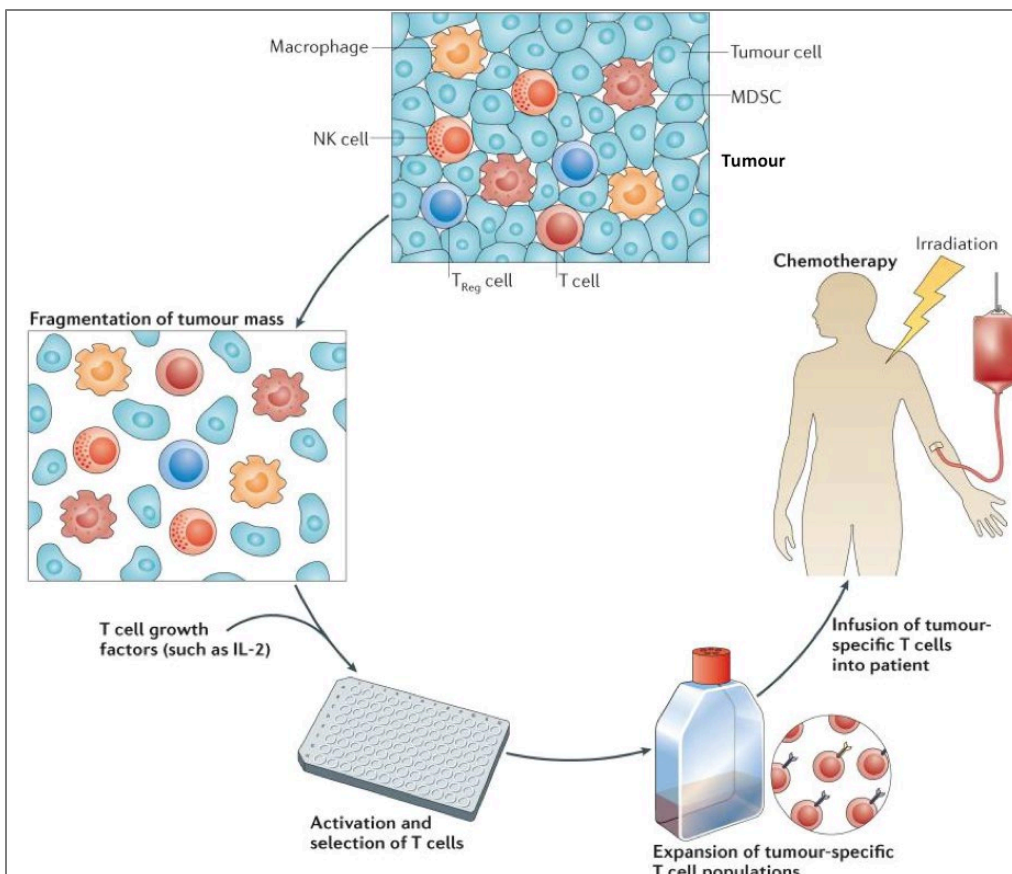


Figure 18 : Isolation et amplification de lymphocytes T infiltrants (75)

3.2.2 Le transfert adoptif de lymphocytes T-CAR

Le transfert adoptif de lymphocytes T génétiquement modifiés, aussi appelés CAR-T cells est en plein essor. Les lymphocytes T sont prélevés dans le sang du patient puis génétiquement modifiés en laboratoire pour exprimer des récepteurs antigéniques chimériques (CAR) à leur surface. Ces récepteurs artificiels permettront aux lymphocytes T modifiés, alors appelés CAR-T, de repérer des antigènes présents sur les cellules tumorales. Les CAR-T cells sont amplifiés *in vitro* avant d'être réinjectés dans le corps du patient (68).

Les récepteurs chimériques CAR sont constitués artificiellement de trois domaines. Un domaine extra-membranaire similaire à la fraction variable scFv de l'anticorps reconnaissant spécifiquement l'antigène tumoral. Un domaine transmembranaire reliant les domaines extra- et intra-membranaires. Et un domaine intra-membranaire CD3 zeta qui induit l'activation du lymphocyte, retrouvé habituellement dans la structure des récepteurs aux cellules T. Plus concrètement, la liaison du CAR-T à l'antigène tumoral entraîne une cascade de signalisation aboutissant à une réaction immunitaire T classique induisant la destruction des cellules tumorales (21).

Des domaines de co-stimulation tels que le CD28 ou le 4-1 BB peuvent être associés au domaine intracellulaire du CAR permettant d'améliorer l'efficacité de la réponse immunitaire et/ou l'amélioration de la persistance *in vivo* des lymphocytes génétiquement modifiés. On recense quatre générations de CAR-T se distinguant par la présence ou non d'un ou de plusieurs de ces domaines de co-stimulation (Figure 19) (21).

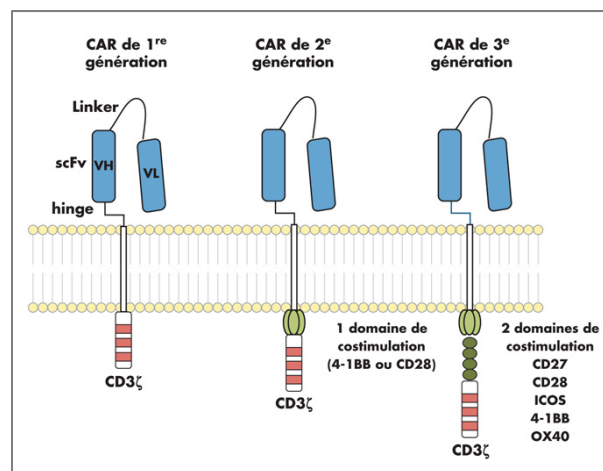


Figure 19 : Les différentes générations de CAR (76)

En pratique clinique, les lymphocytes du patient sont prélevés par aphérese, purifiés et activés à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-CD28 ou anti-CD3 couplés à des billes magnétiques. Le gène du CAR est ensuite introduit dans le génome des lymphocytes T par le biais d'un vecteur, le plus souvent d'origine rétrovirale. Puis, les lymphocytes T exprimant le CAR sont multipliés dans des bioréacteurs pendant 5 à 15 jours avant d'être cryopréservés à -150 °C. Après décongélation, les CAR-T sont injectés au patient (Figure 20) (21).

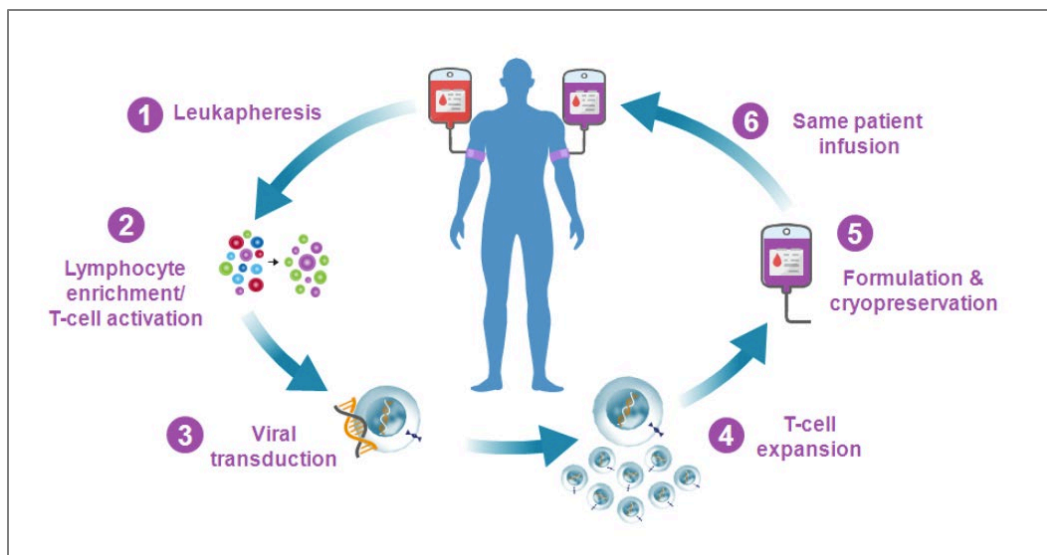


Figure 20 : Principales étapes de production des CAR-T autologues (77)

Environ 200 essais cliniques impliquant des CAR-T sont en cours, la plupart étant des essais de phase I indiqués dans le traitement des hémopathies et secondairement dans le traitement des tumeurs solides. Le CD19 est l'antigène le plus ciblé dans ces essais. Son expression spécifique et homogène sur la lignée lymphocytaire B tumorale permet de traiter avec succès des hémopathies B (21,78).

L'essai clinique de Phase II, testant Kymriah® (tisagenlecleucel), chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, a montré un taux de rémission global de 81% et un taux de survie globale de 90% à 6 mois et 76% à 12 mois (78,79). L'étude pivot, testant Yescarta® (axicabtagene ciloleucel), chez des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien, a montré un taux de réponse de 72% dont 51% de rémission complète (78). Les CAR-T ne sont cependant pas sans effet indésirable puisque des phénomènes de neurotoxicité (encéphalopathies, aphasie, perte de mémoire) et de myélotoxicité ont été observés au cours de ces essais cliniques. Des syndromes de relargage cytokinique ont également été observés

dans 50 à 75% des cas ; ils sont traités par administration de tocilizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs cytokiniques (80). Néanmoins, la balance bénéfice-risque dans le traitement des hémopathies B reste positive (21,78).

En 2017, Kymriah® est la première thérapie à base de T-CAR à être approuvée par la FDA. Elle est indiquée dans la leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire chez les enfants et jeunes adultes, et dans les lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules en rechute ou réfractaires chez les adultes. La même année, Yescarta® une autre thérapie à base de lymphocytes T-CAR anti-CD19, est approuvée par la FDA. Yescarta® est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Ces deux thérapies ont reçu une AMM européenne en 2018 (81,82). L'AMM est actuellement accordée en troisième ligne dans les hémopathies avancées réfractaires mais les résultats observés et jusqu'alors inégalés, amènent à repositionner le traitement plus tôt dans la stratégie thérapeutique. Des essais sont déjà en cours en deuxième ligne dans le lymphome et en première ligne chez des patients avec des facteurs pronostiques péjoratifs (80).

3.2.3 *Autres applications des lymphocytes*

Des CAR-Treg, utilisant des lymphocytes T régulateurs, ont également été développés dans la prise en charge des réactions du greffon contre l'hôte. Ces CAR-Treg sont conçus pour cibler spécifiquement les antigènes présents dans l'organe greffé. Ils permettent ainsi de réduire l'inflammation et d'induire une tolérance immunitaire localement et spécifiquement au niveau de la greffe (83).

Zalmoxis®, une thérapie utilisant des lymphocytes génétiquement modifiés, a été approuvée par l'EMA en 2016. Elle est indiquée comme traitement adjuvant chez des patients ayant reçu une greffe allogénique de CSH. Les lymphocytes T sont isolés du reste des cellules de la greffe et sont génétiquement modifiés pour inclure un «gène suicide» induisant une sensibilité cellulaire au ganciclovir. Puis ces lymphocytes T sont greffés avec les autres CSH. Si une réaction du greffon contre l'hôte se déclare, du ganciclovir sera administré au patient afin de tuer les lymphocytes T porteurs du gène suicide, atténuant ainsi le rejet immunitaire (84).

PARTIE II : ENJEUX RÉGLEMENTAIRES DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

1 CLASSIFICATION DES THÉRAPIES INNOVANTES

1.1 Cadre réglementaire européen et exigences nationales

En 2007, la réglementation européenne définit une nouvelle classe de médicaments, les médicaments de thérapie innovante (MTI), aussi appelés Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) (85). Le règlement européen CE n°1394/2007 modifie considérablement l'environnement réglementaire applicable aux approches thérapeutiques qui font appel dans leurs mécanismes d'actions aux gènes, tissus ou cellules. Il a pour objectif principal de clarifier et d'harmoniser les règles d'autorisation des MTI afin de faciliter leur mise à disposition auprès des patients. D'une manière plus concrète, ce règlement permet (86,87) :

- d'assurer l'accès des MTI au marché de l'UE et leur libre circulation au sein des états membres par l'intermédiaire d'une procédure d'AMM centralisée ;
- d'assurer la qualité et la sécurité des MTI à l'aide de référentiels regroupant les exigences spécifiques à leur fabrication, leur mise sur le marché et leur surveillance post-commercialisation ;
- d'améliorer l'évaluation scientifique des MTI par l'institution d'un nouveau comité, le comité des thérapies innovantes de l'EMA ou Committee for Advanced Therapies (CAT).

En donnant aux MTI le statut de spécialités pharmaceutiques, ce règlement modifie et complète la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain et définit un cadre réglementaire adapté aux MTI (Tableau I). Les MTI sont régulés au niveau national pour les essais cliniques et au niveau européen pour leur mise sur le marché et l'ensemble des procédures de suivi post-autorisation. Ils doivent être fabriqués selon les règles européennes de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments, revues en 2017 par l'EMA pour inclure des dispositions spécifiques aux MTI. Décrites dans l'Eudralex volume 4, ces BPF ont été transposées en droit français par l'ANSM et publiées le 6 mai 2019 (86,88).

Ce règlement vient également compléter la directive 2004/23/CE relative aux normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des cellules et tissus humains. De ce fait, lorsqu'un MTI contient comme matériau de départ des cellules ou des tissus humains, la directive 2004/23/CE ne s'applique qu'en ce qui concerne le don, l'obtention et le contrôle de ces tissus ou cellules, les autres aspects étant couverts par le règlement 1394/2007 (86).

Tableau I : Réglementations appliquées aux MTI (86)

Autorisation de Mise sur le Marché	Réglementation européenne
	Procédure européenne centralisée (avis CAT et CHMP)
	Autorisation d'importation et d'exportation
	Plan d'investigation pédiatrique
	Développement basé sur le risque (RBA)
Fabrication	Respect des Bonnes Pratiques de Fabrication
	Par un établissement pharmaceutique (ou établissement autorisé pour la fabrication de MTI expérimentaux)
	Dispensation par la pharmacie à usage intérieur
Essais cliniques	Réglementation nationale
	Respect des Bonnes Pratiques Cliniques
	Autorisation pour recherches biomédicales
	Dispensation par la pharmacie à usage intérieur
Organismes génétiquement modifiés (OGM)	Avis du Haut Conseil des Biotechnologies pour la commercialisation
Vigilances	Pharmacovigilance

En France, ce règlement européen a été adapté par la loi n°2011-302 du 22 mars 2011. Cette loi est associée au décret n°2012-1236 du 6 novembre 2012 qui introduit dans la réglementation française des dispositions particulières applicables aux MTI (89,90). Les implications au niveau national touchent principalement les établissements qui fabriquent ces médicaments. En France, les MTI doivent être fabriqués sous le contrôle d'un pharmacien responsable dans un établissement pharmaceutique autorisé par l'ANSM (L.5124-1). Ainsi, un des points majeurs de cette loi est qu'elle permet aux établissements publics - à l'exception des établissements de santé - et aux organismes à but non lucratif de créer en leur sein des établissements pharmaceutiques (L.5124-9-1) (89). Les règles auxquelles sont soumis les établissements pharmaceutiques privés leurs sont applicables, notamment les règles de traçabilité et de pharmacovigilance (91). En 2014, l'Etablissement Français du Sang Pays de la Loire construit Atlantic Bio GMP, sa propre plateforme de production de MTI et devient le premier établissement pharmaceutique de statut public en France (92).

Par ailleurs, le règlement européen exclut deux exceptions de son champ d'application. « L'exemption hospitalière », introduite en France par la loi du 22 mars 2011, correspond aux médicaments de thérapie innovante préparés de façon ponctuelle à l'hôpital (L.5121-1). Et « l'exception éthique » dans laquelle il importe que le règlement des MTI au niveau communautaire ne porte pas atteinte aux décisions prises par les états membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de cellules spécifiques, par exemple les cellules souches embryonnaires ou les cellules animales (85).

1.2 Définition des MTI

1.2.1 Les quatre types de MTI

Le règlement européen définit quatre sous-classes de MTI (Tableau II) (85,93) :

- les médicaments de thérapie génique,
- les médicaments de thérapie cellulaire somatique,
- les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire,
- les médicaments combinés de thérapie innovante.

Tableau II : Définitions réglementaires des quatre types de MTI (86)

Type de MTI	Définition réglementaire européenne
Médicament de thérapie génique (94)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des êtres humains en vue de réguler, réparer, remplacer, ajouter ou supprimer une séquence génétique ; ▪ son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient, ou du produit de l'expression génétique de cette séquence.
	<p><i>Exemples : Strimvelis[®], Kymriah[®], Yescarta[®], Zynteglo[®]</i></p>
Médicament de thérapie cellulaire somatique (94)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ contient ou consiste en des cellules ou de tissus qui ont fait l'objet de manipulations importantes de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurales par rapport à l'usage clinique prévu, ou de cellules ou tissus qui ne sont pas destinés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur ; ▪ est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé ou administré à l'Homme dans une telle perspective.
	<p><i>Exemples : Provenge[®], Zalmoxis[®], Alofisel[®]</i></p>
Médicament issu de l'ingénierie cellulaire et tissulaire (85)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, et ▪ présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'Homme ou administré à celui-ci dans ce but.
	<p><i>Exemples : Chondrocelect[®], Holoclar[®], Spherox[®]</i></p>
Médicament combiné de thérapie innovante (85)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ doit incorporer, en tant que partie intégrante du produit, un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE ou un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE, et ▪ sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, ou ▪ sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'agir sur le corps humain avec une action qui peut être considérée comme primaire par rapport à celle des dispositifs visés.
	<p><i>Exemple : MACI[®]</i></p>

1.2.2 Différencier un MTI d'une préparation

Les préparations de thérapie cellulaire ou PTC sont des produits cellulaires ou tissulaires à finalité thérapeutique qui ne sont pas des MTI. Elles sont placées sous la compétence de l'ANSM et ne sont pas des médicaments au sens du code de la santé publique. Les PTC sont réglementées au niveau national sur la base de la directive européenne 2004/23/CE. Elles sont fabriquées selon les bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire (L.1245-6) dans des établissements autorisés par l'ANSM (L.1243-2) (95,96).

Le règlement établit deux critères permettant de définir à quelle catégorie appartiennent les produits innovants : d'une part, le degré de complexité de l'ingénierie cellulaire et d'autre part, le caractère homologue ou hétérologue du site d'injection du produit (85,97).

Le premier critère consiste à savoir s'il y a dans le procédé de fabrication du produit une modification substantielle des cellules. La manipulation est considérée comme substantielle si elle entraîne une modification des propriétés biologiques initiales de la cellule en vue d'obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés (97,98). Si des modifications substantielles sont réalisées sur les cellules, le produit est un MTI. Le règlement ne décrit pas les modifications substantielles mais liste uniquement les manipulations qui ne sont pas considérées comme substantielles (Tableau III).

Tableau III : Liste des manipulations permettant de distinguer les PTC des MTI (85,97,99)

Manipulations non substantielles (PTC)

Liste non exhaustive mentionnée à l'Annexe 1 du règlement CE 1394/2007

- Découpage, broyage, façonnage, centrifugation, trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes ;
- Stérilisation, irradiation, séparation, concentration ou purification des cellules ;
- Filtration, lyophilisation, congélation, cryoconservation, vitrification.

Manipulations substantielles (MTI)

Manipulations généralement considérées comme substantielles par le CAT

- Culture *ex vivo*
- Expansion, activation ou différenciation *ex vivo*
- Manipulations génétiques (transfert de gènes, modification du génome)
- Altération du phénotype

Le deuxième critère est de connaître le mode d'action du produit et de savoir quelle est la fonction essentielle des cellules qui le constituent. Si les cellules ne sont pas destinées à être utilisées pour la même fonction essentielle chez le receveur et chez le donneur, alors le produit est un MTI. C'est le cas, par exemple, de la greffe de CSH utilisées dans d'autres indications que la reconstitution hématopoïétique et immunitaire. Dans la mesure où les CSH ne font pas l'objet de manipulations substantielles, si la moelle osseuse est greffée pour régénérer le tissu hématopoïétique c'est une PTC, tandis que si elle est greffée pour réparer le tissu osseux, ce sera un MTI (97,98).

Par conséquent, un produit est un MTI s'il a subi des modifications substantielles au cours de sa fabrication et/ou si sa fonction chez le receveur est différente de sa fonction initiale chez le donneur. Toutefois, le statut de MTI ou de PTC est évolutif. Une modification du procédé de fabrication peut faire évoluer vers une manipulation substantielle, tout comme un changement d'indication, peut faire basculer un produit répondant initialement à la définition de PTC vers celle de MTI (87).

1.2.3 L'exemption hospitalière

L'exemption hospitalière permet de répondre à une situation fréquente où la production de la thérapie ne peut être assurée au niveau industriel. Elle donne lieu à une 3^{ème} catégorie juridique de thérapie, les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP), prévus par la réglementation européenne mais réglementés au niveau national. Les MTI-PP sont des médicaments, qui comme les MTI, font l'objet d'une manipulation substantielle ou d'une utilisation non homologuée, et qui, comme les PTC, sont développés à une échelle non industrielle (97).

Selon la définition européenne, ces médicaments sont préparés de façon ponctuelle selon des normes de qualité spécifiques et utilisés au sein du même état membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé. Plus concrètement, les MTI-PP sont des MTI produits pour un nombre limité de patients, délivrés suite à une prescription médicale nominative et administrés à l'hôpital. Ce cadre dérogatoire est utilisé dans la prise en charge des maladies orphelines ou dans le cadre des recherches biomédicales (85,91,100).

Les MTI-PP n'ont pas vocation à être importés et exportés dans l'UE et donc n'ont pas à être autorisés par le biais d'une procédure d'autorisation centralisée. Il appartient à chaque état membre de définir les conditions d'autorisation nationale de ces médicaments, à condition qu'ils répondent à des exigences de qualité, de traçabilité et de pharmacovigilance équivalentes à celles prévues au niveau européen pour les MTI (91,97).

La fabrication des MTI-PP est dérogatoire en ce qu'elle n'est pas réservée au monopole pharmaceutique. En France, la loi du 22 mars 2011 autorise les établissements de santé, notamment les unités de thérapie cellulaire et génique hospitalières, à produire des MTI-PP, mais également d'autres organismes et entités, comme l'Etablissement Français du Sang (EFS) ou les établissements publics à caractère scientifique et technologique (L.4211-9-1) (Tableau IV) (89). En outre, le décret précise que la personne responsable dans l'établissement de la réglementation relative à la qualité et à la sécurité des MTI-PP peut-être un médecin, un pharmacien ou titulaire d'un doctorat dans le domaine des sciences de la vie et de la santé (91). Par conséquent, les établissements pharmaceutiques mais aussi les établissements ou les entités autorisés par l'ANSM peuvent fabriquer et distribuer des MTI-PP, et ce conformément aux BPF publiées en 2019 (L.5121-5) (86,100).

Avec l'adoption du règlement CE n°1394/2007, certains produits considérés initialement comme des PTC ont changé de statut pour devenir des MTI (ou MTI-PP). Ces préparations étaient produites et distribuées à petite échelle par des infrastructures telles que les unités de thérapie cellulaire (UTC) et les banques de tissus, hébergées au sein d'établissements de santé, hôpitaux ou sites de l'EFS. Historiquement développées dans le milieu académique, ces infrastructures n'ont pas le statut d'établissement pharmaceutique. Elles sont spécialisées dans l'ingénierie cellulaire et tissulaire et distribuent des PTC relevant du règlement tissus/cellules. Cependant, la plupart de ces infrastructures sont engagées dans des démarches d'amélioration et participent à des protocoles de recherche biomédicale visant à évaluer l'intérêt clinique de produits issus de l'ingénierie cellulaire aujourd'hui considérés comme des MTI. Les UTC et banques de tissus jouent également un rôle fondamental dans la prise en charge des maladies ou situations orphelines avec, par exemple, la fabrication des préparations de kératinocytes pour couvrir les brûlures de grande surface (97).

Ainsi, pour garder une position compétitive, ces infrastructures ont dû reconsidérer leur organisation afin de fabriquer des MTI-PP selon le cadre harmonisé européen. Les UTC concernées ont dû obtenir de nouvelles autorisations d'activité tout en s'adaptant aux exigences rigoureuses des BPF, initialement prévues pour l'industrie pharmaceutique. Concrètement, cette évolution a nécessité la rénovation des UTC, mais également une réorganisation significative des procédures de travail, de formation du personnel, de répartition des responsabilités, ainsi que l'introduction de nouveaux contrôles (97).

1.2.4 Les MTI expérimentaux

Les MTI expérimentaux sont des MTI évalués chez l'Homme dans le cadre de la Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH). L'étude d'impact du projet de loi de modernisation de notre système de santé a identifié l'interdiction d'importer et d'exporter les MTI-PP comme un frein à l'innovation dans la mesure où « les chercheurs français ne pouvaient pas participer à des essais cliniques multicentriques européens ou internationaux » (101). Ainsi, la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 autorise les UTC des établissements de santé à importer et exporter des MTI-PP uniquement expérimentaux (102).

De même cette loi autorise les établissements de santé à assurer la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution et l'exploitation des MTI expérimentaux sous réserve du respect des BPF (102). Les établissements déjà titulaires d'une autorisation d'UTC, doivent donc solliciter une autorisation complémentaire de l'ANSM, pour produire des MTI dans le cadre de recherches biomédicales. Cette disposition est très dérogoire puisqu'il s'agit d'une fabrication de médicaments destinés à être mis sur le marché, dans le cadre d'une autorisation européenne, avec, potentiellement un risque de concurrence avec les laboratoires pharmaceutiques. Cependant, le nombre d'UTC susceptibles de pouvoir fabriquer, dans le cadre de recherches sur l'Homme, des MTI au standard des normes européennes et pouvant obtenir une AMM reste limité. L'étude d'impact du projet de loi a donc identifié l'interdiction aux UTC de fabriquer des MTI expérimentaux comme un frein et un désavantage pour la recherche française : « dans le cas où un produit a été développé dans le cadre d'un essai clinique, le développeur peut souhaiter que la phase ultérieure d'essai clinique se déroule dans des conditions répondant aux normes européennes d'obtention d'une AMM » (101).

Tableau IV : Liste des établissements ou organismes exerçant des activités portant sur les MTI-PP autorisés par l'ANSM (20/06/2019) (103)

Etablissements	Activités autorisées
Unité de Thérapie Cellulaire et Tissulaire CTSA Jean Julliard, Clamart	Préparation, conservation, distribution, cession de : <i>-MTI-PP à usage humain : MTC</i>
Unité d'Ingénierie et de Thérapie Cellulaire EFS Ile de France, Créteil	<i>-MTI-PP à usage humain utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale : MTC</i>
Banque de Tissus et de Cellules Groupe Hospitalier Edouard Herriot Hospices Civils de Lyon	Préparation, conservation, distribution de : <i>-MTI-PP à usage humain : MIT</i> <i>-MTI-PP à usage humain utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale : MTC et MIT</i>
Unité de Thérapie Cellulaire et Génique CHU de Nantes	Préparation, conservation, distribution de : <i>-MTI-PP à usage humain : MTC et MC</i> <i>-MTI-PP à usage humain utilisés dans le cadre de recherche biomédicale : MTG, MTC et MC</i>
Laboratoire de Culture et de Thérapie Cellulaire Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille	Préparation, conservation, distribution de : <i>-MTI-PP à usage humain utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale : MTC</i>
Unité de Thérapie Cellulaire Hôpital Saint Louis Assistance Publique- Hôpitaux de Paris	Préparation, conservation, distribution, cession de : <i>-MTI-PP à usage humain utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale : MTC et MIT</i>
Unité de Thérapie Cellulaire/Centre Intégré de Thérapie Génique Hôpital La Pitié Salpêtrière Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	Préparation, conservation, distribution, cession de : <i>-MTI-PP à usage humain utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale : MTG, MTC et MC</i>
Laboratoire de Thérapie Cellulaire et Génique Hôpital Necker Enfants Malades Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	Préparation, conservation, distribution, cession de : <i>-MTI-PP à usage humain utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale : MTC et MTG</i>
UFR de Médecine et de Pharmacie Unité de Biothérapies CHU de Rouen	
Unité de Thérapie Cellulaire et Tissulaire CHU Brabois, Nancy	Préparation, conservation, distribution de : <i>-MTI-PP à usage humain : MTC et MIT</i> <i>-MTI-PP à usage humain utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale : MTC et MIT</i>
Laboratoire de Thérapie Cellulaire Institut Gustave Roussy, Villejuif	Préparation, conservation, distribution, cession de : <i>-MTI-PP à usage humain utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale : MTC</i>

1.3 La multiplicité des statuts réglementaires des thérapies innovantes

1.3.1 Comparatif des trois statuts : MTI, MTI-PP et PTC

La classification européenne des thérapies innovantes donne lieu à trois statuts juridiques avec les MTI, les MTI-PP et les PTC dont les principales caractéristiques et différences réglementaires sont résumées dans le Tableau V. Le CAT est chargé de confirmer le caractère innovant de ces médicaments et de classer les produits afin qu'il soit ensuite possible de se référer au cadre réglementaire qui convient. La multiplicité des statuts impose aux concepteurs de déterminer le plus rapidement possible la qualification du produit qu'ils souhaitent développer.

Tableau V : Comparatif des 3 statuts réglementaires applicables aux thérapies innovantes (104)

	MTI	MTI-PP	PTC
Statut	Médicaments à usage humain		Tissus-Cellules
Définition	Les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire, les médicaments combinés de thérapie innovante.	MTI préparé de façon ponctuelle à l'hôpital à l'attention d'un patient déterminé.	Cellules à effet thérapeutique qui ne sont pas des MTI.
Mise sur le marché	Européenne Procédure d'AMM centralisée	Nationale	Nationale
Importation/Exportation	Possible	Possible dans le cadre de la RIPH depuis 2016	Possible
Vigilance	Pharmacovigilance	Pharmacovigilance	Biovigilance
Bonnes Pratiques de Fabrication	BPF médicaments	BPF médicaments	Bonnes pratiques tissus/cellules
Etablissement de fabrication	Etablissements pharmaceutiques Etablissements de santé dans le cadre de la RIPH depuis 2016	Etablissements pharmaceutiques ou établissements autorisés par l'ANSM	Unités de thérapie cellulaires et banques de tissus

2 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT DES THERAPIES INNOVANTES

2.1 Dispositifs d'aide à la recherche et au développement

2.1.1 Soutien à la recherche académique

La France possède un modèle de recherche hospitalo-universitaire performant permettant d'associer les compétences de chercheurs, ingénieurs, médecins, pharmaciens avec un accès direct aux patients et aux matériels biologiques. La recherche est principalement financée par le Ministère chargé de la santé, par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) pour les laboratoires publics et par la Banque Publique d'Investissement Bpifrance qui soutient les programmes d'innovation des petites et moyennes entreprises (PME) (105).

Afin de répondre aux défis majeurs en santé, le Ministère chargé de la santé finance des équipes de recherche via des appels à projets nationaux. L'objectif est de soutenir des projets qui contribuent au progrès médical, qu'il soit technique ou économique, d'améliorer l'efficacité du système de soins ou encore d'évaluer une innovation médicale ou organisationnelle. Ces appels à projets concernent 5 programmes (106):

- Programme de recherche translationnelle (PRT)
- Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)
- Programme de recherche médico-économique (PRME)
- Programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS)
- Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale (PHRIP)

C'est par l'intermédiaire de ces programmes et plus précisément du PHRC que les chercheurs, une fois les résultats précliniques obtenus, financent les premiers essais cliniques. Cependant, les thérapies cellulaire et génique ne concernent qu'un faible nombre des projets retenus. En effet, les financements ne sont pas suffisants pour mettre en œuvre les projets de recherches institutionnelles, évaluer la faisabilité des essais cliniques et permettre une réelle transposition des projets. Le financement public devrait prévoir des appels d'offres spécifiques pour les essais portant sur des MTI ou PTC, avec une dotation suffisante pour le financement des essais cliniques précoces permettant d'assurer le continuum entre la recherche académique et la recherche clinique, et la contribution à la mise aux normes BPF (107).

2.1.2 Aides au développement

Le développement doit permettre de répondre aux exigences décrites à l'annexe I de la directive 2001/83/CE modifiée, décrivant le dossier à présenter et les exigences spécifiques au MTI, sans oublier, le respect des exigences relatives aux dons, à l'obtention et aux contrôles des cellules et tissus (directives 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE).

Les stratégies de développement non clinique, clinique et la qualité pharmaceutique justifient les demandes d'avis scientifiques par les développeurs. A un stade de développement précoce, les développeurs peuvent demander une rencontre avec l'Innovative Task Force de l'EMA, un groupe d'experts multidisciplinaires aux compétences scientifiques, réglementaires et juridiques. De façon informelle, l'échange entre le développeur et le groupe de travail doit permettre d'exploiter l'expérience et les connaissances en discutant d'études de cas afin d'identifier les défis scientifiques et réglementaires liés à l'innovation émergente. De plus, les MTI sont éligibles à plusieurs dispositifs d'aide au développement prévus par le règlement européen et principalement gérés par le CAT (93,108).

Ainsi, le CAT élabore les recommandations quant au caractère innovant de la thérapie permettant de déterminer précocement si le produit est un MTI et à quelle sous-classe de MTI il appartient. Il contribue aussi à donner des avis scientifiques sur les MTI et conseille le développeur sur les tests et études appropriés afin de faciliter le développement de MTI de haute qualité, efficaces et d'une sécurité acceptable. Entre 2009 et 2019, 372 demandes de classification selon les 4 classes de MTI ont été soumises au CAT et 358 avis scientifiques ont été donnés (109).

De même, durant la phase préclinique, le CAT réalise une certification des premières données générées de qualité et de développement non-clinique. Cette certification n'est pas obligatoire pour le développement clinique, ni pour l'obtention de l'AMM. Elle permet d'identifier les problèmes de qualité ou de sécurité liés au produit et de les résoudre avant la demande d'AMM. Il s'agit aussi d'une opportunité pour les PME de vérifier qu'elles sont sur la bonne voie, tout en leur permettant de valoriser leur innovation pour attirer les financements nécessaires au développement clinique. Cette démarche facilite l'évaluation de toutes futures demandes d'essai clinique et d'AMM fondées sur les mêmes données (108,110,111).

Enfin, le CAT édicte des recommandations sur les exigences de démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du MTI en vue d'obtenir une AMM. Pour établir leur plan de développement, les développeurs doivent donc prendre connaissance de ces guidelines disponibles sur le site de l'EMA. Concernant les thérapies cellulaires, la guideline générale à suivre est celle sur les médicaments à base de cellules humaines ou « Human cell-based medicinal products ». Puis découlent des recommandations et des documents de réflexion plus spécifiques sur les médicaments à base de cellules souches, sur les produits contenant des chondrocytes cultivés *in vitro* pour la réparation du cartilage du genou, sur les tests d'activité de médicaments d'immunothérapie à base de cellules destinés au traitement du cancer (112)... Les MTI-PP suivent les mêmes guidelines que les MTI et les développeurs de PTC peuvent s'inspirer des guidelines sur les MTI de thérapie cellulaire (96).

2.1.3 Investissements français dans la bioproduction

Avec la loi Pacte et les mesures du 8^{ème} Conseil stratégique des industries de santé, le gouvernement français souhaite prendre le virage de la bioproduction.

Concernant les financements, les acteurs privés et Bpifrance se sont engagés en 2018 pour le lancement du fonds de capital-risque Innobio II. La taille du fonds, de 150 à 250 millions d'euros, devrait permettre d'investir dans des entreprises proches du développement clinique fournissant des produits innovants. De manière complémentaire le fonds FABS (Fonds Accélération Biotech Santé) dispose de 250 millions d'euros pour renforcer des fonds d'investissements ou des équipes de gestion expérimentées capables d'identifier une innovation pertinente, de coacher les entrepreneurs et d'accompagner le transfert technologique et la maturation d'un projet jusqu'aux stades avancés de l'entreprise (113).

Concernant les outils d'industrialisation, deux nouvelles plateformes dédiées à la production industrielle de MTI à grande échelle ont vu le jour. La France via le LFB (Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies) a mis en place et inauguré en 2013, Cell for Cure. Cette structure bénéficie du statut d'établissement pharmaceutique et sous-traite la production de cellules en conditions BPF. Cell for Cure propose un ensemble de services, de la paillasse aux essais cliniques, jusqu'à la mise sur le marché incluant l'optimisation et l'industrialisation des procédés, la préparation de lots cliniques ou commerciaux de cellules et

les services associés aux dossiers cliniques réglementaires. Le montant investi s'élève à 80 millions d'euros incluant le soutien par Bpifrance au développement de 5 projets portés par des PME et acteurs académiques pour un montant de 20 millions d'euros (54,107). Par ailleurs, Cell for Cure a été racheté en 2019 par Novartis pour produire Kymriah® en France.

En 2016, l'AFM-Téléthon a créé avec le soutien de Bpifrance, sa filiale Yposkesi, plateforme industrielle pour la production de thérapies cellulaire et génique. Elle répond ainsi aux besoins des laboratoires de l'AFM-Téléthon (Généthon et CECS/I-Stem) ainsi qu'à ceux des acteurs académiques et industriels pour le développement de bioprocédés, la production de lots cliniques et la diffusion post-AMM. Yposkesi représente la plus grande capacité de production en conditions BPF en Europe avec un bâtiment de 5000 m², dont 2000 m² de zone de production permettant la production annuelle de 35 lots cliniques. Les premiers lots thérapeutiques produits sont des lots de thérapie génique pour des maladies du muscle, du sang et du système immunitaire. Une expansion de la plateforme Yposkesi est prévue pour 2021. Elle devrait permettre, grâce à l'acquisition de deux bioréacteurs de 1000 litres, la production de 40 lots commerciaux par an (54,114).

À ces structures industrielles, s'ajoutent des acteurs publics comme Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA) et l'EFS avec notamment le site Atlantic Bio GMP financé à hauteur de 5,2 millions d'euros pour sa production industrielle de MTI (107).

2.2 Développement non clinique et clinique

2.2.1 Etudes précliniques

Les données précliniques doivent permettre de contribuer à la preuve de concept du MTI et à une évaluation préliminaire de la sécurité du produit. Cependant l'étendue des données requises pour les médicaments ne peut s'appliquer aux MTI. La guideline du CAT « Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials », actuellement en cours de consultation public, fournit des indications sur les données requises pour le développement des MTI expérimentaux (115).

Cette guideline aborde les exigences en matière de données non cliniques avant la première administration chez l'Homme et un aperçu des points sur lesquels une flexibilité potentielle peut être appliquée. L'étendue des données non cliniques nécessaires à l'initiation du développement clinique dépend des risques perçus liés au produit, des connaissances scientifiques antérieures et de l'expérience clinique acquise avec des produits similaires. Elle doit être déterminée au cas par cas en fonction du type de cellules, de l'ampleur de leur manipulation, de leur modification génétique, de la disponibilité de modèles animaux appropriés et de l'utilisation clinique envisagée.

L'étude de preuve de concept peut utiliser des modèles *in vivo* imitant la maladie et des études *in vitro* et *ex vivo* visant à démontrer le mode d'action et la fonctionnalité des cellules. Dans les cas où le temps nécessaire pour démontrer l'effet thérapeutique est très long, c'est-à-dire supérieur à 1 an, il est justifié de fournir une analyse intermédiaire des données. La durée de cette étude intermédiaire doit cependant être suffisante pour démontrer de façon pertinente la fonctionnalité du produit. Par exemple, la preuve de l'efficacité thérapeutique d'un produit d'ingénierie tissulaire est obtenue lorsque le tissu de réparation attendu se forme.

L'étude pharmacocinétique va dépendre du type de MTI. Pour les thérapies cellulaires, la distribution, la migration et la persistance des cellules doivent être bien comprises afin d'identifier les risques liés à une biodistribution non souhaitée. Ces données doivent également permettre de concevoir les études de sécurité en termes de durée du suivi et d'organes cibles. Par exemple, si le produit est destiné à être utilisé localement ou maintenu isolé par des moyens physiques ou biologiques, la nécessité d'évaluer les effets systémiques est plutôt faible. De même, si les cellules persistent de façon transitoire dans l'organisme, l'étude et la durée du suivi permettant de surveiller les effets aigus, tardifs ou retardés peuvent être adaptées en conséquence. Cependant, dans le cas où les cellules administrées sont destinées à remplacer un tissu et à devenir une partie intégrante du corps, la durée de l'évaluation non clinique de la sécurité doit être déterminée au cas par cas.

Les études de sécurité/toxicité doivent fournir des informations permettant d'estimer une dose de départ sûre, le schéma posologique et d'identifier les problèmes de sécurité pertinents pour l'utilisation clinique envisagée. Ces études de toxicité doivent être menées conformément aux principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), cependant, en raison des caractéristiques spécifiques des MTI, il n'est pas toujours possible de mener ces

études en pleine conformité avec les BPL. Les considérations relatives à l'application des BPL pour les MTI sont décrites par l'EMA dans le document « Good laboratory practice principles in relation to ATMPs » (116). Lorsque la réalisation des études hors BPL ne peut être justifiée, la question du financement et de l'externalisation dans des structures spécialisées est soulevée. Par faute de moyen, ces études ne sont pas forcément réalisées avec des organismes qui répondent aux BPL et doivent bien souvent être refaites lors du transfert industriel (107).

Pour résumer, sachant que les données de preuve de concept et de sécurité à long terme peuvent être fournies à un stade ultérieur de développement, les informations qui doivent être disponibles avant la première exposition humaine sont (115) :

- Démonstration de la preuve de concept dans un modèle pertinent ;
- Données justifiant la voie d'administration, la procédure et les dispositifs d'application ;
- Données justifiant la dose initiale sûre et biologiquement efficace avec des marges de sécurité adéquates pour une utilisation clinique ;
- Données de sécurité appropriées.

2.2.2 *Essais cliniques*

2.2.2.1 Réglementations et procédures

Les MTI soumis à la procédure d'AMM centralisée doivent faire l'objet d'essais cliniques afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité liées à leur utilisation. Toutefois pour les MTI exemptés, les essais cliniques ne sont pas requis par le droit de l'UE. En France, les MTI-PP portant sur des pathologies rares et pour lesquels il n'est pas possible de réaliser des recherches biomédicales pertinentes ne font pas l'objet d'essais cliniques (117).

Les essais cliniques des MTI sont réalisés dans le cadre général de la directive 2001/20/CE applicable aux essais cliniques des médicaments humains. Cette directive est abrogée par le règlement UE n°536/2014 sous réserve de la mise en place d'un portail européen unique. Les essais cliniques des MTI doivent être réalisés dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) fixées par la directive 2005/28/CE (118,119). La particularité des thérapies innovantes a justifié la publication de BPC spécifiques aux MTI ; ces dernières ne remplacent pas les BPC classiques mais apportent des exigences et adaptations complémentaires (93).

En France dans le cadre de la loi Jardé, la RIPH est réglementée par le décret n°2016-1537 et le décret rectificatif n°2017-884. Les MTI et MTI-PP relèvent des RIPH de type I : « recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne humaine non justifiée par sa prise en charge habituelle » (120,121).

Le promoteur, afin d'obtenir une autorisation de RIPH pour un MTI ou un MTI-PP, doit déposer un dossier auprès de l'ANSM et d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) tiré au sort. Le CPP vérifie la conformité aux BPC et aux règles d'éthique en vue de protéger les patients et volontaires sains participant à l'essai et dispose de 35 jours pour donner son avis. L'ANSM prend l'avis de l'Agence Nationale de la Biomédecine (ABM) et, si le produit a été génétiquement modifié, du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB). Ces différentes instances étudient la recevabilité administrative, technique et scientifique de la demande et procèdent à une évaluation interne ou faisant appel à des experts extérieurs à l'Agence (54).

Concernant les MTI ou MTI-PP, l'ANSM dispose de 90 à 180 jours selon les cas pour évaluer les demandes d'autorisation d'essais cliniques contre 60 jours pour les médicaments classiques. Une absence de réponse de l'ANSM dans les délais réglementaires équivaut à un refus implicite (119). Depuis le 18 février 2019 et dans la perspective de l'application du futur règlement européen, l'ANSM a élargi ses deux circuits courts « Fast Track » d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques aux MTI. Afin de permettre un accès plus rapide aux traitements innovants pour les patients, les délais d'instruction seront réduits à maximum 110 jours pour les essais avec des nouveaux MTI (FT1R) et à maximum 60 jours pour les essais portant sur des MTI déjà connus de l'ANSM (FT2R) (Figure 21) (122,123).

Les modalités d'autorisation des essais cliniques pour les PTC sont proches des procédures applicables aux MTI et MTI-PP et selon les mêmes délais. De plus, l'autorisation d'essai clinique pour une PTC vaut autorisation du site de fabrication du produit pour l'essai, contrairement aux MTI et MTI-PP pour lesquels le site de fabrication doit préalablement être autorisé (96).

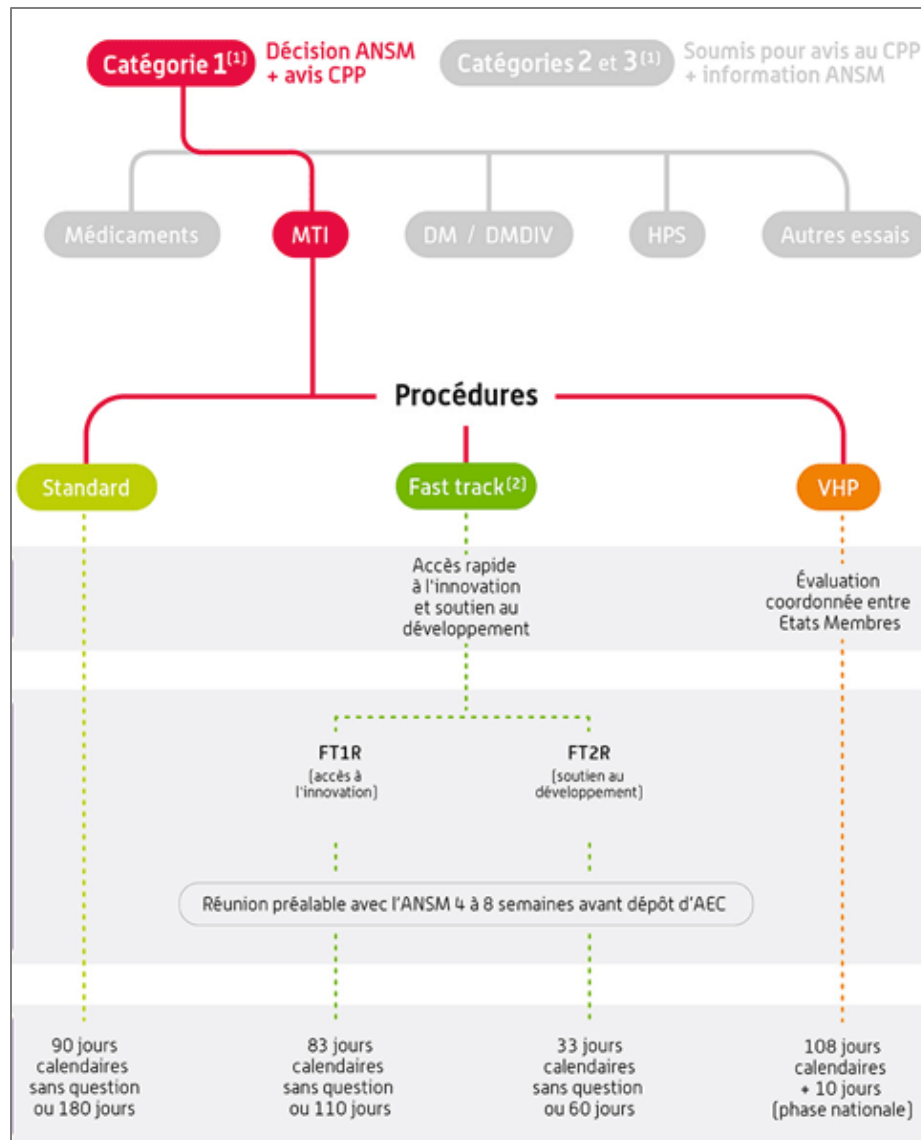


Figure 21 : Les procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les MTI (123)

Le règlement européen n°536/2014, dont l'application est prévue pour 2020, a pour objectif de simplifier les dispositions administratives relatives aux essais cliniques et d'harmoniser la procédure de demande d'autorisation d'essai clinique entre état membre (117). Ce règlement tente de remédier aux critiques adressées à la directive 2001/20/CE en ce qui concerne des exigences réglementaires considérées comme trop lourdes. En effet, cette directive a provoqué un désintérêt associé à une baisse de la compétitivité dans le secteur de la recherche clinique en Europe ayant par conséquent une incidence négative sur la mise au point de thérapies innovantes. Des exigences réglementaires telles que l'obligation de prévoir un rapport annuel sur la sécurité ou l'obligation de prévoir une assurance ou une indemnisation lorsque le médicament expérimental est connu ont été remises en cause car elles n'étaient pas en phase avec la réalité pratique des essais cliniques (118).

Ce nouveau règlement doit faciliter la mise en œuvre d'essais cliniques multinationaux par la mise en place d'une procédure d'autorisation électronique centralisée sur un portail européen unique. De plus, dans le cadre d'essais multinationaux, une seule évaluation scientifique sera réalisée pour l'ensemble des états membres concernés. En pratique, un seul état membre qualifié de « rapporteur », évaluera la partie scientifique pour tous les autres ; l'évaluation éthique restant nationale. En France, pour les produits de thérapie cellulaire, l'ABM ne sera plus sollicitée. Pour les produits de thérapie génique, le fabricant devra déposer à part une demande pour l'agrément des sites impliqués dans l'essai clinique et les mesures de confinement devant être mises en place pour le patient. Une décision unique sera notifiée sur le portail européen 110 à 141 jours après le dépôt du dossier de demande (124).

Ainsi, de par la prise en compte proportionnelle des risques, la réduction des délais et des charges administratives, ce règlement devrait favoriser la mise en œuvre de la recherche clinique en Europe (121,125).

2.2.2.2 Adapter le design des essais cliniques aux MTI

Les essais cliniques en cours dans le monde sont encore au stade précoce et la plupart échouent avant la phase III en raison des difficultés à choisir les indicateurs cliniques permettant d'évaluer les résultats, à définir les contrôles appropriés et à prouver l'efficacité à long terme de la thérapie (118).

Les caractéristiques distinctives des MTI doivent avoir une incidence sur la conception de l'essai, en particulier en ce qui concerne les essais en phase précoce tandis que les principes généraux des essais de phase avancée visant à démontrer l'efficacité et la sécurité dans un domaine thérapeutique spécifique sont moins affectés et sont essentiellement les mêmes que pour les médicaments (115). La conception d'essais cliniques robustes n'est pas toujours possible en raison de populations de patients réduites ou de l'absence de traitement alternatif, débouchant sur des plans d'essais non randomisés sans comparateur (126).

Pour des raisons éthiques, de nombreuses thérapies cellulaires ne se prêtent pas aux études sur des volontaires sains. Les essais en phase précoce recrutent une petite population de patients dans un essai de phase I/II où l'évaluation de la sécurité est combinée à une évaluation

précoce de l'efficacité (Figure 22). Les principaux objectifs évalués sont l'innocuité et la tolérance associées au MTI, impliquant la prise en compte de problèmes de sécurité à long terme ou différés, comme les infections, l'immunogénicité, la formation de tissus ectopiques ou de tumeurs. Les autres objectifs sont l'étude de la pharmacocinétique et de la biodistribution, l'évaluation de la pharmacodynamique, le choix de la dose... (115).

Les essais de phase ultérieurs, tout en augmentant le nombre de patients recrutés, continuent de collecter des données sur l'innocuité et étudient des paramètres d'efficacité visant à démontrer l'effet thérapeutique du MTI (127).

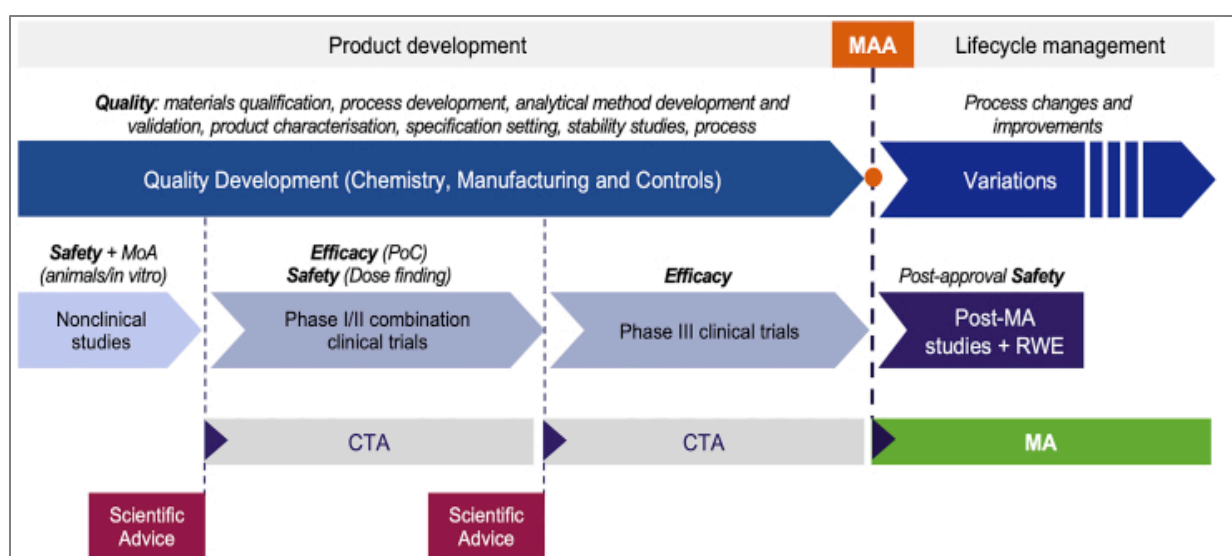


Figure 22 : Voie de développement du MTI, des essais cliniques à l'AMM (127)

En pratique, ces études nécessitent de fixer des indicateurs permettant de savoir dans quelle mesure la variation du « comportement » cellulaire est tolérable, de définir les augmentations de doses en termes de nombre de cellules et de mesures de sécurité pertinentes et de décrire les procédures de suivi du comportement et des mouvements des cellules dans le corps. En outre, chez certains patients aux tableaux cliniques complexes, ces paramètres peuvent être difficiles à déterminer (128).

Ces essais rencontrent également des problématiques liées aux contraintes financières, à la logistique et la nécessité d'avoir des outils sensibles et spécifiques pour caractériser et contrôler les cellules, au temps requis et à la coordination des différentes disciplines concernées (86,129).

De plus l'utilisation des thérapies cellulaires est une intervention complexe comportant de nombreuses incertitudes ne pouvant être résolues que par une utilisation en clinique, ce qui s'oppose au modèle d'essai clinique classique et linéaire du médicament (129). De même, la diversité de ces thérapies exclut la mise en œuvre d'un modèle d'essai unique. Des essais plus flexibles doivent donc être envisagés. Il serait utile de développer un panel d'outils permettant aux cliniciens de choisir le modèle le plus approprié à la situation. Les essais conçus de manière adaptative et factorielle pourraient ainsi prendre en compte des données émergentes entraînant une modification des paramètres de l'essai. Si ces données sont considérées comme des facteurs importants, les cliniciens pourraient modifier le choix des indicateurs cliniques mesurés et la description de ce qui est considéré comme un résultat significatif à mesure que l'essai se déroule (130).

3 AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3.1 Procédures réglementaires

La demande d'AMM d'un MTI se présente sous la forme du dossier CTD regroupant les caractéristiques du produit, l'usage clinique et les données de sécurité et d'efficacité. Le CAT évalue le dossier conformément aux exigences techniques définies à l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE, et transmet un avis au Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP). Le «Pharmacovigilance Risk Assessment Committee» (PRAC) donne ses recommandations sur l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. L'avis du CHMP est ensuite transmis à la Commission européenne, qui décide d'octroyer ou non l'AMM du produit. Au total, ce processus peut prendre jusqu'à 277 jours (Figure 25) (127).

Les MTI font l'objet d'une procédure centralisée permettant d'obtenir une seule AMM valable dans tous les états membres de l'UE. Le type d'AMM demandée dépend de l'étendue des données cliniques obtenues au cours du développement et/ou du fait que le médicament réponde à un besoin médical non satisfait. En cas d'avis favorable, différents types d'AMM peuvent être accordés (Figure 23) (127) :

- Une **AMM standard** est accordée lorsque les données cliniques complètes sont fournies.

- Une **AMM conditionnelle** peut être demandée lorsqu'un besoin médical non comblé justifie la disponibilité d'un médicament pour les patients avant que les données cliniques complètes soient disponibles. L'autorisation est valable 1 an et peut être renouvelée sur la base des nouvelles données cliniques fournies, tandis que les essais cliniques réalisés en parallèle permettront de convertir l'AMM conditionnelle en AMM standard.

- Une **AMM dans des circonstances exceptionnelles** est accordée lorsque les données cliniques complètes ne sont jamais attendues. Ce type d'AMM ne s'applique que dans les situations extrêmes où une maladie est si rare ou un paramètre clinique si difficile à mesurer que les données complètes de sécurité et d'efficacité requises pour une AMM standard ne sont jamais obtenues. Les données cliniques accumulées sont examinées dans le cadre d'une procédure de réévaluation annuelle afin d'évaluer en permanence le rapport bénéfice/risque. Ce type d'AMM est valable pour une période de 5 ans.

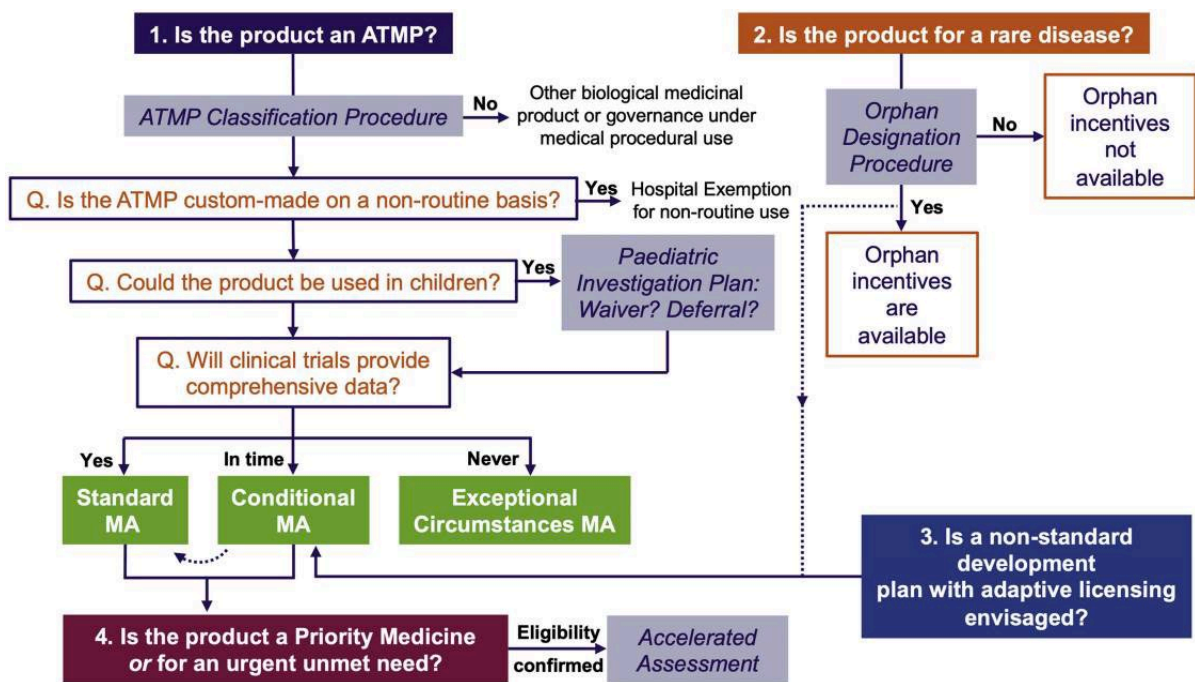


Figure 23 : Procédures réglementaires menant à l'AMM pour les MTI (127)

De plus, le règlement européen prévoit pour les patients atteints de maladies menaçant le pronostic vital, durables ou très invalidantes, la possibilité d'accéder à des traitements non encore autorisés. Il revient à chaque état membre d'autoriser **l'exemption hospitalière** spécifique aux MTI pour un patient déterminé, dans un hôpital donné. Mais également **l'usage compassionnel** permettant l'accès à des médicaments non autorisés, en dehors des essais cliniques, dans le cas où aucun autre traitement n'est disponible (Figure 24) (127).

En France, les médicaments ne bénéficiant pas encore d'une AMM peuvent obtenir une **autorisation temporaire d'utilisation** (ATU). Elle est accordée par l'ANSM, lorsqu'aucune alternative n'est disponible sur le marché, pour un patient donné (ATU nominative) ou pour un groupe de patients (ATU de cohorte). Kymriah® et Yescarta® ont fait l'objet d'une ATU de cohorte avant d'obtenir une AMM.

Les MTI-PP, qui n'ont pas vocation à obtenir une AMM, devront obtenir une autorisation de l'ANSM. L'arrêté du 4 février 2013 fixe le contenu des demandes d'autorisation initiale, de renouvellement d'autorisation ou de modification d'autorisation des MTI-PP et des établissements ou organismes qui préparent ces produits (91). Le décret fixant les conditions d'autorisation des MTI-PP mentionnés au 17° de l'article L.5121-1 est en attente de publication (100).

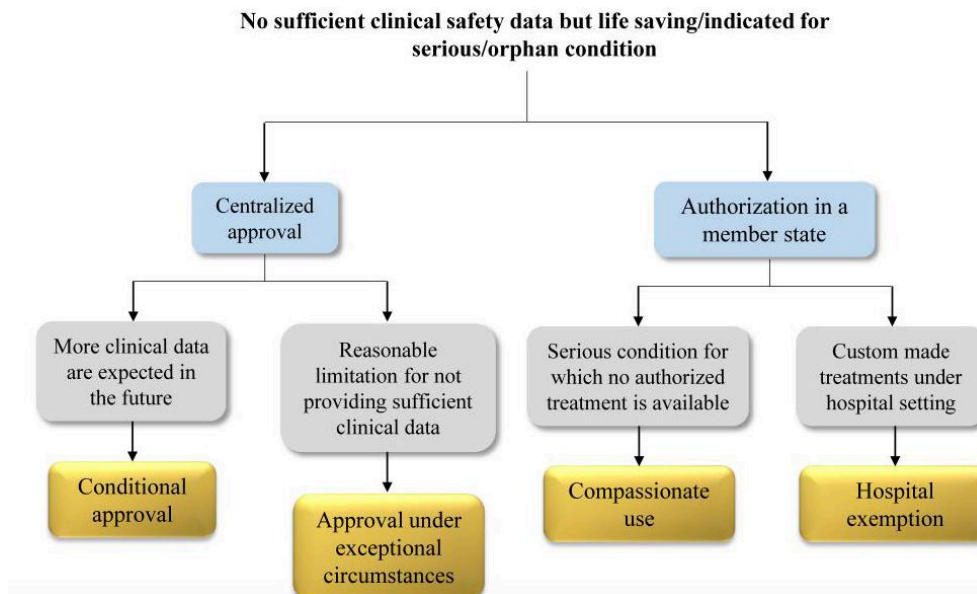


Figure 24 : Régimes d'autorisations exceptionnelles pour les MTI dans l'UE (131)

3.2 La désignation orpheline

La désignation orpheline est un statut spécial pour un médicament utilisé pour traiter une condition ou une maladie rare. La désignation orpheline est adoptée par le Comité des médicaments orphelins (COMP) de l'EMA et confirmée par la Commission européenne avant que l'AMM ne soit accordée. Pour pouvoir bénéficier de la désignation orpheline, le médicament doit répondre aux critères suivants (127,131) :

- (1) l'intention de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie représentant un danger de mort ou une invalidité chronique ;
- (2) une prévalence de la maladie dans l'UE ne dépassant pas 5 personnes sur 10 000, ou le fait que la commercialisation du médicament génère des retours insuffisants pour justifier les investissements nécessaires à son développement et ;
- (3) aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection concernée ne peut être autorisée, ou, si une telle méthode existe, le médicament doit être d'un bénéfice significatif pour les personnes touchées par l'affection.

En plus des réductions de frais accordées par l'EMA, les produits désignés orphelins bénéficient d'une exclusivité commerciale de 10 ans pour protéger ces thérapies de toute compétition visant la même indication orpheline permettant ainsi de générer des revenus pour les développeurs de traitements de maladies rares (127,131).

La voie conditionnelle n'est pas obligatoire pour les médicaments orphelins si le demandeur peut justifier que les données cliniques disponibles corroborent une AMM standard. À ce jour, six thérapies cellulaires agréés par l'EMA ont obtenu la désignation orpheline et en ont bénéficié, à savoir Strimvelis[®], Alofisel[®], Yescarta[®] et Kymriah[®] par la voie d'une AMM standard, Holoclar[®], Zalmoxis[®] et Zynteglo[®] par la voie d'une AMM conditionnelle (127,131).

3.3 La procédure d'évaluation accélérée

Outre l'AMM conditionnelle, la procédure d'AMM standard permet également de fournir sur le marché des médicaments innovants plus tôt que prévu par la procédure d'évaluation accélérée. L'évaluation accélérée offre une réduction du temps d'évaluation pour les médicaments innovants susceptibles de présenter un intérêt majeur pour la santé publique. La période de révision du dossier d'AMM est réduite de 210 à 150 jours au total (Figure 25) (127,131).

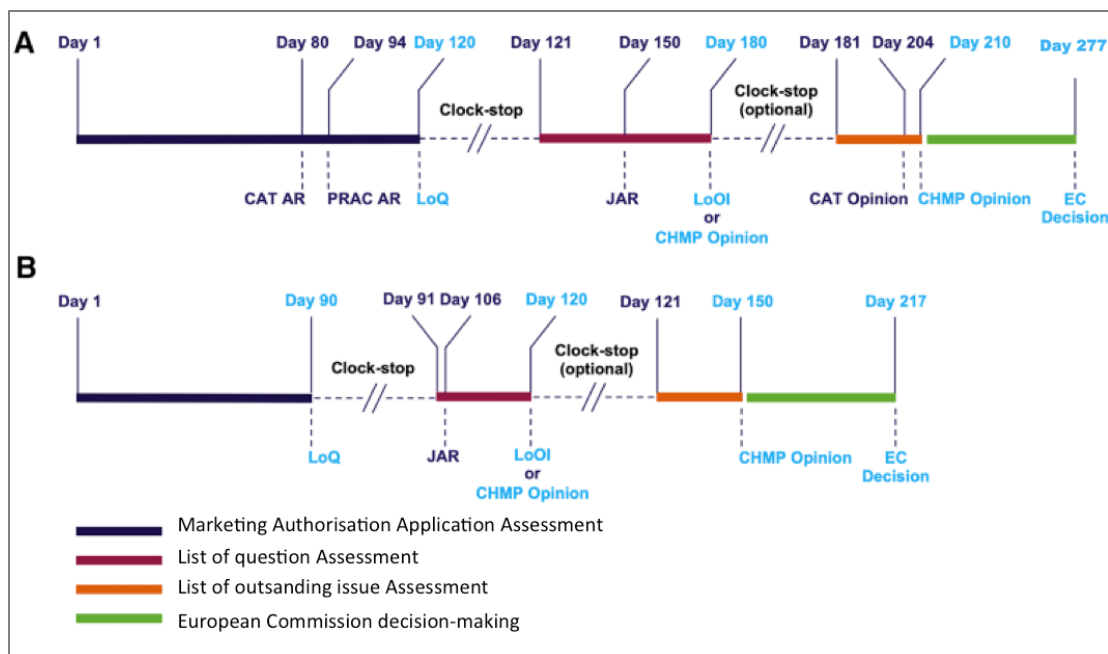


Figure 25 : Evaluation standard (A) et évaluation accélérée (B) de l'AMM d'un MTI selon la procédure centralisée (127).

L'EMA a lancé en 2016 le programme « PRIority MEdicines » (PRIME) afin de fournir un soutien supplémentaire pour le développement de médicaments qui ciblent un besoin médical insatisfait ou pour les médicaments présentant une supériorité thérapeutique sur les traitements actuels pour une indication spécifique. Ce programme a pour objectif d'améliorer les interactions et de permettre un dialogue précoce entre les développeurs de MTI et l'EMA, optimisant ainsi les plans de développement et accélérant l'évaluation des AMM, de sorte que de nouveaux traitements efficaces puissent être mis à la disposition des patients le plus tôt possible. Le système PRIME utilise les outils et procédures pertinents déjà disponibles dans le cadre réglementaire, notamment les avis scientifiques et l'évaluation accélérée (127).

Dans le cadre des MTI, ce programme couvre généralement les questions liées aux réglementations applicables, ainsi que l'assistance aux protocoles d'essais cliniques (118). En juillet 2019, 59 médicaments sont éligibles au régime PRIME, dont 24 sont des MTI (109). Kymriah® et Yescarta® sont les premières thérapies commercialisées et développées dans le cadre du programme PRIME. La proportion de MTI traduit l'importance de ces médicaments dans la prise en charge des besoins médicaux non satisfaits (127).

3.4 Evaluation des demandes d'AMM

3.4.1 Décision de l'UE pour la mise sur le marché des MTI

À ce jour, 14 MTI ont reçu une AMM de l'UE, ce qui représente un taux d'autorisation de nouveaux produits faible par rapport à d'autres types de médicaments (Tableau VI) (109).

Tableau VI : Évaluation initiale des demandes d'AAM pour les ATMP (109)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Submitted MAAs	3	1	2	3	2	2	1	1	4	3	0	22
Positive draft Opinion	1	0	1 ⁱⁱ	1 ⁱⁱ	2	1	1	2	2	3	1	15*
Negative draft opinions	1 ⁱ	0	1 ⁱⁱ	0	0	0	2 ⁱⁱⁱ	0	0	0	0	4
Withdrawals	1	1 ⁱ	0	0	2	0	0	0	0	1	0	5
Ongoing MAAs												2

* Corresponding to 14 ATMPs

ⁱ Same product (Cerepro)

ⁱⁱ Same product (Glybera)

ⁱⁱⁱ CAT adopted two negative draft opinions for the same product (Heparesc)

Une étude comparative réalisée sur l'évaluation des demandes d'autorisation de 14 MTI (5 approuvés par AMM standard, 3 approuvés par AMM exceptionnelles et 6 non approuvés) a analysé les principaux problèmes identifiés par les autorités ainsi que les considérations à prendre en compte dans la balance bénéfique/risque de ces traitements (126).

Cette étude montre que les produits, qu'ils soient approuvés ou non, sont confrontés à des problèmes de qualité, concernant notamment le contrôle qualité et le niveau de validation des tests pour la libération du produit (Tableau VII). De même, les développeurs rencontrent fréquemment des difficultés à réaliser des tests d'activité appropriés en raison de l'absence de modèles animaux adéquats, et avec quelques fois peu de connaissance sur le mécanisme d'action, ils manquent également de biomarqueurs valides (126).

Les avis négatifs sont associés à un manque d'efficacité clinique et à la détection de risques graves pour la sécurité. Les produits non approuvés présentent des problèmes en préclinique concernant la toxicologie, mais également des problèmes en lien avec la conception des essais cliniques et la méthodologie employée, notamment la modification des paramètres de l'essai et des incertitudes quant à la pertinence clinique de certains paramètres (126).

Tableau VII : Principales problématiques mentionnées dans l'évaluation pour l'AMM des MTI (126)

Drug category	Authorization	Quality	Preclinical	Clinical trial design	Clinical outcome
Approved (N = 8)	Standard (N = 5)	In process control (1)		Endpoint (1)	
		Release specification (1)			
		Specific release test (1)			
	Conditional (N = 2)	Specific release test (2)			
	UEC (N = 1)	Vector (1)	Toxicology (1)	Endpoint (1)	Efficacy (1)
		Specific release test (1)			Safety (1)
Non-approved (N = 6)		Vector (2)	Toxicology (4)	Design (5)	PD (2)
		GMP facility (3)	Animal model (1)	Endpoint (2)	GCP (3)
		In process control (2)	Efficacy (1)		Efficacy (6)
		GMO test (1)			Safety (5)
		Starting material (1)			
		Specific release test (1)			
		Specific release test (4)			

^a Per category (quality, preclinical, clinical trial design, and clinical outcome) the major issues including the number of products for which that major objection was raised is mentioned: Green, resolved at time of final decision; orange, acceptable at time of final decision; red, unresolved at time of final decision.

^b Abbreviations: GCP, good clinical practice; GMO, genetically modified organism; PD, pharmacodynamics.

Pourtant considérée comme un problème majeur, la modification des paramètres de l'essai clinique n'a pas empêché l'approbation de deux MTI. Ceci laisse à penser que les autorités européennes étudient une norme réglementaire appropriée aux MTI basée sur l'expérience et l'apprentissage (126).

3.4.2 Analyse bénéfice/risque du MTI

En général, les médicaments approuvés sous AMM standard présentent un bilan bénéfice/risque basé sur des résultats d'efficacité clinique bénéfiques et un profil de sécurité favorable. Toutefois, Provenge[®] et Strimvelis[®] approuvés par la voie d'une AMM standard présentent des risques et incertitudes quant à leur profil d'innocuité (Tableau VIII). Pour ces MTI, la balance bénéfice/risque a pesé en faveur du bénéfice clinique apporté dans le cadre d'un besoin médical non satisfait et l'a emporté sur les incertitudes liées aux risques (126).

Dans le cas des AMM conditionnelles, la notion de besoin médical non satisfait dépasse les incertitudes quant aux bénéfices cliniques du MTI. Pour Holoclar[®], une incertitude sur la significativité des avantages cliniques a été reconnue en raison de la conception de l'étude : observationnelle rétrospective, non randomisée et non contrôlée. De même pour Zalmoxis[®], la prise en compte d'un besoin médical non satisfait a contrebalancé les résultats d'efficacité et de sécurité non confirmés en raison d'incertitudes dans la conception des essais cliniques (126).

Tableau VIII : Evaluation de la balance bénéfice/risque des MTI (126)

Drug	Quality	Preclinical	Design	Efficacy	Safety	Unmet medical need	Benefit-Risk
Standard approval							
Chondrocelect [®]	++	+/-	--	+	++		++
Imlygic [®]			-	+	+		+
MACI [®]	++		++	++	++		++
Provenge [®]	--		+/-	++	-	▲	+
Strimvelis [®]			+/-	++	-	▲	++
Conditional approval							
Holoclar [®]	-		+/-	+	+	▲	++
Zalmoxis [®]			+/-	+/-	-	▲	+
Approval under exceptional circumstances							
Glybera [®]	--		+/-	+/-	+/-	▲	+
Nonapproval							
Advexin	--	--	--	--	--		--
CLG	--	--		--	--		--
Cerepro	+	+	--	--	--		--
Heparesc			--	--	+/-		--
Hyalograft	--	--	--	+/-	--		--
OraNera	--	--	--	--	--		--

^a --, unsatisfactory, unresolved major objections; -, uncertainty, concerns, and risks, trend towards unsatisfactory; +/-, neutral, mentioned but no clear judgement; +, uncertainty, trend towards satisfactory; ++, satisfactory; empty box, not mentioned; ▲, unmet medical need considered in benefit/risk-assessment.

^b Abbreviation: CLG, Contusugene Ladenovec Gendux.

3.4.3 *Flexibilité réglementaire*

Les autorités européennes franchissent des étapes importantes dans le domaine des MTI en conciliant besoin médical et incertitudes scientifiques. L'évaluation des demandes d'AMM s'adapte à la complexité des MTI et concorde avec l'espace disponible prévu par le règlement européen et les procédures accélérées de l'EMA (126).

Néanmoins, il semble que les exigences liées à la multiplicité des statuts juridiques aient complexifié le développement et la mise sur le marché des thérapies innovantes. En effet, les contraintes diffèrent selon que la thérapie est soumise au règlement européen, relève d'une dérogation qu'il prévoit ou ne rentre pas dans son champ d'application (118).

La qualification juridique du produit (MTI, MTI-PP, PTC) et les procédures d'accès précoce (évaluation accélérée, AMM conditionnelle, AMM sous circonstances exceptionnelles) influent sur le type de preuves cliniques à apporter pour obtenir une AMM. Il en résulte des enjeux pour la sécurité du patient traité par un produit pouvant être insuffisamment évalué et pour les entreprises soumises à des exigences différentes selon le statut du produit qu'elles souhaitent commercialiser. Cette flexibilité permet de donner toutes les chances possibles aux patients tout en acceptant des preuves moins rigoureuses, mais implique nécessairement un accroissement des exigences et de la collecte des données post-AMM. L'évaluation clinique est donc complétée par des données « en vie réelle » (118).

De plus, comme le précise la Commission Européenne, « l'exemption hospitalière ne doit pas devenir le mode habituel de commercialisation des thérapies innovantes ». En effet, un recours excessif à l'exemption hospitalière pourrait freiner les demandes d'AMM pour des MTI étant donné que l'AMM impose des exigences strictes et coûteuses en termes de développement, de maintenance et d'obligations post-commercialisation (118).

Si cette flexibilité est nécessaire, il semble important de trouver un équilibre entre la mise à disposition au patient d'un MTI dont la qualité, l'efficacité et la sécurité ont été démontrées et l'accès précoce à de nouveaux traitements en vue de répondre à des besoins médicaux non satisfaits (118).

PARTIE III: INDUSTRIALISATION DES THERAPIES CELLULAIRES, **FOCUS SUR LES CAR-T CELLS**

1 PRODUCTION A L'ECHELLE INDUSTRIELLE

1.1 Un procédé de fabrication robuste et reproductible

La transformation d'un procédé de laboratoire en un procédé de fabrication reproductible et robuste, adapté à la production de routine est un enjeu fondamental pour la mise sur le marché des thérapies cellulaires. Elle nécessite de maîtriser de façon reproductible la production en grand volume de cellules de qualité et à des coûts compatibles avec les besoins du marché.

1.1.1 Quality by Design

La notion de qualité par la conception ou Quality by Design (QbD) décrite dans l'ICH Q8 (International Conference on Harmonization) permet la maîtrise des procédés de fabrication. Cette approche scientifique basée sur le risque intègre la qualité dès le stade de développement du produit. Elle met l'accent sur la connaissance du produit et du procédé pour mettre en place une stratégie de contrôle adaptée dans le but d'optimiser la qualité et la reproductibilité (132).

L'enjeu majeur de l'industrialisation des thérapies cellulaires est lié à la variabilité de la matière première cellulaire. Pour les thérapies autologues, la variabilité vient du nombre et de la composition des cellules prélevées entre chaque individu. Dans les applications allogéniques, les propriétés des cellules peuvent varier d'un donneur à un autre.

Dans ce contexte, la démarche QbD va établir un lien approprié entre les caractéristiques moléculaires et cellulaires mesurables d'une cohorte cellulaire initiale et la qualité du produit final. Cette étude en amont sera déterminante pour le succès de la standardisation du procédé de fabrication. La démarche QbD favorise donc la reproductibilité inter-individu pour les thérapies autologues et la reproductibilité inter-lots pour les thérapies allogéniques (133,134).

La méthode QbD commence par définir le **QTPP** (Quality Target Product Profile), un résumé prospectif des caractéristiques qualité du futur médicament qui doivent être idéalement obtenues afin de garantir sa qualité, sa sécurité et son efficacité (Figure 26). Le QTPP d'une thérapie cellulaire va définir l'identité, l'activité et la pureté des cellules cibles (134) :

- **L'identité ou le phénotype** d'une cellule est typiquement démontrée par la présence ou l'absence de marqueurs de surface cellulaire, en général corrélés à l'activité fonctionnelle et identifiés par cytométrie en flux. Cependant, cette approche peut oublier d'autres marqueurs dont l'expression varie au cours du processus de fabrication ou à la suite de changements dans le processus.

- **Les tests d'activité fonctionnelle** consistent à savoir si les cellules fonctionnent de manière appropriée. L'activité ne doit pas être confondue avec la puissance ou quantité de cellules actives pour une dose. Du point de vue des risques et des coûts, les industriels favorisent le développement de thérapies ayant une activité élevée à la plus faible densité cellulaire viable.

- **La pureté** d'une thérapie cellulaire se traduit par l'absence de cellules indésirables, de contamination microbiologique, particulière ou liée au matériel auxiliaire (eau, matériaux d'emballage et d'entretien). Pour les cellules génétiquement modifiées l'analyse de la pureté doit identifier la densité de cellules cibles modifiées, de cellules modifiées par erreur et de cellules indésirables.

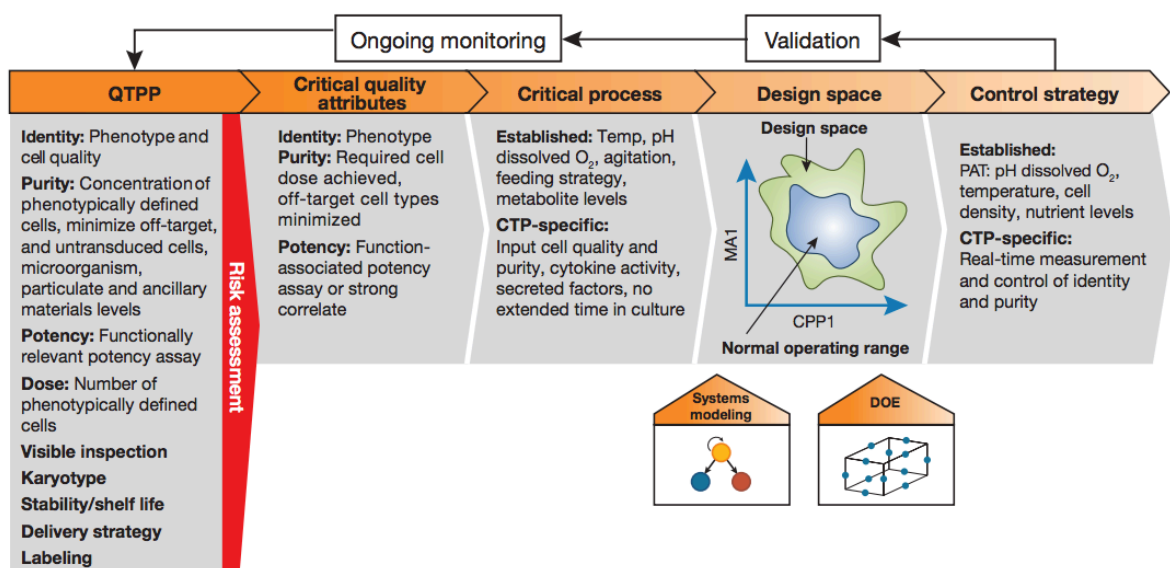


Figure 26 : La méthode QbD adaptée aux thérapies cellulaires (134)

En outre, presque toutes les thérapies cellulaires émergentes sont développées à partir de cultures en système semi clos et pour lesquelles il est difficile de contrôler et d'évaluer l'impact de paramètres clés sur une production à grande échelle. Pourtant, la variabilité des **paramètres critiques** de fabrication influence directement les **attributs critiques de qualité** qui influencent eux-mêmes la qualité du produit fini. L'innocuité et l'efficacité des thérapies cellulaires peuvent être particulièrement affectées par les paramètres critiques suivants (134) :

- Les **caractéristiques opérationnelles des systèmes de bioréacteurs** comme l'agitation du bioréacteur qui permet d'assurer des conditions environnementales homogènes, mais peut aussi modifier le phénotype des cellules sensibles au cisaillement. L'oxygène dissous peut affecter l'activité et la pureté des cellules. Les changements de pH (même subtils) et les sous-produits métaboliques peuvent avoir un impact majeur. Par exemple, la diminution du pH et l'accumulation de lactate entraînent une inhibition de la croissance cellulaire. La fréquence de renouvellement du milieu et la stratégie de culture (batch, fed-batch, chemostat) vont également jouer sur l'accumulation de déchets et de facteurs endogènes sécrétés (134).

- **L'expansion cellulaire** et plus précisément la cinétique de croissance doit être maîtrisée pour ne pas impacter la qualité du produit. Pour les thérapies autologues, l'expansion cellulaire doit être suffisante pour atteindre la dose cible. Pour les thérapies allogéniques, l'expansion cellulaire répétée peut entraîner un vieillissement cellulaire associé à des problèmes de stabilité ainsi que des anomalies génétiques. Le doublement d'une population peut donc affecter l'activité par réduction du potentiel de différenciation et la pureté par production de cellules génétiquement anormales. Des systèmes de screening ont aussi été développés pour quantifier la **variabilité du potentiel de différenciation** entre lignées de cellules souches pluripotentes et selon le nombre de repiquages réalisés (134).

- **La sécrétion de facteurs de signalisation** par les cellules peut être un paramètre critique du processus. Pour les cellules souches pluripotentes, les signaux autocrines et paracrines favorisent le maintien d'un phénotype pluripotent ; tout comme la sécrétion de cytokines par les CSH favorise la qualité de la thérapie. La **caractérisation de sous-types cellulaires spécifiques** peut également être identifiée comme un paramètre critique. Pour les CAR-T, la proportion de lymphocytes T prolifératifs naïfs ou à mémoire centrale influe sur l'efficacité de la thérapie (134,135).

Le « **design space** » est ensuite développé selon un plan d'expérience testant de façon empirique l'influence des paramètres critiques sur les attributs critiques de qualité majeurs. Le « **design space** » est une plage de valeurs dans laquelle les paramètres de fabrication peuvent varier sans altérer la qualité du produit final.

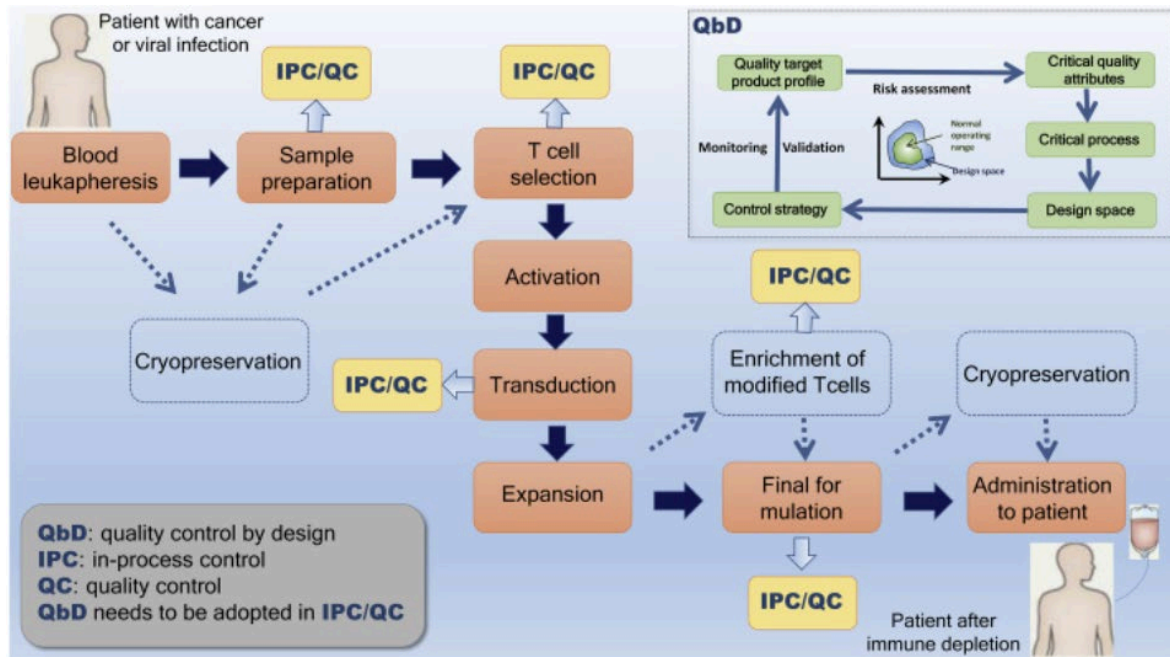


Figure 27 : Stratégie de contrôle mise en place sur le procédé de fabrication des CAR-T cells (138)

Pour finir, une **stratégie de contrôle** est mise en place pour s'assurer que les paramètres critiques sont maintenus dans la plage de fonctionnement définie aux étapes critiques de la fabrication (Figure 27). Des techniques analytiques vont permettre de mesurer, surveiller et contrôler ces paramètres critiques (134,136). Pour les thérapies autologues, contrairement aux thérapies allogéniques, il n'existe aucun moyen de sélectionner de façon optimale les donneurs, ce qui souligne l'importance de la mise en place d'une stratégie de contrôles en cours de processus (137).

1.1.2 Montée en échelle des thérapies cellulaires

L'expansion cellulaire est une opération importante, tant pour les processus d'expansion simples que pour les processus complexes impliquant une différenciation cellulaire. Le maintien et le développement de lignées cellulaires nécessitent des conditions extracellulaires strictement contrôlées, de légères modifications pouvant affecter le phénotype et l'activité des cellules. La montée en échelle pose donc des défis importants.

Les bioréacteurs constituent une plateforme précieuse pour une production rentable et cohérente de thérapies cellulaires de haute qualité. De nombreux types de bioréacteurs sont aujourd'hui disponibles et adaptés au type de croissance cellulaire, aux paramètres de contrôle et à l'échelle souhaités (Figure 28) (134,137).

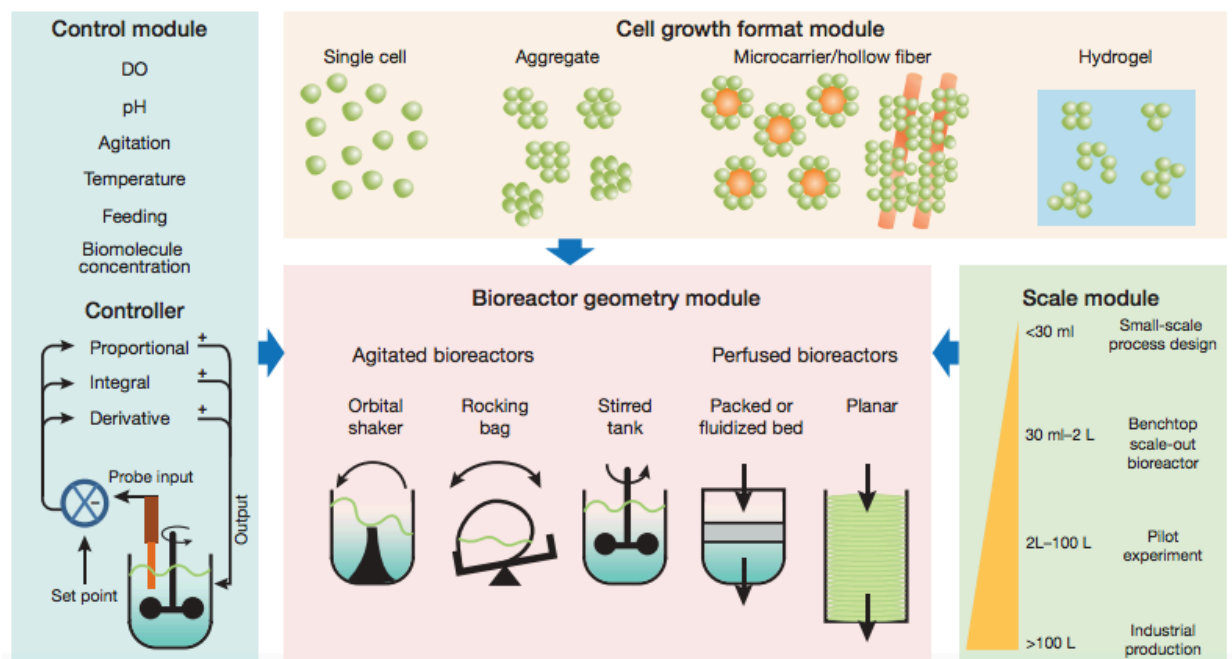


Figure 28 : Design des bioréacteurs (134)

Outre la complexité biologique associée à chaque thérapie cellulaire, les procédés d'expansion sont également très variables. Certaines cellules, telles que les CAR-T cells se multiplient en suspension dans le milieu de culture, alors que d'autres cellules telles que les CSM, sont adhérentes et nécessitent donc un support comme des microporteurs en suspensions ou des fibres creuses pour croître en grande quantité dans un espace réduit. Les cellules iPS peuvent être cultivées en suspension, sous forme d'agrégats ou de cultures adhérent à un support (138).

Si certaines cellules sont multipliées en mode batch sans changement du milieu de culture, d'autres doivent être cultivées selon le mode fed-batch où le milieu est perfusé en continu, tandis que d'autres, en mode chemostat, nécessitent des remplacements périodiques complets du milieu. Le mode chemostat va notamment permettre de diriger la différenciation des cellules souches pluripotentes. Certains processus d'expansion peuvent avoir lieu en quelques jours, tandis que d'autres peuvent durer des semaines. Il existe également une variation du nombre de cellules dans la dose requise pour un type de cellule et/ou une indication, allant de centaines de milliers à des milliards de cellules par dose (138).

Bien que chaque procédé de fabrication soit unique, il n'est ni pratique ni rentable de concevoir un équipement optimisé pour un seul produit. Il semble plus utile de regrouper les thérapies cellulaires en fonction de caractéristiques de procédé partagées et de définir des stratégies et des technologies qui fonctionnent le mieux pour la fabrication et l'expansion de chaque groupe dans son ensemble (138).

1.1.2.1 Scale-up des thérapies allogéniques

En dehors des thérapies nécessitant une compatibilité entre le donneur et le receveur, les thérapies allogéniques comme celles à base de CSM répondent à des exigences d'échelle similaires à celles utilisées pour fabriquer les protéines et les vaccins. Le bioréacteur est un dispositif adapté au scale-up, mieux contrôlé et plus automatisé que les systèmes de culture 2 dimensions (2D). Cependant, de nombreux chercheurs continuent dans la pratique à utiliser des plateformes 2D comme les flacons multicouches (138).

Pour une thérapie à base de CSM indiquée dans l'insuffisance cardiaque, la dose théorique étant de 1×10^8 cellules par patient, une population de 100 000 patients par an exige donc une production annuelle de 1×10^{13} cellules. Le rendement et l'espace requis pour les flacons multicouches étant estimés pour un lot donné à environ 1×10^8 cellules par mètre carré, le fabricant doit donc soit produire un très grand nombre de lots par an, soit produire des lots dans une très grande salle blanche pour répondre au besoin (138).

Les flacons multicouches peuvent facilement produire de 5 à 15 milliards de cellules, mais pour la production d'un lot de 50 milliards de cellules ou plus, les bioréacteurs sont nécessaires. Le passage de la culture du flacon multicouche au bioréacteur permet non seulement une culture à densité supérieure, et donc une réduction du coût, mais également un contrôle et une surveillance plus rigoureux de la culture (Figure 29) (139).

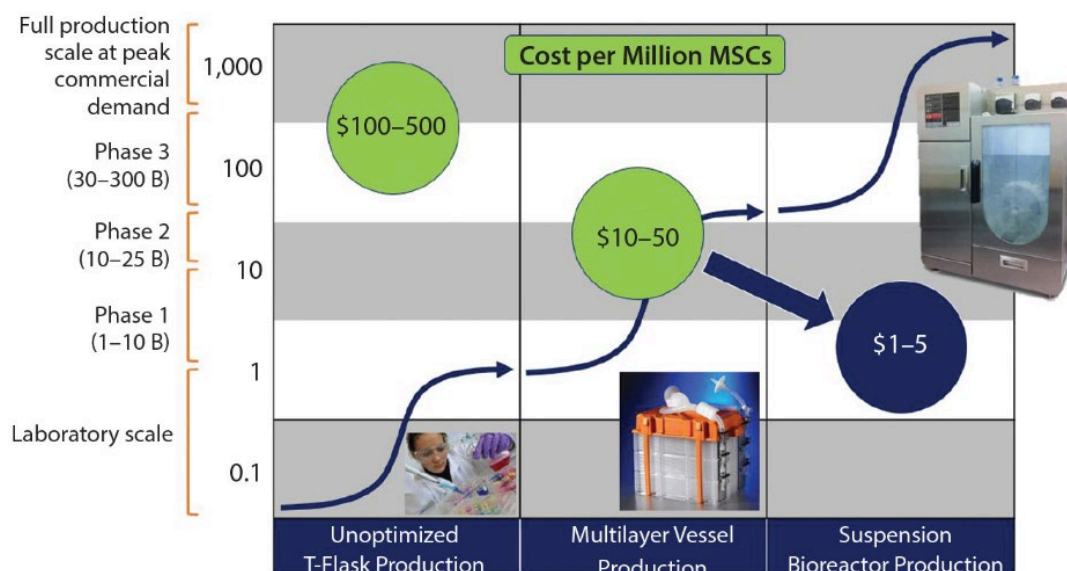


Figure 29 : Productivité des systèmes de culture de CSM (139)

Pour la montée en échelle, les bioréacteurs à usage unique sont souvent utilisés, ils réduisent le risque de contamination du processus et évitent de devoir valider les procédures de stérilisation en cours de traitement nécessaires pour un dispositif réutilisable (Figure 30). Deux facteurs majeurs sont à prendre compte : l'apport en oxygène et l'élimination des déchets qui deviennent de plus en plus importants à mesure que le volume du bioréacteur augmente (140).



Figure 30 : Gamme de bioréacteurs à usage unique développés par Sartorius Stedim Biotech (140)

1.1.2.2 Scale-out des thérapies autologues

Le modèle traditionnel de scale-up n'est pas adapté aux thérapies autologues. Le procédé de fabrication doit être mis à l'échelle pour produire un lot par patient, l'enjeu étant de réduire le coût par dose puisqu'il existe peu d'économies d'échelle à exploiter. C'est pourquoi les industriels se tournent vers le scale-out : au lieu de produire plus de cellules dans chaque lot, plus de lots sont fabriqués. Le scale-out consiste à utiliser des bioréacteurs de petits volumes, dont le nombre pour un cycle de fabrication augmente (141,142).

Le scale-out réduit les risques liés au scale-up sur la qualité du produit et la performance du procédé. Un autre avantage est la flexibilité du processus de validation. Pour le scale-up, la validation des procédés ne peut se faire qu'à l'échelle commerciale définie ce qui empêche tout ajustement de l'échelle de fabrication en fonction de l'évolution de la demande. Le scale-out va permettre de valider stratégiquement le procédé de fabrication à différentes échelles en même temps en utilisant un modèle de validation par tranches. Par exemple, un procédé peut être validé à la fois à l'échelle de $3 \times 2L$ et de $6 \times 2L$ sur 3 à 4 cycles de conformité. La tranche choisie peut être réfléchiée en fonction des meilleurs et des pires scénarios de demandes (142).

Le scale-out permet d'utiliser des bioréacteurs à usage unique qui remplacent les bioréacteurs à réservoir fixe en acier inoxydable traditionnels. Pour minimiser les coûts de fabrication des thérapies autologues, les industriels doivent utiliser des bioréacteurs nécessitant le minimum de configuration et de manipulation de la part des opérateurs, ainsi qu'un minimum de qualification et d'investissement (137). Idéalement, le système doit être fermé, à usage unique et jetable afin de réduire les risques de contamination mais aussi de réduire le temps nécessaire dans les armoires de biosécurité ainsi que le temps nécessaire pour nettoyer et stériliser l'équipement entre chaque patient (138).

Concernant l'expansion des CAR-T cells, divers dispositifs peuvent être utilisés, notamment des flacons T, des sacs de culture et des bioréacteurs tels que le flacon G-Rex (Wilson Wolf Manufacturing), le bioréacteur Wave (GE Life Systems) et le CliniMACS Prodigy (Miltenyi BioTec) (Figure 31, 32). Une revue récente indique que 43% des essais cliniques sur les lymphocytes T-CAR utilisent des bioréacteurs à bascule, contre 35% des sacs de culture statiques et 22% des flacons T (143).

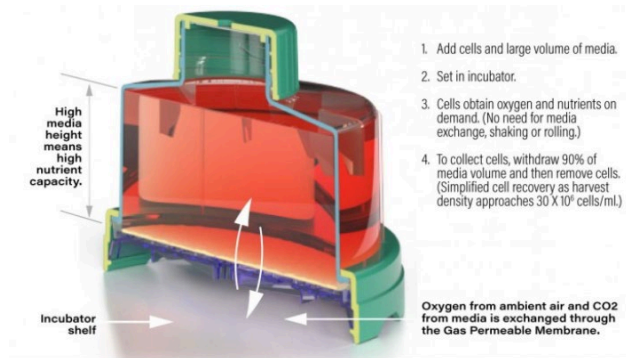


Figure 31 : Flacon G-Rex (Wilson Wolf Manufacturing)



Figure 32 : Bioréacteur Wave (GE Life Systems)

Toutefois, un dispositif entièrement fermé, conforme aux normes BPF et automatisé reste hautement recommandé. CliniMACS Prodigy est actuellement la plateforme de fabrication automatisée la plus utilisée (Figure 33). Elle permet la sélection, l'activation, la transduction, l'expansion, l'échantillonnage et la récolte des cellules. Un dispositif fermé et automatisé diminue les exigences relatives aux salles blanches. De même, en diminuant le nombre d'étapes manuelles, l'automatisation de la fabrication des thérapies cellulaires diminue le risque d'erreurs humaines, la variabilité opérateur-dépendante et le coût d'une main-d'œuvre qualifiée (143).



Figure 33 : Dispositif CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec)

1.1.3 Transfert du procédé de fabrication

Entre l'étape de recherche et l'étape de production dans l'établissement pharmaceutique, il est nécessaire de transférer le procédé de fabrication du laboratoire à l'établissement pharmaceutique. Plus le procédé initial tient compte précocement dans sa mise au point des exigences BPF, plus rapide sera le transfert du procédé de production. Il faut donc des matières premières conformes aux BPF, un procédé de fabrication aseptique ainsi que l'établissement de critères libérateurs du produit fini. Enfin, le procédé de production BPF sera testé et réalisé en laboratoire L2 avant d'être transféré dans l'établissement pharmaceutique, ce qui permet le minimum d'ajustement en ZAC (Zone à Atmosphère Contrôlée) (144).

1.2 Respect des normes BPF

1.2.1 Approche basée sur les risques

La nouveauté de la directive BPF spécifique aux MTI est qu'elle repose sur une approche basée sur les risques. Les attentes en matière de contrôle sont plus élevées lorsque les risques liés au procédé de fabrication et au produit lui-même sont élevés. En d'autres termes, des contrôles plus approfondis et plus fréquents sont attendus pour la production en grand volume et lorsque des modifications sont apportées au procédé de fabrication. Cette approche est censée apporter la flexibilité nécessaire au développement clinique précoce et à ceux qui produisent des produits cellulaires manipulés de façon minimale ou quelques lots par an pour les indications rares (145).

En ce qui concerne les produits cellulaires peu manipulés, la directive BPF reconnaît l'intérêt croissant pour la fabrication décentralisée via des dispositifs situés à l'intérieur des hôpitaux et des salles d'opération, tout en prévoyant une validation égale des locaux et du matériel selon les BPF pour ces systèmes de production, même si effectués au cours de la même intervention chirurgicale (145).

1.2.2 Locaux et équipements

Les locaux doivent être conçus pour réduire au maximum les contaminations, les contaminations croisées, les risques d'erreur et toute atteinte à la qualité des produits. Pour ce faire, la gestion des flux (personnels, produits, déchets) doit être réfléchie et maîtrisée. Les activités de fabrication concomitantes de lots différents sont possibles mais doivent être séparées dans le temps ou dans l'espace (88).

La plupart des MTI ne peuvent être stérilisés en phase terminale. Dans ce cas, le procédé de fabrication doit être réalisé dans des conditions aseptiques. La préparation des MTI est réalisée dans une ZAC classée A dans B (Tableaux IX, X). Les étapes ouvertes sont généralement réalisées sous un poste de sécurité microbiologique à flux laminaire installé dans une ZAC classée B. La production réalisée entièrement en système clos y compris l'échantillonnage pour les tests en cours de production (Wave, Clinimacs Prodigy, Allegro XRS Bioreactor) permet une production dans une ZAC de classe C (88).

Tableau IX : Recommandations des limites de contamination particulaire par classe de ZAC (88)

	Nombre maximal autorisé de particules d'une taille supérieure ou égale à 0,5 µm		
	Au repos (par m ³)	En activité (par m ³)	Classification ISO (au repos/en activité)
Classe			
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Non défini	8

Tableau X : Recommandations des limites de contamination microbiologique par classe de ZAC (88)

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Boîtes de sédimentation (diamètre 90 mm) UFC/4 heures*	Gélose de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque
A**	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

S'adapter à ces exigences est un enjeu primordial pour les hôpitaux qui souhaitent fabriquer des MTI-PP et des MTI expérimentaux. La plateforme de production au sein du centre MEARY de thérapie génique et cellulaire de l'AP-HP sur le site de l'Hôpital Saint-Louis (Paris 10^{ième}) a nécessité d'importants travaux avec notamment la création de nouvelles ZAC et ce, en suivant au mieux les « Good Manufacturing Practice for ATMP » de l'EMA, avant la transposition des BPF en droit français par l'ANSM. La demande d'autorisation est en cours d'instruction (146).

De plus, un confinement approprié et d'autres mesures de protection doivent être instaurés et maintenus dans les installations où des microorganismes génétiquement modifiés (OGM) sont manipulés. Un avis doit être demandé au HCB en vue d'instaurer et de maintenir le niveau de sécurité biologique approprié. Les mesures et procédures de confinement sont nécessaires pour la sécurité de l'opérateur et de l'environnement et ne doivent pas être incompatibles avec les exigences BPF (88,144).

Les locaux et les équipements utilisés doivent être qualifiés selon une qualification d'installation, une qualification opérationnelle et une qualification de performance. La nouveauté concerne les équipements automatisés. La directive souligne que le marquage CE d'un dispositif ne suffit pas seul à démontrer l'adéquation de l'équipement automatisé à l'usage spécifiquement prévu. Le fabricant, responsable de la qualité du MTI, doit mettre en place des qualifications, des procédures opératoires standardisées, une maintenance et un entretien appropriés (88).

1.2.3 Le personnel

Le fabricant de MTI doit disposer d'un personnel en nombre suffisant, spécialisé, formé et validé au procédé de fabrication. Le personnel reçoit une formation théorique sur les BPF, ainsi qu'une formation pratique (modalité d'habillage, manipulation aseptique, manipulation d'organismes génétiquement modifiés). La directive implique également de nouvelles obligations de connaissances du produit pour le personnel impliqué dans la fabrication ou le contrôle d'un MTI (88).

Le **responsable de production** s'assure que la fabrication est réalisée conformément aux instructions, que la qualification et la maintenance des locaux et des équipements utilisés au cours des opérations de fabrication ainsi que les validations nécessaires sont effectuées (88).

Le **responsable du contrôle de la qualité** assure (88):

- l'approbation des spécifications, instructions d'échantillonnage et méthodes de contrôle ;
- l'approbation des conditions de réalisation des contrôles externalisés ;
- le contrôle des matières premières, matériels d'emballage, produits intermédiaires, produits en vrac et produits finis. Dans un contexte de donneur compatible, la correspondance entre les cellules de départ et le destinataire doit être vérifiée et les informations sur l'origine des cellules sont vérifiées.
- la supervision du contrôle des échantillons ;
- la garantie que tous les contrôles nécessaires sont réalisés ;
- la surveillance de la stabilité des produits ;
- les investigations relatives à la qualité du produit.

La **personne qualifiée** doit avoir reçu une formation et avoir une expérience adaptée aux caractéristiques spécifiques des MTI, y compris en matière de biologie cellulaire et tissulaire, de techniques biotechnologiques, de transformation cellulaire, de caractérisation et de titrage de l'activité. Elle doit également avoir une connaissance approfondie du type de MTI et des étapes de fabrication pour lesquelles elle engage sa responsabilité (88).

En France, la personne qualifiée est le **Pharmacien Responsable**. Celui-ci vérifie et certifie que chaque lot a été produit conformément aux exigences de l'AMM et des BPF. Il prend en compte les données de l'environnement de production, de la qualification du personnel, de la validation du procédé, des matières premières et matériels utilisés, des résultats du Contrôle Qualité, de toute anomalie ou déviation intervenue en cours de production et du dossier de lot dans son ensemble (88).

1.2.4 Validation du procédé

La validation du procédé de fabrication est réalisée de la réception des cellules à la formulation finale de la thérapie conditionnée, cryoconservée et stockée (Figure 34). Les paramètres utilisés pour élaborer le procédé de fabrication deviennent les critères par lesquels le succès ou l'échec d'une série de production est mesuré. Pour être validé, le procédé est réalisé sur un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine. Ces lots ne sont pas utilisés en clinique et permettent d'évaluer la variabilité inter-lot tout en acquérant un maximum d'expérience sur le procédé.

La validation est réalisée une fois les matières premières définies, les contrôles qualité validés, les spécifications in process et sur produit fini définies. Le Pharmacien Responsable est garant du respect de ces exigences (88,99,147).

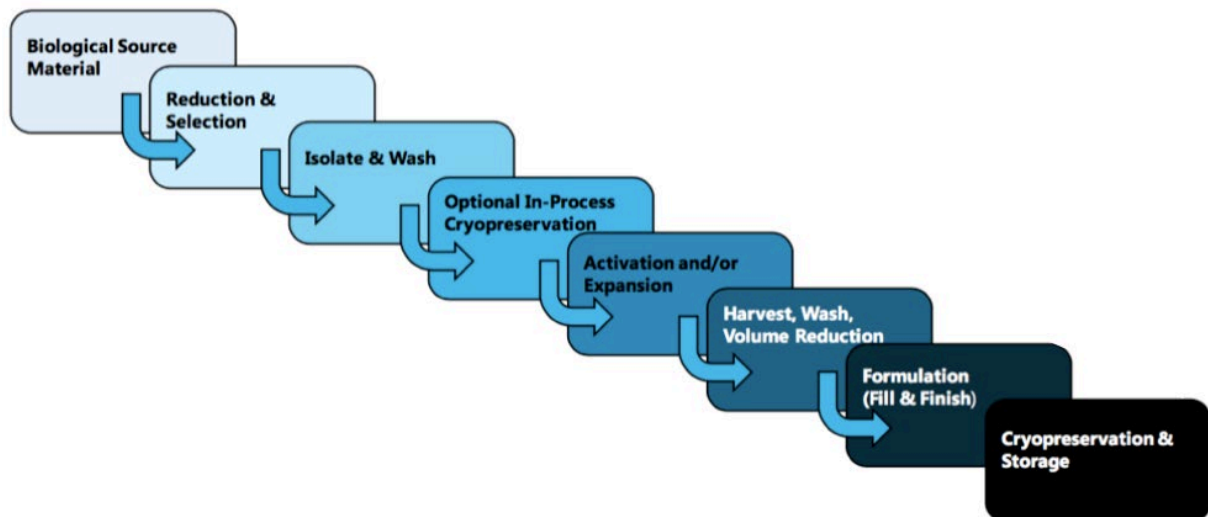


Figure 34 : Etapes classiques d'un procédé de fabrication de thérapie cellulaire (148)

L'enjeu majeur de la directive BPF est qu'elle permet d'adapter la validation du procédé de fabrication en fonction de la disponibilité de la source cellulaire. La **validation avec du matériel de substitution** est acceptée en cas de rareté des cellules, comme c'est le cas par exemple, pour les MTI autologues ou les thérapies allogéniques dans un contexte de donneur compatible. De même, en cas de disponibilité limitée des cellules de départ et/ou d'un rapport bénéfice/risque élevé pour le patient, une **validation simultanée** est acceptée. Dans ce cas, le protocole de validation est exécuté en même temps que la commercialisation des lots de validation.

La validation de la fabrication aseptique inclut la réalisation du **Media Fill Test** ou test de simulation du procédé. Ce test consiste à réaliser trois « runs » à blanc en utilisant un milieu de croissance microbiologique et permet de vérifier que les procédures permettent d'empêcher une contamination durant la production. Il doit être réalisé dans les mêmes locaux que ceux dans lesquels se déroule la production (88).

1.3 Contrôle qualité

Le certificat d'analyse du produit fini doit inclure des tests d'identité, de pureté, de viabilité et d'activité du produit. Bien que chaque thérapie cellulaire soit différente, il existe des tests standardisés pour ces caractéristiques (Tableau XI).

Tableau XI : Critères de libération typiques pour les CAR T-cells (143)

Contrôles réalisés libération des lots	Cibles	Tests réalisés
Viabilité (mesurée avant la cryopreservation)	> 70%	<ul style="list-style-type: none"> - Coloration d'exclusion au bleu trypan suivie d'une numération cellulaire - Coloration à la 7-aminoactinomycine D suivie d'une analyse par cytométrie en flux
Identité (garantit un étiquetage correct du produit)	Expression du CAR	<ul style="list-style-type: none"> - Cytométrie en flux avec un anticorps marqué anti-protéine CAR ou le gène / la protéine marqués par fluorescence - Confirmation par évaluation du nombre de copies virales par PCR
	Expression du CD3	<ul style="list-style-type: none"> - Cytométrie en flux avec des anticorps anti-CD45 et anti-CD3 marqués - Phénotypage étendu pour d'autres cellules (cellules B / monocytes / cellules NK)
Pureté	Endotoxines bactériennes	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositif de test rapide Endosafe - Test d'endotoxine dans un laboratoire accrédité externe
	Billes magnétiques résiduelles (Dynabeads®)	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse morphologique validée à moins de 100 billes pour 3x10⁶ cellules
	Autres contaminants importants : cytokines, TransAct, sérum	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage quantitatif si nécessaire - Démonstration de l'épuisement effectif par des étapes de lavage / dilution si nécessaire
Analyse microbiologique	Stérilité bactérienne	<p>Tests aérobies, anaérobies et fongiques sur une incubation minimale de 10 jours) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bactec (Becton Dickinson) - BacT/ALERT 3D (BioMerieux)
	Mycoplasme	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de la culture - Dosage PCR - MycoAlert (Lonza)
Activité fonctionnelle	Action immunitaire contre les cellules cibles	<ul style="list-style-type: none"> - Incubation des CAR-T avec les cellules cibles pour quantifier la dégranulation des cellules T, la libération de cytokines, la prolifération et la cytotoxicité <i>in vitro</i>

L'enjeu principal du contrôle qualité est de trouver les tests qui permettront d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. Comme les thérapies cellulaires sont des produits nouveaux, il faut trouver voire créer le test qui permettra de prouver la fonctionnalité du produit alors que bien souvent le mécanisme d'action est mal connu. Le test de fonctionnalité idéal doit être représentatif du mécanisme d'action, être suffisamment sensible et spécifique pour détecter une perte d'activité du produit et doit fournir des résultats quantitatifs précis dans un temps imparti permettant la libération du MTI selon les critères d'acceptation.

Bien que toutes les méthodes analytiques doivent être validées au stade de la demande d'AMM, une validation progressive peut être adoptée au fur et à mesure du développement clinique du produit. Il est toutefois obligatoire de valider au minimum dès les essais cliniques exploratoires et de phase I les tests de stérilité et les analyses microbiologiques, pour lesquels la Pharmacopée Européenne donne quelques lignes directrices (Eu. Ph. 2.6). Il est également possible d'externaliser les validations de méthode et le contrôle qualité mais le coût n'est abordable que pour les « Big Pharma » et creuse un peu plus le déséquilibre avec les petites structures hospitalières.

1.4 Libération des lots

Les produits congelés en fin de production comme les CAR-T cells suivent la procédure de libération classique et sont administrés une fois l'ensemble des contrôles qualité réalisés et validés. Cependant, certains produits comme Holoclar[®] ne peuvent être congelés et du fait d'une courte durée de vie doivent être administrés immédiatement après leur fabrication. Il est alors possible d'effectuer une libération simplifiée en deux étapes (88).

Une procédure doit décrire et justifier la libération simplifiée. Les informations manquantes pour la libération doivent être complétées par l'élaboration d'une stratégie de contrôles appropriée. La libération initiale se base sur une revue du dossier de production du lot, les résultats des contrôles in process et sur les produits intermédiaires. La personne qualifiée autorise la libération en vue de l'administration du MTI. Lorsque les résultats définitifs des tests analytiques sont disponibles, ceux-ci sont évalués et validés, la libération finale est alors effectuée par la personne qualifiée (88).

Pour la libération simplifiée des MTI expérimentaux, la libération pour administration au patient est réalisée par la personne qualifiée tandis que la libération finale est réalisée par le promoteur de l'essai clinique. Ceci nécessite donc de coordonner et de contractualiser les interactions entre acteurs industriels et hospitaliers, ce qui n'est pas toujours évident (88).

Si les résultats des tests ne sont pas conformes aux spécifications après la libération du produit, une procédure doit être mise en place pour décrire les mesures à prendre impliquant notamment les interactions avec le personnel clinique. En effet, dans le cadre des MTI, les résultats hors spécifications ne sont pas toujours imputables à des défaillances du procédé de fabrication, mais peuvent par exemple être liés à des facteurs idiopathiques du patient (88).

Un changement de paradigme s'opère avec les MTI. Si un comprimé ou une gélule présentant un résultat hors spécification est forcément écarté et n'est pas administré au patient, un CAR-T cell présentant un OOS (Out Of Specification) pourra quant à lui être administré. En effet, une deuxième production du CAR-T cell pourrait-elle amener à une qualité supérieure ou au moins égale à la première ? Ce n'est pas évident. Il semble moins dangereux de traiter le patient avec le CAR-T cell présentant un OOS plutôt que de ne rien tenter lorsque le pronostic vital est engagé.

2 UNE MATIERE PREMIERE BIOLOGIQUE

2.1 **Modèle de production centralisé et décentralisé**

La stabilité des cellules influence directement la chaîne de production. L'administration clinique de thérapies cellulaires allogéniques, s'appuie sur un **modèle de production centralisé**, comme c'est le cas au niveau régional pour les banques de sang. Dans ce modèle, un site central est responsable des banques de cellules et de la fabrication de la thérapie cellulaire, qui est ensuite livrée à l'hôpital pour être administrée au patient (141).

Dans le cas des thérapies autologues, et notamment des CAR-T cells, ce modèle nécessite de prélever les cellules au patient, de les expédier fraîches (2-8°C) ou congelées au site de production, puis de renvoyer le produit fini congelé à l'hôpital (Figure 35). La matière première de départ et le MTI sont suffisamment stables pour être transportés vers différents sites géographiques mais la logistique est complexe et nécessite des services de transport spécialisés.

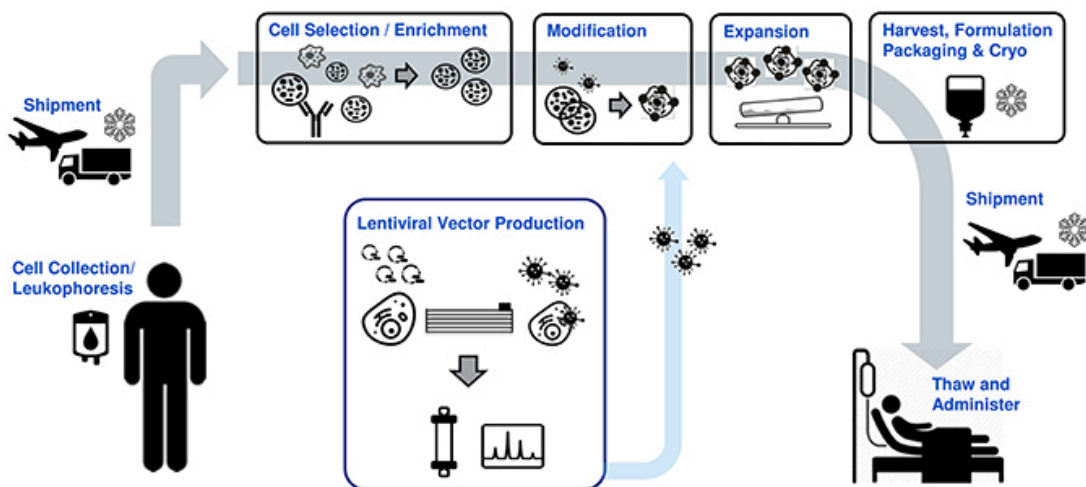


Figure 35 : Flux des cellules dans la production des CAR-T cells (149)

Cependant, certaines cellules sont fragiles avec une durée de vie limitée et nécessitent d'être transportées dans un environnement étroitement contrôlé. Il est donc impératif que la fabrication du MTI soit réalisée sur des sites proches du patient. La production suit alors un **modèle décentralisé** où les cellules labiles sont rapidement envoyées vers différents centres de production régionalisés ou sous-traitants.

C'est le cas d'Holoclar® où l'utilisation de cellules fraîches présente un avantage clinique par rapport à la congélation. La cornée est prélevée et expédiée vers un des centres de fabrication européens où le produit est fabriqué sous 10 à 14 jours, puis renvoyé pour implantation chirurgicale. Le produit fini est également labile et doit subir une logistique retour permettant d'aligner l'approvisionnement du produit avec le planning chirurgical (150).

C'est également le cas pour Strimvelis®, où le patient qui est aussi le donneur doit se déplacer près du centre de fabrication en raison de la nature ultra-orpheline de la condition traitée. Cette méthode a l'avantage de réduire la chaîne d'approvisionnement tout en facilitant l'administration et les soins de suivi par une équipe clinique hautement spécialisée (150).

En raison de l'instabilité de la matière première cellulaire et de la complexité de la chaîne d'approvisionnement associée, une stratégie de fabrication centralisée ne permet pas toujours de réduire le coût de la thérapie. Les itinéraires d'approvisionnement entrant et sortant impactent le coût et la qualité du produit. Le modèle de production dépend aussi du nombre de patients ciblés, de la complexité du procédé de fabrication et de la stabilité du produit fini (150).

Le modèle décentralisé nécessite de trouver des centres fabricant des MTI en conditions BPF, puis de réaliser un transfert technologique, un audit et de former le personnel. Le processus de certification et de libération des lots devient particulièrement important car la fabrication dans plusieurs sites augmente le risque de variabilité du produit (88).

2.2 Standardisation des matières premières

Les BPF différencient deux types de matière première. La **matière première de départ** qui correspond à la source cellulaire et les autres **matières premières** utilisées au cours du procédé de fabrication et qui ne dérivent pas des cellules. La qualité des matières premières de départ et des matières premières utilisées en cours de process est un élément essentiel. Avant de les introduire dans le procédé de fabrication, il convient de les contrôler pour garantir leur conformité aux spécifications établies (88). [SEP]

Ces contrôles doivent notamment permettre d'assurer la **stérilité** des matières premières non biologiques et la **sécurité virale et microbiologique** des matières premières biologiques concernant notamment les maladies transmissibles (VIH, VHB/VHC, HTLV, syphilis, EBV...). Il est important de connaître le statut infectieux du patient prélevé afin de protéger les opérateurs s'ils doivent manipuler des cellules contaminées mais également l'environnement de production pour éviter un risque de contamination croisée avec d'autres lots. Le fabricant et le fournisseur doivent donc prévoir des dispositions claires concernant le transfert d'informations sur les matières premières de départ, en particulier les résultats des tests réalisés par le fournisseur, les données de traçabilité et la transmission des informations sur la santé du donneur (88,151).

Il convient également de réduire la variabilité des matières premières de départ et des matières premières utilisées en cours de process. Pour les thérapies allogéniques, l'utilisation de banques de cellules de travail (working cell bank) issues d'une banque de cellules principales (master cell bank) permet de minimiser cette variabilité. Pour les thérapies autologues, il est possible de standardiser le prélèvement des cellules du patient à l'aide d'une procédure définissant notamment le moment cliniquement optimal de prélèvement (88,143).

Les cellules sont de plus en plus cultivées dans des milieux dont la formulation est chimiquement définie, xeno-free et conforme aux BPF, réduisant ainsi la variabilité du processus de fabrication. De même, les cellules étaient traditionnellement multipliées dans des milieux à base de sérum humain, dont l'utilisation était problématique du fait d'une grande variabilité de lot à lot. Il est désormais possible de cultiver des cellules dans un milieu sans sérum (134,149).

2.3 Brevetabilité

La nature même des cellules et les conditions de leur utilisation soulèvent des interrogations. En effet, en tant que matériel humain biologique, ces cellules ne sont pas brevetables, pas plus que les thérapies fabriquées. Le MTI est-il la propriété du patient chez qui les cellules ont été prélevées ou la propriété du laboratoire qui les a transformées ?

Seuls les procédés de transformation des cellules, de production à grande échelle, ainsi que les équipements et dispositifs médicaux permettant de manipuler les cellules en conditions stériles sont brevetables. Les protocoles de culture et, pour les cellules souches de différenciation *in vitro* sont à priori également brevetables mais, en pratique sont gardés secrets. En effet, il est très difficile de connaître la composition des milieux utilisés par un concurrent éventuel et, par conséquent, d'apporter la preuve qu'il a indûment copié une recette brevetée (54).

On peut également se poser la question du devenir des cellules surnuméraires. En effet, dans certains cas la fabrication des CAR-T cells conduit à l'obtention d'une dose supérieure à celle requise. Les poches surnuméraires de MTI doivent-elles être conservées par le fabricant ou par la structure qui traite le patient ? Que faire de ces poches en cas de décès ou de perte de vue du patient ? Il est important de définir les règles de destruction de ces médicaments et des cellules non transformées dans le cas où un patient ne recevrait pas le traitement (78).

3 ADAPTATION DES ETABLISSEMENTS DE SANTE

L'arrêté du 28 mars 2019 définit les critères auxquels doivent répondre les établissements de santé autorisés à administrer des CAR-T cells. Les hôpitaux doivent disposer d'une unité de soins intensifs permettant l'accueil des patients traités et d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) responsable de l'approvisionnement, de la gestion, de la préparation, du contrôle, de la détention et de la dispensation des MTI. Les équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques doivent être préalablement formées à ces activités ainsi qu'au suivi des patients. Le décret n°2019-489 du 21 mai 2019, dit « décret PUI » est mis à jour pour inclure le rôle du Pharmacien Hospitalier à la gestion des MTI et encadrer le circuit PUI/UTC. L'arrêté du 8 août 2019 modifie le premier paru en mars pour introduire la notion de reconstitution possible des CAR-T cells par le Pharmacien Hospitalier, dans la suite logique du « décret PUI » (152,153).

3.1 Organisation des établissements de santé

A ce jour, aucun industriel n'a créé d'unité de cytophérèse en son sein. Les cellules de départ sont donc collectées dans une unité de cytophérèse à l'hôpital ou dans un site de l'EFS. Ces sites se retrouvent dans la posture inédite de « fournisseurs » et doivent à ce titre se soumettre à des audits des industriels détenteurs de l'AMM. L'accréditation selon le référentiel JACIE (Joint Accreditation Committee of International Society for Cellular Therapy and European Bone Marrow Transplantation) du programme de greffe de CSH est une exigence fréquente voire systématique des industriels, qui y ajoutent leurs propres exigences (154).

Les cellules collectées sont ensuite expédiées via une UTC vers le site centralisé de fabrication du médicament final. L'UTC effectue le contrôle qualité des cellules avant de les expédier. Elle peut également assurer la cryopréservation avant expédition, à l'exclusion de toute autre étape d'ingénierie cellulaire résultant en une modification substantielle (154).

L'étape suivante correspond à la mise en œuvre du procédé de fabrication au sein de l'établissement pharmaceutique. Puis le produit fini est retourné vers l'hôpital où il sera administré au patient. Réglementairement, il s'agit à ce stade d'un médicament ; sa réception et son stockage transitoire jusqu'à délivrance relèvent donc de la responsabilité d'un pharmacien hospitalier exerçant dans une PUI (Figure 36) (154).

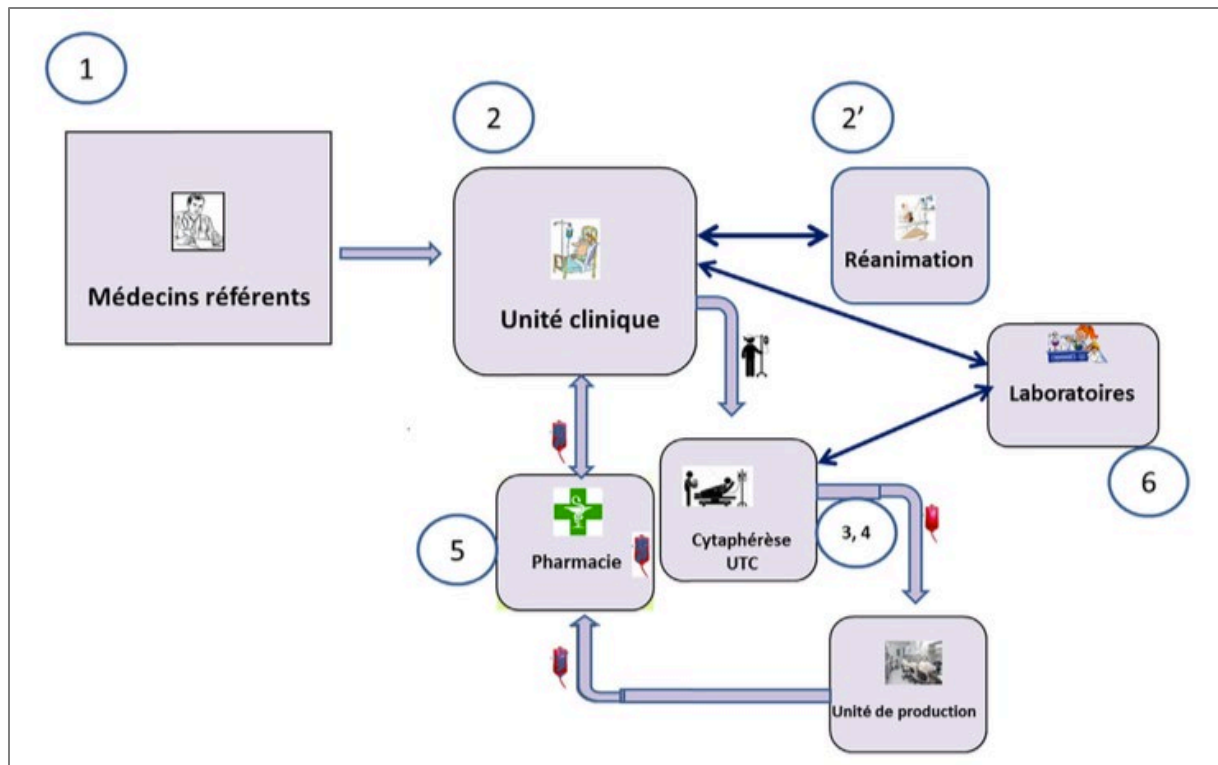


Figure 36 : Structure d'un programme de thérapie cellulaire autologue à l'hôpital (119)

Le médecin référent (1) prescrit le CAR-T cell au patient (2). Les cellules sont prélevées dans l'unité de cytophérèse (3), des contrôles sont réalisés au laboratoire de biologie médicale (6) notamment pour dépister les affections transmissibles, puis les cellules sont envoyées sur le site de production (4) pour être transformées en médicament sous 3 à 4 semaines. Le MTI est envoyé à la PUI (5) où il est réceptionné et stocké par le pharmacien hospitalier. Le CAR-T cell est administré au patient dans l'unité de soins où un médecin réanimateur (2') connaissant les complications spécifiques de ces traitements pourra intervenir en cas d'événement indésirable.

Il est évident que la bonne prise en charge des patients nécessite une étroite coordination entre tous les acteurs impliqués. L'établissement de santé doit disposer d'une équipe pluridisciplinaire ayant pour but de confirmer l'éligibilité du patient au traitement par CAR-T cells. Les réunions de concertation pluridisciplinaires (médecins greffeurs, hématologues, cancérologues, pharmacien hospitalier, spécialistes d'organes...) sont particulièrement indispensables dans ce contexte (119,154).

L'équipe pluridisciplinaire assure également la prévention, le suivi et la gestion des effets indésirables liés à l'administration des CAR-T cells. Les patients pourront expérimenter un syndrome de relargage des cytokines dont la gestion peut requérir la prescription de tocilizumab et leur admission en service de réanimation. L'établissement de santé doit organiser ses activités cliniques pour permettre une coordination immédiate et permanente entre hémato-oncologues, réanimateurs et neurologues (78,119,155).

Cette collaboration étroite entre unités de soins, plateaux médico-techniques, PUI est en particulier bien installée dans les programmes de greffes de cellules hématopoïétiques, et sanctionnée par l'accréditation FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy) -JACIE (119,154).

Pour le Professeur Bay, Chef du service de Thérapie cellulaire et d'Hématologie clinique au CHU d'Estaing à Clermont-Ferrand où devrait débiter les traitements par CAR-T cells dès janvier 2020 : « *La thérapie cellulaire dans les CHU et dans les centres de lutte contre le cancer est très bien connue par l'intermédiaire de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, issues de la moelle osseuse. Le circuit de prise en charge d'une allogreffe correspond à un acte de thérapie cellulaire. La logique aurait donc voulu qu'on passe par les services qui pratiquent déjà de l'allogreffe. Dans certains centres comme à Clermont-Ferrand l'administration des cellules CAR-T se fera avec l'appui de l'expérience acquise pour la transplantation allogénique, alors que dans d'autres centres les cellules CAR-T sont ou seront administrées de façon indépendante aux organisations déjà en place pour les greffes allogéniques. Il est important d'ajouter qu'en France, contrairement au Royaume-Uni, l'accréditation JACIE n'a pas été retenue comme un prérequis obligatoire.* »

3.2 Rôle du Pharmacien Hospitalier

3.2.1 Circuit des CAR-T cells à l'hôpital

3.2.1.1 Réception

Le stockage des CAR-T cells doit être réalisé à une température inférieure à -150 °C afin de conserver la viabilité des cellules. La réception d'un dry-shipper - conteneur en azote à sec permettant le transport dans de bonnes conditions de température - n'est pas habituelle à la pharmacie. Le pharmacien doit établir au préalable les modalités de réception de ces conteneurs et doit former les agents de réception.

L'étape de réception consiste à vérifier la température à l'intérieur du conteneur, l'intégrité du conditionnement du CAR-T et l'identité du patient. Le produit est ensuite stocké dans une cuve azote pour assurer une traçabilité de la température de stockage. Cette cuve possède un monitoring continu de la température et du niveau de remplissage en azote (119,155).

3.2.1.2 Stockage

Le stockage des CART est sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. La cuve azote est achetée par la pharmacie dans un projet de création d'une salle de cryogénie dans les locaux de la pharmacie. La création de cette salle de cryogénie nécessite un haut niveau de sécurisation lié au risque d'hypoxie du fait de la manipulation de l'azote (accès sécurisé, capteurs d'oxygène, alarmes visuelles et sonores, ventilation). Un suivi quotidien des paramètres de la salle (température ambiante, taux en oxygène, débit d'extraction), de la température à l'intérieur des cuves de stockage ainsi que leur niveau de remplissage en azote doit être réalisé.

La cryoconservation demande donc des équipements spécifiques, un suivi permanent et une formation spécifique du personnel pour lesquels l'hôpital n'est pas toujours préparé. Il est alors possible de mettre à disposition de la pharmacie une cuve azote appartenant à une UTC possédant déjà dans ses locaux une salle de cryogénie. Dans ce cas, une convention pour le stockage du MTI doit être rédigée et signée par les deux parties et validée par l'ARS. Le pharmacien hospitalier reste toutefois responsable de la réception et de la libération du produit (119,155). Au CHU d'Estaing, les CAR-T cells seront réceptionnés et stockés à l'UTC ou Centre de Biothérapies d'Auvergne suite à une convention spécifique établie avec la PUI.

3.2.1.3 Manipulation et dispensation

Le jour de l'administration du produit, la décongélation des CAR-T est sous la responsabilité du pharmacien. Cette étape nécessite au préalable le feu vert du service de soins et la vérification par deux personnes de l'identité du patient sur le produit et sa concordance avec la prescription du médecin. L'identitovigilance est une étape clé de sécurisation du circuit.

La décongélation est réalisée dans la mesure du possible dans les locaux de la PUI avec un bain-marie. Une manipulation supplémentaire des CAR-T peut être demandée par l'industriel dans certains cas : mise en seringue, dilution, retrait d'un volume de la poche. Ces manipulations présentent un risque microbiologique pour le produit et un risque d'exposition pour le personnel ; elles doivent donc être réalisées sous une hotte à flux laminaire dédiée à ces préparations (119,155).

3.2.1.4 Transport dans le service de soins

Au vu des courts délais entre la décongélation et l'administration imposés par les industriels, une bonne coordination est indispensable entre le pharmacien et le service de soins afin d'assurer le transfert du MTI. Ces délais parfois très courts (30 minutes entre le début de la décongélation et la fin de l'administration) sont justifiés par la présence de diméthylsulfoxyde (DMSO), un cryoconservateur qui possède une action toxique sur les cellules dès sa montée en température. De plus, au vu du coût du médicament, le transport doit être maîtrisé et l'heure de réception dans le service doit être tracée (119,155).

3.2.1.5 Suivi post-traitement

Le pharmacien accompagne les équipes dans la surveillance étroite du patient après injection. Le tocilizumab, traitement du syndrome de relargage cytokinique, doit être disponible à la pharmacie à tout moment et doit pouvoir être délivré en urgence. Une dotation pourra être mise en place dans les services de soins à condition qu'une traçabilité des flacons soit réalisée (environ 800 € la cure). La déclaration des effets secondaires est assurée par le pharmacien en lien avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (119,155).

3.2.1.6 Elimination des déchets

Le pharmacien gère l'élimination des poches, seringues ou tubes en contact avec le MTI ainsi que les déchets de préparation ou de décongélation, selon les recommandations du HCB. Les poches vides sont éliminées par la filière DASRI (119,155).

3.2.2 *Collaboration avec les acteurs industriels*

Le pharmacien doit rédiger un **manuel d'assurance qualité** pour la mise en place du circuit du CAR-T au sein de la pharmacie et dans le service de soins. Toutes les étapes du circuit du MTI doivent être retranscrites sur des procédures écrites et validées. La salle de cryogénie ainsi que les équipements acquis par la pharmacie doivent faire l'objet d'une qualification (procédures d'utilisation et de sécurité, traçabilité des maintenances et requalifications).

Le pharmacien gère également la formation du personnel impliqué dans le circuit du MTI. Les spécificités liées à la nature du produit, à sa complexité et à sa conservation doivent être expliquées. Le personnel doit comprendre les particularités du circuit et se former spécifiquement. Par exemple, le stockage en cuve azote nécessite une formation aux risques liés à l'azote, à l'habillage et aux gestes spécifiques.

Le circuit du MTI, la formation du personnel et le manuel d'assurance qualité spécifiques aux CAR-T feront l'objet d'un audit par les industriels. En effet, les laboratoires qui commercialisent les CAR-T mettent en place un système de qualification et d'audit des hôpitaux. Plusieurs visites sont réalisées sur le site d'aphérèse, dans le service de soins et à la PUI ; et donnent lieu à l'habilitation ou non des établissements de santé à traiter les patients par CAR-T. Le pharmacien hospitalier joue donc un rôle primordial dans ces audits.

Pour le Dr. Justine Nasone, Adjointe au Responsable Production de l'UTC à l'Hôpital Saint-Louis : « *L'arrivée des MTI commerciaux dans les hôpitaux demande une organisation spécifique incluant de nombreux acteurs, afin d'obtenir une accréditation par l'ARS et une qualification par l'industriel. Ces audits demandent du temps et des moyens aux hôpitaux. Chaque laboratoire a ses propres exigences et réalise ses propres audits sur site avec son propre logiciel de traçabilité.* »

3.3 Intérêt d'une production hospitalière

Pour le Pr. Bay : « *La production de cellules CAR-T académiques préparées sous le statut de MTI-PP ou de MTI expérimentaux est indispensable. Bien que ce ne soit pas simple à mettre en place de par les ressources humaines nécessaires, le respect des BPF et les coûts engendrés, la question de l'investissement de l'Etat dans sa propre production académique doit se poser. Assurément, cela réduirait à terme les coûts du médicament.* »

Il y a souvent une proximité géographique entre l'établissement produisant le MTI-PP ou les MTI expérimentaux et le service clinique qui prend en charge le patient traité. Ceci simplifie les circuits par comparaison avec ceux décrits plus haut pour la production et la distribution de CAR-T cells produits industriellement. L'expédition voire l'export des cellules de départ vers le site de production n'est plus nécessaire. De plus, la distribution peut être organisée directement de l'établissement producteur vers le service de soins (Figure 37) (154).

Ces deux situations dérogatoires permettent d'envisager que des CAR-T cells puissent être produits à petite échelle par des équipes hospitalières, ou associées à des équipes de l'EFS ou d'autres institutions publiques. Un exemple est celui des équipes de l'Hôpital Clinique de Barcelone, qui produisent leurs propres CAR-T cells anti-CD19 en utilisant un procédé développé avec le dispositif MACS Prodigy. Cette initiative souligne la possibilité technique d'une production décentralisée de MTI susceptible de réduire les coûts de production, mais interroge sur les capacités de production à plus grande échelle, pour plusieurs centres, et sur les éventuelles actions judiciaires que seraient susceptibles d'intenter des acteurs industriels au motif d'infraction sur les droits de propriétés intellectuelles. Des incertitudes persistent également sur la viabilité financière à long terme de ces infrastructures financées sur les ressources propres des hôpitaux et par des contrats de recherche (154).

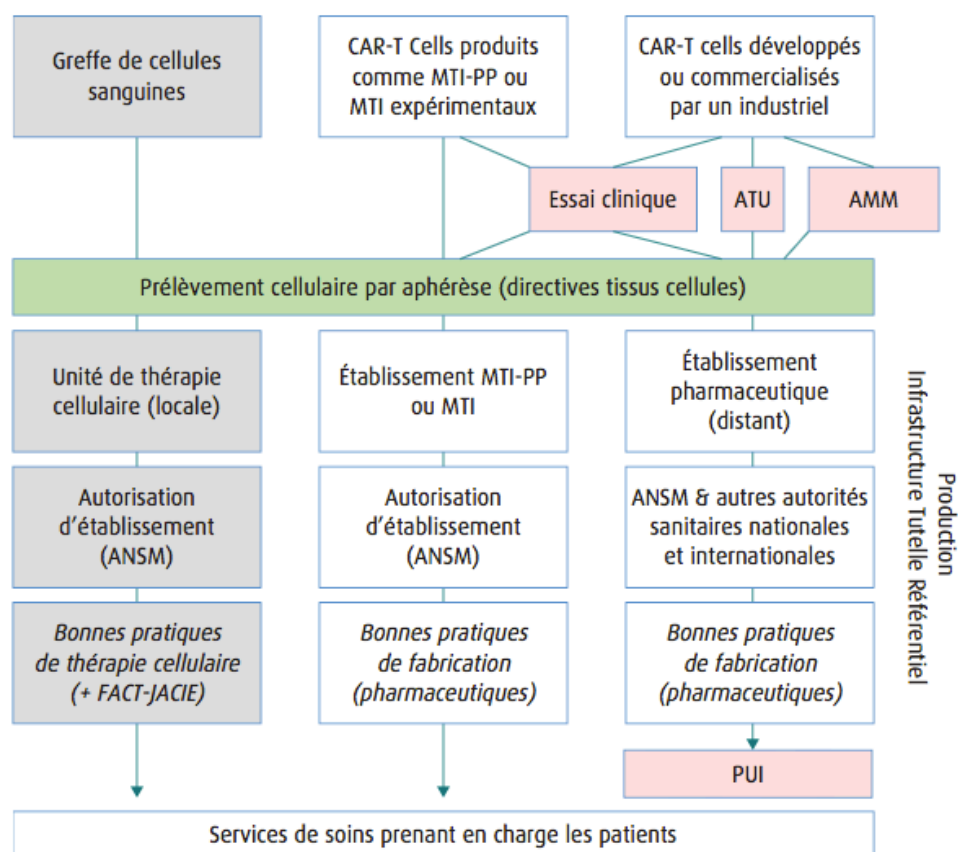


Figure 37 : Cadre réglementaire et opérationnel pour la production, la distribution et l'administration de produits thérapeutiques constitués de cellules viables (154)

4 REMBOURSEMENT

De nombreuses questions persistent autour des thérapies cellulaires dont le prix est très élevé. Aux États-Unis, où le prix pour l'injection du Kymriah[®] est de 475 000 \$ et de 373 000 \$ pour Yescarta[®]; ces médicaments font l'objet de « contrats de performances » avec pour critère d'évaluation la réponse au traitement (78).

En France, la HAS a rendu un avis favorable à leur remboursement mais souligne l'incertitude quant à l'efficacité de ces produits. En effet, il n'existe à ce jour pas de données d'efficacité et de sécurité à moyen et long terme. Ces éléments ont conduit à un ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) de niveau III pour Yescarta[®] et IV pour Kymriah[®] dans l'indication lymphome diffus à grandes cellules B, et à un ASMR III pour Kymriah[®] pour la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant et du jeune adulte. Afin de lever les incertitudes entourant ces thérapies, la HAS a annoncé qu'elle réévaluerait les CAR-T (156).

En juillet 2019, le laboratoire Gilead a trouvé un accord avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) pour le prix de Yescarta[®] fixé à 327 000 € l'injection. Par ailleurs, la prise en charge des actes liés à la prescription des CAR -T tout comme la prise en charge des coûts associés à l'activité des unités d'aphérese, de thérapie cellulaire et de la PUI engendrent un coût qui dépasse celui du seul médicament.

La nouveauté concerne l'arrêté du 8 juillet 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament par l'Assurance Maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription. Pour la première fois, le remboursement par la sécurité sociale est réalisé sous conditions que le clinicien renseigne le suivi du patient. Ces données en vie réelle issues d'un registre commun aux CAR-T cells permettront de vérifier l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie à moyen puis à long terme de ces traitements. Elles permettront également d'évaluer l'efficacité et l'impact organisationnel dans les conditions réelles d'utilisation de ces deux traitements, enjeu majeur pour la fixation ou la réévaluation du prix (156).

Selon les calculs du CEPS, le ratio différentiel coût-résultat de Yescarta[®] est estimé à 114 000 € par année de vie ajustée sur la qualité de vie. L'impact budgétaire montre que 400 malades seraient susceptibles de bénéficier de cette thérapie chaque année pour un prix inférieur à 0,5 % du coût global du cancer en France (156,157).

Pour le Pr. Bay, les cellules CAR-T ne seront pas uniquement jugées sur leur efficacité immédiate. « *La question est de savoir s'il y aura une guérison définitive du patient. Avec des coûts aussi conséquents et des ASMR modérées, l'Etat va demander à ce qu'il y ait certes une réponse thérapeutique significative, mais également une amélioration de la survie avec potentiellement l'obtention d'une rémission complète définitive. A priori, selon les données actuelles de la littérature, il existe une corrélation entre la durabilité de la réponse thérapeutique et l'expansion clonale des lymphocytes T-CAR permettant de reconnaître à long terme les potentielles cellules tumorales résiduelles.* »

5 QUELS RÔLES POUR LE PHARMACIEN ?

Les CAR-T cells et plus généralement les MTI impliquent le pharmacien. Les missions du pharmacien industriel sont variées et dans l'ensemble les mêmes que celles accomplies au cours du processus de mise sur le marché d'un médicament classique.

Un des points essentiels pour le pharmacien va être d'appréhender les nouvelles réglementations et directives liées aux MTI. Ces produits sont très innovants, ils « soignent » le cancer et suscitent un réel enthousiasme dans le monde de la santé. En tant que pharmacien, l'objectif va être de s'assurer de la sécurité de ces produits pour le patient. Le pharmacien est garant du respect des exigences et réglementations applicables au MTI (158).

L'industrialisation des thérapies cellulaires va notamment impacter la Production et la Qualité Opérationnelle. Ces postes vont nécessiter des compétences approfondies en bioproduction, pour lesquelles le pharmacien ne reçoit pas ou très peu d'enseignements au cours de son cursus universitaire. De même, le Contrôle Qualité va nécessiter des connaissances approfondies en biologie cellulaire. Les ingénieurs en biotechnologie seront sollicités à ces postes. Les profils ayant un double diplôme pharmacien-ingénieur seront donc particulièrement recherchés. Les pharmaciens spécialisés dans la production en condition aseptique seront également recherchés.

Au vu des effets indésirables sévères et des effets incertains à long terme liés aux CAR-T cells, le pharmacien va également jouer un rôle crucial en pharmacovigilance. La collaboration avec les hôpitaux pour la déclaration des cas de pharmacovigilance sera donc déterminante. De nouvelles missions pour le pharmacien devront également être définies comme l'approbation des commandes, la traçabilité du produit cellulaire, la gestion des données de santé des patients ainsi que la prise en charge opérationnelle et financière des annulations pour les patients ne pouvant plus recevoir le traitement après que celui-ci ait été commandé (158).

De par sa polyvalence dans l'industrie pharmaceutique, le pharmacien doit avoir une vision globale du produit et de son impact sur la chaîne de production. Il doit donc se former aux thérapies cellulaires : de leur mode d'action et particularités de production, à leur réglementation, modalités d'administration et effets secondaires potentiels. Des diplômes universitaires existent afin d'enrichir ses connaissances avec notamment le diplôme universitaire de Paris Descartes *Médicaments de thérapie innovante : de la recherche à la gestion pharmaceutique* ou encore *Médecine régénératrice - Thérapie génique et cellulaire* à Montpellier (155).

Comme vu précédemment, le pharmacien hospitalier va jouer un rôle primordial et indispensable dans la mise en place des thérapies cellulaires à l'hôpital et entre les différents acteurs impliqués. Les pharmaciens ayant opté pour la filière Pharmacie Hospitalière de l'internat mais aussi pour la filière Biologie Médicale et Innovation Pharmaceutique et Recherche auront un rôle essentiel à jouer dans la production et la gestion logistique des MTI commerciaux, des MTI-PP et des MTI expérimentaux à l'hôpital.

Enfin, depuis plusieurs années en France, l'intégration d'un pharmacien clinicien en unité de soins a permis d'optimiser la prise en charge des patients ainsi que l'organisation hospitalière en place. En onco-hématologie, les patients pris en charge dans le cadre de greffe de CSH sont des enfants et jeunes adultes dont la polymédication en fait une population fragilisée et à risque de complications. Le rôle du pharmacien clinicien prend alors toute sa valeur ; en particulier dans le contexte de thérapies innovantes comme les CAR-T cells (159).

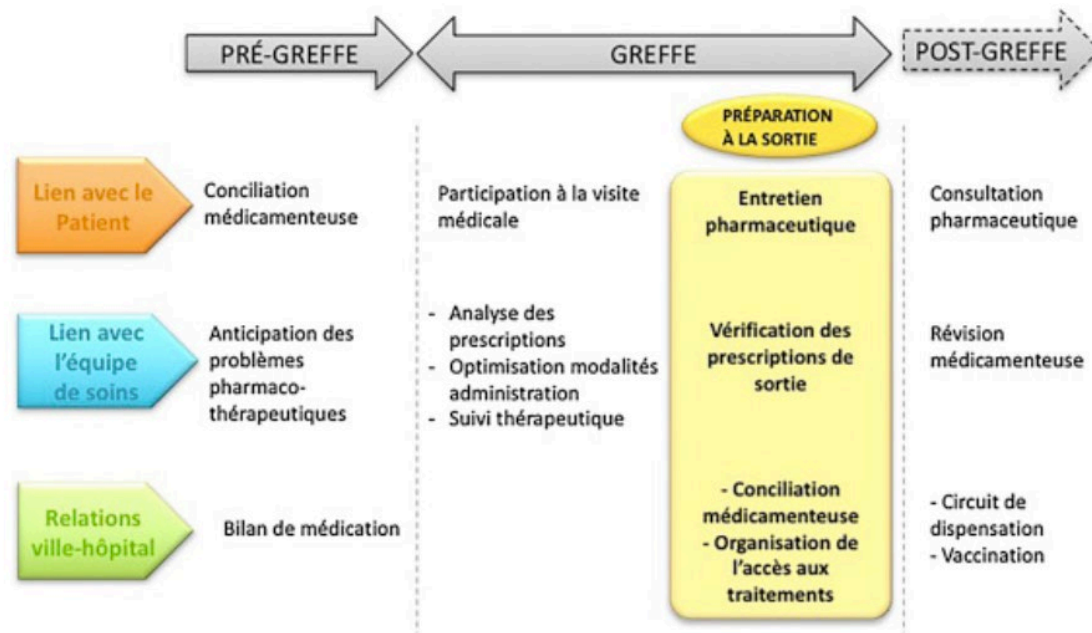


Figure 38 : Activités du pharmacien clinicien dans le parcours de soins du patient greffé (159)

L'intégration d'un pharmacien clinicien en unité de greffe hématopoïétique a démontré un intérêt dans le management des problématiques liées aux soins de support, les conseils et l'éducation des patients et dans l'amélioration de l'efficacité de l'administration des médicaments injectables (Figure 38). Le pharmacien clinicien participe également aux activités transversales en s'impliquant dans le système qualité (rédaction des protocoles thérapeutiques), en déclarant les cas de pharmacovigilance, en élaborant les programmes d'éducation thérapeutique et en formant les professionnels de santé (159).

De la libération des lots à la délivrance, le pharmacien joue un rôle essentiel dans le circuit des MTI. Toutefois, en termes de formation, peu d'enseignements sont distribués au cours des études de pharmacie où les thérapies cellulaires sont souvent abordées comme un sujet d'ouverture.

CONCLUSION

En Europe, l'industrie pharmaceutique connaît un virage technologique d'une production historiquement chimique vers une bioproduction. L'évolution des connaissances et des innovations techniques dans les domaines des biotechnologies et de la médecine a permis de développer des thérapies cellulaires prometteuses dans la prise en charge de maladies chroniques, dégénératives ou cancéreuses. Cependant, un succès clinique n'aboutit pas toujours à une mise sur le marché.

En effet, les MTI constituent une classe de médicaments biologiques hétérogènes et complexes rendant leur mise sur le marché difficile. A un stade précoce du développement, l'évaluation des risques et la prise en compte des exigences réglementaires européennes sont essentielles. La production des MTI à l'échelle industrielle nécessite la maîtrise du process en conditions BPF dans des unités de production qualifiées avec une main d'œuvre formée. La variabilité de la matière cellulaire de départ est un défi majeur pour la reproductibilité du procédé de fabrication, impliquant la mise en œuvre d'une stratégie de contrôle approfondie et favorisant l'utilisation de systèmes automatisés. De par la nature biologique du produit final et les enjeux de stabilité associés, les contrôles de stérilité, le conditionnement aseptique, la cryoconservation, la logistique et le transport doivent être maîtrisés.

Pour pouvoir traiter tous les patients dans les délais impartis, l'adaptation des hôpitaux français est un enjeu primordial. De sa réception à sa délivrance, le MTI est sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. Cependant, les PUI ne sont initialement pas équipées pour stocker ou reconstituer les thérapies cellulaires, des conventions sont alors établies avec des UTC de proximité disposant de cuve à azote et de ZAC. L'ensemble du personnel concerné doit également être formé à l'administration de ces thérapies, à la gestion des effets secondaires, ainsi qu'à la manipulation et à l'élimination des produits génétiquement modifiés.

Le pharmacien reste un acteur majeur impliqué dans le circuit pharmaceutique des MTI, garant du respect des exigences réglementaires, de la sécurité et de l'efficacité de ces thérapies. Pour aboutir à une mise sur le marché du MTI, l'expertise du pharmacien industriel semble indispensable. Une connaissance approfondie du MTI et des étapes de fabrication pour lesquelles il engage sa responsabilité est toutefois nécessaire.

La France possède une recherche académique d'excellence dans le domaine des thérapies innovantes. Il est important de passer de la preuve de concept au candidat médicament en se confortant sur les initiatives ayant fait leurs preuves et en impliquant les acteurs industriels. Pour ne pas rater le virage de la bioproduction, comme cela avait été le cas pour les anticorps, la France doit mettre en place une interface fluide entre secteur public et privé, investir dans la recherche et le développement et se doter de plateformes stratégiques comme YposKesi.

Enfin, avec l'arrivée sur le marché de traitements à des prix extrêmement coûteux pouvant aller jusqu'à 2 millions d'euros, la question de la soutenabilité de notre système de santé doit se poser. Le prix du médicament ne repose pas uniquement sur les coûts de production et les investissements en recherche et développement. De nouveaux modes de financement voient le jour avec les paiements étalés dans le temps de type leasing ou encore le paiement à la performance en fonction des résultats observés en vie réelle chez chaque patient. Le recours aux évaluations médico-économiques prend tout son sens dans ce contexte afin d'aider le régulateur à prendre une décision selon l'efficacité du produit.

**Le Doyen de la Faculté,
Brigitte VENNAT**

**Le Président du Jury,
David BALAYSSAC**

BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la santé publique - Article L1243-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=16D2325E4714DFFFA54F92BE9104A470.tplgfr31s_1?idArticle=LEGIARTI000006686214&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190320
2. Thérapie cellulaire [Internet]. www.genethon.fr. 2011 [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: http://www.genethon.fr/wp-content/uploads/2011/08/13-Therapie_cellulaire.pdf
3. Bionest Partners. Etude thérapie cellulaire - « Des cellules pour la santé » - Edition 2010 [Internet]. Etude thérapie cellulaire - Edition 2010. 2010 [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/etude-therapie-cellulaire-edition-2010>
4. Direction de la Communication du CHU de Nice. Thérapie cellulaire et génique au CHU de Nice [Internet]. 2009 [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://cdn-www.chu-nice.fr/assets/site/presse/plaquetteutcg.pdf>
5. Couderc G. Thérapie Tissulaire [Internet]. DU de Médecine Régénérative; 2018 [cité 20 mars 2019]; CHU de Montpellier - IRMB. Disponible sur: http://www.irmb-inserm.fr/uploads/2/4/0/6/24061036/banque_de_tissus_du_2015.pdf
6. Biothérapies - Des traitements innovants au bénéfice du plus grand nombre [Internet]. AFM-Téléthon. 2018 [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/guerir/biotherapies-935>
7. LEEM. SANTÉ 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé [Internet]. SANTÉ 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé. 2019 [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/sante-2030-une-analyse-prospective-de-linnovation-en-sante>
8. Roinet-Tournay M. Maladies rares : définition et chiffres clés [Internet]. Alliance Maladies Rares. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.alliance-maladies-rares.org/les-maladies-rares/definition-et-chiffres-cles/>
9. Aymé S. Les grandes avancées - En 50 ans, les maladies rares sont sorties de l'ombre [Internet]. Inserm. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/les-grandes-avancees-en-50-ans-les-maladies-rares-sont-sorties-de-l-ombre>
10. Thérapies innovantes : réussir l'industrialisation [Internet]. AFM-Téléthon. 2015 [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/actualites/therapies-innovantes-reussir-industrialisation-3840>
11. Biothérapies et maladies fréquentes - Des innovations qui concernent la médecine toute entière. [Internet]. AFM-Téléthon. 2013 [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/guerir/biotherapies/biotherapies-maladies-frequentes-936>
12. Alliance for Regenerative Medicine. The Alliance for Regenerative Medicine Releases 2018 Annual Data Report, Highlighting Sector Trends and Metrics [Internet]. Alliance for Regenerative Medicine. 2019 [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: <https://alliancerm.org/press-release/the-alliance-for-regenerative-medicine-releases-2018-annual-data-report-highlighting-sector-trends-and-metrics/>
13. Hargreaves B. Cell therapy market to triple in size by 2025 [Internet]. biopharmareporter.com. 2019 [cité 27 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.biopharmareporter.com/Article/2019/03/04/Cell-therapy-market-to-triple-in-size-by-2025>
14. Alliance for Regenerative Medicine. State of the industry briefing [Internet]. 2019 janv 7 [cité 28 mars 2019]; San Francisco. Disponible sur: <https://alliancerm.org/wp->

content/uploads/2019/01/State-of-the-Industry-2019-FINAL.pdf

15. Séminaires Ketty Schwartz – Biothérapies : les thérapies cellulaires et géniques [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2011 [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/seminaires/sks-biotherapies-therapies-cellulaires-et-geniques>
16. Tanaka E. Régénération: qu'est-ce que c'est et comment ça marche? [Internet]. EuroStemCell. [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/regeneration-quest-ce-que-cest-et-comment-ca-marche>
17. De vos J. Médecine Régénérative - Introduction. DU de Médecine Régénérative; 2018; CHU de Montpellier - IRMB.
18. Diabète de type 1 : élaboration de la thérapie cellulaire [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. 2013 [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/diabete/diabete-de-type-1-la-therapie-cellulaire-pour-soigner-le-diabete>
19. Cox C. Types de cellules souches et leurs applications [Internet]. EuroStemCell. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/types-de-cellules-souches-et-leurs-applications>
20. Peschanski M, Jorgensen C. Thérapie cellulaire [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2015 [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-cellulaire>
21. Magalon J, François P, Velier M, Grimaud F, Veran J, Calmels B, et al. Thérapie cellulaire et cellules souches en 2018. Rev Francoph Lab. 1 déc 2018;2018(507):34-43.
22. I-Stem : Aperçu sur les cellules souches [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.istem.eu/aperçu-sur-les-cellules-souches/>
23. David B. Cellules souches: ontogénie, caractéristiques, intérêt thérapeutique en pathologie tissulaire. In Roche gude, France; 2015 [cité 28 avr 2019]. p. 16. Disponible sur: <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-01348136/document>
24. Institut des Hautes Etudes pour la Science et la Technologie. Cellules souches et médecine régénérative - Les cellules souches [Internet]. Institut des Hautes Etudes pour la Science et la Technologie. 2014 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: https://www.ihest.fr/la-mediathèque/dossiers-123/cellules-souches-et-medecine/les-cellules-souches?id_mot=
25. Available Products [Internet]. Alliance for Regenerative Medicine. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: <https://alliancerm.org/available-products/>
26. US Food and Drug Administration. Approved Cellular and Gene Therapy Products [Internet]. US Food and Drug Administration. 2019 [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: [/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products)
27. ter Horst B, Chouhan G, Moimen NS, Grover LM. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care. Adv Drug Deliv Rev. 1 janv 2018;123:18-32.
28. ChondroCelect [Internet]. European Medicines Agency. 2009 [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chondrocelect>
29. Maci [Internet]. European Medicines Agency. 2013 [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maci>
30. Mahalatchimy A, Faulkner A. Access to Regenerative Medicine in the NHS: Regulation and Reimbursement [Internet]. EuroStemCell. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/regenerative-medicine-special-report/access-to-regenerative-medicine/full-article>
31. Spherox [Internet]. European Medicines Agency. 2017 [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spherox>
32. Holoclar [Internet]. European Medicines Agency. 2015 [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/holoclar>

33. European Medicines Agency. First stem-cell therapy recommended for approval in EU [Internet]. European Medicines Agency. 2014 [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-stem-cell-therapy-recommended-approval-eu>
34. Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal Stem-Cell Therapy and Long-Term Corneal Regeneration. *N Engl J Med.* 8 juill 2010;363(2):147-55.
35. Cox C, Gogolok S. Que peut-on traiter avec les cellules souches? [Internet]. EuroStemCell. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/que-peut-traiter-avec-les-cellules-souches>
36. PITTE M. Système sanguin - hématopoïèse : physiologie - UE 2.2.S1 - Cycles de la vie et Grandes fonctions [Internet]. Soins-Infirmiers.com. 2018 [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.soins-infirmiers.com/etudiants/cours-ifs/ue-2.2-s1-cycles-de-la-vie-et-grandes-fonctions/systeme-sanguin-hematopoiese-physiologie>
37. Bordessoule D. UE7: Biothérapies et thérapies ciblées - Greffes de cellules souches hématopoïétiques [Internet]. [cité 27 avr 2019]; Université de Limoges - Faculté de médecine. Disponible sur: https://hemato.chu-limoges.fr/hematolim/Portals/0/Enseignement/Items_ECN/greffes%20CSH%202018.pdf?ver=2018-03-30-161340-927
38. Gupta R. Cellules souches de cordon ombilical: applications actuelles et défis futurs [Internet]. EuroStemCell. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/cellules-souches-de-cordon-ombilical-applications-actuelles-et-defis-futurs>
39. Veyrune J-L. Sang de cordon. DU de médecine régénérative; 2018; CHU de Montpellier - IRMB.
40. Agence de la biomédecine. Réseau Français de Sang Placentaire [Internet]. 2018 [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/RFSP>
41. Nau J-Y. Premiers succès de la thérapie génique contre la drépanocytose. *Rev Médicale Suisse.* 15 mars 2017;13(554):626-7.
42. European Medicines Agency. Zynteglo [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>
43. Strimvelis [Internet]. European Medicines Agency. 2016 [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>
44. Maumus M, Pers Y-M, Ruiz M, Jorgensen C, Noël D. Cellules souches mésenchymateuses et médecine régénératrice - Quel avenir pour l'arthrose? *médecine/sciences.* 1 déc 2018;34(12):1092-9.
45. Martinaud C, Thepenier C, Trouillas M, Peltzer J, Uzan G, Le Bousse Kerdilès M-C, et al. Les cellules souches mésenchymateuses : des cellules pour la médecine régénérative du futur? *Rev Francoph Lab.* 1 déc 2010;2010(427):47-59.
46. Skovrlj B, Guzman JZ, Al Maaieh M, Cho SK, Iatridis JC, Qureshi SA. Cellular bone matrices: viable stem cell-containing bone graft substitutes. *Spine J Off J North Am Spine Soc.* 1 nov 2014;14(11):2763-72.
47. A Study Evaluating the Efficacy of a Single Injection Autologous Adipose Derived Mesenchymal Stromal Cells in Patients With Knee Osteoarthritis (ADIPOA-2) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2016 [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02838069>
48. Ruiz M, Cosenza S, Maumus M, Jorgensen C, Noël D. Therapeutic application of mesenchymal stem cells in osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2 janv 2016;16(1):33-42.
49. Roux S, Leotot J, Chevallier N, Bierling P, Rouard H. Cellules stromales mésenchymateuses : propriétés biologiques et perspectives thérapeutiques. *Transfus Clin*

Biol. 1 févr 2011;18(1):1-12.

50. De vos J. Pluripotence et cellules souches embryonnaires. DU de Médecine Régénérative; 2018; CHU de Montpellier - IRMB.

51. Cellules souches embryonnaires humaines [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2015 [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cellules-souches-embryonnaires-humaines>

52. Gazdaru S, Surbone A, Mathevet P, Leyvraz-Recrosio C, Primi M-P, Vulliemoz N. Procréation médicalement assistée : stratégies de transfert électif d'un seul embryon. Rev Médicale Suisse. 25 oct 2017;13:1832-7.

53. Blair K. Les cellules souches embryonnaires: d'où viennent-elles et que peuvent-elles faire? [Internet]. EuroStemCell. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/les-cellules-souches-embryonnaires-dou-viennent-elles-et-que-peuvent-elles-faire>

54. Ardaillou R, Jarry B, Stoltz J-F, Chao HZ, Jacques C, Bruno J, et al. Le passage à l'échelle industrielle de la production de cellules souches à usage thérapeutique. Bull Académie Natl Médecine. sept 2017;201(7-9):983-1018.

55. da Cruz L, Fynes K, Georgiadis O, Kerby J, Luo YH, Ahmado A, et al. Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. Nat Biotechnol. 2018;36(4):328-37.

56. Menasché P, Vanneaux V, Hagège A, Bel A, Cholley B, Parouchev A, et al. Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 30 janv 2018;71(4):429-38.

57. Le Center for Beta Cell Therapy in Diabetes et ViaCyte annoncent le lancement d'un essai clinique européen sur des patients diabétiques de type 1 avec des implants dérivés de cellules souches humaines. [Internet]. Universitair Ziekenhuis Brussel. 2019 [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: <https://uz-brussel.prezly.com/le-center-for-beta-cell-therapy-in-diabetes-et-viacyte-annoncent-le-lancement-dun-essai-clinique-europeen-sur-des-patients-diabetiques-de-type-1-avec-des-implants-derives-de-cellules-souches-humaines>

58. Hug K. Les cellules souches embryonnaires humaines : origines, questions éthiques et embryons. [Internet]. EuroStemCell. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/les-cellules-souches-embryonnaires-humaines-origines-questions-ethiques-et-embryons>

59. Hug K. La recherche sur les cellules souches embryonnaires: un dilemme éthique. [Internet]. EuroStemCell. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/la-recherche-sur-les-cellules-souches-embryonnaires-un-dilemme-ethique>

60. Cellules pluripotentes induites (IPS) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2017 [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cellules-pluripotentes-induites-ips>

61. Hadenfeld M. Cellules iPS et reprogrammation: Comment changer n'importe quelle cellule du corps en une cellule souche. [Internet]. EuroStemCell. [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/cellules-ips-et-reprogrammation-comment-changer-nimporte-quelle-cellule-du-corps-en-une-cellule>

62. De vos J. Reprogrammation et cellules souches pluripotentes induites (iPS). DU de Médecine Régénérative; 2018; CHU de Montpellier - IRMB.

63. Cellules souches - le futur : une introduction aux cellules iPS. [Internet]. 2012 [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/cellules-souches-le-futur-une-introduction-aux-cellules-ips>

64. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hirami Y, Morinaga C, Daimon T, et al.

Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N Engl J Med.* 16 mars 2017;376(11):1038-46.

65. Vers l'utilisation des cellules souches adultes iPS pour la thérapie génique [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2011 [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/vers-lutilisation-des-cellules-souches-adultes-ips-pour-la-therapie-genique/13522/>

66. Cellules iPS humaines différenciées en hépatocytes (en rouge) dans une coupe de foie de souris. [Internet]. 2011 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: https://phototheque.pasteur.fr/birt_viewer/run?__format=pdf&__report=reports/orphea/f_getmetadata.rptdesign&__resourceFolder=https://phototheque.pasteur.fr/birt_viewer/ressources/orphea/&Title=Cellules+iPS+humaines+diff%C3%A9renci%C3%A9es+en+h%C3%A9patocytes+%28en+rouge%29+dans+une+coupe+de+foie+de+souris.&__locale=fr_FR&gw_url=https://phototheque.pasteur.fr/dotgateway/index.cgi&callfrom=frontoffice&function=f_getmetadata&cache_ref=0c96fa23876eb693d5fedbc8dbd477c2&function1=f_getassetsurl&cache_ref1=b3b5eb31dbef420f297e6583a7bc5214&logo_file=https://phototheque.pasteur.fr/images/header-logo.png

67. Hug K, Mahmoud Z. Éthique et reprogrammation: les questions éthiques après la découverte des cellules iPS. [Internet]. *EuroStemCell.* [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/ethique-et-reprogrammation-les-questions-ethiques-apres-la-decouverte-des-cellules-ips>

68. Ifrah N. Immunothérapie : Mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>

69. Coulon Le Moignic A. Développement d'une stratégie de vaccination thérapeutique antitumorale basée sur l'utilisation de lipopolyplexes à ARN ciblant les cellules dendritiques [Internet] [Thèse de doctorat d'immunologie]. [Paris VI]: Université Pierre et Marie Curie; 2017 [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01591188/document>

70. Anguille S, Van Tendeloo V, Berneman Z. Vaccination thérapeutique à base de cellules dendritiques contre la leucémie aiguë myéloïde. *Bull Cancer (Paris).* 1 juin 2012;99(6):635-42.

71. European Medicines Agency. Provenge [Internet]. European Medicines Agency. 2013 [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/provenge>

72. Kudrin A. Business models and opportunities for cancer vaccine developers. *Hum Vaccines Immunother.* 1 oct 2012;8(10):1431-8.

73. Costagliola D. Sida et VIH [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2018 [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sida-et-vih>

74. Martins F, Orcurto A, Michielin O, Coukos G. Principes de la thérapie cellulaire par transfert adoptif à base de Tumor Infiltrating Lymphocytes. *Rev Médicale Suisse.* 18 mai 2016;12:989-93.

75. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol.* 22 mars 2012;12(4):269-81.

76. Garciaz S, Bouchacourt B. Immunothérapie cellulaire en hématologie : de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques aux lymphocytes T à récepteur chimérique. *Hématologie.* 1 juill 2015;21(4):237-46.

77. Urbano-Ispizua A. From the concept to the clinic [Internet]. 2019 avr 12 [cité 21 oct 2019]; Hopital Clinic de Barcelona. Disponible sur:

<https://ehaweb.org/assets/Uploads/Tutorial-Russia-347/1.1-A-Urbano-lecture.pdf>

78. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers [Internet]. Institut National du Cancer; 2018 juin [cité 3 mai 2019]. (Etat des lieux et des connaissances / Pratique clinique). Report No.: 978-2-37219-376-4. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport>

79. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 1 févr 2018;378(5):439-48.

80. Drogou I. Deux AMM en hématologie - Les CAR-T cells, un traitement de rupture. *Quotid Pharm*. 29 oct 2018;(3469):46.

81. Kymriah [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>

82. European Medicines Agency. Yescarta [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>

83. Boissel S. TxCell: « Notre technologie CAR-Treg est unique ». [Internet]. 2017 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: https://www.abcbourse.com/marches/txcell-notre-technologie-car-treg-est-unique-_412601_TXCLp.aspx

84. Zalmoxis [Internet]. European Medicines Agency. 2016 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zalmoxis>

85. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32007R1394 déc 10, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>

86. Boucher H, Cras A. Médicaments de thérapie innovante : réglementation et applications cliniques. *Rev Francoph Lab*. déc 2018;2018(507):44-51.

87. Calmels B. Réglementation, rôle de l'ANSM et principes de la gestion de la qualité en thérapie cellulaire [Internet]. DU de médecine régénérative; 2018 [cité 18 juin 2019]; CHU de Montpellier - IRMB. Disponible sur: http://www.irmb-inserm.fr/uploads/2/4/0/6/24061036/réglementation_et_rôle_de_l'ansm_nov_2015.pdf

88. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication [Internet]. 2019 [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-des-medicaments-de-therapie-innovante-MTI/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-des-medicaments-de-therapie-innovante-MTI/(offset)/3)

89. LOI n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques - Article 8 [Internet]. 2011-302 mars 22, 2011. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=25B83614FF3790446870CF4E455D6AB5.tpdjo15v_1?idArticle=JORFARTI000023751312&cidTexte=JORFTEXT000023751262&dateTexte=29990101&categorieLien=id

90. Décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux médicaments de thérapie innovante [Internet]. 2012-1236 nov 6, 2012. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026588856&categorieLien=id>

91. Lucas-Samuel S. Thérapie innovante : du cadre réglementaire européen au cadre réglementaire national. *Transfus Clin Biol*. mai 2013;20(2):221-4.

92. Moucherat P. Plateforme Atlantic Bio GMP (Nantes) - MTI [Internet]. EFS - Etablissement Français du Sang. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur:

<https://mti.efs.sante.fr/plateforme-atlantic-bio-gmp-nantes>

93. ANSM. Les médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP) [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/(offset)/4)

94. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 311, 32001L0083 nov 28, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>

95. Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains [Internet]. 102, 32004L0023 avr 7, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/23/oj/fra>

96. ANSM. Les préparations cellulaires ou tissulaires [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-preparations-cellulaires-ou-tissulaires/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-preparations-cellulaires-ou-tissulaires/(offset)/6)

97. Rial-Sebbag E, Calmels B, Veran J, Magalon G, Lemarie C, Mahalatchimy A. Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante. *médecine/sciences*. mai 2014;30(5):576-83.

98. ANSM. Le produit est-il un MTI, un MTI-PP ou une préparation? Comment le déterminer? [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-produit-est-il-un-MTI-un-MTI-PP-ou-une-preparation-Comment-le-determiner/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-produit-est-il-un-MTI-un-MTI-PP-ou-une-preparation-Comment-le-determiner/(offset)/3)

99. Fialaire-Legendre A. MTI, MTI-PP, Tissus-Cellules - Cadre législatif et réglementaire, Place des bonnes pratiques de fabrication pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments sans freiner l'innovation. [Internet]. 2015 mars 19 [cité 18 juin 2019]; EFS. Disponible sur: <https://www.sftcg.fr/home/Anne%20Fialaire%20Legendre.pdf>

100. ANSM. Les médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP, Exemption hospitalière) [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-prepare-ponctuellement-MTI-PP-Exemption-hospitaliere/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-prepare-ponctuellement-MTI-PP-Exemption-hospitaliere/(offset)/5)

101. Milon A, Deroche C, Doineau E. Projet de loi de modernisation de notre système de santé : Rapport [Internet]. Code de la Santé Publique, 406 juill 22, 2015. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/114-653-1/114-653-1.htm#toc193>

102. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé [Internet]. 2016-41 janv 26, 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031912641&categorieLien=id>

103. ANSM. Liste des établissements ou organismes exerçant des activités portant sur les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement autorisés par l'ANSM. Article L.4211-9-1 du code de la santé publique. [Internet]. 2019 [cité 20 août 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6fec1c45393c8cff57c2bed7297d78d1.pdf

104. ANSM. Récapitulatif des cadres réglementaires applicables aux MTI, aux MTI-PP et aux préparations [Internet]. 2012 [cité 18 juin 2019]. Disponible sur:

[https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-produit-est-il-un-MTI-un-MTI-PP-ou-une-preparation-Comment-le-determiner/\(offset\)/3](https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-produit-est-il-un-MTI-un-MTI-PP-ou-une-preparation-Comment-le-determiner/(offset)/3)

105. Système français de recherche - Qui finance la recherche ? [Internet]. Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. 2018 [cité 13 juill 2019]. Disponible sur: [//www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid56386/qui-finance-la-recherche.html](http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid56386/qui-finance-la-recherche.html)

106. Les programmes financés par le ministère et leurs appels à projets [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 13 juill 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/programmes-recherche>

107. Lirsac PN, Blin O, Magalon J, Angot P, de Barbeyrac E, Bilbault P, et al. Créer les conditions du succès de la filière industrielle française des thérapies innovantes. *Therapies*. 1 janv 2015;70(1):69-81.

108. European Medicines Agency. Support for advanced-therapy developers [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 13 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/support-advanced-therapy-developers>

109. European Medicines Agency. CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies. June 2019 meeting. [Internet]. Inspections, Human Medicines Pharmacovigilance and Committees Division; 2019 juin [cité 21 août 2019] p. 3. Report No.: 116. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/cat-monthly-report-application-procedures-guidelines-related-documents-advanced-therapies-june-2019_en.pdf

110. European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 13 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>

111. Celis P, Ferry N, Hystad M, Schüßler-Lenz M, Doevendans PA, Flory E, et al. Advanced Therapy Medicinal Products: How to Bring Cell-Based Medicinal Products Successfully to the Market – Report from the CAT-DGTI-GSCN Workshop at the DGTI Annual Meeting 2014. *Transfus Med Hemotherapy*. mai 2015;42(3):194-9.

112. Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products [Internet]. European Medicines Agency. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products>

113. Notre ambition pour les industries de santé - 8ème Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) [Internet]. Hôtel de Matignon; 2018 juill [cité 16 juill 2019] p. 43. Disponible sur:

https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2018/07/dossier_de_presse_-_conseil_strategique_des_industries_de_sante_-_10.07.2018.pdf

114. Revah F, Braun S. L'URGENCE D'UNE FILIÈRE INDUSTRIELLE FRANÇAISE DES BIOTHÉRAPIES INNOVANTES [Internet]. Conférence de presse présenté à: Conférence de presse - 14 juin 2018; 2018 juin 14 [cité 12 juill 2019]. Disponible sur: https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/enjeux_eco_et_pharma_bioproduction_mti_14_06_afm_telethon.pdf

115. Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials - Draft [Internet]. European Medicines Agency; 2019 [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non->

clinical-clinical-requirements- investigational-advanced-therapy_en.pdf

116. Good Laboratory Practice (GLP) principles in relation to ATMPs [Internet]. European Medicines Agency; 2017 [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/good-laboratory-practice-glp-principles-relation-advanced-therapy-medicinal-products-atmps_en.pdf

117. Portal C. Inspection des activités de fabrication de médicaments de thérapie innovante par l'ANSM : développement d'outils d'évaluation et de communication du risque [Internet]. [Faculté de Pharmacie Chatenay-Malabry]: Université Paris-Sud; 2018 [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/2d6671c7e95cec575ff4ed3fa5404e55.pdf

118. Mahalatchimy A, De Grove-Valdeyron N. Chapitre 2. Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante : quel avenir pour la réglementation européenne ? J Int Bioéthique Déthique Sci. 2018;29(2):35.

119. Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (Paris). 1 déc 2017;104(12, Supplement):S43-58.

120. Essais cliniques - Recherches impliquant la personne humaine (RIPH) [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH(offset)/0)

121. Vanseymortier M, Thery J, Penel N. Évolution du cadre réglementaire de la recherche clinique. Bull Cancer (Paris). 1 avr 2019;106(4):389-94.

122. L'ANSM élargit le périmètre du dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track) aux essais à design complexe et aux Médicament de Thérapie Innovante (MTI) - Point d'Information [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. 2019 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-elargit-le-perimetre-du-dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track-aux-essais-a-design-complexe-et-aux-Medicament-de-Therapie-Innovante-MTI-Point-d-Information>

123. Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante(offset)/1)

124. Cousin T. Impact de la réglementation sur le développement et l'accès aux médicaments de thérapie innovante [Internet]. [Université Rouen Normandie]: Rouen Normandie; 2018 [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01932555/document>

125. Fluckiger L. Règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. Les points essentiels. [Internet]. Rencontres avec l'ANSM - Réunion d'information du 29 juin 2015; 2015 juin 29 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/2613b6f060f27c8a5c4dbd7ee73dcc6e.pdf

126. de Wilde S, Coppens DGM, Hoekman J, de Bruin ML, Leufkens HGM, Guchelaar H-

- J, et al. EU decision-making for marketing authorization of advanced therapy medicinal products: a case study. *Drug Discov Today*. 2018;23(7):1328-33.
127. Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 14 juin 2019;13:205.
128. Gardner J, Faulkner A, Mahalatchimy A, Webster A. Are there specific translational challenges in regenerative medicine? Lessons from other fields. *Regen Med*. 1 oct 2015;10(7):885-95.
129. Ruchi H. Clinical trials and the challenge of regenerative medicine : do we need a new approach for cell therapy trials? [Internet]. [Science and Technology Studies Unit]: University of York; 2017 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.york.ac.uk/media/satsu/events-docs-images-media/3-Clinical%20trials%20and%20the%20challenge%20of%20regenerative%20medicine%20-%20poster.pdf>
130. Webster A, Ruchi H. The Ins and Outs of Clinical Trials [Internet]. *EuroStemCell*. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/regenerative-medicine-special-report/ins-and-outs-clinical-trials/full-article>
131. Elsanhoury A, Sanzenbacher R, Reinke P, Abou-El-Enein M. Accelerating Patients' Access to Advanced Therapies in the EU. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 22 sept 2017;7:15-9.
132. Marlene M. La démarche Quality by design [Internet] [Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie]. [Faculté de Pharmacie de Toulouse]: Université Paul Sabatier - Toulouse III; 2017 [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2076/1/2017TOU32088.pdf>
133. Dai X, Mei Y, Cai D, Han W. Standardizing CAR-T therapy: Getting it scaled up. *Biotechnol Adv*. 1 janv 2019;37(1):239-45.
134. Lipsitz YY, Timmins NE, Zandstra PW. Quality cell therapy manufacturing by design. *Nat Biotechnol*. avr 2016;34(4):393-400.
135. Catros V. Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux - De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. *médecine/sciences*. 1 avr 2019;35(4):316-26.
136. DEBOUTTE G. Quality by Design? La nouvelle philosophie [Internet]. *Industrie Pharma*. 2010 [cité 31 août 2019]. Disponible sur: [/quality-by-design-la-nouvelle-philosophie,36592](#)
137. Eaker S, Abraham E, Allickson J, Brieva TA, Baksh D, Heathman TRJ, et al. Bioreactors for cell therapies: Current status and future advances. *Cytotherapy*. 1 janv 2017;19(1):9-18.
138. Levinson Y, Beri RG, Holderness K, Ben-Nun IF, Shi Y, Abraham E. Bespoke cell therapy manufacturing platforms. *Biochem Eng J*. 15 avr 2018;132:262-9.
139. Rowley J, Montgomery A. The Need for Adherent Cell Manufacturing: Production Platform and Media Strategies Drive Cell Production Economics [Internet]. *BioProcess International*. 2018 [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://bioprocessintl.com/manufacturing/cell-therapies/the-need-for-adherent-cell-manufacturing-production-platform-and-media-strategies-drive-cell-production-economics/>
140. de Wilde D, Dreher T, Zahn C, Husemann U, Greller G, Adams T, et al. Superior Scalability of Single-Use Bioreactors [Internet]. *BioProcess International*. 2014 [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://bioprocessintl.com/upstream-processing/upstream-single-use-technologies/superior-scalability-single-use-bioreactors/>
141. Haddock R, Lin-Gibson S, National Institute of Standards and Technology, Lumelsky N, National Institute of Dental and Craniofacial Research, McFarland R, et al. Manufacturing Cell Therapies: The Paradigm Shift in Health Care of This Century. *NAM Perspect* [Internet].

- 23 juin 2017 [cité 11 sept 2019];7(6). Disponible sur: <https://nam.edu/manufacturing-cell-therapies-the-paradigm-shift-in-health-care-of-this-century/>
142. Sargent B. Scale-Out Biomanufacturing – A Paradigm Change to Scale Up [Internet]. Cell Culture Dish. 2018 [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://cellculturedish.com/scale-out-biomanufacturing-a-paradigm-change-to-scale-up/>
143. Roddie C, O'Reilly M, Dias Alves Pinto J, Vispute K, Lowdell M. Manufacturing chimeric antigen receptor T cells: issues and challenges. *Cytotherapy*. 1 mars 2019;21(3):327-40.
144. Deschamps M, Decot V, Giverne C, Pinturaud M, Vaissié A, Parquet N, et al. Prérequis pour une production académique des cellules CART conforme aux bonnes pratiques pharmaceutiques (BPF). Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)* [Internet]. 20 sept 2019 [cité 22 sept 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455119303030>
145. Salmikangas P, Thirstrup S. How to commercialise ATMPs in the EU. *Regul Rapp*. août 2018;15(7):5.
146. Recherche et innovation [Internet]. Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. 2019 [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: [/professionnel-de-sante/recherche-et-innovation](http://professionnel-de-sante/recherche-et-innovation)
147. Li Y, Huo Y, Yu L, Wang J. Quality Control and Nonclinical Research on CAR-T Cell Products: General Principles and Key Issues. *Engineering*. 1 févr 2019;5(1):122-31.
148. Sargent B. Filling Industry Gaps with Dedicated Cell Therapy Fluid Transfer Sets [Internet]. Cell Culture Dish. 2017 [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: <https://cellculturedish.com/filling-industry-gaps-with-dedicated-cell-therapy-fluid-transfer-sets/>
149. Iyer RK, Bowles PA, Kim H, Dulgar-Tulloch A. Industrializing Autologous Adoptive Immunotherapies: Manufacturing Advances and Challenges. *Front Med* [Internet]. 2018 [cité 29 sept 2019];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00150/full>
150. Rutherford C, Barry J, Campbell JD, Turner M. The Importance of Understanding & Designing Cellular Therapy Supply Chains. *Cell Gene Ther Insights*. 15 déc 2017;3(10):873-89.
151. Fievet L. ÉTAT DE L'ART SUR LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE : ENJEUX ET PERSPECTIVES [Internet] [THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE]. [Faculté de Pharmacie de Toulouse]: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2018 [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2339/1/2018TOU32019.pdf>
152. Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique.
153. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
154. Chabannon C, Larghero J. Réglementations applicables aux CAR-T cells : comment les établissements de santé français peuvent-ils s'organiser pour participer à la production et permettre la délivrance de ces immunothérapies innovantes? *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2018;105:S198-204.
155. Pinturaud M, Vasseur M, Odou P. Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit d'une catégorie de Médicament de Thérapie Innovante : les lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2018;105:S205-13.
156. CAR-T cells : des médicaments prometteurs, que la HAS réévaluera pour en confirmer

le potentiel [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2970845/fr/car-t-cells-des-medicaments-prometteurs-que-la-has-reevaluera-pour-en-confirmer-le-potentiel

157. Nussenbaum G, Michel Joly (Gilead) : « Le prix des CAR-T cells serait inférieur à 0,5 % du coût global du cancer en France ». Décision Santé [Internet]. 29 mai 2019 [cité 6 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.decision-sante.com/actualites/breve/2019/05/29/michel-joly-gilead-le-prix-des-car-t-cells-serait-inferieur-05-du-cout-global-du-cancer-en-france-28566>

158. The role of the pharmacist in ensuring safety of CAR T-cell therapy [Internet]. 2018 [cité 13 oct 2019]. (VJOnco). Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=LrcYULucgS4>

159. Forcade E, Bonnin A, Desoutter J, Nascimento F, Roch-Torreilles I, Vigneron F, et al. Pharmacie clinique en unité de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire – quelles activités mettre en place ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (Paris). 1 janv 2019;106(1, Supplement):S59-70.

Résumé :

Le secteur des thérapies cellulaires est en plein essor ces dernières années. Les cellules souches ont permis d'étonnantes avancées en médecine régénérative tout comme la thérapie génique a donné d'excellents résultats dans la prise en charge des maladies orphelines et des cancers. Ces résultats restent toutefois, peu nombreux au regard des moyens mis en jeu. De par leur complexité et les risques associés encore peu connus, ces médicaments de thérapie innovante sont régis par une réglementation européenne spécifique. Initialement développées dans les laboratoires académiques, ces thérapies doivent être produites à l'échelle industrielle. L'objectif est de répondre à certains besoins médicaux non satisfaits et faciliter l'accès à ces nouveaux médicaments. Dans ce contexte, l'industrie pharmaceutique doit faire face à de nombreux enjeux pour produire des médicaments sûrs, efficaces, reproductibles, en quantité suffisante et à des coûts raisonnables. Ceci nécessite un personnel qualifié, des locaux et des équipements adaptés pour répondre aux bonnes pratiques de fabrication. En outre, la nature biologique des cellules et leur variabilité complexifient le processus de fabrication. Les hôpitaux délivrant ces thérapies doivent également s'adapter et faire face à de nouveaux défis, notamment pour le pharmacien hospitalier.

Mots-clefs :

Thérapie cellulaire

Thérapie génique

Médicament de thérapie innovante

Bioproduction

Cellules souches

Maladie orpheline

CAR-T cells

Médecine régénérative