



**HAL**  
open science

# Les défis de la mise sur le marché d'un médicament de thérapie génique

Blandine Latrobe

► **To cite this version:**

Blandine Latrobe. Les défis de la mise sur le marché d'un médicament de thérapie génique. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04187395

**HAL Id: dumas-04187395**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04187395>**

Submitted on 24 Aug 2023

**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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2023

N°

*(complété par la scolarité)*

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

**par**

***Blandine Latrobe***

-----  
*Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2023*

***Les défis de la mise sur le marché  
d'un médicament de thérapie génique***

**Président :** Monsieur Marc-Antoine Bazin, MCU de chimie organique et thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Directeur de thèse :** Monsieur Jean-Michel Robert, PU, Professeur de chimie organique et thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Membres du jury :** Madame le Docteur Leslie Gorge, Pharmacien industriel, Paris

Madame le Docteur Charlotte Lemaire, Pharmacien industriel, Paris

## Remerciements

*Je tiens à adresser mes sincères remerciements,*

*À mon directeur de thèse, Monsieur Jean-Michel Robert, pour sa disponibilité, ses conseils avisés et sa confiance lors de ce travail de thèse. Au-delà de ce projet, je souhaite vous remercier pour vos enseignements enrichissants tout au long de mon parcours universitaire.*

*A Monsieur Marc-Antoine Bazin de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements pratiques et théoriques dispensés durant mes études de pharmacie.*

*A Madame Leslie Gorge, membre de mon jury de thèse, collègue de travail et amie, pour son soutien sans faille tout au long de ce travail. Je te remercie infiniment pour ta bienveillance continue et ta relecture approfondie de mon manuscrit.*

*A Madame Charlotte Lemaire, membre de mon jury et amie de la faculté, pour son aide précieuse dans ce projet. Je te remercie de m'avoir accompagné si chaleureusement dans ce travail, toujours dans la gentillesse et le dynamisme.*

*A mes collègues de l'industrie pharmaceutique, que j'ai eu la chance de connaître lors de mes stages à l'ANSM, de mon alternance chez Galderma et de mon premier poste chez Atessia. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris, qui m'a permis de t'entreprendre ce travail de thèse dans la confiance.*

*A l'ensemble des professeurs de la faculté de Nantes et de celle de Strasbourg, pour tous leurs enseignements enrichissants de la PACES au Master 2 réglementations et droit pharmaceutiques.*

*A ma famille, tout particulièrement mes parents, pour leurs encouragements au quotidien et leur écoute bienveillante durant mon parcours scolaire et universitaire. Je vous remercie pour votre soutien affectif inestimable qui a joué un rôle déterminant dans cette réussite.*

*A mes amis de Rouen, de Nantes, de Strasbourg et de Paris pour leur fidélité, leur entraide et tous les merveilleux moments passés ensemble depuis mon enfance.*

*Enfin, je remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'acheminement de ce travail de thèse et m'ont permis d'exercer cette belle profession de pharmacien.*

## Table des matières

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	6
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	7
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	8
Introduction.....	12
I. La génétique médicale.....	14
1. Les lois de l'hérédité.....	14
1.1 L'Histoire de la génétique.....	14
1.2 Les mécanismes biologiques .....	14
2. Les maladies génétiques.....	17
2.1 Des pathologies rares et orphelines.....	17
2.2 Prise en charge thérapeutique .....	19
3. La thérapie génique .....	19
3.1 Les diverses aires thérapeutiques ciblées.....	19
3.2 Fonctionnements et techniques utilisées .....	24
3.2.1 Les vecteurs viraux .....	24
3.2.2 Méthodes de transfection non virale.....	31
3.2.3 Les outils d'édition génomique .....	35
II. La législation applicable aux médicaments de thérapie génique.....	38
1. Le statut réglementaire des médicaments de thérapie innovante.....	38
1.1 Définitions .....	38
1.2 Le règlement relatif aux médicaments de thérapie innovante.....	39
2. Le statut particulier d'organisme génétiquement modifié .....	45
2.1 Définition .....	45
2.2 Evaluation des risques liés à l'utilisation d'OGM .....	45
2.3 Le cadre réglementaire de l'utilisation d'OGM .....	46
2.3.1 Spécificités françaises.....	47
3. Le développement d'un médicament de thérapie génique.....	49
3.1 Essais cliniques .....	49
3.1.1 Procédures spécifiques aux essais cliniques composés en tout ou partie d'OGM .....	49
3.1.2 Le nouveau règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain .....	51
3.2. Bonnes pratiques et lignes directrices applicables .....	54
3.2.1 Guidelines spécifiques au développement d'un médicament de thérapie génique ...	54
3.3. L'approche fondée sur le risque.....	55
3.4 Les aspects clés du développement .....	58

3.4.1 Choix du vecteur.....	58
3.4.2 Pharmacologie, pharmacodynamie et pharmacocinétique.....	59
3.4.2.1 Test de puissance de l'activité biologique.....	59
3.4.2.2 Biodistribution.....	60
3.4.3 Risques inhérents au produit.....	61
3.4.3.1 Pathogénicité.....	61
3.4.3.2 Immunotoxicité.....	61
3.4.3.3 Réactions liées à l'immunogénicité.....	62
3.4.3.4 Mutagenèse insertionnelle.....	62
3.4.3.5 Oncogenèse.....	62
3.4.3.6 Transmission à la lignée germinale.....	63
3.5 Fabrication.....	65
3.5.1 Exercice de comparabilité.....	66
III. La mise sur le marché d'un médicament de thérapie génique.....	71
1. Supports réglementaires des autorités compétentes.....	71
1.1 Comité des thérapies innovantes.....	71
1.2 Réseau d'innovation de l'Union européenne.....	73
1.3 Programme de médicaments prioritaires.....	74
1.4 Désignation orpheline.....	77
2. Procédures d'enregistrement.....	82
2.1 Autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée.....	82
2.2 Autorisations particulières.....	88
2.2.1 AMM conditionnelle et sous circonstances exceptionnelles.....	88
2.2.2 Usage compassionnel.....	90
2.2.3 Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP).....	94
3. Les spécialités de thérapie génique mises sur le marché.....	97
4. Post-AMM.....	101
4.1 Pharmacovigilance.....	101
4.2 Commercialisation : problématique du prix et du remboursement.....	103
Conclusion.....	107
BIBLIOGRAPHIE.....	110

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique d'un double brin d'ADN

Figure 2 : Représentation schématique d'un chromosome contenu dans le noyau cellulaire

Figure 3 : Représentation schématique du mécanisme de production de protéines à partir de l'ADN transcrit en ARN

Figure 4 : Diagramme indiquant le pourcentage d'essais cliniques de thérapie génique en fonction du pays sur l'année 2022

Figure 5 : Diagramme indiquant la part des essais cliniques de thérapie génique selon l'indication thérapeutique ciblée tout pays confondu sur l'année 2022

Figure 6 : Diagramme indiquant la répartition mondiale des essais cliniques de thérapie génique selon les différentes phases de recherche sur l'année 2022

Figure 7 : Schéma du cycle de réplication du VIH

Figure 8 : Diagramme présentant la répartition des vecteurs utilisés dans les essais cliniques de thérapie génique conduits avant l'année 2023

Figure 9 : Deux modalités d'administration des produits de thérapie génique

Figure 10 : Arbre décisionnel de classement d'un médicament de thérapie innovante (MTI)

Figure 11 : Arbre décisionnel de classement d'un médicament de thérapie génique (MTG)

Figure 12 : Etapes de développement d'un médicament en vue de l'obtention de l'AMM

Figure 13 : Nombre d'avis positifs de désignation orpheline selon les indications thérapeutiques ciblées

Figure 14 : La structure normée du CTD sous forme pyramidale

Figure 15 : Chronologie des étapes d'évaluation du médicament de thérapie génique en procédure centralisée

Figure 16 : Les différents comités et groupes de travail de l'EMA impliqués dans la procédure d'enregistrement d'un médicament de thérapie innovante



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différents types de vecteurs viraux en fonction de leur tropisme cellulaire et de la durée d'expression du transgène

Tableau 2 : Nombres de demandes et d'obtentions de la désignation orpheline depuis 2000

Tableau 3 : Les 14 spécialités de thérapie génique autorisées dans l'UE

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**AAC** : Autorisation d'accès compassionnel

**AAP** : Autorisation d'accès précoce

**AAV** : Virus adéno-associé

**AAV5** : Virus adéno-associé de sérotype 5

**ADA** : Adénosine désaminase

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ADNp** : ADN plasmidique

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**Anses** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

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

**ARN** : Acide ribonucléique

**ARNm** : ARN messenger

**ARNsi** : ARN small interfering

**ASMR** : Amélioration du service médical rendu

**ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation

**BCL11A** : B-cell lymphoma/leukemia 11A

**BPC** : Bonnes pratiques cliniques

**BPF** : Bonnes pratiques de fabrication

**BRAF** : Protéine B-Raf

**CAR** : Récepteur antigénique chimérique

**CAR-T** : Lymphocytes T avec CAR

**Cas9** : CRISPR associated protein 9

**CAT** : Committee for Advanced Therapies

**CD19** : Cluster of Differentiation 19

**CD34+** : Cluster of Differentiation 34+

**CE** : Commission européenne

**CEPS** : Comité économique des produits de santé

**CEUCO** : Comité d'expertise placé auprès du ministère chargé de la recherche

**CFTR** : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

**CHMP** : Committee for Medicinal Products for Human Use

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité

**COMP** : Committee for Orphan Medicinal Products

**CPC** : Cadre de prescription compassionnel

**CPP** : Comité de protection des personnes

**CQA** : Attributs critiques de qualité

**CRISPR** : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat

**CSP** : Code de la santé publique

**CTD** : Common technical document

**CTIS** : Clinical Trial Information System

**DICS-ADA** : Déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase

**EC** : Essais cliniques

**EEC** : Espace économique européen

**EM** : Etats membres

**EMA** : European Medicines Agency

**EPAR** : European public assessment report

**EUnetHTA** : European network for health technology assessment

**GM-CSF** : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

**GTWP** : Gene therapy working party

**GVHD** : Maladie du greffon contre l'hôte

**HAS** : Haute autorité de santé

**hATTR** : Transthyrétine

**HCB** : Haut Conseil des Biotechnologies

**HMA** : Heads of Medicines Agencies

**HTA** : Health technology assessment

**ICH** : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

**IRIS** : Regulatory & Scientific Information Management Plateform

**ITF** : Innovation task force

**JENH** : Jonction des extrémités non-homologues

**LAL** : Leucémie aigüe lymphoblastique

**LLA** : Leucémie lymphoïde aiguë

**MEK** : Mitogen-activated protein kinase

**MESRI** : Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation

**MGM** : Micro-organisme génétiquement modifié

**MTG** : Médicament de thérapie génique

**MTI** : Médicament de thérapie innovante

**MTI-PP** : Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement

**OGM** : Organisme génétiquement modifié

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PDCO** : Comité des médicaments pédiatriques

**PIC/S** : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

**PIP** : Plan d'investigation pédiatrique

**PME** : Petites et moyennes entreprises

**PRAC** : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

**PRIME** : Programme PRiority Medicines

**Q&A** : Questions/réponses

**RGPD** : Règlement général sur la protection des données

**RH** : Recombinaison homologue

**RIPH** : Recherches impliquant la personne humaine

**RTU** : Recommandation temporaire d'utilisation

**SAWP** : Scientific Advice Working Party

**SCID-X1** : Immunodéficiences combinées sévères liées à l'X

**shRNA** : Short hairpin RNA

**SIDA** : Syndrome de l'immunodéficiences acquises

**siRNA** : Small interfering RNA

**SMA** : Amyotrophie spinale 5q

**SMN** : Survival motor neuron

**SMR** : Service médical rendu

**STARS** : Soutien au renforcement de la formation des universitaires en sciences réglementaires

**SUSARs** : Suspected unexpected serious adverse reactions

**TALEN** : Transcription Activator-Like Effector Nucleases

**TAMM** : Titulaire de l'AMM

**UE** : Union européenne

**VEGF** : Facteur de croissance endothélial vasculaire humain

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

**ZFN** : Zinc finger nuclease

## Introduction

Apparu dans les années 1950, le concept de la thérapie génique présente un aspect intrigant, du fait de sa potentielle capacité à soigner définitivement une maladie génétique, en traitant la cause par une modification génétique de cellules cibles du patient afin de pallier le dysfonctionnement du gène défectueux. Chronique, et le plus souvent incurable, une anomalie génétique peut réduire considérablement la qualité et l'espérance de vie. La découverte des différents mécanismes génétiques en cause a suscité l'espoir de pallier l'absence de traitement curatif en développant la thérapie génique. Cette stratégie thérapeutique consiste à introduire du matériel génétique dans les cellules ou les tissus du patient.

L'attrait pour cette innovation thérapeutique transparait fortement dans la multitude de recherches scientifiques dédiées à ce sujet depuis près de cinquante ans. Fructueuses, elles ont pu aboutir à la découverte de nouvelles techniques de thérapie génique, encore jamais utilisées jusqu'au début du XXI<sup>ème</sup> siècle. Ne répondant alors à aucune définition réglementaire, ce type de thérapie innovante ne pouvait se conformer à une législation applicable. Ainsi, ce vide juridique a dû être comblé pour encadrer de manière précise et complète la grande famille des médicaments de thérapie innovante, à laquelle appartient la thérapie génique. En a découlé une succession d'adoptions de directives et de règlements par les institutions pour tenir compte du progrès de la science dans ce domaine thérapeutique émergent. Ce cadre légal récent est fondé sur des principes scientifiques et éthiques solides basés sur une évaluation complète des risques et des bénéfices des médicaments de thérapie innovante.

En raison de la complexité de la nature variée des médicaments de thérapie génique, issus de composants vivants, les cadres réglementaires ont évolué quelque peu différemment selon les continents, tels qu'en Europe, aux Etats-Unis et en Asie. Bien qu'il y ait des similitudes, l'OMS aspire à promouvoir la convergence mondiale des attentes réglementaires pour tendre à une harmonisation complète des différents systèmes législatifs dans l'objectif de soutenir le développement de ces produits et de faciliter l'accès des patients à ces traitements.

A moindre échelle, l'agence européenne du médicament (EMA) a cette même volonté de réunir les Etats membres de l'UE pour procéder à une évaluation commune des médicaments de thérapie génique qui sera détaillée dans cette thèse. Le champ réglementaire européen de ces médicaments étant très vaste, le sujet de cette thèse se restreint volontairement aux exigences applicables au sein de l'UE afin de les exposer de manière approfondie.

Depuis l'entrée en vigueur du règlement n°1394/2007 relatif aux médicaments de thérapie innovante adopté par la Commission européenne en 2007, seulement 14 spécialités pharmaceutiques de thérapie génique ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché et l'ont maintenue jusqu'à ce jour, alors que plus de 3000 essais cliniques de thérapie génique sont actuellement menés mondialement dans diverses indications thérapeutiques. En effet, de nombreux obstacles ralentissent leur développement puisque les considérations relatives aux médicaments de thérapie génique sont bien distinctes de celles des médicaments chimiques classiquement répandus, du fait de leur caractère biologique, unique et personnalisé à chaque patient. Par conséquent, leur développement s'écarte de la voie traditionnelle, que ce soit pour l'évaluation non clinique, la fabrication, les essais cliniques ou la surveillance post-commercialisation, de nombreuses et strictes exigences sont à respecter. Le promoteur est alors contraint de se conformer à tout un ensemble de référentiels réglementaires pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit, qui seront présentés dans cette thèse. Les principaux challenges à affronter pour mettre un médicament de thérapie génique sur le marché, objet de cette thèse, peuvent être identifiés à partir des directives et règlements européens, et des nombreuses lignes directrices de l'EMA qui en découlent.

# I. La génétique médicale

## 1. Les lois de l'hérédité

### 1.1 L'Histoire de la génétique

Les mécanismes de l'hérédité ne cessent d'intriguer les êtres humains et tout particulièrement les scientifiques qui continuent de mener des recherches approfondies pour les élucider. Une des premières découvertes qui a marqué l'histoire de la génétique, est celle du biologiste suisse Friedrich Miescher. En étudiant les protéines contenues dans le noyau de la cellule, il a pour la première fois isolé une molécule d'ADN à partir d'œufs de saumon dans les années 1860. (1)

S'en sont suivies de multiples recherches pour comprendre la fonction de cette molécule d'ADN. Ce n'est qu'au début du XX<sup>ème</sup> siècle, que Thomas Morgan, en étudiant les chromosomes sur la mouche drosophile (*Drosophila melanogaster*, aussi appelée mouche du vinaigre), remarqua leur rôle dans l'hérédité (2). En parallèle, d'autres biologistes ont contribué au progrès de la génétique en réalisant des expériences, entre autres sur des bactéries. L'ensemble des résultats a ouvert la voie à l'identification de l'ADN comme vecteur de l'information génétique en 1944 par les chercheurs Avery, McLeod et McCarty.

Ainsi l'acide désoxyribonucléique est une macromolécule biologique présente dans presque toutes les cellules des êtres vivants ainsi que dans les virus à ADN.

### 1.2 Les mécanismes biologiques

Comme le montre le schéma ci-dessous, l'ADN est une molécule hélicoïdale à deux brins en forme d'échelle torsadée, composée de deux brins parallèles comprenant les groupes de sucre ribose et phosphate/sucre ainsi que 4 bases azotées qui forment les barreaux de l'échelle. (3) Chaque sous-unité d'ADN comprend un seul sucre ribose, un groupe phosphate et une base azotée, composant ce que l'on appelle un nucléotide. Il existe 4 bases nucléotides différentes dans l'ADN : l'adénine (A), la thymine (T), la cytosine (C) et la guanine (G).



Le nucléotide A sur un brin de l'ADN se lie à un nucléotide T dans le brin parallèle, tandis que les nucléotides C se lient aux nucléotides G dans le brin parallèle.

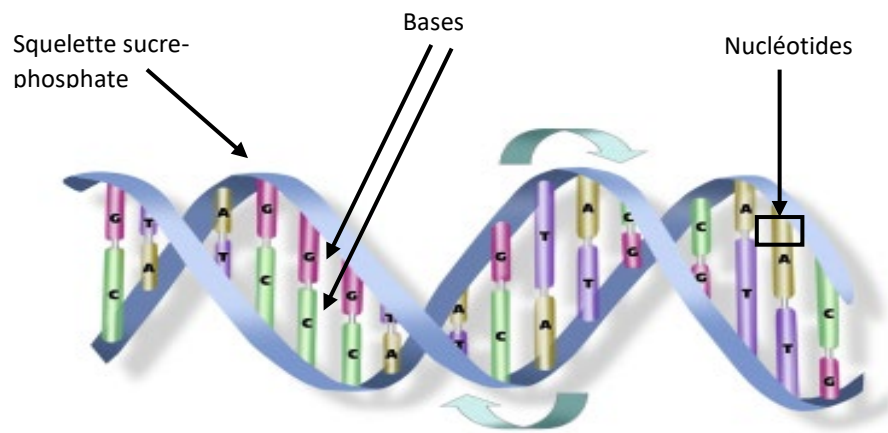


Figure 1 : Représentation schématique d'un double brin d'ADN (3)

L'ensemble de l'ADN du noyau est empaqueté de manière compacte dans des fibres que l'on appelle chromatine.

Comme représenté dans l'illustration ci-dessous, sont répartis dans les noyaux cellulaires les 23 paires de chromosomes constituées de molécules d'ADN. Celles-ci stockent à long terme le patrimoine génétique, appelée génome, nécessaire au développement et au fonctionnement des êtres vivants.

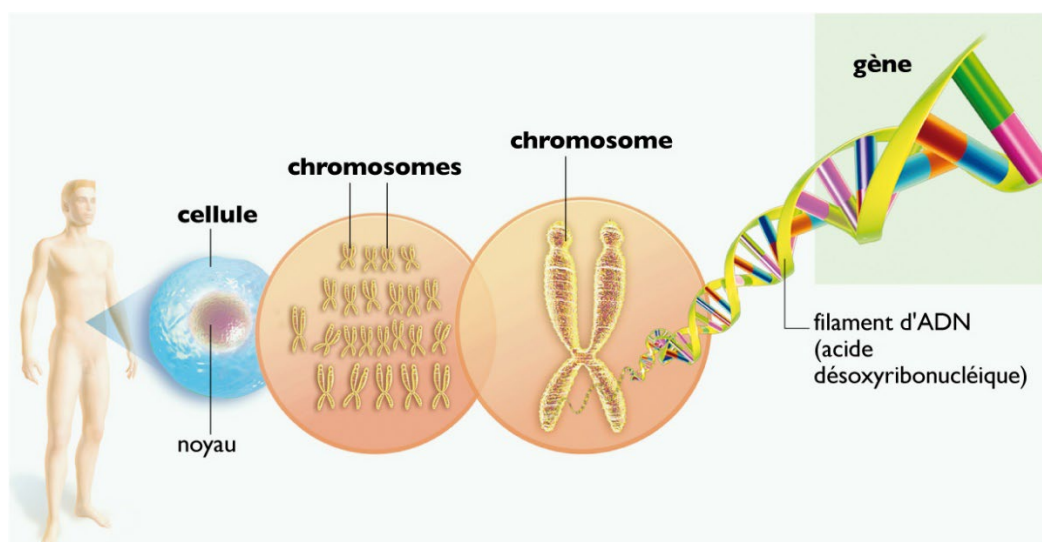
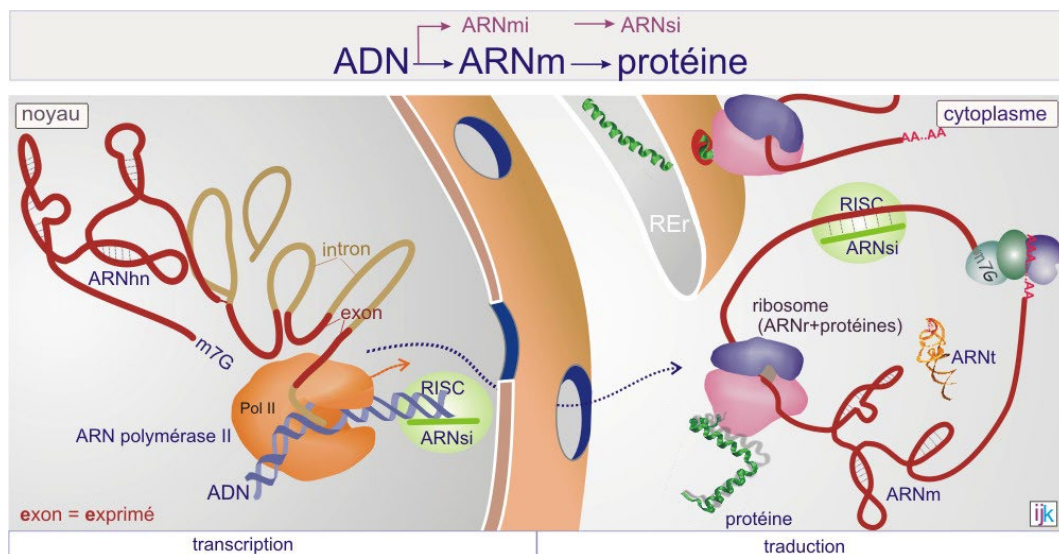


Figure 2 : Représentation schématique d'un chromosome contenu dans le noyau cellulaire (4)

L'ADN est segmenté en gènes. Le gène est une unité fonctionnelle de l'hérédité qui occupe un endroit spécifique (locus) sur un chromosome. Il est capable de se reproduire à l'identique à chaque division cellulaire et dirige la formation d'une enzyme ou d'une autre protéine. Le gène consiste en un segment distinct d'une molécule géante d'ADN qui code pour une séquence particulière d'acides aminés d'un peptide spécifique, constituant des protéines.

L'ADN humain comprend jusqu'à 25 000 gènes. Seulement 1 à 2 % des gènes n'encodent pour une molécule de protéine (1). Les protéines sont nécessaires aux fonctionnements cellulaires tels que le métabolisme et la division cellulaire.

Les gènes sont exprimés à travers la transcription de l'ADN en ARN. Il s'agit notamment d'ARN messagers, qui sont traduits en protéines par des ribosomes (Cf. Figure 3). Chacune des protéines exerce une action spécifique dans le corps humain. Elles sont impliquées dans de nombreux processus physiologiques.



**Figure 3** : Représentation schématique du mécanisme de production de protéines à partir de l'ADN transcrit en ARN (5)

L'information génétique d'une cellule est normalement conservée au cours du temps, mais peut être altérée à la suite d'erreurs de réplication de l'ADN.

En effet une modification de la séquence des bases nucléiques d'un gène peut conduire à une mutation génétique, laquelle peut, selon les cas, être néfaste ou non pour l'organisme, voire incompatible avec sa survie. Ces erreurs sont induites par des agents physiques ou chimiques ou spontanément lors de la réplication ou la transcription de l'ADN. Les gènes mutés peuvent coder des protéines peu ou non fonctionnelles. Ainsi ces mutations peuvent être à l'origine de maladies génétiques.

## 2. Les maladies génétiques

### *2.1 Des pathologies rares et orphelines*

La maladie peut être monogénique si la mutation concerne qu'un seul gène ou polygénique si plusieurs gènes sont en cause.

L'un d'une série de deux gènes ou plus qui peuvent occuper le même locus sur un chromosome donné est appelé « allèle ». Les chromosomes autosomiques étant appariés, chaque gène autosomique est représenté deux fois dans les cellules somatiques normales. Si le même allèle occupe les deux unités du locus, l'individu ou la cellule est homozygote pour cet allèle. Si les allèles sont différents, l'individu ou la cellule est hétérozygote pour les deux allèles.

Si un allèle dominant est touché, on retrouvera la pathologie chez tous les descendants du patient atteint tandis que, s'il est récessif, il peut être transmis à la descendance sans que les symptômes n'apparaissent jamais (6). En effet, la maladie se manifeste que si l'enfant reçoit de ses deux parents l'allèle récessif porteur de l'anomalie. A savoir qu'une maladie génétique n'est pas forcément héréditaire, elle peut être acquise. En effet, les mutations dans les cellules somatiques ne sont pas transférées à la progéniture, tandis que les mutations de l'ADN des gamètes peuvent être transmises à l'enfant.

La mutation peut être liée à une anomalie génétique survenue de façon accidentelle lors de la fabrication des gamètes (spermatozoïdes, ovocytes). Elle est alors transmissible aux descendants. Par ailleurs, il est possible qu'une mutation génétique se développe au cours de la vie, ne concernant alors que quelques cellules somatiques au sein de l'organisme. Ce type d'altération génétique peut provoquer un cancer.

Il existe plus de 6 000 maladies génétiques dans le monde donnant lieu à des symptômes et des formes très variés selon la fonction des gènes touchés.

La maladie génétique la plus fréquente dans les populations occidentales est une maladie autosomique récessive qui touche les voies respiratoires et le système digestif. Il s'agit de la mucoviscidose. Elle touche 1 nouveau-né sur 4000 environ. La mucoviscidose est causée par une mutation des deux copies du gène CFTR, situé sur le chromosome 7, provoquant une dérégulation du transport de chlore dans les cellules. En résulte une augmentation de la viscosité du mucus, qui vient alors s'accumuler dans les voies respiratoires et digestives. (7)

La drépanocytose est également une maladie autosomique récessive fréquemment retrouvée, elle affecte environ 50 millions de personnes dans le monde, en particulier les populations d'origine africaine. Son occurrence représente une naissance sur 1 900 en France métropolitaine, jusqu'à une sur 50 dans certains pays africains. Il s'agit d'une maladie sanguine causée par la mutation sur le chromosome 11 du gène de la bêta-globine, une sous-unité protéique de l'hémoglobine A. Contenue dans les globules rouges, l'hémoglobine assure le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. Cette mutation entraîne la production d'hémoglobine anormale et la déformation des globules rouges, d'où l'appellation « anémie falciforme » de cette maladie. Par conséquent les hématies se fragilisent et se rigidifient, entraînant une diminution de leur durée de vie. Elles obstruent alors les micro-vaisseaux, provoquant une anémie sévère et des crises vaso-occlusives. Ces crises fragilisent aussi la rate, ce qui affecte sa capacité à lutter contre les infections, particulièrement les pneumonies et les méningites.(8)

Bien que ces deux exemples de maladie génétique soient connus du grand public, le nombre de patients atteints reste faible contrairement à d'autres pathologies chroniques d'ordre cardiovasculaire ou respiratoire tel que l'asthme. Les anomalies génétiques touchent moins d'une personne sur 2000, elles sont ainsi considérées comme des maladies rares. (9) Elles concernent un nombre limité de personnes, ce qui nécessite une organisation adaptée de la prise en charge. La plupart des maladies rares ne bénéficient pas de traitement efficace et sont ainsi désignées maladies orphelines. (10)

## *2.2 Prise en charge thérapeutique*

Dans le cas de la drépanocytose, la prise en charge médicale consiste à surveiller l'anémie, prévenir les crises douloureuses et les infections, et détecter rapidement les complications pour les traiter dans les plus brefs délais. Il arrive que les crises vaso-occlusives soient si fréquentes et sévères qu'il devient nécessaire d'instaurer un traitement de fond visant à les prévenir. Celui-ci repose sur les transfusions sanguines pour apporter de l'hémoglobine fonctionnelle et rétablir une oxygénation optimale des organes. Bien qu'elles soulagent le patient, elles peuvent être associées à des effets secondaires importants et doivent être effectuées régulièrement. Dans certaines situations, il est par ailleurs possible d'avoir recours à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, les cellules de la moelle osseuse qui sont à l'origine de toutes nos cellules sanguines, sous réserve qu'un donneur compatible existe. A noter que les patients qui bénéficient de cette approche doivent ensuite suivre un traitement immunosuppresseur à vie, cette prise en charge est lourde et complexe, d'autant qu'il existe un risque d'une maladie chronique du greffon contre l'hôte. (11)

Aussi, depuis plusieurs années, des équipes de recherche tentent de restaurer la production d'une hémoglobine saine dans les cellules des patients, en prélevant les cellules souches hématopoïétiques au niveau de la moelle osseuse du patient, à les modifier en insérant le gène sain de la bêta-globine, puis à réinjecter ces cellules « corrigées » aux malades, par voie veineuse. (12) Cette technologie innovante s'applique dans le cadre de la thérapie génique.

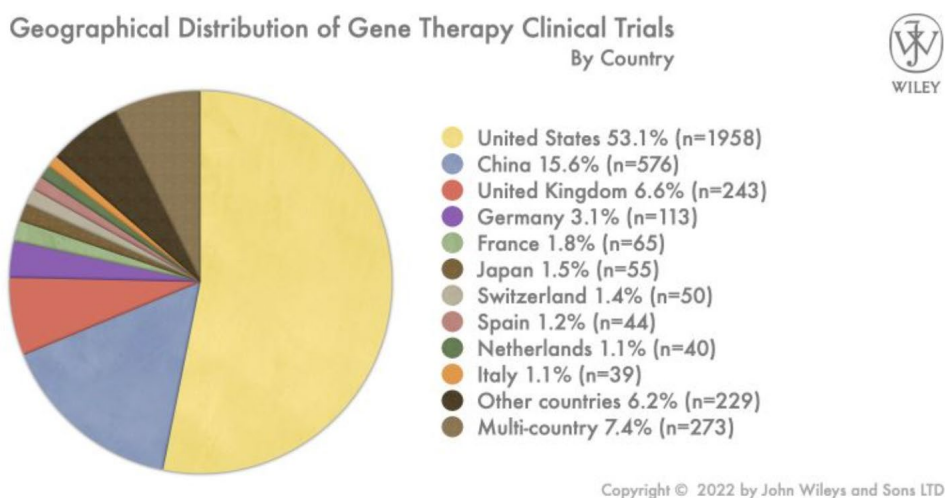
## 3. La thérapie génique

### *3.1 Les diverses aires thérapeutiques ciblées*

Ainsi la thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique, ADN ou ARN, dans les cellules du patient pour soigner une maladie. Initialement, cette approche a été conçue, il y a près de cinquante ans, pour suppléer un gène défectueux en cas de maladie monogénique. Elle permet d'obtenir de la cellule la fabrication d'une protéine manquante ou non fonctionnelle en remplaçant ou en réparant l'ADN endommagé. Le matériel génétique transféré agit de l'une des trois manières suivantes :

- en exprimant le gène transféré,
- en inhibant l'expression d'un gène cible,
- ou en modifiant un gène cible. (13)

La possibilité d'une guérison durable par une seule application de l'administration ou de la modification d'un gène rend le concept de la thérapie génique très attrayant. Ainsi les biotechnologies se sont largement développées au cours des dernières décennies et font l'objet de nombreux essais cliniques tout pays confondu (cf. Figure 4)



**Figure 4** : Diagramme indiquant le pourcentage d'essais cliniques de thérapie génique en fonction du pays sur l'année 2022 (14)

Certains essais cliniques se sont révélés concluants dans le domaine des maladies génétiques immunitaires et hématologiques.

Un des premiers s'est concrétisé en 1995, lorsqu'une jeune patiente de trois ans atteinte d'un déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase (DICS par déficit en ADA), fut traitée grâce à l'injection de cellules souches et de lymphocytes génétiquement modifiés (15). Par la suite, un autre essai clinique conduit par des équipes françaises et anglaises, a permis de traiter des "bébés bulles" atteints d'une autre forme d'immunodéficience combinée sévère liée à l'X (SCID-X1) (16).

A savoir que depuis 2016, les patients atteints de DICS-ADA peuvent être traités par le STRIMEVELIS®, l'un des tout premiers médicaments de thérapie génique commercialisé dans l'Union européenne. (17)

Son mécanisme d'action repose sur la production de l'enzyme déficitaire (ADA) via la modification génétique des cellules CD34+ de la moelle osseuse du patient. Le gène nécessaire à la fabrication de l'ADA est inséré dans les cellules CD34+ du patient, prélevées au préalable. La fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant le gène actif pour ADA est ensuite administrée au patient, à l'origine de la production de lymphocytes normaux. Ainsi ils améliorent la capacité du patient à combattre les infections, et permettent de surmonter les symptômes de l'affection. Les effets sont censés durer toute la vie du patient. (17)

Parmi les produits de thérapie génique approuvés dans le cadre de maladie génétique, nous retrouvons également le ROCTAVIAN® indiqué dans le traitement de l'hémophilie A sévère. Il s'agit d'un trouble héréditaire de la coagulation causé par l'absence d'une protéine de coagulation connue sous le nom de facteur VIII. Par conséquent, l'objectif de la substance active du ROCTAVIAN®, le valoctocogene roxaparvovec est d'apporter au patient une version fonctionnelle du gène muté, codant pour le facteur anti-hémophilique A. (18)

Par ailleurs, l'exemple du médicament ZOLGENSMA® vient, lui aussi, illustrer une manière de répondre à la problématique des maladies génétiques. Celui-ci est administré dans le cas d'amyotrophie spinale, une maladie neuromusculaire, causée par une mutation du gène SMN à l'origine de la production de la protéine de survie des motoneurones (SMN). Le manque de protéines SMN entraîne la mort des motoneurones, ce qui conduit à un non-fonctionnement des muscles, dont ceux nécessaires à la respiration. Par conséquent, il en résulte une faiblesse et une atrophie musculaires. Ainsi la substance active de ZOLGENSMA®, l'onasemnogene abeparvovec, qui contient la copie fonctionnelle du gène SMN, remplace la fonction défectueuse ou manquante du gène *SMN* en restaurant un niveau d'expression satisfaisant de la protéine SMN. (19)

La thérapie génique a également trouvé sa place en oncologie. A l'heure actuelle, plus de 60 % des essais cliniques portent sur le traitement du cancer. (20) La stratégie repose sur l'utilisation de cellules CAR-T génétiquement modifiées afin qu'elles reconnaissent les antigènes de surface des cellules tumorales et puissent les éliminer. Récemment ont été mis sur le marché de l'UE et des Etats-Unis, entre 2018 et 2022, six nouveaux traitements utilisant des lymphocytes antitumoraux (Cf. Tableau n°3 des spécialités mises sur le marché). Ils sont indiqués chez les patients atteints de :

- leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B et le lymphome (21,22) :
  - KYMRIA<sup>®</sup> (Tisagenlecleucel)
  - TECARTUS<sup>®</sup> (brexucabtagene autoleucel)
- lymphome à cellules B et folliculaire (23,24) :
  - YESCARTA<sup>®</sup> (axicabtagene ciloleucel)
  - BREYANZI<sup>®</sup> (lisocabtagene maraleucel)
- myélome multiple (25,26) :
  - CARVYKTI<sup>®</sup> (ciltacabtagene autoleucel)
  - ABECMA<sup>®</sup> (idecabtagene vicleucel)

Ainsi les indications en oncologie représentent une part importante des thérapies géniques actuellement disponibles dans l'UE, à savoir 7 sur 14 spécialités, ce qui équivaut à 50%. Ce pourcentage est cohérent avec ce qui a été évoqué précédemment sur la part des essais cliniques en cours.

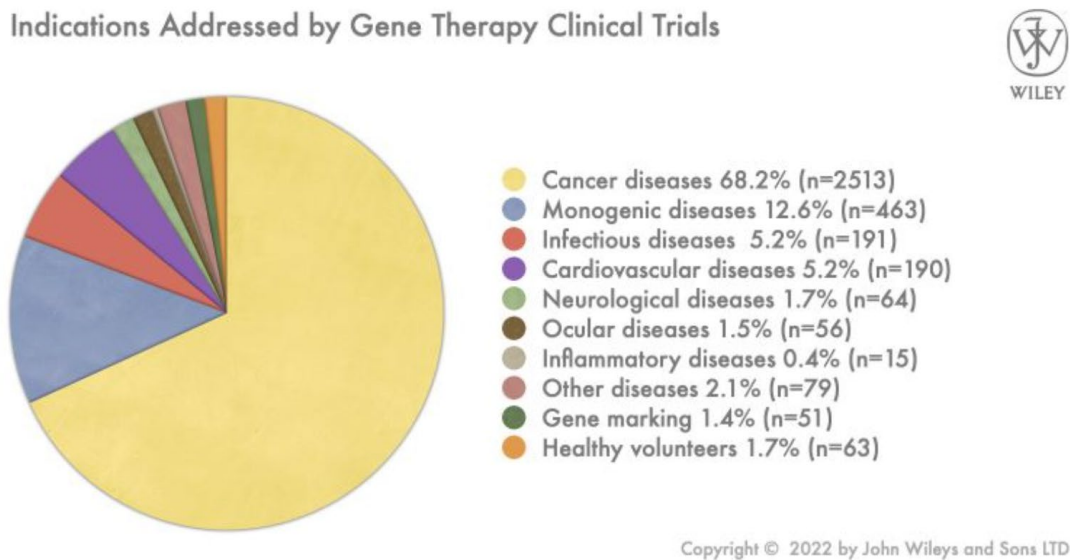
Ces résultats en thérapie génique sont très encourageants et donnent de l'espoir aux nombreux essais cliniques (3685 dont 2513 en oncologie (14)) qui sont menés actuellement dans diverses aires thérapeutiques non abordées jusqu'à présent, telles que :

- En infectiologie : Dans le traitement du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), un essai de phase I est conduit pour rendre les cellules immunitaires du patient plus résistantes au VIH-1 et empêcher les nouvelles cellules immunitaires d'être infectées par le VIH-1. (27)
- En ophtalmologie : le médicament LUMEVOQ<sup>®</sup> indiqué dans la Neuropathie Optique Héritaire de Leber est en étude de phase III. (28)
- Dans le domaine des maladies neurodégénératives : Le transfert de gène du facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale indiqué dans la maladie de Parkinson est en cours d'étude de phase Ib (29)
- En cardiologie : Chez les patients souffrant d'angine de poitrine causée par une maladie coronarienne et n'ayant aucune autre option de traitement, une étude de phase I est menée afin d'évaluer la sécurité de la dose administrée.



Le médicament biologique exprime le facteur de croissance endothélial vasculaire humain (VEGF) permettant ainsi d'induire une angiogenèse thérapeutique. (30)

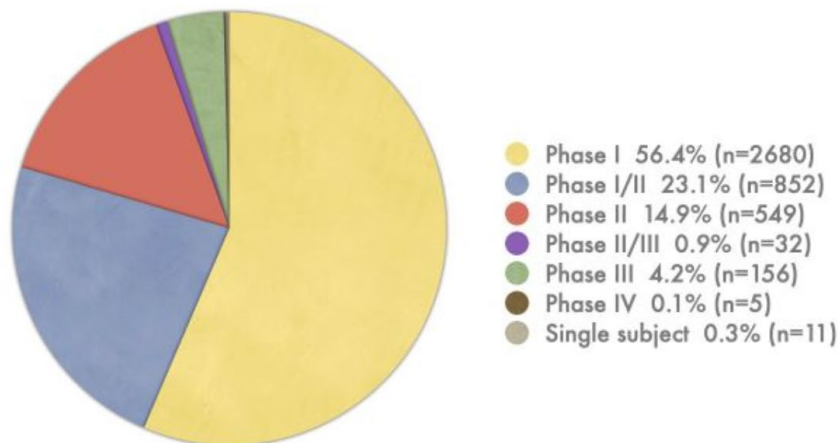
En somme, la thérapie génique a vocation à être utilisée dans diverses pathologies (Cf. figure 5)



**Figure 5** : Diagramme indiquant la part des essais cliniques de thérapie génique selon l'indication thérapeutique ciblée tout pays confondu sur l'année 2022 (14)

Les différentes phases citées précédemment (phases I, II, III), correspondent aux étapes à suivre dans le déroulement de tout essai clinique de médicament à usage humain. Elles permettent d'évaluer dans un premier temps la tolérance du médicament sur un effectif réduit de volontaires sains puis dans un second temps la relation entre la dose et l'efficacité chez certains patients. Ces phases I et II représentent plus des trois quarts des essais cliniques de thérapie génique. La phase III, quant à elle, qui permet de statuer sur le rapport bénéfice/risque du médicament à l'étude, ne représente aujourd'hui que 4,5% des recherches cliniques (Cf. figure 6).

## Clinical Phases of Gene Therapy Clinical Trials



Copyright © 2022 by John Wileys and Sons LTD

**Figure 6** : Diagramme indiquant la répartition mondiale des essais cliniques de thérapie génique selon les différentes phases de recherche sur l'année 2022 (14)

### 3.2 Fonctionnements et techniques utilisées

La thérapie génique est un moyen complexe de traiter une maladie spécifique en introduisant, en supprimant ou en modifiant du matériel génétique, de l'ADN ou de l'ARN, à l'intérieur des cellules du patient. Une variété de techniques peuvent être utilisées pour y parvenir. La plus courante consiste à acheminer le matériel génétique dans la cellule du patient via un vecteur. (31)

#### 3.2.1 Les vecteurs viraux

Les vecteurs sont généralement dérivés de virus, car ces agents infectieux ont la capacité de franchir la barrière de protection dressée par l'organisme lorsque celui-ci reconnaît un élément étranger. Les virus se frayent facilement un chemin dans les cellules pour les infecter. Ils sont constitués au minimum d'un acide nucléique, souvent enveloppé dans une capsid de protéines voire d'une enveloppe lipidique. Le matériel génétique viral contient des "instructions" pour produire davantage de copies de ce virus, entraînant l'infection d'un nombre croissant de cellules.

Par définition, les virus sont des éléments génétiques qui peuvent s'intégrer à un chromosome du génome hôte en détournant activement la machinerie cellulaire au profit de leur réplication en parasitant tout ou partie du métabolisme de son hôte. Les gènes du virus sont ainsi incorporés dans les gènes de la cellule hôte pour toute la durée de vie de cette dernière. C'est pourquoi les scientifiques exploitent cette capacité en manipulant le génome viral, afin d'éliminer les gènes viraux responsables de leur virulence et de leur pouvoir pathogène pour rendre leur utilisation sûre chez le patient et son environnement. En remplaçant ces gènes par la cassette d'expression du transgénique, l'objectif peut être atteint. Cette ingénierie doit être méticuleusement réalisée de manière à laisser intacts les gènes qui permettent aux virus d'insérer leur génome dans celui de l'hôte. (32)

Le cycle de réplication d'un virus peut être illustré par l'exemple du VIH (Cf. Figure n°7).

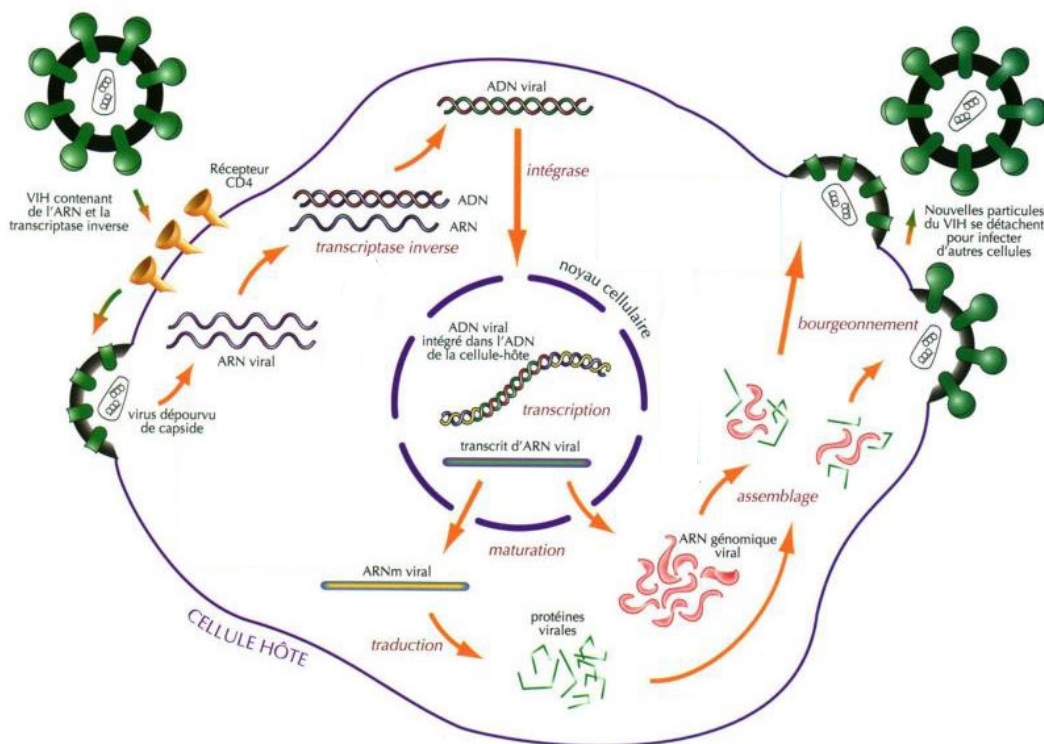
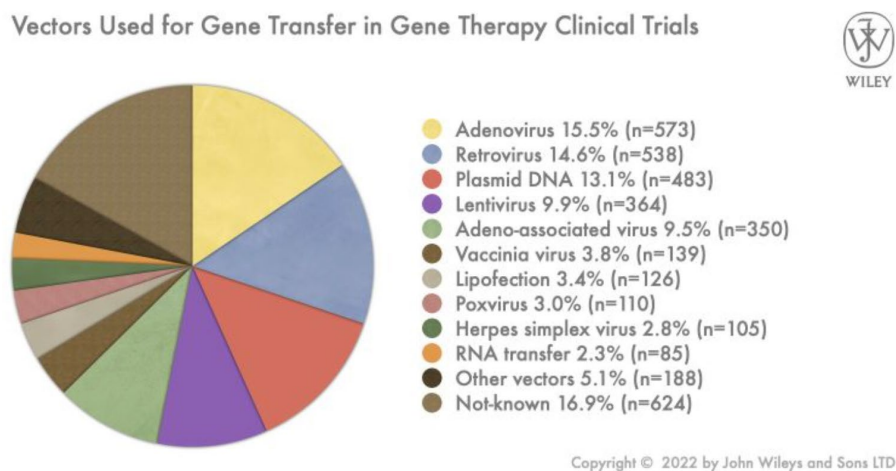


Figure 7 : Schéma du cycle de réplication du VIH (33)

Ainsi les vecteurs sont des véhicules utilisant la « coquille » du virus, pour aider à transporter les gènes thérapeutiques d'intérêt dans les cellules cibles. Par exemple les cellules hépatiques ou pulmonaires du patient, peuvent être « infectées » par le vecteur qui décharge son matériel génétique contenant le « gène-médicament » dans la cellule cible, celle-ci pourra alors produire la protéine fonctionnelle et pallier ainsi le déficit causé par la maladie génétique en question.

Actuellement, Il existe quatre types principaux de vecteurs viraux : les vecteurs adéno-associés (AAV), les vecteurs adénoviraux, les vecteurs lentiviraux et les vecteurs gamma rétroviraux. Ces vecteurs ont tous leurs propres caractéristiques, utilisations et limitations.

Environ 30% des essais cliniques de thérapie génique reposent sur des rétrovirus ou des adénovirus pour délivrer le gène souhaité. Parmi les autres virus utilisés comme vecteurs, citons les virus adéno-associés, les lentivirus, les poxvirus et les herpès virus (cf. Figure n°8). Ces virus diffèrent par leur capacité à transférer des gènes aux cellules qu'ils reconnaissent et peuvent infecter, et par le fait qu'ils modifient l'ADN de la cellule de façon permanente ou temporaire.



**Figure 8** : Diagramme présentant la répartition des vecteurs utilisés dans les essais cliniques de thérapie génique conduits avant l'année 2023 (14)

La modification génétique induite par le vecteur viral peut être effectuée selon deux voies, *in vivo* ou *ex vivo* comme illustré sur la figure n°9.

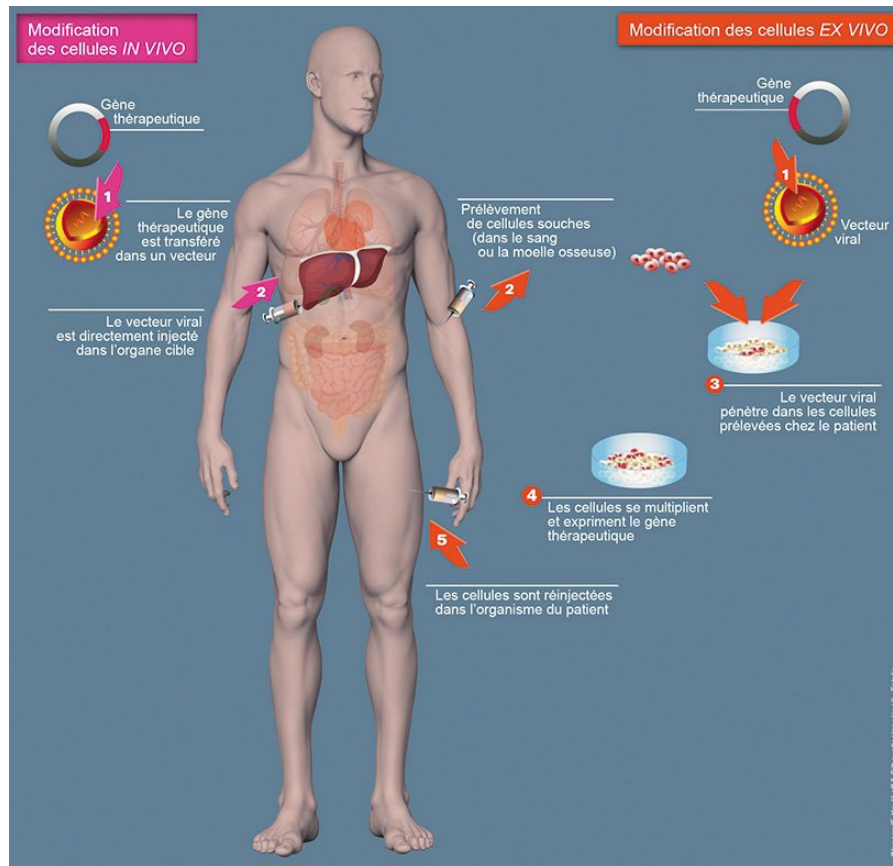


Figure 9 : Deux modalités d'administration des produits de thérapie génique (20)

*Ex vivo*, les cellules du patient, par exemple les cellules hématopoïétiques, sont tout d'abord prélevées et cultivées *in vitro* pour ensuite être exposées au virus qui porte le gène souhaité. Le virus pénètre alors dans les cellules et insère le gène thérapeutique dans l'ADN des cellules. Les cellules se développent en laboratoire et sont ensuite transplantées aux patients par injection. Ce type de thérapie génique est appelé *ex vivo* car les cellules du patient sont modifiées à l'extérieur de l'organisme avant d'être injectées.

Par rapport à la transplantation allogénique traditionnelle, cette thérapie génique cellulaire ne nécessite pas de donneur histocompatible. En effet, lors d'une transplantation allogénique, le donneur et le receveur de cellules souches sont des personnes distinctes, ce qui nécessite d'avoir un degré de compatibilité immunologique entre les deux individus. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est un système de reconnaissance du soi par les cellules immunitaires.

Tandis que dans la situation d'une thérapie génique *ex vivo*, les cellules sont obtenues à partir du même individu, elles sont dites cellules autologues, ce qui évite la survenue potentielle de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

Les rétrovirus tels que les  $\gamma$ -rétrovirus et les lentivirus sont généralement utilisés comme vecteurs pour délivrer une copie normale d'un gène défectueux spécifique dans le génome des cellules transplantées. (34)

C'est le cas du médicament KYMRIAH® (Tisagenlecleucel) cité précédemment et indiqué dans la leucémie et le lymphome. Il s'agit d'une thérapie immunocellulaire contenant des lymphocytes T autologues génétiquement modifiés *ex vivo* au moyen d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.

KYMRIAH® est préparé à partir des propres globules blancs du patient qui sont extraits du sang et génétiquement modifiés en laboratoire.

Il est administré en une seule perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine et ne doit être administré qu'au patient dont les cellules ont été utilisées pour le fabriquer. Avant de recevoir KYMRIAH®, le patient doit avoir un court cycle de chimiothérapie pour éliminer ses globules blancs et juste avant la perfusion, le patient reçoit du paracétamol et un médicament antihistaminique pour réduire le risque de réactions à la perfusion.

La thérapie génique *in vivo* signifie que la modification génétique de la cellule a lieu directement au sein de l'organisme en délivrant une copie normale d'un gène défectueux spécifique dans les cellules cibles par une administration locale ou systémique. Les virus adéno-associés (AAV) sont les principaux vecteurs utilisés. Les vecteurs AAV sont des vecteurs non intégratifs, ce qui signifie que l'ADN délivré n'est pas intégré dans le génome des cellules cibles comme le font les rétrovirus. La non-intégration réduit les risques de mutagenèse insertionnelle, mais limite l'expression à long terme des vecteurs AAV dans les cellules cibles. (35)

La limitation la plus importante des vecteurs adénovirus est l'immunité préexistante des patients et la réponse immunitaire importante qu'ils peuvent déclencher. La plupart des adultes ont déjà été exposés aux adénovirus, car ce sont des agents pathogènes courants chez l'Homme, et donc le système immunitaire attaquera également le vecteur thérapeutique à base d'adénovirus.

Si tel est le cas, l'organisme reconnaîtra les protéines présentes sur les enveloppes du vecteur adénovirus et les détruira avant que le gène thérapeutique ne soit délivré. Plusieurs stratégies sont employées pour contourner l'immunité préexistante contre les vecteurs adénovirus, comme l'utilisation de sérotypes humains rares ou de vecteurs adénovirus non humains, par exemple dérivés du chimpanzé, le blindage de la surface des adénovirus avec du polyéthylène glycol, ou l'encapsulation des vecteurs dans des microsphères d'alginate. Malgré les progrès réalisés dans le domaine de l'ingénierie des vecteurs adénoviraux, ceux-ci peuvent toujours déclencher une immunogénicité de l'hôte et une toxicité cellulaire.

C'est l'exemple du ROCTAVIAN® mentionné précédemment dans le traitement de l'hémophilie A sévère. Il est administré en une seule perfusion (goutte à goutte) dans une veine pendant plusieurs heures. Il est utilisé chez les adultes qui ne possèdent pas d'inhibiteurs du facteur VIII ni d'anticorps contre le virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5). Après avoir été administré au patient, le virus est censé transporter le gène du facteur VIII dans les cellules du foie, ce qui leur permet de produire le facteur VIII manquant pendant une longue période. Le type de virus utilisé dans ce médicament ne provoque pas de maladie chez l'Homme.

Par comparaison à la méthode *ex vivo*, l'administration de gènes *in vivo* permet d'éviter les obstacles pratiques liés au prélèvement, à la culture, à la modification et à la transplantation des cellules dans le cadre de la thérapie génique cellulaire *ex vivo*.

En cancérologie, une autre technique utilisée en thérapie génique consiste à modifier des virus afin qu'ils détruisent spécifiquement certaines cellules. Ces virus sont appelés oncolytiques. Ils sont modifiés génétiquement pour infecter les cellules tumorales. Un médicament d'immunothérapie oncolytique a obtenu pour la première fois une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2015. Il s'agit de l'IMLYGIC® indiqué chez les patients atteints d'un mélanome qui ne peut être retiré chirurgicalement et qui s'est propagé à d'autres zones du corps (métastatiques régionales ou distantes) sans affecter les os, le cerveau, les poumons ou d'autres organes internes. Il est recommandé d'injecter IMLYGIC® directement dans les lésions de mélanome.

A savoir que le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau et la principale cause de décès par maladie de la peau.

En 2012, plus de 100 000 Européens ont reçu un diagnostic de mélanome et il a été estimé qu'environ 22 200 d'entre eux en sont morts. Pendant des décennies, la chimiothérapie standard a été le seul traitement disponible pour ces patients. Au cours des dernières années, l'autorisation de traitements ciblés, tels que les immunothérapies, les inhibiteurs de BRAF V600 et les inhibiteurs de MEK, a modifié la stratégie thérapeutique au bénéfice de plus en plus de patients. Cependant, il existe toujours un besoin important de nouveaux traitements avec des profils d'innocuité acceptables pour améliorer la qualité de vie des patients et augmenter leur chance de survie.

Le principe actif d'IMLYGIC®, le talimogène laherparepvec, est dérivé d'un virus de l'*Herpes simplex* affaibli 1, le virus de l'herpès labial. Celui-ci utilise la propre machinerie des cellules cancéreuses pour se multiplier, finissant par submerger les cellules tumorales et les tuer. Bien qu'il puisse pénétrer dans les cellules saines, IMLYGIC® n'est pas conçu pour se multiplier à l'intérieur d'elles et n'est donc pas capable de les tuer.

En outre, de par son mécanisme d'action, il favorise la production d'une protéine appelée GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Cette protéine stimule le système immunitaire du patient pour reconnaître et détruire les cellules du mélanome.

Ainsi ce médicament de thérapie génique (MTG) agit par deux biais :

- En pénétrant dans la cellule tumorale et en se répliquant, il finit par submerger la cellule et la faire mourir.
- En produisant la protéine GM-CSF, il stimule le système immunitaire du patient pour détruire les cellules tumorales.

Une fois qu'une cellule tumorale infectée meurt, des copies du virus sont libérées dans la circulation sanguine du patient pour infecter davantage de cellules tumorales.

Son efficacité par rapport à l'injection de GM-CSF sous la peau a été évaluée dans un essai contrôlé randomisé chez des adultes atteints d'un mélanome métastatique régional ou distant non résecable. L'étude a recruté 436 patients et l'efficacité de 295 patients traités par IMLYGIC® a été comparée à celle de 141 patients traités par GM-CSF.



L'analyse du sous-ensemble de patients de l'étude dont la maladie ne s'était pas propagée aux poumons ou à d'autres organes internes a montré un bénéfice chez les patients traités par IMLYGIC® par rapport aux patients traités par GM-CSF : 25 % des patients traités par IMLYGIC® ont répondu positivement et durablement contre 1 % des patients traités par GM-CSF. Une réponse durable a été définie comme la disparition des tumeurs ou une réduction d'au moins 50% des tumeurs pendant au moins six mois jusqu'à ce que la santé des patients se détériore ou qu'ils nécessitent un traitement ultérieur. (36)

En somme, l'utilisation des vecteurs viraux en thérapie génique a été démontrée, car ils procurent une expression génétique ciblée, durable et stable (cf. Tableau 1). La virulence et la toxicité peuvent être évitées en remplaçant les gènes en cause par la cassette d'expression du transgénique. Cependant les méthodes non virales présentent certains avantages par rapport aux méthodes virales telles que la simplicité de la production à grande échelle et la faible immunogénicité de l'hôte.

Vecteur	Tropisme cellulaire	Durée d'expression du transgène
Rétrovirus	Cellules en division	Long terme (années)
Lentivirus	Large	Transitoire
Virus herpès	Neurones	À vie
Virus herpès simplex 1 (HSV-1)	Cellules mitotiques et cellules quiescentes	Transitoire
Adénovirus	Large	Court terme (semaines)
Virus adéno-associé (AAV)	Large	Moyen à long terme (année)

**Tableau 1** : Différents types de vecteurs viraux en fonction de leur tropisme cellulaire et de la durée d'expression du transgène (37)

### 3.2.2 Méthodes de transfection non virale

Auparavant, les méthodes non virales étaient désavantagées par les faibles niveaux de transfection (intégration de l'ADN dans une cellule) et d'expression du gène. Toutefois, les récents progrès de la technologie des vecteurs ont permis de mettre au point des molécules et des techniques dont l'efficacité de transfection est similaire à celle des virus.

La méthode la plus simple de transfection non virale consiste à injecter de l'ADN nu. Des essais cliniques réalisés par injection intramusculaire d'un plasmide d'ADN nu ont connu un certain succès ; toutefois, l'expression a été très faible par rapport aux autres méthodes de transfection. La cassette d'expression du transgène est transférée dans un plasmide circulaire (ADNp). Un plasmide est une petite molécule d'ADN extra chromosomique à l'intérieur d'une cellule qui est physiquement séparée de l'ADN chromosomique et qui peut se répliquer de façon indépendante. L'ADNp peut pénétrer dans les cellules sous sa forme nu. Certaines substances qui condensent l'ADNp peuvent être utilisées pour améliorer la stabilité et l'efficacité du traitement. En effet, l'ADN doit être protégé des dommages et son entrée dans la cellule doit être facilitée. À cette fin, de nouvelles molécules, les lipoplexes et les polyplexes, ont été créées. Elles ont la capacité de protéger l'ADN d'une dégradation indésirable au cours du processus de transfection.

L'ADN plasmidique peut être recouvert de lipides dans une structure organisée comme une micelle ou un liposome. Lorsque la structure organisée est complexée avec l'ADN, on parle de lipoplexe. Il existe trois types de lipides, anioniques, neutres ou cationiques. Initialement, les lipides anioniques et neutres étaient utilisés pour la construction de lipoplexes pour les vecteurs synthétiques. Cependant, bien qu'ils soient peu toxiques, compatibles avec les fluides corporels et qu'il soit possible de les adapter pour qu'ils soient spécifiques à un tissu, leur production est compliquée et prend du temps, de sorte que l'attention s'est portée sur les lipides cationiques.

Les lipides cationiques, en raison de leur charge positive, se complexent naturellement avec l'ADN chargé négativement. En raison de leur charge, ils interagissent également avec la membrane cellulaire, l'endocytose du lipoplexe se produit et l'ADN est libéré dans le cytoplasme. Les lipides cationiques protègent également contre la dégradation de l'ADN par la cellule.

L'utilisation la plus courante des lipoplexes a été le transfert de gènes dans des cellules cancéreuses, où les gènes fournis ont activé des gènes de contrôle suppresseurs de tumeurs dans la cellule et diminué l'activité des oncogènes. Des études récentes ont montré que les lipoplexes étaient utiles pour transfecter les cellules épithéliales respiratoires, de sorte qu'ils pourraient être utilisés pour le traitement de maladies respiratoires génétiques telles que la mucoviscidose.

Les complexes de polymères avec l'ADN sont appelés polyplexes. La plupart des polyplexes sont constitués de polymères cationiques et leur production est régulée par des interactions ioniques. Une grande différence entre les méthodes d'action des polyplexes et des lipoplexes est que les polyplexes ne peuvent pas libérer leur charge d'ADN dans le cytoplasme, donc à cette fin, la co-transfection avec des agents lysant l'endosome (pour lyser l'endosome qui est fait pendant l'endocytose, le processus par lequel le polyplexe entre dans la cellule), tels que l'adénovirus inactivé, doit avoir lieu. (38)

Une autre stratégie fait appel à une interférence ARN (ARNi) qui inhibe l'expression du gène défectueux. Il s'agit de petites molécules d'ARN appelées siRNA qui signalent à la cellule qu'elle doit couper certaines séquences uniques spécifiques dans la transcription de l'ARNm du gène défectueux, perturbant ainsi la traduction de l'ARNm défectueux et donc l'expression du gène.

Dans le cadre de la thérapie génique par ARNi, de petits ARN inhibiteurs (siRNA) synthétisés chimiquement sont délivrés directement dans les cellules de manière non virale ; ou bien, un gène codant pour un petit ARN en épingle à cheveux (shRNA) qui générera finalement les siRNA est délivré dans les cellules cibles à l'aide d'un vecteur viral. Dans les cellules cibles, les siRNAs s'apparient en base avec les ARN messagers (ARNm) du gène défectueux et favorisent leur dégradation, ce qui limite la production de protéine anormale en question. En 2018, ONPATRO® est devenu la première thérapie à base d'ARNi approuvée dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), des patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. (39)

Chez les patients atteints d'amylose hATTR, la transthyrétine, une protéine de transport qui circule dans le sang, est défectueuse et se rompt facilement. La protéine brisée s'accumule en formant des dépôts de fibrilles amyloïdes dans les tissus et les organes du corps, incluant les nerfs, ce qui interfère avec leurs fonctions physiologiques.

La substance active d'ONPATRO®, le patisiran, est un "petit ARN interférent" (ARNi), un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin, qui cible spécifiquement une séquence conservée génétiquement dans la région 3' non traduite de tous les ARNm variants et de type sauvage de la TTR. Le patisiran est formulé en nanoparticules lipidiques pour délivrer le pARNi aux hépatocytes, la principale source de protéine TTR dans la circulation.

Grâce à un processus naturel appelé interférence ARN (ARNi), le patisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR dans le foie, ce qui entraîne une réduction du taux sériques de protéine TTR, diminuant ainsi la formation d'amyloïdes et soulageant les symptômes de l'amyloïdose hATTR.

Une stratégie similaire fait appel à des oligonucléotides anti-sens qui affectent l'expression ou l'épissage des gènes cibles. L'utilisation d'oligonucléotides synthétiques en thérapie génique vise à inactiver les gènes impliqués dans le processus pathologique. Il existe plusieurs méthodes pour y parvenir. L'une d'entre elles consiste à utiliser un antisens spécifique au gène cible pour interrompre la transcription du gène défectueux. C'est l'exemple du SPINRAZA® qui a obtenu son AMM en 2017.

SPINRAZA® est un médicament utilisé pour traiter l'amyotrophie spinale 5q (SMA), une maladie génétique qui provoque une faiblesse et une atrophie des muscles, y compris des muscles pulmonaires. La maladie est liée à une anomalie sur le chromosome 5q et les symptômes apparaissent généralement peu après la naissance.

Les patients atteints de SMA sont dépourvus d'une protéine appelée protéine SMN (survival motor neuron), qui est essentielle à la survie et au fonctionnement normal des motoneurones (cellules nerveuses de la moelle épinière qui contrôlent les mouvements musculaires). La protéine SMN est fabriquée à partir de deux gènes, SMN1 et SMN2. Les patients atteints de SMA n'ont pas le gène SMN1 mais possèdent le gène SMN2, qui produit principalement une protéine SMN courte qui ne fonctionne pas aussi bien qu'une protéine complète.

Sa substance active, le nusinersen, est un oligonucléotide anti-sens synthétique (un type de matériel génétique) qui permet au gène SMN2 de produire une protéine de pleine longueur, capable de fonctionner normalement. Celle-ci remplace la protéine manquante, soulageant ainsi les symptômes de la maladie. Le médicament est administré par injection intrathécale dans le bas du dos, directement dans la colonne vertébrale.(40)

Une autre stratégie utilise des oligodésoxynucléotides double brin comme leurre pour les facteurs de transcription nécessaires à l'activation de la transcription du gène cible. Les facteurs de transcription se lient aux leurres au lieu du promoteur du gène défectueux, ce qui réduit la transcription du gène cible, abaissant l'expression. (38)

### 3.2.3 Les outils d'édition génomique

L'édition du génome est également utilisée en thérapie génique pour insérer, supprimer ou remplacer une séquence d'ADN dans le génome d'un organisme à l'aide de nucléases modifiées, appelées « ciseaux moléculaires ». Elles sont dérivées de systèmes bactériens naturels. Ce sont des enzymes de restriction qui ont la capacité de couper l'ADN double brin à des endroits précis. (41) Les cassures double-brin induites sont réparées par deux mécanismes principaux, la jonction des extrémités non-homologues (JENH) et la recombinaison homologue (RH). La réparation par JENH ligature directement les deux extrémités de la cassure, alors que la RH utilise une séquence homologue pour recopier la séquence d'ADN manquante au point de rupture. La réparation par JENH est sujette aux erreurs à l'origine de mutation aléatoire au niveau du site de réparation. Ainsi, en parvenant à créer une cassure double brin au niveau du gène souhaité, des mutations peuvent être générées à ce niveau en raison des erreurs créées par l'infidélité de la JENH. Les propriétés naturelles de ces voies constituent la base même de l'édition du génome par les nucléases. Comme évoqué, la création d'une cassure double brin dans l'ADN est facile en utilisant des enzymes de restriction. Cependant, si l'ADN génomique est traité avec une endonucléase de restriction particulière, de nombreuses cassures double brin seront créées. En effet, la plupart des enzymes de restriction reconnaissent quelques paires de bases sur l'ADN comme leur cible et il est fort probable que cette combinaison particulière de paires de bases soit présente à plusieurs endroits du génome. Pour surmonter ce problème et créer des cassures double-brin spécifiques, trois classes distinctes de nucléases ont été découvertes et développées à ce jour. (35)

Tout d'abord, il existe les méganucléases qui reconnaissent et clivent une séquence spécifique d'ADN en s'assemblant par paire de sous-unités identiques. Leur répertoire naturel étant restreint, l'ingénierie de nouvelles méganucléases peut être requise pour cibler un site particulier dans un génome. De ce fait, cette approche étant difficile et réservée aux spécialistes de ce système, leur utilisation est très réduite.

Sont utilisées également des protéines artificielles composées de peptides dits à *doigts de zinc*, qui reconnaissent une séquence d'ADN, et d'une nucléase (FokI) qui coupe l'ADN.

Elles sont appelées les nucléases à doigts de zinc. Leur construction et leur assemblage sont très complexes, limitant ainsi leur utilisation.

Les nucléases semblables à des activateurs de transcription (TALEN) assurent elles aussi une coupure double brin spécifique. Comme avec les nucléases à doigt de zinc, un travail d'ingénierie protéique est nécessaire pour construire et assembler les TALENs destinés à l'édition génomique. Des programmes informatiques facilitent ce travail comme E-Talen et une bibliothèque de TALENs pouvant reconnaître plus de 18 700 gènes. Les TALENs sont produites plus aisément que les nucléases à doigt de zinc. De plus, elles présentent une très bonne efficacité. (42,43)

Ainsi, le concept de ces technologies repose sur une enzyme non spécifique coupant l'ADN, qui peut ensuite être liée à des peptides spécifiques reconnaissant les séquences d'ADN, comme les doigts de zinc et les TALEN.

Depuis 2012, une nouvelle méthode d'édition du génome est en plein essor, et cette fois-ci elle ne fait pas intervenir une protéine pour reconnaître la séquence d'ADN. Il s'agit du système CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Cette méthode repose sur un système naturel utilisé par les bactéries pour se protéger des infections virales. Lorsqu'une bactérie détecte la présence d'ADN viral elle produit un premier ARN qui correspond à celui du virus envahisseur, un second s'y associe et ils recrutent ensemble la protéine CAS9. Dans ce complexe, lorsque l'ARN appelé ARN guide trouve sa cible dans le génome viral, la CAS9 coupe l'ADN et désactive ainsi le virus. Au cours des dernières années, les chercheurs qui ont étudié ce système se sont rendu compte qu'ils pouvaient couper n'importe quelle séquence d'ADN à un endroit précis. Une fois dans le noyau d'une cellule eucaryote, le complexe CRISPR/CAS9 va rechercher sa séquence cible sur l'ADN. Lorsque la correspondance est bonne, la CAS9 peut couper l'ADN tel un ciseau moléculaire. La cellule essaye de réparer cette coupure mais le processus de réparation génère des erreurs. Les mutations créées peuvent inactiver les gènes engendrant des altérations observées au niveau cellulaire et permettant ainsi aux chercheurs de comprendre la fonction des gènes mutés. Par ailleurs, lorsque les chercheurs souhaitent remplacer un gène mutant par une copie saine, ils ajoutent en plus du complexe CAS9/ARN guide un autre morceau d'ADN portant la séquence d'intérêt.

Une fois que le système CRISPR a effectué une coupure, l'ADN modèle remplace la séquence originale par la séquence souhaitée. Cette méthode a déjà de nombreuses applications en recherche pour le développement de médicaments de thérapie génique.

Comme exemple de médicament issu de la méthode CRISPR / Cas9, une substance active composée de cellules souches hématopoïétiques CD34+ autologues est en cours d'essai clinique chez les patients atteints de bêta-thalassémie. Celles-ci contiennent le gène codant pour la production de la protéine BCL11A qui a été édité à l'aide du complexe CRISPR/Cas9 pour faire défaut. Cette protéine stoppe la production de gamma-globine. La modification du gène empêche la production de BCL11A, permettant ainsi à la gammaglobuline d'être produite. (44)

La fabrication des ARN guides est infiniment plus facile et rapide que celle des protéines. Elle dure seulement quelques jours, contre plusieurs semaines ou mois pour la fabrication de nucléases à doigt de zinc ou de TALENs. Ce qui entraîne nécessairement moins de coût. (41)

Un des autres avantages de l'édition génomique porte sur l'absence de risque de mutagenèse d'insertion qui peut être causé par l'utilisation d'un vecteur rétroviral. Cependant, les nucléases modifiées peuvent provoquer des mutations hors cible, d'une manière différente des transductions virales. Ainsi de nombreuses mesures doivent être prises pour améliorer la détection hors cible et garantir la sécurité du traitement. La place des stratégies d'édition génomique dans l'arsenal thérapeutique en cours de développement tend à augmenter chaque année comme le montrent les données d'une publication de 2020 listant 41 essais cliniques répertoriés dans la base de données de [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Que ce soit en France ou au niveau européen, l'ensemble de ces médicaments de thérapie génique sont strictement encadrés par la législation et doivent répondre à de nombreuses exigences réglementaires visant à protéger le patient, le grand public et l'environnement.

## II. La législation applicable aux médicaments de thérapie génique

### 1. Le statut réglementaire des médicaments de thérapie innovante

#### 1.1 Définitions

D'après l'article 288 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, « pour exercer les compétences de l'Union, les institutions adoptent des règlements, des directives, des décisions, des recommandations et des avis. Le règlement a une portée générale. Il est obligatoire dans tous ses éléments et il est directement applicable dans tout État membre. » Tandis que « la directive lie tout État membre destinataire quant au résultat à atteindre, tout en laissant aux instances nationales la compétence quant à la forme et aux moyens. » (45)

Les médicaments de thérapie génique répondent à la définition de médicament, issue de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (46). La directive européenne a été transposée en droit français dans le code de la santé publique qui définit à l'article L.5111-1. le médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (47) Cette définition s'applique à tous les médicaments, aussi bien chimiques que biologiques. Au vu de l'émergence de nouveaux concepts « faisant appel au développement de techniques de biotechnologie impliquant l'utilisation de procédés thérapeutiques innovants concentrés sur diverses biomolécules produites par transfert génique (médicaments de thérapie génique), et des cellules manipulées ou traitées (médicaments de thérapie cellulaire) comme substances actives. », la directive 2001/83/CE a été modifiée par la directive 2003/63/CE de la Commission européenne, du 25 juin 2003 afin d'ajouter à l'annexe I sur les normes et les protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments, la partie IV sur les médicaments de thérapie innovante (MTI). (48)



Ainsi, d'après la directive 2003/63/CE, les médicaments de thérapie innovante se fondent sur des procédés de fabrication axés sur différentes biomolécules produites par transfert de gènes, et/ou sur des cellules dont les propriétés biologiques ont été modifiées et qui sont utilisées comme substances actives ou parties de substances actives. La partie IV de la directive fixe les exigences spécifiques de médicaments pour thérapie génique (utilisant le système humain autologue ou allogénique, ou le système xénogénique) et les médicaments de thérapie cellulaire d'origines, tant humaine qu'animale, et les médicaments de transplantation xénogénique.

Les médicaments de thérapie cellulaire y sont définis comme des cellules vivantes somatiques autologues, allogéniques ou xénogéniques (provenant d'animaux) utilisées chez l'homme, *« dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées sous l'effet de leur manipulation pour obtenir un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif s'exerçant par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques. »*

La directive 2003/63/CE a également décrit pour la première fois un médicament de thérapie génique comme *« 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/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. »*

### *1.2 Le règlement relatif aux médicaments de thérapie innovante*

A la suite de cette modification de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en a découlé la nécessité d'avoir un cadre réglementaire européen commun pour l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance des médicaments de thérapie innovante. Cette volonté d'harmonisation de règles spécifiques au sein de l'Union européenne, a conduit à l'adoption par la Commission européenne du règlement n°1394/2007 relatif aux médicaments de thérapie innovante (49). Instauré le 13 novembre 2007 et entré en vigueur en 2008, il est applicable et obligatoire dans tout Etat membre de l'UE.

Ce règlement introduit des dispositions complétant celles énoncées dans la directive 2001/83/CE (version consolidée du 16/11/2012) de novembre 2001 relative aux médicaments à usage humain. Il a également considérablement modifié le Règlement (CE) n° 726/2004 (version consolidée du 05/06/2013) de mars 2004 relatif aux procédures d'autorisation et de surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire et instituant l'Agence européenne des médicaments (EMA) (50).

Le règlement facilite et encourage la recherche dans ce domaine à l'origine de découvertes de nouvelles stratégies thérapeutiques évoquées en première partie. En a découlé, la mise à jour des exigences scientifiques et techniques. Celles-ci sont exposées dans la directive 2009/120/CE de la Commission européenne qui a été établie en 2009 pour prendre en compte ces nouvelles approches et définir un cadre réglementaire des MTI davantage détaillé dans la partie IV de l'annexe I de la directive 2001/83/CE (51).

Selon la directive européenne 2009/120/CE, la catégorie des médicaments de thérapie innovante (MTI) inclut :

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

Ces derniers sont dits « combinés » car ils incorporent un ou plusieurs dispositifs médicaux et sont alors contraints de respecter à la fois le règlement sur les médicaments et celui relatif aux dispositifs médicaux, le règlement (UE) 2017/745 (52) .

La directive européenne 2009/120/CE précise la définition d'un médicament de thérapie génique comme médicament biologique présentant « *les caractéristiques suivantes :*

- a) *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*
- b) *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. »*

Ces deux conditions doivent être toutes deux remplies pour que le produit entre dans la catégorie des médicaments de thérapie génique.

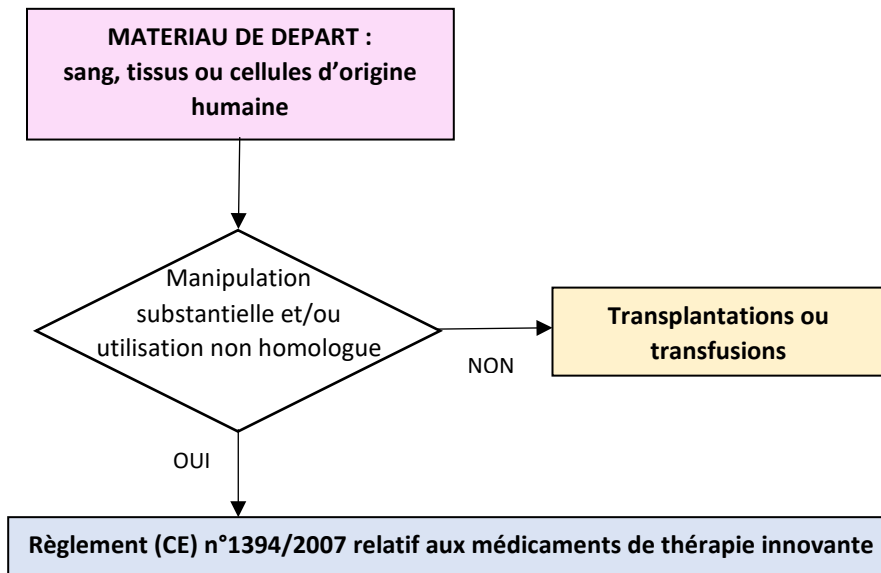
Selon la directive, un produit issu de l'ingénierie tissulaire contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, et est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but.

Sont considérés comme « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » les cellules ou tissus qui ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés. »

Notons que les préparations issues de cellules ou tissus qui n'ont pas connu de modifications substantielles, ne sont pas considérées comme des MTI. Par exemple, les cellules/tissus prélevés et séparés par une méthode de sélection simple et réadministrés pour remplir la même fonction essentielle, comme une greffe de tissus ou une transfusion sanguine ne sont pas considérés comme des MTI. Cependant, selon que le processus de sélection altère ou non les caractéristiques originales des cellules/tissus, ces derniers peuvent être classés comme des MTI. Le règlement n°1394/2007 des MTI ne précise pas quelles sont les manipulations considérées comme substantielles mais à l'inverse il définit dans l'annexe I les manipulations qui ne sont pas considérées comme substantielles, à savoir le découpage, le broyage, le façonnage, la centrifugation, le trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, la stérilisation, l'irradiation, la séparation, la concentration ou purification de cellules, la filtration, la lyophilisation, la congélation, la cryoconservation et la vitrification. Tout autre manipulation de cellules/tissus au cours du processus de fabrication modifiant leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, est considérée comme substantielle.

De plus les médicaments de thérapie cellulaire et les produits issus de l'ingénierie tissulaire contiennent « des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur ». Ce qui permet d'exclure du champ des MTI, toutes préparations issues de cellules/tissus utilisés pour les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur.

C'est-à-dire que les cellules/tissus prélevés sont destinés à être utilisés pour maintenir leurs fonctions d'origine dans le même environnement anatomique ou histologique, telles que les cellules de la moelle osseuse ou les cellules sanguines utilisées à des fins de reconstitutions hématopoïétiques ou immunitaires.



**Figure 10** : Arbre décisionnel de classement d'un médicament de thérapie innovante (MTI)(49)

D'après la définition énoncée dans la directive 2009/120/CE, un MTI peut répondre à la fois à la définition d'un médicament de thérapie génique et à celle d'un médicament de thérapie cellulaire, tels que les spécialités qui reposent sur l'utilisation de cellules CAR-T génétiquement modifiées, évoquées en première partie. Ce point est soulevé dans le règlement n° 1394/2007, et éclairci par son article 2 du chapitre 1 qui indique qu' « un produit susceptible de relever de la définition: de « médicament de thérapie cellulaire somatique » ou de « produit issu de l'ingénierie tissulaire», et de « médicament de thérapie génique », est considéré comme médicament de thérapie génique. » Notons l'importance de suivre en parallèle les dispositions établies par la directive et le règlement pour développer un MTI dans le respect du cadre légal. (49) Les développeurs de MTI sont généralement confrontés à cette difficulté de classement de leur médicament, et peuvent, le cas échéant, avoir recours à un support réglementaire de la part des autorités compétentes, que nous aborderons par la suite. Il est essentiel de définir précisément la classe du MTI pour suivre les lignes directrices appropriées et se conformer aux exigences spécifiques à chacune des catégories de MTI lors du développement du produit.

Les questions posées dans l'arbre décisionnel ci-dessous peuvent aider les développeurs à classer leur médicament.

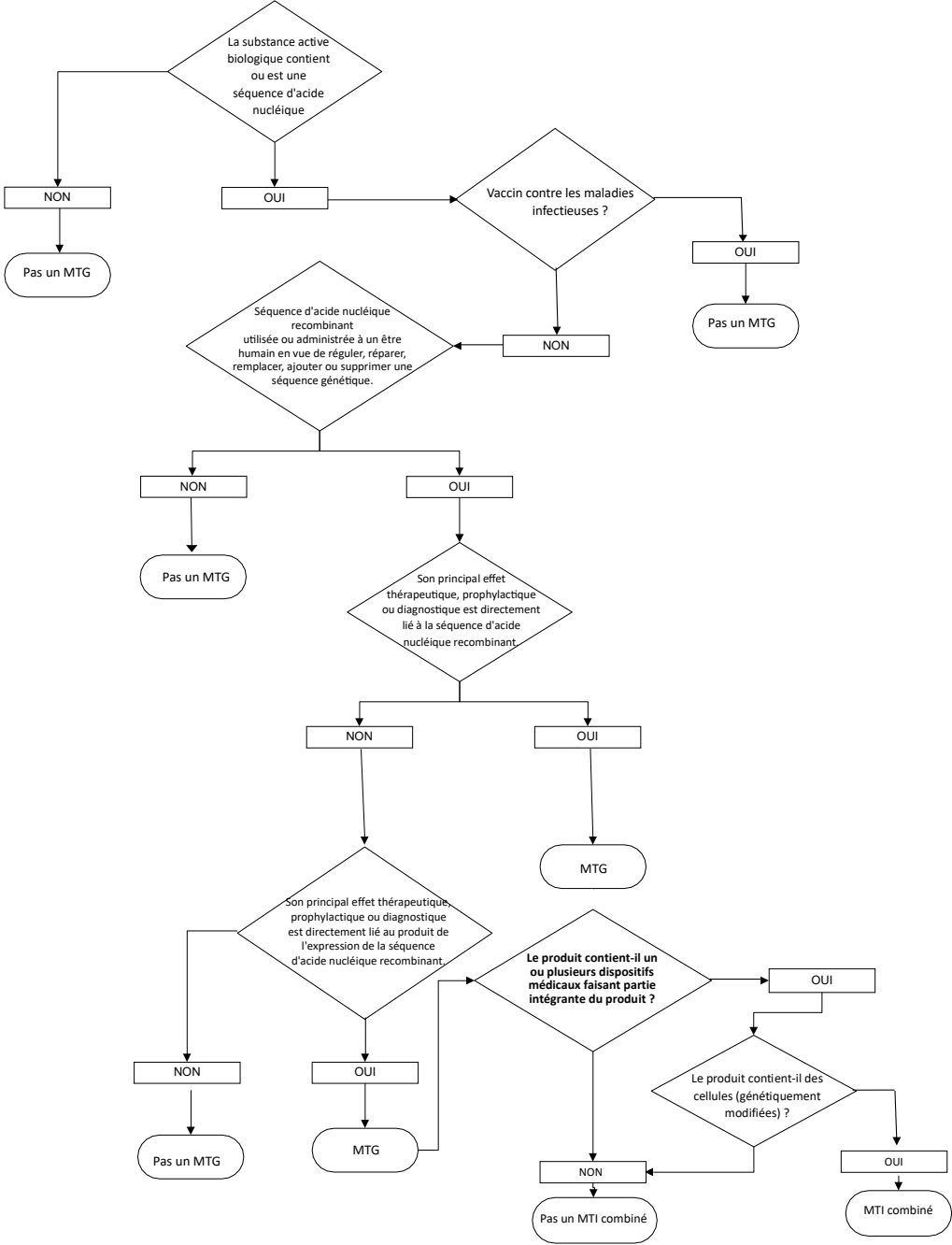


Figure 11 : Arbre décisionnel de classement d'un médicament de thérapie génique (MTG) (53)

Notons également que selon la définition présentée dans la directive, un médicament de thérapie génique fait partie de la catégorie de médicament biologique qui est défini selon la directive 2001/83/CE comme « *tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* ».

L'origine "biologique" de ces médicaments (cellules humaines/animales, virus) constitue une source de variabilité importante dans la fabrication pouvant engendrer des conséquences sur l'effet clinique du médicament. Ainsi la bioproduction, que nous aborderons par la suite, est strictement réglementée du fait d'une complexité supérieure à celle des molécules dérivées de la chimie (fait intervenir des procédés de biotechnologies impliquant l'utilisation de systèmes cellulaires sophistiqués et des technologies de l'ADN recombinant).

La substance active d'un MTG peut se composer de cellules génétiquement modifiées. Au préalable, les cellules obtenues sont manipulées pour obtenir une banque de cellules, ce qui nécessite de respecter les dispositions applicables à la manipulation de tissus et cellules d'origine humaine du don à la distribution.

Celles-ci sont exposées dans la Directive 2004/23/CE, sur les tissus et cellules, couvrant les normes relatives au don, à l'obtention et au contrôle, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules humains (54). A cela, s'ajoutent les directives techniques d'exécution suivantes :

- o la directive 2006/17/CE, la première directive technique, couvrant certaines exigences techniques pour le don, l'obtention et le contrôle des tissus et cellules humains (55) ;

- o la directive 2006/86/CE, la deuxième directive technique, couvrant les normes de traçabilité, la notification des effets et événements indésirables graves et les exigences relatives à la codification de la transformation, de la conservation, du stockage et de la distribution des tissus et cellules humains (56).

Le développeur d'un médicament de thérapie génique contenant des cellules génétiquement modifiées est contraint de respecter l'ensemble de ces dispositions.

## 2. Le statut particulier d'organisme génétiquement modifié

### 2.1 Définition

Compte-tenu du fait que bon nombre de médicaments de thérapie génique comportent un virus génétiquement modifié, leur développement et leur mise sur le marché doivent respecter la réglementation applicable aux organismes génétiquement modifiés (OGM). D'après la directive 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement, un OGM est défini 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. » (46), ceci incluant les organismes obtenus par mutagenèse dirigée (ZFN, TALEN, CRISPR...) selon l'arrêt du 25 juillet 2018 de la Cour de justice de l'Union européenne (57). La directive 2001/18/CE a mis en place un processus par étapes pour évaluer les risques éventuels pour l'environnement et la santé présenté dans son annexe II. Ainsi les MTG sont soumis à une évaluation des risques liés à leur dissémination volontaire dans l'environnement dès leur développement. (58)

### 2.2 Evaluation des risques liés à l'utilisation d'OGM

L'évaluation des risques doit prendre en considération les caractéristiques de l'OGM susceptibles de provoquer des effets indésirables, en tenant compte de sa pathogénicité (avant et après modification génétique) et de la nature du matériel génétique inséré. Les effets indésirables peuvent être liés aux gènes insérés et à leurs produits, mais aussi à une modification imprévue de la gamme d'hôtes du micro-organisme, de son tropisme tissulaire, de l'infectivité, de la virulence ou de la latence de l'OGM généré. Une évaluation expérimentale de la stabilité de l'OGM dans l'environnement prévu peut aussi s'avérer nécessaire. (58)

La plupart des organismes utilisés en thérapie génique ont été modifiés pour réduire la pathogénicité de l'organisme parental, produisant soit un virus ou une bactérie atténués, soit un vecteur viral incompetent pour la réplication, processus nécessaire à la fabrication de nouveaux virions responsables d'une infection.

Cependant l'évaluation des risques pour l'environnement doit prendre en compte le risque potentiel de formation de révertants en cas de mutations modifiant le phénotype à son état d'origine aboutissant à une réactivation du virus. Le risque d'apparition d'OGM à capacité de réplication par recombinaison est également à évaluer. Il convient d'accorder une attention suffisante à la possibilité qu'un OGM atténué ou désactivé puisse revenir au statut de type sauvage ou devenir compétent et capable de survivre, de se propager et d'infecter l'Homme.

De plus certains virus utilisés comme vecteurs viraux, par exemple les rétrovirus, peuvent poser des problèmes de sécurité spécifiques, car ils peuvent être oncogènes ou causer des maladies malignes, soit par mutagenèse insertionnelle des chromosomes de l'hôte, soit en raison de l'acquisition d'oncogènes de l'hôte. Ces préoccupations peuvent être réduites si la probabilité de génération de rétrovirus capables de se répliquer pendant la production du lot de vecteurs est minimisée.

Ainsi l'évaluation des risques requise, est d'une part fondée sur des faits réels, entre autres ceux qui découlent des essais expérimentaux du produit contenant des OGM, et d'autre part sur l'émission d'hypothèses théoriques, suffisamment étayées, de scénario défavorables, et d'en estimer la probabilité de survenue, et d'envisager les conséquences potentiels de l'effet néfaste. Le rapport d'évaluation nécessite aussi de mettre en place des mesures de précautions et d'élaborer une stratégie de gestion des risques, et un plan de surveillance afin d'obtenir *in fine* une autorisation écrite pour la dissémination volontaire dans l'environnement de l'OGM délivrée par l'autorité compétente de l'Etat membre de l'UE dans lequel la dissémination est prévue. (58)

### *2.3 Le cadre réglementaire de l'utilisation d'OGM*

Selon la directive 2001/18/CE, « *l'introduction d'OGM dans l'environnement devrait se faire selon le principe d'une progression par étapes. Cela signifie que le confinement des OGM est réduit et l'ampleur de leur dissémination augmentée progressivement, par étapes, mais seulement si l'évaluation des étapes antérieures du point de vue de la protection de la santé humaine et de l'environnement indique que l'on peut passer à l'étape suivante.* »



Par conséquent, les premières utilisations du MTG en cours de développement sont réalisées en milieu confiné, et sont alors soumises aux dispositions exposées dans la Directive 2009/41/CE du Parlement Européen et du Conseil relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (MGM)(59). Le micro-organisme y est défini comme « *toute entité microbiologique, cellulaire ou non, capable de se reproduire ou de transférer du matériel génétique, y compris les virus, les viroïdes et les cultures de cellules végétales et animales* ». D'après la Directive 2009/41/CE, « *les États membres veillent à ce que toutes les mesures appropriées soient prises afin d'éviter que l'utilisation confinée de MGM n'entraîne des effets négatifs pour la santé humaine et l'environnement* ». Ainsi chaque Etat membre est responsable de la gestion de l'utilisation du MGM dans le respect des dispositions prévues par la Directive.

### 2.3.1 Spécificités françaises

En France, le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB), créé en 2008, avait pour mission d'éclairer de manière indépendante le Gouvernement sur les OGM, les MGM et toute autre biotechnologie. (60)

Cependant, le HCB a été dissout à la fin de l'année 2021 pour des raisons politiques et économiques. A la suite de sa dissolution, le code de l'environnement a été modifié par le Décret n° 2021-1905 du 30 décembre 2021 pris en application de l'ordonnance n° 2021-1325 du 13 octobre 2021 réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés présentant un risque nul ou négligeable. Ainsi l'article L. 532-1 du code de l'environnement introduit un nouveau comité intitulé : « Comité d'expertise des utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés » placé auprès du ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESRI) (61).

Conformément au décret, une reconstruction des missions dévolues du Haut Conseil des biotechnologies (HCB) notamment celles liées à son expertise en matière d'utilisation confinée, a été mise en œuvre par le transfert des missions d'évaluation des risques environnementaux et sanitaires et des impacts socio-économiques exercées par le HCB vers :

- Le Comité d'expertise placé auprès du ministère chargé de la recherche (CEUCO), désormais en charge de l'évaluation des utilisations d'OGM en milieu confiné à des fins de recherche, de développement et d'enseignement ;
- L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), dorénavant en charge du traitement des aspects relatifs à la dissémination volontaire d'OGM (62).

Ces nouvelles dispositions sont entrées en vigueur le 1er janvier 2022. Les articles D. 532-4 à D. 532-4-11 du code de l'environnement viennent préciser les modalités de fonctionnement du nouveau comité, dénommé CEUCO. Désormais, l'évaluation et l'émission d'avis sur chaque demande d'autorisation d'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés est confiée au CEUCO. En outre, il peut être saisi pour avis, par les autorités compétentes sur des déclarations pour les utilisations de risque nul ou négligeable en matière d'utilisations confinées d'OGM, et sur toute question de fond relevant de son domaine de compétence, que ce soit de la part du ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, du ministère de la Défense pour des dossiers concernant l'armée, ou par les préfets pour la production industrielle et le cas échéant par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) sur les essais cliniques de thérapie génique.

Afin d'appliquer les dispositions de la directive européenne, le CEUCO est en charge de classer l'OGM selon les risques définis dans le code de l'environnement. L'article D532-2 prévoit le classement en groupes des OGM et des MGM selon les critères suivants (63) :

- ✓ 1° Le groupe I comprend les organismes, en particulier les micro-organismes, génétiquement modifiés qui ne sont pas susceptibles de provoquer une maladie chez l'Homme, les animaux ou les végétaux ni de causer des effets négatifs sur l'environnement ;
- ✓ 2° Le groupe II comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs, ou causer des effets négatifs sur l'environnement.

Les troisième et quatrième groupes se distinguent par la gravité de la maladie pouvant survenir, le risque de propagation dans la collectivité et la disponibilité de traitements prophylactique et curatif.

De la formation de ces quatre groupes d'OGM et de MGM, en découle la fixation de niveau de confinement exigé pour manipuler l'OGM en fonction du risque, du moins élevé au plus élevé, que peut présenter l'opération. La classe de confinement, de C1 à C4, correspond généralement au groupe de pathogénicité.

Dans la grande majorité des cas, les médicaments de thérapie génique font partie des groupes de dangerosité 1, voire 2, qui exigent des niveaux de confinement de classe 1 ou 2. (64)

### 3. Le développement d'un médicament de thérapie génique

#### 3.1 Essais cliniques

##### 3.1.1 Procédures spécifiques aux essais cliniques composés en tout ou partie d'OGM

Le décret n° 2021-1905 du 30 décembre 2021 a par ailleurs simplifié la mise en place des essais cliniques de médicaments composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés en regroupant les démarches effectuées auprès de l'ANSM au travers de nouvelles modalités de dépôt des déclarations d'utilisations confinées via la plateforme « démarches simplifiées » (65). Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022, ce sont les promoteurs des essais cliniques qui doivent déclarer pour chaque essai les utilisations confinées d'OGM, et non plus les sites hospitaliers impliqués dans les essais cliniques. Le promoteur effectue une déclaration unique pour son essai clinique en mentionnant les différents sites impliqués. Jusqu'au 31 mai 2022, Le promoteur adressait cette déclaration au ministère chargé de la recherche (MESRI), en utilisant l'ancienne plateforme DUO disponible sur le site internet du MESRI. Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2022, le promoteur adresse cette déclaration à l'ANSM, qui est devenue la nouvelle autorité compétente sur ce sujet (66).

A noter que les essais cliniques qui relèvent d'un niveau de confinement de classe 1 sont soumis à une déclaration, systématique pour toute recherche impliquant la personne humaine (RIPH) portant sur des produits OGM, tandis que ceux qui relèvent d'un niveau de confinement de classe 2 ou supérieur sont soumis à une demande d'autorisation auprès de l'ANSM (67).

En pratique, lors d'un essai clinique qui relève d'un niveau de confinement de classe 1, les patients disposent de chambres conventionnelles mais identifiées par une signalétique spécifique et dont la gestion et l'agencement répondent aux règles en vigueur dans le milieu hospitalier. Des mesures simples d'élimination des déchets spécifiques sont mises en œuvre. Des mesures particulières pour contrôler la circulation des patients peuvent être mises en place. (68)

Tandis que le niveau de confinement C2 exige que les chambres soient situées dans un secteur protégé dont l'entrée se fait par une zone d'accès contrôlée. Le symbole international de biorisque est placé sur la porte d'accès au secteur. La durée de séjour du patient dans le secteur protégé dépend du vecteur utilisé et de la durée du risque de dissémination qui est appréciée par l'étude de la persistance de vecteurs dans les liquides biologiques (urines, fèces, expectorations, salive, sang) après transfert du matériel génétique. Une méthode à la fois pertinente d'un point de vue scientifique et de sensibilité suffisante doit être utilisée pour ces contrôles. Plus que la présence du matériel génétique, c'est surtout la capacité de répllication ou de dissémination du matériel vecteur que cette méthode doit permettre d'évaluer. Les surfaces des chambres et des meubles sont décontaminées une fois par jour systématiquement. Les prélèvements biologiques réalisés pour examens en laboratoire hospitalier sont considérés comme infectieux dans le cas de l'utilisation d'un vecteur viral. Par ailleurs, le personnel soignant doit porter un équipement de protection adapté. (69)

L'arrêté du 25 janvier 2022 décrit le dossier technique demandé pour les utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine (RIPH) (70). Les délais d'évaluation n'ont pas été modifiés par les nouvelles dispositions réglementaires. En effet depuis le 1er juin 2022, lorsqu'une demande d'autorisation est déposée, ou lorsque l'ANSM a un doute sur le niveau de classement de l'OGM, elle saisit le CEUCO afin qu'il rende son avis précisant la classe de confinement dont relève la recherche dans un délai de 35 jours. Le cas échéant, son avis précise si la recherche comporte une phase de dissémination volontaire de l'organisme génétiquement modifié requérant une autorisation en application de l'article L. 533-3. Outre le récépissé de déclaration ou l'autorisation d'utilisation mentionnés à l'article R. 532-36, l'ANSM transmet, le cas échéant, au promoteur, à titre d'information, l'avis du comité d'expertise.

La mise en œuvre de l'utilisation confinée déclarée est subordonnée à l'autorisation de la RIPH, en effet dès lors que l'autorisation de l'ANSM est délivrée pour l'essai clinique à réaliser, et que l'avis favorable du Comité de protection des personnes est rendu, l'utilisation confinée est autorisée.

Dans le cas de dissémination volontaire d'OGM concernant des RIPH, la demande d'autorisation de dissémination est accompagnée de l'autorisation d'utilisation ou du récépissé de déclaration d'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés, ainsi que, le cas échéant, de l'avis du CEUCO (Article R533-21).

En outre, à la suite de la parution du décret n° 2021-1905 simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'OGM, depuis le 1<sup>er</sup> juin 2022, l'ANSM, évalue également les demandes d'autorisation de dissémination volontaire dans le cadre des demandes d'autorisations d'accès précoces, d'accès compassionnel et de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement de thérapie génique (MTI-PP). Ces différents types d'autorisations de mise à disposition de médicament de thérapie génique pour certains patients seront abordés par la suite.

### 3.1.2 Le nouveau règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain

Autre nouveauté très récente qui a considérablement modifié la gestion des essais cliniques, est l'adoption par la commission européenne du Règlement (UE) n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, applicable depuis le 31 janvier 2022 (71).

Ce règlement vise à simplifier et accélérer les procédures autorisant les essais cliniques (EC) afin de garantir que l'Union européenne reste un centre attractif pour la réalisation d'essais cliniques. Il a également pour objet de favoriser les essais cliniques multinationaux menés tant par des entités commerciales que non commerciales afin de proposer des médicaments innovants aux patients et d'améliorer les traitements à l'aide des médicaments existants. Il abroge la directive 2001/20/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Cependant une période de transition est mise en place jusqu'au 31 janvier 2025.

La protection des droits, de la sécurité, de la dignité et du bien-être des participants doit être assurée tout au long du déroulement de l'essai clinique, et prévale sur tout autre intérêt.

Les développeurs de médicament de thérapie génique sont directement concernés par les nouvelles règles harmonisées au sein de l'Union européenne qui facilitent la conduite des essais cliniques, conçus pour générer des données fiables et rigoureuses.

A ce sujet, l'ANSM a publié un avis aux promoteurs pour les éclairer sur la constitution et le traitement des demandes relevant du règlement européen sur les essais cliniques de médicament (72). Dorénavant, les essais cliniques menés dans plusieurs Etats membres (EM) de l'UE, suivent une procédure d'évaluation coordonnée de la partie scientifique (partie I) du dossier initial de demande d'essai clinique. Les promoteurs d'essais cliniques doivent soumettre une seule demande d'autorisation, indépendamment du pays de l'UE où l'essai doit se dérouler. La réduction du nombre de formalités administratives est un avantage à relever non négligeable.

Concrètement, la coordination de l'évaluation scientifique de la demande d'EC est assurée par un EM dit rapporteur, désigné parmi les autres EM dans lesquels l'EC est mené. L'évaluation éthique (partie II des dossiers de demandes) reste quant à elle réalisée au niveau national en conformité avec la loi du pays concerné par l'EC. En France, elle est confiée au comité de protection des personnes (CPP) et s'effectue dans le respect du règlement européen sur la protection des données (RGPD). Toutefois, les procédures et la durée de l'examen éthique doivent être compatibles avec la procédure d'autorisation prévue par le règlement européen.

Les deux évaluations conjointes, scientifique et éthique, aboutissent à une décision unique d'autorisation ou de refus de mise en œuvre de l'essai clinique. Cette procédure permet une évaluation plus rapide et approfondie d'une même demande par tous les EM concernés, en garantissant un seul résultat d'évaluation.

Le nouveau règlement prévoit un raccourcissement du délai pour autoriser des essais cliniques, dorénavant fixé à 60 jours. Si aucune décision n'est prise dans ce délai, l'essai peut être réalisé par autorisation tacite.

A savoir que dans le cas d'un EC destiné à être réalisé en France uniquement ou en France et dans un ou plusieurs pays tiers à l'UE, l'évaluation du dossier de demande d'essai clinique, est toujours réalisée par l'ANSM et le CPP désigné par tirage au sort comme prévue avant l'entrée en vigueur du nouveau règlement.

La soumission du dossier de demande d'essai clinique s'effectue via un portail d'entrée commun, le CTIS signifiant « Clinical Trial Information System ». Cette interface web centralise sur une même plateforme l'ensemble des soumissions, évaluations et autorisations des essais cliniques pour l'ensemble des 27 États membres de l'Union européenne. L'Islande, le Liechtenstein et la Norvège sont également concernés, car ils appartiennent à l'Espace économique européen (EEE). Ce système prend en charge les procédures administratives des autorités et des promoteurs tout au long du cycle de vie des EC, grâce à des outils de collaboration et de communication pour les promoteurs et les autorités ainsi que pour les autorités entre elles. Il propose également des fonctions de flux de travail, de gestion des documents et de rapport. Enfin, le CTIS a pour objectif de renforcer la transparence vis-à-vis du grand public au niveau des données des EC, afin qu'il dispose de l'information sur la recherche et l'innovation dans le domaine médical grâce à un site Web public.

Avant la mise en place du règlement, les promoteurs d'EC conduits en France, et éventuellement dans d'autres EM ou pays tiers, déclaraient les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (SUSARs) par mail à l'ANSM. Dorénavant, ils les notifient via la base électronique de données Eudravigilance, de même que toutes les informations pertinentes relatives à des événements inattendus qui ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'essai clinique.

La coopération entre les États membres dans l'évaluation des informations sur la sécurité a pour objectif de renforcer les essais cliniques en générant des données de haute qualité et en améliorant la sécurité des médicaments actuels et futurs sur le marché de l'UE.

### 3.2. Bonnes pratiques et lignes directrices applicables

Le promoteur d'un essai clinique et l'investigateur veillent à ce que l'essai clinique soit conduit conformément au protocole, aux principes de bonnes pratiques cliniques (BPC) et de bonnes pratiques de fabrication (BPF) afin de protéger la sécurité des participants et d'assurer une certaine fiabilité et robustesse des données cliniques obtenues lors de l'essai clinique. Des modalités de procédures d'inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques sont décrites dans le nouveau règlement. Dans le cadre d'un essai clinique portant sur tout médicament, qu'il soit chimique ou biologique, les directives européennes suivantes sont à respecter :

- La Directive 2005/28/CE de la Commission d'avril 2005 établit des principes et des lignes directrices détaillées pour les BPC en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences relatives à l'autorisation de la fabrication ou de l'importation de ces produits (73).
- Directive 2003/94/CE de la Commission d'octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices des BPF en ce qui concerne les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain.

#### 3.2.1 Guidelines spécifiques au développement d'un médicament de thérapie génique

Plus récemment, en novembre 2017, la Commission européenne a adopté des lignes directrices spécifiques aux médicaments de thérapie innovante (MTI), d'une part sur les BPF et d'autre part sur les BPC, deux ans après, en octobre 2019. Cette version de BPC est actuellement en cours de mise à jour par la commission européenne (74). A noter que certaines maladies ciblées par les MTI sont extrêmement rares, ce qui ne permet pas de conduire un essai clinique dans les normes habituelles. Ainsi des approches méthodologiques moins conventionnelles sont adoptées. Dans de tels cas, le promoteur et l'investigateur consultent des référentiels appropriés comme la ligne directrice sur *les essais cliniques en petites populations* élaborée en 2006 par l'Agence européenne du médicament. (75)

Par ailleurs, des lignes directrices complémentaires et spécifiques aux MTI et plus particulièrement aux MTG ont été élaborées pour encadrer leur développement pré-clinique et clinique.



En effet, compte-tenu de la complexité des médicaments de thérapie innovante, le règlement CE 1394/2007 sur les MTI a introduit la création d'un nouveau comité d'experts multidisciplinaires qui se charge, entre autres, de rédiger ces « guidelines » spécifiques aux thérapies innovantes. Ce comité dédié aux thérapies innovantes s'appelle le CAT pour « committee for advanced therapies ». Il est placé au sein de l'Agence européenne du médicament (EMA). Ces lignes directrices mises à disposition, apportent des conseils et des explications détaillées sur la manière d'appliquer le règlement tout au long du processus de développement du MTI dans l'objectif de déposer un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament. Comme pour les médicaments « classiques », le dossier d'AMM s'articule autour de trois axes principaux : la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, afin de pouvoir déterminer son rapport bénéfice/risque. Cependant les développeurs de médicament de thérapie génique se voient contraints d'appliquer le principe d'une approche fondée sur le risque pour déterminer l'étendue des données qualitatives, non cliniques et cliniques à inclure dans le dossier, et de justifier tout écart par rapport aux exigences techniques définies à l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE sur les médicaments de thérapie innovante.

### *3.3. L'approche fondée sur le risque*

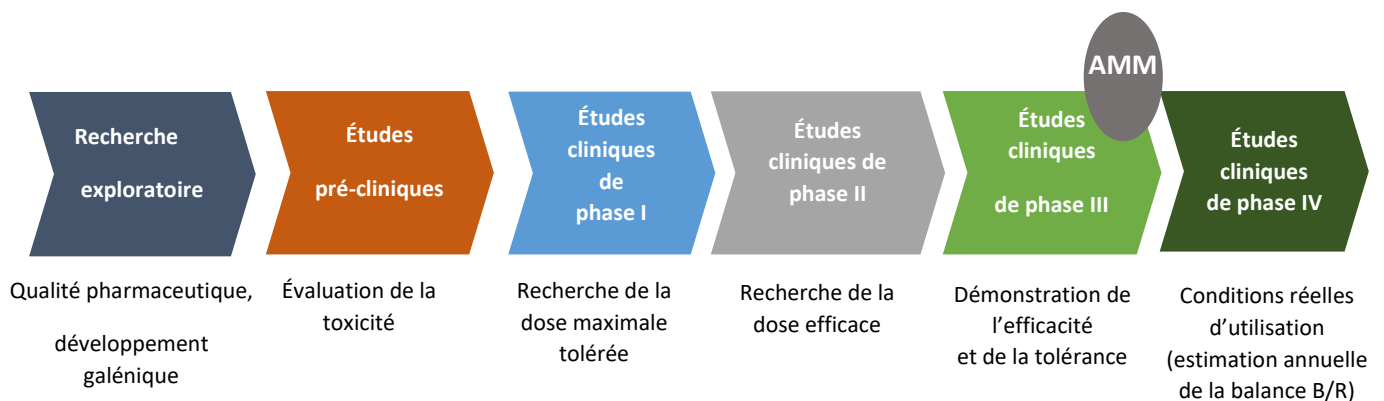
L'approche fondée sur le risque établit le profil de chaque risque inhérent au produit et non uniquement le risque du produit dans son ensemble. Elle est basée sur l'identification de divers risques associés à l'utilisation clinique du médicament et des facteurs de risque inhérents au médicament en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Les facteurs de risque sont liés, par exemple, aux caractéristiques biologiques du produit, au processus de fabrication et à l'utilisation thérapeutique spécifique du médicament. Pour chaque facteur de risque (par exemple la capacité d'intégration du vecteur dans le génome de l'hôte), sa contribution à un risque identifié associé au produit, (par exemple la tumorigénicité), devra être évaluée afin de conclure sur chaque risque.

Le développeur pourra se référer à la ligne directrice du CAT sur l'approche fondée sur les risques conformément à l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE appliquée aux médicaments de thérapie innovante.

Elle décrit la méthodologie basée sur l'identification des risques et des facteurs de risque associés, d'un médicament expérimental, et sur l'établissement d'un profil spécifique pour chaque risque, ce qui permettra au demandeur de justifier l'étendue des données présentées dans les différentes sections du dossier d'AMM. A savoir que l'approche fondée sur le risque s'appuie sur la collecte continue de données tout au long du processus de développement. Cette collecte évolue avec le temps, à mesure que la connaissance du produit et de ses caractéristiques s'accroît.

Ainsi, selon la directive 2001/83/CE, le développement d'un médicament de thérapie génique suit, les mêmes étapes de développement qu'un médicament conventionnel (cf. Figure n°12) auxquelles s'ajoutent des exigences spécifiques. De même, la durée de développement, incluant la phase de conception, celles des études pré-cliniques et cliniques, s'approche généralement de la dizaine d'années.



**Figure 12** : Etapes de développement d'un médicament en vue de l'obtention de l'AMM

Les différentes études à mettre en place pour développer un médicament de thérapie génique posent des défis spécifiques du fait des exigences respectives multiples à respecter afin de garantir *in fine* la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Par conséquent, le demandeur est tenu de suivre conjointement l'ensemble des lignes directrices européennes pertinentes, les documents de réflexion et les lignes directrices de l'ICH, le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques applicables aux produits pharmaceutiques à usage humain, et celles de la Pharmacopée européenne comme son chapitre général 5.14 sur les médicaments issus d'un transfert de gènes (76). La partie abordée ci-dessous, met l'accent sur la complexité du processus de développement d'un MTG et les principaux critères de sécurité à prendre en compte, issus des différentes guidelines européennes.

### 3.4 Les aspects clés du développement

#### 3.4.1 Choix du vecteur

A commencer par la conception du médicament de thérapie génique qui repose entre autres sur le choix d'un système de vecteurs en fonction de l'indication clinique, du mécanisme d'action, de la méthode d'administration et de la fréquence d'administration. Il faut également tenir compte de la sélectivité pour la gamme d'hôtes et de l'efficacité de la transduction du vecteur dans les cellules cibles, ainsi que de l'expression et de l'activité fonctionnelle de la séquence thérapeutique d'acides nucléiques. (77)

D'après la ligne directrice de 2018 du CAT sur la qualité, les aspects précliniques et cliniques des médicaments de thérapie génique, les vecteurs utilisés dans les MTG peuvent être modifiés pour cibler des tissus ou des cellules spécifiques ou pour assurer la sécurité du médicament, par la délétion de gènes associés à la virulence, à la pathogénicité, à l'immunotoxicité ou à la compétence de réplication. Les systèmes de vecteurs les plus couramment utilisés à ce jour sont, de loin, les vecteurs viraux et les vecteurs plasmidiques. Ces mêmes vecteurs peuvent être utilisés comme matières premières pour la fabrication de cellules génétiquement modifiées. (77)

Les vecteurs viraux peuvent être compétents ou non pour la réplication ou conditionnels pour la réplication, chaque type nécessitant une considération spécifique en ce qui concerne la conception et la sécurité. La compétence de réplication, bien que susceptible d'engendrer une réaction inflammatoire, peut s'avérer nécessaire pour l'efficacité du médicament, tels que les médicaments de thérapie génique dérivés de virus oncolytiques (ex : IMLYGIC®) (36).

A savoir que les principaux facteurs à prendre en considération dans le développement précoce comprennent l'acheminement du vecteur et son internalisation par les cellules cibles, la persistance du vecteur ou de la séquence, la transcription et l'expression soutenue du transgène, la transcription ou l'expression spécifique au tissu, l'immunité préexistante ou induite aux vecteurs et à la protéine exprimée à partir du transgène, et l'évolutivité du système de vecteurs. (77)

### 3.4.2 Pharmacologie, pharmacodynamie et pharmacocinétique

L'action prévue de régulation, de réparation, de remplacement, d'ajout ou de suppression d'une séquence génétique doit être démontrée, en réalisant d'une part des études de pharmacologie, et d'autre part des études de pharmacodynamie, réalisées d'abord chez l'animal afin d'en évaluer la toxicité et ensuite chez l'Homme pour démontrer son efficacité. Les études de validation du concept sont effectuées *in vitro* ou *in vivo* en utilisant des espèces animales et des modèles appropriés pour montrer que la séquence d'acide nucléique atteint sa cible prévue (organe ou cellules cibles) et assure sa fonction prévue de par son niveau d'expression et son activité fonctionnelle. Afin de réduire l'utilisation d'animaux conformément au principe des 3R pour « reduce, refine, remplace », une méthode *in vitro* validée est généralement préférée à l'expérimentation animale dans la mesure du possible. (77)

D'après la ligne directrice du CAT sur la qualité et les aspects non cliniques et cliniques des médicaments contenant des cellules génétiquement modifiées, quel que soit le type de modification génétique, telles que l'édition du génome, l'introduction de séquences régulatrices ou l'introduction de transgènes, ses effets attendus doivent être confirmés au niveau cellulaire. Les études peuvent inclure l'évaluation des changements spécifiquement introduits dans le génome des cellules, l'évaluation de l'expression des gènes endogènes après l'introduction de séquences régulatrices exogènes ou l'évaluation de l'expression des transgènes et l'évaluation de l'activité des produits transgéniques, si possible.

Il convient de fournir des preuves solides de la transduction et de l'expression sélective du gène inséré au site souhaité. (78)

#### 3.4.2.1 Test de puissance de l'activité biologique

L'aptitude ou la capacité spécifique du médicament à obtenir l'effet biologique recherché est mesurée par un test de puissance. L'essai d'activité biologique doit comprendre une évaluation de l'efficacité du transfert de gènes et du niveau d'expression de la séquence thérapeutique ou de son activité directe.

Dans la mesure du possible, le test de puissance doit comprendre une mesure de l'activité fonctionnelle de la séquence thérapeutique ou de la protéine traduite, et de la stabilité de la séquence thérapeutique dans la cellule cible. Ce test fonctionnel peut être complété par des méthodes immunochimiques pour déterminer l'intégrité et la quantité d'un produit protéique exprimé le cas échéant. (77)

Prenons l'exemple des médicaments de thérapie génique contenant des lymphocytes T génétiquement modifiées contre des cellules tumorales, les cellules CAR-T, comme les spécialités YESCARTA® et TECARTUS®. Dans cette situation, la vérification de la puissance des produits peut être basée sur le potentiel cytotoxique des cellules T. Les résultats de l'essai peuvent donc inclure la mort effective des cellules tumorales cibles ou l'induction de voies intracellulaires et la perte de l'intégrité de la membrane causant la fuite des composants intracellulaires et conduisant à la mort irréversible des cellules cibles.

Les indicateurs de substitution de l'activité biologique des produits CAR-T peuvent être la sécrétion de cytokines, de molécules cytotoxiques spécifiques ou l'expression de marqueurs d'activation, de dégranulation par les cellules T, à condition que le lien de causalité avec la mort des cellules cibles soit démontré. (78) Les lignes directrices scientifiques de l'EMA sur la réalisation de tests d'activité biologique des médicaments d'immunothérapie à base de cellules pour le traitement du cancer guident les développeurs dans ce sens. (79)

#### 3.4.2.2 Biodistribution

Dans le cadre du développement, sont également à prendre en considération les informations sur la spécificité tissulaire du virus dont le vecteur est dérivé. Le tropisme du virus ou de la bactérie de type sauvage pour les organes/tissus est analysé par des études de biodistribution. La persistance et la clairance du vecteur comportant la séquence d'intérêt, sont étudiées en utilisant notamment des techniques d'amplification d'acide nucléique. Ces études de pharmacocinétique sont menées selon les lignes directrices, notamment celles de l'ICH qui a élaboré la guideline S12 sur les considérations de biodistribution non clinique pour les produits de thérapie génique. (80)

### 3.4.3 Risques inhérents au produit

#### 3.4.3.1 Pathogénicité

Il est essentiel pour les MTG basés sur des vecteurs viraux ou bactériens, de tenir compte de la pathogénicité et de la virulence chez l'Homme et chez d'autres espèces animales du micro-organisme avant et après modification génétique. Il faudra aussi minimiser au maximum l'homologie de séquence du vecteur avec tout pathogène humain ou virus endogène, réduisant ainsi le risque de générer un nouvel agent infectieux ou un virus compétent pour la réplication. (77)

#### 3.4.3.2 Immunotoxicité

L'administration du MTG peut entraîner des réponses immunitaires, d'une part du système immunitaire inné, qui se reflètent par une élévation des cytokines systémiques et /ou une inflammation de plusieurs organes et d'autre part du système immunitaire adaptatif par la production d'anticorps dirigés contre le vecteur et le produit transgénique, celles de lymphocytes cytotoxiques orientés contre les cellules transfectées/transduites/infectées, et de lymphocytes T sécrétant des cytokines spécifiques du produit transgénique. De nombreux paramètres peuvent influencer de manière significative les réponses immunitaires tels que les facteurs liés à l'hôte, comme une exposition antérieure au virus (infection/vaccination) ou l'état du système immunitaire du patient, les protocoles de transfert de gènes (ex : type de système d'administration), le véhicule d'administration du transgène (ex : type de vecteur viral) ainsi que le produit transgénique. Ces aspects doivent être pris en compte par le demandeur au cours du développement non-clinique. (77) En outre, il convient de suivre la ligne directrice sur les études non cliniques requises avant la première utilisation clinique des médicaments de thérapie génique (81).

#### 3.4.3.3 Réactions liées à l'immunogénicité

Une immunogénicité indésirable peut être observée, par exemple, en raison de l'expression persistante du gène. Les conséquences de telles réactions immunitaires vont de l'apparition transitoire d'anticorps ou d'une immunité à médiation cellulaire sans aucune signification clinique à des conditions graves mettant la vie en danger. Des réactions d'hypersensibilité immédiate seront observées lors de l'essai clinique, mais des réactions retardées, telles que des anticorps dirigés contre la protéine d'expression génétique, pourraient se produire.

Les anticorps qui interfèrent avec l'activité du vecteur génétique ou de la protéine d'expression peuvent entraîner un manque d'efficacité, dans le cas où l'on souhaite avoir une expression génétique continue, et ils peuvent induire une réaction croisée avec la protéine endogène dans les cas où la protéine endogène est encore produite. Dans ce cas, la conséquence serait l'auto-immunité.

#### 3.4.3.4 Mutagenèse insertionnelle

Les vecteurs intégratifs, tels que les gamma-rétrovirus et les lentivirus, sont attrayants car ils sont capables d'insérer de manière stable une séquence thérapeutique dans le génome du patient, et permettent ainsi le maintien de l'expression de la protéine transgénique au cours des divisions successives de la cellule transduite. Cependant il faudra tenir compte du risque de mutagenèse insertionnelle. Celle-ci peut conduire d'une part à l'altération de l'expression des gènes hôtes, par leur activation ou leur inhibition, et d'autre part à l'activation ou la répression de gènes silencieux/actifs voisins. Et enfin elle peut causer la génération d'une nouvelle entité codant pour une protéine de fusion active. (77)

#### 3.4.3.5 Oncogénèse

Dans de rares cas, il arrive que l'insertion du vecteur ait lieu à proximité de proto-oncogènes, pouvant alors déclencher leur activation et leur progression vers la malignité, cette probabilité d'occurrence est un risque d'oncogénèse par insertion. La prolifération néoplasique due à la mutagenèse insertionnelle est un problème de sécurité majeur des MTG.



Les développeurs s'appuient sur le document de réflexion à ce sujet rédigé par le CAT en 2018 pour élaborer des stratégies visant à réduire ces risques et procéder à des tests permettant de les évaluer. Il s'intitule « Reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis ». (82)

Dans le début des années 2000, des événements de mutagenèse insertionnelle conduisant à l'oncogenèse ont été signalés dans des essais cliniques impliquant des patients atteints de déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (SCID-X1), ou de syndrome de Wiskott-Aldrich ou de granulomatose chronique et traités, chacun, par des cellules souches hématopoïétiques génétiquement corrigées et transduites par des vecteurs gamma rétroviraux.

Des effets indésirables graves ont été remontés chez 12 patients comprenant :

- cinq cas de leucémie lymphoïde aiguë (LLA), survenant entre 2 et 5,7 ans après le traitement des patients atteints de SCID-X1 (83,84) ;
- quatre cas de LLA dans l'essai portant sur le syndrome de Wiskott-Aldrich (85,86) ;
- et trois cas de myélodysplasie dans l'essai sur la granulomatose chronique (87,88).

Dans tous les cas, les clones cellulaires transformés présentaient des insertions de vecteurs à côté de proto-oncogènes conduisant à leur activation et évoluant ensuite vers la malignité.

Par conséquent, des études d'intégration doivent être fournies pour tout médicament de thérapie génique, à moins que les séquences d'acides nucléiques n'entrent pas dans le noyau de la cellule comme c'est le cas avec les vecteurs adéno-associés. Cependant s'ils ne sont pas supposés aptes à l'intégration, des études d'intégration doivent être malgré tout réalisées dès lors que les données de biodistribution font apparaître un risque de transmission à la lignée germinale. En effet l'administration de certains MTG à des patients soulève la possibilité d'une transmission germinale de l'ADN du vecteur, qui doit être étudiée. (51)

#### 3.4.3.6 Transmission à la lignée germinale

Le risque de transmission à la lignée germinale doit être abordé principalement au niveau de la biodistribution (signal dans les gonades, signal dans les gamètes, et analyse d'intégration) conformément à la ligne directrice du CAT sur les tests non cliniques pour la transmission germinale accidentelle des vecteurs de transfert de gènes (89).

Ce risque de transmission germinale par inadvertance doit être étudié chez une espèce animale avant de commencer tout essai clinique chez l'Homme. L'ICH a également publié ses considérations sur les principes généraux de réduction du risque d'intégration involontaire de vecteurs de thérapie génique dans la lignée germinale (90). Cette éventuelle transmission aux générations futures soulève des questions éthiques et fait l'objet de controverses. (91) Jusqu'à présent, toutes les thérapies géniques pratiquées sur des êtres humains ont porté sur des cellules somatiques, dont la durée de vie est limitée, tandis que l'ingénierie germinale chez l'Homme reste controversée et interdite dans l'Union européenne. Ceci est clairement mentionné dans le nouveau règlement sur les essais cliniques : « *Aucun essai clinique de thérapie génique aboutissant à des modifications de l'identité génétique germinale du participant ne peut être conduit.* » (71)

Pourtant la thérapie génique ayant pour cible les cellules de la lignée germinale entraînerait potentiellement des modifications permanentes, donc un maintien de l'effet thérapeutique à vie, et qui, d'autant plus, seraient transmises à la descendance héritant du gène cible. L'idée d'éradiquer à jamais une maladie génétique héréditaire dans une famille touchée par celle-ci de génération en génération est séduisante. Cependant le risque que la modification génétique propagée par la thérapie génique germinale ne soit en fait délétère et nuisible pour les générations futures est tel, que son interdiction se justifie, d'autant plus que le risque n'est pas quantifiable.

En somme, l'ensemble des risques identifiés lors du développement, tels que les risques de mutagenèse insertionnelle et d'immunotoxicité, abordés précédemment, découlent en grande partie des caractéristiques inhérentes au médicament de thérapie génique. C'est pourquoi il convient d'utiliser un éventail de méthodes moléculaires, biologiques et immunologiques dûment qualifiées pour déterminer les caractéristiques propres du vecteur, des cellules génétiquement modifiées, du transgène et de la protéine exprimée qui influent sur l'efficacité et la sécurité du médicament.

### 3.5 Fabrication

Dans ce sens, une liste de tests et de procédures analytiques sont prévues afin de fixer des références et des critères appropriés auxquels la substance active et le produit fini doivent se conformer à toute étape de leur fabrication pour être considérés comme acceptables pour l'usage auquel ils sont destinés. Ces normes de qualité sont les spécifications de la substance médicamenteuse, justifiées selon les principes énoncés dans la directive Q6B de l'ICH. Ces études de caractérisation ont pour but d'identifier les attributs critiques de qualité (CQA), c'est-à-dire les caractéristiques moléculaires et biologiques jugées nécessaires pour garantir la cohérence, la sécurité et l'efficacité du produit. En général, ces CQA incluent les propriétés qui affectent l'identité, la pureté, l'activité biologique, la puissance et la stabilité de la substance médicamenteuse. (78)

Afin de garantir l'efficacité et la sécurité du médicament, des contrôles réguliers en cours de fabrication sont effectués pour vérifier le maintien des attributs de qualité. Le panel de tests de libération de lot est notamment basé sur ces attributs de qualité. Le dossier d'AMM doit comprendre la description de l'ensemble du procédé de production, de purification et de stratégie de contrôle qualité de la substance active et du produit fini, afin de garantir une fabrication reproductible.

Cependant, malgré la validation d'un processus de fabrication, avec la mise en place de points de contrôles des étapes critiques, il existe une variabilité involontaire au cours de la production qui peut provoquer une altération du produit. Que ce soit dans les conditions de culture, les étapes d'activation, les milieux et les conditions de transduction/transfection ou la concentration du vecteur, son efficacité de transduction, la multiplicité de l'infection pendant la production, cette variabilité est inévitable, et peut entraîner des différences quantitatives et/ou qualitatives dans la qualité du produit ou les impuretés présentes. (78)

Par exemple, la modification génétique des cellules est une étape clé de la fabrication qui est affectée par une variété d'intrants et dont le contrôle est donc essentiel.

L'efficacité de la modification génétique peut dépendre de différents facteurs tels que les caractéristiques des cellules cibles (cellules primaires ou lignées cellulaires, adhérentes ou en suspension, en division ou quiescentes), les caractéristiques de la culture cellulaire (système de culture tel que des flacons ou des poches, la densité ou la concentration d'ensemencement des cellules), le type et la quantité de vecteur et/ou d'enzyme de modification, le réactif de transduction/transfection, le temps d'incubation et les composants du milieu de culture. (78) Pour les acides nucléiques complexés, on sait que de petites modifications des produits complexés et des matériaux utilisés peuvent influencer de manière significative leurs performances. (77)

Il convient aussi de prendre en compte la dégradation potentielle au cours du processus de fabrication qui affecte les propriétés clés du vecteur telles que l'infectivité/les formes non infectieuses, les formes plasmidiques ayant une efficacité de transduction réduite, ou la dégradation des complexes d'acides nucléiques par, par exemple, l'oxydation ou la dépolymérisation. (77)

### 3.5.1 Exercice de comparabilité

De plus, des changements spontanés peuvent être introduits volontairement pour assurer la cohérence du processus de fabrication selon notamment la disponibilité des matières premières, pouvant conduire à un changement de fournisseur, selon les limites de conservation des matières premières ou la méthode de modification génétique choisie, etc. Par exemple, le développement de produits cellulaires génétiquement modifiés peut engendrer des changements dans le processus de fabrication du produit lui-même ou des changements dans la fabrication des matières premières (vecteur viral, source cellulaire, enzyme modificatrice). Les modifications de la conception du vecteur doivent de préférence être limitées à la phase précoce de développement. Un document de réflexion du CAT à ce sujet est mis à disposition sur le site web de l'EMA. Il aborde les considérations réglementaires relatives à des médicaments de thérapie génique spécifiques dont les caractéristiques ont été modifiées à différents stades du développement clinique. Il donne un aperçu des types d'études qui sont susceptibles d'être exigées dans un dossier de demande d'AMM pour soutenir la modification de la conception du produit introduite au cours du développement.

(92) Il est essentiel que tous les changements introduits au cours du développement soient clairement identifiés dans le dossier de demande d'AMM.

Des changements dans le processus de fabrication, tels que la mise à l'échelle de la culture et/ou de la purification, surviennent souvent lorsque le développement du produit progresse vers une production commerciale à grande échelle. Ces changements sont généralement introduits avant la validation finale du processus. Cela peut avoir une incidence sur la qualité du produit, notamment des effets sur ses propriétés biochimiques et biologiques.

Ainsi pour démontrer que toute modification du processus n'affecte pas le profil de sécurité et d'efficacité du produit lorsque les résultats des tests physicochimiques et *in vitro* indiquent un changement des propriétés du produit, des études *in vivo* peuvent s'avérer nécessaires. La disponibilité limitée des cellules/tissus peut souvent constituer un défi à la validation du processus pour les cellules génétiquement modifiées. (78)

Les approches visant à déterminer l'impact de tout changement de procédé varient selon qu'il s'agisse du stade de production de la substance active ou du produit fini et par rapport à l'étape spécifique du procédé de fabrication concerné. Des études de comparabilité appropriées, conformes aux principes décrits dans la norme *ICH Q5E* doivent être menées afin de démontrer la comparabilité du produit avant et après le changement. Elles permettent de comparer les caractéristiques du produit et ses propriétés avant et après le changement. Les études de comparabilité ont pour objectif d'évaluer l'impact de toute différence observée sur les attributs de qualité en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité du produit.

À noter que, pour tout médicament biologique, le principe scientifique de comparabilité est fréquemment utilisé lors des investigations visant à établir l'impact en terme de sécurité ou d'efficacité d'un changement de procédé de fabrication.

Les considérations de l'exercice de comparabilité causent des difficultés aux développeurs de MTG et font l'objet de questions auprès des autorités compétentes qui délivrent des conseils à ce sujet. En effet la stabilité des lots étant parfois insuffisante pour les comparer à différents stades de développement, que des problématiques sont généralement soulevées en tant qu'objections majeures multidisciplinaires et entraînent souvent de grands retards dans l'approbation (93).

A ce sujet, le CAT a publié en 2019 un document de questions/réponses (Q&A) sur les approches à privilégier pour démontrer la comparabilité des produits à la suite de changements dans les processus de fabrication des médicaments de thérapie innovante. (94) Ce document explique très pertinemment, à la question 3, comment appliquer l'approche fondée sur le risque à l'exercice de comparabilité. En effet l'impact potentiel du changement proposé doit toujours être évaluée en fonction des risques qu'il présente pour la qualité du produit final et de l'impact sur l'efficacité et le profil de sécurité du produit. Ainsi l'approche basée sur le risque doit être utilisée pour déterminer une quantité appropriée de données de comparabilité et pour sélectionner un ensemble adéquat d'attributs de qualité critiques à comparer, en tenant compte du stade de développement du produit et du nombre de lots disponibles.

Enfin l'approche basée sur les risques permet au fabricant de concevoir les mesures organisationnelles, techniques et structurelles pour se conformer aux BPF et ainsi garantir la qualité en fonction des risques spécifiques du produit et du processus de fabrication, qu'il soit développé dans un cadre hospitalier, universitaire ou industriel. Cette approche implique également que le fabricant est responsable de la mise en place de mesures de contrôle et d'atténuation nécessaires pour faire face aux risques spécifiques du produit et du processus de fabrication.

En outre, le Q&A précise que si les modifications ont lieu après la mise sur le marché du médicament, par exemple à la suite de l'introduction de sites de fabrication supplémentaires, le règlement CE n° 1234/2008 relatif à l'examen des modifications des termes d'une AMM de médicament, appelées communément « variations d'AMM », doit être suivi. (95)

Lorsque le processus de fabrication pour la substance active et le produit fini, est considéré comme finalisé, la validation de l'ensemble du processus de fabrication doit être envisagée pour montrer la cohérence du processus de production en utilisant un nombre suffisant de lots de production consécutifs représentatifs du processus de fabrication à l'échelle commerciale. Cependant, à cette étape, les mêmes problématiques peuvent être rencontrées que dans l'exercice de comparabilité.

En effet, il peut s'avérer impossible d'effectuer les tests de libération sur la substance active ou le produit fini, pour des raisons techniques ou des restrictions temporelles lorsque le produit doit être administré immédiatement après l'achèvement de la fabrication, ou lorsque la quantité de produit disponible est limitée à la dose clinique. Dans ces cas, une stratégie de contrôle adéquate doit être élaborée.

Par exemple, des tests des produits intermédiaires (au lieu du produit fini) ou des contrôles en cours de fabrication (au lieu des tests de libération des lots) si la pertinence des résultats de ces tests par rapport aux attributs de qualité critiques du produit fini peut être démontrée. Lorsque la rareté des matériaux ou la très courte durée de conservation limite les possibilités de contrôle de libération, des solutions alternatives peuvent compenser ce manque par une validation renforcée du processus, telles que des essais d'activité ou des essais de prolifération, réalisés après la libération du lot en tant que données d'appui pour la validation du processus. (74).

Pour y parvenir, les fabricants disposent du guide en ligne des BPF de l'UE, qui décrit dans sa partie IV, les exigences de BPF pour les médicaments de thérapie innovante (MTI). Par ailleurs cette rubrique internet a été récemment complétée, en février 2021, par un document de questions/réponses sur les principes des BPF pour la fabrication de matières premières d'origine biologique utilisées pour le transfert de matériel génétique lors de la fabrication de médicaments de thérapie innovante. Ce document fournit des conseils sur la signification des principes des bonnes pratiques de fabrication et sur la manière de les mettre en œuvre. À cette fin, une méthodologie est décrite pour identifier les exigences minimales dans les domaines du système de gestion de la qualité, du développement de la gestion du risque du produit, du contrôle de la qualité et de la production. (96)

En outre, sont mis à disposition par le PIC/S, des documents très utiles aux fabricants pour l'évaluation et la mise en œuvre de stratégies de contrôle des produits et de processus basés sur les risques lors de la production de thérapies innovantes. Le PIC/S signifiant « Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) » est un groupe coopératif informel non contraignant entre les autorités réglementaires dans le domaine des bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Il est ouvert à toute autorité disposant d'un système d'inspection de BPF.

Le PIC/S comprend actuellement 54 administrations participantes venant du monde entier (Europe, Afrique, Amérique, Asie et Australasie). Ce groupe vise à harmoniser les procédures d'inspection dans le monde entier en élaborant des normes communes de BPF.(97) En avril 2021, Le PIC/S a publié son propre guide de fabrication de médicaments de thérapie innovante à usage humain.(98) Le guide couvre les exigences relatives aux BPF pour les MTI, intégrant les produits de thérapie cellulaire et génique. Celui-ci est divisée en deux parties : la première couvre le contrôle des lots de semences et des banques de cellules jusqu'aux activités de finition et aux essais, tandis que la seconde contient des orientations plus spécifiques sur certains types de MTI, tels que les produits de thérapie génique.(99) Il ne s'agit pas d'un « document autonome, mais il permet une harmonisation raisonnable avec les lignes directrices sur les MTI publiées par la Commission européenne », selon une déclaration du PIC/S. (100)

En somme, le développement d'un médicament de thérapie génique et sa fabrication posent de nombreux défis aux industriels qui se doivent de jongler entre les différents référentiels pour respecter la réglementation. Afin de les accompagner, les autorités compétentes leur apportent un support scientifique et réglementaire. De plus, ces dernières ont mis en place différents types d'aides pour favoriser le développement et l'accès au marché des thérapies innovantes en raison de leurs avancées thérapeutiques majeures. Nous allons les détailler dans cette troisième partie.



### **III. La mise sur le marché d'un médicament de thérapie génique**

#### 1. Supports réglementaires des autorités compétentes

##### *1.1 Comité des thérapies innovantes*

Comme évoqué précédemment, le règlement 1394/2007 sur les médicaments de thérapie innovante a institué au sein de l'EMA, le comité des thérapies innovantes (CAT). Représentant tous les États membres européens, le comité se compose de 27 experts nationaux et suppléants dont 5 co-membres du comité des médicaments à usage humain (CHMP) ainsi que deux experts en provenance de la Norvège et l'Islande.

Le CAT a la volonté de prendre en considération l'opinion des patients au cœur de ses réflexions, en incluant 2 membres et suppléants représentant les organisations de patients nommés par la Commission européenne (CE). De plus, celui-ci reflète aussi l'avis des associations médicales en intégrant 2 membres et suppléants représentant les cliniciens nommés par la CE.

Outre sa contribution à l'élaboration de guidelines spécifiques, diverses missions sont confiées au CAT, telles que :

- fournir des recommandations sur la classification des médicaments de thérapie innovante (101) ;
- évaluer les demandes de certification de qualité et de données non cliniques pour les micro, petites et moyennes entreprises (PME) à la suite de quoi l'EMA délivre un certificat (102) ;
- délivrer des avis scientifiques sur les médicaments de thérapie innovante ;
- participer à toute procédure visant à fournir des conseils aux entreprises sur la conduite des systèmes de suivi de l'efficacité, de pharmacovigilance et de gestion des risques des MTI ;
- rendre, à la demande de la Commission européenne, une expertise scientifique et des conseils pour toute initiative liée au développement de MTI.

Depuis 2009, le CAT est chargé d'émettre des recommandations scientifiques sur la classification des MTI après consultation de la Commission européenne dans les 60 jours suivant la réception de la demande (101). Cette procédure permet aux demandeurs d'obtenir la confirmation que leur médicament, issu de gènes, de cellules ou de tissus, répond aux critères scientifiques de la définition d'un médicament de thérapie innovante, qui parfois peut se retrouver à la frontière de plusieurs catégories, comme celles des vaccins ou des dispositifs médicaux. De plus la classification MTI permet aux promoteurs de bénéficier d'une part, de réductions substantielles de frais pour obtenir des avis scientifiques et d'autre part de bénéficier de l'accès au bureau « innovation » où ils peuvent solliciter des conseils informels. (103). Bien que cette procédure de classification soit optionnelle, 110 demandes de classification ont été remontées sur les deux dernières années écoulées (2021-2022) dont une dizaine seulement ont abouti à un avis négatif de médicament de thérapie innovante. Une trentaine des demandes de classification concernaient des médicaments de thérapie génique. (104) Ces chiffres sont recensés dans un fichier Excel disponible sur le site web de l'EMA, afin que toutes les décisions positives et négatives rendues par le CAT soient publiques conformément à l'article 17 du Règlement (EU) n°1394/2007.

Dans la continuité, selon l'article 18 du règlement, les PME peuvent également obtenir la certification de la qualité et des données non cliniques, évaluées par le CAT, afin d'avoir la certitude scientifique qu'elles sont sur la bonne voie en vue d'une future demande d'AMM (102) .

A savoir que le CAT a créé en 2010 un groupe de travail temporaire sur la thérapie génique (GTWP), à la suite de la dissolution du groupe de travail sur la thérapie génique du CHMP. Ce GTWP peut comprendre jusqu'à 10 experts européens désignés sur la base de leurs compétences scientifiques spécifiques et de leur expérience réglementaire en la matière. Le GTWP apporte son soutien au CAT dans l'objectif de l'aider à mener à bien ses diverses tâches en lien avec la thérapie génique. Ainsi il contribue entre autres à l'élaboration de guidelines et de procédures d'avis scientifiques, à l'organisation de réunions d'informations avec les parties prenantes, et à la dispensation de formation à la qualité, à l'évaluation préclinique et clinique des produits de thérapie génique. (105)

En cas de questions émises par les laboratoires demandeurs, l'EMA est à même de fournir des avis scientifiques, en faisant appel au groupe SAWP signifiant « Scientific Advice Working Party ». Ce groupe se charge de délivrer des conseils pour tout type de médicament à n'importe quel stade de développement afin de soutenir le développement de médicaments sûrs et efficaces dans l'intérêt des patients. (106) Le CAT est sollicité dans le cas de médicament de thérapie innovante afin d'apporter son expertise, et fait appel à son GTWP s'il s'agit d'un médicament de thérapie génique. En France, l'industriel peut également solliciter le guichet orientation et innovation de l'ANSM.

D'après l'article « *Towards a better use of scientific advice for developers of advanced therapies* » de A. Tavridou en date de 2021, 56 procédures d'avis scientifiques de MTI ont été émises par le CAT en 2018 sur un total de 635 procédures d'avis scientifiques. A noter que 21 avis scientifiques concernaient des produits développés par des instituts publics tels que les hôpitaux et les instituts de recherche. Les questions soulevées portaient aussi bien sur la qualité du médicament relatives entre autres à la comparabilité et la stratégie de contrôle, que sur les aspects pré-cliniques, telle que l'adéquation des études de toxicité, de biodistribution, de mutagenèse insertionnelle et de tumorigénicité, ainsi que sur les aspects cliniques liés notamment à la posologie, la taille de l'échantillon, l'analyse statistique, le choix du comparateur, etc.

### *1.2 Réseau d'innovation de l'Union européenne*

Par ailleurs, il est possible d'organiser une rencontre avec l'« Innovation Task force » (ITF). Il s'agit d'un groupe de travail sur l'innovation. Multidisciplinaire, il comprend des compétences scientifiques, réglementaires et juridiques. Il a été établi pour assurer la coordination au sein de l'EMA des différentes procédures relatives aux thérapies et technologies émergentes. Il a mis en place un forum de discussion facilitant les échanges précoces avec les potentiels candidats. Qu'ils s'agissent de PME, d'universités ou d'instituts de recherche, les participants peuvent poser leurs questions réglementaires, techniques et scientifiques liées au développement de leurs médicaments innovants, de nouvelles méthodologies, de nouvelles technologies et produits dits « borderlines ». (107)

Les réunions d'informations organisées par l'ITF sont bénéfiques à double sens, d'une part pour les candidats et d'autre part pour l'EMA, c'est-à-dire qu'elles ont pour objectif de clarifier les questions des développeurs en leur apportant un soutien mais aussi elles sensibilisent l'EMA à la préparation de l'évaluation des développements les plus récents en matière de médecine innovante.

Hormis les autorités compétentes et les industries, ce dynamisme dans le secteur de l'innovation prend place également au sein des universités par son action de coordination et de soutien au renforcement de la formation des universitaires en sciences réglementaires (STARS), financée par l'UE. Ce projet de collaboration entre 18 autorités nationales compétentes européennes, et l'EMA vise à atteindre les innovateurs en médecine dans le monde universitaire, à combler les lacunes en matière de connaissance en réglementation et à favoriser le dialogue entre les universités et les autorités compétentes. (108)

En outre, l'EMA et les dirigeants des agences nationales de médicaments en Europe (HMA) ont mis en place en 2015, un réseau d'innovation de l'UE afin de renforcer la collaboration entre les autorités nationales compétentes et l'EMA sur les questions réglementaires relatives aux thérapies émergentes. Par exemple, en novembre 2022, ce réseau d'innovation de l'UE a lancé la deuxième phase du projet pilote d'avis scientifiques nationaux simultanés. Cela permet aux demandeurs d'obtenir des avis scientifiques de plusieurs autorités nationales compétentes à la fois. Ce projet vise à améliorer la qualité et la cohérence des conseils. Cette phase pilote intègre une procédure optimisée afin de maximiser les avantages tant pour les demandeurs que pour les autorités compétentes. (107)

### *1.3 Programme de médicaments prioritaires*

En plus de soutenir et d'encadrer le développement de thérapies émergentes, l'EMA contribue à faciliter la mise sur le marché de médicaments innovants par le biais d'un programme d'évaluation accélérée pour aider les patients à bénéficier rapidement de nouvelles options de traitement. Il s'agit du programme particulier nommé PRIME désignant « Programme Priority Medicines » mis en place en mars 2016. (109)

Ce programme vise à soutenir le développement de médicaments destinés aux patients qui n'ont actuellement aucune option de traitement ou offrir un bénéfice thérapeutique supplémentaire par rapport aux traitements existants. Le programme fournit un soutien scientifique et réglementaire précoce et renforcé aux médicaments prometteurs.

Le processus réglementaire PRIME est conçu pour permettre une évaluation accélérée de ces thérapies jugées prioritaires, mais il vise également à accompagner les laboratoires dans leur développement, ainsi qu'à les aider à utiliser les autres systèmes d'accès précoce aux traitements.

Dans ce cadre, les développeurs soumettent une demande d'éligibilité de leur médicament au programme PRIME qui est analysée par le CHMP, le Comité des médicaments à usage humain, en charge de préparer les avis de l'EMA sur toutes les questions concernant les médicaments à usage humain. Chaque mois, le CHMP accorde ou refuse des demandes d'éligibilité en fonction des critères prédéfinis par l'EMA et la Commission européenne.

Pour être accepté dans le PRIME, un médicament doit démontrer qu'il a le potentiel de répondre à un besoin médical non satisfait dans une large mesure, c'est-à-dire en ciblant des pathologies pour lesquelles il n'existe aucune autre option de traitement, ou bien en offrant un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements déjà disponibles.

Pour justifier ce potentiel, les candidats doivent fournir toutes les données disponibles démontrant une amélioration significative des résultats cliniques, telles que :

- Avoir une incidence sur la prévention, l'apparition et la durée d'une affection donnée,
- Améliorer la morbidité ou la mortalité d'une maladie.

A ce sujet, une infographie a été publiée par l'EMA présentant un aperçu de l'analyse du PRIME sur les 5 années écoulées depuis son lancement. Il s'avère qu'il a eu un impact positif sur l'autorisation de nouveaux médicaments, avec un délai réduit de 7 mois environ pour l'obtention des AMM. (110)

A savoir que 98 médicaments ont été acceptés dans le programme PRIME sur cette même période, dont le premier développement dirigé par le milieu universitaire. Il s'agit d'un MTI destiné à traiter la leucémie lymphoblastique aiguë récidivante ou réfractaire chez les adultes de plus de 25 ans, qui a obtenu l'éligibilité PRIME en décembre 2021. Nommée ARI-0001, cette thérapie CAR (chimeric antigen receptor) basée sur les lymphocytes T des patients, a été développée par l'Hôpital Clinique de Barcelone (111). Tous les développeurs universitaires sont encouragés à interagir avec les autorités réglementaires pour obtenir rapidement un soutien au développement et à la traduction clinique de leurs produits.

PRIME a aidé les patients à bénéficier de nouvelles options de traitement depuis son lancement :

- ✓ En soutenant le processus d'évaluation des médicaments et en réduisant les délais pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché.
- ✓ Grâce à une évaluation accélérée confirmée au moment de la demande d'AMM avec la possibilité accrue de la conserver jusqu'à l'obtention de l'avis.
- ✓ En avantageant les médicaments plus complexes et/ou les demandes d'AMM avec des ensembles de données plus restreintes (thérapies avancées, médicaments pour les maladies rares).
- ✓ En renforçant le soutien réglementaire et la conformité aux avis scientifiques, le taux d'obtention d'AMM a augmenté.
- ✓ En couvrant un large éventail de besoins médicaux encore non satisfaits

Une boîte à outils avec des conseils pour les développeurs de médicaments soutenus par le programme PRIME est mise à disposition sur le site web de l'EMA. (112)

Dans cette même volonté, l'EMA a lancé en septembre 2022, un projet pilote pour soutenir les développements de la recherche fondamentale de médicaments susceptibles de changer la vie des patients dans l'Espace économique européen. Le projet pilote est ouvert aux sponsors universitaires et aux organisations à but non lucratif qui développent des médicaments de thérapie innovante. (113)

Il est prévu que l'EMA puisse fournir au cours de ce projet un soutien réglementaire renforcé pour un maximum de cinq ATMP sélectionnés. Ceux-ci doivent répondre à des besoins cliniques non satisfaits et doivent être développés uniquement par des développeurs universitaires et à but non lucratif en Europe. L'EMA guidera les participants tout au long du processus réglementaire dans le but d'optimiser le développement des MTI, en commençant par les principes de bonnes pratiques de fabrication jusqu'à la planification d'un développement clinique conforme aux normes réglementaires.

Le premier médicament sélectionné est, en l'occurrence, l'ARI-0001, le produit CAR-T ayant obtenu le statut PRIME et conçu en Espagne, évoqué précédemment. L'objectif du projet pilote est d'évaluer quel autre soutien ou outil réglementaire pourrait être fourni pour augmenter le nombre d'ATMP à disposition des patients.

Les participants au projet pilote bénéficieront de toutes les flexibilités réglementaires disponibles et de toutes les mesures de soutien au développement, telles que les réductions et les exemptions de frais. Les progrès seront étroitement surveillés et les premiers résultats du pilote devraient être disponibles d'ici 3 à 4 ans.

#### *1.4 Désignation orpheline*

Comme abordé en première partie, la plupart des maladies génétiques sont des maladies orphelines, c'est-à-dire qu'elles ne bénéficient pas de traitement efficace (8). Dans ce contexte, le Parlement et le Conseil européens ont adopté en décembre 1999, le règlement (CE) n°141/2000 relatif aux médicaments dits « orphelins ». Ce sont des médicaments développés pour traiter des maladies rares. Ils sont appelés « orphelins » car l'industrie pharmaceutique a peu d'intérêt à développer et à commercialiser des produits qui ne sont destinés qu'à un petit nombre de patients. (114)

Ce règlement a établi une procédure communautaire visant à désigner certains médicaments comme médicaments orphelins et a instauré des mesures d'incitation destinées à favoriser la recherche, le développement et la mise sur le marché des médicaments ainsi désignés. Une grande partie des médicaments de thérapie innovante revendiquent le statut de médicament orphelin (Orphan drug). Cette désignation de « médicament orphelin » peut être reçue à tout stade de développement du médicament, en amont de l'obtention de l'AMM.

Cependant elle doit remplir certaines conditions. En effet, d'après le règlement, afin d'obtenir la désignation orpheline, le promoteur doit démontrer :

> que le médicament 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 5 personnes sur 10 000 dans l'Union européenne (cf. Définition d'une maladie rare (10)) ;

> ou qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la vente de ce médicament dans l'UE génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire ;

> et qu'il n'existe pas d'autre méthode satisfaisante ou, s'il en existe, que le traitement en question procurera un bénéfice notable.

Dès lors que le dossier de « candidature » est prêt, le promoteur soumet sa demande de désignation orpheline via le portail IRIS (Regulatory & Scientific Information Management Platform). Créée en juin 2018, cette plateforme en ligne sécurisée est désormais utilisée pour traiter diverses procédures scientifiques et réglementaires, notamment la soumission des demandes de désignation orpheline et la gestion des activités post-désignation. En outre, elle permet de consulter le groupe de travail sur l'innovation (ITF), mentionné précédemment, pour programmer une réunion d'information. La plateforme dispose également de rubriques pour demander un avis scientifique sur les meilleures méthodes à concevoir afin de réaliser des études générant des données robustes en termes d'efficacité et de sécurité d'un médicament. (115)

Les demandes de désignation orpheline sont évaluées par un comité spécifique, institué au sein de l'EMA. En effet le règlement CE n°141/2000 a introduit la création d'un comité des médicaments orphelins, le COMP. Il se charge d'examiner les demandes de désignation soumises, afin d'émettre un avis auprès de la Commission européenne dans les 80 jours suivant la réception de la demande. Ensuite, la Commission adopte son avis définitif sur une demande de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin dans les 30 jours suivant la réception de l'avis du comité, au regard des critères d'éligibilité énoncés dans le Règlement (CE) n° 847/2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique ». (116)



Le COMP conseille également la Commission européenne sur l'élaboration d'une politique européenne en matière de médicaments orphelins et assiste la Commission dans le domaine de la coopération internationale relative aux médicaments orphelins. Il participe aussi à l'élaboration de lignes directrices dédiées. A titre d'exemple, le COMP a révisé en septembre 2022, sa guideline sur les conseils de procédure à suivre par les promoteurs après l'obtention de la désignation orpheline afin de réaliser les activités convenues telles que la soumission d'un rapport annuel résumant l'état d'avancement du développement et la préparation d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP). (117)

En effet, le demandeur d'AMM de tout médicament à usage humain, doit respecter le règlement européen pédiatrique n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. Ce règlement prévoit l'obligation de mettre en place pour tout nouveau médicament, un plan d'investigation pédiatrique, qui sera soumis pour validation au Comité des médicaments pédiatriques de l'EMA, le PDCO, signifiant en anglais « Paediatric Committee », dans le cadre de la procédure d'enregistrement du médicament. (118) Ainsi le PIP est une exigence applicable au médicament de thérapie génique à prévoir dès le développement, hormis certaines exceptions qui peuvent faire l'objet de dérogation, notamment dans le cas de traitement ciblant une maladie qui n'existe que chez les populations adultes, ou qui ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques. L'objectif du PIP est de démontrer la sécurité et l'efficacité de l'utilisation du médicament destinée à la population pédiatrique, ainsi que d'encourager le développement clinique de nouveaux médicaments chez les enfants. (119)

La législation relative aux médicaments orphelins offre la possibilité attrayante pour les promoteurs de bénéficier de réductions sur les redevances réglementaires payables à l'EMA. Une contribution spéciale est allouée annuellement à l'EMA par l'Union européenne pour la réduction des redevances pour les médicaments orphelins. L'EMA peut compenser le non-recouvrement, total ou partiel, de l'ensemble des redevances versées pour l'AMM du médicament orphelin. Cette mesure incitative conduit à une réduction des frais pour l'assistance au protocole, les demandes d'AMM, les inspections avant autorisation et les demandes de modification des AMM effectuées après l'approbation. (120)

L'obtention du statut de médicament orphelin conduit à de nombreux autres avantages notables dont les industriels peuvent bénéficier, comme l'assistance au protocole. Il s'agit d'un avis scientifique spécifique aux médicaments orphelins qui permet de guider les promoteurs sur les types d'études nécessaires à réaliser pour démontrer la qualité, les bénéfices significatifs et les risques du médicament. Cette aide à l'élaboration protocolaire est aussi proposée à un tarif réduit. Est également prévue la réalisation d'essais cliniques à plus petite échelle compte tenu de la faible population concernée. A noter que les PME bénéficient de supports additionnels mis en place à leur égard, telles que l'assistance administrative et procédurale du bureau PME de l'EMA, ainsi que de réductions supplémentaires de taxes. Par la suite, la demande d'AMM du médicament orphelin, peut en outre, faire l'objet d'un processus d'évaluation accélérée du dossier d'AMM, au même titre que les médicaments éligibles au programme PRIME abordé précédemment.

Autre facteur encourageant les promoteurs à demander la désignation orpheline, est l'exclusivité commerciale de 10 ans de leur médicament après octroi de l'AMM.

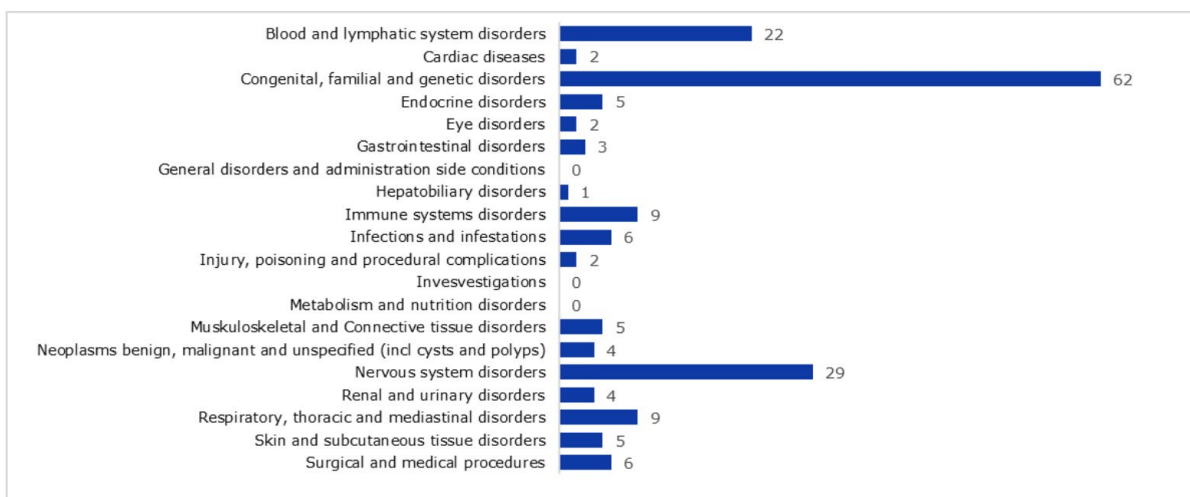
En effet, les médicaments orphelins autorisés bénéficient d'une protection de dix ans contre la concurrence sur le marché avec des médicaments ayant des indications similaires. C'est-à-dire que chaque indication portant une désignation orpheline confère dix ans d'exclusivité commerciale pour l'indication en particulier. Cette période de protection est prolongée de deux ans pour les médicaments qui ont également respecté le plan d'investigation pédiatrique convenu et accordé lors de l'examen de la désignation orpheline, selon le règlement européen pédiatrique n°1901/2006. Cette prolongation est perçue comme une récompense pour les promoteurs d'avoir réussi à mener de telles études pédiatriques et de pouvoir en refléter les résultats dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). A savoir que l'exclusivité commerciale est parallèle aux règles standards d'exclusivité des données (8 ans) et de protection du marché (10 ans) des médicaments à usage humain, énoncées dans l'article 14(11) du règlement CE n°726/2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire.

L'ensemble de ces mesures incitatives se sont révélées fructueuses. En effet, le rapport annuel sur l'utilisation de la contribution spéciale pour les médicaments orphelins, publié par l'EMA le 8 mars 2023, laisse transparaître un engouement croissant de la part des industriels pour l'obtention de ce statut, qui se justifie par les chiffres présentés dans le tableau n°2. (121) Celui-ci indique le nombre de demandes soumises et de désignations de médicaments orphelins accordées par tranche de 10 années depuis la mise en œuvre en 2000 de la législation sur les médicaments orphelins dans l'UE.

Tableau n°2 : Nombres de demandes et d'obtentions de la désignation orpheline depuis 2000 (121)

	2000 – 2010	2010 - 2020	2021	2022	Total
Applications for designation submitted	1234	2444	251	269	4.198
Commission Decisions on designation	828	1554	170	182	2,734

Par ailleurs, la figure ci-dessous donne un aperçu des domaines thérapeutiques pour lesquels le COMP a adopté des avis positifs recommandant l'octroi d'une désignation de médicament orphelin de 2000 à la fin de 2022. Il en ressort que les aires thérapeutiques les plus fréquemment ciblées sont les troubles génétiques, les troubles du système nerveux et les troubles du système sanguin et lymphatique.



**Figure 13** : Le nombre d'avis positifs de désignation orpheline selon les indications thérapeutiques ciblées (121)

En 2022, 24 nouvelles autorisations de mise sur le marché de médicaments orphelins ont été accordées par la Commission européenne, ce qui porte à 231 le nombre total de médicaments orphelins désignés bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne depuis la mise en œuvre de la législation sur les médicaments orphelins. (121)

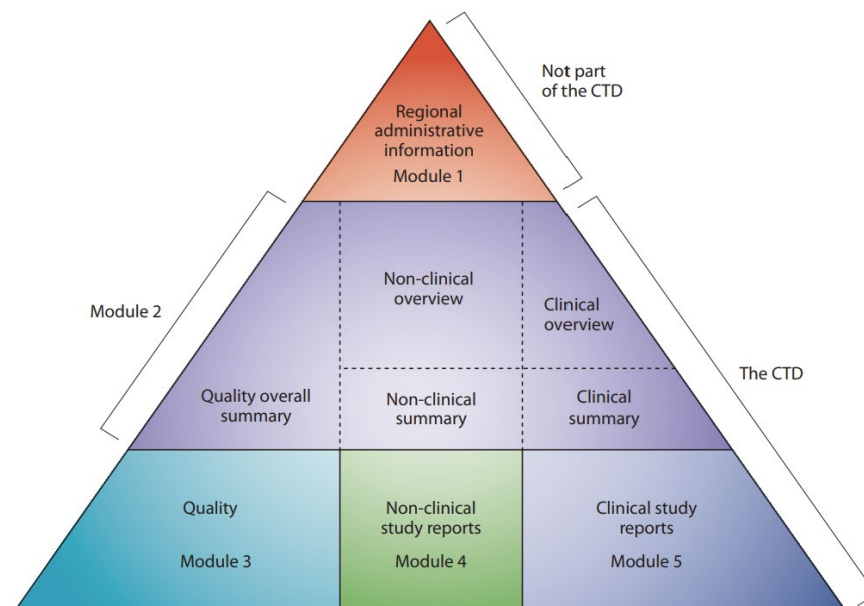
Parmi les médicaments de thérapie génique disposant d'une AMM au de sein de l'UE, seulement une spécialité sur les quatorze n'a pas obtenu la désignation orpheline en Europe. Il s'agit de l'IMLYGIC® (talimogene laherparepvec) (cf. Tableau n°3) autorisé depuis 2015 et indiqué dans le mélanome. En effet, ce type de cancer n'est pas considéré comme une maladie rare en Europe alors qu'il l'est aux Etats-Unis. C'est pourquoi, cette spécialité dispose de la désignation orpheline aux USA depuis 2011. (122,123)

## 2. Procédures d'enregistrement

### 2.1 Autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée

Grâce aux diverses aides proposées par les autorités compétentes et la potentielle obtention de statut PRIME et/ou orphelin, l'industriel peut progresser plus aisément dans le développement de son médicament de thérapie génique, et compiler les données collectées en vue de constituer son dossier de demande d'AMM conformément à la réglementation.

L'autorisation de mise sur le marché est une exigence instaurée par la Commission européenne dans l'article 6 de la directive 2001/83/CE instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette condition est transposée à l'article L5121-8 du Code de la santé publique en France. L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain peut être nationale ou communautaire, et est délivrée par l'autorité compétente qui, après évaluation de la demande donne son accord pour l'exploitation de la spécialité pharmaceutique dans le marché désigné. Cette autorisation doit être la garantie que le médicament dispose d'un profil satisfaisant en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité, et que celui-ci peut être mis à disposition des patients dans le respect des conditions d'utilisation prédéfinies. Toutes les informations relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sont rassemblées dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché sous différentes sections selon le format CTD (common technical document), obligatoire depuis juillet 2003. Il s'agit d'une structure de dossier harmonisée au niveau international par l'ICH pour faciliter la compilation, la soumission et l'évaluation des données de qualité, précliniques et cliniques par les autorités compétentes. (124) Le CTD se décompose en 5 modules présentés dans la figure n°14.



**Figure 14** : La structure normée du CTD sous forme pyramidale (124)

Les exigences du dossier standardisé de demande d'AMM sont décrites dans la directive 2001/83/CE. L'ensemble des informations à renseigner dans chacun des cinq modules sont détaillées et présentées dans la partie I de la directive européenne selon l'architecture du CTD, afin de suivre l'ordre prédéfini de la table des matières du dossier CTD. Le demandeur d'AMM peut compléter au fur et à mesure les parties et sous-parties de son dossier selon le déroulé exposé dans la directive afin qu'il ne manque aucune donnée. A la différence des médicaments « classiques », le module 1 du dossier d'un médicament de thérapie génique comportant un organisme génétiquement modifié (OGM), comprend d'une part les informations d'ordre administratif. Et d'autre part, sous forme d'annexe au module 1, il inclut une évaluation portant sur les risques éventuels que présentent pour l'environnement l'utilisation et/ou l'élimination du médicament au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement.

Le module 1 intègre également les annexes de l'AMM, appelées « Information produit ». L'annexe I est constituée du résumé des caractéristiques du produit (RCP) à destination des professionnels de santé. L'Annexe II rassemble de manière synthétique un ensemble de données sur la fabrication et le suivi de pharmacovigilance. L'Annexe IIIa présente l'étiquetage, apposé sur le conditionnement primaire et/ou secondaire du médicament (boîte, étiquette de flacon, blister...), et enfin l'Annexe IIIb correspond à la notice destinée aux patients. Afin de guider le demandeur d'AMM de médicament de thérapie génique dans la conception de ces annexes, le CAT met à disposition des recommandations spécifiques à l'information produit des MTG. En l'occurrence, a été adoptée par le CHMP en mai 2022, la ligne directrice sur le contenu de l'information-produit des MTI contenant des cellules génétiquement modifiées. (125)

Ainsi les modules 1, 2, 3, 4 et 5 sont configurés de la même manière pour tout médicament à usage humain auxquels s'ajoutent des exigences particulières pour les médicaments de thérapie génique décrites à la partie IV de la directive 2001/83/CE.

Entre autres, dans le module 3, rassemblant les données de qualité, ces exigences spécifiques sont relatives à la description très précise du produit fini, de la substance active et des matières de départ propres au médicament de thérapie génique, ainsi qu'à la description complète de leur processus de fabrication, de conservation, de la stratégie de contrôle et du système de traçabilité. Le module 4 sur les données pré-cliniques comporte des spécificités en matière de pharmacologie afin notamment d'utiliser des modèles et des espèces animales pertinentes, et en terme de pharmacocinétique pour inclure entre autres les études de biodistribution portant sur le risque de transmission à la lignée germinale. Tandis que le module 5 sur les données cliniques, inclut des études de sécurité qui portent sur des aspects particuliers tels que la prolifération néoplasique due à la mutagenèse insertionnelle.

Une fois le dossier de demande d'AMM constitué, le demandeur peut le soumettre pour évaluation. En fonction de multiples paramètres, telles que l'indication du médicament, la population ciblée, et la concurrence sur le marché, le demandeur d'AMM élabore une stratégie réglementaire et commerciale en vue de déposer son dossier de demande d'AMM selon une des quatre procédures coexistantes. Si le demandeur prévoit d'enregistrer un médicament dans plusieurs pays européens, en théorie il peut choisir :

- La procédure centralisée qui donne lieu à une AMM communautaire unique, valable pour les 27 pays de l'UE de manière simultanée. Il s'avère que ce système est obligatoire pour certaines catégories de médicament dont font partie les médicaments biotechnologiques et les médicaments de thérapie innovante « *afin de maintenir le haut niveau d'évaluation scientifique de ces médicaments dans l'Union européenne et de préserver en conséquence la confiance des patients et des professions médicales dans cette évaluation* » selon le Règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain.
- La procédure décentralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle qui consistent en une évaluation par un État membre de référence, avec une reconnaissance mutuelle par les autres États concernés, aboutissant à des AMM nationales harmonisées.

A la différence des procédures européennes, l'enregistrement du médicament selon la procédure nationale aboutit à une autorisation valable dans un seul État membre. Moins contraignante, elle peut s'effectuer plus rapidement du fait de l'intervention d'un unique acteur dans l'évaluation de la demande, à savoir l'autorité compétente nationale, telle que l'ANSM en France, l'AFMPS en Belgique ou l'AIFA en Italie.

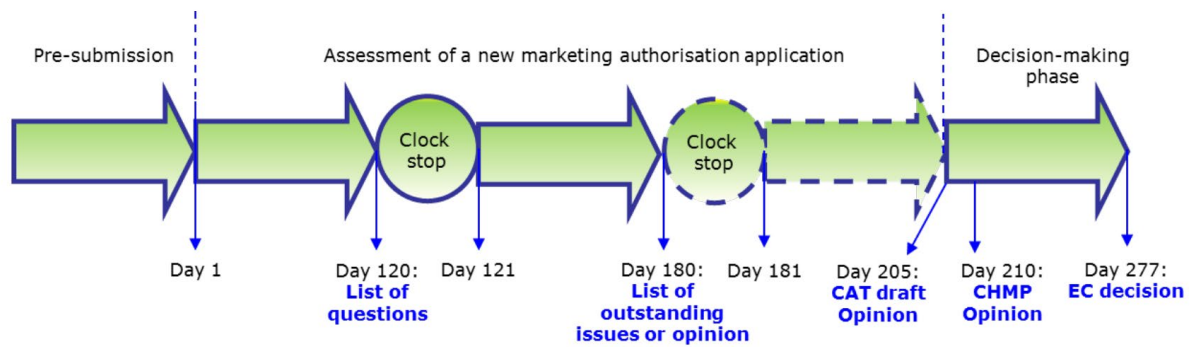
Le règlement (CE) n°1394/2007 prévoit que les médicaments de thérapie génique soient approuvés obligatoirement selon la procédure européenne centralisée, au même titre que l'ensemble des autres médicaments de thérapie innovante. Cette procédure centralisée consiste en la soumission d'une seule demande pour une évaluation coordonnée par l'EMA. Les trois principaux comités de l'EMA intervenant dans l'évaluation des médicaments de thérapie génique sont le CAT, le CHMP et le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). (126)

Le CAT réalise un examen approfondi du dossier de demande d'AMM dans l'objectif d'évaluer le rapport bénéfice/risque du MTI. Il donne son projet d'opinion sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de tous les MTI en vue de l'approbation finale par le CHMP. Lors de l'évaluation de la demande d'AMM, le CHMP choisit parmi ses membres un État « rapporteur » et un État « co-rapporteur », en charge de coordonner l'évaluation du dossier et d'établir des rapports d'évaluation aux autres États membres (EM) de la procédure. Les EM commentent ces rapports dans des délais fixés par le calendrier standard de la procédure européenne, qui comprend une durée totale de 210 jours.

En fin de procédure, le CHMP émet un avis, qui peut être positif ou négatif. L'avis du CHMP est ensuite transmis à la Commission européenne (CE). Sur la base de cet avis, la décision finale est prise par la CE, qui dispose d'un délai de 67 jours pour prendre la décision administrative d'octroyer ou non l'AMM.

Les étapes et les délais applicables à l'évaluation du médicament de thérapie génique selon la procédure centralisée sont résumés dans la figure ci-dessous.

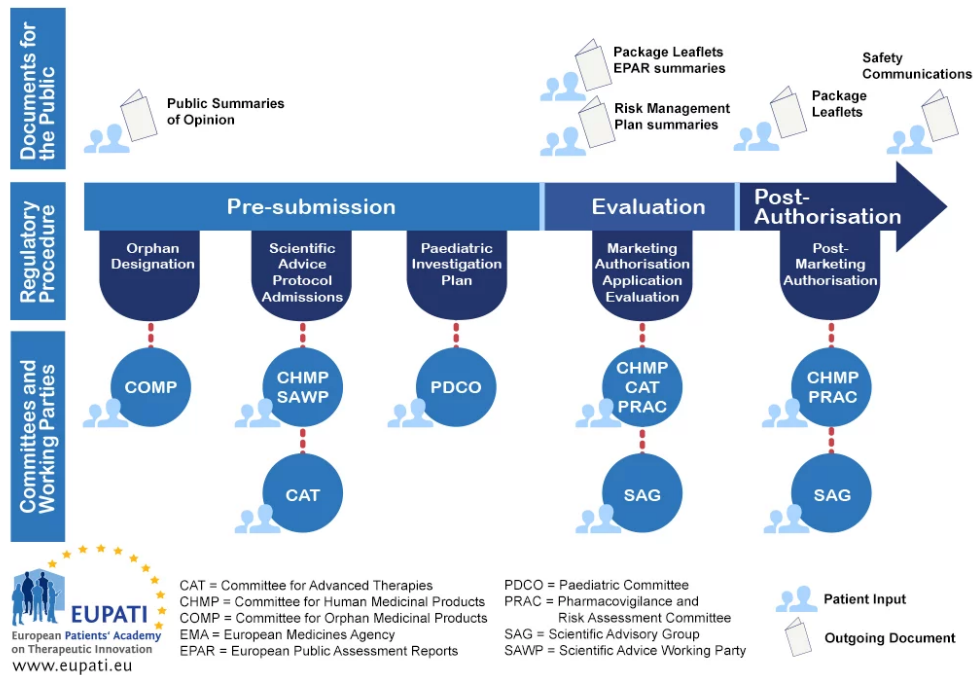




**Figure 15** : La chronologie des étapes d'évaluation du médicament de thérapie génique en procédure centralisée (127)

Comme abordé précédemment dans la partie relative au PRIME (Programme PRiority Medicines), le demandeur d'AMM peut solliciter une procédure d'évaluation accélérée de son dossier pour réduire le délai de 210 jours à 150 jours, en soumettant sa requête dûment motivée. Le CHMP prend sa décision sur la base de la justification du demandeur démontrant l'intérêt majeur que présente son médicament pour la santé publique, notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique. La procédure d'évaluation accélérée résulte de l'article 14, paragraphe 9, du règlement (CE) no 726/2004. Dans ce cadre, le site web de l'EMA met à disposition des lignes directrices concernant l'application scientifique et les modalités pratiques nécessaires à la mise en œuvre de la procédure d'évaluation accélérée. (128)

La procédure d'enregistrement d'un médicament de thérapie génique peut être résumée en deux phases, celle de pré-soumission du dossier d'AMM et celle de son évaluation. Sont regroupés dans la figure ci-dessous, les différents comités et groupes de travail de l'EMA intervenant dans ces deux phases et jouant un rôle après l'approbation. (129)



**Figure 16** : Les différents comités et groupes de travail de l'EMA impliqués dans la procédure d'enregistrement d'un médicament de thérapie innovante (129)

## 2.2 Autorisations particulières

### 2.2.1 AMM conditionnelle et sous circonstances exceptionnelles

Les médicaments de thérapie génique peuvent détenir une AMM centralisée standard, selon la procédure décrite ci-dessus, tels que le YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) ou le KYMRIA® (Tisagenlecleucel) qui ont obtenu leur AMM en 2018 mais ils peuvent également, sous certaines circonstances, faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. En effet, pour certaines catégories de médicaments, il peut être nécessaire d'accorder des autorisations de mise sur le marché sur la base de données moins complètes que celles normalement requises, en vue de répondre aux besoins médicaux non satisfaits des patients et dans l'intérêt de la santé publique. Dans de tels cas, l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle peut être recommandé sous réserve de certaines obligations spécifiques à réexaminer chaque année. Les dispositions relatives à l'octroi d'une telle autorisation sont fixées par le règlement (CE) n° 507/2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain (50).

Parmi les quatorze médicaments de thérapie génique autorisés dans l'UE (cf. Tableau n°3 des spécialités), six d'entre eux ont obtenu une AMM conditionnelle, dont les spécialités ZOLGENSMA® (Onasemnogene abeparvove) et TECARTUS® (Brexucabtagene autoleucel) approuvées par la Commission européenne en 2020, et présentées en première partie. Leurs autorisations ont pu être accordées du fait que ces médicaments répondent à un besoin médical non satisfait et que le bénéfice de leur disponibilité immédiate l'emporte sur le risque de données moins complètes que celles normalement requises. Cependant le titulaire d'AMM de ZOLGENSMA®, le laboratoire pharmaceutique Novartis, ayant fourni depuis les informations complémentaires nécessaires, l'autorisation de ZOLGENSMA® est passée de conditionnelle à complète le 17 mai 2022. (19)

Prenons à titre d'exemple, le ROCTAVIAN® (Valoctocogene roxaparvovec) ayant reçu une autorisation conditionnelle en août 2022. La société qui le commercialise, BioMarin International Limited, est contrainte de fournir des données supplémentaires issues d'études en cours sur la sécurité et l'efficacité à long terme du médicament chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et de réaliser également une étude sur le meilleur moment pour commencer un traitement par corticostéroïdes chez ces patients afin d'éviter des problèmes hépatiques. En outre, la société doit fournir des données provenant d'un registre de patients traités par ROCTAVIAN® afin d'étudier son innocuité et son efficacité à long terme. Ces conditions rendues publiques, sont détaillées à l'annexe II de l'AMM, disponible dans l'EPAR (European public assessment report) du médicament. (18)

A l'inverse, un médicament de thérapie génique peut être autorisé sous circonstances exceptionnelles lorsque certaines exigences cliniques requises ne pourront jamais être remplies. (130) En effet, il peut s'avérer que le demandeur d'AMM ne soit pas en mesure de fournir des données suffisantes sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans les conditions normales d'utilisation, notamment lorsque la pathologie à traiter est rare ou lorsque la collecte d'informations complètes n'est pas réalisable ou est contraire à l'éthique.

Actuellement, un seul médicament de thérapie génique est autorisé sous circonstances exceptionnelles, il s'agit de l'UPSTAZA® (Eladocagene exuparvovec) approuvé par la CE en juillet 2022. Malgré tout, l'entreprise qui le commercialise, se doit de fournir des données supplémentaires issues des études en cours.

En outre, il est convenu qu'elle réalise une nouvelle étude pour mieux caractériser la sécurité et l'efficacité à long terme de l'UPSTAZA® chez les patients présentant un déficit sévère de L-aminoacide décarboxylase aromatique (AADC). Cette anomalie génétique affecte le système nerveux central, et cause des retards de développement, un faible tonus musculaire et une incapacité à contrôler le mouvement des membres. (131)

### 2.2.2 Usage compassionnel

A titre dérogatoire, la Directive 2001/83/CE prévoit l'usage compassionnel, c'est-à-dire la mise à disposition auprès du patient de médicament n'ayant pas encore obtenu l'AMM. (46) En effet, l'article 5, paragraphe 1, de la directive européenne dispose que :

*« Un État membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe. »*

Le Règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, vient préciser les conditions de la directive européenne en son article 83 :

*« 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. Dans le domaine des médicaments à usage humain, il convient également de mettre en œuvre une approche commune, chaque fois que cela est possible, concernant les critères et les conditions de l'usage compassionnel de nouveaux médicaments prévus par les législations des États membres. »*

Ainsi par dérogation à l'article 6 de la directive 2001/83/CE, disposant qu'« *aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre* », les États membres peuvent rendre disponible en vue d'un usage compassionnel un médicament à usage humain.(50)

D'après le règlement (CE) n° 726/2004, on entend par "usage compassionnel", la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché soit être en cours d'essais cliniques.

En France, l'article 5 de la directive européenne, relatif à l'usage compassionnel, a été transposé dans le code de la santé publique et celui de la sécurité sociale pour définir les modalités du dispositif d'accès précoce et compassionnel. Celui-ci a fait l'objet d'une refonte totale à l'issue de l'adoption de la loi de financement de la sécurité sociale pour l'année 2021 (132). Il s'agit de la réforme du système dérogatoire d'accès et de prise en charge des médicaments faisant l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) ou de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) délivrées par l'ANSM. Cette réorganisation a pour objectif de simplifier et d'harmoniser les procédures, afin de garantir un accès et une prise en charge immédiats des patients tout en assurant la soutenabilité financière du dispositif. La réforme est entrée en vigueur à la suite de la parution du décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce (AAP) et compassionnel (AAC) de certains médicaments (133). L'accès précoce vise les médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, susceptibles d'être innovants et pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une AMM (AAP1) ou une demande de remboursement de droit commun (AAP2) (ex-ATU de cohorte et post-ATU). Tandis que l'accès compassionnel vise les médicaments non nécessairement innovants, qui ne sont initialement pas destinés à obtenir une AMM mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert. Il s'agit d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC), équivalent d'une ex-ATU nominative, pour un patient donné ou bien d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC) pour un ensemble de patients (ex - RTU).

Dorénavant, la Haute autorité de santé évalue et autorise les médicaments faisant l'objet d'une demande de prise en charge dans le cadre d'un « accès précoce » (sur « avis conforme » de l'ANSM quand le produit n'a pas d'AMM), tandis que l'ANSM se prononce sur les demandes d'accès compassionnel.

Les médicaments de thérapie génique sont susceptibles d'être autorisés en France par ce biais préalablement à l'octroi de l'AMM centralisée. Actuellement plusieurs d'entre eux font l'objet d'accès précoce octroyé par la HAS. C'est le cas de la spécialité YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) indiqué dans le lymphome diffus à grandes cellules B. L'autorisation d'accès précoce (AAP1) a été octroyée le 13/07/2022 sur la base des considérations suivantes de la commission de la transparence de la HAS :

- L'indication visée dans la demande d'accès précoce constitue une maladie grave, rare et invalidante ;
- Il n'existe pas de traitement approprié ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ;
- Ce médicament est présumé innovant.

A savoir que ce médicament a reçu une AMM en 2018 dans une indication précise pour un certain type de lymphome. Depuis, le laboratoire titulaire du médicament a pu développer deux nouvelles indications dans le lymphome qui ont fait l'objet d'une évaluation par le CHMP. Entre la date de soumission de la demande d'évaluation au CHMP, et celle de la décision de la Commission européenne, l'AMM n'étant pas encore délivrée pour la nouvelle indication, le laboratoire exploitant en France peut faire une demande d'accès précoce pour mettre à disposition des patients son médicament dans l'indication en cours d'évaluation par le CHMP. Le YESCARTA® a fait l'objet de deux extensions d'indication, toutes deux approuvées par la Commission européenne en 2022. Les extensions d'indications sont réglementées par le Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. (95) Les changement ou ajout d'indication thérapeutique entrent dans le champ des modifications majeures de l'AMM, classées comme « variation de type II ».

En outre, les 8 spécialités suivantes de thérapie génique ont pu bénéficier d'un « usage compassionnel » en France :

- LUXTURNA® (voretigène neparvovec) : L'ANSM a octroyé le 19 novembre 2018 une ATU de cohorte dans le traitement des patients d'âge  $\leq 20$  ans, présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire. (134)
- ZOLGENSMA® (onasémogène abeparvovec) : L'ANSM a octroyé le 15 mai 2020 une ATU de cohorte pour le traitement des enfants atteints d'amyotrophie spinale. (135)
- ABECMA (idecabtagène vicleucel) : L'ANSM a octroyé une ATU de cohorte le 29 avril 2021 pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple. (136)
- LIBMELDY® (atidarsagène autotemcel) : La HAS a autorisé un accès précoce post-AMM le 21 octobre 2021 pour le traitement de la leucodystrophie métachromatique chez les enfants. (137)
- KYMRIAH® (tisagènelecleucel) : La HAS a octroyé le 23 juin 2022 une autorisation d'accès précoce post-AMM pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire. (138)
- CARVYKTI® (ciltacabtagène autoleucel) : La HAS a octroyé le 23 juin 2022 une autorisation d'accès précoce post-AMM pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple. (139)
- BREYANZI® (lisocabtagène maraleucel) : La HAS a octroyé une autorisation d'accès précoce pré-AMM le 8 septembre 2022 pour les patients adultes atteints d'un lymphome. (140)
- TECARTUS® (brexucabtagène autoleucel) : La HAS a octroyé le 5 janvier 2023 une autorisation d'accès précoce post-AMM pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique. (141)

### 2.2.3 Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP)

Le règlement européen n°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante a introduit une alternative à la procédure d'enregistrement centralisée des MTI. En effet, afin de favoriser leur développement académique et leur mise à disposition auprès des patients, le règlement a instauré une exemption hospitalière qui habilite les Etats membres de l'UE à autoriser l'utilisation de MTI en l'absence d'une AMM européenne, « *tout en veillant à ce qu'il ne soit pas porté atteinte aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité.* » (49)

En son article 28, le règlement n°1394/2007 vient exclure du champ de la directive 2001/83/CE, les « *médicaments de thérapie innovante, tels que définis dans le règlement (CE) no 1394/2007, préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé.* »

En excluant alors de son champ d'application les médicaments de thérapie innovante préparés de façon ponctuelle, le règlement n°1394/2007 se limite aux MTI préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel, conformément à l'objet général de la législation pharmaceutique communautaire défini au titre II de la directive 2001/83/CE. Cependant, le règlement apporte brièvement quelques petites précisions sur les MTI préparés de façon ponctuelle en son article 28 :

« *La fabrication de ces produits est autorisée par l'autorité compétente de l'État membre. Les États membres veillent à ce que les exigences nationales de traçabilité et de pharmacovigilance, ainsi que les normes de qualité spécifiques mentionnées au présent paragraphe, soient équivalentes à celles prévues au niveau communautaire pour les médicaments de thérapie innovante pour lesquels une autorisation est nécessaire en application du règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain [...].* » (49)



En France, la notion d'exemption hospitalière transposée en droit national a donné naissance au statut de médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement défini à l'article L5121-1 du code de la santé publique (142). Dénommés MTI-PP, ils sont encadrés par la loi n°2011-302 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'UE en matière de santé et de travail et la loi n°2016-41 de modernisation de notre système de santé (143,144). Bien que les MTI-PP répondent aux critères de qualité et de sécurité requis, leur faible quantité et leur caractère ponctuel ou personnalisé au patient empêchent le recueil de données suffisantes à une demande d'AMM. Ce statut permet ainsi de proposer des médicaments orphelins qui n'auraient pas été développés et commercialisés par les industriels du fait de leur faible intérêt financier.

Les autorisations de MTI-PP délivrées par l'ANSM sont encadrées par l'arrêté du 4 février 2013 fixant le contenu des demandes d'autorisation initiale, de renouvellement d'autorisation ou de modification d'autorisation des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement et des établissements ou organismes qui préparent ces produits. (145) La Direction Europe et Innovation de l'ANSM a précisé lors d'une présentation en juin 2022 que quatre MTI-PP sont autorisés en France, correspondant à des médicaments de thérapie cellulaire somatique. (146)

D'après l'article L4211-9-1 du code de la santé publique, l'ANSM autorise les établissements de santé ou les organismes pouvant assurer la préparation, la conservation, la distribution, la cession, l'importation et l'exportation de MTI-PP, après avis de l'Agence de la biomédecine. (147)

A savoir que l'utilisation de MTI-PP, ou de MTI fabriqués à l'échelle industrielle est réservée à des établissements de santé respectant un ensemble de critères fixés par le code de la santé publique. A titre d'exemple, l'arrêté du 19 mai 2021 limite à certains établissements de santé, l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de cellules CAR-T autologues, tels que les médicaments de thérapie génique KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel) et YESCARTA<sup>®</sup> (axicabtagene ciloleucel). (148) Ainsi le prélèvement des lymphocytes chez les patients éligibles au traitement par des cellules CAR-T autologues ne peut être réalisé que dans un établissement autorisé à prélever des cellules à des fins thérapeutiques conformément aux articles R.1242-8 et suivants du code de la santé publique.

Les établissements de santé qui respectent l'ensemble de ces dispositions peuvent administrer les CAR-T Cells. Parmi la liste des critères d'éligibilité, les principaux à relever sont les suivants :

- *L'établissement de santé dispose d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) autorisée à la reconstitution des médicaments de thérapie innovante ou exerçant déjà cette activité avant l'entrée en vigueur du décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. La pharmacie assure notamment la réception, la conservation, la reconstitution en vue de l'administration au patient ainsi que la dispensation des CAR-T Cells. Le cas échéant, elle peut organiser la conservation et la reconstitution des CAR-T Cells dans les conditions prévues à l'article R.5126-25 du code de la santé publique ;*
- *L'établissement de santé dispose d'équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques préalablement formées à la réception, la conservation, la manipulation, le transport et l'administration des CAR-T Cells. »*

Dans ce même contexte de restriction d'utilisation de MTI à certains établissements de santé, citons deux autres arrêtés supplémentaires parus cette même année au journal officiel de la république française (JORF). D'une part, l'arrêté du 24 novembre 2021 limite l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement des enfants atteints de leucodystrophie métachromatique à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique. (149) En conséquence, l'administration de LIBMELDY® (atidarsagène autotemcel) ne peut être réalisée que dans les établissements de santé prenant en charge des enfants ayant fait l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein du centre de référence compétent en présence de professionnels ayant l'expérience de l'allogreffe de moelle et de la thérapie génique dans les leucodystrophies métachromatiques. D'autre part, l'arrêté du 4 août 2021 limite l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement de la dystrophie rétinienne héréditaire à certains établissements de santé. (150) A savoir que le médicament de thérapie génique à ce jour disponible dans le traitement de la dystrophie rétinienne héréditaire est le LUXTURNA® (voretigene neparvovec).

La mission d'établir la liste des établissements de santé qui répondent aux critères d'éligibilité est confiée à l'agence régionale de santé (ARS) territorialement compétente.

### 3. Les spécialités de thérapie génique mises sur le marché

Après revue de la littérature et extraction manuelle des données disponibles sur le site web de la Commission européenne et celui de l'EMA, une analyse approfondie des avis favorables du CHMP pour l'approbation d'AMM et des AMM octroyées par la CE, a été réalisée en vue d'établir une liste exhaustive des spécialités de thérapie génique autorisées dans l'UE à ce jour (16/04/2023). La présentation de ces 14 spécialités sous forme de tableau m'a permis de les répertorier selon leur indication thérapeutique, le vecteur utilisé, le titulaire d'AMM, la date d'octroi de l'AMM, ainsi que l'obtention de la date d'obtention de la désignation orpheline, le cas échéant.

**Tableau 3** : Les 14 spécialités de thérapie génique autorisées dans l'UE

<b>SPÉCIALITÉ (Substance active) / Année d'AMM</b>	<b>Indication thérapeutique</b>	<b>Description</b>	<b>TAMM</b>	<b>Statut orphelin</b>
ABECMA® (idecabtagene vicleucel) / 18/08/2021	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement	Immunothérapie constituée de lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiées, transduites par un vecteur lentiviral (VLV) codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR), qui reconnaît l'antigène de maturation des lymphocytes B	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Oui 20/04/2017
BREYANZI® (lisocabtagene maraleucel) / 27/01/2022	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique	Cellules autologues génétiquement modifiées, constitué de lymphocytes T CD8+ et CD4+ purifiés, de composition définie, transduits séparément ex vivo à l'aide d'un vecteur lentiviral non réplicatif exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Oui 17/07/2017

SPÉCIALITÉ (Substance active) / Année d'AMM	Indication thérapeutique	Description	TAMM	Statut orphelin
CARVYKTI® (ciltacabtagene autoleucel) /  25/05/2022	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement	Cellules autologues génétiquement modifiées, constitué de lymphocytes T transduits <i>ex vivo</i> à l'aide d'un vecteur lentiviral non répliatif et codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR)	Janssen-Cilag International NV	Oui 28/02/2020
HEMGENIX® (etranacogene dezaparovec)/  20/02/2023	Traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX	Vecteur dérivé d'un virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5) recombinant non répliatif, contenant l'ADNc codant pour le gène variant du facteur IX de coagulation humain	CSL Behring GmbH	Oui 21/03/2018
IMLYGIC® (talimogene laherparepvec) / 16/12/2015	Traitement des patients adultes présentant un mélanome non résectable avec métastases régionales ou à distance (stade IIIB, IIIC et IVM1a) sans localisation osseuse, cérébrale, pulmonaire ou autre atteinte viscérale	Virus <i>Herpes simplex</i> de type 1 atténué (HSV-1) produit par délétion fonctionnelle de deux gènes et insertion de la séquence codant le facteur humain stimulant des colonies de granulocytes et de macrophages	Amgen	Non
KYMRIAH® (Tisagenlecleucel) / 22/08/2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.</li> <li>• Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.</li> <li>• Adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique</li> </ul>	Lymphocytes T autologues génétiquement modifiés <i>ex vivo</i> au moyen d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.	Novartis	Oui 19/07/2021

SPÉCIALITÉ (Substance active) / Année d'AMM	Indication thérapeutique	Description	TAMM	Statut orphelin
LIBMELDY® (Autologous CD34+ cells encoding ARSA gene) / 17/12/2020	Traitement de la leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations bi-alléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA	Population autologue enrichie en cellules CD34+ qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques transduites <i>ex vivo</i> avec un vecteur lentiviral codant le gène de ARSA humaine	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	Oui 13/04/2017
LUXTURNA® (voretigene neparvovec)/ 22/11/2018	Traitement des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables.	Vecteur viral adéno- associé de sérotype 2 (AAV2) comme véhicule pour délivrer l'ADNc de la protéine de 65 kDa de l'épithélium pigmentaire rétinien humain (hRPE65) au niveau de la rétine	Novartis Europharm Limited	Oui 02/04/2012
ROCTAVIAN® (Valoctocogene roxaparvovec) / 24/08/2022	Traitement de l'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez des patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps décelables dirigés contre le virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5)	Vecteur dérivé d'un virus (AAV5) recombinant non réplicatif contenant l'ADNc du gène du facteur VIII de coagulation humain	BioMarin International Limited	Oui 21/03/2016
STRIMVELIS® 26/05/2016	Indiqué chez les patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère dû à un Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA), pour lesquels il n'y a pas de donneur intrafamilial de cellules souches compatibles HLA disponible	Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules CD34+ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'adénosine désaminase	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	Oui 26/08/2005

SPÉCIALITÉ (Substance active) / Année d'AMM	Indication thérapeutique	Description	TAMM	Statut orphelin
TECARTUS® (brexucabtagene autoleucl) / 14/12/2022	Traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique, dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton. Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute.	Cellules autologues génétiquement modifiées constitué de cellules T transduites <i>ex vivo</i> en utilisant un vecteur rétroviral exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti- CD19	Kite Pharma EU B.V.	Oui 13/11/2019
UPSTAZA® (eladocagene exuparvovec) / 18/07/2022	Traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique associé à un phénotype sévère	Vecteur non répliquant, recombinant basé sur un virus adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) contenant l'ADNc du gène de la dopa- décarboxylase humaine	PTC Therapeutics International Limited	Oui 18/11/2016
YESCARTA® (axicabtagene ciloleucl) / 23/08/2018	Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.	Cellules autologues génétiquement modifiées constitué de cellules T transduites <i>ex vivo</i> à l'aide d'un vecteur rétroviral exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) anti- CD19	Kite Pharma EU B.V	Oui 16/12/2014
ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec) /18/05/2020	Traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2.	Vecteur dérivé d'un virus adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) recombinant non réplicatif contenant l'ADNc du gène SMN codant pour la protéine de survie des motoneurones	Novartis Europharm Limited	Oui 19/06/2015

#### Code couleur

En blanc : AMM centralisée

En jaune : AMM conditionnelle

En vert : AMM sous circonstances exceptionnelles

## 4. Post-AMM

### 4.1 Pharmacovigilance

A savoir que l'ensemble des mesures législatives en matière de pharmacovigilance issues des directives européennes 2010/84/UE et 2012/26/UE sont applicables aux médicaments de thérapie innovante.

Les articles L. 5121-1 et R. 5121-150 du CSP définissent la pharmacovigilance comme la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. (151) Elle s'exerce en permanence, c'est-à-dire de la réalisation des essais cliniques à la phase de commercialisation des médicaments, afin de surveiller et d'évaluer les effets secondaires du médicament en conditions réelles d'utilisation. La pharmacovigilance constitue un élément essentiel du contrôle de la sécurité des médicaments.

D'après la directive 2001/83/CE, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (TAMM) mettent en œuvre un système de pharmacovigilance afin de recueillir les informations concernant les risques que présentent les médicaments pour la santé des patients ou pour la santé publique. Les titulaires d'AMM sont contraints de procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou de les réduire au minimum et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées.

En outre, les articles 21 à 29 du règlement (CE) no 726/2004 précisent les obligations qui incombent au titulaire d'AMM, en matière de gestion des risques, de suivi de l'efficacité et de traçabilité.

En ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante, le règlement n°1394/2007 décrit les mesures envisagées pour assurer le suivi de l'efficacité et des effets indésirables de ces médicaments, qui constituent un aspect fondamental de cette catégorie de produits compte-tenu du faible recul en la matière. Par conséquent, ces mesures de pharmacovigilance doivent être détaillées de manière approfondie dans le dossier d'AMM.

A noter que le système de pharmacovigilance d'un médicament de thérapie génique se doit d'être particulièrement développé, d'une part en raison des risques pour l'environnement de par sa dissémination potentielle, et d'autre part du fait de l'existence de risques de mutagenèse, de transmission germinale et d'immunogénicité du vecteur, auxquels s'ajoutent les conséquences inattendues de l'expression du transgène chez le patient. Par conséquent le suivi à long terme des patients traités avec un médicament de thérapie génique est une obligation légale de suivi de l'efficacité et de la sécurité, conformément au règlement (CE) n° 1394/2007. Dans l'état actuel des connaissances, tout patient traité par un MTG doit faire l'objet d'un suivi d'une durée de 15 ans au minimum (152). Ceci est particulièrement justifié du fait que le MTG soit destiné à assurer la persistance de l'activité biologique, les effets du traitement sont susceptibles de perdurer dans le temps contrairement aux médicaments « classiques ». Dans ce cadre, il convient alors de suivre la ligne directrice de l'EMA sur *le suivi des patients auxquels on a administré des médicaments de thérapie génique*. Cette guideline fournit des recommandations pour la surveillance clinique et le suivi après un traitement par des médicaments de thérapie génique afin de détecter les signaux précoces ou tardifs d'effets indésirables, de prévenir les conséquences cliniques de ces effets, d'assurer un traitement en temps utile et d'obtenir des informations sur la sécurité et l'efficacité à long terme de l'intervention.(153)

En outre, tous les médicaments biologiques font l'objet d'une surveillance étroite dans l'Union européenne. (154) Particulièrement surveillés par les autorités réglementaires, ils sont étiquetés d'un triangle noir inversé (▼) dans les informations produit (RCP et notice). Cela s'explique notamment par un moindre recul d'expérience, du fait de leur mise sur le marché récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme. Cela ne signifie pas que le médicament est dangereux. L'EMA tient une liste de tous les médicaments qui font l'objet d'une surveillance renforcée dans l'UE. Le triangle noir inversé encourage les patients et les professionnels de santé à notifier les effets indésirables présumés des médicaments. Le principal objectif de la surveillance supplémentaire est de collecter des informations le plus tôt possible afin d'approfondir la connaissance du rapport bénéfice / risque lorsqu'ils sont utilisés dans la pratique médicale quotidienne. Le concept de surveillance supplémentaire a été introduit par la législation de pharmacovigilance de 2010, qui est entrée en vigueur en juillet 2012.



Dans certaines situations, les mesures de pharmacovigilance déployées ont abouti au retrait de la commercialisation de médicament de thérapie génique. C'est le cas de la spécialité ZYNTGLO® (betibeglogene autotemcel), mise sur le marché en mai 2019 pour le traitement des patients atteints de  $\beta$ -thalassémie dépendante de transfusions sanguines et retirée en mars 2021 pour cause de survenue potentielle d'effets indésirables graves. (155) En effet, deux cas de syndromes myélodysplasiques et deux cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été rapportés dans un essai clinique impliquant le médicament bb1111 administré à des patients atteints de drépanocytose. Le médicament bb1111 contenant le même vecteur lentiviral que la spécialité ZYNTGLO®, toute conclusion sur le lien entre le traitement par bb1111 et le développement d'une LMA aurait pu avoir des répercussions sur le rapport bénéfice/risque de ZYNTGLO®. Cependant le comité européen d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), après examen de l'ensemble des données disponibles de qualité et de sécurité de ces deux médicaments a considéré que le rapport bénéfice/risque de ZYNTGLO® restait favorable. Dans ce sens, il a émis une recommandation de maintien de l'AMM sous-réserve des modifications convenues relatives aux informations-produit et à d'autres mesures de minimisation des risques à mettre en œuvre. Ce travail d'évaluation scientifique élaborée par le PRAC a été diligenté en étroite collaboration avec les experts du CAT, dans le cadre d'un arbitrage de sécurité déclenché le 18 février 2021, par la Commission européenne en vertu de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004. Bien que le CHMP ait approuvé la recommandation du PRAC émise dans son rapport, l'EPAR (European public assessment report), le titulaire d'AMM a préféré retirer du marché son médicament ZYNTGLO® par principe de précaution. (156)

#### *4.2 Commercialisation : problématique du prix et du remboursement*

Outre les problèmes de sécurité, les titulaires d'AMM se voient parfois contraints de retirer du marché leur médicament de thérapie génique pour cause de non-rentabilité commerciale. Il s'avère que les enjeux de fixation de prix et de remboursement des médicaments de thérapie innovante sont tels qu'ils font obstacle à la mise à disposition du traitement aux patients, en dépit de leur avancée thérapeutique majeure.

C'est le cas de la spécialité GLYBERA® (alipogène tiparvovec), qui fut le premier médicament de thérapie génique autorisé dans l'UE en 2012, dans le traitement des patients adultes présentant un déficit familial en lipoprotéine lipase et retiré en 2017 pour des raisons financières. (157)

En effet, l'octroi de l'AMM n'est pas pour autant synonyme de mise à disposition immédiate du traitement pour le patient. Le médicament doit d'abord faire l'objet d'une évaluation médico-économique en vue de sa prise en charge par la solidarité nationale. A savoir que la prise de décision du potentiel remboursement et de son taux est laissée à la discrétion de chaque Etat membre contrairement à la procédure d'AMM centralisée au niveau européen. Ainsi les procédures de market access sont spécifiques à chaque pays. Par conséquent, les différences de délais d'évaluation applicables, de critères et de techniques utilisés pour évaluer les thérapies, ajoutées à la variabilité du prix de médicament selon les Etats, peuvent causer une inégalité d'accès au traitement par le patient au regard de sa nationalité.

Cependant des efforts approfondis sont faits pour harmoniser les évaluations médico-économiques et sociales entre les pays européens, notamment grâce au projet de règlement européen sur l'évaluation commune des technologies de la santé débuté en 2018. A ce titre, les pays européens peuvent se baser sur une évaluation préalable réalisée par l'EUnetHTA, signifiant « European network for health technology assessment ». (158) Le règlement vise à évaluer la valeur ajoutée clinique des médicaments et dispositifs médicaux innovants et à permettre, à terme, un accès égal aux traitements de la plus haute qualité dans toute l'UE. L'évaluation des technologies de la santé est un processus fondé sur des données probantes qui permet aux autorités compétentes d'apprécier l'efficacité relative des technologies nouvelles ou existantes. Grâce à cette évaluation, les autorités sanitaires nationales peuvent prendre, en connaissance de cause, des décisions concernant la tarification ou le remboursement des technologies de la santé. Les projets pilotes d'EUnetHTA menés depuis plusieurs années ont forgé une expérience pour les Etats membres de travailler sur des « avis de la transparence » communs. La Haute Autorité de santé en France y a pris part de façon active.

En effet, la Commission de la Transparence de la HAS se charge d'évaluer le service médical rendu (SMR) du médicament en vue de proposer un remboursement de celui-ci. En 2015, elle a jugé l'intérêt clinique de GLYBERA® insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale, « en raison de l'effet modeste hétérogène et non durable, sur la triglycéridémie et la prévention de la survenue de pancréatites et des incertitudes sur la tolérance à court et moyen terme. » (159) Sur la base de cet avis, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) décide du taux de remboursement associé au médicament. Dans le cas d'un SMR insuffisant, celui-ci est fixé à 0%. De même, la Commission de transparence évalue l'amélioration du service médical rendu (ASMR), sur laquelle s'appuie le Comité économique des produits de santé (CEPS) pour fixer le prix tarifaire du médicament. Cette décision résulte, par ailleurs, de négociations entre l'industriel et le CEPS. Compte-tenu de la complexité du produit GLYBERA®, comme tout médicament de thérapie génique, les investissements réalisés par les chercheurs et le laboratoire pharmaceutique lors du développement du médicament sont très lourds et destinés à être profitables qu'à un faible nombre de patients. De plus, les coûts de production sont très élevés, du fait de la technologie de pointe utilisée et des contraintes de fabrication de médicament biologique (ex : mesures de conservation), et de celles des OGM exigeant un milieu confiné. Par conséquent, le titulaire d'AMM est légitime de revendiquer un prix onéreux, dépassant pour certains les milliers d'euros. Le GLYBERA® fut le premier médicament à atteindre la valeur d'un million d'euros. (160) Du fait de sa non prise en charge par les organismes payeurs en France, les patients ont difficilement pu bénéficier du traitement, ce qui a contribué au retrait de l'AMM centralisée à la demande du titulaire d'AMM, uniQure biopharma B.V.

En somme, outre les défis d'obtention de l'AMM, le titulaire d'un médicament de thérapie génique est confronté à des difficultés de fixation de prix et de remboursement dans la phase de market access qui s'ensuit. En effet, les essais cliniques de médicament de thérapie génique ne peuvent pas répondre aux critères standards des médicaments chimiques, de par leur petite taille d'échantillon de patients et l'absence de bras comparateur notamment. En résulte alors un manque de preuves, pour la HTA (Health Technology Assessment) et les organismes financeurs, nécessaires à leur évaluation médico-économique. Dans ce sens, ils remontent des problématiques d'évaluation des bénéfices du traitement et des incertitudes quant aux avantages à long terme, qui les empêchent alors d'adopter la modélisation coût-efficacité standard. (161) Celle-ci nécessite d'être adaptée aux médicaments de thérapie génique.

Dans ce contexte, plusieurs modèles sont proposés. Par exemple, le paiement à la performance avec des paiements étalés, correspondant à des annuités basées sur la performance, pourrait faire face aux incertitudes tout en gérant l'impact budgétaire. A noter que des accords de paiement à la performance ont déjà été établis pour les spécialités LUXTURNA<sup>®</sup>, STRIMVELIS<sup>®</sup> et KYMRIAH<sup>®</sup>(161). Une approche globale est à convenir pour tenir compte simultanément de la survie, de la qualité de vie, de l'efficacité, de la sécurité, du point de vue du patient et des données probantes sur les coûts.

Il pourrait également être envisagé qu'une génération de médicaments de thérapie génique biosimilaires puisse naître dès lors que les brevets et autres droits d'exclusivité des médicaments de référence auront expiré, engendrant alors une baisse des prix de ces médicaments de thérapie génique. A ce jour, ce cas de figure ne s'est encore jamais produit, du fait de la trop récente disponibilité des médicaments de thérapie génique.

A savoir que le prix du médicament fixé, son potentiel remboursement, et le taux choisi sont conditionnels et non définitifs. C'est-à-dire, qu'ils peuvent faire l'objet de révisions au fil des années passées au regard des résultats obtenus à partir des données de vie réelle recueillies. En effet, celles-ci permettent parfois de lever les doutes quant à la sécurité et l'efficacité du médicament, ou à l'inverse viennent les compromettre.

## Conclusion

Après un demi-siècle de recherches approfondies et prometteuses dans le domaine de la thérapie génique, découverte initialement pour traiter les maladies génétiques, cette thérapie innovante s'est réellement concrétisée depuis 2015 par la mise sur le marché de 14 spécialités pharmaceutiques dont la moitié d'entre elles indiquées en oncologie. L'utilisation de l'immunothérapie à base de cellules CAR-T génétiquement modifiées représente en effet, une avancée thérapeutique majeure en cancérologie.

Ce développement accéléré de ces dernières années s'explique par le progrès de la science mais aussi par le déploiement de diverses mesures de soutien réglementaire et scientifique des autorités compétentes à l'égard des promoteurs et des industriels. En effet, les exigences à respecter tout au long du développement du médicament de thérapie génique sont telles que les autorités compétentes proposent d'accompagner les industriels dans leurs démarches, dans l'objectif ultime de répondre aux besoins médicaux non satisfaits des patients. Ainsi plusieurs outils sont à disposition des promoteurs et des industriels, tels que les différentes « guidelines » spécifiques aux médicaments de thérapie génique pour le suivi de chacune des étapes de développement pré-clinique et clinique, mais également du processus de fabrication, auxquelles peut s'ajouter la procédure d'avis scientifique et d'assistance au protocole par les experts du CAT et du groupe de travail sur la thérapie génique de l'EMA. A également été développé, le programme PRIME pour l'évaluation accélérée des médicaments jugés prioritaires, du fait qu'il n'existe aucune autre option de traitement pour les patients. Par ailleurs, le promoteur peut bénéficier de la désignation orpheline de son médicament en développement, conduisant alors à de nombreux avantages notables tels que la réduction de redevances réglementaires payables à l'EMA. A ce sujet, les PME bénéficient de supports additionnels mis en place à leur égard, tels que des réductions supplémentaires de taxes et d'une assistance administrative et procédurale.

Ainsi les différentes mesures réglementaires prises ces dernières années ont montré leur efficacité et favorisent le développement des médicaments de thérapie génique. Toutefois, ces mesures nécessitent encore d'être ajustées, afin d'atteindre leur objectif premier de mettre à disposition des médicaments de thérapie génique sûrs et efficaces pour les patients.

C'est tout l'objet des révisions en cours de la législation pharmaceutique européenne (Cf. Projet de réforme de la législation pharmaceutique proposé par la Commission européenne et présenté dans son communiqué de presse paru le 26 avril 2023).

A ce sujet, la récente simplification de la mise en place des essais cliniques de médicaments composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés et l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen des essais cliniques en 2022 facilitent leur déroulement et l'évaluation des données cliniques, favorisant ainsi le développement de médicament de thérapie génique sûr et efficace. Notons que le promoteur d'essais cliniques est confronté à des difficultés inhérentes au médicament de thérapie génique, qui d'une part présente des risques potentiels pour le patient, tels que l'immunogénicité et la mutagenèse insertionnelle, et d'autre part présente une efficacité variable selon les individus, dépendant notamment de l'intégration des vecteurs viraux et de l'expression génétique. De plus, les caractéristiques du médicament de thérapie génique impliquent un suivi à long terme en raison de l'incertitude quant à la durabilité potentielle de l'effet et de son innocuité. En outre, l'absence de bras comparateur, et le nombre restreint d'échantillons de patients posent problème dans l'analyse des résultats qui peuvent alors se révéler non significatifs et insuffisamment représentatifs.

Par ailleurs, afin de faciliter l'accès aux traitements innovants par les patients, des régimes dérogatoires sont prévus par la réglementation européenne. D'une part, le règlement (CE) n° 726/2004 a institué l'usage compassionnel d'un médicament à usage humain par le biais d'autorisation temporaire afin que le patient bénéficie d'un accès précoce au médicament d'intérêt thérapeutique majeur. D'autre part, le règlement européen n°1394/2007 relatif aux médicaments de thérapie innovante a introduit une alternative à la procédure d'enregistrement centralisé des MTI afin d'éviter la lourdeur administrative de ce processus qui nécessite entre autres un délai non négligeable d'évaluation scientifique et réglementaire. Dans ce sens, le règlement (CE) n°1394/2007 a instauré l'exemption hospitalière habilitant les Etats membres de l'UE à autoriser l'utilisation de MTI en l'absence d'une AMM européenne, en vue de favoriser leur développement académique et la mise à disposition auprès des patients de médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP).

Ce cadre réglementaire est conçu pour assurer la libre circulation des MTI au sein de l'UE, pour faciliter leur accès au marché de l'UE et pour favoriser la compétitivité des sociétés pharmaceutiques européennes dans ce domaine, tout en garantissant le plus haut niveau de protection de la santé des patients.

Si les industriels et les instances réglementaires et scientifiques ont d'ores et déjà relevé bon nombre de défis, des ajustements et des collaborations restent nécessaires afin d'optimiser l'environnement des thérapies géniques. Il s'agirait notamment de remédier à la problématique de coût, de prix et de remboursement qui sont des paramètres parfois bloquants au détriment du patient. Dans ce sens, l'évaluation médico-économique des médicaments de thérapie innovante tend à s'uniformiser au niveau européen par la création de l'EUnetHTA, en suivant la même volonté d'évaluation scientifique commune déjà en place, du rapport bénéfice/risque du médicament par le CHMP et le CAT, dans le cadre de la procédure réglementaire d'enregistrement centralisé du dossier d'AMM du médicament de thérapie génique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Dahm R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Dev Biol.* 15 févr 2005;278(2):274-88.
2. “Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III” (1944) by Oswald Avery, Colin MacLeod and Maclyn McCarty | The Embryo Project Encyclopedia [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://embryo.asu.edu/pages/studies-chemical-nature-substance-inducing-transformation-pneumococcal-types-induction>
3. Medical Genetics - Édition 6 - By Lynn B. Jorde, PhD, John C. Carey, MD, MPH and Michael J. Bamshad, MD Elsevier Masson Inspection Copies [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <http://educate.elsevier.com/book/details/9780323597371>
4. Définition [Internet]. MHEMO. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/le-diagnostic/le-diagnostic-genotypique/definition/>
5. Cell Biology Promotion [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cellbiol.net/ste/alpHERCEPTIN6images.php>
6. Autosomal recessive: MedlinePlus Medical Encyclopedia [Internet]. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/ency/article/002052.htm>
7. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
8. Drépanocytose - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/drepanocytose.html>
9. EMA. Development of medicines for rare diseases [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/development-medicines-rare-diseases>
10. DGOS. Les maladies rares [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
11. Comment soigne-t-on la drépanocytose ? [Internet]. VIDAL. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/drepanocytose/traitement.html>
12. Une double thérapie génique contre la drépanocytose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/une-double-therapie-genique-contre-la-drepanocytose/>
13. Friedmann T, Roblin R. Gene Therapy for Human Genetic Disease? *Science.* 3 mars 1972;175(4025):949-55.
14. GTCT (FMS19) [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://a873679.fmphost.com/fmi/webd/GTCT>
15. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science.* 20 oct 1995;270(5235):475-80.



16. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet Lond Engl*. 15 févr 2003;361(9357):553-60.
17. EMA. Strimvelis [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>
18. EMA. Roctavian [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roctavian-0>
19. EMA. Zolgensma [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>
20. Thérapie génique · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/>
21. EMA. Kymriah [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
22. EMA. Tecartus [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>
23. EMA. Yescarta [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>
24. EMA. Breyanzi [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>
25. EMA. Carvykti [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>
26. EMA. Abecma [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>
27. AIDS Malignancy Consortium. A Phase I Study of Stem Cell Gene Therapy for HIV Mediated by Lentivector Transduced, Pre-Selected CD34+ Cells [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 déc [cité 31 janv 2023]. Report No.: NCT02797470. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02797470>
28. GenSight Biologics. Long-term Follow-up of ND4 LHON Subjects Treated With GS010 Ocular Gene Therapy in the RESCUE or REVERSE Phase III Clinical Trials (RESTORE) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 juill [cité 30 janv 2023]. Report No.: NCT03406104. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406104>
29. Brain Neurotherapy Bio, Inc. Open-Label Safety Study of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Gene Transfer (AAV2- GDNF) in Parkinson's Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 janv [cité 30 janv 2023]. Report No.: NCT04167540. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04167540>
30. XyloCor Therapeutics, Inc. A Phase 1/2 Trial of Direct Administration of AdVEGF-All6A+, a Replication Deficient Adenovirus Vector Expressing a cDNA/Genomic Hybrid of Human VEGF, to the Ischemic Myocardium of Subjects With Angina Pectoris [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 juill [cité 2 févr 2023]. Report No.: NCT04125732. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04125732>

31. Ma CC, Wang ZL, Xu T, He ZY, Wei YQ. The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019. *Biotechnol Adv.* 2020;40:107502.
32. Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein M, Abedi MR. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *J Gene Med.* mai 2018;20(5):e3015.
33. aron. L'infection Au VIH: Détection Et Investigation [Internet]. SlideServe. 2014 [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.slideserve.com/aron/l-infection-au-vih-d-tection-et-investigation>
34. Lannoy N, Hermans C. Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives. 2017;
35. Tang R, Xu Z. Gene therapy: a double-edged sword with great powers. *Mol Cell Biochem.* nov 2020;474(1-2):73-81.
36. EMA. First oncolytic immunotherapy medicine recommended for approval [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oncolytic-immunotherapy-medicine-recommended-approval>
37. Kariyawasam D, D'Silva A, Howells J, Herbert K, Geelan-Small P, Lin CSY, et al. Motor unit changes in children with symptomatic spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 26 oct 2020;92(1):78-85.
38. Non-Viral Vectors [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.genetherapynet.com/non-viral-vectors.html>
39. EMA. Onpattro [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onpattro>
40. EMA. Spinraza [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>
41. Edition génomique · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/edition-genomique/>
42. E-TALEN, a web tool to design TALEN for genome engineering [Internet]. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.e-talen.org/E-TALEN/>
43. Kim Y, Kweon J, Kim A, Chon JK, Yoo JY, Kim HJ, et al. A library of TAL effector nucleases spanning the human genome. *Nat Biotechnol.* mars 2013;31(3):251-8.
44. EMA. EU/3/19/2210 [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-19-2210>
45. EUR-Lex - 4301854 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/treaty-on-the-functioning-of-the-european-union.html>
46. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. OJ L nov 6, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
47. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404922](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922)

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]. OJ L juin 25, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/fra>
49. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L nov 13, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
50. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance)Text with EEA relevance [Internet]. janv 28, 2022. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/2022-01-28/eng>
51. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L sept 14, 2009. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/120/oj/eng>
52. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. ) [Internet]. OJ L avr 5, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>
53. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products.
54. Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains [Internet]. OJ L mars 31, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/23/oj/fra>
55. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L févr 8, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/17/oj/eng>
56. Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L oct 24, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/86/oj/eng>
57. Les organismes obtenus par mutagenèse constituent des OGM et sont, en principe, soumis aux obligations prévues par la directive sur les OGM.
58. EMA. Scientific requirements for the environmental risk assessment of gene-therapy medicinal products - guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/scientific-requirements-environmental-risk-assessment-gene-therapy-medicinal-products-scientific>

59. Directive 2009/41/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (refonte) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mai 6, 2009. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/41/oj/fra>
60. Le Haut Conseil des biotechnologies officiellement supprimé [Internet]. Actu-Environnement. Actu-environnement; 2021 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.actu-environnement.com/ae/news/haut-conseil-biotechnologies-disparait-38380.php4>
61. Le Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM (CEUCO) [Internet]. enseignementsup-recherche.gouv.fr. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/le-comite-d-expertise-des-utilisations-confinées-d-ogm-ceuco-86413>
62. Les biotechnologies [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-biotechnologies>
63. Article D532-2 - Code de l'environnement - Légifrance [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000024587620](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024587620)
64. GIRCI SOHO | Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer Hospitalier [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.girci-soho.fr/>
65. Décret n° 2021-1905 du 30 décembre 2021 pris en application de l'ordonnance n° 2021-1325 du 13 octobre 2021 réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés présentant un risque nul ou négligeable - Légifrance [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044638030>
66. Actualité - Essais cliniques de médicaments composés d'OGM : nouvelles modalités de dépôt des déclarations d'utilisations confinées - ANSM [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/essais-cliniques-de-medicaments-composes-dogm-nouvelles-modalites-de-depot-des-declarations-dutilisations-confinées>
67. DUO [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://duo.adc.education.fr/duo/connexion.jsp>
68. OGM - Autorisation, déclaration, agrément et registre d'auto-évaluation [Internet]. enseignementsup-recherche.gouv.fr. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/ogm-autorisation-declaration-agrement-et-registre-d-auto-evaluation-86407>
69. manuel-du-hcb-pour-l-utilisation-confin-e-d-organismes-g-n-tiquement-modifi-s-26450.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2023-02/manuel-du-hcb-pour-l-utilisation-confin-e-d-organismes-g-n-tiquement-modifi-s-26450.pdf>
70. Arrêté du 25 janvier 2022 relatif au dossier technique demandé pour les utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés prévu aux articles R. 532-6, R. 532-14, R. 532-26, ainsi qu'au dossier d'évaluation des risques prévu à l'article L. 532-3 du code de l'environnement - Légifrance [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045084588?datePublication=&dateSignature=&i>

nit=true&nature=mVucbw%3D%3D&page=1&query=utilisations+confin%C3%A9s+d%C3%A9claratio  
n&searchField=ALL&tab\_selection=jorf

71. Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Cons... - EUR-Lex [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/high-safety-standards-and-streamlined-procedures-for-eu-clinical-trials.html>

72. Essais cliniques : procédures pour la constitution et le traitement des demandes relevant du règlement européen sur les essais cliniques de médicament - ANSM [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedures-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-relevant-du-reglement-europeen-sur-les-essais-cliniques-de-medicament>

73. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L oct 8, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/fra>

74. atmp\_guidelines\_en\_0.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-10/atmp\\_guidelines\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-10/atmp_guidelines_en_0.pdf)

75. EMA. Clinical trials in small populations - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-trials-small-populations-scientific-guideline>

76. 51400E.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/EP7/DATA/51400E.PDF>

77. EMA. Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/quality-preclinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products-scientific-guideline>

78. EMA. Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/quality-non-clinical-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells>

79. EMA. Potency testing of cell-based immunotherapy medicinal products for the treatment cancer - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/potency-testing-cell-based-immunotherapy-medicinal-products-treatment-cancer-scientific-guideline>

80. EMA. ICH guideline S12 on nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products - Step 2b Scientific [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-s12-nonclinical-biodistribution-considerations-gene-therapy-products-step-2b>

81. EMA. Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/non-clinical-studies-required-first-clinical-use-gene-therapy-medicinal-products-scientific>

82. EMA. Management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/management-clinical-risks-deriving-insertional-mutagenesis-scientific-guideline>
83. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, Picard C, Wang GP, Berry CC, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 22 juill 2010;363(4):355-64.
84. Gaspar HB, Cooray S, Gilmour KC, Parsley KL, Adams S, Howe SJ, et al. Long-term persistence of a polyclonal T cell repertoire after gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *Sci Transl Med*. 24 août 2011;3(97):97ra79.
85. Seymour LW, Thrasher AJ. Gene therapy matures in the clinic. *Nat Biotechnol*. juill 2012;30(7):588-93.
86. Witzel MG, Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, Albert MH, Schwarzer A, et al. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy For Wiskott- Aldrich Syndrome. *Blood*. 15 nov 2013;122(21):718.
87. Stein S, Ott MG, Schultze-Strasser S, Jauch A, Burwinkel B, Kinner A, et al. Genomic instability and myelodysplasia with monosomy 7 consequent to EVI1 activation after gene therapy for chronic granulomatous disease. *Nat Med*. févr 2010;16(2):198-204.
88. Aiuti A, Bacchetta R, Seger R, Villa A, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy for primary immunodeficiencies: Part 2. *Curr Opin Immunol*. oct 2012;24(5):585-91.
89. EMA. Non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/non-clinical-testing-inadvertent-germline-transmission-gene-transfer-vectors-scientific-guideline>
90. EMA. ICH Considerations: general principles to address the risk of inadvertent germline integration gene therapy vectors - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-considerations-general-principles-address-risk-inadvertent-germline-integration-gene-therapy>
91. What is Gene Therapy [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.genetherapynet.com/what-is-gene-therapy.html>
92. EMA. Design modifications of gene therapy medicinal products during development - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/design-modifications-gene-therapy-medicinal-products-during-development-scientific-guideline>
93. Tavridou A, Rogers D, Bonelli M, Schiel A, Hidalgo-Simon A. Towards a better use of scientific advice for developers of advanced therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(6):2459-64.
94. EMA. Questions and answers on comparability considerations for advanced therapy medicinal products (ATMP) - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/questions-answers-comparability-considerations-advanced-therapy-medicinal-products-atmp-scientific>
95. Règlement (CE) n o 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage

humain et de médicaments vétérinaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L nov 24, 2008. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj/fra>

96. Questions and answers on the principles of GMP for the manufacturing of starting materials of biological origin used to transfer genetic material for the manufacturing of ATMPs.

97. Introduction [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://picscheme.org/en/about>

98. News [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://picscheme.org/en/news/revision-of-pics-gmp-guide-pe-009-15>

99. 4590.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://picscheme.org/docview/4590>

100. PIC/S updates GMPs for ATMPs, biological substances [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/4/pics-updates-gmps-for-atmps-biological-substances>

101. EMA. Advanced therapy classification [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification>

102. EMA. Certification procedures for micro-, small- and medium-sized enterprises (SMEs) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/advanced-therapy-development/certification-procedures-micro-small-medium-sized-enterprises-smes>

103. Research P. Regulatory Oversight on Gene Therapy in the U.S. and EU > Premier Research [Internet]. Premier Research. 2019 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://premier-research.com/blog-regulatory-gene-therapy/>

104. EMA. Scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification/scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products>

105. EMA. Gene Therapy Working Party [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/node/4853>

106. EMA. Scientific Advice Working Party [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/scientific-advice-working-party>

107. EMA. Innovation in medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines>

108. strengthening-training-academia-regulatory-science-stars-overview\_en.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/strengthening-training-academia-regulatory-science-stars-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/strengthening-training-academia-regulatory-science-stars-overview_en.pdf)

109. EMA. PRIME: priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
110. prime-5-years-experience\_en.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-5-years-experience\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-5-years-experience_en.pdf)
111. Trias E, Juan M, Urbano-Ispizua A, Calvo G. The hospital exemption pathway for the approval of advanced therapy medicinal products: an underused opportunity? The case of the CAR-T ARI-0001. Bone Marrow Transplant. févr 2022;57(2):156-9.
112. EMA. Toolbox guidance on scientific elements and regulatory tools to support quality data packages for PRIME certain marketing authorisation applications targeting an unmet medical need - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/toolbox-guidance-scientific-elements-regulatory-tools-support-quality-data-packages-prime-certain>
113. EMA. EMA pilot offers enhanced support to academic and non-profit developers of advanced therapy medicinal products [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-pilot-offers-enhanced-support-academic-non-profit-developers-advanced-therapy-medicinal-products>
114. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conse... - EUR-Lex [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/medicines-for-rare-diseases-orphan-drugs.html>
115. Domicile · IRIS [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://iris.ema.europa.eu/>
116. Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, du 27 avril 2000, établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique» [Internet]. OJ L avr 27, 2000. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/847/oj/fra>
117. Procedural advice for post-orphan medicinal product designation activities.
118. EMA. Paediatric investigation plans [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>
119. Règlement (CE) n o 1901/2006 du Parlement européen et du Con... - EUR-Lex [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/medicinal-products-for-paediatric-use.html>
120. EMA. Orphan designation: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
121. annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2022\_en.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2022_en.pdf)
122. RESERVES IUTD. Orphanet: Recherche d'un médicament orphelin [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/consor/cgi->



bin/Drugs\_Search.php?lng=FR&data\_id=116772&search=Drugs\_Search\_Simple&data\_type=Status&Typ=Med

123. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=334011>

124. Site officiel du PCI : ICH [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ctd>

125. guideline-core-smpc-labelling-package-leaflet-advanced-therapy-medicinal-products-atmps-containing\_en.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-labelling-package-leaflet-advanced-therapy-medicinal-products-atmps-containing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-labelling-package-leaflet-advanced-therapy-medicinal-products-atmps-containing_en.pdf)

126. EMA. Marketing-authorisation procedures for advanced-therapy medicinal products [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/marketing-authorisation-procedures-advanced-therapy-medicinal-products>

127. EMA. CAT: Agendas, minutes and reports [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/cat/cat-agendas-minutes-reports>

128. EMA. Accelerated assessment [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>

129. dp\_admin. Patient involvement in EMA regulatory committees [Internet]. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/patient-involvement-in-ema-regulatory-committees/>

130. EMA. Exceptional circumstances [Internet]. European Medicines Agency. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/exceptional-circumstances>

131. EMA. Upstaza [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/upstaza>

132. LOI n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (1). 2020-1576 déc 14, 2020.

133. Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. 2021-869 juin 30, 2021.

134. LUXTURNA : première thérapie génique dans la dystrophie rétinienne héréditaire associée au gène RPE65 [Internet]. VIDAL. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23409-luxturna-premiere-therapie-genique-dans-la-dystrophie-retinienne-hereditaire-associee-au-gene-rpe65.html>

135. ATU/RTU - Zolgensma [Internet]. ANSM. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/zolgensma-2-x-1013-genomes-de-vecteur-ml-solution-pour-perfusion>

136. ATU/RTU - Abecma [Internet]. ANSM. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/abecma-260-500-x-106-cellules-dispersion-pour-perfusion>
137. Décision n° 2021.0228/DC/SEM du 26 octobre 2021 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LIBMELDYL [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3295371/fr/decision-n-2021-0228/dc/sem-du-26-octobre-2021-de-la-presidente-de-la-haute-autorite-de-sante-prise-au-nom-du-college-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-libmeldyl](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295371/fr/decision-n-2021-0228/dc/sem-du-26-octobre-2021-de-la-presidente-de-la-haute-autorite-de-sante-prise-au-nom-du-college-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-libmeldyl)
138. KYMRIAH (tisagenlecleucel) - lymphome folliculaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3348719/fr/kymriah-tisagenlecleucel-lymphome-folliculaire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3348719/fr/kymriah-tisagenlecleucel-lymphome-folliculaire)
139. CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) - Myélome multiple [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3348751/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucel-myelome-multiple](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3348751/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucel-myelome-multiple)
140. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel)) - LDGCB [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3368313/fr/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel-liso-cel-ldgcb](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3368313/fr/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel-liso-cel-ldgcb)
141. TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) - Leucémie aiguë lymphoblastique B [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3403423/fr/tecartus-brexucabtagene-autoleucel-leucemie-aigue-lymphoblastique-b](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3403423/fr/tecartus-brexucabtagene-autoleucel-leucemie-aigue-lymphoblastique-b)
142. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628485](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485)
143. LOI n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques (1). 2011-302 mars 22, 2011.
144. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). 2016-41 janv 26, 2016.
145. Arrêté du 4 février 2013 fixant le contenu des demandes d'autorisation initiale, de renouvellement d'autorisation ou de modification d'autorisation des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement et des établissements ou organismes qui préparent ces produits - Légifrance [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027062323/>
146. Closson-Carella V. Définition du champ des médicaments de thérapie innovante (MTI).
147. Article L4211-9-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043896333](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043896333)
148. Arrêté du 19 mai 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043519089>

149. Arrêté du 24 novembre 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement des enfants atteints de leucodystrophie métachromatique à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044447384>
150. Arrêté du 4 août 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement de la dystrophie rétinienne héréditaire à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043909980>
151. Bonnes pratiques de pharmacovigilance [Internet]. ANSM. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
152. draft-guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision\_en.pdf [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision_en.pdf)
153. EMA. Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/follow-patients-administered-gene-therapy-medicinal-products-scientific-guideline>
154. EMA. List of medicines under additional monitoring [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
155. EMA. Zynteglo [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>
156. Principe de précaution sur la thérapie génique - actualités [Internet]. Pharmaceutiques. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://pharmaceutiques.com/actualites/en-vue/principe-de-precaution-sur-la-therapie-genique/>
157. EMA. Glybera [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>
158. SANTE - The EU Regulation on Health Technology Assessment: investing in the healthcare of the future [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/newsroom/sante/items/724461/en>
159. GLYBERA (alipogène tiparovec), thérapie génique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2579395/fr/glybera-alipogene-tiparovec-therapie-genique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2579395/fr/glybera-alipogene-tiparovec-therapie-genique)
160. Morrison C. \$1-million price tag set for Glybera gene therapy. *Nat Biotechnol.* mars 2015;33(3):217-8.
161. Overbeeke E, Michelsen S, Stevens H, Trusheim M, Huys I, Simoens S. Market access of gene therapies across Europe, USA, and Canada: challenges, trends, and solutions. *Drug Discov Today.* 1 nov 2020;26.

---

Nom – Prénoms : Latrobe – Blandine, Marie, Caroline

Titre de la thèse : Les défis de la mise sur le marché d'un médicament de thérapie génique

---

#### Résumé de la thèse :

L'émergence de la thérapie génique s'est concrétisée depuis l'entrée en vigueur du règlement européen n°1394/2007 relatif aux médicaments de thérapie innovante, en vue de répondre aux besoins médicaux non satisfaits des patients. S'en est suivi, le déploiement de diverses mesures de soutiens réglementaire et scientifique des autorités compétentes à l'égard des laboratoires pharmaceutiques afin de favoriser le développement de médicaments de thérapie génique dans le strict respect des exigences légales. Leur mécanisme d'action repose sur l'introduction de matériel génétique dans les cellules du patient atteint de maladie rare et grave. La complexité de cette stratégie thérapeutique suscite des challenges à affronter pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Les industriels et les instances réglementaires ont d'ores et déjà relevé bon nombre de défis par la mise sur le marché européen de 14 spécialités de thérapie génique, dont la moitié représente une avancée thérapeutique majeure en oncologie. Cependant, des ajustements et des collaborations restent nécessaires afin d'optimiser l'environnement des thérapies géniques et l'évaluation de la balance bénéfice/risque.

---

#### MOTS CLÉS :

THÉRAPIE GÉNIQUE – RÈGLEMENT EUROPÉEN – DÉVELOPPEMENT – DÉFIS -  
BALANCE BÉNÉFICE/RISQUE - MISE SUR LE MARCHÉ

---

#### JURY

**Président :** Monsieur Marc-Antoine Bazin, Maître de conférences de chimie organique et thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Assesseurs :** Monsieur Jean-Michel Robert, Directeur de thèse, Professeur de chimie organique et thérapeutique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Madame le Docteur Leslie Gorge, Pharmacien industriel, Paris

Madame le Docteur Charlotte Lemaire, Pharmacien industriel, Paris