



HAL
open science

Enjeux réglementaires du développement des thérapies géniques dans l'Union européenne : l'exemple des cellules T à récepteur antigénique chimérique

Clémentine Masson

► **To cite this version:**

Clémentine Masson. Enjeux réglementaires du développement des thérapies géniques dans l'Union européenne : l'exemple des cellules T à récepteur antigénique chimérique. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03099938

HAL Id: dumas-03099938

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03099938>

Submitted on 6 Jan 2021

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

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



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Enjeux réglementaires du développement des thérapies géniques dans l'Union Européenne, l'exemple des cellules T à récepteur antigénique chimérique

Présentée par
Clémentine MASSON

**Soutenue publiquement le 27 août 2020
devant le jury composé de**

| | | |
|--------------------------|--|-------------------|
| Monsieur François SICHEL | Professeur à l'UFR Santé de Caen | Président du jury |
| Madame Elise CHAUVEL | Docteur en Pharmacie | Examineur |
| Monsieur David GARON | Professeur à l'UFR Santé de Caen | Examineur |
| Madame Anne Dhalluin | Maître de Conférence à l'UFR Santé de Caen | Examineur |

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|--|---------------------------------------|
| BOULOUARD Michel | Physiologie, Pharmacologie |
| BUREAU Ronan | Biophysique, Chémoinformatique |
| COLLOT Valérie | Pharmacognosie |
| DALLEMAGNE Patrick | Chimie médicinale |
| DAUPHIN François | Physiologie, Pharmacologie |
| DELEPEE Raphaël | Chimie analytique |
| FABIS Frédéric | Chimie organique |
| FRERET Thomas | Physiologie, Pharmacologie |
| GARON David | Botanique, Mycologie, Biotechnologies |
| GIARD Jean-Christophe | Bactériologie, Virologie |
| MALZERT-FREON Aurélie | Pharmacie galénique |
| ROCHAIS Christophe | Chimie organique |
| SCHUMANN-BARD Pascale | Physiologie, Pharmacologie |
| SICHEL François | Toxicologie |
| SOPKOVA Jana | Biophysique, Drug design |
| VOISIN-CHIRET Anne-Sophie | Chimie médicinale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|---|--|
| ANDRE Véronique – HDR | Biochimie, Toxicologie |
| BOUET Valentine – HDR | Physiologie, Pharmacologie |
| CAILLY Thomas – HDR | Chimie bio-inorganique, Chimie organique |
| DENOYELLE Christophe – HDR | Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie |
| DHALLUIN Anne | Bactériologie, Virologie, Immunologie |
| ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR | Parasitologie, Mycologie médicale |
| GROO Anne-Claire | Pharmacie galénique |

| | |
|--|---|
| KIEFFER Charline | Chimie médicinale |
| KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR | Biologie clinique |
| LAPORTE-WOJCIK Catherine | Chimie bio-inorganique |
| LEBAILLY Pierre – HDR | Santé publique |
| LECHEVREL Mathilde – HDR | Toxicologie |
| LEGER Marianne | Physiologie, Pharmacologie |
| LEPAILLEUR Alban – HDR | Modélisation moléculaire |
| N'DIAYE Monique | Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique |
| PAIZANIS Eleni | Physiologie, Pharmacologie |
| PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima | Chimie organique et thérapeutique |
| POTTIER Ivannah | Chimie et toxicologie analytiques |
| PREVOST Virginie – HDR | Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient |
| QUINTIN Jérôme | Pharmacognosie |
| RIOULT Jean-Philippe | Botanique, Mycologie, Biotechnologies |
| SINCE Marc | Chimie analytique |
| VILLEDIEU Marie – HDR | Biologie et thérapies innovantes des cancers |

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

| | |
|----------------------------|---------|
| PRICOT Sophie | Anglais |
|----------------------------|---------|

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

| | |
|-------------------------------------|----------------------|
| SAINT-LORANT Guillaume | Pharmacie clinique |
| SEDILLO Patrick | Pharmacie officinale |
| RICHARD Estelle | Pharmacie officinale |

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

| |
|----------------------------|
| JOURDAN Jean-Pierre |
|----------------------------|

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

Remerciements

À Elise Chauvel qui m'a accompagnée depuis un an dans la rédaction de ma thèse. Merci pour la confiance que tu m'as accordée, ta patience et tes conseils avisés.

À Monsieur Sichel qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre bienveillance et votre soutien malgré les obstacles dans la préparation de ma thèse.

À Madame Dhalluin et Monsieur Garon, qui ont chaleureusement accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et votre flexibilité, vivement appréciées au vu de la situation pandémique actuelle.

~

À ceux qui m'ont donné l'opportunité d'intégrer Janssen et GSK, et qui ont pris le temps de me former et m'accompagner dans le début de ma carrière professionnelle.

~

À mes parents sans qui aucun projet n'aurait pu aboutir et aucun rêve se réaliser. Je ne saurais vous remercier suffisamment pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À mes frères avec qui j'ai toujours tout partagé. Je mesure la chance que j'ai de vous avoir à mes côtés.

À mon grand-père qui n'a jamais cessé de me témoigner sa fierté.

À mes amies d'enfance les plus fidèles.

À mes amis de fac avec qui j'ai tissé des liens forts.

À mes amis athlètes. L'athlétisme m'a appris le courage et la persévérance, et m'a permis de trouver le juste équilibre.

À tous ceux que j'ai rencontrés à Leiden et qui m'ont donné le goût du voyage et de la dimension multiculturelle.

À tous ceux qui m'accompagnent au quotidien à Londres et qui rendent unique mon expérience outre-Manche.

Sommaire

| | |
|--|----|
| Liste des Abréviations..... | 1 |
| Liste des Figures..... | 3 |
| Liste des Tableaux..... | 4 |
| Liste des Annexes..... | 5 |
| Introduction..... | 6 |
| PARTIE I : Intérêts thérapeutiques des <i>CAR-T cells</i> | 8 |
| 1. Généralités sur la thérapie génique | 8 |
| 1.1. Définition | 8 |
| 1.2. La thérapie génique de 1960 à nos jours..... | 9 |
| 1.3. La thérapie génique en Europe en 2019..... | 12 |
| 2. Pathologies ciblées par les <i>CAR-T cells</i> | 15 |
| 2.1. Leucémie aiguë lymphoblastique | 16 |
| 2.2. Lymphome diffus à grandes cellules B..... | 18 |
| 2.3. Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B | 20 |
| 3. Mécanisme d'action des <i>CAR-T cells</i> | 21 |
| 3.1. Organisation du système immunitaire | 22 |
| 3.2. Implication du système immunitaire dans les mécanismes antitumoraux | 26 |
| 3.3. Paradigme du récepteur CD19 dans le traitement des hémopathies malignes à cellule B | 27 |
| 3.4. Mécanisme d'action de Kymriah® et Yescarta® | 28 |
| 4. Conception et administration des <i>CAR-T cells</i> | 31 |
| 4.1. Vectorisation du gène médicament..... | 31 |
| 4.2. Préparation des <i>CAR-T cells</i> | 36 |
| 5. Résultats cliniques de l'usage des <i>CAR-T cells</i> | 41 |
| 5.1. Des traitements prometteurs | 41 |

| | |
|--|-----------|
| 5.2. Limites d'utilisation | 44 |
| PARTIE II : Stratégie réglementaire du développement des thérapies géniques dans l'UE ... | 46 |
| 1. Prérequis sur la réglementation européenne..... | 46 |
| 1.1. L'Agence Européenne du Médicament | 46 |
| 1.2. Définitions réglementaires | 48 |
| 1.3. Aspects réglementaires des essais cliniques | 49 |
| 1.4. Schémas de développement clinique | 50 |
| 1.5. Autorisations requises pour mener un essai clinique de thérapie génique..... | 53 |
| 2. Ressources mises en place par l'EMA pour répondre aux besoins de l'émergence des thérapies géniques | 57 |
| 2.1. Le CAT | 57 |
| 2.2. La dénomination ATMP | 58 |
| 2.3. Le schéma PRIME | 62 |
| 2.4. La désignation orpheline..... | 65 |
| 2.5. Les Conseils Scientifiques | 70 |
| 3. Accès au marché des médicaments de thérapie génique..... | 72 |
| 3.1. La procédure d'enregistrement centralisée | 72 |
| 3.2. Les procédures d'accès précoce au marché | 75 |
| 4. Activités réglementaires post-AMM..... | 80 |
| 4.1. Les Mesures post-AMM | 80 |
| 4.2. Le Plan d'investigation pédiatrique (PIP)..... | 83 |
| 5. Résumé des stratégies réglementaires de Kymriah® et Yescarta® | 87 |
| Conclusion..... | 90 |
| Bibliographie..... | 92 |
| Annexes..... | 101 |

Liste des Abréviations

| | |
|---------------|--|
| AAV | <i>Adeno-Associated Virus</i> (Virus Adéno-Associé) |
| ADN | Acide DésoxyriboNucléique |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ARN | Acide RiboNucléique |
| ATMP | <i>Advanced Therapy Medicinal Product</i> (Médicaments de Thérapie Innovante) |
| BCR | <i>B cell receptor</i> (Récepteur à cellule B) |
| CAR | <i>Chimeric Antigen Receptor</i> (Récepteur Antigénique Chimérique) |
| CAT | <i>Committee for Advanced Therapies</i> (Comité des Thérapies Innovantes) |
| CHMP | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (Comité des Médicaments à Usage Humain) |
| CMH | Complexe Majeur d'Histocompatibilité |
| COMP | <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> (Comité des Médicaments Orphelins) |
| CVMP | <i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i> (Comité des Médicaments Vétérinaires) |
| EMA | <i>European Medicine Agency</i> (Agence Européenne du Médicament) |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> (Rapport Public Européen d'Evaluation) |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| HMPC | <i>Herbal Medicinal Products Committee</i> (Comité des Médicaments à base de Plantes) |
| HSV | <i>Herpes Simplex Virus</i> |
| ICH | <i>International Council for Harmonisation</i> (Conseil International d'Harmonisation) |
| LDGCB | Lymphome Diffus à Grandes Cellules B |
| LEG | <i>Legally Binding Measure</i> (Mesure juridique contraignante) |
| LAL | Leucémie aiguë lymphoblastique |
| LMPGCB | Lymphome Médiastinal Primitif à Grandes Cellules B |

| | |
|--------------|---|
| LOoI | <i>List of Outstanding Issues</i> (Liste des questions en suspens) |
| LoQ | <i>List of Questions</i> (Liste de Questions) |
| MAA | <i>Marketing Authorisation Application</i> (Autorisation de Mise sur le Marché) |
| MEA | <i>Pharmacovigilance Measure</i> (Mesure Supplémentaire de Pharmacovigilance) |
| NK | <i>Natural Killer</i> (Cellule naturelle tueuse) |
| OGM | Organisme Génétiquement Modifié |
| PAES | <i>Post-Authorisation Efficacy Study</i> (Etude d'Efficacité Post-Autorisation) |
| PASS | <i>Post-Authorisation Safety Study</i> (Etude de Sécurité Post-Autorisation) |
| PDCO | <i>Paediatric Committee</i> (Comité Pédiatrique) |
| PIP | Plan d'Investigation Pédiatrique |
| PRAC | <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> (Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) |
| PRIME | <i>PRIority Medicine</i> (Médicament Prioritaire) |
| PSUR | <i>Periodic Safety Update Report</i> (Rapport Périodique Actualisé relatif à la Sécurité) |
| REC | <i>Recommendation</i> (Recommandation) |
| RMP | <i>Risk Management Plan</i> (Plan de gestion des Risques) |
| SAWP | <i>Scientific Advice Working Party</i> (Groupe Scientifique Consultatif) |
| SOB | <i>Specific OBLigation</i> (Obligation Spécifique) |
| SRC | Syndrome de Relargage des Cytokines |
| TCR | <i>T cell receptor</i> (Récepteur à cellule T) |
| UE | Union Européenne |
| VIH | Virus de l'Immunodéficience Humaine |

Liste des Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Principe de la thérapie génique..... | 9 |
| Figure 2 : Indications étudiées dans les essais cliniques de thérapie génique (9)..... | 13 |
| Figure 3 : La lignée cellulaire lymphoïde (15)..... | 16 |
| Figure 4 : Différenciation des cellules de l'immunité (24) | 22 |
| Figure 5 : Structure du TCR (26) | 24 |
| Figure 6 : Mécanisme d'activation des lymphocytes T (27) | 25 |
| Figure 7 : Structure du récepteur antigénique (29) | 29 |
| Figure 8 : Mécanisme d'action des CAR-T cells (17) | 31 |
| Figure 9 : Etapes de préparation des CAR-T cells (33) | 36 |
| Figure 10 : Séparation du sang périphérique par aphérèse (34)..... | 37 |
| Figure 11 : Schéma classique de développement clinique (54) | 51 |
| Figure 12 : Arbre décisionnel pour la classification des médicaments de thérapie génique (63) | 60 |
| Figure 13 : Candidats médicaments suivant le schéma PRIME en décembre 2019 (67)..... | 64 |
| Figure 14 : Calendrier de la procédure d'évaluation centralisée | 74 |
| Figure 15 : Calendrier de revue du dossier d'AMM (A : Evaluation standard – B : Evaluation accélérée) (54) | 77 |
| Figure 16 : Arbre décisionnel pour la classification des mesures post-AMM (49) | 81 |
| Figure 17 : Processus réglementaires associés à la mise sur le marché des thérapies géniques dans l'UE (54) | 87 |

Liste des Tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Médicaments de thérapie génique approuvés dans l'UE en 2019 (11)..... | 14 |
| Tableau 2 : Caractéristiques des virus utilisés en thérapie génique (31) | 33 |
| Tableau 3 : Conseils scientifiques siégeant à l'EMA (46)..... | 47 |
| Tableau 4 : Comparaison entre les procédures actuelle et future de demande d'autorisation d'essai clinique dans l'UE (51,57) | 55 |
| Tableau 5 : Désignations orphelines de Kymriah® et Yescarta® (75–79)..... | 69 |
| Tableau 6 : Schéma réglementaire du développement de Kymriah® et Yescarta® (17,19) | 88 |

Liste des Annexes

| | |
|---|-----|
| Annexe 1 : Liste des essais cliniques avec Yescarta® (19) | 101 |
| Annexe 2 : Liste des essais cliniques avec Kymriah® (17) | 102 |
| Annexe 3 : Comparaison des schémas de développement d'un médicament classique (A) et d'un ATMP (B) (54) | 103 |
| Annexe 4 : Mesures post-autorisation pour Kymriah® (17)..... | 104 |
| Annexe 5 : Mesures post-autorisation pour Yescarta® (19)..... | 104 |
| Annexe 6 : Plan d'Investigation Pédiatrique pour Yescarta® | 105 |
| Annexe 7 : Plan d'Investigation Pédiatrique pour Kymriah® (98)..... | 106 |

Introduction

Le XX^{ème} siècle a vu régner la chimie de synthèse sur le monde de la pharmacie. En parallèle des nombreuses découvertes scientifiques, l'industrie pharmaceutique n'a cessé de croître et développer des molécules dans différentes classes thérapeutiques. Les médicaments synthétisés à cette époque sont généralement destinés à traiter des maladies affectant une large population, et font abstraction des éventuelles disparités interindividuelles au sein d'une même pathologie. Ces médicaments, dont le mécanisme d'action et l'efficacité sont généralement bien connus aujourd'hui, représentent la majorité des prescriptions médicales.

La domination de la chimie a pourtant peu à peu cédé du terrain, laissant place à partir des années 1980 aux médicaments issus des biotechnologies. Faisant appel au vivant pour synthétiser des composés organiques, ce type de thérapie est plus spécifique. Elle nécessite par conséquent des connaissances scientifiques approfondies pour identifier les cibles thérapeutiques appropriées. L'émergence des médicaments de biotechnologie est une prémisses au développement de la médecine de précision.

Les progrès majeurs du génie génétique à la fin du XX^{ème} siècle, qui ont abouti au séquençage complet du génome humain en 2003, ont permis de découvrir les origines génétiques de nombreuses pathologies. La compréhension des altérations du génome, qu'elles soient innées ou acquises, a conduit à l'émergence de nouvelles solutions thérapeutiques. Ainsi, la thérapie génique consiste à intégrer une séquence d'Acide Désoxyribo Nucléique (ADN) au génome humain afin de moduler son expression. Cette technique permet de remédier à un déficit génétique ou de modifier les fonctions intrinsèques de la cellule. L'utilisation de la thérapie génique est très spécifique et les médicaments développés s'adressent généralement à un nombre réduit de patients, pour lesquels aucun traitement existant n'est adapté.

Le recours à la thérapie génique implique le rôle d'un transgène en tant que principe actif, on parle alors de gène-médicament. L'apparition d'une telle technologie suscite un intérêt croissant de la part des laboratoires pharmaceutiques et marque une rupture avec les médicaments utilisés traditionnellement, ce qui soulève de nombreuses questions. Conformément à la législation, une séquence d'ADN peut-elle être considérée comme un médicament ? Si tel est le cas, comment répondre aux requis réglementaires imposés pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament ? Comment la manipulation d'éléments vivants et les modifications génétiques sont-elles encadrées ?

Pour répondre à ces questions, nous prendrons l'exemple de deux médicaments de thérapie génique récemment approuvés dans l'Union Européenne : Kymriah® et Yescarta®. Il s'agit de cellules T à récepteur antigénique chimérique indiquées dans le traitement de cancers hématologiques. Dans une première partie, nous montrerons l'intérêt thérapeutique de ces médicaments en décrivant leur mécanisme d'action dans les pathologies ciblées et détaillerons les étapes de leur conception. Dans une deuxième partie, nous étudierons les requis réglementaires européens depuis le développement jusqu'à la commercialisation, en passant en revue les outils d'accompagnement et les procédures d'accélération de l'accès au marché mis à disposition pour les thérapies innovantes.

PARTIE I : Intérêts thérapeutiques des *CAR-T cells*

1. Généralités sur la thérapie génique

Le recours à la génétique dans diverses aires thérapeutiques suscite un intérêt majeur depuis plusieurs décennies. En modifiant ou intégrant dans le génome humain des séquences d'ADN spécifiques, les chercheurs ont développé des médicaments indiqués dans de nombreuses pathologies jusque-là incurables avec les traitements existants. Bien que prometteurs, seuls un petit nombre de médicaments de thérapie génique ont achevé leur développement et sont commercialisés à ce jour. L'accroissement des connaissances dans ce domaine encourage tout de même les laboratoires pharmaceutiques à mener des essais cliniques impliquant ces médicaments, qui conduiront dans les années à venir à la mise sur le marché de nouveaux produits issus de thérapie génique.

1.1. Définition

La thérapie génique consiste à utiliser des gènes en tant que médicaments. Elle se traduit par l'introduction de matériel génétique, c'est-à-dire d'un fragment d'ADN ayant un intérêt thérapeutique dans une pathologie ciblée, à l'intérieur de cellules ou tissus humains. Pour ce faire, le gène d'intérêt est isolé et intégré dans un vecteur, le plus souvent un virus inactivé, qui délivre le gène médicament dans le noyau des cellules visées. Ce procédé permet de remplacer un gène défaillant ou d'introduire un nouveau gène codant pour une protéine spécifique capable de modifier les fonctions de la cellule et ainsi agir favorablement face à une condition clinique. L'intérêt majeur de la thérapie génique réside dans l'administration unique du traitement. Une fois le gène inséré, il sera répliqué au même titre que l'ADN endogène lors de la division cellulaire et sera ainsi transmis aux cellules filles qui produiront à nouveau la protéine recherchée et ainsi de suite (1).

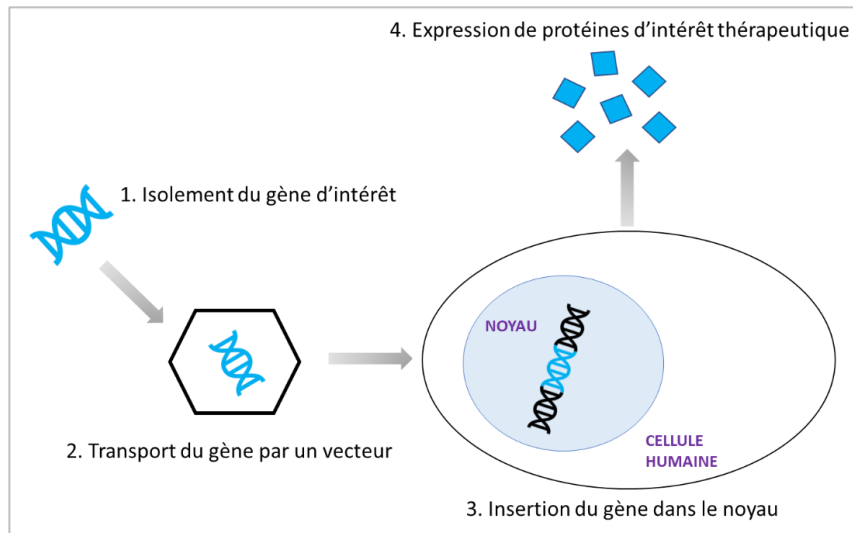


Figure 1 : Principe de la thérapie génique

Initialement dédié au traitement de pathologies génétiques résultant de la défaillance d'un seul gène, le champ d'action des thérapies géniques s'est peu à peu élargi. Il concerne désormais le traitement de nombreuses maladies génétiques, de cancers et de certaines infections virales telles que le VIH (2).

Parmi les médicaments de thérapie génique, les cellules T à récepteur antigénique chimérique (en anglais *CAR-T cells*) ont récemment fait leurs preuves. La technologie de ces médicaments est d'autant plus innovante qu'elle combine la thérapie cellulaire et la thérapie génique. Ce sont des lymphocytes T extraits du sang du patient auxquels a été intégrée une séquence d'ADN codant pour un récepteur antigénique. Ce récepteur synthétique est ainsi capable de reprogrammer les fonctions et spécificités de la cellule transfectée. D'une part via son domaine extra-cellulaire antigénique ciblant spécifiquement un antigène d'intérêt, et d'autre part via son domaine intra-cellulaire capable de médier la signalisation, et donc moduler la réponse et la persistance cellulaires. Les lymphocytes T ainsi modifiés sont réadministrés au patient pour exercer leur pouvoir thérapeutique. Par l'intégration d'un gène recombinant, cette thérapie innovante stimule ou corrige les propriétés du système immunitaire pour combattre la pathologie maligne.

1.2. La thérapie génique de 1960 à nos jours

L'origine de la thérapie génique repose sur la connaissance approfondie de la génétique à la fois chez les eucaryotes, les procaryotes et les virus. Les premières découvertes ont eu lieu dès

la fin du XIX^{ème} siècle et ont mené au milieu du XX^{ème} siècle à l'identification de l'ADN en tant que matériel génétique et à la mise au jour des grands mécanismes de la génétique. Oswald Avery a notamment observé en 1944 que des segments de gènes pouvaient être transférés dans l'ADN de bactéries et ainsi conduire à un organisme génétiquement modifié : c'est le principe de la transduction, c'est-à-dire le transfert de matériel génétique d'un organisme vers un autre (3).

En 1961, Walaw Szybalski réalise le premier transfert génétique vers des cellules humaines et émet l'hypothèse que les gènes sont transférés via l'intermédiaire d'un virus. Quelques années plus tard, Stanfield Rogers et Peter Pfuderer démontrent cette preuve de concept en transduisant le virus de la mosaïque du tabac préalablement modifié à des plants de tabac. L'étude se révèle efficace et pousse les deux chercheurs à mener un essai de thérapie génique chez l'homme. Ils utilisent le virus du papillomavirus pour intégrer le gène de l'arginase dans le génome de deux patientes souffrant d'hyperargininémie congénitale. Cet essai s'est malheureusement révélé inefficace car l'ARN viral ne codait finalement pas pour la séquence génique recherchée et n'a par conséquent eu aucune répercussion clinique (4).

Dans les années 1970, Theodore Friedman et Richard Roblin identifient le potentiel intérêt de l'incorporation de matériel génétique dans l'ADN de cellules humaines pour traiter des maladies héréditaires monogéniques. L'insertion du gène défaillant via l'intermédiaire d'un rétrovirus dans le noyau de cellules à longue durée de vie pourrait avoir un impact clinique curatif durable (5). En revanche, les deux chercheurs s'opposent ouvertement à la poursuite du développement de la thérapie génique impliquant des humains dans une publication datée de 1972. Ils estiment que de tels essais ne peuvent être menés chez l'homme pour trois motifs : la compréhension des processus de régulation et recombinaison géniques dans les cellules humaines est insuffisante, la connaissance du lien de cause à effet entre le déficit moléculaire et la pathologie génétique est rudimentaire, et enfin l'information concernant les effets adverses à court et à long terme sont inconnus. Pour ces raisons, ils réclament que le développement et l'application clinique de ces nouvelles thérapies soient encadrés pour pouvoir à terme apporter un bénéfice thérapeutique aux patients (6).

Quelques années plus tard, Martin Cline a défrayé la chronique en initiant sans autorisation préalable un essai clinique utilisant un virus à ADN recombinant, c'est-à-dire auquel on a ajouté une séquence génétique d'intérêt. Il cherchait à montrer l'intérêt de cette technique chez des patients atteints de β -thalassémie, une maladie génétique liée à la mutation du gène de la β -

globine, qui se manifeste par une sévère anémie. En insérant ce gène dans des cellules souches issues de la moelle osseuse, Martin Cline a démontré le succès de l'utilisation d'un vecteur viral à ADN recombinant, bien qu'interdit par les comités d'éthique des hôpitaux où ont eu lieu les essais (7).

En 1989, Steven Rosenberg obtient l'autorisation de réaliser la première étude clinique impliquant l'insertion d'un gène extrinsèque au génome humain pour traiter des patients atteints de mélanome métastatique. Après avoir extrait des lymphocytes capables d'infiltrer la tumeur, il transfère dans le noyau de ceux-ci le gène codant pour le facteur de nécrose des tumeurs (TNF) en utilisant un rétrovirus comme vecteur. Il réinjecte ensuite les cellules modifiées *ex vivo* aux patients et démontre que la tumeur ne s'est pas davantage développée au niveau du site d'injection. Bien que les patients traités aient subi une ablation de la tumeur trois semaines après l'injection et que par conséquent les effets à long terme n'aient pu être évalués, les résultats de cet essai se sont révélés encourageants et prometteurs (4).

Les années 1990 ont ensuite vu grandir le nombre d'essais cliniques de thérapie génique. Les techniques *in vivo* et *ex vivo* d'insertion des gènes ont été mises au point et la compréhension des conséquences métaboliques de cette nouvelle technologie améliorée. Cependant, les études menées n'ont pas toujours été efficaces et de nombreux cas de pharmacovigilance ont été reportés, tels que des génotoxicités, la destruction auto-immune des cellules génétiquement modifiées, des réactions liées aux vecteurs viraux (notamment leucémies).

Dans le même temps, l'accroissement des connaissances scientifiques a permis de réaliser les premières expériences de recombinaison d'un récepteur antigénique. Steven Rosenberg et Zelig Eshhar ont mis au point un récepteur chimérique dirigé vers le mélanome humain. La réponse antitumorale s'est avérée minime, et il a fallu une vingtaine d'années aux chercheurs pour perfectionner le complexe protéique du récepteur antigénique capable de déclencher une réponse thérapeutique suffisante.

Malheureusement, l'engouement pour ces thérapies innovantes a été freiné en 1999 à la suite de la mort tragique de Jesse Gelsinger. Le système immunitaire du jeune homme impliqué dans une étude clinique a immédiatement réagi après l'administration du vecteur viral et il est décédé quatre jours plus tard des défaillances irréversibles de plusieurs organes. Cet accident lié directement au virus utilisé a conduit au développement dans les années 2000 de nouveaux vecteurs plus efficaces et plus sûrs, permettant aussi de cibler un plus large panel de pathologies (4).

En 2003, la Chine est le premier pays à autoriser la mise sur le marché d'un médicament de thérapie génique. Gendicine® est un adénovirus recombinant mis au point pour exprimer la protéine p53 chez des patients cancéreux dont le gène est muté. Ce produit a la particularité d'avoir été approuvé par les autorités chinoises sans mener d'étude de phase III lors du développement.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a approuvé à son tour la première thérapie génique en 2012, avec la mise sur le marché de Glybera®, indiqué dans le traitement du syndrome monogénique héréditaire de déficit en lipoprotéine lipase. Bien que cette arrivée sur le marché européen ait été une petite révolution dans le milieu médical, le médicament a été retiré en 2017 pour des raisons commerciales. Il était en effet indiqué dans une maladie ultra-rare touchant un patient sur un million (8).

1.3. La thérapie génique en Europe en 2019

Au vu des résultats cliniques encourageants, l'intérêt pour les thérapies géniques est grandissant. Les laboratoires pharmaceutiques se tournent vers cette technologie prometteuse et soutiennent de plus en plus les projets de recherche académique. Ils y voient le moyen de cibler des conditions jusque-là incurables ou de proposer de nouvelles lignes de traitement pour les patients résistant aux thérapies actuelles.

1.3.1. Études cliniques en cours

Aujourd'hui, environ 700 essais cliniques de thérapie génique sont en cours à travers le monde. Plus de la moitié ont lieu aux Etats-Unis alors qu'on en compte une trentaine en France (8). En 2017, la majorité de ces études (65 %) visaient à traiter des patients atteints de cancers via différentes stratégies : insertion d'un gène suppresseur de tumeur (par exemple le gène p53), immunothérapie, virothérapie oncolytique (virus doté de propriétés lytiques dirigé vers les cellules tumorales), gène codant pour une enzyme délivrée via une prodrogue... Les organes visés sont variés, comprenant entre autres les poumons, la peau, le système nerveux et les composants hématologiques.

Les maladies monogéniques héréditaires sont également la cible d'essais cliniques de thérapie génique. Le transfert stable du gène fonctionnel défaillant vers le noyau de cellules souches

permet de corriger à long terme le dysfonctionnement résultant de ce déficit. Cette technique est par exemple utilisée pour traiter la β -thalassémie, la dystrophie musculaire de Duchenne ou encore l'hémophilie. Par ailleurs deux autres aires thérapeutiques, la cardiologie et l'infectiologie, sont mises à l'essai. La première met essentiellement en œuvre l'angiogenèse thérapeutique dans le but d'augmenter le flux sanguin vers les tissus ischémiques. Pour la seconde, les infections par le VIH font l'objet de la majorité des études. Enfin, l'efficacité des médicaments issus du génie génétique est aussi testée dans d'autres indications telles que les maladies neurologiques, oculaires ou inflammatoires (9).

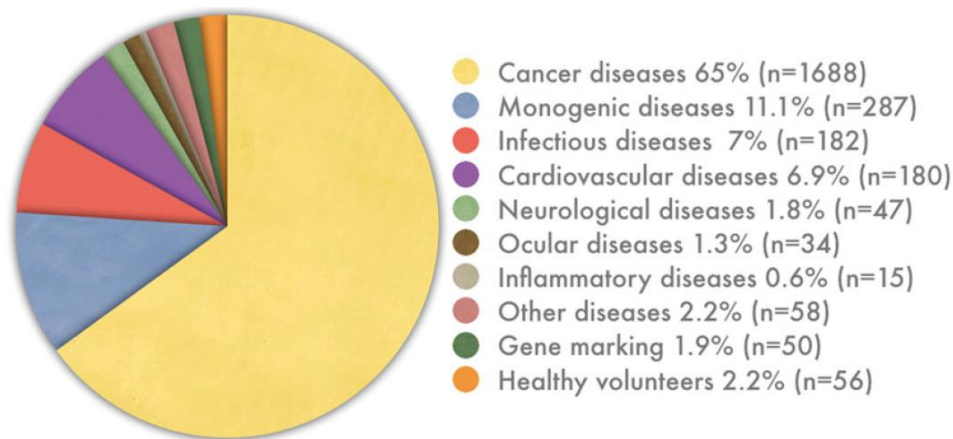


Figure 2 : Indications étudiées dans les essais cliniques de thérapie génique (9)

Concernant les *CAR-T cells*, plus de 200 études cliniques ont été conduites dans le monde depuis la fin des années 1990, avec une percée majeure ces dix dernières années dans le traitement des cancers hématologiques. Cependant, la répartition géographique des essais est inégale, puisque 90% d'entre eux ont lieu aux Etats-Unis et en Chine, contre moins de 10% en Europe, se concentrant au Royaume-Uni, en Allemagne et en France. Précisons par ailleurs que tous ces programmes cliniques n'ont pas été concluants et qu'un certain nombre ont échoué à cause d'effets indésirables sévères, voire létaux (10).

Soulignons cependant que la plupart des essais cliniques de thérapie génique sont à un stade de développement précoce. Ce sont des études de phase I ou I/II qui sont en premier lieu dédiées à évaluer la sécurité des traitements testés. Les essais de phase III, qui ont pour but de mesurer l'efficacité du médicament par rapport à un traitement de référence ou un placebo, représentent moins de 4% des études cliniques en cours (9).

1.3.2. Médicaments de thérapie génique sur le marché européen

À ce jour, quatre produits de thérapie génique sont commercialisés dans l'Union Européenne (UE) dont trois sont indiqués en oncologie. Utilisant différents procédés, tous ces produits font appel à des vecteurs viraux recombinants pour introduire la séquence génique d'intérêt dans les cellules cibles.

Tableau 1 : Médicaments de thérapie génique approuvés dans l'UE en 2019 (11)

| Produit | Description | Indication | Année | Laboratoire |
|--|--|--|-------|--------------------------|
| Luxturna® Voretigene Neparvovec | Adénovirus contenant une séquence humaine du gène RPE65 | Dystrophie rétinale causée par la mutation du gène RPE65 | 2018 | Spark Therapeutics |
| Kymriah® Tisagenlecleucel | Cellules T autologues codant pour le récepteur anti-CD19 | Leucémie aiguë lymphoblastique, Lymphome diffus à grandes cellules B | 2018 | Novartis Pharmaceuticals |
| Yescarta® Axicabtagene ciloleucel | Cellules T autologues codant pour le récepteur anti-CD19 | Lymphome diffus à grandes cellules B, Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B | 2018 | Kite Pharma |
| Imlygic® Talimogene laherparepvec | Virus herpès simplex affaibli | Mélanome non résecable | 2015 | BioVex |

Imlygic® a été la première thérapie virale oncolytique approuvée par les Autorités de Santé. Elle consiste en un virus atténué recombinant comprenant une séquence d'ADN codant pour le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages. Cette glycoprotéine promeut la réponse antitumorale médiée par les cellules T et par conséquent la lyse des cellules cancéreuses. Ce médicament est injecté directement dans la tumeur, c'est-à-dire par voie sous-cutanée là où se trouve le mélanome (12).

Quant à Luxturna[®], ce vecteur viral contenant le gène humain *RPE65*, il est indiqué dans le traitement des dystrophies rétinales liées au déficit héréditaire du gène. L'insertion par voie oculaire de la séquence viable du gène induit la production de l'enzyme RPE65 essentielle dans le cycle de la vision et rétablit ainsi l'acuité visuelle (13).

Ces deux médicaments, bien qu'ils ciblent des organes et pathologies différents, sont tous deux conçus *in vitro* et injectés directement dans l'organe cible du patient.

A l'inverse, pour Kymriah[®] et Yescarta[®], le transgène a la particularité d'être intégré aux cellules du patient *ex vivo*. Les lymphocytes T autologues ainsi modifiés sont reperfusés au patient pour exercer leur activité thérapeutique : dotés d'un gène capable d'exprimer à leur surface des récepteurs antigéniques, ils ciblent spécifiquement les cellules B. Ces deux médicaments ayant un mécanisme d'action similaire sont indiqués dans le traitement des cancers hématologiques impliquant un dysfonctionnement de la lignée cellulaire B.

Les médicaments issus de thérapie génique sont aujourd'hui au cœur de la recherche médicale et sont porteurs de grands espoirs dans le traitement de maladies jusque-là incurables. Cette classe médicamenteuse est extrêmement diverse par sa nature et son mode d'action, et cible des pathologies très variées. Dorénavant, nous nous intéresserons aux spécificités thérapeutiques et pharmacologiques des *CAR-T cells* commercialisées sur le marché européen : Kymriah[®] et Yescarta[®].

2. Pathologies ciblées par les *CAR-T cells*

Kymriah[®] et Yescarta[®] ciblent des pathologies associées au dysfonctionnement de la lignée cellulaire lymphoïde. Dans la leucémie lymphoblastique aiguë, le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, les lymphocytes B ou leurs précurseurs prolifèrent de façon excessive suite à des mutations génétiques. Ces deux médicaments sont indiqués en dernière ligne de traitement dans les formes réfractaires ou la rechute de ces pathologies cancéreuses.

2.1. Leucémie aiguë lymphoblastique

Kymriah® est indiqué chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus (14).

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une pathologie affectant les lymphocytes B. Ce type de cancer est dû à une mutation génétique des cellules souches entraînant la prolifération des blastes lymphoïdes, cellules précurseurs des lymphocytes B et T. La concentration sanguine de ces cellules non différenciées est alors anormalement élevée.

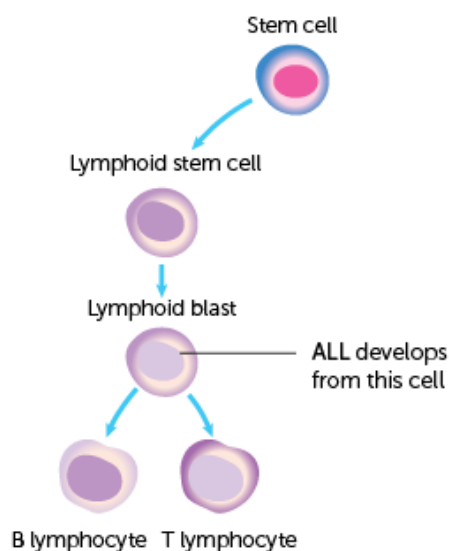


Figure 3 : La lignée cellulaire lymphoïde (15)

2.1.1. Epidémiologie

La LAL est une maladie rare avec 1,28 cas pour 100 000 individus en Europe. Elle touche essentiellement les enfants, avec 60% des cas recensés et un pic d'incidence entre 2 et 5 ans. C'est le type de cancer le plus fréquent dans la population pédiatrique. L'incidence de cette pathologie est bimodale, puisqu'elle touche également les adultes de plus de 60 ans. La progression de la maladie est extrêmement rapide et peut être fatale en quelques semaines ou mois. Le taux de survie a nettement progressé chez les enfants grâce aux traitements actuels, passant de 10% dans les années 1970 à plus de 80% aujourd'hui, mais reste élevé chez les très jeunes enfants (50%) et les adultes (35%).

2.1.2. Causes

La prolifération anormale des cellules B non différenciées est liée à des altérations génétiques. Les chercheurs ont identifié la mutation de gènes codant pour les régulateurs de la transcription des cellules lymphoïdes. Les facteurs de régulation étant enrayés, la cellule continue de se diviser alors qu'une cellule saine serait en apoptose. Les raisons de cette mutation n'ont pas été clairement identifiées mais pourraient être attribuées à des facteurs environnementaux, tels que l'exposition à des radiations ou un traitement antérieur par chimiothérapie, ou bien à des facteurs génétiques, les individus porteurs du chromosome de Philadelphie (anomalie chromosomique acquise des cellules hématopoïétiques) étant plus à risque de développer une LAL.

2.1.3. Symptômes

Le nombre de cellules blastiques étant élevé, cela entraîne une diminution de la concentration sanguine en globules rouges et plaquettes. Par conséquent, le patient souffre des symptômes de l'anémie (fatigue, pâleur, essoufflement) et d'un risque accru de saignement. Par ailleurs, les blastes n'ont pas les mêmes fonctions immunitaires que les lymphocytes matures, le risque infectieux est donc plus élevé. Enfin, les ganglions lymphatiques sont hypertrophiés et les os et articulations peuvent être douloureux. La LAL se complique par l'infiltration des cellules leucémiques dans les organes, notamment le système nerveux central.

2.1.4. Diagnostic

Pour poser le diagnostic, on pratique généralement une formulation sanguine complète. C'est une analyse qualitative et quantitative des cellules sanguines (lymphocytes, globules rouges et plaquettes) qui permet de repérer les cellules anormales. Une ponction de la moelle osseuse peut également être envisagée pour déceler les cellules leucémiques.

2.1.5. Traitements existants

Pour traiter la LAL, les médecins ont recours à la chimiothérapie, associant classiquement des corticostéroïdes, une anthracycline (agent intercalant) et de la vincristine (inhibiteur de la

polymérisation du fuseau mitotique). Les patients porteurs du chromosome de Philadelphie peuvent également être traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase (posatinib, dasatinib). Pour les adultes réfractaires ou en rechute, des anticorps monoclonaux (blinatumomab et inotuzumab) peuvent être prescrits. Enfin, la greffe de cellules souches offre la plus grande chance de rémission lorsqu'un donneur compatible est disponible. Malgré ces traitements, les chances de rémission chez les patients en rechute ayant déjà subi une greffe de cellules souches sont faibles (15–18).

2.2. Lymphome diffus à grandes cellules B

Kymriah[®] et Yescarta[®] sont indiqués pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique (17,19).

Le LDGCB est un groupe hétérogène de cancers liés à la prolifération et la différenciation anormale des cellules B matures. Leur croissance rapide résulte en une ou plusieurs masses néoplasiques prenant généralement source dans le réseau lymphatique puis infiltrant les organes et tissus. La localisation de la tumeur et les facteurs moléculaires variables rendent cette maladie très disparate.

Précisons que le lymphome folliculaire est considéré, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, comme un sous-type de lymphome diffus à grandes cellules B. Se développant lentement, les cellules tumorales sont localisées dans le système lymphatique et se regroupent en follicules, d'où le nom de la pathologie. Les études cliniques de Kymriah[®] et Yescarta[®] ont inclus des patients souffrant de ce sous-type de lymphome ; mais pour éviter toute redondance, le lymphome folliculaire n'est pas mentionné dans l'indication du médicament (19).

2.2.1. Epidémiologie

Bien que ce soit une maladie rare (3,44 cas / 100 000 individus en Europe en 2014), le LDGCB est le type le plus fréquent de lymphome. La probabilité d'être touché par cette pathologie augmente avec l'âge, avec un pic d'incidence autour de 70 ans. La survie à 5 ans est estimée à 60% chez les patients traités, alors que les patients non traités survivent moins d'un an.

2.2.2. Causes

Bien que l'étiologie du LDGCB soit inconnue, l'immunosuppression (maladie auto-immune, iatrogénie) ou l'exposition à des radiations ou substances chimiques peuvent être attribuées à la survenue de la maladie. Certains sous-types sont également associés au virus d'Epstein-Barr, un analogue du facteur de nécrose tumorale TNF. Ces facteurs de risque génèrent des mutations génétiques responsables de la dérégulation de la prolifération cellulaire : activation des gènes oncogènes (BCL2, BCL6, MYC), inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs (p53, INK4) et inactivation des facteurs de transcription (OCT1, OCT2). En conséquence, les cellules B prolifèrent anormalement dans l'organisme.

2.2.3. Symptômes

Les symptômes associés au LDGCB sont très hétérogènes puisqu'ils dépendent du site infiltré et du stade de progression de la maladie. En premier lieu les ganglions lymphatiques sont dilatés et douloureux. Ensuite les symptômes diffèrent selon les organes et tissus touchés (os, encéphale, moelle épinière, testicules, tube digestif, peau). Des éléments associés aux cellules B, telles que la fièvre, les sueurs nocturnes ou la perte de poids sont également fréquents.

2.2.4. Diagnostic

Une excision chirurgicale de la tumeur ou des ganglions lymphatiques est nécessaire pour diagnostiquer le LDGCB. Une analyse morphologique des cellules malignes est pratiquée sur l'échantillon extrait, ainsi qu'une investigation moléculaire et phénotypique pour identifier le traitement le plus adapté aux caractéristiques de la tumeur.

2.2.5. Traitements existants

La première ligne de traitement standard consiste en une chimiothérapie combinée comprenant : cyclophosphamide (agent alkylant), vincristine (inhibiteur de la polymérisation du fuseau mitotique), anthracycline (agent intercalant), corticostéroïde et éventuellement rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20). Malheureusement, les résultats à long terme de cette association médicamenteuse sont insuffisants chez 30 à 50% des patients. La greffe de

cellules souches autologues est la seconde option thérapeutique envisageable. Cependant, la moitié des patients ne sont pas éligibles à cause de leur âge ou de comorbidités et parmi ceux bénéficiant d'une greffe, 60% rechutent à la suite de l'intervention (17,20,21).

2.3. Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

Yescarta® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique (19).

Cette pathologie est un type de LDGCB à évolution rapide et agressive. Elle prend naissance dans le thymus ou les ganglions lymphatiques du médiastin (région située dans le thorax qui sépare les poumons et comprend le cœur, l'œsophage et la trachée). L'extension de la tumeur thoracique peut être associée à une sclérose des tissus environnants.

2.3.1. Epidémiologie

Le LMPGCB représente 6% des LDGCB. Ce type de lymphome touche majoritairement des patients âgés de 30 à 40 ans, avec une incidence plus forte chez les femmes. En 2016, le taux de survie à 5 ans était de 85% chez les moins de 60 ans.

2.3.2. Causes

Comme pour le LDGCB, aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié. Néanmoins, des éléments génétiques et environnementaux sont mis en cause dans le processus de mutation des gènes de régulation de la transcription : la co-expression de gènes oncogènes (BCL6) et de facteurs de transcription (IRF4) conduit à la prolifération anormale des cellules malignes.

2.3.3. Symptômes

Les symptômes associés aux cellules B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) sont retrouvés dans cette pathologie. En plus, la présence d'une masse volumineuse dans le thorax provoque toux, essoufflement, douleur thoracique, voire un syndrome de compression de la veine cave

supérieure qui se manifeste par des maux de tête, des étourdissements, un évanouissement et une enflure ou une rougeur de la face, du cou et de la partie supérieure des bras.

2.3.4. Diagnostic

La présence d'une masse médiastinale antérieure constitue le principal argument clinique dans le diagnostic du LMPGCB. Une biopsie de la masse tumorale ou des ganglions lymphatiques pour l'investigation histopathologique, immunophénotypique et génétique des cellules cancéreuses est indispensable à la confirmation du diagnostic.

2.3.5. Traitements existants

Comme pour le LDGCB, cyclophosphamide, vincristine, anthracycline, corticostéroïde et éventuellement rituximab sont indiqués en première ligne de traitement. Malgré cette multithérapie, une progression continue de la maladie est encore observée chez la plupart des patients. Suite à la chimiothérapie, il est également possible de pratiquer une radiothérapie ciblée sur la masse thoracique. Enfin, pour les patients éligibles, une greffe de cellules souches est envisagée en dernier recours, mais les bénéfices de cette intervention sont bien souvent limités (19,21–23).

Bien qu'exprimées sous différentes formes cliniques, ces pathologies cancéreuses sont associées à des mutations de la même lignée cellulaire. Le développement d'un médicament dirigé spécifiquement contre celle-ci s'est donc imposé et s'est traduit sous la forme de *CAR-T cells*.

3. Mécanisme d'action des *CAR-T cells*

Les *CAR-T cells* sont des lymphocytes T ayant subi des manipulations génétiques pour exprimer un récepteur capable de cibler spécifiquement les cellules malignes dans les leucémies et lymphomes précédemment décrits. En administrant ces cellules modifiées *ex vivo*, on fait appel aux fonctions du système immunitaire pour éliminer la tumeur.

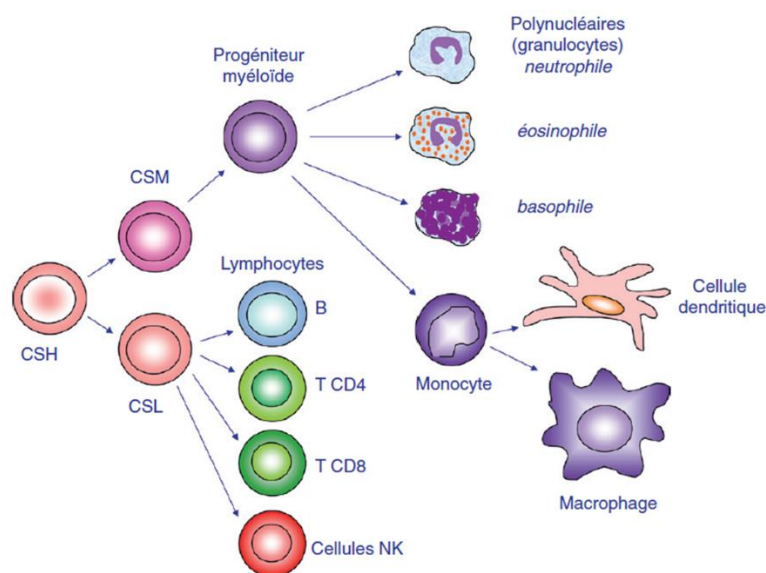
3.1. Organisation du système immunitaire

3.1.1. Les acteurs du système immunitaire

Le système immunitaire est doté d'une large gamme de cellules ayant acquis des propriétés spécifiques pour lutter contre les éléments pathogènes ayant infiltré l'organisme. Les cellules de l'immunité ont toutes la même origine : elles proviennent des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse.

Ces cellules progénitrices totipotentes prolifèrent et se différencient lors de la leucopoïèse en trois lignées distinctes (Figure 4) :

- La lignée lymphoïde ;
- La lignée myéloïde, elle-même divisée en lignée monocyttaire et granulocytaire.



Leucopoïèse.

À partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) totipotente (qui peut également donner naissance aux globules rouges ou aux plaquettes) sont générées des Cellules Souches Lymphoïdes (CSL) et des Cellules Souches Myéloïdes (CSM). Les premières donnent naissance aux lymphocytes B, aux lymphocytes T CD4 ou CD8 et aux cellules NK. Les secondes sont à l'origine des trois types de granulocytes : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, ainsi qu'aux monocytes qui se différencient par la suite en cellules dendritiques ou en macrophages.

Figure 4 : Différenciation des cellules de l'immunité (24)

Les polynucléaires (éosinophiles, neutrophiles, basophiles), les monocytes (cellules dendritiques, macrophages) et les cellules *Natural Killer* (NK) sont impliqués dans l'immunité innée, c'est-à-dire les mécanismes de reconnaissance et d'élimination non spécifiques. Ce type de réaction immunitaire se met en place instantanément, dès la reconnaissance des PAMPs

(*Pathogen Associated Molecular Patterns*), une structure moléculaire commune à de nombreux pathogènes. Précisons que les acteurs de l'immunité innée ne sont pas inducteurs de mémoire. Par conséquent, la réponse lors d'une seconde rencontre avec le pathogène ne sera ni plus rapide ni plus efficace que la première (25).

A l'inverse, les cellules de la lignée lymphoïde, à l'exception des cellules NK, sont extrêmement spécifiques et interviennent dans l'immunité acquise (ou adaptative). Lors d'une infection, la réponse lymphocytaire intervient après un certain temps de latence pendant lequel les cellules ayant reconnu le pathogène sont activées. Néanmoins, l'immunité adaptative se révèle d'autant plus rapide et efficace lors d'une seconde rencontre avec l'élément pathogène grâce aux lymphocytes mémoire. Ces deux types de réponses sont complémentaires et les cellules impliquées dans chacune d'elles travaillent conjointement à l'élimination du pathogène. Dans le cadre des *CAR-T cells*, nous nous limiterons à l'étude du système immunitaire adaptatif et plus particulièrement des lymphocytes T (24).

3.1.2. La réponse immunitaire adaptative

Les organes lymphoïdes primaires sont le lieu de maturation des lymphocytes. Les cellules souches lymphoïdes résidant dans la moelle osseuse se différencient en lymphocytes B, alors que celles migrant vers le thymus donneront naissance à des lymphocytes T. Dans ces deux organes, les progéniteurs lymphoïdes acquièrent deux types de récepteurs à leur surface (Figure 5) :

- L'un attribué à la lignée cellulaire : CD19 pour les lymphocytes B et CD3 pour les lymphocytes T. Ce récepteur caractéristique est retrouvé à la surface de tous les lymphocytes.
- L'autre propre à chaque cellule : BCR (*B-cell receptor*) et TCR (*T-cell receptor*). Ces récepteurs sont constitués de deux chaînes polypeptidiques α et β liées par un pont disulfure. Chacune de ces chaînes est composée d'un domaine constant (C-terminal) et d'un domaine variable (N-terminal). Le second sert à la reconnaissance et la liaison de l'antigène. La composition de ce fragment variable extracellulaire est différente pour chaque lymphocyte, rendant sa spécificité unique. Un même récepteur se compte par milliers à la surface cellulaire et sa diversité (plusieurs millions de molécules différentes dans l'organisme) résulte des

recombinaisons génétiques somatiques qui permettent de couvrir toutes les possibilités antigéniques.

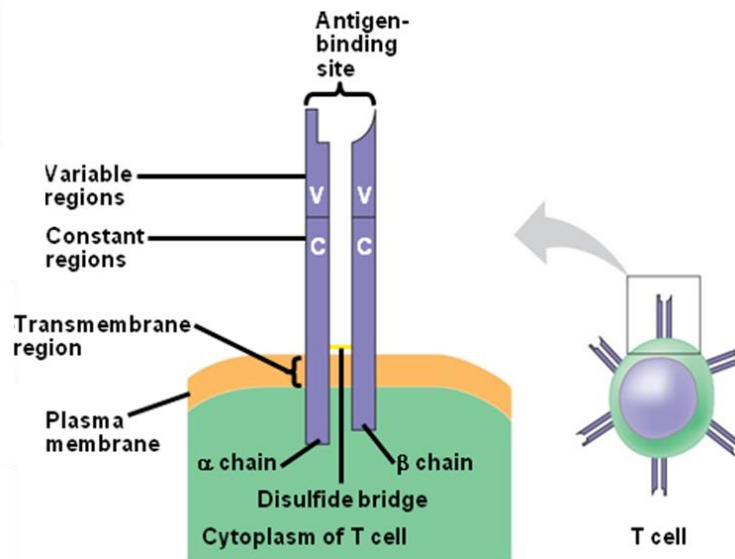


Figure 5 : Structure du TCR (26)

L'acquisition des récepteurs constitue la première étape de maturation des lymphocytes, qui sont encore inactifs à ce stade de développement (24).

3.1.3. Mécanisme d'action des lymphocytes T

Après cette étape de maturation initiale, les lymphocytes naïfs migrent vers les organes lymphoïdes secondaires, que sont entre autres la rate et les ganglions lymphatiques. C'est dans ces organes qu'a lieu la rencontre entre les cellules immunitaires et les antigènes. La reconnaissance spécifique d'un antigène par le TCR entraîne l'activation du lymphocyte. Précisons que pour être reconnu, l'antigène peptidique doit être apporté par une cellule présentatrice d'antigène auprès du TCR, faisant appel au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Lorsque le TCR reconnaît la structure moléculaire antigénique appelée épitope, une cascade d'interactions moléculaires a lieu dans la cellule. Tout d'abord, un signal d'activation déclenche la phosphorylation des chaînes CD3 associées au TCR. Ensuite, un signal de costimulation nécessaire à l'activation complète du lymphocyte T est généré via l'interaction du récepteur CD28 avec la cellule présentatrice d'antigène (Figure 6).

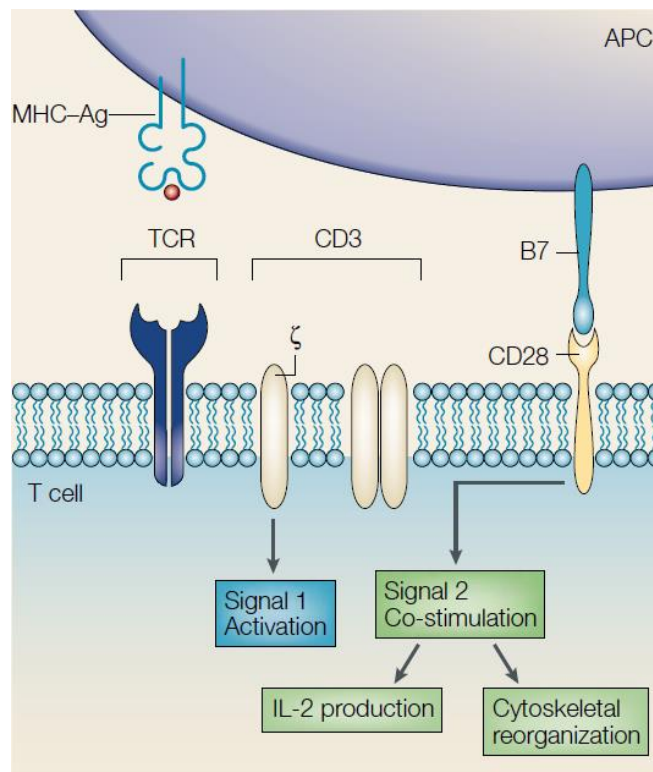


Figure 6 : Mécanisme d'activation des lymphocytes T (27)

L'activation de la cellule conduit à son expansion clonale et sa différenciation en lymphocyte effecteur qui provoque une réponse immunitaire spécifique de l'antigène rencontré. Deux types de lymphocytes T sont mis en jeu pour éliminer l'agent porteur de cet antigène :

- Les lymphocytes T CD4 se différencient en lymphocytes auxiliaires qui sécrètent des cytokines. Ces substances activent les macrophages et les lymphocytes B et T, et déclenchent l'inflammation.
- Les lymphocytes T CD8 se différencient en lymphocytes cytotoxiques. En libérant des granules cytotoxiques (perforine et granzyme), ils sont capables de détruire l'agent pathogène porteur de l'antigène reconnu.

Une fois le pathogène éliminé, les cellules de l'immunité adaptative entrent en apoptose. Cependant, des lymphocytes mémoire continuent de circuler dans le sang et permettront à l'organisme de mettre en place une réaction immunitaire plus rapide s'il est à nouveau confronté au même agent pathogène (24,27).

3.2. Implication du système immunitaire dans les mécanismes antitumoraux

Les cellules T sont un élément essentiel de l'immunité adaptative et contribuent activement à l'élimination des cellules malignes. Leur implication a été démontrée par l'amélioration du pronostic suite à l'infiltration de lymphocytes T dans la tumeur, ou à l'inverse lors de la prolifération de cancers consécutifs à un défaut de lymphocytes T.

Robert Schreiber a énoncé la théorie des 3E dans les étapes de contrôle de l'expansion tumorale :

1. Elimination de la tumeur ;
2. Etat d'équilibre : maîtrise de la prolifération de la tumeur sans éradication ;
3. Echappement de la cellule tumorale au contrôle immunologique, lié notamment aux mutations génétiques affectant les gènes régulateurs de la transcription et de l'apoptose (24).

3.2.1. Reconnaissance et élimination des cellules tumorales par les lymphocytes T

Pour qu'un lymphocyte T soit effectif, le TCR doit reconnaître un antigène spécifique. C'est là que repose l'enjeu du traitement des cancers via l'immunothérapie : l'identification de marqueurs spécifiques de la tumeur, absents des cellules saines de l'organisme. Dès les années 1990, les chercheurs ont identifié des antigènes associés aux tumeurs, classés en cinq groupes :

- Les antigènes exprimés spécifiquement par les cellules tumorales et non exprimés par les cellules germinales du même tissu (Mage, NYESO-1) ;
- Les antigènes de différenciation, exprimés dans un tissu donné aussi bien par les cellules saines que les cellules tumorales (CD19) ;
- Les antigènes exprimés uniquement par les cellules tumorales, sans spécificité de tissu (p53, Bcr-Abl) ;
- Les antigènes exprimés par les cellules saines et surexprimés dans les tumeurs (Her2, Muc 1) ;
- Les antigènes dérivés d'agents pathogènes tels que le papillomavirus ou *Helicobacter pylori*.

Tous ces antigènes peuvent être reconnus par le TCR et sont par conséquent une cible privilégiée dans le traitement des cancers. Comme décrit précédemment, une fois l'antigène

tumoral reconnu, les lymphocytes T CD8 exercent leur activité cytotoxique alors que les lymphocytes T CD4 ont une action indirecte sur les tumeurs via le recrutement des acteurs du système immunitaire.

L'utilisation de l'immunothérapie en oncologie repose sur la présence et le niveau de spécificité des antigènes tumoraux. Plus ils sont spécifiques, plus le traitement sera efficace et moins les effets délétères seront importants (24).

3.2.2. Echappement de la tumeur au système immunitaire

Au cours de leur prolifération, les cellules tumorales deviennent résistantes au système immunitaire. Une série de mutations pro-oncogènes peut conduire à la perte d'expression des antigènes tumoraux qui ne seront donc plus reconnus par les lymphocytes. La production de molécules anti-apoptotiques et immunosuppressives assure également la survie des tissus cancéreux. Par ailleurs, un tableau clinique présentant une inflammation chronique est favorable au développement de la tumeur : les cellules cancéreuses se servent des facteurs de croissance ou facteurs pro-angiogéniques de l'inflammation pour leur propre développement.

Ces mécanismes d'échappement évoluent au cours de la maladie et augmentent progressivement la résistance aux thérapies proposées. En faisant appel à l'immunothérapie, l'objectif est de stimuler le système immunitaire du patient pour pallier l'évolution du cancer (24).

3.3. Paradigme du récepteur CD19 dans le traitement des hémopathies malignes à cellule B

Le récepteur CD19 est une glycoprotéine de la superfamille des immunoglobulines. Il est présent à la surface de toutes les cellules B et leurs précurseurs mais n'est pas exprimé par les cellules souches hématopoïétiques (17).

Cette protéine de surface joue un rôle majeur dans la réponse immunitaire en participant au signal d'activation des lymphocytes B. La reconnaissance d'un antigène par BCR induit la phosphorylation des domaines intracellulaires de BCR et CD19, déclenchant la transduction du signal. Ainsi, le lymphocyte B prolifère, se différencie et exerce son activité immunitaire par endocytose de l'antigène.

Outre son potentiel immunitaire, le récepteur CD19 présente un intérêt majeur dans le traitement des tumeurs malignes à cellule B. En effet, cette protéine de surface est un marqueur de choix pour cibler spécifiquement les cellules B, puisque nous ne connaissons à ce jour aucune structure moléculaire significativement similaire dans l'organisme. Bien que ce biomarqueur soit exprimé aussi bien par les cellules saines que les cellules malignes, il demeure spécifique à la lignée cellulaire B à partir de laquelle prolifèrent les tumeurs dans les leucémies et lymphomes ciblés. Son caractère spécifique est donc favorable à l'efficacité antitumorale d'un traitement anti-CD19 et minimise les éventuels effets indésirables dans des tissus non visés par le traitement (28).

Pour ces raisons, le développement d'un lymphocyte T capable de reconnaître spécifiquement le récepteur CD19 et ainsi éliminer les cellules exprimant cette protéine à leur surface s'avère prometteur dans le traitement des pathologies associées à la prolifération maligne des cellules B.

3.4. Mécanisme d'action de Kymriah® et Yescarta®

Kymriah® et Yescarta® sont des lymphocytes T autologues génétiquement modifiés *ex vivo*. Cette manipulation génique confère aux cellules un récepteur antigénique chimérique spécifique. Lors de la division cellulaire, le gène codant pour celui-ci sera transmis aux cellules filles qui exprimeront à leur tour le récepteur d'intérêt thérapeutique et ainsi de suite pour la lignée cellulaire.

Le récepteur est capable d'une part de reconnaître l'antigène CD19 exprimé à la surface des cellules B malignes, et d'autre part d'induire une réponse cytotoxique envers ces cellules.

3.4.1. Design du récepteur antigénique chimérique

En étudiant le mécanisme d'action des lymphocytes T, les chercheurs ont mis au point un récepteur artificiel. Il associe des éléments biologiques connus dans la réponse immunitaire et est conçu de façon à maximiser la réponse thérapeutique.

Le récepteur antigénique chimérique (CAR) est une protéine de fusion constituée de deux chaînes polypeptidiques. Les différents domaines modélisés dans la Figure 7 sont impliqués dans la réponse immunitaire contre les cellules B porteuses du récepteur CD19.

- Le site extracellulaire de liaison à l'antigène associé à la tumeur est spécifique de l'épitope porté par le récepteur CD19. L'élaboration de ce fragment variable (scFv) anti-CD19 s'inspire généralement de la structure des anticorps réactifs aux antigènes tumoraux.
- La région charnière (extracellulaire et transmembranaire) a un rôle structural qui affecte la liaison avec l'antigène.
- Quant au domaine intracellulaire, il est constitué de deux entités. La protéine CD3 ξ , habituellement exprimée à la surface de toutes les cellules T, a une fonction d'activation. De plus, un signal de costimulation indispensable à l'activation complète du lymphocyte est généré par une seconde protéine (CD28 ou CD137).

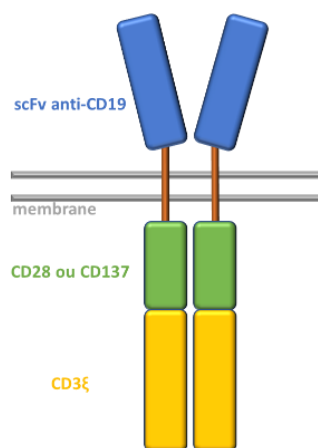


Figure 7 : Structure du récepteur antigénique (29)

Ce récepteur chimérique a été conçu pour être plus performant que les TCR naturels. D'une part, la région charnière autorise plus de flexibilité et facilite donc la liaison avec l'antigène. D'autre part et de façon plus conséquente, la reconnaissance de l'épitope ne fait pas intervenir de cellule présentatrice d'antigène et par conséquent la reconnaissance est indépendante du CMH. Pourtant, pour être activé dans l'organisme, le lymphocyte reçoit habituellement un signal de costimulation de la part de la cellule présentatrice d'antigène via le récepteur CD28 (Figure 6). Dans le cas de CAR, le récepteur CD28 a été remplacé par une séquence peptidique similaire dans la région intracellulaire. Ainsi, lorsque l'antigène est reconnu, la protéine CD28 ou CD137 est stimulée pour déclencher un signal de transduction indispensable à l'activation du lymphocyte. En s'abstenant de l'implication des cellules présentatrices d'antigène et du CMH, l'activation lymphocytaire est plus efficace et plus rapide. Par ailleurs, le récepteur CD3 ξ a également été incorporé à la structure du CAR via une protéine intracellulaire de même

structure directement liée au récepteur de surface. Elle est ainsi stimulée lors de la rencontre avec l'antigène pour induire un signal intracellulaire et participer à l'activation de la cellule.

Les premiers modèles de *CAR-T cells* ne comportaient pas de domaine de costimulation ; elles nécessitaient donc l'intervention des cellules présentatrices d'antigène et étaient par conséquent peu efficaces. La seconde génération, dont Kymriah[®] et Yescarta[®] sont issus, a intégré à sa structure CD28 ou CD137. A l'heure actuelle, des récepteurs comprenant deux domaines de costimulation sont à l'étude pour augmenter davantage encore les performances thérapeutiques (30).

3.4.2. Interaction de CAR avec CD19

Une fois introduit dans l'organisme, le lymphocyte T génétiquement modifié est capable de reconnaître et se lier spécifiquement à l'antigène CD19 porté par les cellules B. Cette liaison, indépendante du CMH, déclenche une cascade d'interactions moléculaires intracellulaires.

La protéine CD3 ξ , stimulée par la liaison de l'antigène, entraîne l'activation du lymphocyte qui prolifère et exerce son activité cytolytique. Cependant, la seule activation de CD3 ξ est insuffisante à l'expansion et la persistance *in vivo* du lymphocyte. Pour pallier cette faiblesse, le domaine de costimulation (CD28 pour Yescarta[®] et CD137 pour Kymriah[®]) confère à la cellule des propriétés supplémentaires via l'amplification du signal d'activation cellulaire, l'amélioration de la résistance de la cellule à l'apoptose et l'augmentation de la persistance *in vivo* (Figure 8).

Précisons que les *CAR-T cells* sont un mélange homogène de lymphocyte T CD4 et CD8. La réponse est donc similaire aux mécanismes biologiques de l'immunité adaptative : prolifération, sécrétion de cytokines, destruction des cellules exprimant CD19 et persistance à long terme (17).

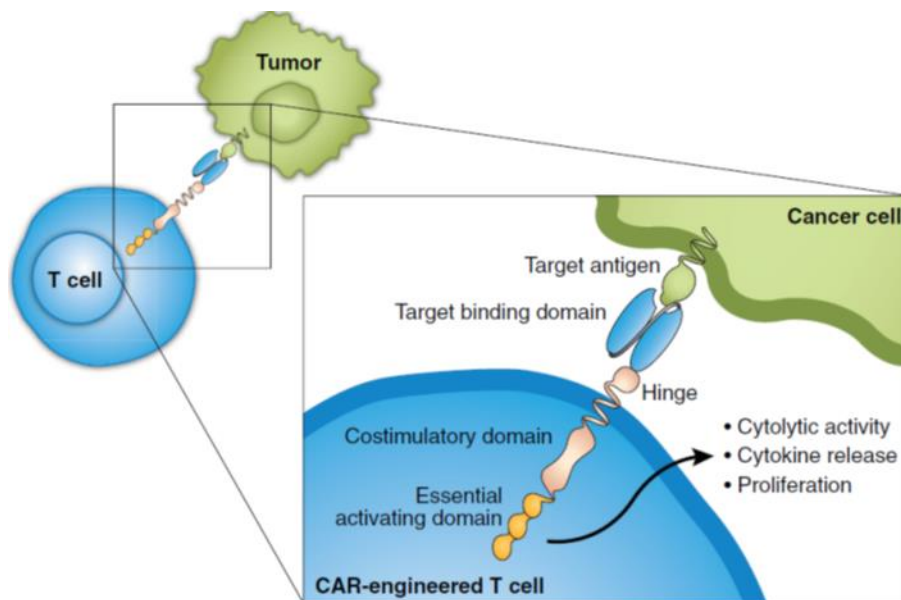


Figure 8 : Mécanisme d'action des CAR-T cells (17)

Le modèle cellulaire ainsi développé doit être efficacement mis au point pour la pratique clinique. L'intégration du gène médicament, son expression sous forme protéique à la surface cellulaire et l'activité thérapeutique attendue sont autant d'obstacles à la démonstration d'une efficacité clinique suffisante.

4. Conception et administration des CAR-T cells

La conception des *CAR-T cells* est complexe. Une fois le transgène élaboré par le génie génétique, l'enjeu est de l'intégrer au noyau des cellules T pour être exprimé à leur surface sous forme de récepteur antigénique anti-CD19. Pour cela, il convient dans un premier temps de vectoriser la séquence génique via différentes méthodes. La deuxième étape consiste à prélever les lymphocytes T du patient, les préparer *ex vivo* pour intégrer le vecteur au génome, et finalement réintroduire ces cellules génétiquement modifiées dans la circulation sanguine pour qu'elles exercent leur activité thérapeutique.

4.1. Vectorisation du gène médicament

Le gène d'intérêt élaboré par le génie génétique doit être inséré *in vitro* dans un vecteur pour être transféré dans la cellule T. En effet, il est impossible d'intégrer une séquence génique nue dans le noyau d'une cellule eucaryote. Le plus souvent, on fait appel aux virus dont les

propriétés intrinsèques sont de s'intégrer à l'ADN d'un être vivant pour se répliquer. Au vu des nombreux effets indésirables recensés suite à l'utilisation de vecteurs viraux, des technologies d'insertion du gène via un vecteur non-viral ont récemment vu le jour.

4.1.1. Les vecteurs viraux

Les virus sont des agents infectieux constitués d'ADN (simple ou double brin) ou d'ARN, linéaire ou circulaire. Le matériel génétique est entouré d'une capsidie qui leur donne leur conformation. Ce complexe, appelé nucléocapsidie peut également être couvert par une enveloppe exprimant les antigènes viraux. Ne contenant pas les organites nécessaires, les virus ne peuvent se répliquer par eux-mêmes. Pour cela, ils infectent une cellule hôte et pénètrent dans le noyau pour s'intégrer à leur génome. Ainsi, ils sont répliqués au même titre que l'ADN intrinsèque et expriment les protéines virales qui serviront à l'assemblage de nouveaux virions, relargués en dehors de la cellule.

Dès les débuts de la thérapie génique, les chercheurs ont vu dans les virus, capables de franchir les barrières intra et extra-cellulaires, le moyen d'intégrer un transgène d'intérêt dans les cellules humaines. Les virus, dénués de leurs propriétés pathologiques, sont génétiquement modifiés pour intégrer une séquence d'ADN ou ARN exprimant les protéines d'intérêt thérapeutique. Dans le cas des *CAR-T cells*, les gènes codant pour le récepteur antigénique anti-CD19 sont incorporés au virus, qui sera ensuite mis au contact des cellules T pour les infecter *ex vivo*.

Les virus sont un groupe hétérogène dont les propriétés ne sont pas toujours optimales pour l'usage thérapeutique. A ce jour, quatre types de virus sont majoritairement utilisés en thérapie génique.

Tableau 2 : Caractéristiques des virus utilisés en thérapie génique (31)

| | Rétrovirus | <i>Herpes Simplex Virus</i> | Adénovirus | AAV |
|---------------------------|--|--|--|---|
| Matériel génétique | ARN | ADN double brin | ADN double brin | ADN simple brin |
| Taille | 8 kb | 50 kb | 36 kb | 4,8 kb |
| Avantages | Peu immunogène Réplication stable dans le temps | Vectorisation de transgènes de taille élevée | Ubiquitaire Vectorisation de transgènes de taille moyenne | Peu immunogène et non pathogène Intégration non spécifique au génome |
| Inconvénients | Risque d'insertion mutagène oncogénique | Risque de recombinaison avec la souche sauvage Immunogène | Immunogène | Vectorisation de transgènes de petite taille |

4.1.2. Rétrovirus

Les *Retroviridae* sont une famille de virus dont la nature ARN fait la particularité. Pour s'intégrer au génome humain, le matériel génétique doit être préalablement transcrit en ADN double brin par la transcriptase inverse. L'insertion, bien qu'elle ne soit pas complètement aléatoire est peu prédictible, ce qui augmente le risque de mutagenèse de la cellule infectée. La capacité d'intégration du virus est élevée puisque la transduction peut avoir lieu aussi bien dans les cellules répliquatives que quiescentes. Quant à l'expression du transgène, elle est stable dans le temps, assurant la persistance de la cellule et sa lignée. Les rétrovirus ont démontré *in vitro* un fort tropisme pour les cellules souches du système nerveux central et sont étudiés pour le traitement de maladies neurodégénératives (31).

4.1.2.1. Herpes Simplex Virus (HSV)

Le HSV, de la famille des *Herpesviridae*, est doté d'un ADN double-brin de haut poids moléculaire. Sa taille importante en fait un vecteur de choix pour la transduction de gènes thérapeutiques. Ce virus a la particularité de pouvoir résider sous forme épisomale dans le noyau des cellules. Un épisome est une molécule d'ADN circulaire extra-chromosomique qui

se réplique de manière autonome. Cependant, au contact de la forme sauvage du HSV, le risque de recombinaison est important et soulève des préoccupations quant à la sûreté du médicament. Par ailleurs, la plupart des individus ont été préalablement exposés à ce virus immunogène, mais celui-ci est capable d'échapper à l'inactivation par le système immunitaire. Le neurotropisme du HSV associé à ses propriétés oncolytiques lui confèrent un intérêt majeur dans le traitement des cancers (31).

4.1.2.2. Adénovirus

Les *Adenoviridae* sont une famille de virus à ADN double-brin, capables d'intégrer des transgènes de taille moyenne. La prévalence des adénovirus dans la population est très élevée, c'est pourquoi les investigateurs utilisent des stéréotypes plus rares pour contourner la mémoire du système immunitaire. Ces virus peuvent s'intégrer aussi bien dans le génome des cellules répliquatives que quiescentes. Cependant, les adénovirus ne s'intègrent pas dans le génome de l'hôte mais résident sous forme d'épisome dans le noyau. Néanmoins, leur caractère ubiquitaire (la plupart des cellules expriment des récepteurs adénovirus) est un atout majeur dans le développement de thérapies géniques (31).

4.1.2.3. Virus adénoassociés (AAV)

Les AAV sont des virus à ADN simple brin composés de trois gènes et appartenant à la famille des *Parvoviridae*. Leur petite taille limite la capacité de transduction qui a lieu sous la forme épisomale. Ce virus réside habituellement chez l'homme : il est non pathogène et ne déclenche pas de réponse immunitaire, ce qui représente un avantage majeur pour son utilisation en thérapie génique. De plus, l'intégration des AAV dans le génome humain est spécifique, limitant ainsi le risque d'effets indésirables. Par ailleurs, les chercheurs ont récemment découvert que les AAV sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui soulève des espoirs pour le traitement de maladies associées au système nerveux central (31).

Parmi ces virus, les vecteurs de choix utilisés pour Kymriah[®] et Yescarta[®] font partie de la famille des rétrovirus. Le lentivirus mis au point pour Kymriah[®] est dérivé du virus HIV-1, c'est un vecteur recombinant inactivé de nature murine. Quant à Yescarta[®], le transgène est vectorisé dans un γ rétrovirus, développé à partir d'un modèle murin inactivé issu de cellules souches (17,19).

4.1.3. Alternatives aux vecteurs viraux

Malheureusement, l'utilisation de virus en tant que vecteurs conduit à des toxicités sévères ; notamment la réponse anti-inflammatoire de l'organisme envers le virus et un risque malin causé par l'activation de proto-oncogènes à proximité du site d'insertion du vecteur. Pour remédier à ces effets indésirables, de nouvelles techniques d'insertion *in vitro* du transgène d'intérêt thérapeutique à l'ADN cellulaire ont vu le jour.

La méthode la plus basique consiste à incorporer le matériel génétique nu dans la cellule à l'aide d'une seringue. Des méthodes physiques et chimiques plus élaborées sont à l'étude. Parmi elles, les techniques d'électroporation, sonoporation ou photoporation permettent de générer des pores transitoires sur la membrane cellulaire et ainsi intégrer la séquence génique d'intérêt. Par ailleurs, la formulation du gène médicament sous la forme de complexes lipidiques ou peptidiques permet d'entrer dans la cellule de façon plus naturelle par endocytose, c'est-à-dire par invagination de la membrane cytoplasmique (32).

Une fois incorporés dans la cellule, les transgènes doivent être répliqués pour assurer leur descendance, et transcrits pour exprimer les protéines d'intérêt thérapeutique. Pour optimiser ces étapes et minimiser les risques de toxicité, le génie génétique a mis au point différentes techniques, dont les deux suivantes à titre d'exemple.

L'intégration extra-chromosomique de vecteurs épisomaux non-viraux épargne la cellule des potentiels effets mutagènes et diminue considérablement le pouvoir immunogène du vecteur. Cependant, le taux d'expression du transgène extra-chromosomique demeure faible. Pour y remédier, les chercheurs ont élaboré des plasmides épisomaux intégrant des facteurs d'activation viraux capables de déclencher les mécanismes de réplication de la cellule hôte.

D'autre part, l'utilisation de transposons non-viraux limite le potentiel immunogène et mutagène du vecteur. Le transposon contient le gène d'intérêt, encadré par des séquences d'ADN. Il est délivré dans la cellule sous la forme d'un plasmide circulaire, à partir duquel l'enzyme transposase copie la séquence génique d'intérêt et l'intègre au génome de la cellule hôte de façon spécifique. Cette enzyme n'étant pas présente chez les mammifères, elle doit être exprimée artificiellement. Cette technique est fiable et peu coûteuse mais le taux d'intégration du transposon dans la cellule est faible (31).

A ce jour, les médicaments de thérapie génique sur le marché européen font tous appel aux propriétés des virus pour délivrer le gène d'intérêt. L'émergence de nouvelles techniques offre la perspective de médicaments moins coûteux et minimisant les effets indésirables attribués à l'usage de vecteurs viraux.

4.2. Préparation des CAR-T cells

La conception des cellules exprimant le récepteur antigénique chimérique demande de nombreuses manipulations *ex vivo*, depuis l'extraction des cellules sanguines du patient jusqu'à leur ré-administration en tant que médicament.



Figure 9 : Etapes de préparation des CAR-T cells (33)

Les étapes d'aphérèse et de perfusion des *CAR-T cells* doivent être menées dans des sites qualifiés, le plus souvent des hôpitaux. Les étapes intermédiaires sont réalisées dans un centre spécifique par les équipes du laboratoire pharmaceutique détenteur de l'AMM. Le processus de préparation des cellules intègre donc des phases de transport sous forme cryopréservée.

4.2.1. Extraction et purification des cellules T

Le virus contenant le transgène sera inoculé dans les cellules T du patient éligible au traitement par *CAR-T cells*. La première étape consiste donc à extraire ces cellules sanguines. L'aphérèse est la méthode de séparation des éléments sanguins. Elle consiste à utiliser la force centrifuge pour dissocier les composants du sang. Ceux-ci sont ségrégués en strates en fonction de leur densité. Au cours de la centrifugation, les cellules ayant la plus forte densité (granulocytes, érythrocytes) sédimentent. Les cellules mononucléaires (PMBC), dont les lymphocytes, se retrouvent elles à l'interface entre le plasma (composé liquide non-cellulaire) et le gradient de densité intermédiaire.



Figure 10 : Séparation du sang périphérique par aphérèse (34)

Au sein de la strate d'intérêt sont regroupés les lymphocytes, monocytes et neutrophiles, auxquels s'ajoutent d'autres types cellulaires de densité similaire. L'aphérèse ne permet pas d'isoler ces composés. Il convient donc de procéder à une succession de lavages, méthodes de sélection spécifiques et purification pour isoler les lymphocytes T. Notons qu'il est indispensable d'éliminer les monocytes car ils pourraient inhiber l'activation et l'expansion des cellules T lors des phases suivantes du processus d'administration des *CAR-T cells*.

Cette méthode de séparation est réalisée instantanément. Le sang est extrait par voie intraveineuse et directement centrifugé par une machine. Les éléments sanguins non isolés sont directement réadministrés au patient (35).

L'usage de cellules autologues limite les risques de rejet mais demeure difficile à mettre en place chez certains patients. En effet, la faible qualité et quantité des lymphocytes T (patients sous chimiothérapie, immunodéficients ou jeunes enfants) peut mettre en péril la production des *CAR-T cells*. Le recours à des cellules allogéniques, c'est-à-dire issues d'un autre individu, est envisageable mais le risque de rejet est élevé. Pour atténuer ce risque, des cellules T dénuées de propriétés alloréactives ou n'exprimant pas le TCR sont à l'étude. A ce problème de compatibilité s'ajoute la variabilité des cellules et par conséquent la comparabilité des lots issus de plusieurs donneurs. Les thérapies par Kymriah® et Yescarta® utilisent toutes deux des cellules autologues (29,36).

4.2.2. Activation des cellules T

In vivo, les cellules T naïves sont activées lors de la rencontre avec l'antigène via le CMH et à l'aide des cellules présentatrices d'antigène. Pour déclencher la prolifération et la

différenciation des lymphocytes T *ex vivo*, il convient de mimer l'activation naturelle. Plusieurs approches ont été mises au point.

La première consiste à ajouter à la culture cellulaire des anticorps monoclonaux anti-CD3 et des interleukines 2. Les premiers sont reconnus par le récepteur CD3 porté par la cellule T, alors que les interleukines 2 induisent l'activation en lymphocytes T effecteurs. Cette technique permet une expansion rapide des cellules en culture.

Une seconde approche fait appel à des anticorps enrobés de billes magnétiques dirigés contre les récepteurs CD3 et CD28. Ces anticorps font office de particules présentatrices d'antigènes pour activer les cellules T. Ils ont l'avantage d'être facilement retirés de la culture cellulaire à l'aide d'un champ magnétique. Cette méthode se révèle généralement plus efficace que la précédente (activation renforcée, persistance accrue des cellules) et est largement utilisée.

Enfin, la mise en contact des lymphocytes T avec des cellules présentatrices d'antigène non viables est une alternative efficace dans l'activation et la différenciation cellulaire. Ces cellules expriment à leur surface les molécules de stimulation souhaitées et sont ensuite irradiées (33).

4.2.3. Transfert génétique

Les lymphocytes T ainsi activés sont mis au contact des vecteurs viraux préalablement préparés. Naturellement, les virus s'insèrent pour atteindre le noyau des cellules, où ils seront répliqués et exprimés au même titre que le génome humain. L'étape préalable d'activation prend sens puisque les rétrovirus transduisent particulièrement les cellules en cours de réplication (33).

Dans le cas de vecteurs non viraux, le transgène est inséré dans la cellule via les méthodes artificielles physiques ou chimiques décrites précédemment.

4.2.4. Expansion des cellules modifiées

Une fois le gène d'intérêt transduit, les cellules génétiquement modifiées sont cultivées. D'une part, les répliquations successives augmentent le volume de cellules qui seront administrées au patient et d'autre part la transcription et traduction du matériel génétique conduit à l'expression du récepteur chimérique.

L'expansion cellulaire a lieu en laboratoire et demande de nombreuses manipulations, exercées par un personnel hautement qualifié : transfert dans des récipients adaptés au volume, enrichissement du milieu, contrôle de l'environnement... Le recours à un système semi-ouvert permet de réduire la manutention et le risque de contamination. Des bioréacteurs perfusés en temps réel pour adapter la quantité de nutriments optimale et pour retirer les substances inhibant la prolifération peuvent également être utilisés, mais à petite échelle uniquement.

Les étapes d'activation des lymphocytes T, de transfert génétique et d'expansion cellulaire sont généralement réalisées en combinaison. Difficilement transposable à grande échelle, ce processus demande typiquement une vingtaine de jours (33).

4.2.5. Contrôles de la qualité des *CAR-T cells*

Préalablement à la libération des lots de *CAR-T cells*, des tests doivent être pratiqués pour s'assurer que la sécurité, la pureté et les propriétés thérapeutiques des cellules sont acceptables.

Par mesure de sûreté, les fabricants doivent garantir la stérilité de la préparation. En ajoutant un milieu de culture favorable pendant plusieurs jours, les éventuels micro-organismes viables sont identifiables. D'autre part, un test de *Polymerase Chain Reaction* (technique d'amplification génique qui met en évidence des séquences caractéristiques de l'ADN) permet de déceler la présence de virus capables de se répliquer.

La préparation doit être également hautement purifiée, c'est-à-dire dénuée de cellules autres que des lymphocytes, d'endotoxines ou de résidus tels que les anticorps d'activation.

Enfin, il convient de s'assurer que le récepteur chimérique est effectivement exprimé à la surface des cellules pour garantir l'effet thérapeutique recherché. Pour cela, on mesure l'efficacité de la transduction de la séquence génique, mais le niveau de transduction n'est pas toujours représentatif du taux d'expression du gène. Un test complémentaire d'immunophénotypage des cellules peut prédire la présence des récepteurs antigéniques de surface.

Soulignons que la qualité des cellules transduites est difficile à caractériser, principalement à cause de la complexité du processus de fabrication mais aussi à cause d'un manque de standardisation des méthodes de fabrication (33).

4.2.6. Formulation et administration des *CAR-T cells*

Après avoir passé les étapes de contrôle, les *CAR-T cells* sont mises en suspension et conservées dans une poche destinée à être administrée en perfusion par voie intraveineuse. Les cellules transgéniques sont conservées dans l'azote liquide à -120°C et décongelées avant l'administration. La quantité de cellules varie d'un lot à l'autre en fonction de l'indication ciblée et de la masse corporelle du patient : de 1.2×10^6 à 6×10^8 pour Kymriah[®] et de 1.2×10^6 à 6×10^8 pour Yescarta[®] (14,37). Il est cependant difficile de prédire exactement le nombre de cellules exprimant le récepteur antigénique en raison du manque de robustesse des techniques de préparation et des méthodes d'analyse.

Entre l'initiation de l'aphérèse et la libération du médicament final, il s'écoule trois à quatre semaines (davantage si les cellules sont congelées après leur extraction). Pendant ce temps, le patient est soumis à une chimiothérapie lymphodéplétive, c'est à dire visant à appauvrir le taux de lymphocytes dans l'organisme. L'objectif est d'instaurer un environnement immunitaire favorable à l'expansion et la persistance des *CAR-T cells in vivo* et ainsi améliorer leur activité thérapeutique. La combinaison de fludarabine (lymphocytotoxique) et cyclophosphamide (agent alkylant) permet d'atteindre un taux de lymphocytes inférieur à 1000 cellules/ μL , deux à quatorze jours avant l'administration de Kymriah[®] ou Yescarta[®].

La perfusion du médicament a lieu dans un établissement qualifié et est menée par un personnel médical compétent, expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et à la prise en charge de patients traités par Kymriah[®] ou Yescarta[®]. Rappelons que ce traitement est exclusivement destiné à un usage autologue et que le nom du patient doit être clairement mentionné sur le conditionnement primaire pour éviter tout risque de confusion qui pourrait être fatal.

Les risques associés à l'administration de la suspension médicamenteuse doivent être minimisés. D'une part, en administrant au patient du paracétamol et un antihistaminique H1 pour prévenir les éventuelles réactions aiguës liées à la perfusion intraveineuse. D'autre part, en mettant à disposition immédiate quatre doses de tocilizumab (immunosuppresseur) dans le cas où le médicament provoquerait un syndrome de relargage des cytokines (SRC). En effet, l'activation des *CAR-T cells* conduit, par une cascade d'activations, à la production de cytokines pro-inflammatoires entraînant une réponse inflammatoire systémique pouvant être sévère. Le SRC est la complication la plus fréquente après l'administration de *CAR-T cells* et peut conduire à de sévères neurotoxicités, voire au décès du patient.

Une fois le médicament délivré au patient, ce dernier doit se conformer à un suivi médical renforcé quotidien pendant une période de dix jours afin de détecter d'éventuels effets indésirables. Rappelons que Kymriah® et Yescarta® sont administrés à dose unique. Par conséquent, hormis une surveillance régulière des paramètres biologiques et de l'évolution de la maladie, le traitement prend fin (14,33,37).

Le développement des *CAR-T cells*, depuis la mise au point de la séquence génique d'intérêt jusqu'à l'administration des cellules génétiquement modifiées au patient, a demandé des efforts de recherche considérables. Outre la prouesse technique de la mise au point de tels médicaments, les résultats cliniques sont encourageants chez des patients pour lesquels Kymriah® et Yescarta® représentent la dernière issue thérapeutique.

5. Résultats cliniques de l'usage des *CAR-T cells*

La mise au point des *CAR-T cells* est une avancée technologique majeure dans le monde pharmaceutique. La nature et le mécanisme d'action innovants de Kymriah® et Yescarta® ont soulevé de nombreuses interrogations lors des phase pré-cliniques. Néanmoins, les études cliniques menées par les sponsors lors du développement et les données d'utilisation en vie réelle récoltées depuis la commercialisation se sont révélées concluantes. Cependant, des limites à l'utilisation de ces médicaments persistent, qu'elles soient d'ordre clinique ou relatives à la fabrication.

5.1. Des traitements prometteurs

Pour Kymriah® comme pour Yescarta®, les paramètres d'efficacité et de sécurité démontrés lors des essais cliniques ont été confirmés dans la pratique. Les résultats listés ci-dessous sont issus des études pivot conduites lors du développement.

5.1.1. Kymriah® : Leucémie lymphoblastique aiguë

Une étude multicentrique de Phase II réalisée sur 75 individus a mesuré l'efficacité de Kymriah® chez des patients âgés de 3 à 23 ans atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à

cellules B. Ces patients avaient précédemment suivi une chimiothérapie et/ou subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ils étaient cependant réfractaires à ces traitements ou avaient fait une rechute.

Le paramètre principal de l'essai clinique est le taux de rémission global trois mois après l'administration de Kymriah®. Cet objectif a été atteint chez 81% des patients traités : 60% étaient en rémission complète, néanmoins 21% d'entre eux avaient un rétablissement seulement partiel des fonctions hématologiques. A 6 et 12 mois, le taux de survie sans rechute était respectivement de 80% et 59%.

La réponse thérapeutique de Kymriah® est extrêmement encourageante par rapport aux traitements existants dans la même pathologie. Cependant, de nombreux effets indésirables ont été relevés, à commencer par le syndrome de relargage des cytokines (SRC), affectant 47% des patients sous une forme sévère. Les atteintes hématologiques et du système nerveux central sont également très fréquentes. Enfin, 17 patients sont décédés dans le mois suivant le traitement, suite à une rechute de la maladie (70%) ou pour des raisons diverses (30%) (38).

Les résultats de cette étude clinique ont été récemment confirmés par l'analyse des données cliniques en vie réelle chez 146 patients traités par Kymriah®. Le taux d'efficacité demeure similaire avec 85% de rémission globale à 6 mois. Quant à la sécurité d'utilisation, les effets secondaires se sont révélés moins fréquents que lors des essais cliniques (39).

5.1.2. Kymriah® : Lymphome diffus à grandes cellules B

L'efficacité et la sécurité d'utilisation de Kymriah® dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B ont été évaluées dans une étude de Phase II. 93 patients inéligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou ayant rechuté suite à la transplantation ont pris part à cet essai clinique.

L'objectif primaire de cette étude est de mesurer le taux de réponse totale au traitement, incluant aussi bien les rémissions complètes que partielles. Trois mois après la perfusion de Kymriah®, 38% des patients répondaient au traitement, et un tiers présentait une rémission totale. Un an plus tard, le taux de survie sans rechute chez les patients avec une rémission totale à trois mois était de 83%.

Par ailleurs, le taux d'effets indésirables relevé chez les patients traités dans cet essai clinique est moindre par rapport à l'étude ciblant la leucémie aiguë lymphoblastique. Le SRC demeure l'effet secondaire le plus fréquent, survenant chez 22% des patients dans une forme sévère. Des effets neurologiques (12%) et hématologiques (cytopénie, neutropénie) ainsi qu'un risque accru d'infections sont également courants. Bien que trois patients traités par Kymriah® aient succombé à la progression de la maladie, aucun décès n'est attribué au traitement (40).

Les données d'utilisation en vie réelle de Kymriah® consolident les résultats des essais cliniques. Les résultats d'efficacité, publiés en décembre 2019, sont similaires à ceux précédemment démontrés, alors que les effets indésirables attribués au traitement sont moins fréquents : seulement 4% des patients ont été confrontés à une forme sévère du SRC et 3% ont souffert d'atteintes neurologiques graves. (39)

5.1.3. Yescarta® : Lymphome diffus à grandes cellules B

L'efficacité et la sécurité de Yescarta® ont été étudiées lors d'un essai clinique de phase II. Au nombre de 111, des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (76%) et des sous-types lymphome médiastinal à grandes cellules B (8%) et lymphome folliculaire transformé (16%) ont reçu le candidat médicament. Ces individus avaient été préalablement traités avec les chimiothérapies existantes et avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais la maladie était résistante à ces traitements ou bien les patients avaient rechuté.

L'objectif primaire de l'étude est d'évaluer le taux de réponse au traitement, qu'il soit total ou partiel. Après six mois, une réponse thérapeutique était observée chez 82% des patients, dont la moitié de rémission totale. Par ailleurs, le taux de survie à 12 mois de l'ensemble de la population traitée était de 59%. Aucune différence significative n'a été observée entre les différents sous-types de pathologies.

Quant aux effets indésirables, ils sont similaires à ceux cités pour Kymriah®. La majorité des patients ont été atteints du SRC et 13% ont développé une forme sévère. De plus, deux tiers des sujets traités ont souffert de troubles neurologiques et de nombreuses anomalies hématologiques ont été rapportées. Soulignons que trois patients sont décédés à la suite des aggravations des effets secondaires (41).

Suite à une étude rétrospective post-autorisation, ces résultats ont été confirmés et publiés en décembre 2019. Parmi les 533 patients étudiés, davantage de personnes âgées ou avec des

comorbidités ont reçu Yescarta[®] par rapport aux sujets recrutés pour les études cliniques. Malgré cette différence de recrutement, le taux d'efficacité est similaire : 84% de patients répondent au traitement, dont 66% avec une réponse totale. Le nombre d'effets indésirables est également semblable, avec une majorité d'effets neurologiques (64%) et de formes graves du SRC (10%) (42).

5.2. Limites d'utilisation

Aussi bien pendant le développement que lors de leur utilisation en vie réelle, Kymriah[®] et Yescarta[®] ont démontré leur potentiel dans le traitement de leucémies et lymphomes réfractaires, pour lesquels toutes les lignes de traitement ont été préalablement employées, malheureusement sans succès.

Les études cliniques menées à ce jour ont mis en valeur le taux de rémission de la maladie jusqu'à 24 mois après l'administration de Kymriah[®] et Yescarta[®]. Les résultats sur cette période sont supérieurs par rapport aux traitements existants. Cependant, nous n'avons pas de recul sur les effets à long terme de ces médicaments. Les résultats sur une plus longue période dépendront majoritairement de la persistance des *CAR-T cells* dans l'organisme et des mécanismes d'échappement du système immunitaire, par exemple par la mutation des antigènes ciblés. Les études rétrospectives en cours apporteront des résultats à ce sujet dans les années à venir.

Outre les résultats cliniques très satisfaisants pour des patients pour lesquels le traitement par *CAR-T cells* est la dernière issue, le risque d'effets indésirables graves demeure élevé. Des atteintes hématologiques sévères et des formes graves du SRC sont fréquentes et peuvent être létales. Les études cliniques ont d'ailleurs montré que des patients sont décédés, non d'une rechute de la maladie, mais des suites des effets secondaires imputés aux médicaments de thérapie génique.

Par ailleurs, Kymriah[®] et Yescarta[®] sont indiqués dans les leucémies et lymphomes réfractaires chez des patients en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique (chimiothérapie et/ou transplantation de cellules souches hématopoïétiques). Les efforts de développement de tels médicaments faisant appel à des connaissances accrues et des technologies novatrices sont finalement mis à disposition d'un nombre très restreint de patients. En effet, parmi les patients souffrant de LDGCB et de LAL, seuls un tiers d'entre eux sont réfractaires ou en rechute, et par conséquent éligibles au traitement par *CAR-T cells* (43,44). Le

recours à ces médicaments en dernière ligne de traitement met en péril le succès de la recombinaison génétique puisque les cellules du système immunitaire sont très appauvries à un stade avancé de la maladie, et affectent par conséquent l'efficacité de la thérapie.

Enfin, comme décrit précédemment, le processus de fabrication des *CAR-T cells* est complexe. Il nécessite de nombreuses étapes non automatisées, conduisant à des problèmes de reproductivité et de robustesse des méthodes utilisées. Les écarts de concentration dans le produit final en lymphocytes T effecteurs exprimant le récepteur antigénique en sont l'illustration. La contrainte des manipulations manuelles réside dans le fait que les lots préparés sont de très petite taille, puisque spécifiques à chaque patient. Le développement à l'avenir de traitements allogéniques pourrait pallier cette difficulté. D'autre part, le nombre de centres hospitaliers qualifiés pour administrer les *CAR-T cells* est restreint. On compte en France en janvier 2020 une quinzaine d'établissements pour Kymriah[®], dont quatre services de pédiatrie (11). Cela implique que les patients, atteints de formes sévères de cancers hématologiques, se déplacent parfois loin du domicile. A cela s'ajoutent les étapes de transport pour la fabrication des *CAR-T cells* et le souci de conservation, qui sont également des éléments critiques de cette thérapie.

Les *CAR-T cells* sont des traitements novateurs qui ont nécessité de nombreuses années de recherche, aussi bien pour leur production que la démonstration de leur efficacité clinique dans les hémopathies malignes précédemment décrites. Novartis et Kite Pharma sont néanmoins parvenus à récolter les données de qualité, sécurité et efficacité de Kymriah[®] et Yescarta[®] pour répondre aux requis réglementaires exigés par les Autorités de Santé. Le caractère innovant des médicaments de thérapie génique, faisant appel à des mécanismes d'action complexes et ciblant généralement des pathologies rares, rend difficile l'application de la réglementation commune à tous les médicaments. C'est pourquoi les Agences, en particulier l'EMA, ont développé depuis quelques années des outils réglementaires adaptés à ce type de thérapie. La mise en place de différentes mesures lors du développement et de l'évaluation scientifique du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) facilite ainsi le développement de médicaments innovants, le but ultime étant de mettre ces thérapies innovantes à disposition des citoyens européens dans les meilleures conditions sanitaires.

PARTIE II : Stratégie réglementaire du développement des thérapies géniques dans l'UE

1. Prérequis sur la réglementation européenne

Au sein de l'Union Européenne, la réglementation pharmaceutique est régie à la fois par les Agences Nationales compétentes (telles que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé en France) et par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ayant un rôle centralisé, les activités menées par cette dernière s'appliquent à tous les pays membres de l'Union Européenne auxquels s'ajoutent l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège. Bien que chaque pays soit doté de sa propre législation, rappelons que la Règlements Européenne prime sur les lois nationales. Selon les cas de figure, l'enregistrement et le suivi sur le marché des médicaments est supervisé par l'EMA ou par les Agences Nationales compétentes.

1.1. L'Agence Européenne du Médicament

Aujourd'hui basée à Amsterdam, l'EMA a été mise en place en 1995 pour harmoniser la législation pharmaceutique dans l'UE et suppléer aux activités menées auparavant de façon indépendante par les Agences Nationales de chaque Etat membre. Cette agence décentralisée rassemble des experts scientifiques issus des 28 pays membres de l'Union Européenne, d'Islande, du Liechtenstein et de Norvège. Ces experts siègent dans sept conseils scientifiques distincts, responsables des différentes problématiques liées aux produits pharmaceutiques (Tableau 3). Ils apportent leur expertise tout au long du cycle de vie du médicament, des phases de développement les plus précoces jusqu'à l'évaluation des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et lors des activités de pharmacovigilance (45).

Tableau 3 : Conseils scientifiques siégeant à l'EMA (46)

| Conseil Scientifique | | Champs d'action |
|-----------------------------|--|--|
| CAT | <i>Committee for Advanced Therapies</i> | Thérapies innovantes |
| CHMP | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> | Médicaments humains |
| COMP | <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> | Médicaments orphelins |
| CVMP | <i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i> | Médicaments vétérinaires |
| HMPC | <i>Herbal Medicinal Products Committee</i> | Plantes médicinales |
| PDCO | <i>Paediatric Committee</i> | Activités liées aux médicaments pédiatriques |
| PRAC | <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> | Evaluation et suivi de la sécurité des médicaments |

L'EMA a un rôle consultatif au sein de l'Union Européenne. Par le biais de ses différents conseils et groupes de travail, l'Agence émet des opinions qui n'ont une valeur juridique qu'une fois validées par la Commission Européenne. De même, les textes encadrant la législation européenne sur le médicament sont d'abord établis par l'EMA, en étroite collaboration avec les acteurs du secteur pharmaceutique, et sont ensuite émis par la Commission Européenne. Les Directives Européennes sont des actes juridiques qui doivent être transposés dans le droit national des Etats Membres pour être appliqués. A l'inverse, les Règlements Européens sont directement applicables, dans leur intégralité, à tous les Etats Membres. Ces actes juridiques visent à harmoniser le cadre législatif dans l'UE et assurer la meilleure expertise scientifique dans l'intérêt des patients.

1.2. Définitions réglementaires

1.2.1. Médicament

Un médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres, c'est pourquoi il est strictement encadré par la législation européenne. Dans la Directive 2001/83/EC, il est défini comme :

- « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou
- Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament. (47) »

Ces substances peuvent être d'origine humaine, animale, végétale ou chimique.

1.2.2. Médicament de thérapie génique

Bien que les produits de thérapie génique répondent aux caractéristiques du médicament décrites ci-dessus, ils sont définis plus précisément dans l'Annexe I de la Directive Européenne 2001/83/EC (47). Ces produits de nature spécifique sont des médicaments biologiques. Sont considérés comme biologiques les médicaments dont la substance active est produite ou extraite d'une source humaine, animale ou végétale (micro-organismes, organes, tissus, cellules, fluides ou constructions cellulaires biotechnologiques). En plus d'être issu d'une source biologique, un médicament de thérapie génique répond aux propriétés suivantes :

- « Il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique ;
- Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence. »

En raison de l'augmentation du développement des thérapies géniques, la Commission Européenne a émis en 2003 une législation plus appropriée pour ce type de produit. La Directive

2003/63/EC introduit la notion de médicament de thérapie innovante (48). La dénomination ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Product*) englobe désormais les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits issus de l'ingénierie cellulaire. Bien qu'elles aient un statut particulier, ces trois catégories de produits médicaux entrent dans le cadre de la définition du médicament énoncée précédemment. Leur législation est régie par le Règlement (EC) No 1394/2007 qui encadre les étapes de développement, d'évaluation scientifique et d'autorisation de mise sur le marché européen. Ce Règlement a pour but d'améliorer l'accès des patients européens aux médicaments innovants et de garantir un haut niveau de sécurité sanitaire lors de leur utilisation (49).

Au sein des ATMP, les médicaments de thérapie génique, qu'ils soient humains ou xénogéniques (issus d'une autre espèce), sont définis dans la Directive 2003/63/EC de la façon suivante : « Tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert, *in vivo* ou *ex vivo*, d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique (à savoir un morceau d'acide nucléique), vers des cellules humaines ou animales et son expression consécutive *in vivo*. Le transfert de gène implique un système d'expression contenu dans un système d'administration appelé vecteur, qui peut être d'origine virale ou non-virale. Ce vecteur peut aussi être inclus dans une cellule humaine ou animale. »

Le développement de thérapies géniques suit les procédures réglementaires mises en place pour les médicaments classiques mais bénéficie aussi d'un soutien de la part de l'EMA et de procédures facilitant leur mise sur le marché. L'EMA s'est ainsi dotée de personnel compétent et d'outils réglementaires adaptés pour assurer l'accompagnement et les décisions relatives à ces médicaments.

1.3. Aspects réglementaires des essais cliniques

La conduite d'essais cliniques chez l'humain est régie par différents textes réglementaires à l'échelle européenne et internationale.

Tout d'abord, les directives ICH (*International Council for Harmonisation*) ont pour but d'harmoniser la réglementation du développement des médicaments de telle sorte que les requis nationaux soient communs. Initiées en 1990 par les Etats-Unis, l'Union Européenne et le Japon, les directives ont progressivement évolué pour répondre à la globalisation du marché

pharmaceutique, facilitant le développement dans les pays répondant aux mêmes normes ICH. Les Bonnes Pratiques Cliniques, décrites dans ces textes, visent à protéger la sécurité et la dignité des patients prenant part aux essais cliniques. Elles doivent être appliquées dans tous les pays ayant rallié ICH (50).

Dans l'Union Européenne, bien que la conduite d'essais cliniques soit régie au niveau national, la Directive 2001/20/EC encadre les différents aspects de la mise en place, du recrutement, du déroulement des études cliniques et de la génération des données (51).

Enfin, tous les essais doivent se conformer aux principes éthiques prévus par la déclaration d'Helsinki. Adoptée en 1964 par l'Association Médicale Mondiale, elle énonce les principes éthiques relatifs à la recherche médicale sur les êtres humains et souligne notamment le consentement libre et éclairé de chaque sujet (52).

1.4. Schémas de développement clinique

Pour qu'un médicament soit approuvé par les Autorités de Santé, les laboratoires pharmaceutiques doivent démontrer que la balance bénéfice / risque est favorable. Les études non-cliniques et cliniques permettent de générer les données scientifiques de sécurité et efficacité. Elles démontrent respectivement la tolérance du produit et la minimisation des effets indésirables, ainsi que la réponse thérapeutique dans l'indication donnée. En parallèle, le processus de fabrication et les tests analytiques sont mis en place pour attester la qualité du médicament.

1.4.1. Schéma classique de développement clinique

Lors du développement d'une molécule chimique ou d'un produit issu des biotechnologies, les études cliniques suivent un modèle classique basé sur quatre phases distinctes auxquelles sont attribués des objectifs spécifiques. Cette schématisation reflète peu la réalité du développement clinique puisqu'un même type d'essai peut être attribué à différentes phases et que plusieurs essais d'une même phase peuvent être conduits avec des objectifs différents. Ces différentes phases d'essais cliniques sont détaillées dans la Directive ICH E8 « Considérations générales pour les essais cliniques » (53).

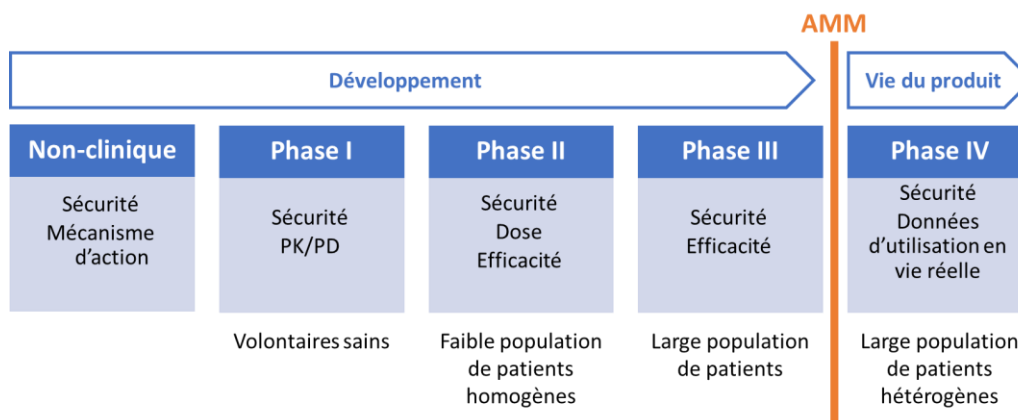


Figure 11 : Schéma classique de développement clinique (54)

En Phase I, le médicament est généralement administré à des volontaires sains. Ce premier essai chez l'homme permet d'évaluer la sécurité et la tolérance du produit à dose unique et répétée, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Lors de la Phase II, l'effet thérapeutique du médicament est testé sur une population homogène de patients, c'est ce qu'on appelle la preuve de concept. Cet essai permet de déterminer la dose et le schéma d'administration appropriés dans l'indication donnée. Enfin, la Phase III permet de démontrer le bénéfice thérapeutique du médicament, préalablement étudié lors de la Phase II. La décision de mise sur le marché du médicament sera essentiellement basée sur les données cliniques issues de cet essai pivot mené sur une large population. Des données de sécurité sont également générées tout au long du développement clinique pour s'assurer de l'innocuité du médicament. Une fois celui-ci enregistré auprès des Autorités de Santé, le laboratoire continue de mener des études cliniques, dites de Phase IV. Elles ont pour objectif de générer des données de vie réelle, c'est-à-dire liées à l'utilisation routinière du médicament, et ainsi évaluer la sécurité du produit dans une population représentative de la réalité (Figure 11).

1.4.2. Développement clinique des médicaments de thérapie génique

Au vu de leur nature particulière et des pathologies ciblées, les médicaments de thérapie génique ne peuvent suivre le schéma classique de développement présenté précédemment (Annexe 3). Bien que ce type de traitement soit en pleine expansion, il n'existe pas à ce jour de Directive ICH propre aux thérapies géniques ou plus généralement aux thérapies innovantes. D'après un document publié par l'EMA en octobre 2019, les bonnes pratiques cliniques s'appliquent aux ATMPs, mais requièrent des adaptations et mesures supplémentaires (55).

Tout d'abord, les modèles animaux ne traduisent pas systématiquement l'effet attendu chez l'homme et par conséquent ne peuvent être entièrement fiables. Concernant le design des essais cliniques, plusieurs points doivent être considérés. Parmi eux, les effets à long terme du traitement doivent être pris en compte dans la balance bénéfice / risque lors de la sélection des sujets. Le nombre de sujets doit également être approprié pour remplir les objectifs de l'étude tout en étant soumis à la faible prévalence des pathologies ciblées. Par ailleurs, au vu de la gravité des indications étudiées, l'utilisation d'un placebo en tant que comparateur doit être scientifiquement et éthiquement justifiée. De plus, une escalade de doses pour déterminer la posologie ne doit pas être systématique. Notons également que le nombre de cellules contenues dans le produit peut osciller et que cette variabilité intrinsèque doit être prise en compte par mesure de sécurité. Enfin, la mise en place d'essais de Phase III, habituellement menés par plusieurs sites investigateurs, s'avère difficile d'un point de vue technique pour la préparation et l'inoculation du traitement (55).

Cette liste non exhaustive des particularités liées aux ATMPs impacte significativement le design des essais cliniques. En premier lieu, la Phase I habituellement réservée aux volontaires sains est conduite pour des raisons éthiques sur un nombre restreint de malades. Par ailleurs, l'évaluation de la sécurité est généralement combinée avec les tests précoces d'efficacité dans une Phase I/II. Ainsi, les phases II et éventuellement III sont réservées à l'étude des critères d'efficacité. De plus, le nombre de patients impliqués dans ces études est considérablement réduit par rapport au développement d'une molécule classique, ce qui impacte la robustesse et la significativité des résultats. Etant donné la rareté des indications et la complexité des médicaments traités, les laboratoires développant des thérapies géniques sont incités à consulter l'EMA lors de conseils scientifiques afin d'optimiser le design des essais cliniques et les résultats qui en découlent (54).

1.4.2.1. Yescarta[®]

Le développement de Yescarta[®] consiste en deux études majeures. La première, NCI 09-C-0082, a pour objectif de démontrer la faisabilité des études cliniques en déterminant la posologie efficace sans risque pour le patient. Des perfusions à une concentration de 2×10^6 à 6×10^6 cellules / kg ont été administrées à dose unique à une cohorte de 13 patients chez lesquels on a mesuré l'expansion et la persistance des *CAR-T cells*. En parallèle, de nombreux paramètres biologiques ont été mesurés pour apprécier l'impact thérapeutique. La dose efficace a ensuite été confirmée dans la Phase I de l'étude ZUMA-1, dont l'objectif primaire était de

mesurer la toxicité du médicament. Dans la prolongation de ZUMA-1, un plus large essai monocentrique de Phase II (636 patients) a été mené pour évaluer l'efficacité du médicament via l'utilisation de différents outils d'évaluation. Cette étude, dont les objectifs primaires et secondaires ont été atteints, constitue la base clinique du dossier d'AMM déposé auprès de l'EMA. En outre, des études additionnelles (Annexe 1) ont été conduites pour supporter d'autres indications (19,56).

1.4.2.2. Kymriah®

Pour Kymriah®, une escalade de doses a été mise en place dans le cadre d'une étude de Phase I/IIa. Le médicament a été administré progressivement sur une durée totale de 14 jours afin de tester sa toxicité et estimer la posologie optimale. Ont suivi trois études de Phase II, dont la principale ELIANA est considérée comme l'étude pivot. Cet essai sur 63 patients a permis de démontrer l'efficacité du médicament et a servi de base à l'évaluation scientifique du dossier d'AMM. Les autres études de Phase II (Annexe 2) supportent également l'enregistrement des indications ciblées par Kymriah® (leucémie aiguë lymphoblastique et lymphome diffus à grandes cellules B), en étudiant l'effet du médicament sur des strates d'âge distinctes (17,56).

Soulignons que les schémas de développement de Kymriah® et Yescarta® ne comportent pas d'essai clinique de Phase III. Dans les deux cas, l'efficacité a été évaluée sur la base des résultats des Phases II, qui étaient visiblement suffisants pour l'évaluation éclairée du dossier de la part des Autorités de Santé.

1.5. Autorisations requises pour mener un essai clinique de thérapie génique

Pour mener un programme de développement clinique dans l'UE, le sponsor doit obtenir au préalable une autorisation d'essais cliniques, délivrée par les Autorités Compétentes Nationales. Concernant les thérapies géniques, une demande d'utilisation d'Organisme Génétiquement Modifié (OGM) doit également être validée.

1.5.1. Demande d'autorisation d'essais cliniques

A l'heure actuelle, les autorisations d'essais cliniques dans l'UE sont délivrées par les Etats Membres pour lesquels des études ont lieu sur leur territoire. La législation en vigueur décrite dans la Directive 2001/20/EC va cependant subir de nombreux changements lors de l'application du Règlement (EC) No 536/2014 visant à harmoniser les procédures à l'échelle européenne (51,57).

1.5.1.1. Législation en vigueur (Directive 2001/20/EC)

Actuellement, un sponsor d'essai clinique doit déposer de façon indépendante une demande d'essai clinique dans chaque Etat Membre concerné par l'étude. Ainsi, dans le cas d'essais cliniques multicentriques, il y a autant d'avis uniques que d'États Membres impliqués. Un essai ayant lieu dans plusieurs sites investigateurs sur un même territoire peut cependant recevoir une autorisation unique. La demande d'essai clinique comporte les informations administratives et scientifiques relatives à l'étude et doit répondre aux requis nationaux. Le dossier est évalué par l'Autorité Compétente Nationale qui vérifie que la réglementation est respectée pour garantir la sécurité de l'essai clinique. Soulignons que cette revue n'a pas vocation de conseil scientifique pour optimiser le protocole mais s'assure de la conformité de l'étude. En parallèle, un Comité d'Ethique analyse la demande d'essai clinique et s'exprime sur la pertinence du design et le caractère satisfaisant des bénéfices attendus au regard des risques potentiels pour les sujets impliqués. Pour mener un essai clinique, le sponsor doit obtenir à la fois l'autorisation de l'Autorité Compétente et une opinion favorable du Comité d'Ethique (51,58).

1.5.1.2. Procédure volontaire d'harmonisation (Règlement (EC) No 536/2014)

Le Règlement (EC) No 536/2014 devrait être mis en vigueur en 2021 et abrogera la Directive 2001/20/EC. Ce Règlement est applicable dans son intégralité à tous les Etats Membres. Il a été initié dans le but d'harmoniser les règles européennes pour encourager la mise en place d'essais cliniques multicentriques. Cette nouvelle procédure permettra au sponsor de soumettre une demande unique sur un portail électronique centralisé. La demande conduira à l'autorisation de l'essai clinique dans plusieurs Etats Membres grâce à une évaluation conjointe du dossier. Tous les Etats Membres impliqués émettront leur opinion, qui sera harmonisée et communiquée par l'Etat Membre rapporteur préalablement désigné. Les Comités d'Ethique nationaux continueront pour leur part à s'exprimer indépendamment (57).

Tableau 4 : Comparaison entre les procédures actuelle et future de demande d'autorisation d'essai clinique dans l'UE (51,57)

| | Directive 2001/20/EC | Règlement (EC) No 536/2014 |
|---------------------------------|---|--|
| Communication | Chaque Etat Membre impliqué | Etat Membre désigné comme rapporteur |
| Exigences réglementaires | Différentes pour chaque Etat Membre | Dossier unique, requis réglementaires harmonisés |
| Délai d'approbation | Variable d'un pays à l'autre | Fixe |
| Opinion finale | Décisions variables d'un pays à l'autre | Décision unique |

1.5.2. Utilisation d'Organismes Génétiquement Modifiés

Les thérapies géniques ont reçu comme leur nom l'indique des modifications génétiques. Ces médicaments sont considérés comme des organismes génétiquement modifiés (OGM), et sont strictement régulés pour des raisons environnementales et éthiques. La Directive 2001/18/EC définit un OGM comme « un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle » (59). Ainsi, des vecteurs bactériens ou viraux directement injectés ou des cellules préparées *in vitro* avant d'être administrées aux patients (telles que les *CAR-T cells*) entrent dans cette catégorie.

Par conséquent, l'utilisation d'OGM lors de la conduite d'essais cliniques doit être dûment documentée. Cependant, la législation actuelle et la future Directive européenne ne couvrent pas cet aspect. Les laboratoires pharmaceutiques doivent donc notifier l'utilisation d'OGM aux Autorités Nationales via une procédure séparée, qui doit être complétée en amont ou en parallèle de la demande d'essai clinique selon les pays. Les experts responsables de la dimension OGM ne sont généralement pas issus des instances de santé, mais comme par exemple en France du Ministère de la Recherche ou du Ministère de l'Environnement. S'adresser à de nouveaux acteurs réglementaires extérieurs au monde pharmaceutique s'avère complexe et long, d'autant que les requis ne sont pas spécifiques aux médicaments.

Si des risques humains (risque de toxicité ou de véhiculer une maladie via l'OGM) ou si des risques environnementaux (recombinaison avec un organisme sauvage) sont envisageables, alors le sponsor doit documenter les caractéristiques du médicament et présenter des mesures de précaution et de contrôle. Il n'existe pas de dossier type dans l'UE, puisque chaque soumission est spécifique à l'Etat Membre impliqué et à la nature du produit. Voici une liste non exhaustive du type d'information demandé :

- L'origine de l'OGM et les techniques et matériaux utilisés pour sa production ;
- L'évaluation des risques pour l'environnement ;
- Les conditions d'administration au patient et les installations appropriées mises en place ;
- *Summary Notification Information Format* (SNIF) est un document rendu public qui résume les caractéristiques de l'OGM ;
- Les instructions d'utilisation de l'OGM pour le personnel soignant.

Suite au dépôt de cette demande, le sponsor doit recevoir une opinion positive de la part des Autorités Compétentes des Etats Membres concernés. Celle-ci s'ajoute à l'autorisation d'essai clinique. Soulignons que ces deux autorisations indépendantes sont nécessaires à la mise en place de toute étude clinique impliquant des médicaments de thérapie génique.

Les acteurs de l'industrie pharmaceutique prévoient dans les années à venir d'harmoniser la régulation relative aux OGM afin d'encourager et faciliter le développement de thérapies innovantes.

Notons par ailleurs que le dossier d'AMM soumis à l'EMA à la fin du développement du médicament contient des informations relatives à l'impact environnemental. La dimension d'OGM est donc prise en compte lors de l'évaluation scientifique et par conséquent lors de la décision de mise sur le marché du produit pharmaceutique (60).

Avant d'initier un essai clinique, les procédures réglementaires sont longues et peuvent être redondantes. Pour la seule étude pivot ZUMA-1 supportant l'enregistrement de Yescarta® dans l'UE, le sponsor a dû soumettre : une demande d'essai clinique revue par l'Autorité Compétente et le Comité d'Ethique, plus une demande d'utilisation d'OGM, évaluée par une autre entité. Ces dossiers ont été fournis aux Autorités néerlandaises, allemandes et françaises, engageant

des procédures indépendantes, requérant des informations différentes et pouvant mener à des opinions divergentes (61).

En amont ou en parallèle de la conduite d'essais cliniques, les sponsors amorcent les discussions avec l'EMA et peuvent, dans le cadre des thérapies géniques, bénéficier de dénominations particulières et d'un accompagnement privilégié pour optimiser les essais cliniques et faciliter la mise à disposition des médicaments aux patients.

2. Ressources mises en place par l'EMA pour répondre aux besoins de l'émergence des thérapies géniques

Face à l'émergence grandissante des médicaments issus des thérapies géniques et plus largement des thérapies innovantes, l'EMA a dû se doter d'experts compétents et d'outils réglementaires appropriés. Un comité spécifique a été mis en place et des schémas d'accompagnement ont vu le jour pour encourager la recherche et faciliter l'accès au marché de telles thérapies.

2.1. Le CAT

Le Règlement (EC) No 1394/2007, en plus de définir la notion d'ATMP, introduit la mise en place en 2007 d'un nouveau conseil d'experts responsables spécifiquement des thérapies innovantes (49). Le *Committee for Advanced Therapies* (CAT) apporte les compétences scientifiques nécessaires au suivi du développement et à l'évaluation des ATMPs par la mise en commun des compétences scientifiques de l'ensemble des membres de l'UE. Ainsi, ce conseil est composé d'un représentant de chaque pays de l'UE (plus la Norvège et l'Islande), cinq experts scientifiques, deux représentants des associations de patients et deux cliniciens. L'ensemble des membres se réunit chaque mois à Amsterdam pour débattre des sujets relatifs aux thérapies innovantes.

Ce conseil est, entre autres, en charge de la revue des dossiers d'AMM déposés auprès de l'EMA pour les médicaments de thérapie génique et cellulaire et pour les produits issus de l'ingénierie tissulaire. Suite à la procédure d'évaluation, le CAT donne son opinion au sujet de la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament et émet un avis quant à l'autorisation ou non de sa mise sur le marché.

De plus, le CAT apporte un soutien scientifique et réglementaire aux laboratoires via la mise en place optionnelle de conseils scientifiques, depuis les étapes les plus précoces du développement jusqu'à la soumission du dossier d'AMM. En collaboration avec des experts issus d'autres comités de l'EMA, le CAT guide le laboratoire dans le développement d'un ATMP (détaillé en 2.5).

En parallèle, les membres du CAT ont la charge de la rédaction et la publication des Directives concernant la régulation des thérapies innovantes. Pour ce faire, ils travaillent conjointement avec les partenaires extérieurs que sont les industries pharmaceutiques, les laboratoires de recherche académique et les membres du corps scientifique et médical. Ensemble, ils essaient de palier les écarts d'application et d'interprétation des textes, liés à la diversité et la spécificité des produits pharmaceutiques concernés. Le CAT contribue à la mise en place d'un environnement adéquat et optimal pour le développement et l'accès au marché des thérapies innovantes qui répondent le plus souvent à un besoin médical non rempli (62).

2.2. La dénomination ATMP

Tout médicament en développement issu de thérapie génique, de thérapie cellulaire ou de l'ingénierie tissulaire peut bénéficier d'un statut particulier auprès de l'EMA : la dénomination ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Product*). Pour faire face à l'innovation croissante des méthodes thérapeutiques et des technologies développées par les laboratoires pharmaceutiques, la Commission Européenne a émis en 2003 le Règlement (EC) No 1394/2007. Cette législation encadre le développement et la mise sur le marché des médicaments innovants et offre un suivi personnalisé aux laboratoires pharmaceutiques (49).

2.2.1. Eligibilité à la dénomination ATMP

Pour déterminer si un médicament en développement est éligible à la dénomination ATMP, les laboratoires pharmaceutiques peuvent faire appel à la Recommandation Scientifique pour la Classification ATMP proposée par le CAT. Cette procédure peut être envisagée quel que soit le stade de développement du produit et permet au sponsor d'engager les premières discussions avec l'EMA. Afin que le médicament candidat à la dénomination ATMP soit évalué par le CAT, le laboratoire doit fournir les informations suivantes : définition de la substance active, description du produit fini (composition qualitative et quantitative, formulation), mécanisme

d'action, indication ; ainsi que les éléments clés du développement du médicament. Sous 60 jours, le CAT (en accord avec la Commission Européenne) fournit une réponse quant à l'octroi de la dénomination ATMP et la classification attribuée : médicament de thérapie génique, médicament de thérapie cellulaire somatique ou produit issu de l'ingénierie cellulaire. De plus, lorsqu'un dispositif médical fait partie intégrante du médicament, le produit est considéré comme un ATMP combiné.

La dénomination d'un médicament candidat repose sur la nature du produit et son mode d'action. Pour identifier un médicament de thérapie génique, le CAT s'appuie essentiellement sur les principes scientifiques listés ci-dessous (Figure 12) :

- L'acide nucléique recombinant doit être issu d'une source biologique, indépendamment du vecteur qui peut être d'origine virale ou bactérienne ou de toute autre nature (micellaire, liposomale).
- L'acide nucléique recombinant ou l'expression de sa séquence génétique doit être directement lié à son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique. Dans le cadre des *CAR-T cells*, bien que des cellules T soient injectées aux patients, c'est bel et bien la séquence génique introduite dans le noyau cellulaire qui est à l'origine de l'effet thérapeutique.
- La manipulation génétique peut avoir lieu *in vivo* ou *ex vivo*. C'est le cas des *CAR T cells* pour lesquelles les lymphocytes T sont transfectés *ex vivo* avec le gène d'intérêt, puis réintroduits dans le sang du patient pour effectuer leur action thérapeutique.
- Les vaccins contre les maladies infectieuses sont exclus des médicaments de thérapie génique (63).

Dans de nombreux cas, notamment pour les produits en stade précoce de développement ou les produits faisant appel à de nouvelles technologies, les médicaments proposés sont à la frontière des catégories établies dans la législation européenne et soulèvent de nombreuses questions. D'où la nécessité de faire évoluer constamment la législation afin de s'adapter à l'émergence de nouvelles technologies.

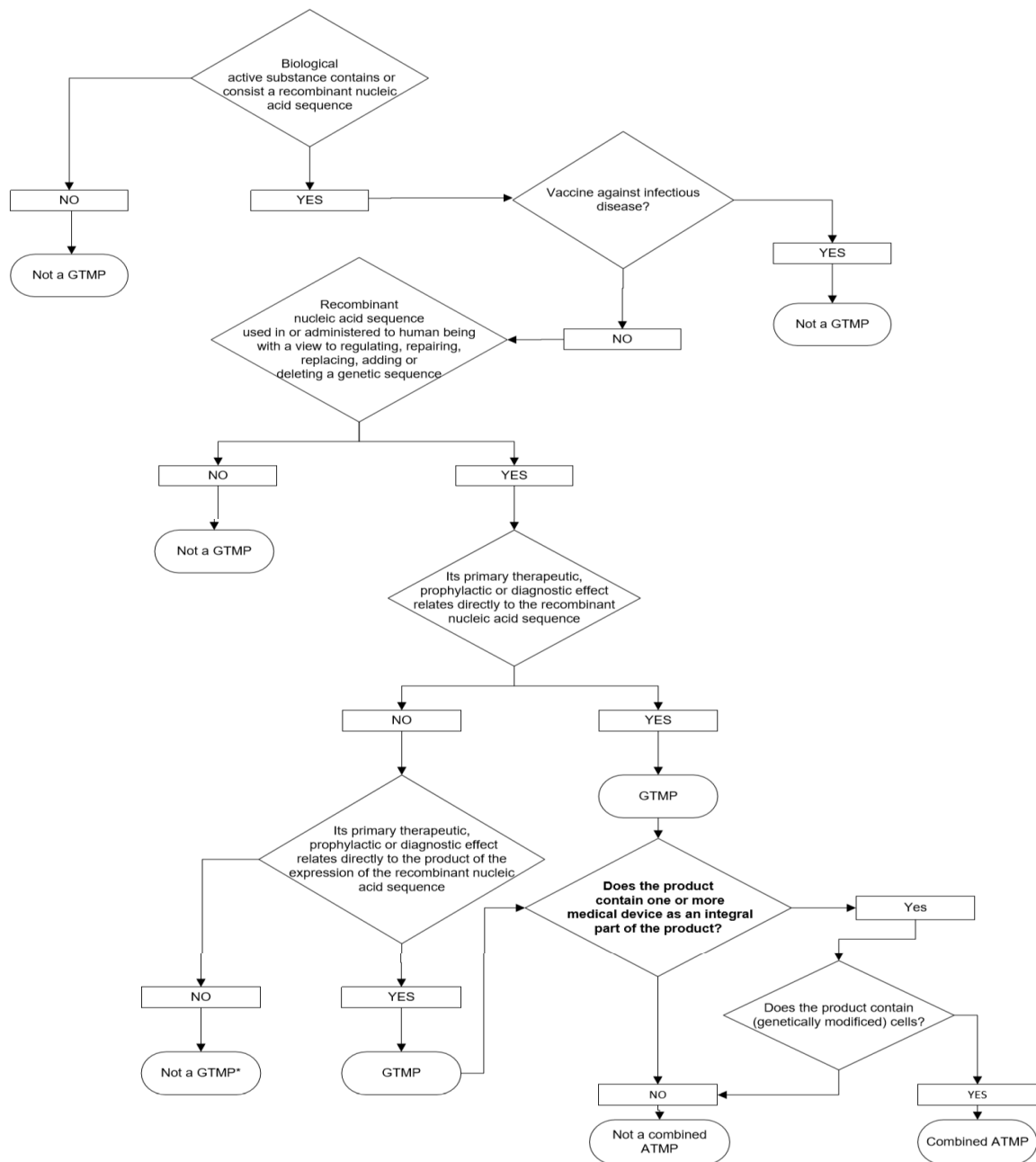


Figure 12 : Arbre décisionnel pour la classification des médicaments de thérapie génique (63)

A deux reprises, en 2014 et 2016, des *CAR-T cells* (respectivement Kymriah[®] et Yescarta[®]) ont été présentées au CAT en vue d'obtenir la dénomination ATMP. La nature de ces produits correspondant à la définition de la Directive Européenne 2001/83/EC, et l'effet thérapeutique directement lié à leur séquence nucléique en font des médicaments de thérapie génique (64).

2.2.2. Intérêts de la désignation ATMP

L'obtention de la désignation ATMP est une étape majeure dans la stratégie de développement d'une thérapie génique. En effet, une fois octroyée, le laboratoire peut bénéficier d'avantages financiers (réservés aux petites et moyennes entreprises) et d'un accompagnement privilégié de l'EMA. Etant donné la complexité et la spécificité des ATMPs, le développement de tels médicaments nécessite un suivi continu par les membres du CAT, experts dans ce domaine. De plus, les requis scientifiques et réglementaires habituellement appliqués pour les médicaments standards ne sont pas appropriés dans le cadre des thérapies innovantes et doivent par conséquent être ajustés. Le statut ATMP donne droit aux laboratoires d'adopter des schémas de développement divergeant des textes réglementaires.

Les ATMPs, par leur nature et leur mode d'action spécifique, rencontrent des enjeux différents des autres classes thérapeutiques, notamment en termes de sécurité d'utilisation. En principe, ces candidats médicaments doivent suivre les mêmes requis scientifiques et réglementaires que les thérapies standards, listés dans la Directive 2001/83/EC, Annexe I. Néanmoins, le Règlement (EC) No 1394/2007 donne des éléments généraux applicables aux ATMPs. Cependant, ces textes réglementaires ne sont pas toujours appropriés aux thérapies innovantes et des approches plus adaptées peuvent être envisagées par les laboratoires. Ainsi, la mise en place de l'approche basée sur les risques, réservée aux ATMPs, rend davantage flexible la stratégie de développement en donnant la possibilité de s'écarter des obligations citées dans la Directive 2001/83/EC. Les risques potentiels associés à l'usage d'un ATMP peuvent être, à titre d'exemple, la non-intégration du médicament dans l'organisme, la réponse immunitaire liée aux cellules ou gènes administrés, ou encore la formation de tumeurs. Ceux-ci sont établis en analysant les facteurs de risque associés, tels que le niveau de manipulation génétique et cellulaire, la capacité des cellules à proliférer, leur faculté à induire une réponse immunitaire... Les laboratoires développant des thérapies innovantes peuvent intégrer dans le dossier d'AMM ce type d'analyse pour évaluer la sécurité d'utilisation du médicament. Cette approche peut alors remplacer certaines études cliniques classiquement réalisées lors du développement (65,66).

A ce jour, neuf ATMPs sont autorisés sur le marché européen, dont font partie Kymriah® et Yescarta®. L'approche basée sur les risques est optionnelle dans le développement de ces médicaments et ne semble pas avoir été adoptée pour ces deux *CAR-T cells*.

2.3. Le schéma PRIME

Indépendamment de la désignation ATMP, l'EMA a mis en place en mars 2016 un schéma d'accompagnement dans le développement des médicaments prioritaires, appelé PRIME (*PRIority MEdicines*). Il vise à supporter sur le long terme le développement des thérapies répondant à un besoin médical non rempli. Ainsi, l'EMA stimule l'innovation dans l'UE et cherche à optimiser le développement de telles thérapies en renforçant les interactions avec le sponsor et en accélérant les procédures réglementaires d'accès au marché. Ce schéma volontaire est basé sur l'usage d'outils existants au sein de l'EMA tels que les conseils scientifiques, l'évaluation accélérée des dossiers d'AMM et l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché. Le but ultime de ce programme est de mettre le plus rapidement possible les médicaments prioritaires à disposition des patients (54,67).

2.3.1. Eligibilité au schéma PRIME

Le schéma PRIME a pour objectif de soutenir le développement de médicaments d'intérêt public majeur, notamment les produits innovants. Pour être éligible à ce programme, le candidat médicament doit cibler une indication pour laquelle le besoin médical n'est pas satisfait, c'est-à-dire qu'il n'existe pas dans l'UE de méthode adéquate de diagnostic, prévention ou traitement. Si tel est le cas, les données cliniques du futur médicament doivent démontrer que la prévention, la durée de la pathologie ou encore le taux de morbidité/mortalité sont nettement améliorés par rapport aux pathologies existantes.

L'admissibilité au schéma PRIME est basée sur les résultats non cliniques et les données cliniques disponibles au moment de la candidature. Le plus souvent, la demande d'adhésion au programme PRIME s'effectue à la fin de la Phase II, lorsque les données cliniques d'efficacité chez les patients sont exploitables. Pour les petites entreprises et les laboratoires académiques, l'EMA offre un suivi plus précoce, dès la fin des études pré-cliniques si les résultats sont encourageants. Cela permet d'orienter les sponsors dans la stratégie clinique et réglementaire pour optimiser les étapes de recherche et développement. Notons que pour les produits avancés dans le développement, les bénéfices de l'accompagnement PRIME sont limités et par conséquent l'EMA peut décliner la demande d'adhésion.

Le *Scientific Advice Working Party* (SAWP) travaille en collaboration avec les autres comités scientifiques de l'EMA. Ce groupe consultatif est en charge de la revue des demandes

d'adhésion au schéma PRIME. Une fois octroyé, le programme PRIME assure l'éligibilité du médicament à la revue centralisée du dossier demande d'AMM (54,68).

2.3.2. Intérêts du schéma PRIME

2.3.2.1. Interactions précoces avec l'EMA

L'intérêt majeur du schéma PRIME est d'engager rapidement un dialogue entre l'EMA et le sponsor ; d'une part pour discuter les schémas d'études cliniques afin de collecter les données nécessaires et d'autre part pour définir la stratégie réglementaire et utiliser de façon optimale les outils proposés par l'EMA. Notons qu'en dehors du schéma PRIME, les interactions avec l'EMA sont limitées et surviennent souvent tardivement dans les étapes de développement.

Dès le candidat médicament admis dans le schéma PRIME, l'EMA désigne un Rapporteur. Il est le point de contact dédié au suivi et à l'évaluation du dossier. Cette nomination précoce (habituellement quelques mois avant la soumission du dossier d'AMM pour les médicaments classiques) permet d'engager le plus tôt possible les discussions à propos de la stratégie clinique et réglementaire. Soucieuse de l'urgence de la mise sur le marché des médicaments prioritaires, l'EMA facilite également la coordination des différents comités scientifiques pour offrir un support multidisciplinaire au sponsor, uniquement réservé aux produits suivant le schéma PRIME. L'objectif est de planifier au mieux les étapes futures et d'identifier les phases critiques, discutées aux étapes clés du développement lors des conseils scientifiques (détaillé en 2.5) (69).

2.3.2.2. Accélération des procédures d'accès au marché

L'accompagnement personnalisé de l'EMA dans le développement des médicaments prioritaires est couplé à l'accélération de l'évaluation du dossier d'AMM. Cette procédure s'applique en principe à tous les produits PRIME, et également à tout produit ayant un intérêt majeur de santé publique. Pour ces derniers, la décision de l'EMA d'accélérer la revue du dossier est annoncée quelques mois avant la soumission du dossier d'AMM. Dans le cadre du programme PRIME, le laboratoire peut ajuster à l'avance son calendrier et ainsi anticiper les négociations avec les entités nationales responsables de la mise sur le marché, la fixation du prix et la distribution des médicaments. Cette procédure accélérée (détaillée en 3.2.1) répond

au but ultime du schéma PRIME qu'est la mise à disposition des médicaments prioritaires sur le marché européen dans les délais les plus courts (67,68).

2.3.3. Thérapies géniques et schéma PRIME

En décembre 2019, 48 produits en développement suivaient ce programme d'accompagnement proposé par l'EMA. Bien que le schéma PRIME soit indépendant de la désignation ATMP, la moitié des candidats médicaments faisant partie de ce programme avaient également reçu la dénomination ATMP. Par ailleurs, parmi les médicaments ayant obtenu une AMM à la suite du schéma PRIME, 25% sont des ATMP. Ces chiffres montrent l'importance des thérapies géniques, thérapies cellulaires et produits issus de l'ingénierie tissulaire à combler des besoins médicaux non satisfaits à ce jour.

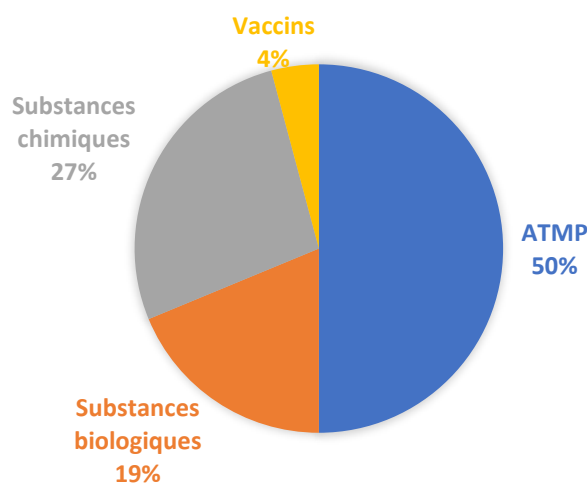


Figure 13 : Candidats médicaments suivant le schéma PRIME en décembre 2019 (67)

Yescarta[®] et Kymriah[®] étaient parmi les premiers médicaments à intégrer ce schéma, respectivement en mai et juin 2016. Le support PRIME a été accordé à Yescarta[®] sur la base des résultats cliniques issus de deux phases I. Pour Kymriah[®], des données de phase II ont été présentées au CAT, qui a estimé que le schéma PRIME présentait un intérêt bien que le produit soit à un stade avancé du développement. Ces *CAR-T cells* font également partie des cinq médicaments approuvés à ce jour dans l'UE ayant suivi le schéma PRIME. Notons par ailleurs que quatre *CAR-T cells* en développement bénéficient actuellement de ce programme (54,67).

2.4. La désignation orpheline

De nombreuses thérapies géniques sont développées pour traiter des pathologies rares. Afin d'encourager les laboratoires pharmaceutiques dans la recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments ciblant ces affections, l'EMA a mis en place en 2000 le statut de désignation orpheline, décrite dans le Règlement (EC) No 141/2000 (70). Cette disposition est inspirée des réglementations américaine et japonaise mises en place auparavant. Elle a pour but de ne pas négliger les patients atteints de maladies rares, au nombre de 30 millions dans l'UE, et de leur permettre de bénéficier de traitements de qualité, au même titre que les pathologies plus répandues (54,71).

2.4.1. Définition d'un médicament orphelin

Un médicament orphelin est indiqué dans le traitement d'une maladie dont la prévalence est très faible. Pour recevoir la désignation orpheline attribuée par l'EMA, il doit répondre aux caractéristiques suivantes :

- « Il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite ; ou
- Il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire ; et
- Il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. (70) »

Par bénéfice notable, on entend que le produit apporte « un avantage important sur le plan clinique ou une contribution majeure aux soins prodigués au patient » (72). En d'autres termes, ce nouveau médicament peut pallier l'inefficacité d'un traitement dans la même indication, améliorer le bénéfice thérapeutique via l'administration concomitante avec un traitement

existant, ou encore faciliter l'observance thérapeutique malgré une efficacité similaire. Même s'il existe une alternative thérapeutique sur le marché, un médicament peut donc être considéré comme orphelin s'il répond aux critères cités.

En outre, les maladies ultra-rares sont celles affectant moins d'une personne sur dix mille dans la population européenne. Notons que les médicaments ciblant ces pathologies n'ont pas de statut particulier auprès de l'EMA mais ils sont davantage considérés par les Agences Nationales responsables de la fixation du prix et du remboursement des médicaments (54).

2.4.2. Octroi de la désignation orpheline

Pour recevoir cette désignation, les laboratoires pharmaceutiques doivent déposer une demande auprès du *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), le conseil scientifique de l'EMA responsable du suivi du développement des médicaments orphelins. Cette demande s'effectue au cours du développement clinique et est spécifique à l'indication ciblée et non au médicament. Dans le cas d'indications multiples pour un même médicament, plusieurs procédures sont alors enclenchées auprès du COMP. Par conséquent, un produit développé pour traiter plusieurs affections peut recevoir autant de désignations orphelines que d'indications. Le statut orphelin est ensuite réévalué au moment de l'AMM à la suite de l'opinion positive du CHMP. Le COMP revoit alors les données relatives au produit et à ses indications pour décider du maintien du statut orphelin pour la mise sur le marché du médicament. Il s'assure notamment que la prévalence de la maladie demeure inchangée et qu'aucun traitement n'a été approuvé dans la même indication sur le marché européen.

Par ailleurs, précisons qu'un médicament ayant reçu la dénomination orpheline dans une indication donnée n'est pas systématiquement approuvé dans cette indication si les études cliniques ne démontrent pas une efficacité et sécurité suffisantes.

2.4.3. Intérêts de la désignation orpheline

La prévalence de certaines maladies est si faible que le coût de la recherche et du développement ainsi que de la mise sur le marché du médicament destiné à les traiter ne peut être rentabilisé. Par conséquent, les laboratoires pharmaceutiques sont récalcitrants à investir dans le

développement de médicaments orphelins dans les conditions normales du marché. C'est pourquoi l'EMA a mis en place des mesures incitatives via d'une part la réduction voire l'abolition des frais dus à l'Agence, et d'autre part l'assurance d'une exclusivité commerciale sur le marché européen.

2.4.3.1. Protocol Assistance

L'EMA offre aux laboratoires détenteurs d'un médicament orphelin un soutien dans l'élaboration de la stratégie clinique se traduisant sous la forme de conseils scientifiques appelés *Protocol Assistances*. Au cours de ces réunions uniquement réservées aux médicaments orphelins, le sponsor soumet des questions d'ordre clinique, non clinique ou relatives à la qualité du médicament en développement. Les sujets traités doivent être exclusivement liés aux indications pour lesquelles la désignation orpheline a été octroyée. Le laboratoire développant un médicament orphelin peut faire appel autant de fois que nécessaire aux *Protocol Assistances*.

Soulignons que l'EMA travaille en étroite collaboration avec l'Agence américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA). Dans la majorité des cas, un médicament enregistré auprès de l'EMA le sera dans le même temps auprès de la FDA. Il existe donc un besoin conséquent de mettre en place des procédures parallèles entre les deux Agences. Dans le cas des médicaments orphelins, les sponsors sont encouragés à coordonner la *Protocol Assistance* européenne avec le conseil scientifique américain afin de limiter les écarts concernant les requis locaux. A ce jour c'est une des seules collaborations proposées entre les deux Agences, mais celles-ci devraient s'intensifier dans le futur au vu de la demande croissante des laboratoires pharmaceutiques (73).

2.4.3.2. Incitations financières

Dans le Règlement (EC) No 141/2000, l'EMA estime qu'« il y a lieu d'accorder une dispense, au moins partielle, de la redevance due à l'agence et de prévoir le dédommagement de la perte de recettes qui en résulte pour cette dernière au moyen d'une contribution prélevée sur le budget communautaire » (70). Ainsi, l'EMA offre une réduction partielle ou totale (pour les petites et moyennes entreprises) des coûts liés aux activités réglementaires, comprenant les *Protocol Assistances*, les inspections de l'EMA, la demande d'autorisation de mise sur le marché et les procédures post-autorisation (74).

2.4.3.3. Exclusivité commerciale

La mesure la plus efficace pour inciter les laboratoires pharmaceutiques à investir dans la recherche et le développement pour les maladies rares est de leur accorder une exclusivité commerciale. Pendant une période de dix ans à compter de la date d'AMM, le médicament orphelin est protégé des compétiteurs : un produit similaire développé dans la même indication ne pourra pas être commercialisé dans l'UE. Cette exclusivité est propre à chaque désignation.

A l'inverse, s'il est établi après cinq ans de commercialisation que le médicament est suffisamment rentable en terme de chiffre d'affaires pour le laboratoire pharmaceutique, alors l'exclusivité commerciale sera réduite à six années au lieu de dix.

Enfin, bien que soumis à une exclusivité commerciale, un médicament similaire dans la même indication thérapeutique peut être commercialisé dans l'UE, à condition : que le sponsor du médicament orphelin initial donne son accord, ou qu'il soit incapable d'approvisionner son produit en quantité suffisante, ou que le second produit ait démontré une efficacité et sécurité supérieures.

Une fois les dix années d'exclusivité écoulées pour toutes les indications orphelines, le médicament en question cesse d'être classifié en tant que médicament orphelin et par conséquent ne bénéficie plus des avantages offerts par l'EMA (70).

2.4.4. Cas particulier de Kymriah[®] et Yescarta[®]

Kymriah[®] et Yescarta[®] ont reçu le statut de médicament orphelin dans les indications listées dans le tableau 5. L'octroi de la désignation orpheline entre dans le cadre du Règlement (EC) No 141/2000 pour le « traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté ». En outre, aucune méthode satisfaisante de traitement dans les lymphomes et leucémies ciblés n'était disponible au moment de la désignation orpheline. Par conséquent, Kymriah[®] et Yescarta[®] ont bénéficié des avantages attribués au développement de médicaments orphelins dans l'UE (71).

Tableau 5 : Désignations orphelines de Kymriah® et Yescarta® (75–79)

| | Indication | Date d’octroi | Prévalence |
|------------------|--|----------------------|-------------------|
| Kymriah® | Leucémie aiguë lymphoblastique | 29 avril 2014 | 1 pour 10 000 |
| | Lymphome diffus à grandes cellules B | 14 octobre 2016 | 4,5 pour 10 000 |
| Yescarta® | Lymphome diffus à grandes cellules B | 16 décembre 2014 | 2,4 pour 10 000 |
| | Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B | 09 octobre 2015 | 0,3 pour 10 000 |
| | Lymphome folliculaire | 11 novembre 2015 | 2,8 pour 10 000 |

Suite à l’opinion favorable de mise sur le marché de ces deux médicaments, prononcée par le CHMP le 28 juin 2018, le COMP s’est rassemblé pour décider du maintien ou non du statut orphelin pour Kymriah® et Yescarta®. Après avoir réévalué les données relatives au produit et à ses indications, le COMP a conclu que les pathologies ciblées remplissaient les critères associés aux maladies orphelines : elles entraînent une menace pour la vie ou des invalidités chroniques et leur prévalence demeure inférieure à 5 pour 10 000 dans l’UE. En outre, aucun médicament indiqué dans les mêmes pathologies n’a été approuvé entre temps sur le marché européen ; aucune alternative thérapeutique n’est donc disponible.

Cependant, notons tout d’abord que la prévalence du LDGCB a été revue. En effet, les estimations attribuées à cette pathologie lors de l’octroi de la désignation orpheline diffèrent significativement entre Yescarta® en 2014 et Kymriah® en 2016. Cette discordance est liée à la révision de la classification des lymphomes par l’OMS en 2016. Le COMP a donc réactualisé les données associées à cette pathologie, et estimé la prévalence du LDGCB à 4,6 pour 10 000 personnes dans l’UE en 2018. Cette réévaluation n’atteint pas le seuil de 5 cas pour 10 000 personnes établi par la Commission Européenne pour les médicaments orphelins.

Par ailleurs, nous avons expliqué précédemment qu’un médicament orphelin bénéficie d’une exclusivité commerciale de dix ans et qu’il est par conséquent protégé de l’arrivée sur le marché européen de médicaments indiqués dans la/les même(s) pathologie(s). Or, Kymriah® et

Yescarta® ont tous deux été approuvés pour le traitement des patients adultes atteints de LDGCB réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. Cela implique que deux médicaments ayant démontré des propriétés similaires en termes d'efficacité et sécurité sont indiqués dans la même pathologie orpheline. Cette exception réglementaire s'explique par le fait que la maintenance du statut orphelin de Kymriah® et Yescarta® a été évaluée par le COMP le même jour (28 juin 2018). A ce moment, le COMP a tenu compte des seuls médicaments approuvés dans l'UE et ni Kymriah® ni Yescarta® n'avaient reçu l'avis de la Commission Européenne, émis plus tard le 23 août 2018 (80,81).

2.5. Les Conseils Scientifiques

Les laboratoires pharmaceutiques ont la possibilité de consulter l'EMA lors du développement de tout médicament, pas seulement pour les produits innovants. Les conseils scientifiques sont des dialogues formels de façon écrite ou orale entre l'Agence et le sponsor. Ils permettent de s'assurer que les données appropriées nécessaires à l'autorisation de mise sur le marché sont générées. Ces consultations n'ont pas vocation à pré-évaluer la balance bénéfice / risque du médicament mais ont pour but d'optimiser le développement de celui-ci, réduire les incertitudes concernant les requis réglementaires et ainsi accélérer l'accès au marché des médicaments (82).

2.5.1. Intérêts des conseils scientifiques

L'EMA émet des lignes directrices pour aider les laboratoires à utiliser les meilleures méthodes et schémas de développement pour la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Cependant, ces documents reflètent des situations générales et peuvent ne pas être applicables, ou différemment interprétés dans certains cas de figures. Pour ces raisons, les laboratoires ont la possibilité de rencontrer des membres de l'EMA pour évoquer des points critiques relatifs au développement. Les questions soulevées peuvent être d'ordre non clinique, clinique, ou relatives à la qualité ; des questionnements sur l'utilisation de procédés ou méthodes spécifiques peuvent également être adressés. Les conseils scientifiques peuvent être organisés quel que soit le stade de développement du produit et ne sont pas limités en nombre.

Les conseils scientifiques sont particulièrement destinés aux laboratoires académiques ou aux petites et moyennes entreprises qui ont généralement des connaissances limitées de la réglementation pharmaceutique et des schémas de développement envisageables. Les

médicaments orphelins sont aussi l'objet de nombreuses demandes de consultations : ils représentaient un quart des 634 conseils scientifiques ayant eu lieu en 2018. Comme décrit précédemment, ces consultations appelées *Protocol Assistance* dans le cadre de la désignation orpheline sont vivement encouragées. Enfin, la majeure partie des conseils scientifiques est vouée à orienter le développement des thérapies innovantes. Parmi les conseils scientifiques pour les ATMPs, 80% d'entre eux sont dédiés aux thérapies géniques (83), pour lesquelles les textes réglementaires sont rares (84).

2.5.2. Déroulement du conseil scientifique

S'il souhaite faire appel à un conseil scientifique, le sponsor doit adresser une demande à l'EMA, accompagnée d'un résumé de l'état actuel du développement du médicament. Cette demande est suivie d'une liste de questions dans laquelle le sponsor expose les problématiques rencontrées et propose des solutions. Les discussions concernent différentes facettes du développement, telles que les études non-cliniques, les aspects techniques, le design des essais cliniques, le plan de gestion de risque, le développement pédiatrique...

Le *Scientific Advice Working Party* (SAWP) est en charge de traiter ces questions et répondre aux interrogations du sponsor. C'est un groupe multidisciplinaire siégeant chaque mois à l'EMA, ayant uniquement vocation à répondre aux questions soulevées par les laboratoires. Constitué de 36 membres, ce groupe rassemble des experts siégeant dans les différents conseils de l'EMA (COMP, PDCO, PRAC et CAT), ainsi que des experts extérieurs et éventuellement des patients. Lors de chaque procédure, deux membres du SAWP sont nommés coordinateurs et préparent de façon indépendante et avec leurs équipes respectives les réponses aux questions scientifiques. Ils émettent ensuite un rapport qui est discuté avec l'ensemble des membres du SAWP. Si les questions sont complexes et l'issue incertaine, le SAWP peut convoquer le sponsor pour discuter en personne. Pour finir, ce groupe consultatif élabore un document de réponses qui est adopté par le CHMP avant d'être adressé au laboratoire pharmaceutique (82,84).

2.5.3. Recommandation finale

Les conseils scientifiques ont vocation à conseiller le sponsor à propos du développement de son produit mais n'ont aucune valeur juridique ; le laboratoire est libre ou non de suivre les

recommandations émises par le SAWP. Ces consultations ont généralement un fort impact sur le développement puisque 63% des designs d'essais cliniques sont modifiés à l'issue de la procédure. Cependant, se conformer aux recommandations du SAWP ne garantit pas de recevoir une opinion positive lors de l'AMM.

Une fois le médicament approuvé, les recommandations du SAWP sont rendues publiques sur le site internet de l'EMA (depuis le 1^{er} janvier 2019). Cette documentation publique est une source d'information précieuse pour les laboratoires pharmaceutiques pouvant ainsi se référer aux précédentes expériences de développement. Quant aux produits innovants pour lesquels les textes réglementaires sont limités, les questions soulevées lors des conseils scientifiques peuvent conduire à la publication de nouvelles lignes directrices (84).

La mise à disposition des outils réglementaires décrits dans cette partie permet de stimuler la recherche et le développement des thérapies innovantes, et d'optimiser leur développement en vue d'une évaluation efficiente du dossier d'AMM.

3. Accès au marché des médicaments de thérapie génique

Une fois le développement du médicament achevé, le dossier de demande d'AMM est soumis aux Autorités de Santé pour être évalué par les Comités Scientifiques compétents. Les conditions et l'issue de la revue du dossier peuvent être adaptées pour les médicaments présentant un intérêt majeur de santé publique.

3.1. La procédure d'enregistrement centralisée

Au sein de l'Union Européenne, il existe plusieurs voies d'accès au marché des médicaments, répondant à des requis réglementaires ou des choix stratégiques de la part des laboratoires pharmaceutiques. La procédure nationale permet d'obtenir une AMM dans le seul Etat Membre où la demande a été soumise. Lors des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, le dossier d'AMM est soumis individuellement dans les Etats Membres concernés mais ne sera revu que par l'un d'entre eux, nommé référent. Il est responsable de donner une décision qui sera suivie par les autres Etats Membres impliqués. Enfin, pour la procédure centralisée, un

dossier d'AMM unique est soumis auprès de l'EMA et aboutit à une autorisation valable dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne (auxquels s'ajoutent la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein).

3.1.1. Champs d'application

Dans le cadre des médicaments à usage humain, cette procédure doit obligatoirement être suivie dans les cas suivants :

- Médicaments contenant une nouvelle substance active dans le traitement des infections au VIH, du syndrome d'immunodéficience acquise, des cancers, du diabète, des maladies neurodégénératives, des maladies et dysfonctions auto-immunes et des maladies virales ;
- Médicaments dérivés des biotechnologies ;
- Médicaments innovants (thérapie génique, thérapie cellulaire somatique, produits de l'ingénierie tissulaire) ;
- Médicaments orphelins (85).

Les produits de thérapie génique, considérés comme médicaments innovants doivent donc suivre la procédure d'enregistrement centralisée.

Cette procédure est par ailleurs optionnelle pour les nouvelles substances actives n'entrant pas dans le champ d'application obligatoire, pour les produits présentant une innovation significative et pour les médicaments d'intérêt de santé publique dans l'UE. A ce jour, la plupart des nouveaux médicaments suivent cette procédure qui a l'avantage de délivrer une autorisation unique de mise sur le marché, valable dans tous les pays de l'UE.

3.1.2. Evaluation scientifique du dossier d'AMM

Dans le cadre de la procédure centralisée, l'EMA est responsable de l'évaluation scientifique de la demande d'AMM déposée par un laboratoire pharmaceutique. C'est habituellement le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) qui endosse ce rôle et émet l'opinion finale d'autorisation ou non de mise sur le marché du médicament. En ce qui concerne les ATMPs, le CAT prend également part à la revue du dossier d'AMM.

Pour chaque demande d'AMM déposée auprès de l'EMA, deux membres du CAT sont nommés Rapporteur et Co-rapporteur. Ils prennent la responsabilité, indépendamment l'un de l'autre, de diriger la revue du dossier. Ils forment pour cela au sein de leurs Agences Nationales respectives une équipe qui rédige un rapport d'évaluation. Ce rapport résume les données d'efficacité, sécurité et qualité du médicament récoltées lors du développement au regard de l'avis critique de l'évaluateur, qui se prononce sur l'intérêt thérapeutique et l'équilibre de la balance bénéfique / risque, et soulève des questions à destination du sponsor. Ce rapport est ensuite présenté et discuté avec les membres du CAT et du CHMP. Les Rapporteurs et Co-rapporteurs interagissent avec le laboratoire pharmaceutique et adressent une liste de questions 120 jours après le début de la procédure. Une fois les réponses à ces questions renvoyées à l'EMA, les Rapporteurs et Co-rapporteurs rédigent un nouveau rapport d'évaluation à destination du sponsor et des membres du CAT et du CHMP. Le contenu est à nouveau discuté et le sponsor peut soit être convoqué à l'EMA pour d'éventuelles questions, soit répondre par écrit. A la fin de la procédure d'évaluation, c'est-à-dire après 210 jours, les membres du CAT se prononcent sur l'issue de l'évaluation scientifique, qui est proposée au CHMP. Ce dernier comité vote de façon anonyme et se prononce sur l'opinion finale qui sera ensuite présentée à la Commission Européenne. Une fois l'AMM approuvée par la Commission Européenne, le médicament peut être commercialisé en Europe (Figure 14) (86).

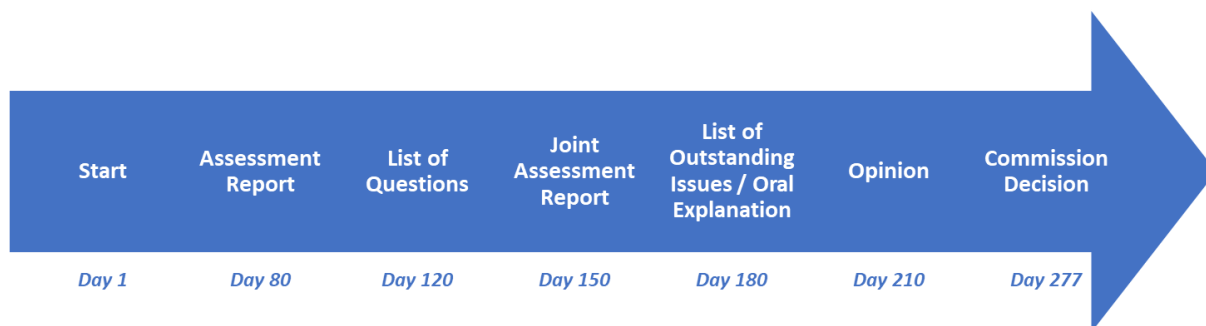


Figure 14 : Calendrier de la procédure d'évaluation centralisée

Soulignons que lors de la revue du dossier scientifique, le CAT et le CHMP consultent également les autres comités de l'EMA pour évaluer par exemple des points relatifs à la sécurité du médicament (PRAC) ou aux modalités du développement pédiatrique (PDCO).

3.1.3. Octroi de l'AMM

A l'issue de la procédure d'enregistrement centralisée, le médicament évalué reçoit une AMM valable cinq ans dans tous les pays de l'UE. Après cette période, le laboratoire titulaire de la licence doit renouveler l'AMM qui, sauf contre-indication majeure, sera valide pour une durée indéterminée.

Ce type d'AMM est attribué si les données générées lors du développement clinique ont suffi à démontrer les propriétés d'efficacité, de sûreté et de qualité du médicament et donc que la balance bénéfice / risque est acceptable. Dans la majorité des cas, le laboratoire est toutefois contraint à conduire des études supplémentaires de Phase IV (détaillé en 4.1). Ces essais cliniques sont réalisés sur une population plus large afin de générer des données additionnelles d'efficacité et sécurité du médicament. Ils visent notamment certaines sous-populations non incluses lors du développement, telles que les patients âgés, les populations pédiatriques ou les groupes à risque (54).

3.2. Les procédures d'accès précoce au marché

Le Règlement (EC) No 726/2004 relatif à la mise en place de procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments énonce les mesures suivantes : « Afin de répondre notamment aux attentes légitimes des patients et de tenir compte de l'évolution de plus en plus rapide de la science et des thérapies, il y a lieu d'instituer des procédures d'évaluation plus rapides réservées aux médicaments présentant un intérêt thérapeutique majeur, et des procédures d'obtention d'autorisations temporaires soumises à certaines conditions révisables annuellement. (87) »

3.2.1. Evaluation accélérée du dossier d'AMM

Afin d'accélérer l'accès au marché des médicaments de thérapie innovante ou ayant un intérêt majeur de santé publique, le CHMP (ou le CAT) peut évaluer le dossier de demande d'AMM dans des délais réduits. Lors de la procédure standard, l'issue de la demande d'AMM est rendue 210 jours après la soumission du dossier. Ce délai est réduit à 150 jours lors d'une évaluation accélérée. Ces calendriers n'incluent pas les *clock-stops* durant lesquels le sponsor prépare les réponses aux questions émises par l'Agence.

3.2.1.1. Champs d'application

La procédure d'évaluation accélérée du dossier d'AMM est applicable, d'après le Règlement (EC) No 726/2004, aux « médicaments ayant un intérêt majeur pour la santé publique » (87). Cependant il n'existe pas de définition légale décrivant un intérêt majeur de santé publique. Le laboratoire doit donc dûment motiver sa demande d'évaluation accélérée auprès du rapporteur et du CHMP. Il doit démontrer l'intérêt du produit dans la pathologie visée et justifier les avantages thérapeutiques par rapport aux médicaments disponibles sur le marché. Ainsi, une nouvelle méthode thérapeutique peut être éligible à une évaluation accélérée mais un nouveau mécanisme d'action sans valeur ajoutée par rapport aux traitements existants ne sera pas nécessairement admissible. Le CHMP évalue au cas par cas la recevabilité des demandes d'évaluation accélérée et émet sa décision en amont de la soumission du dossier d'AMM. Afin de bénéficier de ce gain de temps pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament, il est préférable pour le sponsor de discuter cette option au préalable lors des conseils scientifiques. Rappelons que l'évaluation accélérée, bien qu'elle ne soit pas systématique, fait partie du programme PRIME.

3.2.1.2. Délais de revue du dossier d'AMM

Lors de la revue accélérée du dossier d'AMM, le CHMP (ou CAT) émet l'autorisation de mise sur le marché du médicament après 150 jours. Pour ce faire, l'ensemble des délais sont revus à la baisse par rapport au calendrier classique. Les questions sont adressées au jour 90 et le sponsor a seulement 30 jours pour y répondre. La phase initiale d'évaluation du dossier est ainsi réduite à 120 jours. Après cette période, le CHMP émet sa position ou demande au sponsor de clarifier les questions en suspens. Une phase finale de 30 jours mène à l'opinion conjointe du CHMP et du CAT, puis la décision définitive d'octroi de l'AMM est prise par la Commission Européenne (Figure 15).

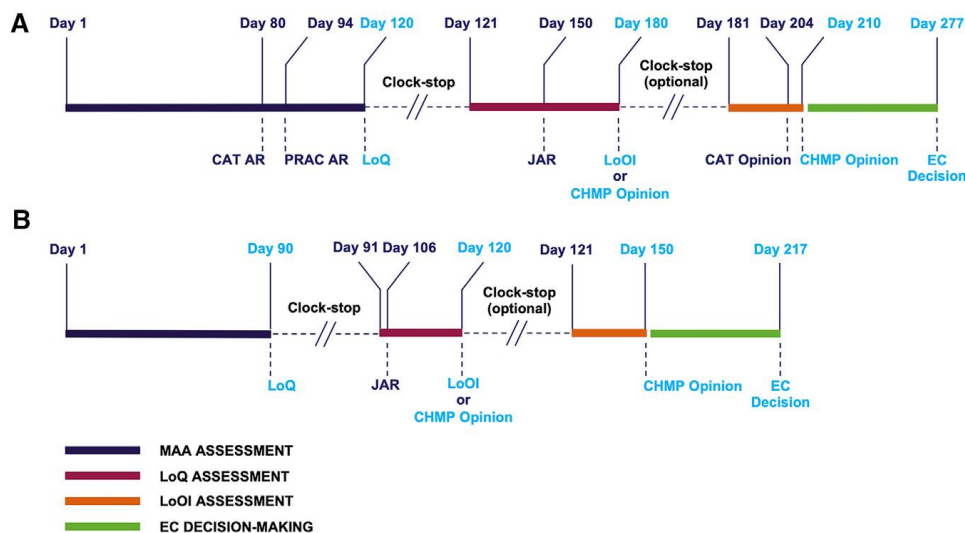


Figure 15 : Calendrier de revue du dossier d'AMM (A : Evaluation standard – B : Evaluation accélérée) (54)

Notons qu’au cours de l’évaluation, le CHMP peut décider de revoir les délais initialement instaurés et revenir à un calendrier standard s’il considère que la procédure accélérée n’est plus appropriée. C’est le cas par exemple si des objections majeures sont soulevées et ne peuvent être résolues dans les délais impartis ou si l’octroi de l’AMM est compromis après la seconde phase d’interaction avec le sponsor. Par ailleurs, le laboratoire peut lui-même demander à convertir le calendrier à un calendrier standard s’il nécessite plus de 30 jours pour répondre aux questions de l’EMA (88,89).

3.2.1.3. Evaluation accélérée des thérapies géniques

Kymriah[®] et Yescarta[®], faisant partie du schéma PRIME, ont initialement été soumis via la procédure d’évaluation accélérée. Tous deux répondent à un besoin majeur de santé publique pour les raisons suivantes :

- Au vu des données préliminaires disponibles, le CHMP et le CAT ont estimé que Yescarta[®] avait un potentiel avantage dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B et lymphome folliculaire transformé pour les patients inéligibles aux greffes de cellules souches autologues. Dans ce contexte, l’utilisation de Yescarta[®] est considérée comme une innovation thérapeutique majeure (19).
- Dans le cas de Kymriah[®], le CHMP et le CAT ont considéré que l’amélioration de la survie globale des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique et de lymphome diffus à grandes cellules B constituait un intérêt majeur de santé

publique, dans des maladies pour lesquelles le pronostic est défavorable avec les thérapies actuellement disponibles. L'utilisation de Kymriah® dans ces pathologies est une innovation thérapeutique majeure (17).

Bien que les bénéfices d'une évaluation accélérée aient été dûment justifiés et documentés, le CAT et le CHMP ont décidé, pour les deux produits, de revoir les délais initialement établis. Pour Yescarta®, le changement vers un calendrier standard a eu lieu lors de la première phase de questions ; le CHMP a estimé que la revue accélérée n'était plus appropriée au vu du nombre considérable de questions adressées au sponsor. Dans le cas de Kymriah®, l'émission d'une seconde liste de questions ne répondant plus aux délais du calendrier établi a conduit à la révocation de l'évaluation accélérée. Dans la course au marché, bien que la demande d'AMM de Yescarta® ait été soumise à l'EMA trois mois plus tôt que Kymriah®, le CHMP et le CAT ont émis leur opinion le même jour (28 juin 2018) pour les deux produits (17,19).

3.2.2. AMM conditionnelle

Dans le cas où les données cliniques habituellement requises pour obtenir une AMM standard sont incomplètes, l'EMA peut accorder une AMM conditionnelle. Cette procédure est applicable pour les médicaments couvrant des besoins médicaux non satisfaits par les traitements existants et lorsque le nombre de patients ciblés est faible. Bien souvent, les médicaments orphelins suivent cette procédure au vu du nombre restreint de patients qui limite la mise en place d'essais cliniques. L'AMM conditionnelle est généralement octroyée sur la base des données cliniques de Phase II, permettant d'attester que la balance bénéfice / risque du produit en question est acceptable. Ainsi, l'EMA permet d'accélérer l'accessibilité des médicaments aux patients dans le besoin, tout en s'assurant que le laboratoire poursuive en parallèle les études cliniques requises.

3.2.2.1. Champs d'application

Cette procédure est décrite dans le Règlement (EC) No 507/2006 et s'applique uniquement dans le cas où le médicament remplit l'ensemble des conditions suivantes :

- « Le rapport bénéfice / risque du médicament est positif ;
- Il est probable que le demandeur pourra fournir par la suite les données cliniques détaillées ;

- Le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits ;
- Les bénéfices pour la santé publique découlant de la disponibilité immédiate du médicament concerné sur le marché l'emportent sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore requises. (90) »

Au regard de ces conditions, la demande d'AMM conditionnelle doit être soumise par le sponsor en amont de la soumission du dossier d'AMM. Elle doit être justifiée et discutée étroitement avec l'EMA lors des conseils scientifiques, dès les phases précoces de développement. Ajoutons que la demande d'AMM conditionnelle est souvent associée à une demande d'évaluation accélérée du dossier, le but étant de mettre le médicament à disposition des patients dans les délais les plus courts.

Une AMM conditionnelle se distingue d'une autorisation sous circonstances exceptionnelles. Cette seconde est accordée dans le cas où le sponsor est dans l'impossibilité de fournir des données cliniques, même après l'autorisation. Dans ce cas, l'autorisation délivrée sous circonstances exceptionnelles ne conduit pas à une véritable AMM.

3.2.2.2. Conditions de l'AMM

Etant donné que l'AMM est accordée sur la base de données cliniques limitées, le laboratoire ayant développé le médicament doit répondre aux obligations de l'EMA, spécifiées dans la lettre d'approbation. Le sponsor doit conduire des essais cliniques additionnels pour démontrer, dans les délais établis avec l'Agence, l'efficacité et la sécurité du produit pharmaceutique.

L'AMM conditionnelle est valable un an à compter de la date d'octroi et doit être renouvelée annuellement jusqu'à ce que l'ensemble des études cliniques ait été achevé et que les résultats soient satisfaisants. Si tel est le cas, l'AMM est alors convertie en AMM standard, valable cinq ans puis renouvelable pour une durée illimitée (54,91).

3.2.2.3. Thérapies géniques et AMM conditionnelle

Bien qu'aucune des quatre thérapies géniques actuellement sur le marché n'aient bénéficié d'une AMM conditionnelle puisque les données cliniques étaient suffisantes, ce type de produit pourrait parfaitement répondre aux critères énoncés ci-dessus. A titre d'exemple, Holoclar[®], une thérapie cellulaire indiquée dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques, s'est vu octroyer en 2015 une AMM conditionnelle. Par conséquent, le laboratoire détenteur de l'AMM doit mener, d'ici la fin décembre 2020, une « étude interventionnelle non

contrôlée, multinationale, multicentrique, prospective, en ouvert destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité [...] » du médicament dans l'indication conditionnellement approuvée (92).

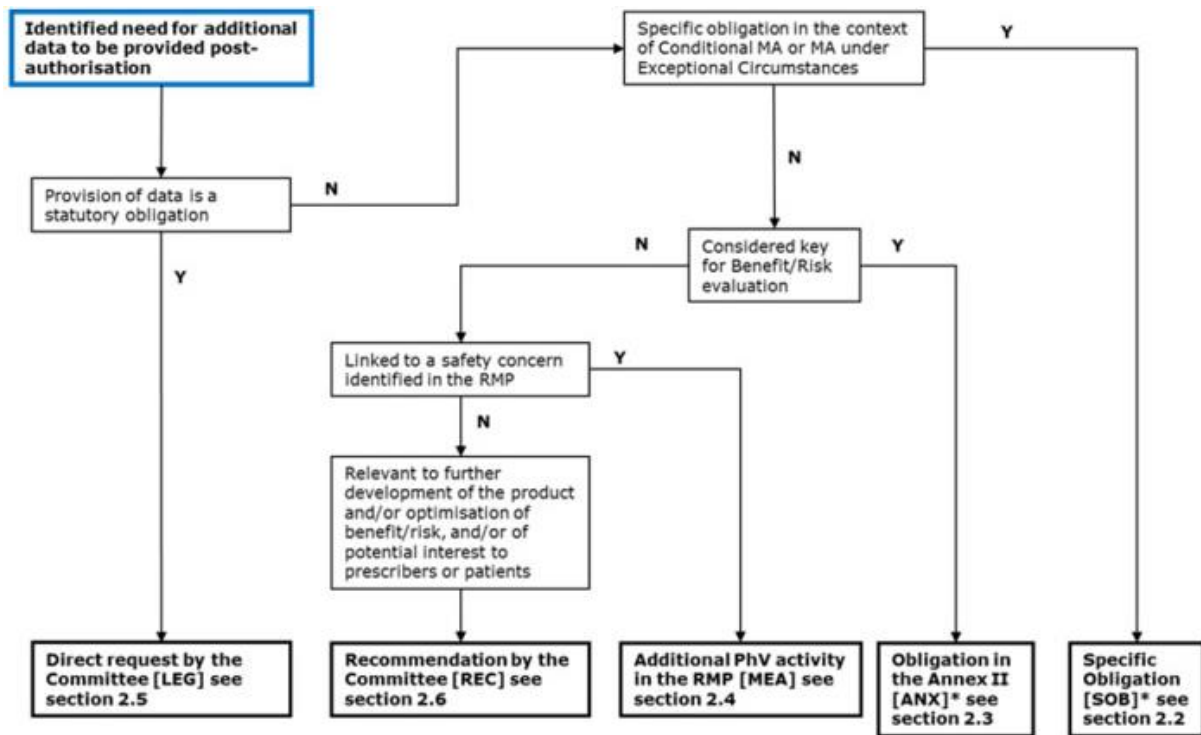
Après avoir reçu une AMM par l'EMA, quelles que soient les conditions d'évaluation ou le type d'AMM attribué, le laboratoire est généralement contraint de poursuivre des études cliniques avec le médicament autorisé.

4. Activités réglementaires post-AMM

Lors du développement et au moment de l'AMM, les Autorités de Santé imposent aux laboratoires de poursuivre des études cliniques post-autorisation à des fins de sûreté, pour s'assurer que la balance bénéfice / risque est favorable, ou pour évaluer l'efficacité du médicament dans une nouvelle population ou indication. Le sponsor s'engage alors à remplir les conditions exigées par l'EMA.

4.1. Les Mesures post-AMM

A l'issue de la procédure d'évaluation du dossier d'AMM, l'EMA se prononce sur la décision de mise sur le marché du médicament et adresse au sponsor des mesures post-autorisation qui devront être complétées dans les délais imposés. Celles-ci ont vocation à évaluer plus profondément l'efficacité et la sécurité du produit pharmaceutique. L'EMA justifie la nécessité et le contexte dans lequel ces mesures ont été décidées et doit clairement décrire les études et activités requises. Selon le type d'AMM accordée et les objectifs de ces mesures, les études post-autorisation sont classifiées suivant l'arbre décisionnel ci-dessous.



* plus potentiellement aussi une activité PhV supplémentaire dans le RMP [MEA] si elle est liée à une préoccupation de sécurité identifiée dans le RMP

Figure 16 : Arbre décisionnel pour la classification des mesures post-AMM (49)

- Mesures juridiques contraignantes (*Legally Binding Measure - LEG*) : C'est une obligation statutaire dans la législation pharmaceutique. Le maintien de l'AMM dépend de la mise à disposition auprès de l'EMA des informations requises, qui sont telles que : des données supplémentaires pour évaluer un signal de pharmacovigilance, la modification du résumé des caractéristiques du produit ou encore la soumission des résultats finaux des études pédiatriques.
- Recommandation (REC) : Le CHMP peut émettre des recommandations pour la continuité du développement du médicament après son autorisation de mise sur le marché, par exemple pour optimiser la qualité du produit ou étendre la population ciblée. Le sponsor n'a pas l'obligation de suivre ces recommandations mais il doit les prendre sérieusement en considération.
- Mesures supplémentaires de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Measure - MEA*) : Ce sont les études cliniques ou non-cliniques de pharmacovigilance listées dans le *Risk Management Plan* (RMP) pour identifier d'éventuels risques et évaluer le plan de minimisation des risques.

- Conditions de l'Annexe II (ANX) : La Commission Européenne peut imposer au sponsor de conduire des études supplémentaires ou prendre des mesures approfondies de pharmacovigilance lorsque celles-ci se révèlent indispensables à l'évaluation de la balance bénéfique / risque. L'exécution de ces mesures n'exclut pas la commercialisation du médicament mais doit être strictement respectée.
- Obligation spécifique (*Specific Obligation - SOB*) : Ces obligations s'imposent uniquement aux médicaments ayant reçu une AMM sous circonstances exceptionnelles ou une AMM conditionnelle (93).

Concernant Kymriah[®] et Yescarta[®], les rapports publics européens d'évaluation (*European Public Assessment Report - EPAR*) détaillent les études post-autorisation requises (Annexe 4 Annexe 5). Citées en Annexe II, ces études relatives à l'efficacité (*Post-Authorisation Efficacy Studies - PAES*) et la sécurité (*Post-Authorisation Safety Studies - PASS*) de l'usage du médicament doivent être dûment complétées dans les conditions fixées par l'EMA. Soulignons que pour certaines de ces études, le sponsor est tenu de fournir des rapports annuels contenant les données disponibles. Si le résultat de ces études nécessite la modification du résumé des caractéristiques du produit (par exemple en étendant la population ciblée ou en ajoutant des effets indésirables rapportés), ces changements devront faire l'objet d'une variation auprès de l'EMA.

Par ailleurs, les plans de gestion des risques (RMP) établis par les sponsors respectifs ont été approuvés par l'EMA ; par conséquent, aucune activité supplémentaire de pharmacovigilance (MEA) n'est requise.

De plus, l'EMA a demandé aux sponsors de Kymriah[®] et Yescarta[®] de mettre en place des mesures additionnelles de minimisation des risques liées à l'utilisation de ces médicaments. La première concerne la qualification du personnel et des sites sur lesquels le produit pharmaceutique est préparé et administré, avec la mise à disposition de tocilizumab (médicament immunosuppresseur) pour faire face au syndrome éventuel de relargage des cytokines. La deuxième mesure consiste à la mise en œuvre dans chaque Etat Membre de programmes éducatifs à destination des professionnels de santé et des patients (17,19).

Enfin, comme pour tout médicament mis sur le marché européen, les laboratoires sont tenus de fournir un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (*Periodic Safety Update Report -*

PSUR). Ce document consiste en une analyse de la balance bénéfique / risque du médicament, au regard des données de pharmacovigilance rapportées au cours de la période d'évaluation. Pour Kymriah[®] et Yescarta[®], le PSUR doit être soumis aux Autorités de Santé à une fréquence biannuelle qui sera ensuite réduite si aucun signal de pharmacovigilance n'est identifié. La revue de ce document est centralisée et d'éventuelles mesures pour préserver la santé des patients peuvent être prises à l'échelle communautaire (94).

4.2. Le Plan d'investigation pédiatrique (PIP)

Dans l'UE, un nombre important de médicaments sont utilisés en pédiatrie sans que des études aient été particulièrement menées sur ces populations. C'est pourquoi l'EMA a mis en place en 2006 une procédure obligatoire de développement pédiatrique, encadrée par le Règlement (EC) 1901/2006. Celle-ci « a pour but de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique, d'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie, et d'améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments au sein des diverses populations pédiatriques. Il convient d'atteindre ces objectifs sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population » (95).

4.2.1. Définition et mise en œuvre du PIP

Le PIP est un programme de recherche dans lequel le laboratoire pharmaceutique s'engage à mener des études sur la population pédiatrique pour définir la posologie efficace, identifier des effets indésirables relatifs à l'usage pédiatrique et développer une formulation adéquate. Ce programme est obligatoire pour toute nouvelle substance active, extension d'indication, nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie d'administration. Il intègre les points suivants :

- Une description des mesures à prendre en compte dans la population pédiatrique avec le médicament concerné ;
- Une description des mesures pour adapter la formulation du médicament ;
- La couverture des besoins pour tous les groupes d'âge, de la naissance à l'adolescence ;

- La mise en place du calendrier des études pédiatriques par rapport aux études effectuées chez les adultes (96).

Ce programme est établi par le sponsor puis discuté et validé par le Comité Pédiatrique (PDCO), l'un des sept conseils scientifiques siégeant à l'EMA. Rassemblant des experts issus de tous les Etats Membres, ce comité est entièrement dédié aux questions relatives à l'usage des médicaments dans les populations pédiatriques et est notamment chargé de l'évaluation scientifique et l'approbation des PIP. Dans le cadre d'une nouvelle substance active, la stratégie de développement pédiatrique est mise en place dès les phases précoces de développement. Pour Kymriah® par exemple, le PIP a été approuvé en août 2015, soit trois ans avant l'obtention de l'AMM. Ajoutons que pour optimiser les études envisagées, le laboratoire peut consulter l'EMA lors d'un conseil scientifique ; cet entretien collaboratif avec le PDCO est gratuit concernant le PIP.

4.2.2. Différentes issues du PIP

La mise en place d'essais cliniques dans la population pédiatrique est complexe, à cause des risques inhérents à l'usage pédiatrique et aux difficultés de recrutement des patients. C'est pourquoi, pour éviter de retarder la mise à disposition des médicaments aux adultes dans le besoin, les laboratoires ont le droit de reporter les études convenues dans le PIP. Lorsque ces études ne sont pas envisageables, ils peuvent également recevoir une dérogation.

4.2.2.1. Report

Le PIP étant indépendant de l'AMM, le sponsor peut demander lors de la soumission du PIP un report de la totalité ou d'une partie des études envisagées dans la population pédiatrique. Cette demande doit être justifiée par des raisons scientifiques, éthiques ou relatives à la santé publique. La nécessité de développer le médicament chez l'adulte dans un premier temps ou si le plan pédiatrique retarde la mise à disposition du médicament chez l'adulte sont également prises en compte. Au regard de ces justifications, le PDCO peut accorder un délai. Dans ce cas, le laboratoire est tenu de fournir un rapport annuel sur l'état d'avancement des études pédiatriques à compter de la date d'obtention de l'AMM et jusqu'à la date d'achèvement du PIP fixée par le PDCO.

Le PDCO a estimé que les indications ciblées par Kymriah® et Yescarta® sont suffisamment sérieuses, d'autant qu'il n'existe pas de traitement satisfaisant à ce jour, pour envisager des études cliniques pédiatriques. Bien que le PDCO ait estimé que les sponsors n'avaient pas besoin d'attendre les résultats finaux des essais cliniques chez l'adulte, il leur a accordé un délai pour compléter les études requises, respectivement en décembre 2021 et décembre 2020.

Les études pédiatriques qui doivent être menées pour Yescarta® sont détaillées en Annexe 6. La première impose le développement d'une formulation appropriée à l'administration du médicament chez les jeunes enfants (au-delà de 6 kg). Cette problématique est souvent posée car les formes galéniques développées chez l'adulte ne sont parfois pas adéquates pour les enfants, c'est le cas par exemple des comprimés. Yescarta® se présente sous la forme d'une dispersion pour perfusion mais il est probable que le volume soit trop important pour un enfant. La deuxième étude est destinée à évaluer les bénéfices du traitement et identifier les risques potentiels, notamment la toxicité pour le système immunitaire (97).

Pour Kymriah®, aucune adaptation galénique n'est requise. Cependant, le PDCO requiert des études d'efficacité et sécurité dans plusieurs indications et sous-indications, détaillées en Annexe 7. Par ailleurs, notons que des modifications ont été apportées au PIP approuvé initialement : une étude a été supprimée et une autre ajoutée. Il est en effet possible de faire évoluer le PIP au cours du développement, en fonction des connaissances acquises ou dans le cas où le sponsor rencontre des difficultés. Pour cela, le PIP doit être mis à jour et resoumis auprès du PDCO, accompagné des explications justifiant les changements. A ce sujet, soulignons que pour Kymriah® le délai a été étendu, portant l'échéance à décembre 2026 (98).

4.2.2.2. Dérogation

Pour certains médicaments, le laboratoire peut bénéficier d'une dérogation totale ou partielle de la mise en place d'un PIP. Cette dérogation fait référence à des sous-ensembles de la population pédiatrique ou à certaines indications thérapeutiques. Le laboratoire doit documenter cette demande ou le PDCO lui-même peut attribuer une dérogation, sur la base des justifications suivantes :

- Le médicament ou la classe de médicaments n'est probablement ni efficace ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique ;
- La maladie ou l'affection pour laquelle le médicament ou la classe de médicaments est destiné n'existe que chez les populations adultes ;

- Le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existant pour les patients pédiatriques.

De plus, une liste des classes de médicaments pour lesquels les laboratoires sont dispensés d'établir un plan pédiatrique est disponible sur le site internet de l'EMA. Sont listés, entre autres, les médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer, la goutte, le diabète de type II, ou encore l'ostéoarthrose (95,96).

Pour Kymriah[®] comme pour Yescarta[®], une dérogation s'applique pour les populations pesant moins de 6 kg. En effet, les études cliniques ne sont pas envisageables car le produit pharmaceutique ne peut être préparé chez ces jeunes enfants. Les laboratoires doivent néanmoins mener des études pédiatriques pour toutes les autres classes d'âge (53,54).

4.2.3. Mesures d'incitation

Afin d'encourager les laboratoires à s'investir pleinement dans le développement pédiatrique, l'EMA a mis en place un système d'incitation. Lorsque toutes les études décrites dans le PIP sont complétées, le laboratoire bénéficie d'une prorogation de six mois du certificat complémentaire de protection. D'après le Règlement (EU) 2019/933, ce titre de propriété industrielle prolonge habituellement de cinq ans les droits et obligations du propriétaire d'un brevet pharmaceutique dans l'UE (99). L'extension de ce certificat dans le cadre du PIP est accordée quels que soient les résultats des études menées : que le médicament soit approuvé ou non dans la population pédiatrique, à condition que les informations relatives au produit mentionnent le résultat des investigations pédiatriques. Ainsi, l'allongement de la période de protection intellectuelle garantit au laboratoire l'exclusivité commerciale de son produit et retarde l'arrivée des génériques sur le marché. Pour disposer de cet avantage, le médicament doit être commercialisé dans les deux ans suivant l'approbation de l'indication pédiatrique.

Quant aux médicaments orphelins, ils bénéficient déjà d'une exclusivité commerciale à partir de la date d'AMM. Lorsque leur PIP est complété, au lieu d'étendre la durée du certificat complémentaire de protection, l'exclusivité commerciale est portée de dix à douze ans. C'est ce dont bénéficieront Kymriah[®] et Yescarta[®] une fois le PIP achevé (95).

Le développement d'un médicament ne s'achève pas au moment de l'octroi de l'AMM. Outre les mesures post-AMM décrites ci-dessus, les laboratoires peuvent être confrontés à des situations requérant des études supplémentaires, par exemple si un signal de pharmacovigilance est avéré. La mise au point de formulations supplémentaires ou le développement dans de nouvelles indications thérapeutiques sont également évalués auprès de l'EMA. Par ailleurs, les processus de fabrication et de contrôle du produit sont amenés à évoluer et font l'objet d'un suivi strict de la part de l'EMA ; à ce titre, les laboratoires doivent notifier toute modification sous la forme de variations.

5. Résumé des stratégies réglementaires de Kymriah® et Yescarta®

L'EMA propose aux laboratoires pharmaceutiques de nombreux outils réglementaires pour optimiser le développement des médicaments de thérapie innovante et pour accélérer leur mise sur le marché. La mise à disposition de ces produits aux patients dans le besoin représente un intérêt majeur, c'est pourquoi l'EMA soutient vivement leur développement. Selon la nature du candidat médicament, l'indication ciblée et les données cliniques disponibles au moment de l'évaluation scientifique, les sponsors adoptent différentes stratégies, résumées dans la Figure 17.

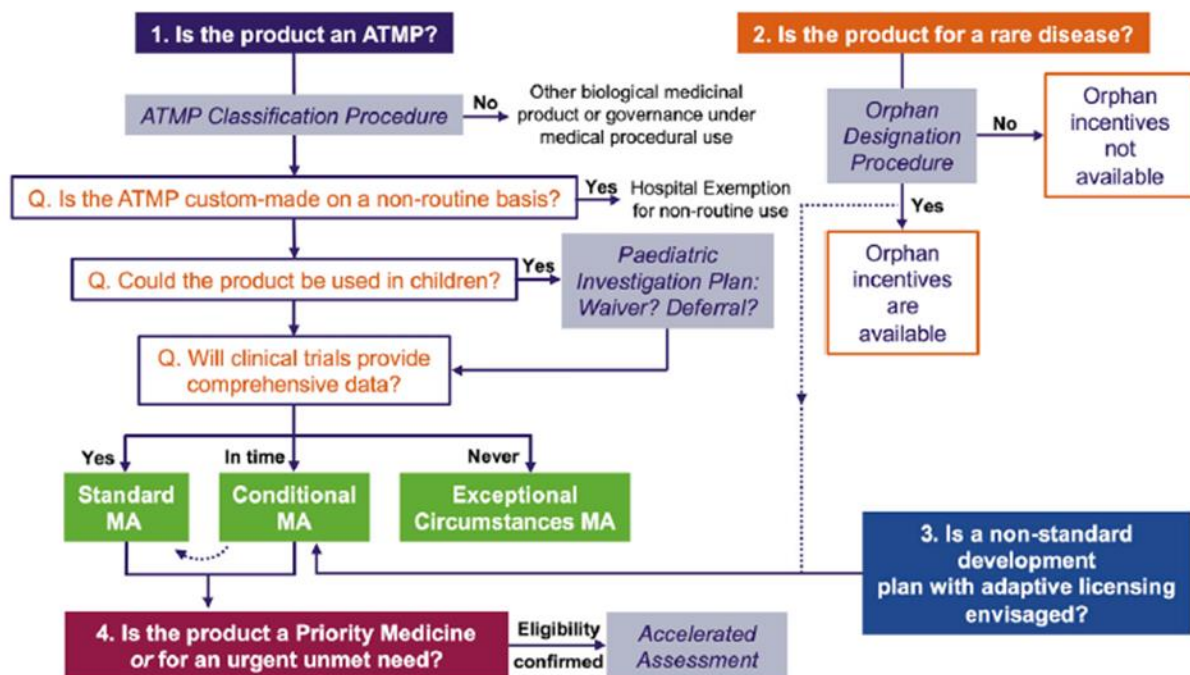


Figure 17 : Processus réglementaires associés à la mise sur le marché des thérapies géniques dans l'UE (54)

Kymriah[®] et Yescarta[®] ont des structures équivalentes et un mécanisme d'action similaire, ils sont de ce fait indiqués dans des pathologies semblables. De plus, ces deux médicaments ont été développés en même temps et avaient donc à disposition les mêmes outils réglementaires. Par conséquent, la stratégie réglementaire pour la mise sur le marché de ces produits, détaillée dans le Tableau 6, est quasiment identique. Kymriah[®] et Yescarta[®] ont en effet disposé du même accompagnement lors du développement via la dénomination ATMP et le programme PRIME, et ont reçu des désignations orphelines dans leurs indications respectives. Par ailleurs, le PIP approuvé lors du développement autorise une dérogation dans les mêmes classes d'âge. Lors de la soumission du dossier d'AMM, Kymriah[®] et Yescarta[®] ont tous deux bénéficié d'une évaluation accélérée, plus tard reconvertie en revue standard. Finalement, l'opinion du CHMP et la décision de la Commission Européenne ont eu lieu le même jour.

Tableau 6 : Schéma réglementaire du développement de Kymriah[®] et Yescarta[®] (17,19)

| | Kymriah[®] | Yescarta[®] |
|------------------------------|---|--|
| ATMP | Médicament de thérapie génique (2014) | Médicament de thérapie génique (2016) |
| PRIME | Octroyé en mai 2016 | Octroyé en juin 2016 |
| Désignation orpheline | <ul style="list-style-type: none"> - Leucémie aiguë lymphoblastique (avril 2014) - Lymphome diffus à grandes cellules B (octobre 2016) | <ul style="list-style-type: none"> - Lymphome diffus à grandes cellules B (décembre 2014) - Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (octobre 2015) - Lymphome folliculaire (novembre 2015) |
| Evaluation accélérée | Début de la procédure le 23 Novembre 2017, puis converti en calendrier standard. | Début de la procédure le 17 août 2017, puis converti en calendrier standard. |
| AMM standard | <ul style="list-style-type: none"> - Opinion du CHMP le 28 juin 2018 - Décision de la Commission Européenne le 23 août 2018 | <ul style="list-style-type: none"> - Opinion du CHMP le 28 juin 2018 - Décision de la Commission Européenne le 23 août 2018 |
| PIP | <ul style="list-style-type: none"> - Dérogation pour les enfants de moins de 6 kg - Report des études pédiatriques à décembre 2021 (reporté en décembre 2026) | <ul style="list-style-type: none"> - Dérogation pour les enfants de moins de 6 kg - Report des études pédiatriques à décembre 2020 |

Ces deux médicaments sont un exemple récent de mise sur le marché de thérapies géniques. L'étude de leur stratégie réglementaire a permis de décrire en détails les outils à disposition des laboratoires pharmaceutiques par l'EMA pour encourager le développement de tels produits. Les schémas d'accompagnement et d'accélération des procédures traduisent l'effort constant de l'EMA pour la mise à disposition des patients de médicaments remplissant des besoins non couverts à l'heure actuelle. En parallèle, la sécurité d'utilisation de ces thérapies innovantes demeure la préoccupation majeure de l'EMA pour les citoyens européens.

Conclusion

Kymriah[®] et Yescarta[®] ont été les premières *CAR-T cells* approuvées dans l'UE. La mise à disposition de ces médicaments est le résultat d'un développement long et complexe pour subvenir aux besoins de patients souffrant de maladies orphelines et réfractaires aux traitements existants.

A travers cette étude, nous avons mis en évidence les nombreux défis liés au développement des thérapies géniques. A commencer par leur nature atypique et la complexité de leur conception, accentuée par le caractère individuel de chaque lot produit. Par ailleurs, le développement clinique de ces médicaments fait appel à de nouveaux schémas d'études puisque la sévérité des pathologies ciblées et leur faible prévalence rendent difficile la mise en place d'essais cliniques, pour lesquels le design doit être adapté.

Face à ces enjeux, l'EMA a mis en place des procédures réglementaires appropriées à l'émergence de nouvelles solutions thérapeutiques. Comme nous l'avons décrit, la réglementation européenne évolue avec l'apparition de traitements novateurs, pour offrir aux laboratoires pharmaceutiques un accompagnement à la hauteur des efforts de recherche accomplis pour subvenir aux patients dans le besoin. La multiplication des essais cliniques de thérapie génique permettra dans les années à venir d'accroître les connaissances dans ce domaine prometteur, et ainsi optimiser les schémas de développement et anticiper les risques éventuels liés à l'utilisation de ces traitements.

L'arrivée sur le marché des thérapies géniques est une petite révolution dans le monde pharmaceutique. Relevant d'une prouesse technologique et destinés à traiter des pathologies incurables, ces médicaments sont tout de même limités à un nombre restreint de patients pour des raisons économiques. En effet, leur prix s'élève en France à 297 666 € pour Kymriah[®] (100) et 327 000 € pour Yescarta[®] (101) en avril 2020. Bien que ces traitements à administration unique soient curatifs et limitent par conséquent les coûts médicaux sur le long terme, nous manquons de recul à ce jour pour évaluer la pérennité de leur efficacité. En proposant des médicaments à un tarif aussi élevé, les sponsors excluent l'accès de ces solutions thérapeutiques aux populations les plus démunies : soit car les systèmes payeurs ne peuvent prendre en charge ce coût, soit car les patients ne peuvent financer eux-mêmes leur traitement. Or, les pathologies ciblées ont une prévalence équivalente quelle que soit la région du globe. Se pose alors l'intérêt du développement de médicaments innovants si seule une infime part de la population mondiale

peut en bénéficier. Espérons à l'avenir que l'accroissement des connaissances scientifiques permettra de perfectionner les schémas d'études non-cliniques et cliniques et d'établir des procédés de fabrication à grande échelle. La diminution des coûts de développement se répercuterait ainsi sur le prix final des médicaments et permettrait de généraliser le recours à ces thérapies.

Bibliographie

1. Thérapie génique > Institut Des Biothérapies [Internet]. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.institut-biotherapies.fr/biotherapies/la-therapie-genique/>
2. Introduction à la Thérapie Génique [Internet]. [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: </generalites/introduction-à-la-therapie-génique.aspx>
3. The Evolution of Advanced Therapies: A 200-Year History [Internet]. Phacilitate. 2018 [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.phacilitate.co.uk/article/evolution-advanced-therapies-200-year-history>
4. Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene*. 2013;525(2):162-9.
5. Thérapie Génique : réalisations cliniques et perspectives futures | L'Institut Servier [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://institut-servier.com/en/node/191>
6. Friedmann T, Roblin R. Gene Therapy for Human Genetic Disease? *Science*. 1972;175(4025):949-55.
7. Beutler E. the cline affair. *Molecular Therapy*. 2001;4(5):396-7.
8. Thérapie génique [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique>
9. Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein M, Abedi MR. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *The Journal of Gene Medicine*. 2018;20(5):e3015.
10. Hartmann J, Schübler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Molecular Medicine*. 2017;9(9):1183-97.
11. KYMRIAHA : 2e représentant de la classe des CAR-T cells [Internet]. VIDAL. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/24193/kymriah_2e_representant_de_la_classe_des_car_t_cells/
12. Harrington KJ, Michielin O, Malvey J, Pezzani Grüter I, Grove L, Frauchiger AL, et al. A practical guide to the handling and administration of talimogene laherparepvec in Europe. *Onco Targets and Therapy*. 2017;10:3867-80.
13. Patel U, Boucher M, de Léséleuc L, Visintini S. Voretigene Neparvovec: An Emerging Gene Therapy for the Treatment of Inherited Blindness. In: *CADTH Issues in Emerging Health Technologies* [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538375/>
14. [kymriah-epar-product-information_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf) [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf

15. Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) | Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) | Cancer Research UK [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all>
16. Acute lymphoblastic leukaemia [Internet]. nhs.uk. 2017 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/conditions/acute-lymphoblastic-leukaemia/>
17. kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf
18. Leucémie aiguë lymphoblastique - Hématologie et oncologie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-aigu%C3%AB-lymphoblastique>
19. yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf
20. Lymphome diffus à grandes cellules B - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma/?region=qc>
21. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook, Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Springer. 2019.
22. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2017;113:318-27.
23. Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B - Société canadienn [Internet]. www.cancer.ca. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/more-types-of-nhl/primary-mediastinal-large-b-cell-lymphoma/?region=qc>
24. Immunologie fondamentale et immunopathologie : Enseignements thématique et intégré - Tissu lymphoïde et sanguin / Immunopathologie et immuno-intervention [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <http://web.b.ebscohost.com.ezproxy.normandie-univ.fr/ehost/ebookviewer/ebook/bmxlYmtfXzgwNzc2M19fQU41?sid=91d2bc37-fec8-4d0e-8dfc-ee7f1384b0c7@pdc-v-sessmgr05&vid=0&format=EB&rid=1>
25. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=>
26. B cells and T cells have receptor proteins that can bind to foreign molecules. Each individual [Internet]. [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.sliderbase.com/spitem-1464-4.html>
27. Sadelain M, Rivière I, Brentjens R. Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes. Nature Reviews Cancer. 2003;3(1):35-45.

28. Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Experimental Hematology and Oncology*. 2012;1:36.
29. Salmikangas P, Kinsella N, Chamberlain P. Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR T-Cells) for Cancer Immunotherapy – Moving Target for Industry? *Pharmaceutical Research* [Internet]. 2018 [cité 25 mars 2020];35(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5982434/>
30. Firor AE, Jares A, Ma Y. From humble beginnings to success in the clinic: Chimeric antigen receptor-modified T-cells and implications for immunotherapy. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). 2015;240(8):1087-98.
31. Lee CS, Bishop ES, Zhang R, Yu X, Farina EM, Yan S, et al. Adenovirus-mediated gene delivery: Potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine. *Genes and Diseases*.2017;4(2):43-63.
32. Ramamoorth M, Narvekar A. Non Viral Vectors in Gene Therapy- An Overview. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;9(1):GE01-6.
33. Vormittag P, Gunn R, Ghorashian S, Veraitch FS. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Current Opinion in Biotechnology*. 2018;53:164-81.
34. Cell Separation and Cell Isolation Methods [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.stemcell.com/cell-separation/methods#density>
35. Fesnak A, Lin C, Siegel DL, Maus MV. CAR-T Cell Therapies From the Transfusion Medicine Perspective. *Transfusion Medicine Review*. 2016;30(3):139-45.
36. Rivière I, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptors: A Cell and Gene Therapy Perspective. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*. 2017;25(5):1117-24.
37. yescarta-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf
38. 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. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(5):439-48.
39. Novartis Kymriah® demonstrates consistent efficacy and safety outcomes in US patients when used in real-world setting [Internet]. Novartis. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kymriah-demonstrates-consistent-efficacy-and-safety-outcomes-us-patients-when-used-real-world-setting>
40. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):45-56.
41. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>. Massachusetts Medical Society; 2017 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur:

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1707447?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov

42. Kite and the CIBMTR® Present Positive Findings From Real-World Use of Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel) in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma [Internet]. 2019 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20191209005180/en/Kite-CIBMTR%C2%AE-Present-Positive-Findings-Real-World-Yescarta%C2%AE>
43. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2011;2011:498-505.
44. Medical ET-23/04/2018 3 mins-. The First CAR-T Therapy Is Not Living Up to Commercial Expectations [Internet]. Labiotech.eu. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.labiotech.eu/medical/kymriah-car-t-therapy-novartis-sales/>
45. DIGIT. Human medicines: regulatory information [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-medicines-regulatory-information>
46. Anonymous. How the committees work [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/how-committees-work>
47. EUR-Lex - 32001L0083 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0083>
48. Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 159, 32003L0063 juin 27, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/fra>
49. EUR-Lex - 32007R1394 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32007R1394>
50. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/mission>
51. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use [Internet]. 121, 32001L0020 mai 1, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj/eng>
52. Anonymous. Clinical trials in human medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>
53. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Tietje C, Brouder A, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml

54. Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 2019;13:205-32.
55. DAUE R. EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines [Internet]. Public Health - European Commission. 2017 [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en
56. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
57. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA relevance [Internet]. OJ L, 32014R0536 mai 27, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/eng>
58. EUR-Lex - 52010XC0330(01) - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52010XC0330\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52010XC0330(01))
59. Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC - Commission Declaration [Internet]. 106, 32001L0018 avr 17, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj/eng>
60. Westra-de-Vlieger J, McConnell C, Bhatti S, Choi S, Omnes P, Parsley K, et al. Navigating European GMO requirements for investigational medicinal products. *Regulatory Rapporteur*. 2019;16(4):23-9.
61. Clinical Trials register - Search for 2015-005007-86 [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005007-86>
62. Anonymous. Committee for Advanced Therapies (CAT) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>
63. Anonymous. Advanced therapy classification [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification>
64. Anonymous. Summaries of scientific recommendations on classification advanced therapy medicinal products [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification/summaries-scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products>
65. Kooijman M, van Meer PJK, Gispen-de Wied CC, Moors EHM, Hekkert MP, Schellekens H. The risk-based approach to ATMP development – Generally accepted by regulators but infrequently used by companies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2013;67(2):221-5.
66. Anonymous. Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied Advanced Therapy Medicinal Products [Internet]. European Medicines Agency.

- 2018 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/risk-based-approach-according-annex-i-part-iv-directive-200183ec-applied-advanced-therapy-medicinal>
67. Anonymous. PRIME: priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
68. enhanced-early-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime_en.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/enhanced-early-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime_en.pdf
69. Two years of PRIME | European Medicines Agency [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/two-years-prime>
70. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products - Publications Office of the EU [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d845e34f-2cd3-4217-9ab3-1ccfb1bb3be3/language-en>
71. Anonymous. Orphan designation: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
72. COMMISSION REGULATION (EU) .../... amending Regulation (EC) No 847/2000 as regards the definition of the concept « similar medicinal product » - Publications Office of the EU [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/7c632c26-bd65-11e7-a7f8-01aa75ed71a1/language-en/format-HTML/source-112962158>
73. Anonymous. Orphan incentives [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>
74. fee-reductions-designated-orphan-medicinal-products_en.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/fee-reductions-designated-orphan-medicinal-products_en.pdf
75. Anonymous. EU/3/14/1266 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141266>
76. Anonymous. EU/3/14/1393 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141393>
77. Anonymous. EU/3/15/1553 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151553>

78. Anonymous. EU/3/15/1579 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151579>
79. Anonymous. EU/3/16/1745 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161745>
80. kymriah-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kymriah-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
81. Orphan Maintenance Assessment Report – Yescarta.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/yescarta-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
82. Anonymous. Scientific Advice Working Party [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/scientific-advice-working-party>
83. Sabbah-Petrover E, Abadie C, Gauthier M, Narayanan G. Expedited access of cellular and gene therapy products : The EU versus the US. Regulatory Rapporteur. 2019;16(2):12-9.
84. EMA timeline [Internet]. European Medicines Agency. [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/from-lab-to-patient-timeline>
85. Anonymous. Authorisation of medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
86. HRABOVSKI G. How EMA evaluates medicines for human use [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 7 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/how-ema-evaluates-medicines>
87. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L, 32004R0726 avr 30, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/eng>
88. Anonymous. Accelerated assessment [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 21 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
89. Anonymous. Guideline on the scientific application and practical arrangements necessary to implement procedure for accelerated assessment pursuant Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-procedure-accelerated>

90. Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L, 32006R0507 nov 28, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj/eng>
91. Anonymous. Conditional marketing authorisation [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
92. Anonymous. Holoclar [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/holoclar>
93. Anonymous. Post-authorisation measures: questions and answers [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-measures-questions-answers>
94. Anonymous. Periodic safety update reports (PSURs) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs>
95. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L, 32006R1901 déc 27, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/eng>
96. Anonymous. Paediatric investigation plans [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>
97. Anonymous. EMEA-002010-PIP01-16-M01 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-002010-pip01-16-m01>
98. Anonymous. EMEA-001654-PIP01-14-M03 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-001654-pip01-14-m03>
99. Regulation (EU) 2019/933 of the European Parliament and of the Council of 20 May 2019 amending Regulation (EC) No 469/2009 concerning the supplementary protection certificate for medicinal products (Text with EEA relevance.) [Internet]. OJ L, 32019R0933 juin 11, 2019. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/933/oj/eng>
100. VIDAL - KYMRIAH 1,2 x 10puissance6 - 6 x 10puissance8 cellules dispers p perf - Prescription / délivrance / prise en charge [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/kymriah-194525-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm

101. VIDAL - YESCARTA 0,4 - 2 x 10 puissance 8 cellules dispers p perf - Prescription / délivrance / prise en charge [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/yescarta-194524-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm

Annexes

Annexe 1 : Liste des essais cliniques avec Yescarta® (19)

| Type of Study | Study Identifier | Location of Study Report | Objective(s) of the Study | Study Design and Type of Control | Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration | Number of Subjects | Healthy Subjects or Diagnosis of Patients | Duration of Treatment | Study Status; Type of Report |
|------------------------|----------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|---|--|--|-----------------------|---|
| Safety and Efficacy | KTE-C19-101 (ZUMA 1) | 5.3.5.1 | Phase 1: safety; Phase 2: efficacy measured by ORR; DOR, best overall response, PFS, OS | Open-label; multicenter | Axicabtagene ciloleucel; single infusion; target dose 2×10^6 cells/kg bw. | Phase 1: 8 leukapheresed; 7 treated Phase 2 : 111 leukapheresed 101 treated | Refractory DLBCL, PMBCL, and TFL (adults) Phase 1 All disease types Phase 2 Cohort 1: DLBCL- Cohort 2: PMBCL + TFL Cohort 3: refractory or relapsed transplant ineligible DLBCL, PMBCL, or TFL | Single infusion | Phase 1: complete Phase 2: Cohorts 1 and 2, enrollment and treatment complete; follow-up ongoing Cohort 3, enrollment ongoing |
| Safety and Efficacy | KTE-C19-102 (ZUMA 2) | 2.7.4 Summary of Clinical Safety | Efficacy measured by ORR; DOR, best overall response, PFS, OS; safety and tolerability | Open-label; multicenter | Axicabtagene ciloleucel and KTE-C19 (XLP process); single infusion; target dose 2×10^6 cells/kg bw | | Relapsed/refractory MCL (adults) | Single infusion | Ongoing |
| Safety and Efficacy | KTE-C19-103 (ZUMA 3) | 2.7.4 Summary of Clinical Safety | Phase 1: safety, DLT Phase 2: CR, DOR, MRD | Open-label; multicenter | KTE-C19 (XLP process); single infusion; target dose 1 to 2×10^6 cells/kg bw | | Relapsed/refractory adult ALL | Single infusion | Ongoing |
| Safety and Efficacy | KTE-C19-104 (ZUMA 4) | 2.7.4 Summary of Clinical Safety | Phase 1: safety; DLT Phase 2: CR, DOR, MRD | Open-label; multicenter | KTE-C19 (XLP process); single infusion; target dose 2×10^6 cells/kg bw | | Relapsed/refractory pediatric ALL | Single infusion | Ongoing |
| Safety and Feasibility | NCI 09-C-0082 ¹ | 5.3.5.1 | Safety and feasibility, expansion and persistence of anti-CD19 CAR T cells, tumor response | Dose escalation; single center | NCI Anti-CD19 CAR T cells; single infusion; target dose 2×10^6 cells/kg bw in Cohorts 11, 13, and 14; 6×10^6 cells/kg bw in Cohort 12 | | Relapsed/refractory NHL (DLBCL, PMBCL, TFL, FL, MCL) and CLL Cohorts 11 through 14 (N = 13) | Single infusion | Ongoing |

Annexe 2 : Liste des essais cliniques avec Kymriah® (17)

| Study ID | No. of study centres/countries | Design | Study Posology | Subjs by arm entered /compl. | Gender M/F Mean Age | Diagnosis Incl. criteria | Primary Endpoint |
|---|---------------------------------------|---|--|-------------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| CCTL019- B2202 IA 2017 Efficacy and Safety | 25/11 | Phase II, single arm, open-label, multicenter | Tisagenlecleucel; single infusion; target dose 0.2-5.0×10 ⁸ CTL019 cells/kg bw (for pts ≤ 50 kg) and/or 0.1-2.5×10 ⁸ cells (for pts >50 kg) | 92/75 | 43/32 12.0 (3-23) years | Paediatric and young adult patients with r/r B-cell ALL | IRC assessed ORR (CR+CRi) during 3 months after infusion of tisagenlecleucel from <i>all</i> manuf. sites |
| CCTL019- B2205J IA Efficacy and Safety | 9/US | Phase II, single arm, open-label, multicenter | Tisagenlecleucel; single infusion; target total dose 0.2-5.0×10 ⁶ CTL019 cells/kg bw (for patients ≤ 50 kg) and of 0.1-2.5×10 ⁸ CTL019 cells (for patients >50 kg) | 35/29 | 11/18 12.6 (3-25) years | Paediatric patients with r/r B-cell ALL and B-cell lymphoblastic lymphoma | IRC assessed ORR (CR+CRi) during 6 months after infusion |
| CTL019- B2101J IA 2017 Efficacy and Safety | 1/US | Phase I/IIA single arm, open-label | Tisagenlecleucel; multiple infusion; target total dose 1.5×10 ⁷ -5×10 ⁹ CTL019 cells, i.e. 0.3×10 ⁶ -1.0×10 ⁸ cells/kg bw; Day 0 (10%), Day 1-4 (30%), and Day 14 or later (up to 60%) | 73/62 | 34/28 12.2 (1-27) years | Paediatric and young adult patients with CD19+ B-cell malignancies | Safety, feasibility of administering, and persistence of tisagenlecleucel |
| CCTL019- C2201 Efficacy and Safety | 27/10 | Phase II, single arm, open label, multicenter | Tisagenlecleucel; single infusion; target dose 1.0-5.0×10 ⁸ CTL019 cells | 147/99 | 63/36 54.0 (22-76) years | Adult patients with r/r DLBCL | ORR by IRC |

Annexe 3 : Comparaison des schémas de développement d'un médicament classique (A) et d'un ATMP (B) (54)

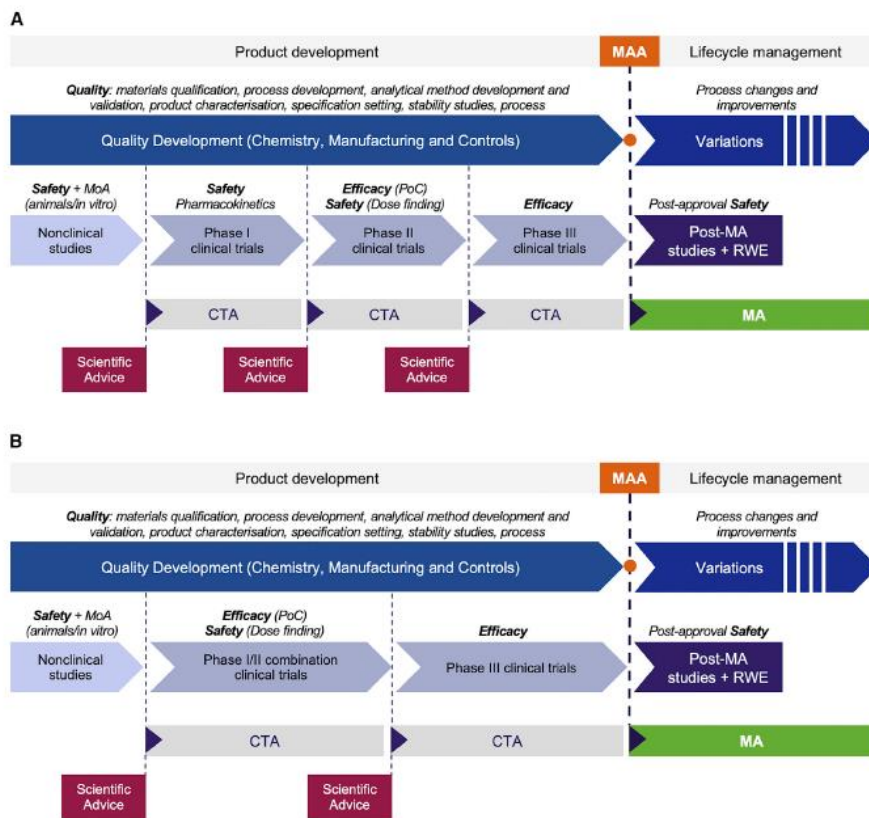


Figure 2. Medicinal Product Development Pathway, from Clinical Trials to MA

The development of a medicinal product involves a number of discrete stages designed to demonstrate the product's quality, safety, and efficacy. Medicinal product quality is established through CMC development, while safety and efficacy are demonstrated in non-clinical studies and progressive clinical trials. A clinical trial authorisation (CTA) application must be approved before each trial can start, and scientific advice may be sought prior to each CTA application to gain regulatory agency endorsement of the development plan. (A) A typical development route for a medicinal product for which initial healthy volunteer studies can be performed may involve the initial assessment of general safety in phase I (first time-in-human [FTIH]) trials, followed by the assessment of dose-related safety and proof of concept (PoC) of the therapeutic mechanism (initial efficacy) in phase II trials, and finally confirmation of efficacy in phase III (pivotal) trials. (B) Many ATMPs are not amenable to healthy volunteer studies for ethical reasons, and the FTIH trials therefore enroll patients into a phase I/II combination trial to evaluate safety and initial efficacy. Confirmation of efficacy is then confirmed in a subsequent phase III or pivotal trial. Data from pivotal clinical trials are used to support an MAA to the EMA. If an MA is granted, post-authorisation safety data may need to be obtained through post-authorisation studies and/or real-world evidence (RWE) to maintain the MA.

Annexe 4 : Mesures post-autorisation pour Kymriah® (17)

| Annex II condition wording | Due date |
|---|---|
| Non-interventional PASS: In order to further characterise the safety including long-term safety of Kymriah, the applicant should conduct and submit a study based on data from a disease registry in ALL and DLBCL patients. | Update reports: Annual safety reports and 5-yearly interim reports Final report of study results: December 2038 |
| PAES: In order to further evaluate the efficacy and safety of Kymriah in ALL patients below the age of 3 years, the applicant should conduct and submit a study based on data from a disease registry in ALL patients. | Update reports: Included as part of the annual reports of the non-interventional PASS Final report: Dec 2023 |
| PAES: In order to further evaluate the efficacy of Kymriah in patients with relapsed/refractory DLBCL, the applicant should conduct and submit a prospective, observational study in patients with r/r DLBCL based on data from registry with efficacy outcome measures in line with study C2201, including details of the manufacturing turnaround time, (i.e. time from last relapse or confirmed refractory status, time from decision to treat, and time from leukapheresis to infusion). | June 2022 |
| PAES: In order to further characterise long-term efficacy and safety of Kymriah in relapsed/refractory DLBCL, the applicant should submit the 24 months follow-up for patients in the main Cohort and 24 months follow-up of all infused patients from study C2201. In addition the applicant should submit the final CSR including 5 years of follow-up. | Updated reports: September 2019; November 2020 Final CSR: August 2023 |
| PAES: In order to further characterise the long-term efficacy and safety of Kymriah in relapsed/refractory DLBCL, the applicant should submit the results of study CCTLO19H2301 - open-label, Phase III study of Kymriah versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. | June 2022 |

Annexe 5 : Mesures post-autorisation pour Yescarta® (19)

| Description | Due date |
|---|---|
| Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): In order to assess the safety profile including long term safety in patients with B-lymphocyte malignancies treated with axicabtagene ciloleucel in the post marketing setting, the applicant should conduct and submit a study based on a registry. | <ul style="list-style-type: none"> •Update reports: Annual safety reports and 5- yearly interim reports •Final report of study results: December 2038 |

Annexe 6 : Plan d'Investigation Pédiatrique pour Yescarta®

| Area | Number of measures | Description |
|---|---------------------------|--|
| Quality-related studies | 1 | Study 1 Development of a formulation of autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured (KTE-X19) suitable for administration to paediatric patients with a minimum weight of 6 kg. |
| Non-clinical studies | 0 | Not applicable. |
| Clinical studies | 1 | Study 2 Open-label, single arm, 2-phase trial to evaluate safety and activity, of (KTE-X19) in children weighing at least 6 kg with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (cohort 1) or with B-cell non-Hodgkin lymphoma (cohort 2) whose disease is refractory to a standard chemotherapy regimen, relapsed after stem cell transplantation (SCT). |
| Extrapolation, modelling and simulation studies | 0 | Not applicable. |
| Other studies | 0 | Not applicable. |
| Other measures | 0 | Not applicable. |

Annexe 7 : Plan d'Investigation Pédiatrique pour Kymriah® (98)

| Area | Number of measures | Description |
|---|--------------------|---|
| Quality-related studies | 0 | Not applicable |
| Non-clinical studies | 0 | Not applicable |
| Clinical studies | 4 | <p>Study 1 (CHP959) Open-label, single-arm, posology-finding study to evaluate safety and feasibility of administration of redirected autologous T cells engineered to contain anti-CD19 attached to TCRzeta and 4-1BB signalling domains (CAR-19 cells) in patients from 1 year to less than 18 years of age (and adults) with a chemotherapy-resistant or refractory CD19+ leukaemia or lymphoma.</p> <p>Study 2 (14BT022/CCTL019B2205J) Open-label, single-arm, single-dose study to evaluate safety and activity of tisagenlecleucel in patients from 3 to less than 18 years of age (and adults) with CD19+ B-cell acute lymphoblastic leukaemia/CD19+ B cell lymphoblastic lymphoma whose disease is refractory to a standard chemotherapy regimen, relapsed after stem cell transplantation (SCT) or are otherwise ineligible for allogeneic SCT.</p> <p>Study 3 (CCTL019B2202) Open-label, single-arm, single-dose study to evaluate safety and activity of tisagenlecleucel in patients from 3 to less than 18 years of age (and adults) with CD19+ B cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) whose disease is refractory to a standard chemotherapy regimen, relapsed after stem cell transplantation (SCT) or are otherwise ineligible for allogeneic SCT.</p> <p>Study 4 (CCTL019B210X) (deleted in procedure EMEA-001654-PIP01-14-M03)</p> <p>Study 5 (CCTL019G2201J) (added in procedure EMEA-001654-PIP01-14-M03) Open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of tisagenlecleucel in de novo high-risk paediatric patients from 1 year to less than 18 years of age (and adults) with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who have positive minimal residual disease at the end of consolidation therapy.</p> |
| Extrapolation, modelling and simulation studies | 0 | Not applicable |
| Other measures | 0 | Not applicable |



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

ENJEUX REGLEMENTAIRES DU DEVELOPPEMENT DES THERAPIES GENIQUES DANS L'UNION EUROPEENNE, L'EXEMPLE DES CELLULES T A RECEPTEUR ANTIGENIQUE CHIMERIQUE.

Résumé

Ces dernières années, les acteurs de la recherche pharmaceutique ont montré un intérêt grandissant dans le développement d'un nouveau type de thérapie faisant intervenir des gènes d'intérêts pour traiter des pathologies graves. Les médicaments de thérapie génique sont ainsi une nouvelle classe médicamenteuse dont les caractéristiques structurales et fonctionnelles diffèrent significativement par rapport aux traitements classiques. Leur développement implique la manipulation de gènes dont l'expression est directement responsable de l'effet thérapeutique recherché. Cette rupture avec les médicaments conventionnels a poussé l'Agence Européenne du Médicament à mettre en place de nouveaux outils réglementaires ; à la fois pour encadrer le développement et la mise sur le marché de telles thérapies, et pour encourager et faciliter la mise à disposition de ces médicaments auprès des patients dans le besoin. Le propos de cette thèse est illustré par le développement et la récente mise sur le marché européen de Kymriah® et Yescarta®, des cellules T à récepteur antigénique chimérique. Ces exemples permettent d'une part de comprendre les enjeux soulevés par l'émergence de ces thérapies innovantes et d'autre part de faire l'état des lieux des différentes stratégies réglementaires proposées par l'Agence Européenne du Médicament pour mener à bien leur mise sur le marché.

TITLE

REGULATORY CHALLENGES FOR THE DEVELOPMENT OF GENE THERAPIES IN THE EUROPEAN UNION, THE EXAMPLE OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELLS.

Summary

Over the past years, pharmaceutical research actors have put their efforts into the development of a new type of therapy using genes of interest to treat severe diseases. Gene therapies are a new class of medicines for which structural and functional features significantly differ from classic drugs. Their development involve genetic manipulation from which gene expression is directly responsible for the desired therapeutic effect. This is a major breakthrough compared to conventional medicines that pushed the European Medicine Agency to implement new regulatory tools : on the one hand to provide a framework for development and marketing of such therapies, and on the other hand to encourage and facilitate access to patients in need. This thesis is illustrated by the recent development and marketing authorisation in Europe of Kymriah® and Yescarta®, two chimeric antigen receptor T cells. These examples show the challenges raised by the emergence of these innovative therapies and depict the different regulatory strategies proposed by the European Medicine Agency to achieve their marketing authorisation.

Mots-clés

Thérapie génique, CAR-T cells, thérapie innovante, EMA, affaires réglementaires, Kymriah, Yescarta, leucémie lymphoblastique, lymphome
