

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2142

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
par

RUIZ AUDREY-CLAIRE

MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE : ETAT DES LIEUX EN 2023

*7 décembre 2023*

Directeur de thèse : Taboulet Florence

## JURY

Présidente : Couderc Bettina  
1er assesseur : Juillard-Condât Blandine  
2ème assesseur : Mahalatchimy Aurélie

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 20 février 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

<b>Hospitolo-Universitaires</b>		<b>Universitaires</b>	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. PARINI A.	Physiologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique	Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie Immunologie
Mme COLACIOS C. (*)	Parasitologie
Mme COSTE A. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DERAËVE C. (*)	Physiologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Chimie Pharmaceutique
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Toxicologie
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Pharmacognosie
Mme GADEA A.	Chimie Pharmaceutique
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Pharmacologie
Mme JOUANJUS E.	Biochimie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Physiologie
Mme LEFEVRE L.	Pharmacognosie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Toxicologie
M. LE NAOUR A.	Biochimie
M. LEMARIE A.	Pharmacognosie
M. MARTI G.	Biochimie
Mme MONFERRAN S	Microbiologie
M. PILLOUX L.	Physiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Chimie Pharmaceutique
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Analytique
M. SUDOR J. (*)	Hématologie
Mme TERRISSE A-D.	Pharmacie Galénique
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacognosie Mathématiques
Mme VANSTEELANDT M.	
Mme WHITE-KONING M. (*)	

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitolo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

# REMERCIEMENTS

**A Madame le professeur Florence Taboulet**

**Professeur de Droit et Economie de la santé à l'Université Paul Sabatier Toulouse**

III.

Vous m'avez fait confiance et vous m'avez offert l'opportunité de parler de ce sujet captivant des médicaments de thérapies innovantes. Vos enseignements tout au long de ces années d'études m'ont permis de connaître l'étendue de mes devoirs professionnels. Merci, pour votre accompagnement, votre soutien et nos discussions constructives. Soyez assurée de ma plus sincère reconnaissance ainsi que de mon profond respect devant vos qualités professionnelles et humaines.

**A Madame Bettina Couderc**

**Professeur de biologie moléculaire et biotechnologies à l'Université Paul Sabatier  
Toulouse III**

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de ce jury. Vous m'avez fait aimer les biotechnologies. Je suis reconnaissante pour vos enseignements et vos qualités humaines.

**A Madame Blandine Juillard-Condât**

**Pharmacien, maître de conférences en droit et économie de la santé à l'Université  
Toulouse III, praticien hospitalier CHU Toulouse**

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail. Votre pédagogie et votre bienveillance m'ont réellement marqué. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

**A Madame Aurélie Mahalatchimy**

**Chargé de recherche au CNRS**

Vos travaux sur les thérapies innovantes m'ont décidé à traiter de ce sujet plus que passionnant. Merci de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.

**A ma petite famille**, pilier de ma vie.

**Mamita**, tu es pour beaucoup dans l'aboutissement de mon parcours. Les mots ne sauraient décrire toute la gratitude que j'ai envers toi. Tu n'as cessé de me pousser à ne rien abandonner. Ta bienveillance, ta sagesse et ta persévérance sont des modèles pour la jeune femme que je suis. Merci pour l'amour inconditionnel que tu continues de m'offrir. Mon cœur est si reconnaissant d'avoir eu une mère comme toi.

**Papa** chéri, merci pour ton amour qui a nourri en moi une force. Merci pour ta simplicité, pour ta tendresse et ton soutien.

**Esthercita**, *ma sœur et ma meilleure amie*. Je te suis reconnaissante d'avoir été là quand le doute s'emparait de moi et d'avoir toujours cru en moi. Merci pour tes conseils avisés, ta générosité de cœur et grandeur d'âme.

**Pierre-Henri**, *my brother*, mon acolyte depuis le plus jeune âge. Merci d'avoir égayé mes journées lorsqu'elles étaient bien ternes, et de garder une place pour moi dans ton emploi du temps de ministre. Je suis si fière de l'homme que tu deviens.

**A mes amis**, mes compagnons depuis les bancs de la fac.

Ma première belle rencontre, ce fut avec toi **Laura**. Te demander de réaliser ce premier TP de chimie a été l'une des meilleures décisions que j'ai prise lors de ces études. Tu as rendu ces premières années d'études si agréables. Je t'ai ensuite rencontré, **Alex**. Qui aurait pu croire que ce jeune garçon aux capacités intellectuelles déconcertantes devienne un si bon ami ? Ta bonne humeur a été un cadeau ces années durant.

Je mentionnerai ce dernier binôme et non des moindres, avec qui j'ai eu le plaisir de partager de nombreux TP : **Camille et Adeline**. D'abord intimidantes, par leur vitesse d'exécution, elles se sont révélées être une source de bonne humeur à l'ensemble du groupe que nous formions. **Camille**, *mon éléphant*, nos échanges cœur à cœur m'ont beaucoup apporté et ta sincérité m'a énormément touché. Mes années d'amitié avec toi me sont très chères. **Adeline**, *ma voisine*, ta présence lors de cette quatrième année m'a été d'une aide si précieuse. Je n'oublie pas la bienveillance dont tu as fait preuve et qui te caractérise si bien.

A vous quatre, vous avez rendu toutes ces années plus belles et plus enrichissantes humainement. Votre amitié m'est très chère, au plaisir de poursuivre cette belle aventure ensemble !

**A mes anciens collègues** du CREA-ORS.

Je ne saurais être plus reconnaissante d'avoir eu des collègues tels que vous. Merci de m'avoir accompagné dans ce premier vrai travail, et pour votre gentillesse.

A **Sylvie**, pour m'avoir accompagné lors de mon master 2 et pour son aide. Tu m'as beaucoup inculqué et formé !

A **Nathalie**, la meilleure voisine de bureau. Merci de m'avoir soutenu dans mes moments de questionnements. Ta générosité et ta gentillesse m'ont beaucoup touché.

A **Christel**, la meilleure des assistantes de direction. Je te remercie pour ton soutien et ta bonne humeur. Tu as été un de mes repères et ton aide m'a été si précieuse. Quelle chance de pouvoir créer des liens d'amitié avec de si belles personnes !

Comment ne pas remercier le reste de l'équipe pour leur aide, leurs conseils et la bonne ambiance. Merci à **Myriam** pour nos pauses sportives, à **Adeline** pour nos pauses sucrées, à **Thomas** pour les pauses café, à **Meryl** pour les apéros, à **Audrey** pour son sens de l'humour et à **Claire** pour sa bonne humeur ! Enfin, les garçons, **Etienne**, **Thibault** et **Alexandre**. J'ai apprécié chacune des conversations que j'ai pu avoir avec vous. Merci pour votre gentillesse.

Pour conclure mes remerciements, je ne peux que te remercier pour ton amour, ton accompagnement et ta miséricorde. Mon **Seigneur** et **Sauveur**.

*« Que chacun de vous, au lieu de considérer ses propres intérêts,  
considère aussi ceux des autres »*

Paul de Sartre

# GLOSSAIRE

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
AAV	Virus AdénoAssocié
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMM	Autorisation De Mise Sur Le Marche
ANC	Autorités Nationales Compétentes
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
ARM	<i>Alliance for Regenerative Medicine</i> ou Alliance pour la médecine régénérative
ASC	Cellules Souches Adipeuses
ASMR	Amélioration Du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCMA	Antigène de maturation des cellules B
BI	Brochure Investigateur
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
BPSGR	Bonnes Pratiques de Suivi et de Gestion des Risques
BPV	Bonnes Pratiques de pharmacovigilance
CAR T	<i>Chimeric Antigen Receptor T</i> ou Recepteur atigénique chimérique équipé sur des lymphocytes T
CAT	Comité pour les thérapies innovantes
CE	Commission européenne
CEE	Communauté Économique Européenne
CEESP	Commission d'Evaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique Des Produits De Santé
CEUCO	Comité d'Expertise des Utilisations Confinées d'OGM
CHMP	Comité Des Médicaments A Usage Humain
CNIL	Commission Nationale De l'Informatique Et Des Libertés
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ou Comité des médicaments orphelins
COVID	Coronavirus Infectious Disease
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRISPR-CAS9	Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats Associated Protein 9
CSE	Cellules Souches Embryonnaires
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSL	Cellules Souches Limbiques
CSM	Cellules Souches Mésenchymateuses
CSP	Code la Santé Publique
CSPH	Cellules Souches et Progénitrices Hématopoïétiques
CTD	<i>Common Technical Documentation</i> ou Document technique commun
CTIS	<i>Clinical Trial Implementation System</i> ou Système d'information des essais cliniques



CTMP	<i>Cell Therapy Medicinal Product</i> ou Médicament de thérapie cellulaire
DCSL	Déficit en Cellules Souches Limbiques
DDPS	Dossier Principal du Système de Pharmacovigilance
DEH	Dose Équivalente Humaine
DIC	Demandes d'Informations Complémentaires
EAMS	<i>Early Access Medicines Scheme</i> ou Programme d'accès compassionnel du Royaume-Uni
EBV	Virus d'Epstein Barr
EEE	Espace Économique Européen
EMA	<i>European Medicines Agency</i> ou Agence européenne des médicaments
EMC	Etat membre concerné
EMR	Etat membre référence
ETS	Évaluations des Technologies de Santé
EU-CTD	<i>European Union Clinical Trial Directive 2001/20/EC</i> ou Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques de l'Union européenne
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trial Regulation 536/2014/EC</i> ou Règlement 536/2014/CE sur les essais cliniques de l'Union européenne
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> ou Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
GIO	Guichet Innovation et Orientation
GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> ou Facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages
GMH	Groupe Homogène de Maladie
GTMP	<i>Gene Therapy Medicinal Product</i> ou Médicaments de thérapie génique
GVH	Maladie greffon contre hôte
HAS	Haute Autorité de Santé
HE	Exemption Hospitalière
ICH	<i>International Committee for Harmonization</i> ou Conseil international d'harmonisation
ICRS	<i>International Cartilage Regeneration &amp; Joint Preservation Society</i> ou Société internationale de réparation du cartilage et de préservation commune
Inserm	Institut National De La Santé Et De La Recherche Médicale
IPS	<i>Induced Pluripotent Stem Cells</i> ou Souches Pluripotentes Induites
ITF	<i>Innovation Task force</i> ou Cellule chargée de l'innovation
ITR	Index Thérapeutique Relatif
ITT	Intention de traiter
JOFR	Journal Officiel de la République Française
LAL	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LPPR	Liste de Produits et de Prestations Remboursables
MABEL	<i>Minimum Anticipated Biological Effect Level</i> ou Niveau minimum d'effet biologique anticipé)
MACI	<i>Autologues Cultured Chondrocytes On Porcine Collagen Membrane</i> ou Chondrocytes en culture autologues caractérisés appliqués sur matrice
MEA	<i>Managed Entry Agreements</i> ou Accords d'entrée gérés
MRSD	<i>Maximum Recommended Starting Dose</i> ou Dose initiale maximale recommandée
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
MTI-PP	Médicament De Thérapie Innovante Préparé Ponctuellement

NHS	<i>National Health Service</i> ou Système de santé national
NICE	<i>National Institute For Health And Care Excellence</i> ou Institut national pour l'excellence en santé et en soins
NOAEL	<i>Non Observed Adverse Effect Level</i> ou Dose sans effet nocif observable
OGM	Organisme Génétiquement Modifié
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P&R	Prix et Remboursement
PAES	<i>Post-authorisation efficacy studies</i> ou Etudes d'efficacité post-commercialisation
PASS	<i>Post-authorisation safety studies</i> ou Etudes de sécurité post-commercialisation
PDCO	<i>Paediatric Committee</i> ou Comité pédiatrique
PECT	Prise En Charge Temporaire
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PMDA	<i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i> ou Agence des Produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux
PME	Petites et Moyennes Entreprises
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> ou Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RGPD	Règlement général sur la protection des données
RIPH	Recherches Impliquant la Personne Humaine
RMP	<i>Risk Management Plan</i> ou Plan de gestion des risques
RTU	Recommandations Temporaires d'Utilisation
RWD	<i>Real-World Data</i> ou Données de vie réelle
SEM	Service d'Evaluation des Médicaments
SMA	<i>Spinal Muscular Atrophy</i> ou Amyotrophie spinale proximale
SMR	Service Medical Rendu
SOC	<i>Standard Of Care</i> ou Traitement de référence
SQP	Système de Qualité Pharmaceutique
SWAP	<i>Scientific Advice Working Party</i> ou Groupe de travail sur les avis scientifiques
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

# SOMMAIRE

Introduction .....	15
Première partie : L'encadrement européen des MTI .....	30
Chapitre I : Cadre réglementaire .....	30
Section I : Évolutions réglementaires .....	30
A. Définitions .....	30
B. Classification .....	36
Section II : Comparaison aux autres pays .....	41
Section III : Le Comité des médicaments de thérapie innovante .....	43
A. Classification .....	44
B. Certification de la qualité et des données non cliniques .....	44
C. Projet d'avis d'autorisation de mise sur le marché .....	48
D. Avis scientifiques .....	50
E. Innovation task force .....	50
F. Guidelines .....	51
Chapitre II : Processus de développement .....	52
Section I : Panorama de la Recherche et Développement en Europe .....	53
Section II : Mesures incitatives règlementaires .....	58
Section III : Circuit du médicament .....	59
A. Recherche préclinique .....	60
B. Recherche clinique .....	66
C. Production et distribution .....	84
Section IV : Accès du médicament au marché européen .....	89
A. Autorisation de mise sur le marché .....	89
B. Facilitation de l'accès au marché .....	93
C. Voies alternatives .....	105
Section V : Médicaments autorisés sur le marché européen .....	111
Section VI : Post-commercialisation .....	113
A. Surveillance .....	113
B. Processus d'évaluation des prix et du remboursement .....	119
Chapitre III : Analyse synthétique des médicaments .....	126
Section I : MTI retirés du marché européen .....	126
Section II : Caractéristiques des MTI ayant obtenu une AMM européenne .....	127
Deuxième partie : Les MTI commercialisés en France .....	139
Chapitre I : Cadre réglementaire .....	139

Section I : Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement.....	139
A. Procédure d'évaluation .....	140
B. Nouvelles dispositions réglementaires .....	141
C. Production de MTI-PP.....	142
Section II : Essais cliniques en France .....	145
Section III : Accélération de mise sur le marché .....	150
A. Réforme de l'accès précoce et compassionnel.....	150
B. Accès direct.....	156
C. Procédure d'inscription anticipée .....	157
D. Procédure d'inscription accélérée.....	158
Section IV : Prise en charge et fixation du prix en France.....	159
A. Évaluation médico-économique.....	160
B. Fixation des prix.....	162
C. Evaluation des technologies de santé de 2025.....	171
Section V : MTI évalués en France .....	171
Section VI : Fabrication française .....	176
Section VII : Risques pour l'environnement .....	177
Chapitre II : Analyse spécifique des MTI .....	179
Section I : Médicaments de thérapie génique .....	179
A. Cancérologie .....	179
B. Neurologie .....	182
C. Hématologie.....	184
D. Autres.....	185
Section II : Médicaments de thérapie cellulaire somatique.....	187
Section III : Médicaments d'ingénierie tissulaire .....	188
Conclusion .....	203
Bibliographie.....	218
Annexes .....	232

# LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Classification des médicaments biologiques</i> .....	16
<i>Figure 2: Médicaments de thérapie innovante ayant obtenu l'AMM entre 2009 et 2023</i> .....	26
<i>Figure 3: Chronologie des publications des guidelines et des textes de loi relatifs aux thérapies géniques et cellulaires en Europe, Amérique du Nord et Japon</i> .....	41
<i>Figure 4: Chronologie de la procédure de certification de la qualité et des données non cliniques pour les PME développant des médicaments de thérapie innovante</i> .....	47
<i>Figure 5: Nombre d'autorisations de mise sur le marché de MTI par année</i> .....	49
<i>Figure 6: Étapes d'avancement de la recherche des médicaments de thérapie innovante</i> .....	52
<i>Figure 7: Essais cliniques de MTI en cours fin juin 2022 par région et par phase</i> .....	54
<i>Figure 8: Nombre d'essais cliniques en cours fin juin 2022 en Europe par promoteur et par phase</i> .....	55
<i>Figure 9: Risque perçu et investissement en biotechnologie selon les stades de développement pré-clinique et clinique</i> .....	56
<i>Figure 10: Illustration conceptuelle de la valeur et des coûts du médicament de thérapie innovante dans le temps</i> .....	56
<i>Figure 11 : Parts d'essais cliniques des maladies rares et maladies à forte prévalence selon le type d'investisseur (industriels ou académiques/publics) et selon la phase (1, 2 ou 3) à l'échelle mondiale</i> .....	57
<i>Figure 12: Circuit classique d'un médicament depuis son développement jusqu'à sa commercialisation</i> .....	60
<i>Figure 13: Procédure initiale de demande d'essai clinique à mener dans l'Union européenne (qu'ils soient mononational ou multinational)</i> .....	68
<i>Figure 14: Voies d'autorisation de mise sur le marché pour le médicament de thérapie innovante</i> .....	90
<i>Figure 15: Évaluation accélérée d'accès au marché</i> .....	97
<i>Figure 16: Vue d'ensemble de l'évaluation d'un médicament par l'Agence européenne des médicaments</i> .....	99
<i>Figure 17: : Parts des décisions d'éligibilité au programme PRIME adoptées jusqu'en juin 2023</i> .....	101
<i>Figure 18: Temps moyen d'évaluation (temps actif et clock stop) des MTI ayant bénéficié du programme PRIME et des nouveaux médicaments en 2020</i> .....	102
<i>Figure 19: Nombre de MTI-PP autorisés en France par année et par type d'établissement</i> .....	143
<i>Figure 20: Processus d'évaluation en France selon l'ancien modèle (loi Jardé) et le nouveau (EU-CTR)</i> .....	146
<i>Figure 21: Accès au marché en France pour un médicament de thérapie innovante</i> .....	159
<i>Figure 22: Modalités de paiements du forfait de thérapie innovante</i> .....	169

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Caractérisation des différents types de médicaments de thérapie innovante.....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau 2:Différences entre les médicaments de thérapie innovante et les médicaments classiques .....</i>	<i>28</i>
<i>Tableau 3: Classification des MTI d'après la Directive Européenne 2009/120/CE .....</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 4: Caractéristiques des cellules et tissus issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire selon le Règlement (CE) n°1394/2007 .....</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 5:Distinctions entre modifications substantielles et non substantielles selon le règlement 1394/2007/CE .....</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 6: Caractéristiques réglementaires des médicaments de thérapie innovante, ceux préparés ponctuellement, et les médicaments conventionnels.....</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 7: Programmes mis en place en Europe pour faciliter l'accès au marché.....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau 8: Critères d'octroi de la mention de médicament orphelin. ....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau 9:Distinctions sur la similitude entre MTI à base de cellules et GTMP.....</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 10: Liste des médicaments de thérapie innovante autorisés à ce jour par l'Agence européenne des médicaments. ....</i>	<i>112</i>
<i>Tableau 11: Analyse synthétique des MTI ayant obtenu une AMM jusqu'en mai 2023.....</i>	<i>128</i>
<i>Tableau 12:Accès dérogatoires exceptionnels des médicaments de thérapie innovante en juin 2023.....</i>	<i>156</i>
<i>Tableau 13: Caractérisation des produits de santé en fonction des scores d'ASMR. ....</i>	<i>163</i>
<i>Tableau 14: Condition de prescription, de délivrance, de prise en charge et de prix des MTI en France .....</i>	<i>173</i>
<i>Tableau 15: Caractéristiques pharmacologiques des MTI ayant une AMM valide .....</i>	<i>190</i>

## LISTE DES ANNEXES

<i>Annexe 1: Données temporelles des MTI ayant obtenu une AMM. ....</i>	<i>233</i>
<i>Annexe 2: Caractéristiques pharmacologiques des MTI dont l'AMM n'est plus valide.....</i>	<i>235</i>

## INTRODUCTION

Depuis leur apparition à la fin du XX<sup>e</sup> siècle, les médicaments de thérapie innovante (MTI) connaissent un véritable essor sur le marché pharmaceutique mondial. Dans un contexte dans lequel la prévalence mondiale des maladies chroniques, cardiovasculaires, héréditaires ou encore le cancer augmentent, les espoirs se placent sur une médecine de pointe portée par les médicaments de biotechnologie. Un nouvel élan scientifique et thérapeutique a contribué au développement de ces nouveaux produits qui viennent combler les attentes des patients, des professionnels de santé, mais aussi des institutions sanitaires. Ces produits sont pourvoyeurs d'un espoir pour les patients atteints de pathologies dont la prise en charge thérapeutique ne propose que peu de solution, voire dans certains cas aucune issue thérapeutique. Les avancées biotechnologiques ont permis d'asseoir les MTI dans le paysage de la médecine du XXI<sup>e</sup> siècle et ne cessent de proposer depuis des produits aux mécanismes d'actions originaux.

Les médicaments de thérapie innovante appartiennent à la grande famille des médicaments biologiques (figure 1). L'article L.5121-1-14 du Code de la santé publique (CSP) définit un médicament biologique 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 physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* ». En d'autres termes, le biomédicament correspond à l'ensemble des thérapeutiques dont le principe actif est extrait ou produit à partir d'un organisme vivant (micro-organismes, cellules animales, végétales ou humaines).

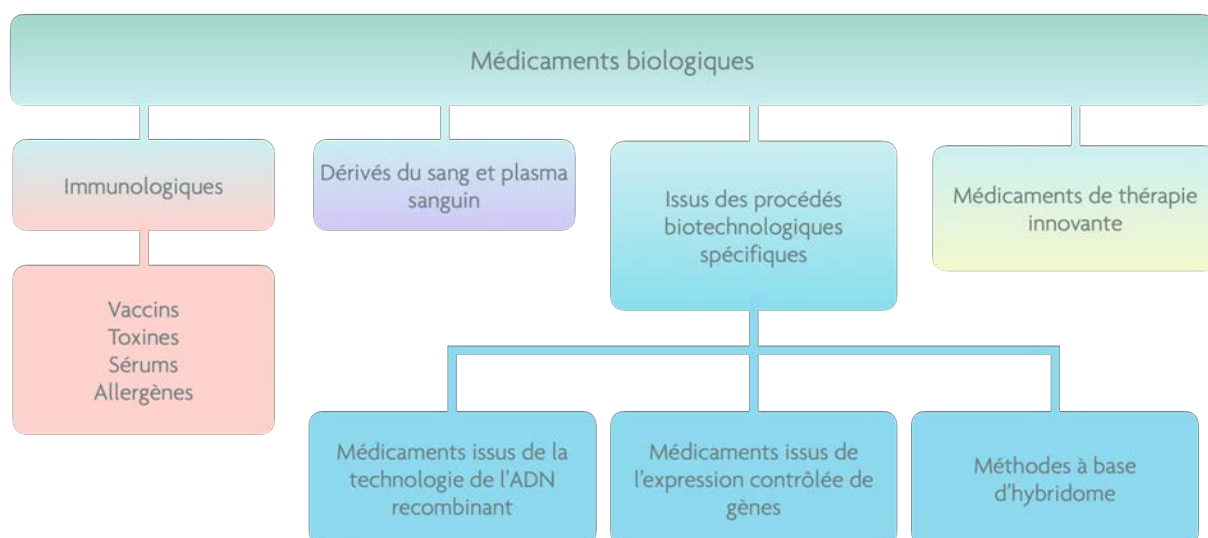


Figure 1: Classification des médicaments biologiques.

Plusieurs types de produits pharmaceutiques sont inclus dans cette grande famille comme les produits immunologiques dont les vaccins, les dérivés du sang et du plasma humain, à savoir les immunoglobulines et l'albumine, et les biomédicaments. Ce dernier type se subdivise en deux groupes, les anticorps monoclonaux et les médicaments de thérapie innovante dont la substance active est une substance biologique modifiée au moyen de la biotechnologie. La particularité des produits de thérapie innovante est d'être fabriquée à base de gènes, cellules et tissus d'origine humaine ou animale<sup>1</sup>.

Bien qu'aujourd'hui ces médicaments révolutionnent le marché pharmaceutique, leur concept n'est néanmoins pas inédit. Le vivant, qu'il soit d'origine végétale, animale ou encore humaine, a en réalité déjà utilisé bien avant le XXI<sup>ème</sup> siècle pour guérir l'être humain comme le prouvent les exemples des premières transplantations et de greffes. L'histoire des biotechnologies du vivant débute réellement en Europe au XVI<sup>ème</sup> siècle lorsque Gaspare Tagliacozzi réalisa des greffes de peau totale à partir de lambeaux brachio-céphaliques. Bien plus tard, la première greffe de peau par Jacques-Louis Reverdin vit le jour en 1869 et la première greffe de cornée au début des années 2000 par Edouard Conrad (1).

La thérapie génique s'est fait connaître par la découverte du bactériologue Frederick Griffith, qui en 1928 a décrit la transformation d'un type de pneumocoque non virulent en un type virulent (2), permettant par la suite à d'autres chercheurs, Avery et McCarty de

<sup>1</sup> Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 136, 30.4.2004, p. 34–57).



démontrer la responsabilité de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dans cette transformation (3). La découverte de la transduction et du transfert de traits héréditaires entre souches bactériennes expliquait déjà le principe de résistance bactérienne. Une décennie après la découverte du transfert génétique entre bactéries, Howard Temin mettait en évidence l'hérédité des mutations génétiques spécifiques suite à une infection virale (4). Ces découvertes ont véritablement été destinées à devenir des traitements pour les patients en 1968. Lors du premier essai de thérapie génique humaine directe, un virus du papillome de Shope de type *sauvagea* a servi de vecteur dans le but d'introduire le gène de l'arginase chez deux filles souffrant d'un trouble du cycle de l'urée. Sans succès, il faudra attendre 1990 pour que Michael R. Blaese utilise un gène thérapeutique dirigé par les lymphocytes T chez des patients atteints d'un déficit en adénosine désaminase. Le traitement, approuvé par l'autorité de protection et de promotion de la santé publique américain, le *Food and Drug Administration* (FDA), n'a pas donné les résultats escomptés, mais a été le précurseur de nombreux traitements de thérapie génique (5). Et pour cause, la thérapie génique a connu par la suite de francs succès en 2016 où un jeune garçon de 13 ans a été traité avec succès de sa drépanocytose (6). Enfin, une nouvelle étape a été dépassée dans le domaine de l'immunothérapie contre le cancer avec les premières *CAR-T cells*, pour *Chimeric Antigenic Receptor – T*, et dont la technologie a même été récompensée d'un prix Nobel en 2018.

L'usage de cellules humaines en tant qu'agent thérapeutique est quant à elle une méthode éprouvée depuis plusieurs décennies. La première transfusion datant de 1939 a permis de supplémente en cellules souches de moelle osseuse un patient atteint d'une anémie aplasique. Lors de la seconde guerre mondiale, des médecins ont cherché des moyens de restaurer la fonction de la moelle osseuse chez des patients ayant été exposés à des rayonnements émanant de la bombe atomique de Hiroshima. Les connaissances des thérapies par cellules souches ont abouti à de grandes avancées thérapeutiques, à l'image de la première allogreffe de moelle osseuse humaine par E. Donnall Thomas en 1957 (7). L'année suivante, l'oncologue français Georges Mathé effectue la première greffe de cellules souches de moelle osseuse, et en 1960 les cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont été découvertes par Ernest McCulloch et James Till. Dès lors, le domaine a pris une ampleur mondiale et n'a cessé d'évoluer. Deux évènements notables de ces dernières décennies ont fortement participé à l'avènement des thérapies cellulaires : la dérivation des cellules souches

embryonnaires (CSE) à partir d'embryons préimplantatoires en 2003 et la reprogrammation cellulaire (cellules IPS) dérivée de la couche d'épiblastes d'embryons en 2006 (8,9). Ces percées scientifiques ont permis d'asseoir les biotechnologies comme de véritables traitements de référence.

Avec l'évolution des technologies, ces thérapies uniques ont connu une spécialisation vers les maladies à fort besoin de santé. Les biotechnologies ont amené à l'acquisition des connaissances des mécanismes physiopathologiques de maladies ne touchant qu'une faible partie de la population générale, et en corollaire, à la découverte de principes actifs permettant aujourd'hui de les traiter. De nombreux produits sont destinés à des maladies décrites comme « rares », définies en Europe comme des affections touchant moins d'une personne sur 2000 dans la population générale. En raison de l'étroitesse de la population cible et de la complexité du développement, ces médicaments orphelins ne suscitaient jusque-là que peu d'intérêt des pouvoirs publics et des industriels. Pourtant, en France, on estime que 3 millions de personnes sont concernées par des affections rares et la base de données Orphanet évalue la prévalence mondiale à 300 millions de personnes, soit 4 % de la population mondiale (10). L'arrivée des MTI a permis de donner un nouvel élan pour satisfaire ces besoins de santé en modifiant les missions des producteurs industriels comme académiques ou hospitaliers. À titre d'illustration, la thalassémie et l'hémophilie, deux types de maladies héréditaires rares, étaient auparavant des pathologies difficilement traitables, mais pour lesquelles, la thérapie génique a montré des résultats probants (11,12).

Ces thérapies ne se limitent plus aux maladies rares. De nombreux champs de la médecine sont effectivement demandeurs de ces molécules « espoirs » en incluant des pathologies à forte incidence comme c'est le cas du diabète, de la maladie de Parkinson ou de l'arthrose pour n'en citer que quelques-unes. L'éventail de pathologies visées par ces biothérapies est désormais très large, même si l'on note une prédominance dans les domaines de la médecine régénérative, la cancérologie, l'hématologie ou encore l'immunologie.

Devant le caractère inédit de ces biotechnologies et l'envergure de leur potentiels thérapeutiques, l'Union européenne a entamé en novembre 2007 la construction d'un cadre

spécifique. Le règlement européen 1394/2007/CE<sup>2</sup> classe les MTI en une famille de trois grands groupes de médicaments : les médicaments de thérapie cellulaire somatique ou *cell therapy medical product* (CTMP), les médicaments de thérapie génique ou *gene therapy medical product* (GTMP), et les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire ou *tissue engineered product* (TEP) qu'ils soient associés ou non à des dispositifs médicaux. Dans le cas où les médicaments sont intégrés à un dispositif médical, on appelle ces derniers des médicaments combinés de thérapie innovante (Combined MTI). Les thérapies cellulaires somatiques se distinguent entre elles selon leur degré de différenciation et d'auto-renouvellement : les cellules pluripotentes, multipotentes ou unipotentes. Les thérapies géniques se différencient en thérapies géniques *in vivo* et *ex vivo*, alors qu'un seul groupe regroupe les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire. Les caractéristiques, définitions, les applications cliniques et des exemples de produits commercialisés de ces trois classes de MTI sont explicitées dans le tableau 1.

---

<sup>2</sup> Règlement 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. (JO L 324, 10.12.2007, p. 121–137).

Tableau 1: Caractérisation des différents types de médicaments de thérapie innovante.

Classification	Types	Sous-types explorés	Indications	Risques/avantages	Produits commercialisés
Thérapie cellulaire	<p><b>Cellules souches pluripotentes :</b> Cellules indifférenciées. Elles peuvent générer les cellules des trois lignées germinales (endodermique, mésodermique, et ectodermique) et de s'autorenouveler : effet de maintien de pool de cellules souches (Shihadeh, 2015).</p>	<p>Cellules souches embryonnaires (CSE) (Mimeault et al., 2007). ADN natif.</p>	<p>Régénération d'un organe ou restaurer une fonction : dystrophie maculaire de Stargardt, greffe cellules cardiaques dérivées de CSE (Menasché et al., 2014), diabète de type I.</p>	<p>Formation de tératome et tératocarcinome (Andrews et al., 2005).</p>	<p>Aucun traitement n'est à ce jour autorisé en routine.</p>
		<p>Cellules pluripotentes induites (IPS)(K. Takahashi et al., 2007). ADN non natif, ayant subi des changements épigénétique.</p>	<p>Modélisation de pathologies humaines ; Dégénérescence maculaire liée à l'âge, (Takahashi et al., 2017) ; Lésions subaiguës complètes de la moelle épinière (Okano et al., 2021).</p>	<p>Risque de génération d'un tératome, et mutations génétiques (Shi et al., 2017).</p>	<p>Aucun traitement n'est à ce jour autorisé en routine.</p>
		<p>Cellules souches issus de tissus fœtaux, cellules amniotiques, cellules du placenta et cellules souches de sang de cordon.</p>	<p>Régénération de foie (McGuckin and Forraz 2008) ; Maladies du sang : leucémie, drépanocytose ; Maladie de Krabbe ; Défaillance immunitaire ; Traumatismes cérébraux.</p>	<p>Difficilement accessibles : peu utilisable à grande échelle ; Corrigent le risque de tératome.</p>	<p>Poches de sang de cordon pour greffes.</p>

<i>Classification</i>	<i>Types</i>	<i>Sous-types explorés</i>	<i>Indications</i>	<i>Risques/avantages</i>	<i>Produits commercialisés</i>
	<b>Cellules souches multipotentes</b>	Cellules souches	Maladies auto-immunes (Hügler et	Peu de donneurs ;	Greffes.
	Cellules déterminées ayant entrepris leur différenciation. Elles sont capables de s'autorenouveler et de générer différents types de cellules, mais uniquement en une lignée cellulaire : certaines cellules souches adultes (ASC), cellules souches fœtales, cellules amniotiques et sang du cordon.	hématopoïétiques (CSH).	Daikeler 2010 ; Swart et al., 2017) ; Déficit immunitaire natif ou induit traité par chimiothérapie ou radiothérapie (Ringdén, 2007) ; Greffe allogénique ou autologue contre leucémie, myélome.	Toxicité, GVH et rejet de greffe ; Possibilité d'autogreffe ; Pas de risque de tératome ;	
		Cellules souches stromales mésenchymateuses (CSM) peuvent être extraites des HSC.	Réaction de GVH ; Maladies cardiovasculaires, neurologiques (sclérose en plaque, sclérose latérale amyotrophique, lésion de la moelle épinière), ostéoarticulaires (maladie des os de verres, ostéoartrite), pulmonaires (syndrome de détresse respiratoire sévère et fibrose pulmonaire), hépatiques (cirrhose), ou encore auto-immunes (lupus systémique érythémateux, maladie de Crohn).	Altération possible par certains facteurs cardiovasculaires : diabète, hypertension artérielle et âge ; Effets transitoires ou inefficacité.	Caritstem® HeartiCellgram® Prochymal®

<i>Classification</i>	<i>Types</i>	<i>Sous-types explorés</i>	<i>Indications</i>	<i>Risques/avantages</i>	<i>Produits commercialisés</i>
		Cellules progénitrices endothéliales (EPC).	Possibilité d’être associé aux à d’autres cellules (de type CSM) pour augmenter le pouvoir angiogénique (Squillaro et al., 2016) ; Biomarqueurs de pathologies cardiovasculaires ; Régénération cardiaque.	Risque cardiovasculaire (Hill et al., 2003).	Greffes.
	<b>Cellules souches unipotentes :</b> Cellules souches les plus différenciées. Elles peuvent se différencier en un seul type cellulaire et s’autorenouveler.	Cellules ASC prélevées dans l’articulation du patient (cellules épithéliales nerveuses, sanguines, musculaires...) ; Peuvent être dédifférenciées ou dérivées de cellules souches ESC, iPSC ou MSC.	Atteintes articulaires (Pull et al., 2016). Greffe de peau (Ter Horst et al., 2018) Maladies de la peau Cancérologie, virologie (Weber et al., 2013 ; Svane et Verdegaal, 2014 ; Elster et al., 2016) Atteintes musculaires (Bentzinger et al., 2022).	Fortement influencées par leur environnement.	Epicel®

<i>Classification</i>	<i>Types</i>	<i>Sous-types explorés</i>	<i>Indications</i>	<i>Risques/avantages</i>	<i>Produits commercialisés</i>
<b>Thérapie génique</b>	<b>Thérapie génique <i>in vivo</i> :</b> Administration directe au patient d'un fragment d'ADN (ou d'ARN) nu, via des liposomes ou d'un vecteur viral.	Délivrance par vecteurs lentiviraux (VSG-G pseudotypés), issus de virus de la leucémie du singe gibbon (GALV), de l'enveloppe de rétrovirus endogène du chat (RD114) (Gutierrez-Guerrero et al., 2020)	Traitement de maladies monogéniques : déficit en $\alpha 1$ antitrypsine, hémophilie A et B, déficit en lipoprotéine lipase, dystrophie rétinienne ; Rejet d'allogreffe cardiaque.	Réactions immunogènes aiguës ; Toxicité liée à l'expression/la surexpression du transgène ou d'autres composants du médicament ; Génotoxicité liée à des évènements hors cible ; Remaniements chromosomiques et modifications aberrantes du transcriptome.	Glybera® Luxturna®
	<b>Thérapie génique <i>ex vivo</i> :</b> Les cellules sont d'abord isolées du patient pour recevoir ensuite un gène thérapeutique (édition génomique) avant d'être réintroduites.	Cellules souches hématopoïétiques modifiées génétiquement.	Déficits immunitaires liés à l'X : $\beta$ thalassémie, drépanocytose ; Oncologie : mélanomes, lymphomes, leucémies ; Maladies auto-immunes (Saudemont et al., 2018) ; Infections au VIH.	Perturbation de la fonction normale si administration dans le système nerveux central ; Leucémie possible ; Moins de réactions immunogènes que la thérapie <i>in vivo</i> .	CAR T cells Kymriah® Yescarta® Imlygic®

<i>Classification</i>	<i>Types</i>	<i>Sous-types explorés</i>	<i>Indications</i>	<i>Risques/avantages</i>	<i>Produits commercialisés</i>
<b>Cellules ou tissus issus de l'ingénierie tissulaire</b>	<b>Cellules ou tissus d'origine humaine ou animale :</b> Cellules/tissus modifiés par l'ingénierie (modification substantielle) ou non destinés à la même fonction chez le receveur. La modification vise à réparer, régénérer ou remplacer des tissus humains.	Cellules plus ou moins viables et pouvant s'accompagner de substances supplémentaires (produits cellulaires, biomolécules, biomatériaux, substances chimiques, échafaudages, matrices).	Lésion symptomatique du cartilage articulaire ; Lésion de l'épiderme ; Brûlure chimique ou physique oculaire.	Complications peropératoires afférentes à l'intervention chirurgicale (infection, hémorragie, réaction immune, fibrose...) ; Complications liées à la greffe, hypertrophie du greffon.	Holoclar® Spherex®



Le cadre réglementaire associé aux MTI a été construit de deux façons distinctes. La première consistait à créer une nouvelle législation qui ajuste les directives en fonction des complexités techniques de développement et de fabrication et qui prend en considération les risques pour la santé des patients. La deuxième prévoyait l'incrémentation de produits issus d'un groupe déjà sous une réglementation. Le règlement des MTI permet de poser un cadre spécifique et harmonisé, utile pour le développement, l'accès au marché et la post-commercialisation dans l'Union européenne de ces produits. Il cible le fonctionnement du marché de ces médicaments, d'un point de vue économique d'abord, par la facilitation de leur libre circulation entre États membres ainsi que le bon fonctionnement du marché interne, mais également d'un point de vue de santé publique en permettant un accès facilité aux produits pour les patients. Une adaptation des voies d'accès au marché au travers des règles liées à l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance est le résultat du nouveau cadre réglementaire.

L'arrivée sur le marché en 2009 du Chondrocelect®, premier MTI de la classe des thérapies tissulaires visant à réparer un défaut de cartilage, marque le début d'un tournant dans le domaine du développement sous ce nouveau cadre législatif européen. La fréquence d'arrivée des produits sur le marché européen s'est depuis fortement intensifiée grâce à l'accroissement du nombre d'essais cliniques entrepris par les petites entreprises et les grands groupes pharmaceutiques. Et pour cause, l'année 2022 est la plus productrice de thérapies innovantes jamais enregistrée (figure 2). À ce jour, vingt-cinq MTI ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe, dont dix-sept sont toujours valides. Les sept autres ont été retirées ou non renouvelées par le fabricant pour des raisons essentiellement économiques. Les derniers produits autorisés en date sont Roctavian®, Ebvallo® et Hemgenix®, approuvés respectivement en août 2022, décembre 2022 et février 2023. En ce qui concerne les types les plus couramment autorisés, plus de huit MTI sur dix sont des thérapies géniques (82 %).

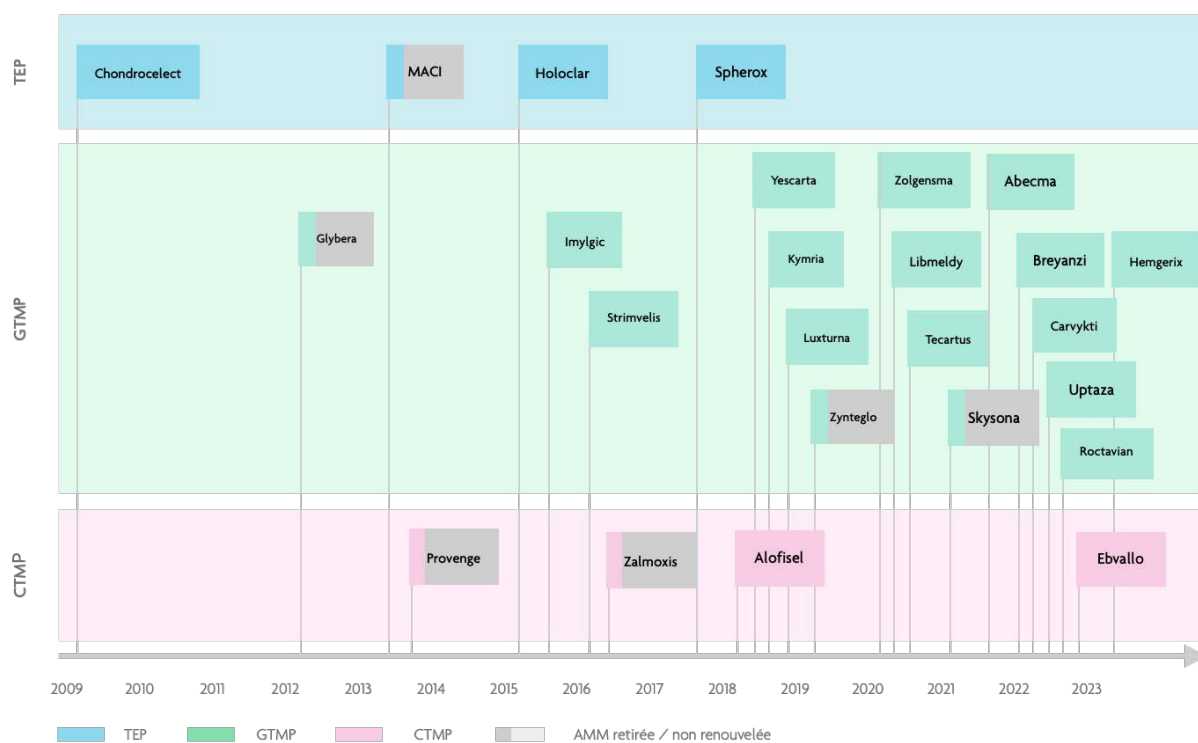


Figure 2: Médicaments de thérapie innovante ayant obtenu l'AMM entre 2009 et 2023. Schéma tiré du rapport du CAT en juillet 2023(13).

Le marché mondial est évalué à 13,85 milliards de dollars en 2021, et les projections supposent un marché surpassant les 21,2 milliards de dollars d'ici à 2028 (14) et 34,59 milliards de dollars d'ici à 2030 (15). L'Amérique du Nord demeure le leader du marché, loin devant l'Asie-Pacifique, l'Europe et les autres régions du globe. Par exemple, les Américains détiennent près de la moitié des promoteurs (47,1 %) alors que 16,7 % des promoteurs sont européens. Côté investissement, le classement reste identique : 85,7 % des ressources provient de la région nord de l'Amérique avec 10,8 milliards de dollars, tandis que l'investissement est trois fois moindre en Europe (3,2 milliards de dollars). La région Asie-Pacifique investit moins que l'Europe, mais initie davantage d'essais cliniques (2,2 milliards de dollars d'investissement pour 848 essais cliniques). À l'échelle intra-européenne, le développement est dominé par quatre pays : la France, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Allemagne. En 2019 en France, pas moins de 84 MTI étaient en cours de développement dans les 36 sociétés présentes sur le territoire français (16).

L'engouement ne concerne pas exclusivement ce type de médicament, mais plus largement la famille des biothérapies. La preuve en est que les biomédicaments représentaient la moitié des essais cliniques en cours durant l'année 2022. En 2019, leur marché s'élevait d'ores et déjà à 200 milliards d'euros, soit près du quart du marché mondial

du médicament (24,3 %). Le futur s'annonce sous de bons auspices puisque l'on prévoit une croissance annuelle de 8 à 9 % pour atteindre un marché de 320 milliards d'euros d'ici à 2025 (17).

La France connaît une place compétitive dans le secteur industriel européen et mondial et ambitionne de devenir le premier producteur de MTI. Afin d'accomplir cet objectif, Frédérique Vidal, ministre de la Recherche et Agnès Pannier-Runacher, ministre délégué à l'Industrie, ont détaillé la stratégie gouvernementale sur les biothérapies et la bioproduction de thérapies innovantes. Le gouvernement souhaite la production d'ici à 2030 de vingt biomédicaments. Côté investissement, le soutien financier de l'Etat s'élèvera à 800 millions d'euros : 275 millions d'euros pour le développement des biothérapies, 280 millions d'euros pour la bioproduction, et 150 à 230 millions d'euros pour le déploiement des projets d'industrialisation (17).

Ces biothérapies avancées se distinguent des médicaments traditionnels sur de multiples plans (tableau 2). D'abord, ils ne répondent pas aux mêmes caractéristiques physico-chimiques compte tenu de leur nature biologique. La matière première des MTI n'est ni chimique, ni dérivée de plantes, mais est issue de matière vivante humaine. Les procédés de fabrication sont bien plus contrôlés en raison de la fragilité des produits, de la complexité des méthodes de production et des risques d'interaction avec l'environnement. Leur rendement est faible car souvent dépendant de prélèvements sur un sujet donneur ou le patient lui-même dont la matière prélevable est faible. Les caractéristiques pharmacocinétiques ne sont pas les mêmes : le mode d'administration nécessite habituellement de procéder à un traitement invasif, à savoir la chirurgie dans la plupart des cas, alors que les médicaments classiques sont le plus souvent administrés par voie orale. Aussi, le devenir dans l'organisme d'une thérapie innovante présente un phénomène de biodistribution différent, l'absence de métabolisation en raison de leur mécanisme d'action s'apparentent à une greffe : ils sont intégrés ou rejetés par le receveur (18). La pharmacodynamie des MTI repose sur la physico-chimie des substrats actifs ; ces derniers sont de très faibles tailles et ont pour cible des cellules ou des biomolécules. Aussi, les effets indésirables sont caractéristiques. Ils sont à risque de provoquer des réactions immunogènes. Enfin, on leur confère des effets imprévisibles notamment sur l'homéostasie cellulaire, en lien avec le manque de recul sur l'utilisation de ce type de molécules en termes d'efficacité et de

sécurité, avec le risque d'être à l'origine de maladies plus graves que celles que l'on cherche à traiter.

Tableau 2: Différences entre les médicaments de thérapie innovante et les médicaments classiques.

	<i>Médicament de thérapie innovante</i>	<i>Médicament chimique</i>
<b>Taille</b>	Haut poids moléculaire (micromètre)	Bas poids moléculaire (nanomètre)
<b>Structure</b>	Hétérogène et complexe	Bien définie et simple
<b>Production</b>	Principe actif issu de cellules/tissus	Principe actif issu de la synthèse organique
<b>Copies</b>	Fabriqués à partir d'une lignée cellulaire unique et non reproductibles à l'identique	Copies identiques reproductibles
<b>Caractérisation</b>	Structure complexe et hétérogène Souvent difficile à caractériser entièrement	Structure simple Caractérisable entièrement
<b>Assurance qualité</b>	Procédures spécialisées	Procédures standardisées
<b>Stabilité</b>	Instable, sensible aux conditions extérieures	Stable
<b>Mode d'administration</b>	Invasif et souvent voie parentérale	Variable mais souvent voie orale
<b>Immunogénicité</b>	Immunogènes	Non immunogènes
<b>Population cible</b>	Souvent maladies rares et ultra rares	Maladies à fortes incidences

La considération de ces particularités a motivé une adaptation réglementaire des textes juridiques européens dont les objectifs premiers ont été de créer un cadre rigoureux quant à leurs règles d'usage au service de la sécurité des futurs patients tout en promouvant le développement de ces traitements novateurs. Ces ajustements concernent toutes les étapes du cycle de vie du médicament. Aujourd'hui, le chemin qu'emprunte un MTI lui est propre et s'oppose au médicament chimique classique.

Cette thèse présente un double objectif : montrer par quels moyens les médicaments de thérapie innovante accèdent au marché dans l'UE en 2023 et comment les patients européens et français y accèdent. Pour cela, deux parties seront développées. La première se concentrera sur l'encadrement européen, que ce soit sur les aspects juridiques, les processus de développement et l'analyse des thérapies innovantes ayant obtenu une AMM. La deuxième partie mettra en évidence la notion « d'accès au patient » en détaillant le cadre réglementaire français, les aspects liés au remboursement et à la fixation du prix, avant de

réaliser une analyse spécifique de chacun des produits commercialisés sur le territoire. La comparaison au médicament traditionnel permet de mieux considérer les enjeux auxquels font face les parties prenantes impliquées dans le développement de ces thérapies prometteuses. Aussi, des questions sont soulevées quant aux limites et aux obstacles rencontrés à la fois par les industriels pour l'accès au marché européen de leurs médicaments expérimentaux, mais aussi pour la mise à disposition de ces biothérapies aux patients. La vision globale de l'écosystème sera enrichie des points de vue des chercheurs, des industriels, des régulateurs ainsi que par les premiers concernés, les patients, afin d'apporter d'éventuelles pistes d'amélioration.

# PREMIERE PARTIE : L'ENCADREMENT EUROPEEN DES MTI

## CHAPITRE I : CADRE REGLEMENTAIRE

### Section I : Évolutions réglementaires

#### A. Définitions

Le système réglementaire européen repose sur un réseau composé de plusieurs grandes entités : l'Espace économique européen (EEE), la Commission européenne (CE) et l'EMA. A ces dernières s'ajoute le Parlement européen et le Conseil européen, législateur de l'UE. Ce réseau assure aux patients de l'Union européenne et de l'EEE un accès aux médicaments de qualité, sûrs et efficaces et favorise un partenariat reposant sur la diversité des experts et les échanges de connaissances, d'idées ou encore de bonnes pratiques. Le système permet de réduire les duplications, la charge de travail et d'assurer une mise à disposition rapide des médicaments de manière soutenue.

Historiquement, la naissance du système européen de réglementation des médicaments est née en réaction aux capacités nocives de certains produits. Il s'est progressivement modernisé avant de rigidifier les règles sur la conception et l'évaluation des produits à la suite de la catastrophe du thalidomide. L'inspiration de l'approche plus rigoureuse a été tirée de la FDA qui a été l'initiatrice des trois phases d'essais cliniques devenues aujourd'hui le *gold-standard* de la mise en évidence de l'innocuité et l'efficacité d'un produit. Des réserves sur la modernisation du système se sont fait entendre par diverses parties. Les industriels d'abord, car le délai du développement de leurs produits expérimentaux avant commercialisation était allongé et les coûts s'en voyaient augmentés, et les patients ensuite en raison de l'accès aux traitements plus tardif (19). Enfin, les nombreuses évolutions technologiques et la progression des acquis en physiopathologie viennent compléter le tableau dans lequel la réglementation des thérapies innovantes s'est édifiée en Europe.

Les thérapies géniques et cellulaires ont commencé à éveiller un intérêt pour la santé publique à la fin des années 90. Pionnières des biothérapies expérimentales, leur expansion s'est accrue de manière exponentielle, et de ce fait les régulateurs ont dû établir des mesures législatives afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces produits. La conciliation entre la mise en place des conditions favorables à la création de nouveaux médicaments et la garantie d'un niveau élevé de protection de la santé est depuis devenue le fer de lance de l'EMA.

Avec l'innovation biomédicale, l'ensemble de la classe des biothérapies impose de relever de nombreux défis aux acteurs impliqués dans le développement, la régulation et la fabrication. En tant que produits vivants, leur état va modifier et interagir différemment avec les patients. Ils se caractérisent par leur potentiel de contamination, leur instabilité et leur imprévisibilité. Afin de contrer d'éventuels obstacles à leur conception et d'atteindre une qualité constante, certains changements dans le cadre réglementaire se sont imposés. Ces produits novateurs se sont progressivement émancipés du système robuste et bien établi des médicaments traditionnels, des produits biologiques et des dispositifs médicaux pour s'inclure dans un système dynamique et évolutif.

C'est ainsi qu'en 2003, la Commission a regroupé les thérapies géniques et cellulaires dans la législation européenne, reconnaissant ainsi leur spécificité par rapport aux autres produits biologiques. La distinction d'avec les médicaments de droit commun s'enclenche alors, avec l'apparition d'un régime spécifique d'AMM. La nouvelle directive 2003/63/CE<sup>3</sup> crée la notion de « thérapies innovantes » et définit ces médicaments, dans la partie IV en annexe de cet acte législatif, selon leur mode de fabrication. Ils 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* ».

Les **produits de thérapie génique** (GTMP) sont définis 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*

---

<sup>3</sup> 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 (JO L 159, 27.6.2003, p. 46–94).

*des cellules humaines/animales et son expression consécutive in vivo* ». Cette première définition n'est donc pas spécifique à la thérapie clinique, mais également aux transferts de gènes vers des cellules animales. Lesdits transferts peuvent reposer sur des vecteurs d'origine virale ou non virale, comme les liposomes, les complexes protéines-ADN ou encore les mécanismes de condensation de l'ADN sur des lipides cationiques (20). Les cellules vectorisées, alors qualifiées de substance active, peuvent être d'origine allogéniques, xénogéniques ou autologues. Toutefois, l'administration de vecteurs prêts à l'emploi contenant le matériel génétique permet de s'affranchir de la conception d'un vecteur.

Dans ce texte, les produits de **thérapie cellulaire somatique** (CTMP) se caractérisent comme des « *cellules vivantes somatiques autologues (émanant du patient lui-même), allogéniques (provenant d'un autre être humain) ou xénogéniques (provenant d'animaux) utilisées chez l'Homme, dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées sous l'effet de leur manipulation pour obtenir un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif s'exerçant par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques* ». On entend par manipulation l'expansion ou l'activation de population cellulaires autologues ex vivo ainsi que l'utilisation de cellules allogéniques et xénogéniques associées à des dispositifs médicaux utilisés ex vivo ou *in vivo*. Les substances actives sont des cellules manipulées, des lysats de cellules, des cellules proliférantes ou des cellules utilisées en association avec des matrices inertes et des dispositifs médicaux. Les produits finis présentent des propriétés biologiques et physiologiques différentes à la suite du traitement des cellules.

La directive introduit des exigences particulières d'accès au marché requises pour cette nouvelle famille thérapeutique. Les informations concernant l'origine des matières de départ, les caractéristiques des substances actives, les particularités du donneur et du receveur sont ainsi détaillées. De plus, les procédés de fabrication, le développement pharmaceutique du produit fini et la traçabilité viennent compléter les exigences spécifiques des produits et sont des preuves pertinentes pour prouver de l'efficacité du médicament. Sur le plan de la sécurité, l'étude des risques attribués à l'utilisation clinique des MTI sur le patient et/ou d'autres personnes (soignants, descendance...) doivent concourir à élaborer des mesures de surveillance et de contrôle permettant de les minimiser ou de les supprimer.

Plus tard, les instances européennes ont promu un règlement spécifique afin d'assurer la qualité et la sécurité, mais aussi de promouvoir l'accès au marché de ces médicaments



dans les États membres de l'UE. Le 13 novembre 2007, le Parlement et le Conseil européen publient alors le règlement n°1394/2007 spécifique aux médicaments de thérapie innovante, modifiant la directive 2001/83/CE<sup>4</sup> et le règlement (CE) n°726/2004<sup>5</sup>. La volonté de disposer d'exigences réglementaires pouvant à tout moment être adaptées et assouplies avaient en effet été évoquées par la CE et les firmes pharmaceutiques. La stratégie ayant guidé l'élaboration de la proposition d'un nouveau règlement repose sur un tiers de cadre législatif, un tiers de comitologie et un tiers de *guidelines*. Ainsi, le texte décline les propositions visant à modifier les bonnes pratiques des essais cliniques, à adapter les exigences aux médicaments issus de l'ingénierie tissulaire, et il prévoit la possibilité de modifier des annexes de la proposition de Règlement « à l'évolution de la science et la technique ». Une période de transition permettait alors aux médicaments existants d'évoluer vers une conformité au règlement, et ce, avant le 30 décembre 2012. Passé ce délai, l'obtention d'une AMM centralisée était obligatoire, sans quoi, les médicaments se verraient retirés du marché.

Dans les deux cas de figures, ces dérogations permettent de pourvoir aux besoins de santé non satisfaits et de soutenir les fabricants jusqu'à la conformité de leurs produits. Le marché de l'UE voit alors coexister des MTI ayant des voies de développement, des normes de QSE et des processus de contrôle qualité distincts.

Ce nouveau texte, en vigueur le 30 décembre 2008, complète la définition de médicament de thérapie innovante. La classe thérapeutique s'agrandit avec l'ajout de deux biothérapies qui inclut les **produits de l'ingénierie tissulaire** (TEP) définis comme des produits « *constitués de cellules ou tissus d'origine humaine et/ou animale, viable ou non viable, mais également de substances supplémentaires (produits cellulaires, biomolécules, biomatériaux, substances chimiques, supports ou matrices), et présentés comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain* » ; et les **médicaments combinés de thérapie innovante** (Combined MTI), « *combinant une partie cellulaire ou tissulaire viable, ou non viable, mais susceptible d'avoir une action considérée*

---

<sup>4</sup> Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311, 28.11.2001, p. 67–128).

<sup>5</sup> Règlement (CE) n° 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 et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO L 136, 30.4.2004, p. 1–33).

*comme essentielle, et une partie intégrant un ou plusieurs dispositifs médicaux, répondant à la directive 93/42/CEE<sup>6</sup>, ou dispositifs médicaux implantables actifs, au sens de la directive 90/385/CEE<sup>7</sup> ».*

Le deuxième considérant du règlement définit les produits de thérapie innovante comme suit : « *dans la mesure où les produits de thérapie innovante sont présentés comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou comme pouvant être utilisés chez l'Homme ou administrés à celui-ci en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action principalement pharmacologique, immunologique, ou métabolique, ils constituent des médicaments biologiques au sens de l'article 1 de la directive 2001/83/CE ...* ».

A l'évidence, l'essence de la définition des médicaments de thérapie innovante provient de la fusion de celle du médicament à usage humain et du médicament biologique. Le CSP précise que le médicament biologique est défini 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 physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* »<sup>8</sup>. De manière schématique, un MTI présente un principe actif d'origine biologique avec les fonctions d'un médicament à usage humain.

Conséquemment aux progrès scientifiques et techniques réalisés dans le domaine des thérapies innovantes, une mise à jour des définitions des produits de thérapie génique et cellulaire somatique s'est imposée. La Commission publie le 14 septembre 2009 la directive 2009/120/CE<sup>9</sup> modifiant la directive 2001/83/CE visant à préciser ces définitions et les exigences scientifiques et techniques des quatre types de MTI (tableau 3).

---

<sup>6</sup> Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux (JO L 169, 12.7.1993, p. 1–43).

<sup>7</sup> Directive 90/385/CEE du Conseil, du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (JO L 189, 20.7.1990, p. 17–36).

<sup>8</sup> Article L.5121-1 CSP.

<sup>9</sup> Directive 2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante (JO L 242, 15.9.2009, p. 3–12).

Tableau 3: Classification des MTI d'après la Directive 2009/120/CE.

Classes de MTI	Définitions	Indications
<b>Médicaments de thérapie génique</b>	Sa substance active contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique ; Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence.	Réparer une anomalie génétique en vue de produire une protéine manquante ou non fonctionnelle.
<b>Médicaments de thérapie cellulaire somatique</b>	Contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurales par rapport à l'usage clinique prévu, <b>ou</b> 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 ; Est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.	Remplacer les cellules défectueuses par des cellules saines injectées, permettant ainsi de restaurer les fonctions cellulaires altérées.
<b>Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire</b>	Contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué ; Présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, <b>ou</b> est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but.	But de remplacer, de maintenir ou d'améliorer la fonction des tissus humains.
<b>Médicaments combinés de thérapie innovante</b>	Un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, <b>ou bien</b> un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE ; Leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables <b>ou</b> leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.	Dépendant du principe actif associé à(aux) dispositif(s) médical(aux).

## B. Classification

En termes réglementaires, trois classes de produits thérapeutiques biologiquement et fonctionnellement proches coexistent : les MTI, les MTI préparés de façon ponctuelle, et les préparations de thérapie cellulaire (PTC).

La frontière entre MTI et préparation cellulaire/tissulaire peut parfois s'avérer ambiguë. Les médicaments de thérapie innovante sont aujourd'hui définis par leur composition et leur fonction et sont destinés à un usage sur l'homme uniquement. Les PTC ne répondent pas à la définition de médicament mais de produit de santé. Auparavant, les produits de thérapie génique et cellulaire étaient considérés comme des PTC à finalité thérapeutique. A l'exception des produits sanguins labiles, les PTC sont des cellules humaines utilisées à des fins thérapeutiques autologues, ou allogéniques quel que soit le niveau de transformation, y compris leurs dérivés, qui ne sont ni des spécialités pharmaceutiques, ni d'autres médicaments fabriqués industriellement<sup>10</sup>.

La classification des cellules et des tissus est réglementée par la directive de 2004<sup>11</sup> en ce qui concerne leur don, leur obtention et leur contrôle, sauf dans le cas où ils sont considérés comme MTI. L'article L. 1243-1 CSP précise que les PTC sont principalement utilisés pour les greffes de cellules hématopoïétiques.

Le règlement (CE) n° 1394/2007 établit deux critères essentiels sur lequel le comité spécifique aux MTI nommé *Committee for advanced therapies* (CAT) se repose pour distinguer les produits thérapeutiques de droit commun des produits de thérapie innovante. D'un côté, les procédés de fabrication ne constituent pas des manipulations substantielles pour l'utilisation prévue par le développeur, de telle façon que les caractéristiques biologiques des cellules ne s'en trouvent pas changées et, d'un autre, le produit est destiné à être utilisé de manière homologue ou hétérologue au site d'injection ou d'implantation du produit thérapeutique (21) (tableau 4) .

---

<sup>10</sup> Article L.1243-1 CSP.

<sup>11</sup> Directive 2004/23/CE.

Tableau 4: Caractéristiques des cellules et tissus issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire selon le Règlement (CE) n°1394/2007.

Cellules et tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire	
Définition qualitative	Définition clinique
Cellules ou tissus soumis à une <b>manipulation substantielle</b> , 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	Ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) <b>même(s) fonction(s) essentielle(s)</b> chez le receveur et chez le donneur

La désignation « substantielle » repose sur une définition basée sur l'exclusion. Aussi, l'annexe I du règlement de 2007 précise une liste non exhaustive des procédés qui ne sont pas considérés comme des modifications substantielles. Par voie d'extension, l'EMA a donné un certain nombre d'exemples de manipulations substantielles (tableau 5). Ces indications ne sont pas toujours évidentes, et pour cause, le CAT se réserve le droit de considérer d'autres manipulations comme « non substantielles ».

Tableau 5: Distinctions entre modifications substantielles et non substantielles selon le règlement 1394/2007/CE.

Modification non substantielles	Modifications substantielles
Découpage, broyage, façonnage, centrifugation, trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, stérilisation, irradiation, séparation, concentration ou purification de cellules, filtration, lyophilisation, congélation, cryoconservation, vitrification.	Culture cellulaire ; Modification <i>ex vivo</i> (transduction d'un vecteur viral, édition du génome) ; Différenciation/activation avec des facteurs de croissance ; Digestion enzymatique (altération de l'architecture tissulaire et des interactions fonctionnelles).

L'on exclut ainsi des définitions de thérapie cellulaire et tissulaire, les produits dont le procédé de fabrication ne fera pas appel à des modifications substantielles et dont la destination sera la même chez le donneur et le receveur. Si l'une de ces deux conditions n'est pas vérifiée, il sera considéré comme un MTI. Dans le cas où aucune manipulation substantielle n'a lieu, la classification est basée sur la fonction essentielle des cellules ou des tissus. Le statut des PTC peut être amené à changer dans le cas d'une modification du procédé de fabrication vers une manipulation substantielle permettant d'obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles

nouvelles. De la même manière, un changement d'indication du produit dont les cellules ou tissus sont destinés à remplir une fonction différente de celle du donneur modifiera le statut vers celui de MTI. Par exemple, les îlots de Langherans sont considérés comme des PTC car les étapes de production des cellules ne constituent pas des manipulations substantielles pour l'utilisation prévue, de sorte qu'il n'y a pas de changement dans les caractéristiques biologiques des îlots. En outre, les cellules sont destinées à être utilisées pour la même fonction essentielle chez les receveurs. En revanche, d'autres cellules bêta-pancréatiques sont qualifiées comme MTI car elles pourraient dériver d'un procédé très différent et complexe comprenant des étapes considérées comme des manipulations substantielles. Certains produits comme les cellules progénitrices autologues dérivées de la moelle osseuse destinées aux patients ayant été atteint d'un infarctus du myocarde, sont considérés comme un usage non-homologue, si bien que le médicament est classé comme MTI.

Les médicaments de thérapie innovante expérimentaux préparés de façon ponctuelle ne sont autres que l'exemption hospitalière du règlement et sont destinés à un patient déterminé selon un cadre réglementaire précis. La transcription française de cette clause est à l'origine des MTI préparés ponctuellement (MTI-PP).

Une différenciation entre médicaments de thérapie cellulaire somatique et produits issus de l'ingénierie tissulaire permet également d'éviter les amalgames. La principale dissemblance est l'effet recherché lors de son utilisation. Pour les CTMP, les cellules ou tissus exercent une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, alors que les TEP sont utilisées pour la régénération, la réparation ou le remplacement.

Le détail sur le choix de classification des MTI a également été apporté dans le cas où un produit répond à plusieurs définitions. Dès lors qu'un médicament peut être classé à la fois en tant que TEP et CTMP, ce dernier est considéré comme produit issu de l'ingénierie tissulaire. De même, si un CTMP ou un TEP peuvent aussi répondre à la définition de GTMP, le produit sera classé en tant que médicament de thérapie génique. Les principales différences réglementaires entre MTI, MTI-PP et PTC sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6: Caractéristiques réglementaires des médicaments de thérapie innovante, ceux préparés ponctuellement, et les médicaments conventionnels

	MTI	MTI-PP	PTC	Médicaments conventionnels
<b>Définition</b>	- Médicaments de thérapie génique - Médicaments de thérapie cellulaire somatique - Médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire - Médicaments combinés de thérapie innovante	MTI préparés de manière non-routinière et utilisés dans un hôpital au sein d'un État membre de l'UE et conformément à une prescription médicale pour un patient donné (« exemption hospitalière »)	Tissus ou cellules qui ne subissent pas de modifications substantielles et dont l'utilisation est la même chez le donneur et le receveur	Tout produit possédant des propriétés curatives ou préventives ainsi que tout produit en vue d'établir un diagnostic médical
	Règlement 1394/2007/CE Directive 2003/63/CE Directive 2009/120/CE	Règlement 1394/2007/CE	Directives 2004/23/CE 2006/86/CE 2006/17/CE Art.L.1243-1 CSP	Directive 2001/83/CE Art L.5111-1 CSP
<b>Mise sur le marché</b>	Autorisation européenne centralisée par l'EMA	Autorisation nationale	Autorisation nationale par l'ANSM après avis de l'ABM	Autorisation nationale ou européenne
	Directive modifiée 2001/83/CE Règlement 726/2004/CE	Loi n°2011-302, Décret n°2012-1236 & décision du 04/02/2013	Loi n°2004-800/2011-814, Décret 2008-968 Art L.1243-1 et 2 CSP	Directive 2001/83/CE, Règlement 726/2004/CE
<b>Règlement pédiatrique<sup>12</sup></b>	Applicable	Non applicable	Non applicable	Applicable
<b>Établissement de fabrication</b>	Établissement pharmaceutique public ou privé	Établissement pharmaceutique public ou privé <b>ou</b> Établissements de santé autorisés par l'ANSM	Unités de Thérapie Cellulaire autorisés par l'ANSM après avis de l'Agence de biomédecine	Établissement pharmaceutique
	Articles L.5124-9-1 et L.5124-1 CSP	Articles L.5124-9-1 et L.5124-1 CSP <b>ou</b> art L. 4211-9-1	Article L.1243- 2 CSP	Article L5124-1 CSP

<sup>12</sup> Règlement 1901/2006/CE relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004.

	<i>MTI</i>	<i>MTI-PP</i>	<i>PTC</i>	<i>Médicaments conventionnels</i>
<b>Essais cliniques</b>	Règlement 536/2014/CE Directive 2001/20/CE Loi n°2004-806, décret d'application 2006-477 et décisions relatives aux médicaments		Loi du N° 2004-806, Décret n°2006-477 et arrêtés spécifiques (directive 2001/20/CE non applicable)	Règlement (UE) n°536/2014 Directive 2001/20/CE
<b>BPL</b>	Obligatoire	Recommandé	Recommandé	Obligatoire
	Directive 2006/17/CE Directive 2004/23/CE			Directive 2004/10/CE Article L5121-7 CSP
<b>BPC</b>	BPC des médicaments à usage humain et spécifiques aux MTI		Bonnes pratiques « tissus-cellules »	BPC des médicaments à usage humain
	Directive 2005/28/CE		Directive 2015/565/CE Article L. 1245-6 CSP	Directive 2005/28/CE
<b>BPF</b>	BPF spécifiques des MTI		Bonnes pratiques « tissus-cellules »	BPF des médicaments à usage humain
	Règlement (EU) 1252/2014 Directive 2003/94/CE EudraLex- volume 4 -partie		Directive 2015/565/CE Article L. 1245-6 CSP	Règlement 1252/2014/CE Directive 2003/94/CE Art L.5121-5 CSP
<b>Dispensation</b>	PUI	PUI	Unités de thérapie cellulaire	PUI ou ville
<b>Vigilance</b>	Pharmacovigilance centralisée par PRAC	Pharmacovigilance centralisée par ANSM	Biovigilance centralisée par l'ABM	Pharmacovigilance centralisée par ANSM ou PRAC
	Règlements 1235/2010/CE 1027/2012/CE		Article R1211-29 CSP	Règlements 1235/2010/CE 1027/2012/CE
<b>Import/Export</b>	Possible	Possible dans le cadre d'essais cliniques	Possible	Possible

*PUI : pharmacie à usage intérieur PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (EMA) ABM : Agence de biomédecine*



## Section II : Comparaison aux autres pays

Depuis le début des années 2000, on assiste à une éclosion des guidelines concernant les thérapies génique et cellulaire dans tous les territoires du monde et, particulièrement, dans certaines régions ICH (*International Council for Harmonisation*)<sup>13</sup>, à savoir les Etats-Unis, le Canada et le Japon. L'EMA et la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) au Japon ont pris le parti de mettre en place une loi spécifique au MTI, là où la FDA a préféré appliquer une loi sous la base de l'exclusion (figure 3). Une forte prédominance des guidelines existe en Europe et aux Etats-Unis.

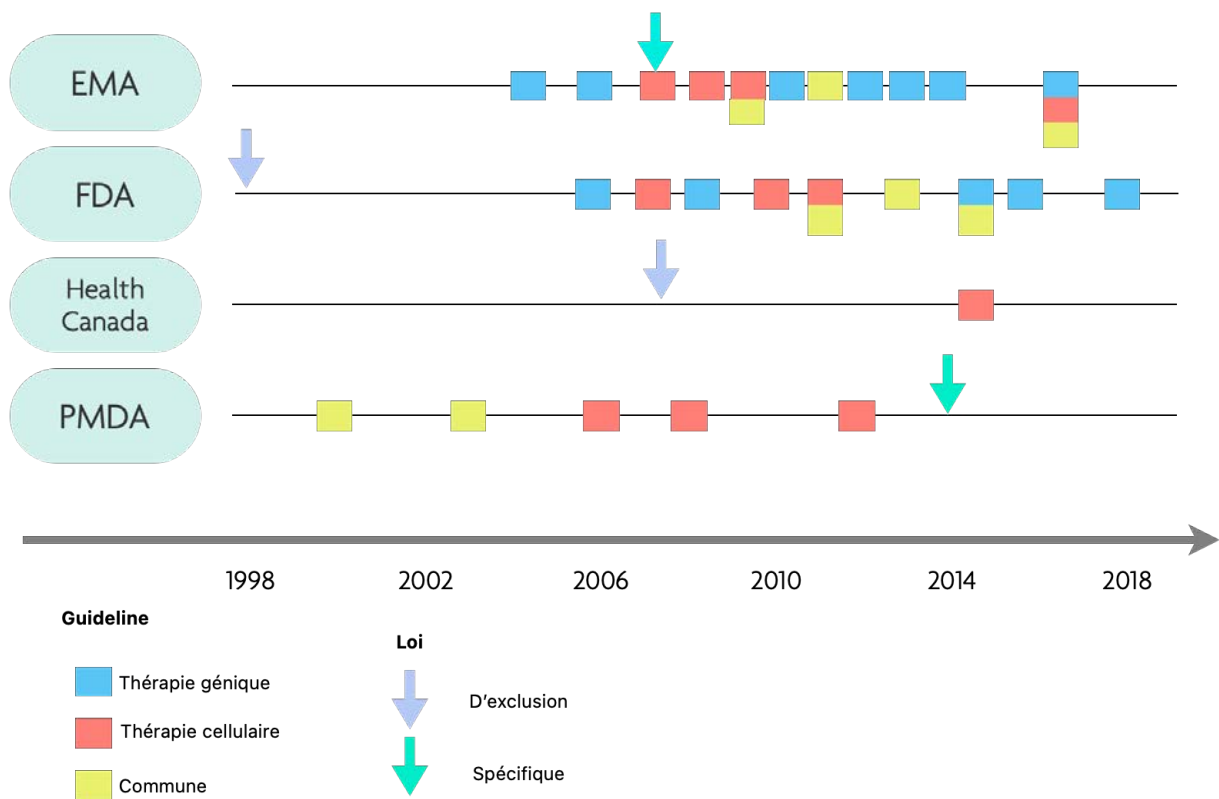


Figure 3: Chronologie des publications des guidelines et des textes de loi relatifs aux thérapies géniques et cellulaires en Europe, Amérique du Nord et Japon.

Aux États-Unis, les thérapies cellulaires et tissulaires ne nécessitent pas d'AMM mais d'un enregistrement auprès de la FDA. Elles sont définies comme des HCT/P (*Human Cell, Tissue, and cellular and tissue-based Product*). Dans le cas où ces thérapies cellulaires ne sont pas manipulées et utilisées de manière non homologue, elles sont exemptées d'essais

<sup>13</sup> Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain, anciennement la Conférence internationale sur l'harmonisation.

cliniques et d'AMM<sup>14</sup>. Les thérapies géniques et les thérapies cellulaires qui ne répondent pas aux caractéristiques des HCT/P sont soumises aux réglementations des produits biologiques et devront alors faire l'objet d'essais cliniques et obtenir une AMM.

Au Canada, les produits de thérapie génique et de certains produits de thérapie cellulaire sont considérés comme des produits biologiques. Les thérapies cellulaires peuvent correspondre à deux classes de produits : celles qui répondent au statut de produits biologiques, qui sont dans ce cas sous la direction du *Food and drug regulation* (FDR) ; et celles qui sont considérées comme des produits de thérapie cellulaire et qui répondent à la réglementation de cellules, tissus et organes pour la transplantation (CTOR) instauré en 2007. Toutefois, si ces derniers ont une utilisation autologue, elles sont soumises au FDR. *Health Canada* a néanmoins considéré les limites du cadre réglementaire quant à la prise en compte des caractéristiques des MTI ainsi que les obstacles liés à la commercialisation de ces produits. C'est pour permettre l'accès de ces thérapies aux Canadiens qu'en juin 2019, le Canada a poursuivi l'harmonisation de son cadre réglementaire avec ceux de certains territoires comme le Japon ou l'UE, plus flexible et basé sur le risque (22,23).

Dans le cas du Japon, ces produits sont sous la responsabilité du ministre de la Santé. Le ministère est compétent pour l'octroi des AMM, la surveillance et les recommandations en matière de santé, et travaille de pair avec la PMDA, l'institution administrative indépendante chargée d'assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux. En 2014, un changement s'est opéré, faisant passer les thérapies innovantes du statut de produits de santé classiques aux catégories de thérapie cellulaire, thérapie génique *ex vivo* et *in vivo*<sup>15</sup>. La nouvelle réglementation a permis la mise en place de bonnes pratiques généralistes en plus de celles qui sont spécifiques aux MTI.

Différents effets ont été constatés à la suite de la création des règles législatives au sein des plus grands pays producteurs de thérapies innovantes. En Europe, la mise en place de la nouvelle réglementation a induit plus de contraintes dans le développement clinique, alors qu'au Japon, l'effet a été inverse. Le changement de statut de produit biologique vers celui de thérapie innovante a permis de quitter un cadre trop rigide et restrictif, avec pour

---

<sup>14</sup> 21 CFR 1271.15.

<sup>15</sup> PMD Act, 1960 Act No.145 révisée par la 2013 Act No.84.

conséquence des incitations au développement. On constate une moindre différence entre les guides de bonnes pratiques des pays. Ces dernières allant même jusqu'à devenir communes, comme c'est le cas de l'ICH, pour qui les Etats-Unis, le Japon, l'Europe, le Canada et la Corée du Sud ont établi le texte. Néanmoins, le travail d'harmonisation doit progresser et de nouveaux paradigmes réglementaires peuvent être nécessaires pour exploiter les avantages des progrès cliniques de ces thérapies (24).

Il est envisageable de commercialiser en Europe un MTI ayant eu une AMM dans un autre pays à condition de remplir les conditions de qualité et de sécurité des deux réglementations. Un exemple de ce cas de figure est le cas de thérapies géniques, comme les thérapies géniques Abecma® et Breyanzi® développées et produites par les Américains et dont les autorisations de commercialisation en Europe ont été effectives en 2021 et 2022 respectivement.

### **Section III : Le Comité des médicaments de thérapie innovante**

Les différentes procédures relatives aux médicaments de thérapie innovante requièrent une expertise très spécifique allant au-delà du domaine pharmaceutique traditionnel, comprenant des aspects à la frontière d'autres disciplines, comme les biotechnologies ou encore les dispositifs médicaux. En ce sens, la législation a jugé utile de créer au sein de l'Agence un comité d'experts de ces médicaments.

C'est ainsi qu'à la suite du règlement n°1394/2007 a été créé le Comité des médicaments de thérapie innovante, ou *Committee for Advanced Therapy medicinal products* (CAT). Son rôle d'expertise se concrétise par la préparation de projets d'avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des MTI, qui seront par la suite soumis au Comité des médicaments à usage humain (CHMP). En outre, le comité a été doté d'un rôle consultatif à travers l'évaluation de tout autre médicament nécessitant une expertise spécifique relevant de son domaine de compétence. Opérationnel en 2009, ce comité est composé de membres du CHMP, de représentants de chaque État membre nommés en qualité d'expert ou en qualité de représentants de son État, de cliniciens et de représentants d'associations de patients. L'expertise couverte par les membres de ce comité couvre six domaines scientifiques : la thérapie génique, la thérapie cellulaire, l'ingénierie tissulaire, les dispositifs médicaux, la

pharmacovigilance, la gestion des risques et l'éthique. Ensemble, les membres du comité visent à réaliser certaines missions confiées dans le champ de ces thérapies innovantes.

### **A. Classification**

Le comité scientifique multidisciplinaire est chargé de préparer une recommandation pour toute demande ayant pour but de déterminer si un produit à base de gènes, de cellules ou de tissus répond d'un point de vue scientifique à la définition de médicament de thérapie innovante. La mission de classification du CAT relève de l'article 17 du règlement de 2007. La demande effectuée est gratuite et facultative, mais permet d'initier un premier dialogue entre les firmes et régulateurs afin de clarifier la voie de développement et les futures orientations réglementaires. Sur la base des informations apportées par le demandeur, le groupe fournira une recommandation sur la classification du médicament après consultation de la CE 60 jours après le début de l'évaluation, ou 90 jours s'il existe des demandes d'informations complémentaires (30 jours supplémentaires non comptabilisés dans le délai de la procédure).

Depuis sa création, le comité a réalisé près de 600 recommandations scientifiques sachant que la quasi-totalité (98,6 %) des demandes ont été positives. Pourtant utiles pour la suite de l'évaluation du médicament en vue de son accès au marché, ces recommandations scientifiques ne constituent en rien une approbation du produit, du mode d'action ou encore de l'indication thérapeutique revendiqués par le demandeur. Aussi, bien que le statut de MTI ait été attesté par le comité pour un grand nombre de médicaments, seuls 25 médicaments ont obtenu l'accès au marché, soit un taux de réussite inférieur à 5 %.

### **B. Certification de la qualité et des données non cliniques**

Durant son programme de travail de 2010 à 2015, le CAT a été confronté à un défi : traduire des projets de recherches innovants à fort potentiels thérapeutiques vers des médicaments approuvés à l'échelle de l'Europe. Le constat au début de la création du comité évoque la rareté des projets de recherche : seulement trois demandes d'AMM ont été déposées en 2009. Face à cette conjoncture, la procédure de certification auparavant sous la responsabilité du CHMP a été établie comme mission spécifique du CAT.

La certification fait suite à une évaluation des données de qualité et, si elles existent, des données non-cliniques des médicaments de thérapie innovante. Cette procédure<sup>16</sup> est destinée aux petites et moyennes entreprises (PME) durant les phases précoces du développement des produits. Mis en œuvre en juillet 2009 par le règlement (CE) n° 668/2009 de la Commission<sup>17</sup>, elle permet de confirmer que les données soumises répondent aux exigences scientifiques et réglementaires en vigueur en termes de contenu et de forme. Le certificat est aussi le moyen pour les PME de concéder, si elles le souhaitent, leur technologie sous licence à d'autres entreprises (25).

Dans la mesure où l'expertise est limitée aux premières données du développement non clinique, elle ne comprend pas l'évaluation de la balance bénéfico-risque et l'avis sur l'entrée ou non en phase clinique (26). La directive 2001/83/CE telle que modifiée par la 2009/120/CE<sup>18</sup> présente les règles spécifiques applicables dans le cadre des certifications. À noter que dans le cas de MTI incorporant comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux ou dispositifs médicaux implantables actifs, le demandeur peut soumettre à certification la partie dispositif. Dans un tel cas de figure, les exigences devront être satisfaites au sens des règlements 2017/745<sup>19</sup> et 2017/746<sup>20</sup>, remplaçant les directives 93/42/CE et 90/385/CE, et si certaines des données ne sont pas disponibles, il sera nécessaire de consulter un organisme notifié.

Les entreprises doivent soumettre leurs données sous le format d'un document technique commun, ou *Common technical document* (CTD). Les exigences minimales souhaitées pour l'obtention de la certification de la qualité et, le cas échéant, les données non

---

<sup>16</sup> Procédure établie par l'article 18 du règlement 1394/2007/CE.

<sup>17</sup> Règlement (CE) n° 668/2009 de la Commission du 24 juillet 2009 mettant en œuvre le règlement (CE) no 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil pour ce qui est de l'évaluation et de la certification des données sur la qualité et des données non cliniques concernant les médicaments de thérapie innovante développés par les micros, petites et moyennes entreprises (JO L 194, 25.7.2009, p. 7–10).

<sup>18</sup> Directive 2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante (JO L 242, 15.9.2009, p. 3–12).

<sup>19</sup> 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. ) (JO L 117, 5.5.2017, p. 1–175).

<sup>20</sup> Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. ) (JO L 117, 5.5.2017, p. 176–332).

cliniques sont listées dans un document de référence mis à disposition par l'EMA (27). La certification de la qualité générale du développement est détaillée sur plusieurs points. Les informations générales relatives aux matières de départ et aux matières premières devront figurer dans le dossier de demande. Sont également nécessaires les caractéristiques de la ou les substances actives, le détail de leur procédé de fabrication, à l'exception des données sur la validation du procédé ainsi que leur contrôle, à l'exception des données sur la validation des essais. Une description de la composition du produit fini est aussi une exigence minimale. Bien entendu, les demandes varient selon le type de MTI. Les données minimales du développement non cliniques à respecter se résument en trois grandes catégories : la pharmacodynamie primaire comprenant des études *in vitro* et des données recueillies sur au moins une étude animale si un modèle pertinent est disponible, la pharmacocinétique au travers des études de biodistribution et la toxicologie via des études de sécurité et de robustesse.

La durée nécessaire entre la réception de la demande et la certification est de 165 jours, ce qui comprend 70 jours en lien avec les activités liées à la préadmission et 90 jours d'évaluation par le comité (figure 4). Ce laps de temps ne tient pas compte du « *clock stop* » qui peut être effectif après la première phase de création du rapport par le coordinateur du CAT. Les fabricants de MTI peuvent être alors sollicités pour répondre à d'éventuels questionnements des membres du comité. Il est par ailleurs possible qu'une visite sur le site soit envisagée ou qu'un avis d'un organisme soit nécessaire pour compléter la demande. Un *clock stop* dure en moyenne entre 30 et 60 jours. La deuxième phase de l'évaluation consiste à réaliser un entretien entre le développeur et le CAT, puis de compléter le rapport avant de conclure à un avis au 90<sup>ème</sup> jour (28).

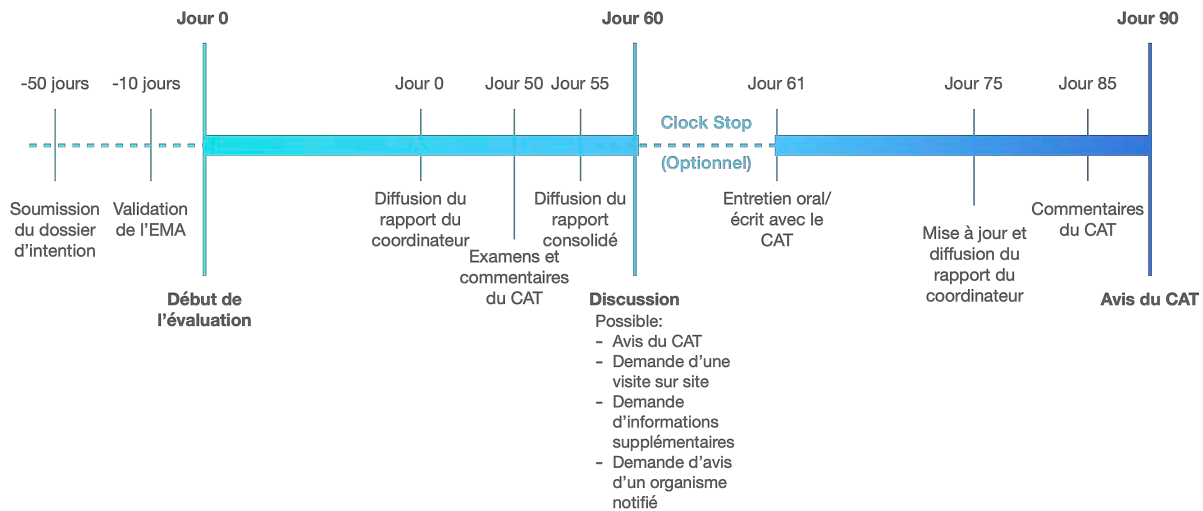


Figure 4: Chronologie de la procédure de certification de la qualité et des données non cliniques pour les PME développant des médicaments de thérapie innovante.

Les demandes effectuées ne sont pas contraignantes et une réduction des frais de 90 % s'applique. Ce dernier point est d'autant plus intéressant que les prix s'élevaient en 2022 à 66 800 euros pour la certification des données de qualité et non cliniques et 44 400 euros pour l'évaluation d'une demande uniquement relative à des données de qualité (29). En 2023, ces derniers ont augmenté, atteignant respectivement 77 9000 euros et 51 800 euros. Ces évaluations peuvent être soumises au CAT à n'importe quel stade du processus de développement du MTI. Le comité identifie les problèmes potentiels à un stade précoce du processus de développement du médicament de façon à être résolu avant une soumission de demande de mise sur le marché.

À plus grande échelle, cet outil favorise le développement de ces biothérapies avancées par les PME en vue d'une future procédure réglementaire. La certification permet de simplifier les futures demandes d'autorisation d'essai clinique et de mise sur le marché. Cela suppose néanmoins que les données soumises lors des procédures réglementaires ne diffèrent pas de celles de la certification.

Certaines limites à ce dispositif doivent toutefois être relevées. D'abord, les entreprises ayant le statut PME sont les seules à pouvoir disposer de cette aide de la part du CAT. Ce statut est authentifié par l'EMA selon les recommandations 2003/361/CE<sup>21</sup> de la Commission. De plus, les données non cliniques ne peuvent être soumises seules pour

<sup>21</sup> Recommandation de la Commission du 6 mai 2003 concernant la définition des micros, petites et moyennes entreprises (JO L 124, 20.5.2003, p. 36–41).

évaluation puisque les données de qualité du produit sont indispensables pour interpréter les résultats des investigations non cliniques. Un désavantage existe aussi lorsque les demandes sont effectuées dans les premières phases du processus de développement, car les données ne peuvent pas toujours être pertinentes et valides. Dans de telles circonstances, il est recommandé de procéder à une demande de certification au moment où le développement du MTI est suffisamment avancé.

Il y a indépendance entre la certification et les demandes d'autorisation des procédures réglementaires. Bien que l'obtention d'un certificat de qualité puisse soutenir les demandes d'autorisation d'essais cliniques ultérieures, elles ne remplacent pas les exigences nationales pour l'approbation des essais cliniques. Chaque État membre est, en effet, l'unique décisionnaire quant à l'approbation des essais cliniques sur son propre sol. Un constat identique s'applique aux demandes d'agrément de mise sur le marché ; les données certifiées ne prévalent en rien d'une évaluation positive.

En définitive, les demandes des PME aboutissant à une certification de la qualité et des données non cliniques n'ont pas été nombreuses depuis l'instauration de ce dispositif. L'adoption de certificat n'a concerné que quatorze demandes depuis 2009, et aucun n'a été concédé depuis 2021 (30).

### **C. Projet d'avis d'autorisation de mise sur le marché**

L'article 8 du règlement de 2007 établit la mission de préparation des projets d'avis par le Comité des thérapies innovantes. La qualité d'expertise du comité lui confère une place essentielle dans la procédure d'évaluation en vue de l'autorisation sur le marché des MTI. Un consensus scientifique entre les membres du comité devra être soumis à l'approbation finale du CHMP.

Le médicament expérimental doit prouver qu'il est de qualité, sûr et efficace afin que le CAT donne un avis positif pour son accès au marché européen. Pour ce faire, le comité interagit avec d'autres comités scientifiques, des groupes de travail et des sections de l'EMA.

On compte parmi ces entités d'experts scientifiques le *Scientific Advice Working Party* (SWAP), groupe pluridisciplinaire comprenant des membres du Comité des médicaments orphelins (COMP), du Comité pédiatrique (PDCO), du Comité des thérapies innovantes (CAT)



et du comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Le but de ce groupe est de donner un avis prospectif au CHMP et au COMP sur la qualité, la sécurité, l'efficacité, et le bénéfice significatif des MTI.

Le CAT publie des rapports mensuels qui mentionnent les informations concernant les autorisations de nouveaux MTI, l'extension de ceux d'ores et déjà sur le marché et les données statistiques relatives aux activités liées aux produits. On y retrouve, outre les certifications de classification des MTI, les contributions de la CAT aux avis scientifiques et aux demandes d'éligibilité au programme PRIME.

Jusqu'en octobre 2022, on comptait 36 évaluations pour demande d'AMM auprès de la CAT : 32 entre 2009 et 2020 et 4 ces deux dernières années. Le comité a évalué positivement 25 demandes dont 2 pour le même produit, le Glybera®. Au total, 24 médicaments ont obtenu l'AMM entre 2009 et 2022 (figure 5). Il est à noter que la majorité de ces AMM concernent des produits de thérapie génique (17 MTI soit 70 % des AMM) ; quatre TEP ont eu un avis positif et trois CTMP.

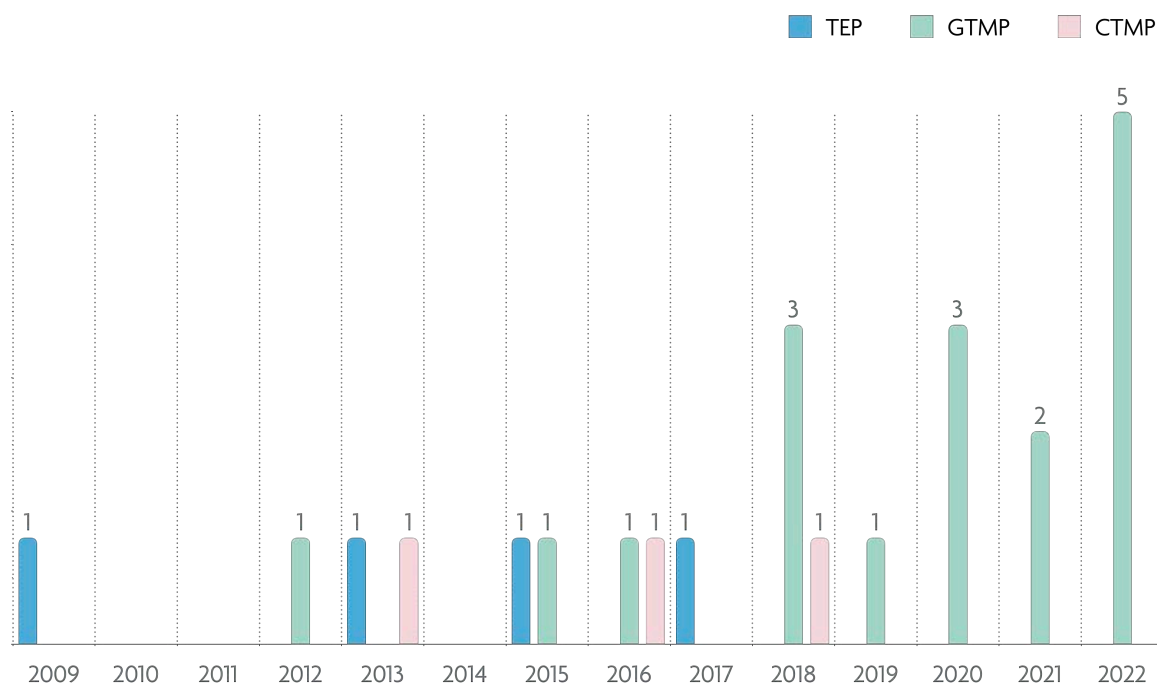


Figure 5: Nombre d'autorisations de mise sur le marché de MTI par année

TEP : produits d'ingénierie tissulaire ; GTMP : produits de thérapie génique ; CTMP : thérapies cellulaires somatiques

## D. Avis scientifiques

Les producteurs de médicaments conventionnels peuvent demander conseil et orientation à l'Agence à tout stade de l'avancement du développement<sup>22</sup>. Ces avis scientifiques fournis par le CAT, le CHMP ou le SWAP permettent de répondre aux questions et d'envisager des solutions sur des thématiques telles que la qualité du MTI, des données cliniques et non-cliniques, la méthodologie des études ou encore sur la stratégie globale de développement.

Un nombre important d'industriels ont pu faire appel à l'aide des experts scientifiques au moment d'un ou de plusieurs essais cliniques pivots, en particulier pour la conception d'essai clinique adaptatif. Depuis la création du comité, 605 avis scientifiques ont été fournis.

Les médicaments orphelins désignés pour des maladies aux prévalences très faibles peuvent obtenir de surcroît une forme de conseil scientifique. Cette assistance protocolaire inclut des éléments de réponse sur des sujets relatifs à la demande d'AMM, notamment sur la démonstration du bénéfice significatif par rapport à l'indication orpheline précisée, ou encore la similitude ou supériorité par rapport à un médicament de référence (31).

## E. Innovation task force

La création d'un groupe multidisciplinaire de l'Agence européenne des médicaments, formant l'*Innovation Task force* (ITF) ou en français groupe de travail sur l'innovation, permet de créer un dialogue précoce entre les parties prenantes réglementaires, scientifiques et juridiques (32). Des membres du CAT font partie du panel de cette commission au même titre que les autorités nationales compétentes (ANC), le CHMP, le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP), la CE et les demandeurs (en particulier les PME, les universitaires et les chercheurs)(32). Les réunions sont informelles et ont pour but d'offrir des retours précoces sur les technologies et les médicaments innovants expérimentaux ainsi que leur impact sur les procédures réglementaires et scientifiques. L'ITF a aussi pour visée de compléter et renforcer les procédures existantes, à savoir les avis scientifiques du CHMP, la classification et la certification MTI, et la désignation des médicaments orphelins.

---

<sup>22</sup> Art.56 et 57 du règlement 1394/2007/CE.

Concrètement, le comité vient en amont de ces procédures afin de préparer le promoteur si de telles demandes sont nécessaires et d'être un soutien continu lors du processus de développement. Ce comité a valeur de réseau sachant qu'il est composé de membres des ANC de l'UE. De cette façon, les fabricants de médicaments sont soutenus au niveau européen et national, ce qui incite les innovateurs de l'Europe à élaborer des MTI.

## **F. Guidelines**

Outre son implication dans l'accès des MTI au marché européen, l'expertise du comité lui confère un rôle dans l'élaboration des *guidelines*, à savoir les recommandations de bonnes pratiques de fabrication (BPF), de bonnes pratiques cliniques (BPC) et de bonnes pratiques de suivi et de gestion des risques (BPSGR) spécifiques aux thérapies innovantes. Les particularités de ces dernières seront explicitées plus loin dans cette thèse.

## CHAPITRE II : PROCESSUS DE DEVELOPPEMENT

La recherche et développement des MTI est croissante en Europe et dans le monde depuis déjà quinze ans et repose sur un cadre différent des médicaments traditionnels. L'un des premiers essais cliniques ayant pour but de traiter une maladie génétique, le déficit en adénosine désaminase, a été initié en 1990 et a abouti à l'AMM de Strimvelis®, pas moins de 26 ans plus tard en 2016. Cet exemple illustre que le parcours emprunté par le médicament de thérapie innovante peut s'avérer plus complexe que pour le médicament conventionnel. Néanmoins, sur le papier, le chemin jusqu'à l'obtention de l'AMM semble être facilité. La figure 6 détaille les étapes que va emprunter le MTI depuis la découverte d'un concept innovant jusqu'à son accès au marché. En ce qui concerne le MTI-PP, originaire de la transposition française de l'exemption hospitalière, l'AMM ne sera pas requise pour accéder au marché mais une autorisation par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

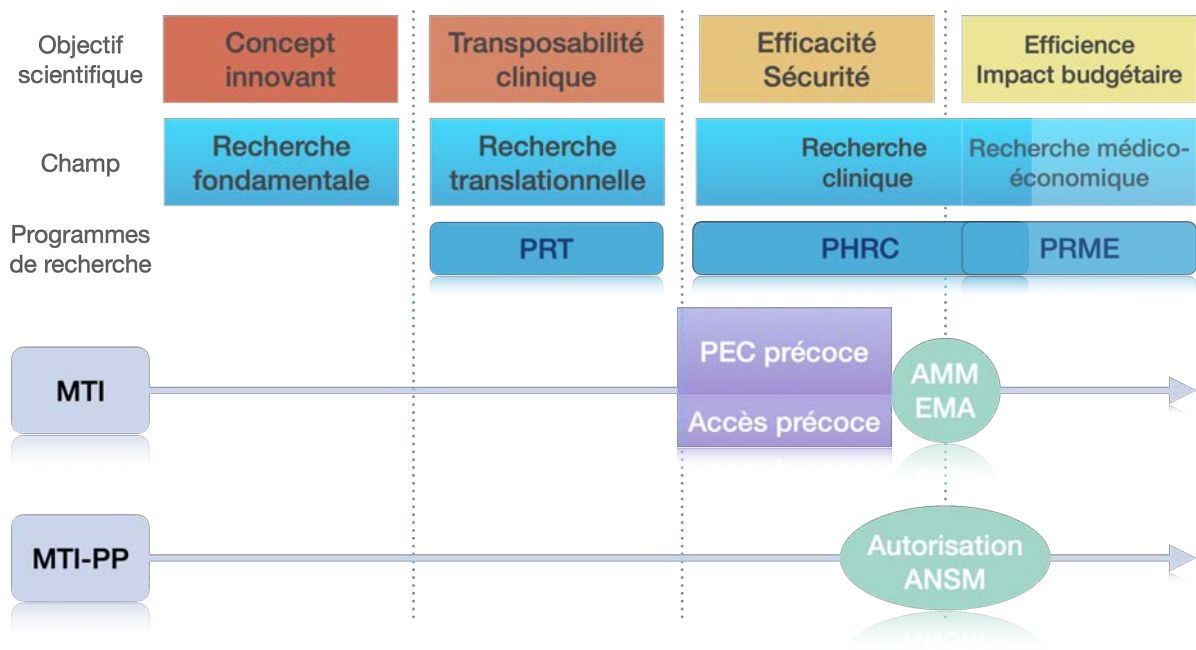


Figure 6: Étapes d'avancement de la recherche des médicaments de thérapie innovante. Adapté de l'instruction DGOS/PF4/2016/382 du 9 décembre 2016 relative aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins pour l'année.

Le point de départ est le même que pour le médicament traditionnel. Un nouveau concept, source ou inspiration de recherches déjà effectuées, donnera naissance à un traitement expérimental. La recherche translationnelle, aussi dite « de transfert », fait le lien entre la recherche fondamentale et la clinique dans le but de trouver une application

thérapeutique à la découverte. Des équipes pluridisciplinaires constituées de chercheurs et cliniciens assurent un échange bidirectionnel de connaissances : du modèle fondamental vers le modèle clinique et inversement. Les meilleures stratégies de traitement seront ensuite définies par la recherche clinique. Jusqu'à cette étape, la thérapie innovante suit la même trajectoire qu'un médicament classique. Les divergences reposent sur la nature des d'études réalisées au sein des phases d'expérimentations, car dans le cas des MTI certains tests de références sont inappropriés.

Le parcours que vont emprunter ces deux types de produits au stade de la recherche clinique va se séparer. En effet, l'éventualité d'une mise sur le marché avant la fin des phases cliniques est une probabilité dans ce type de famille pharmaceutique. Cette possibilité est soutenue si les données de qualité, d'efficacité et de sécurité sont suffisantes et que la preuve de son utilité pour la santé publique est avérée. En résulte une durée jusqu'à l'obtention de l'AMM européenne souvent plus courte. En bout de chaîne, une expertise de l'impact budgétaire et de l'efficacité du MTI via la recherche médico-économique sera réalisée comme pour tous les médicaments coûteux.

### **Section I : Panorama de la Recherche et Développement en Europe**

Malgré les dispositions mises en place à la suite des réglementations inédites et délibérément facilitatrices, la lente augmentation du nombre des essais cliniques en Europe creuse un écart avec les autres pays producteurs (figure 7). L'Europe était le troisième territoire avec le plus d'essais cliniques durant l'année 2022 (403 essais) après l'Amérique du Nord (964 essais) et l'Asie de l'Est (848 essais). Les autres régions ne comptaient uniquement

139	essais	cliniques.
-----	--------	------------

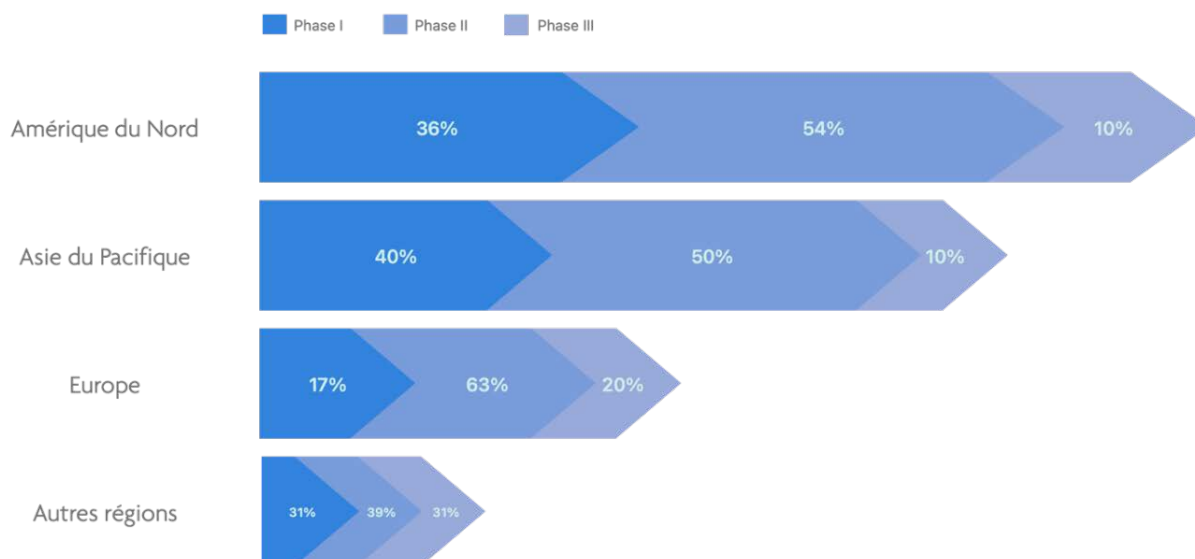


Figure 7: Essais cliniques de MTI en cours fin juin 2022 par région et par phase. Adapté de la publication de l'ARM : *The Pipeline Momentum Builds September 2022*.

Un bon reflet de la croissance de la filière de ces biothérapies est la part des essais cliniques de phase I dans le temps. Fin juin 2022, le Japon, premier producteur en Asie, présente la plus forte croissance annuelle de nouveaux essais cliniques, soit 42 % des essais cliniques de phase I à l'échelle mondiale. Comparativement, l'Europe ne présente qu'un dixième des nouveaux essais cliniques cette année-là.

Traditionnellement, le développement des phases précoces des essais cliniques est communément réalisé dans le cadre universitaire, c'est-à-dire par des établissements académiques et hospitaliers qui se caractérisent souvent par un manque d'expertise réglementaire et de connaissances en marketing (33). Les industriels se contentaient de financer les phases III, aux coûts les plus élevés, mais avec un risque mesuré. On assiste depuis les grandes innovations de ces dernières années, comme les CAR-T, à un réveil de la part des industries pharmaceutiques et des investisseurs en capital-risque (34).

Les essais cliniques de 2021 se sont avérés moins encourageants que prévu. Avec la pandémie de Covid-19, cette année a été marquée par un fort désengagement des institutions universitaires et gouvernementales et dans une moindre mesure par les industriels. La conséquence immédiate a été une baisse de 15 % des essais cliniques par rapport à l'année précédente (2 400 essais cliniques en 2021). L'année suivante, 2 220 essais étaient en cours et le parrainage des essais cliniques par les industriels étaient revenus aux niveaux observés en 2019 et 2020. On ne peut pas en dire autant des promoteurs non-

industriels qui poursuivent leur décroissance. La résultante est une représentation à part quasi équivalente entre ces deux groupes de promoteurs des essais cliniques en cours de réalisation, soit 48 % pour les industriels et 52 % pour les institutions académiques et gouvernementales (figure 8).

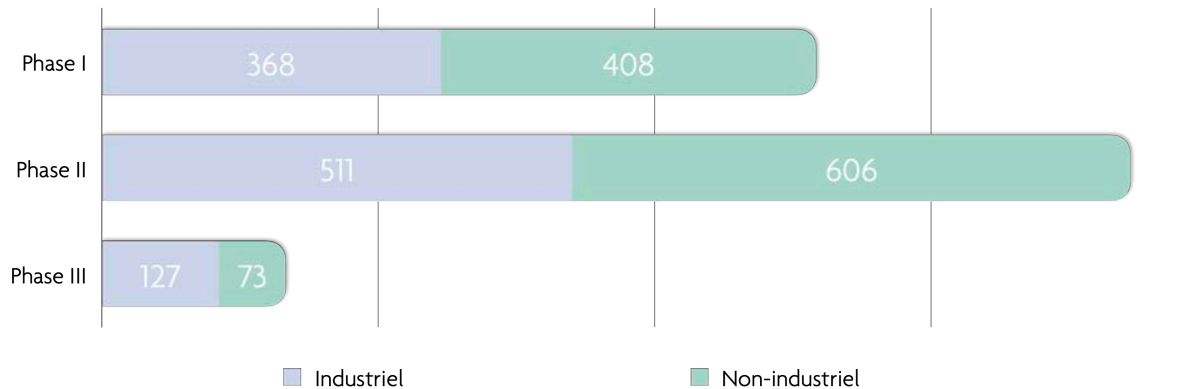


Figure 8: Nombre d'essais cliniques en cours fin juin 2022 en Europe par promoteur et par phase. Adapté de la publication de l'ARM : *The Pipeline Momentum Builds September 2022*.

Les promoteurs attendent généralement que les médicaments soient assez avancés dans le processus de développement avant d'investir, leur but étant de réduire autant que faire se peut le risque de perte financière en cas d'échec du médicament et d'éviter les frais liés à l'optimisation de la fabrication (figure 9). De fait, les premières étapes des essais cliniques impliquent de fortes dépenses (phase 1 et phase 2) pour un intérêt incertain, alors qu'au stade de la phase 3, la qualité, la sécurité et l'efficacité deviennent plus robustes et le besoin financier est moindre. Ces dernières phases de développement sont ainsi plus propices pour des investisseurs pour justifier l'allocation des ressources nécessaires à l'adaptation de la production des MTI à une plus grande échelle (35). Si bien qu'aujourd'hui une grande proportion de la recherche clinique impliquant ces produits innovants est entreprise par des établissements européens, mais les grands investisseurs y sont rares.

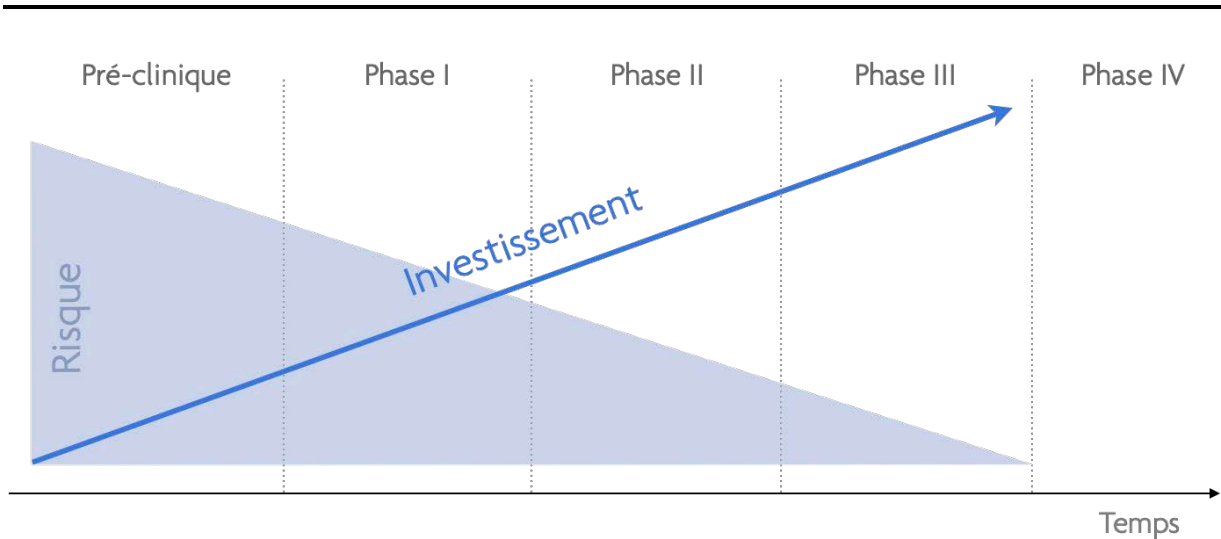


Figure 9: Risque perçu et investissement en biotechnologie selon les stades de développement pré-clinique et clinique.

Les médicaments de thérapie innovante représentent une avancée significative en matière de santé pour les patients, offrant la possibilité d'une valeur à long terme, et dans certains cas, un potentiel curatif après une seule administration. Ils ont longtemps été associés à un paiement initial unique pour des avantages qui s'étendent sur de nombreuses années (figure 10). Ils se caractérisent par un changement de paradigme, à la fois sur les avantages à long terme pour les patients et la société, mais aussi sur les coûts initiaux plus élevés pour les systèmes de santé.

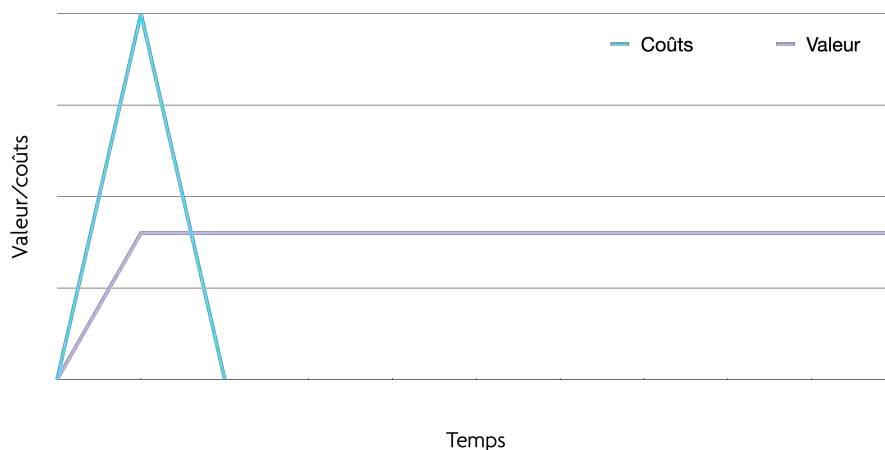


Figure 10: Illustration conceptuelle de la valeur et des coûts du médicament de thérapie innovante dans le temps.

L'investissement en 2022 est bien inférieur à celui des deux années précédentes. En effet, historiquement, la crise de la Covid en 2019 a entraîné une hausse sans précédent des investissements en raison du fort intérêt porté par le public à l'innovation dans le domaine sanitaire et du faible coût du capital. Les prévisions prévoyaient un maintien de la croissance durant l'année 2022, mais l'inflation et la réduction des financements ont entraîné un



environnement d'investissement difficile. L'arrivée de nouveaux produits innovants est, en effet, très influencée par les coûts faramineux liés à leur disposition au chevet du patient, ce qui entrave la rentabilité des investissements pour les sociétés pharmaceutiques, en particulier compte tenu de la petite taille des populations ciblées (36). Sans surprise, sur les vingt-cinq thérapies qui ont obtenu une AMM par l'EMA depuis 2009, six ont été retirées du marché pour des « raisons commerciales », dans certains cas faute de remboursement (37). Les médicaments à l'étude de ces dernières années concernent de plus en plus des traitements de maladies rares. On retrouve parmi les principales indications, la drépanocytose, l'hémophilie ou encore la rétinite pigmentaire. Du côté des pathologies à forte prévalence, les indications les plus représentées sont l'arthrose (38), le diabète (39) ainsi que la maladie de Parkinson (40). Les investisseurs sont davantage tournés vers des produits ciblant des maladies à forte prévalence plutôt que les maladies rares, bien qu'au demeurant cet écart se voit diminué lorsqu'il s'agit de promoteurs industriels. La troisième phase des essais cliniques pour des médicaments ciblant des maladies rares représente 30 % des essais totaux des investisseurs académiques et publics alors qu'ils s'élèvent à 42 % des essais réalisés par les industriels (Figure 11).

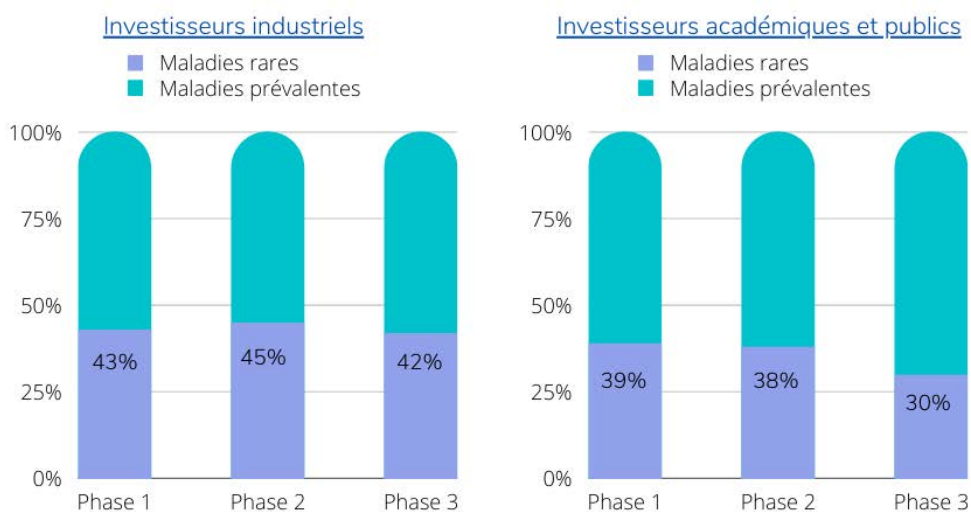


Figure 11 : Parts d'essais cliniques des maladies rares et maladies à forte prévalence selon le type d'investisseur (industriels ou académiques/publics) et selon la phase (1, 2 ou 3) à l'échelle mondiale. Adapté du rapport de l'ARM 2021.

## Section II : Mesures incitatives réglementaires

Le développement des MTI est très dépendant des investissements financiers, et ce, depuis la production clinique jusqu'au stockage dans les unités cliniques. La majorité des découvertes proviennent de la recherche académique, et leur exploitation dépend des établissements pharmaceutiques agréés par les autorités compétentes. Les structures sont autorisées si elles sont capables de suivre les bonnes pratiques de fabrication spécifiques à ces produits.

Aussi, les progrès considérables dans le domaine de la recherche en biothérapies pourraient amener à croire à de fortes retombées financières pour les concepteurs de ces nouvelles molécules. Néanmoins, la réalité est toute autre. À titre d'exemple en 2011, les revenus mondiaux de seize médicaments de thérapie innovante de premier plan ont été estimés comme plutôt modestes par rapport aux coûts de recherche et développement importants (41).

À la différence des médicaments classiques qui sont développés et manufacturés par des techniques chimiques et physiques robustes et homogènes, les producteurs de MTI ne peuvent se vanter d'obtenir de telles techniques de développement. En effet, il existe une grande variabilité dans le processus de développement, le fort risque de contamination exogène (microbiologique, virale...) ainsi que dans les techniques utilisées pour les contrôles de qualité (42).

Face à un marché dans lequel les demandes sont grandissantes, les procédés de fabrication des molécules de thérapie innovante ont dû être adaptés. Or tout changement dans le développement des médicaments implique de réaliser des études de comparabilité, allant même jusqu'à engendrer une nouvelle autorisation de la part des autorités compétentes. Les produits de première génération ont été conçus selon un processus manuel et peu évolutif *a contrario* de ceux de deuxième génération qui sont le résultat de techniques évolutives et automatisées, plus rentables pour les investisseurs.

L'accent mis sur la compétitivité des entreprises européennes lors de la création du nouveau statut pour les médicaments de thérapie innovante est indéniable. Aussi, afin de

promouvoir leur marché, des mesures incitatives ont été promues. Le sixième chapitre du « règlement des MTI »<sup>23</sup> explicite notamment la possibilité de solliciter l'avis de l'Agence tout au long de la conception du médicament sur les thématiques scientifiques et légales par l'*Innovative task force*. Des réductions sont offertes à hauteur de 65 % de la redevance pour tout avis scientifique dans le cas des MTI et jusqu'à 90 % lorsque le demandeur est une PME (43). Ces dernières peuvent obtenir aussi une aide en ce qui concerne la certification de la qualité et des données non-cliniques en vue de l'évaluation scientifique et de la certification de leur médicament. De plus, la redevance relative à l'AMM se voit réduite de moitié pour les MTI comparativement aux médicaments classiques si le demandeur est un hôpital ou une PME. Une seule condition sous-jacente à cette proposition : que le médicament présente un intérêt particulier pour la santé publique au sein de l'Union. Cet avantage financier est prolongé la première année suivant l'octroi de l'AMM pour les activités menées par l'Agence.

Les mesures incitatives européennes ne sont pas récentes. Des initiatives similaires existaient déjà dans le cadre des médicaments orphelins il y a plus de vingt ans. La réduction de la redevance s'élève à 75 % pour ces produits, et il existe une dérogation complète en cas d'avis scientifiques en lien avec les essais cliniques si le médicament est destiné « à traiter, prévenir ou diagnostiquer une urgence de santé publique déclarée » (44). Un rapport de 2021 publié par un groupe multidisciplinaire rassemblant des experts européens a néanmoins confirmé le chemin restant à parcourir afin de répondre aux besoins non satisfaits concernant les maladies rares (45).

### **Section III : Circuit du médicament**

Depuis les chercheurs des sphères académiques et industrielles jusqu'au patient, le trajet de transformation du MTI est jalonné d'étapes limitantes et de normes permettant de garantir aux usagers sa qualité, son efficacité et sa sécurité. Les acteurs clés impliqués dans la chaîne de production sont premièrement les chercheurs des sphères académique et industrielle. Ils permettent aux produits de voir le jour, et sont soutenus financièrement par des promoteurs. Les professionnels de santé, quant à eux, interviennent dans l'élaboration des protocoles thérapeutiques. Enfin, le législateur place le cadre sur lesquelles les pratiques

---

<sup>23</sup> Autrement dit le règlement 1394/2007/CE.

reposeront, encadrement dépendant des aspects éthiques soutenus par la société et les comités d'éthiques.

À la suite des étapes de recherches fondamentales et translationnelles, le médicament emprunte le chemin des expérimentations chez l'humain (figure 12). Le médicament de thérapie innovante ne déroge en rien aux règles, et se doit de fournir des données suffisantes de sécurité, d'efficacité et de qualité en vue de sa commercialisation. Sur le principe, le parcours est identique au médicament classique, mais le règlement de 2014 sur les essais cliniques des MTI comprend certaines particularités, leur permettant notamment d'obtenir une AMM avant la fin de la phase III.

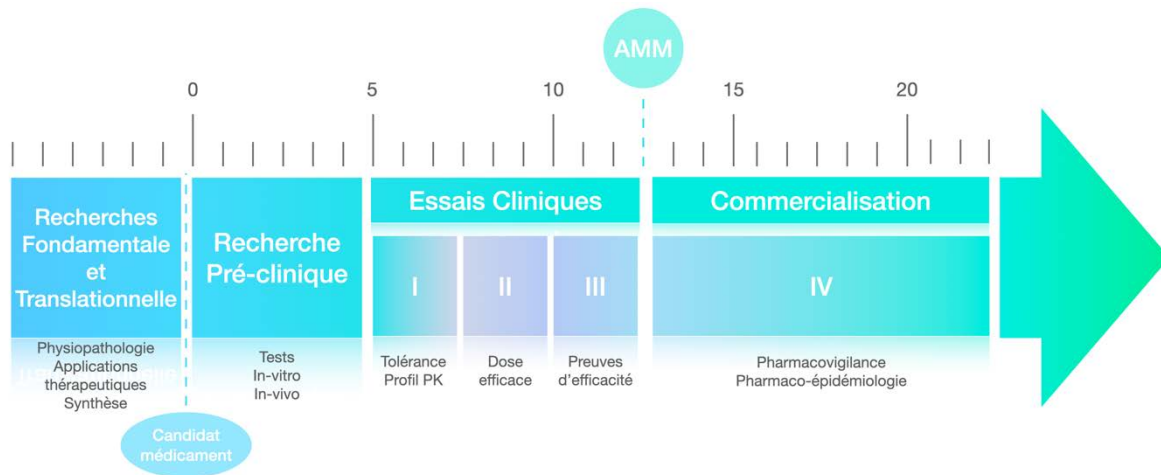


Figure 12: Circuit classique d'un médicament depuis son développement jusqu'à sa commercialisation.

### A. Recherche préclinique

Le développement préclinique permet d'acquérir les premières connaissances sur le comportement d'un candidat médicament et son impact sur le milieu extérieur. Des expérimentations sur des cellules en culture (*in vitro*) et/ou chez l'animal (*in vivo*) permettront de qualifier le médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie. Les données précliniques obtenues doivent être solides, adaptées au produit et à l'indication visée afin de lancer des essais cliniques.

Les études de pharmacodynamie permettent de valider le mécanisme d'action et d'apprécier les effets du médicament (effet-dose et effet-temps) et les éventuelles

interactions dans des modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo* de la maladie. Les études de pharmacocinétique, quant à elles, sont utiles à la description du comportement et du devenir du composé dans l'organisme vivant. Elles utilisent principalement une modélisation de l'absorption, la distribution du médicament, son métabolisme et son élimination. Enfin, les études toxicologiques visent à établir les doses toxiques du candidat médicament sur les organes cibles et son impact en termes de mutagénèse, de cancérogénèse et sur les fonctions de reproduction.

### 1. Bonnes pratiques de laboratoire

Les études *in vivo* et *in vitro* doivent être effectuées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) établies dans la directive 2004/9/CE. Les expérimentations doivent prouver à la fois la sécurité des procédures pour les patients et l'efficacité du produit sur sa cible. La balance bénéfice-risque reposera entre autres, sur la caractérisation précise du produit afin de réduire la variabilité des lots tout en maintenant une efficacité identique d'une dose à l'autre (46). Dans le cas des thérapies géniques, la viabilité du médicament sera à définir au travers de tests de stabilité génétique. Enfin, la pureté et la puissance du médicament seront à déterminer.

L'Agence a publié en 2019 les lignes directrices sur les exigences de qualité non-cliniques et cliniques pour les médicaments expérimentaux de thérapie innovante (47). Néanmoins, sachant que le domaine des thérapies innovantes est encore nouveau, peu d'informations précises sont disponibles sur la marche à suivre et les données à produire pour soutenir le développement et l'utilisation des MTI (48).

### 2. Particularités des essais précliniques des MTI

De nombreuses dissemblances existent à cette étape du développement entre médicaments traditionnels et médicaments de thérapie innovante. Les MTI se distinguent en raison de leur nature physico-chimique, leur spécificité d'espèce, de sujet, de leurs interactions avec les barrières immunologiques ou encore de la diversité dans la réponse pléiotrope. Aussi, les méthodes conventionnelles de test d'efficacité et d'innocuité telles qu'établies pour les petites molécules ou les produits biopharmaceutiques se sont révélées inapplicables et inadaptées. Les laboratoires sont donc tenus de concevoir des tests et de les

coordonner avec les autorités. La directive 2003/63/CE<sup>24</sup> déjà faisait état des particularités des essais non-cliniques, mais c'est la directive 2009/120/CE<sup>25</sup> qui a permis de mettre en œuvre des exigences spécifiques pour les MTI.

Les nombreuses singularités et exigences en recherche préclinique soulèvent des défis pour les chercheurs. D'abord, la pharmacologie de l'innocuité, la toxicité à doses répétées, la reprotoxicité et la cancérogénicité sont en principe nécessaires, comme pour les médicaments conventionnels. Pourtant, les stratégies expérimentales et la conception des études pour obtenir ces données peuvent requérir une adaptation à la nature spécifique et aux problèmes de sécurité potentiels de ces produits biologiques vivants.

Le profil pharmacocinétique de ces molécules biologiques peut différer de façon significative d'une molécule à l'autre. D'un côté, l'étape d'absorption est directement liée au mode d'administration choisi pour que la molécule atteigne sa cible vers la circulation générale. Les MTI sont principalement administrés par voie parentérale, c'est-à-dire par voie intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire, mais quelques-uns sont utilisés par des voies d'administration locales (voie orale, voie pulmonaire ou sous-cutanée). Tandis que la voie intraveineuse est complète et rapide, les produits passant par voie locale vont subir un phénomène de résorption et possiblement un effet de premier passage (hépatique, gastrique, intestinal et pulmonaire) avant d'atteindre le compartiment central. Dans ce dernier cas de figure, la biodisponibilité se voit réduite. De plus, du fait de leur haut poids moléculaire, les MTI administrés par voie parentérale n'atteindront pas directement le système sanguin en raison de la lente absorption par le système lymphatique. Une protéolyse dans le système lymphatique vient s'ajouter au phénomène de diminution de la biodisponibilité.

En ce qui concerne l'étape de distribution permettant d'atteindre leur cible moléculaire, les MTI se distinguent des molécules chimiques sur plusieurs points. La distribution est limitée et lente en raison de leur taille, leur charge et leur liaison étroite à leur

---

<sup>24</sup> 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 (JO L 159, 27.6.2003, p. 46–94).

<sup>25</sup> Directive 2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante (JO L 242, 15.9.2009, p. 3–12).

cible. De la même manière que les autres médicaments biologiques, ces produits traversent les barrières par le biais d'un trafic transcellulaire et grâce à des transports actifs de type pinocytose ou encore des transporteurs spécifiques. Les médicaments chimiques traversent bien plus aisément les membranes en raison de leur diffusion passive. Une caractéristique non négligeable des MTI est leur comportement une fois leur cible atteinte. Ils se distinguent une fois de plus des molécules chimiques par leur pouvoir de persistance dans les tissus, de migration, de prolifération, de différenciation ou encore d'insertion.

La métabolisation et l'élimination, dernières étapes du devenir du médicament dans l'organisme, divergent des médicaments classiques. Les thérapies cellulaires ne sont pas métabolisées, mais vont être intégrées ou rejetées par le receveur (49).

Au vu de la connaissance du comportement de ces molécules biologiques, la réalisation des études pharmacocinétiques apparaissent plus ou moins essentielles. C'est ainsi que là où les études visant à déterminer la fraction biodisponible sont indispensables, les résultats obtenus étant dépendants de la voie d'administration, les études de métabolisme et d'excrétion, elles, s'avèrent moins pertinentes. Concernant les études de biodistribution non cliniques, les données font l'objet d'une forte attente de la part des régulateurs en raison des risques d'interaction potentiels avec leur environnement tissulaire. Elles visent à apprécier le potentiel migratoire et de transformation des cellules implantées, synonyme de risque d'oncogénèse pour les patients.

Des études de toxicité viennent combler les incertitudes en lien avec les risques de création de tumeurs ou encore des réactions d'immunotoxicité (50,51). Les données sont très attendues pour les MTI sachant qu'ils peuvent persister longtemps dans le corps après une simple dose. L'étude de la toxicité aiguë aboutie à la détermination de la dose maximale tolérée, de la dose maximale sans effet toxique alors que la toxicité chronique amène à la détermination de la dose en vue de la première administration chez l'Homme. La dose administrable chez le patient est généralement la dose sans effet nocif observé (NOAEL). L'approche pour la déterminer est identique pour les produits biologiques et les petites molécules, et prend en compte la NOEAL animale qui sera convertie en dose équivalente humaine (DEH) en appliquant un facteur de surface corporelle. Ces étapes sont suffisantes pour les molécules biologiques. Un impératif supplémentaire est requis pour les MTI : le

calcul de la dose initiale maximale recommandée (MRSD), qui correspond à l'ajustement de la DEH avec un facteur de sécurité.

Malgré les ajustements et les précautions pris pour la détermination de la dose, la traduction de la dose est un grand défi pour les MTI. Ils se distinguent un peu plus des deux catégories de médicaments précités, car ce sont des produits biologiques catégorisés « à haut risque » du fait de leur potentiel de division et de différenciation. Certains chercheurs ont, à ce titre, observé un changement de phénotype de cellules CAR-T apparu entre le moment de leur perfusion et le pic de concentration dans le sang, marquant l'existence d'une différenciation (52).

Face à la difficulté de connaître si un schéma posologique fixe reste pertinent et à l'incertitude quant à la sécurité de ces produits, l'EMA a proposé une approche différente dans la détermination de la dose de première administration à l'Homme. La dose n'est donc pas la DEH ou la MRSD mais la dose du niveau minimum d'effet biologique anticipé (MABEL). Cette dernière, plus faible que la NOAEL, permet de sécuriser davantage l'administration pour les phases cliniques.

### 3. Obstacles lors du développement préclinique

Le développement de ces thérapies a pu révéler des problématiques, et cela, même après l'adaptation des bonnes pratiques cliniques et précliniques par l'Agence. Aussi, certains des tests demandés lors des essais précliniques peuvent présenter tant obstacles que les laboratoires se voient contraints de ne pas les réaliser.

Une des raisons de l'absence de ces tests repose sur l'utilisation de modèles animaux. Le modèle animal est la référence des tests *in vivo* des essais pré-cliniques et permet d'évaluer la biodistribution et les effets du médicament dans les principaux organes (cerveau, foie, rate, poumons, reins et gonades). Grâce aux modèles animaux, il est possible de confirmer le mécanisme d'action attendu du principe actif et de prédire la tumorigénicité. L'enjeu réside dans le fait que le modèle sélectionné reflète l'indication humaine sur un maximum de points majeurs et que le produit soit comparable en termes de qualité et d'activité biologique au médicament expérimental clinique envisagé (53).

Dans le cas des MTI, les tests sur les animaux sont parfois difficilement applicables. En effet, certaines études traditionnelles, comme c'est le cas des études pharmacocinétiques ou



de détermination de la dose, sont influencées par la spécificité d'espèce ou encore l'immunogénicité. Choisir un modèle animal inapproprié ou non pertinent induirait inévitablement une extrapolation erronée de la dose clinique. Les producteurs de ces médicaments se heurtent fréquemment à l'absence de modèle animal transférable pour la pathologie spécifique étudiée, auquel cas la création d'un nouveau modèle serait la solution. Pour autant, ce choix n'est pas systématique compte tenu des contraintes liées à la création d'un modèle animal portant une pathologie humaine rare et souvent grave (48). Certaines particularités des animaux comme leur durée de vie ou encore leurs processus métaboliques peuvent ne pas reproduire la situation humaine. De plus, l'activité pharmacologique du produit et l'apparition des effets secondaires indésirables peuvent être spécifiques à l'espèce, induisant des résultats non fiables et un risque substantiel de sous-estimation de la toxicité des réactifs biologiques spécifiques à l'homme (54,55). Les données d'efficacité et de sécurité de certaines études chez l'animal peuvent ainsi être faussement interprétées et extrapolées, à l'image des études menées sur l'immunothérapie du cancer où des résultats encourageants chez les rongeurs se sont finalement révélés décevants à l'entrée dans les essais cliniques (56). Pour pallier l'utilisation des modèles animaux trompeurs ou inutiles, des alternatives existent comme les systèmes *in vitro* basés sur des systèmes humains, mais qui demandent une prudence quant à l'extrapolation des données à l'Homme.

Le traditionnel schéma des essais précliniques de pharmaco(toxico)dynamie utilisant trois espèces animales différentes pour tester le futur médicament, comprenant une espèce de rongeur et une de non rongeur, ne pourra être respecté la plupart du temps pour les thérapies innovantes. Le constat d'une possible incapacité d'utilisation de ces modèles a été reconnu par les instances européennes. Le traitement des données non cliniques est alors analysé par l'EMA sur ce qu'il est possible de produire par les chercheurs selon un modèle au cas par cas.

De la même manière, un allègement des requêtes en termes de données est formulé au sein du contenu des *guidelines* en ce qui concerne les études de pharmacodynamie. Les autorités demandent de présenter *a minima* des données de pharmacodynamie ou une preuve de l'efficacité au travers d'études *in vitro* et si possible au moins une étude sur un ou plusieurs modèles animaux *in vivo*.

Bien que l'Agence souligne son adaptation malgré des preuves parfois peu probantes, toujours est-il que l'incertitude impactera la prédictivité des essais sur l'Homme. En considérant que les animaux ne sont pas des modèles parfaits de la physiologie humaine et qu'un constat d'échec est subi pour neuf médicaments potentiels sur dix lors des phases cliniques (validés sur des modèles animaux au préalable), la prise de risque est d'autant plus inquiétante pour des médicaments porteurs d'incertitude comme les MTI. Il est essentiel qu'une ébauche de la sécurité, la qualité et l'efficacité du MTI soit mise en évidence durant la recherche préclinique, car de ces données dépend l'autorisation de la réalisation des essais cliniques. Les autorités compétentes rejettent la réalisation d'essais sur l'Homme dont les données scientifiques *in vitro* et *in vivo* ne sont pas jugées assez robustes pour dissiper les doutes sur le danger encouru pour les futurs participants.

## **B. Recherche clinique**

### 1. Demande d'autorisation d'essai clinique

L'autorisation des essais cliniques des médicaments de thérapie innovante reposent sur les mêmes textes européens que les médicaments classiques. Autrefois soumis à la directive 2001/20/CE (EU-CTD) relative aux bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, les procédures pour les essais cliniques étaient sous la responsabilité de chaque État membre. Le texte prévoyait que chaque pays évalue le dossier de demande d'essai clinique par un comité d'experts scientifiques sur la base des données pré-cliniques. La finalité est d'apprécier le niveau de qualité et de sécurité du médicament à l'étude, mais aussi la méthodologie choisie par l'investigateur lors de l'essai clinique. Les comités d'éthique respectifs avaient pour rôle de veiller au respect des droits des participants aux essais cliniques. Cette évaluation reposait sur les directives européennes, les BPF et BPC auxquelles s'ajoutaient les lois nationales. Une fois le texte transposé, les adaptations de la EU-CTD dans les pays de l'UE/EEE ont notamment entraîné l'hétérogénéité des processus d'évaluation et de soumission des données. De surcroît, ces disparités ont provoqué une complexification du déroulement des essais multinationaux. Les promoteurs ont en effet été confrontés à un processus d'évaluation fragmenté de leurs demandes en plus d'un cadre complexe de soumission des données. Certaines réserves quant à la complexité

croissante des protocoles cliniques ainsi qu'à l'accès limité des patients aux demandes et aux résultats ont aussi été relevés (57).

Le nouveau règlement 536/2014/CE du 27 mai 2014 (EU-CTR) abrogeant l'EU-CTD ainsi que les législations nationales des États membres de l'UE/EEE, avait pour visée de simplifier et d'harmoniser l'ensemble de la réglementation relative aux essais cliniques des médicaments, de renforcer l'attractivité de l'Europe et d'augmenter la transparence et l'accès aux données dans ce domaine. Entré réellement en application le 31 janvier 2022, il reprend les principes déjà posés par l'EU-CTD avec quelques grandes nouveautés, à savoir la responsabilité du promoteur et la désignation d'un responsable légal dans l'UE/EEE. Il redimensionne également le devoir de surveillance de l'investigateur et la possibilité pour les pays accueillant les essais de prendre des mesures correctives. Désormais, la soumission unique se fait par le biais d'un portail appelé ou *Clinical Trial Information System* (CTIS), ou Système d'information des essais cliniques en français. Le CTIS remplace les formulaires EudraCT<sup>26</sup> et prend en charge les procédures administratives en lien avec les demandes et les autorisations d'essais cliniques des États membres (58). Se voulant didactique et pratique, le système est utilisé pour les rapports de sécurité, les notifications, les modifications, les mesures correctives, les résumés des résultats et les autres informations considérées comme utiles.

La refonte de l'ancien système segmenté au profit d'un système mutualisé et harmonisé apporte de précieux avantages pour les promoteurs. Désormais, les expertises et les résultats des ANC et des comités d'éthique sont mutualisés. Ceci a pour effet de favoriser la recherche clinique sur le territoire européen. Ensuite, il est plus facile pour ces derniers de programmer le calendrier, et ainsi, de se projeter sur le délai avant l'autorisation. Toujours dans la thématique de la temporalité, la simplification des dépôts des dossiers vient réduire les procédures administratives. Enfin, une des nouveautés du règlement comprend une révision de la transparence publique. Les données ainsi que tous les documents mis en ligne dans le CTIS sont dorénavant accessibles au grand public, à quelques exceptions près. Les exemptions concernent les données susceptibles de porter atteinte aux personnes, aux sponsors ou aux États membres (données personnelles, informations commercialement

---

<sup>26</sup> EudraCT pour *European Union Drug Regulatory Authorities Clinical Trials Database* est la base de données de tous les essais cliniques interventionnels sur les médicaments soumis aux autorités nationales compétentes de l'Union européenne (UE)/Espace économique européen (EEE) du 1er mai 2004 au 30 janvier 2023.

confidentielles, communication confidentielle sur l'évaluation ou la supervision des essais cliniques entre les États membres). Cette transparence est exigée tout au long du processus de développement. Les informations publiées sont uniquement celles pour lesquelles une décision (approuvée ou non approuvée) a été rendue.

Une période de transition de trois ans a d'abord permis aux promoteurs de déposer les dossiers, soit au niveau central sur la plateforme CTIS, soit au niveau national. Cette première étape était marquée par la coexistence des deux législations (directive 2001/20/CE et règlement 536/2014/CE). Au 31 janvier 2023, tous les nouveaux essais cliniques devaient être documentés en vertu du règlement européen. Le 31 janvier 2025 marquera la fin de la période de transition et toutes les nouvelles demandes ainsi que les essais cliniques en cours devront être conformes. Les autorités compétentes ont prévu de réexaminer le nouveau dispositif tous les cinq ans pour s'assurer que les résultats atteindront les objectifs.

Lorsqu'un promoteur ou son représentant légal entreprend une demande d'autorisation, il transmet son dossier sur la plateforme européenne CTIS, et un numéro unique lui est attribué. Le dossier de demande présente deux parties qui se verront évaluées en parallèle : les aspects scientifiques (partie I) et les aspects éthiques (partie II). Les différentes communications et informations du processus seront transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union. La figure 13 illustre le déroulement de la procédure allant du dépôt du dossier de demande à la réponse finale.

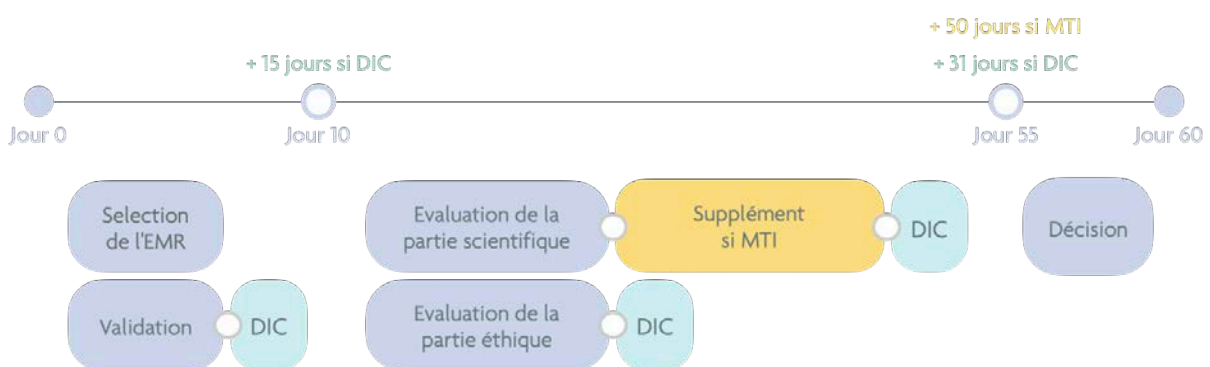


Figure 13: Procédure initiale de demande d'essai clinique à mener dans l'Union européenne (qu'ils soient mono-national ou multinational) DIC : demande d'informations complémentaires ; EMR : État membre rapporteur.

En principe, le processus d'évaluation débute par la nomination d'un État membre rapporteur (EMR) qui est responsable de consolider les observations faites par les autres États membres appelés alors États membres concernés (EMC). Pour les essais ne faisant intervenir

qu'un seul État membre, la sélection du coordinateur de l'évaluation est automatiquement le pays accueillant l'essai, mais s'il s'agit d'un essai multinational, l'EMR sera élu par les différents États. Dans ce cas précis, les sponsors divulguent aux États leur préférence sur l'EMR qu'ils veulent voir élu, mais la décision finale revient toutefois aux EMC. Ces derniers sont chargés de l'évaluation des aspects scientifiquement harmonisés, y compris l'animation des discussions et la préparation du projet de rapport d'évaluation (59). Il s'ensuit une phase de validation qui va s'appuyer sur une double évaluation : la conformité de l'étude interventionnelle au champ d'application du règlement européen ainsi que la complétude du dossier de demande en vertu de l'annexe I de l'EU-CTR. Cette première étape de 10 jours est rallongée au maximum à 25 jours lorsque les EMC demandent des informations auxquelles le promoteur doit répondre.

Au dixième jour, les phases d'évaluation des parties scientifiques et éthiques du dossier débutent simultanément. La partie scientifique du dossier inclut les données de qualité, de sécurité et d'efficacité de la molécule. Ce volet du dossier vise à déterminer le bénéfice escompté du produit sur le plan thérapeutique et de la santé publique, mais également les risques et inconvénients pour les participants, les exigences de fabrication, d'importation et d'étiquetage, et le bien-fondé des conclusions. La sécurité et la qualité des médicaments administrés doivent le cas échéant être conformes aux référentiels en vigueur. Lorsqu'il est question d'une thérapie génique, le médicament peut être composé en partie ou en totalité d'un organisme génétiquement modifié. Un classement sur la composante OGM sera délivré en fonction de son impact sur l'environnement et sur la santé publique afin de déterminer s'il y a lieu de prendre des mesures de confinement. À ce titre, la législation prescrit que les essais cliniques avec des produits expérimentaux contenant des OGM ou consistant en de tels organismes soient conformes soit à la directive 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement, soit à la directive 2009/41/CE relative à l'utilisation confinée d'OGM.

Un projet d'évaluation relevant des aspects scientifiques du dossier (partie I) sera élaboré sous 27 jours par l'EMR et transmis aux différents EMC. Ensuite, les EMC seront libres de faire part de leurs observations lors de la phase d'examen coordonné qui durera 12 jours. Enfin, l'EMR consolidera le rapport au regard des nouvelles observations dans un délai de sept jours. Cette phase comprend ainsi 45 jours depuis l'élaboration de la partie I du rapport

d'évaluation jusqu'à la transmission du rapport final aux EMC ainsi qu'au promoteur. La finalité est la création d'un avis unique, résultat d'une conjugaison des approbations des données scientifiques par les ANC des EMC. Le Règlement prévoit néanmoins un délai supplémentaire de 50 jours si l'essai clinique concerne un médicament de thérapie innovante ou un médicament issu de certains procédés biotechnologiques (ADN recombinant, hybridomes, anticorps monoclonaux et expression de gènes codants des protéines actives) au sens du point 1 et 1 bis de l'annexe du règlement 726/2004/CE<sup>27</sup>. Ce délai permet d'obtenir une consultation d'experts en biotechnologies. Sur cette base, il est possible d'ajouter 31 jours permettant à l'EMR de communiquer et d'analyser d'éventuelles demandes d'informations complémentaires (DIC) au promoteur en fonction des observations conjointes avec les autres États membres. Une nouvelle phase d'examen de 12 jours au maximum s'ensuivra, et une consolidation de sept jours par l'EMR finalisera la phase d'évaluation de la partie scientifique du dossier.

L'évaluation de la seconde partie du dossier commence à la suite de la phase de validation. Elle concerne les informations relatives à l'éthique avec l'objectif de protéger les participants aux études. Le consentement éclairé, les modalités de recrutement, le respect du règlement général sur la protection des données (RGPD), la qualification des investigateurs, l'adéquation des lieux de recherche, les dispositions financières et la pertinence éthique des projets de constitution des collections d'échantillons biologiques lors de l'essai clinique sont les fondements de cette démarche. L'analyse est réalisée de façon indépendante par chaque EMC dans un délai de 45 jours qui aboutira au dépôt du rapport et de la conclusion au sein du portail. L'émergence de questionnements de la part des EMC impliquera une extension du délai pouvant aller jusqu'à 31 jours. Le promoteur communiquera les informations complémentaires sous un délai prévu par l'EMC (*a maxima* 12 jours) qui, lui, se chargera de conclure son évaluation 19 jours après réception.

Une phase de décision de cinq jours permet aux EMC de faire savoir au promoteur si l'essai clinique est autorisé sans conditions, sous conditions ou rejeté. La conclusion de l'EMR

---

<sup>27</sup> Règlement (CE) n° 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 et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO L 136, 30.4.2004, p. 1–33).

concernant la partie I du rapport d'évaluation sert de conclusion valable pour tous les EMC. Une EMC peut cependant refuser l'autorisation d'un essai clinique s'il désapprouve la partie scientifique du rapport d'évaluation pour des raisons précisées dans le Règlement (alinéa 2 de l'article 8), ou s'il estime, pour des raisons dûment justifiées, que les aspects traités dans la partie II du rapport d'évaluation ne sont pas respectés. Un État peut également contester un projet clinique si un comité d'éthique a émis un avis défavorable qui, selon le droit de l'État membre concerné, est valide pour l'ensemble de l'État membre concerné.

Le règlement établit un délai de 60 jours pour que les États membres évaluent une candidature initiale. En tenant compte du délai supplémentaire accordé aux MTI lors de l'évaluation des données scientifiques, la durée totale passe de 60 jours à 110 jours, soit un peu plus de trois mois. Bien entendu, le processus pourra s'étendre dans le cas de demandes d'informations explicitées par l'État membre rapporteur.

Cette nouvelle méthode est un atout majeur pour les essais cliniques des MTI qui sont souvent multicentriques en raison des faibles prévalences des pathologies pour lesquelles ces thérapies ont une indication. De plus, la simplification de la procédure de dépôt de demande, son suivi et sa décision unique permet d'aider les promoteurs dans leurs démarches et de faciliter l'évaluation tout en laissant aux États membres le droit d'approuver ou de rejeter la réalisation des essais cliniques dans leurs territoires.

Le dossier d'une demande d'essai clinique d'une thérapie innovante devra présenter l'adéquation des promoteurs aux bonnes pratiques spécifiques. La composante éthique pour un MTI est examinée avec d'autant plus de vigilance que les principes actifs sont de nature humaine, si bien que par le passé, les comités d'éthique ont déjà été amenés à se questionner sur leur recevabilité.

## 2. Bonnes pratiques cliniques spécifiques aux MTI

Les bonnes pratiques cliniques sont des normes scientifiques et éthiques à portée internationale qui garantissent autant la qualité que la véracité des informations recueillies, mais également le respect des textes réglementaires. Ces dispositions officielles permettent d'assurer la fiabilité des données, l'innocuité et le bien-être des sujets inclus dans les essais, et de garantir le respect de leurs droits.

Un important effort d'harmonisation internationale est mené dans le domaine du médicament, et ce, depuis de longues années. La pratique clinique a été facilitée par la mise à disposition des référentiels et des recommandations à l'échelle européenne par l'EMA et le CHMP ainsi que par l'*International Conference on Harmonisation* (ICH) au niveau international.

Les MTI répondent à la définition du médicament à usage humain et doivent se conformer aux principes généraux et aux exigences cliniques décrites dans la directive 2001/20/CE<sup>28</sup>. Plus tard, une seconde directive 2005/28/CE datant du 8 avril 2005 introduisait de nouvelles bonnes pratiques cliniques<sup>29</sup>. Comme tout autre médicament, les produits de thérapie innovante doivent suivre les BPC de la directive auxquelles s'ajoutent les *guidelines* décrites dans EudraLex volume 10.

En 2007, le règlement (CE) n°1394/2007 mentionnait le besoin d'ajuster la directive 2005/28/CE<sup>30</sup> aux caractéristiques techniques des MTI. Ainsi, l'article 4 du règlement chargeait la Commission d'élaborer des règles de bonnes pratiques spécifiques après consultation de toutes les parties intéressées, en particulier les États membres et l'industrie. Les *guidelines*, d'abord publiées sous un format provisoire en 2018, ont ensuite été publiées en octobre 2019. Elles servent de complément aux principes déjà existants au sein des directives et doivent être lues conjointement avec les lignes directrices du ICH. Quoi qu'il en soit, le guide de bonnes pratiques cliniques prévaut sur les autres exigences réglementaires et les normes ICH s'il existe des dissemblances.

Quant aux DM des MTI, ils doivent répondre en plus à la conformité du produit biologique et aux exigences générales de sécurité et de performance pertinente de son ou ses dispositif(s) médical(aux). Les recommandations sont explicitées dans le règlement (CE) n° 2017/745 modifiant le fondement du cadre réglementaire de l'Union européenne formé

---

<sup>28</sup> Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JO L 121, 1.5.2001, p. 34–44).

<sup>29</sup> Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments (JO L 91, 9.4.2005, p. 13–19).

<sup>30</sup> *Ibidem*.



par les directives 90/385/CEE<sup>31</sup> et 93/42/CEE<sup>32</sup>. L'objectif était double : garantir le bon fonctionnement du marché intérieur des dispositifs médicaux sur la base d'un haut niveau de protection pour les patients et les utilisateurs, et fixer des normes élevées de qualité et de sécurité dans le but de faire face aux enjeux communs de sécurité en lien avec ces produits.

Afin d'être conformes aux bonnes pratiques cliniques, des exigences sur la sécurité du MTI expérimental s'imposent. Les informations sur les risques ainsi que les mesures mises en place pour leur minimisation doivent être consignées par le promoteur de l'essai clinique. La mesure des risques et leurs contrôles incombent d'ailleurs à tous les promoteurs d'essai clinique, quelle que soit la nature du médicament expérimental. Partant de ce fait, l'essai clinique d'un MTI devra prouver sa sécurité autant pour le patient que pour toute personne en contact avec le produit. Il convient de préciser que ces mesures de protection sont d'autant plus importantes que l'incertitude scientifique est importante pour ces produits.

Dans l'optique de mettre au cœur la sécurité du patient, les lignes directrices spécifiques aux MTI soulèvent certains impératifs auxquels les promoteurs ne peuvent pas déroger. À cet égard, l'accent a été mis sur les possibles risques pour le patient d'un traitement concomitant, antérieur ou ultérieur. Par exemple, l'utilisation d'immunoglobulines dans l'organisme est en mesure de modifier l'expression génique des GTMP par suite des interactions antigène-anticorps, ce qui a pour effet de réduire l'efficacité du principe actif. Des réactions croisées ou des hypersensibilisations (précédentes infections ou vaccinations) peuvent aussi entraîner des effets parfois graves (60). Dans le cas des thérapies cellulaires ou tissulaires, les prélèvements réalisés par des méthodes interventionnelles (biopsies et extractions cellulaires) peuvent exposer le patient à des risques infectieux et affecter la qualité du produit fini. Si les procédés s'écartent de la pratique clinique standard, il est indispensable d'en expliquer les raisons et de détailler leurs conséquences pour le patient et pour le produit. De même, si la méthode d'administration au patient du MTI ne s'aligne pas sur les procédés standards, le promoteur devra justifier son choix.

---

<sup>31</sup> Directive 90/385/CEE du Conseil, du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (JO L 189, 20.7.1990, p. 17–36).

<sup>32</sup> Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux (JO L 169, 12.7.1993, p. 1–43).

Le profil de sécurité d'un médicament peut être responsable d'un arrêt des phases expérimentales. L'importante durée d'activité biologique est une caractéristique de la majorité des MTI qui suggère de recourir au suivi post-essai clinique. Cette méthode est le moyen de rassurer les participants et de poursuivre la recherche. C'est aussi une condition à l'accès au marché précoce de certains MTI. Dans le cas des thérapies géniques, la durée du suivi est établie en fonction des risques du produit, à savoir la persistance du vecteur, sa capacité d'intégration, sa persistance latente, sa possible réactivation, la durée d'expression du transgène et toute autre information non-clinique pertinente. La bibliographie est un moyen de disposer d'informations sur des produits similaires. L'aspect organisationnel est un autre facteur menant la Commission à préconiser le suivi au long terme. L'évènement marquant la fin d'un essai clinique évaluant un MTI est difficile à déterminer. Ainsi donc, les promoteurs sont encouragés à bien décrire les activités de suivi devant être mises en place après l'identification de l'évènement marquant la fin de l'essai.

Ces spécialités sont très sensibles aux variations des conditions de stockage, de transport ou de manipulation. Il existe aussi des risques pour les personnes en contact avec différentes substances et principes actifs. Pour protéger les personnes et la qualité des produits, des informations sur la manipulation, le stockage et l'élimination du produit expérimental doivent être fournies dans le reste de la brochure de l'investigateur. Concernant les thérapies géniques composées de vecteurs dérivés d'agents infectieux, les industriels doivent fournir des mesures de précaution pour les soignants et les participants. D'autres MTI présentent une courte durée de conservation, d'où l'intérêt d'une gestion et une documentation des dossiers sur le temps écoulé entre la fabrication et l'administration au sujet. La conservation des produits expérimentaux est habituellement obligatoire pour reconfirmer certaines spécifications, sauf dans certains cas. L'exception concerne les CTMP d'origine allogénique ou autologue qui présentent un trop faible rendement pour réaliser plusieurs tests. Lorsqu'il est question de problèmes liés à la durée de conservation ou à la stabilité du produit de thérapie innovante, les guidelines permettent des adaptations. En tout état de cause, une traçabilité des données et des matériaux depuis le suivi depuis le don, la fabrication et l'administration durant l'essai clinique permet de renforcer la sécurité du patient quant à ces médicaments particuliers.

Bien entendu, la réalisation des essais sur l'Homme est intimement liée aux procédés de fabrication. En tenant compte de la nature complexe et la durée de vie limitée des substances actives obtenues après le prélèvement, des études spécifiques sont requises. Certaines d'entre elles sont différentes de celles habituellement réalisées dans le contexte du médicament classique. En définitive, l'essai clinique d'un MTI dépasse le cadre classiquement mis en place pour un médicament expérimental, non seulement par l'ajout d'obligations (rédaction du protocole de recherche, tests spécifiques...) mais encore par l'adaptation de procédures.

D'un point de vue administratif, les exigences juridiques et éthiques pour l'expérimentation d'un MTI s'apparentent à celles des essais cliniques classiques. Les participants aux essais cliniques doivent signer un consentement éclairé explicitant les informations sur les bénéfices et les risques attendus du produit. S'il y a lieu, le patient doit être au courant de l'irréversibilité du médicament de thérapie innovante, des risques pour les proches ou relatifs à d'éventuels effets indésirables compromettant de futures grossesses.

### 3. Conception des essais cliniques

Une fois que les études précliniques sont réalisées et qu'elles fournissent suffisamment de données d'innocuité et d'efficacité pour envisager le démarrage de l'expérimentation sur l'Homme, les essais cliniques confirment alors la sûreté et l'efficacité du produit dans des groupes de patients et des indications contrôlées (82). À partir des données issues des différentes études réalisées à cette étape, le rapport bénéfice-risque sera évalué par les autorités compétentes.

Pour un médicament classique, les phases s'enchaînent et se caractérisent comme suit : la première phase clinique (*first in human*) permet de tester l'innocuité, la tolérance, la pharmacodynamie et pharmacocinétique du médicament sur un petit groupe de volontaires sains. De plus, cette étape comprend des études d'escalade de dose visant à connaître une DMT et déterminer la dose la plus sûre. Les essais cliniques de phase II sont menés sur des groupes plus importants de sujets et visent à connaître l'efficacité. À ce stade, les données mesurent l'influence du médicament sur sa cible dans une population choisie et selon un schéma d'administration prévu. Il est possible de diviser les essais en phase IIa et IIb afin d'évaluer respectivement la sécurité à court terme et la dose thérapeutique sur une plus

grande échelle. La troisième étape (pivot) consiste à comparer le médicament avec un traitement de référence ou un placebo sur un plus grand nombre de participants. Lors de la phase de post-commercialisation, les essais de phase IV relèvent des données d'efficacité et de sécurité sur une population représentative de la vie réelle. Durant cette étape, les domaines d'exigences reposent sur la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie.

Depuis la conception jusqu'à la dernière phase de l'essai clinique, les modalités et les méthodes utilisées pour évaluer la sécurité, la qualité et l'efficacité des MTI vont diverger du médicament chimique habituel. Les caractéristiques particulières de ces produits biologiques nécessitent ainsi l'ajout d'études spécifiques, l'adaptation, voire la suppression des tests habituellement réalisés sur des médicaments standards. Le schéma classique sera davantage structuré sur la base du risque, sachant l'imprévisibilité des mécanismes d'action, le manque de recul sur des thérapies similaires et le caractère inadéquat de certaines des exigences de qualité. De fait, les caractéristiques des MTI vont moduler la conception des phases des essais cliniques. Afin de garantir la sécurité de ces produits expérimentaux, des bonnes pratiques leur sont spécifiques. La réalisation des études devra ainsi être en conformité avec les dispositions des *guidelines* et se concentreront sur la notion de risque pour le participant ainsi que les personnes à proximité (descendance, entourage, équipe investigatrice). En conséquence, les études présentant de nouvelles techniques devront être à même de présenter des résultats fiables et de garantir une sécurité tout au long du circuit de développement.

L'ignorance scientifique participe au contexte délicat dans lequel les études de ces thérapies uniques prennent naissance. Là où le lancement des essais pour une thérapie chimique est soutenu par des connaissances solides, résultats d'expérimentations passées et de bibliographies robustes, l'expérimentation sur un MTI, lui, ne reposera que sur un faible recul scientifique. En raison du manque de données précises, les laboratoires devront mettre en place une méthodologie et dépasser les nombreuses incertitudes quant à la réalisation des phases chez l'Homme.

Les résultats et les mécanismes d'action des MTI sont peu prédictibles. La directive 2003/63/CE<sup>33</sup> incite toutefois à étudier la distribution et le comportement *in vivo* du produit, y compris la prolifération des cellules et la fonctionnalité à long terme, ainsi que la quantité, la distribution du produit génique et la durée de l'expression génique souhaitée. Les MTI agissent différemment, car ils ne sont pas liés à la nature du produit, mais peuvent être influencés par des facteurs intrinsèques au patient (61,62). Par exemple, les études sur les modèles animaux ne suffisent pas à prédire le pouvoir immunogène de certaines thérapies géniques sur l'Homme. Le bon déroulement des essais cliniques demande davantage de précautions afin de maîtriser le comportement du MTI dans le milieu environnant et le maintien de son innocuité pour les patients inclus.

Certaines actions des principes actifs sont voulues pour être définitives dans le cas de traitement curatif sous une seule dose. Pourtant, des événements indésirables collatéraux et irrémédiables peuvent être le résultat de cette aptitude. Le cas d'une exposition à des thérapies induisant la sensibilisation d'un organe, compromettant ainsi la réussite d'une ultérieure transplantation. La littérature a également démontré que certaines thérapies cellulaires peuvent irrévocablement modifier la réponse à de futurs traitements.

Des réflexions éthiques ont souvent porté sur la thérapie génique depuis leur découverte. Une volonté de la part des cliniciens et des chercheurs de proposer un corpus de critères éthico-scientifiques existait déjà avant leur implosion durant le début des années 2000 (63). Le règlement du 13 novembre 2007 pourvoit déjà des normes éthiques pour le don de cellules et de tissus humains. Le respect de l'anonymat du donneur, le principe de solidarité entre donneur et receveur et l'altruisme du donneur sont fondamentales au sujet des cellules et de tissus constituant les médicaments de thérapie innovantes. La gratuité du don et le volontariat du donneur sont donc nécessaires pour maintenir ces valeurs morales. Le risque serait que, en raison d'un défaut d'information, les investigateurs ne respectent pas les droits des donneurs vivants. Le traitement par MTI éveille au sein de la société de vives émotions, et ce, même aujourd'hui, alors que ces dernières occupent une place grandissante et promettent de dominer le futur paysage thérapeutique (117).

---

<sup>33</sup> 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 (JO L 159, 27.6.2003, p. 46–94).

### a. Phases précoces

Le paradigme idéal traditionnel de l'enchaînement des phases I-II-III est difficilement transposable au développement des médicaments expérimentaux de thérapie innovante. De tels produits de niche et sur-mesure présentent des singularités en termes de taille d'échantillon, de variabilité des matières premières, de taille de lots ou encore de conservation. La rédaction de recommandations spécifiques ainsi que les initiatives méthodologiques prises par les laboratoires sont à l'origine d'une rupture de l'approche séquentielle des essais cliniques pour s'orienter vers un modèle adaptatif.

Une première particularité durant les phases précoces des essais cliniques des MTI réside dans le choix de la population à l'étude. La sélection des participants aux essais cliniques doit être construite sur une balance bénéfico-risque pour les sujets de l'étude, c'est-à-dire aussi favorable que les approches alternatives existantes et avec des risques mesurés. Pour les médicaments classiques, la phase *first in human* est habituellement réalisée sur des sujets sains, même si les anticancéreux chimiques illustrent bien l'exception à la règle. Pour un sujet exempt de cellules cancéreuses, le médicament soulève des questions éthiques vis-à-vis des effets néfastes sur la santé à court et long terme pour un médicament dont le mécanisme d'action repose sur son effet toxique. Même si l'action recherchée par les MTI expérimentaux n'est pas la mort cellulaire, ils présentent des risques toxiques chez les sujets sains. Une fois leur cible atteinte, ils peuvent persister longtemps dans l'organisme et entraîner des toxicités aiguës, subchroniques et chroniques. Les modes d'administration des MTI limitent également le recours à des participants non malades comme c'est le cas des thérapies cellulaires dont les actes souvent invasifs provoqueraient des effets disproportionnés pour un sujet sain. Beaucoup de MTI ne se prêtent donc pas à des études sur des volontaires sains, et les essais de première utilisation chez l'Homme s'inscrivent alors dans un essai combiné de phase I/II pour évaluer l'innocuité et l'efficacité initiale des produits de manière simultanée.

Bien que les sujets soient généralement sélectionnés selon leur statut de malades, tous les patients ne sont pas sélectionnables. Dans la mesure où les pathologies peuvent avoir des effets cliniques graves et que le risque de décès avant même l'administration du traitement n'est pas nul, la sélection des sujets dépendra aussi de l'état de progression de la

maladie. Pour les thérapies géniques, l'administration doit être effectuée le plus tôt possible, à savoir avant que la maladie ne devienne irréversible, comme cela a été prouvé dans le traitement de l'amyotrophie spinale par Zolgensma® (65).

La taille de la population est aussi un paramètre qui distingue les MTI des médicaments conventionnels. Une grande cohorte de sujets inclus donnera des résultats plus robustes au moment de l'évaluation de l'efficacité du traitement. Or, les populations éligibles sont souvent petites en raison de la faible prévalence des pathologies, ce qui, dans le cas des maladies rares et ultra-rares, laisse peu de place à la stratification. Une autre composante influençant la taille de la cohorte est la capacité de production. Il va de soi que la fabrication d'un produit biologique personnalisé et préparé selon des techniques complexes présentera un moindre rendement que pour un médicament produit par des méthodes chimiques automatisées et visant un large panel d'individus. Enfin, la notion de fenêtre de traitement tend à complexifier la sélection des sujets malades sachant que l'étroitesse de certains intervalles de temps fait surgir des obstacles éthiques à la réalisation d'essais contrôlés.

Ensuite, il est usuellement conseillé de stratifier les essais en fonction de l'âge, le sexe ou encore des critères relatifs aux modes de vie. Les lignes directrices des BPC décrivent qu'il est attendu des investigateurs de sélectionner les sujets par catégorie d'âge. L'intérêt de cette méthode pour les MTI expérimentaux est discutable dans la mesure où il existe peu de sujets sélectionnés, ou bien si le groupe présente une même tranche d'âge, comme pour les affections touchant la population pédiatrique. Au sujet de la stratification par sexe, elle n'est habituellement pas appliquée pour la première phase des essais qui n'implique généralement que des hommes adultes. Dans un pool de sujets majoritairement masculins ou féminins, il est difficile de stratifier par sexe. Ces situations peuvent se produire lorsque les maladies sont rares et/ou touchent plus fréquemment l'un des deux sexes, comme dans le cas du Syndrome de Rett (66).

Les essais cliniques de thérapie innovante sont souvent réalisés sur des petites populations et la stratification en sous-groupes, considérée comme pertinente dans la pratique clinique de routine, réduirait la puissance statistique. Par exemple, dans l'évaluation du Zynteglo®, le NICE a reconnu que la sous-représentation des patients présentant des génotypes spécifiques dans la population de l'essai serait à même d'ajouter une incertitude supplémentaire au moment de la généralisation de l'essai à la pratique clinique.

Les thérapies innovantes ne dérogent pas aux exigences relatives aux données pharmacologiques des médicaments à usage humain. Elles doivent fournir des informations sur leur mode d'action, leur efficacité en fonction de critères de jugement primaires et secondaires justifiés ou encore leur biodistribution. Cependant, les études de biodistribution, en particulier des MTI à base de cellules souches, doivent être abordées plus en détail pour prédire les schémas de migration et de différenciation, ainsi que la persistance des cellules chez le patient. Dans la première phase d'administration à l'homme, on cherche aussi à connaître les modalités d'administration comme le type de voie à privilégier, l'intervalle à privilégier entre deux doses, la forme galénique ou encore l'influence des repas sur le médicament.

Il est nécessaire d'avoir des connaissances sur la pharmacocinétique des produits pour élaborer les mesures à prendre lors de leur utilisation et pour surveiller les populations à risque. Les études pharmacocinétiques classiques ne s'avèrent pas toujours pertinentes. Lorsque l'étude *first in human* ne peut pas être effectuée sur des volontaires sains, la recherche de dose et d'autres paramètres pharmacocinétiques que sont l'administration, la distribution, la métabolisation et l'élimination sont généralement complexes. En outre, il est difficile d'obtenir les doses maximales tolérées car ces médicaments peuvent perdurer longtemps dans l'organisme.

Au moment de la réalisation des premières phases des essais cliniques, une gamme de doses et une fréquence d'administration sont établies en vue de l'essai pivot. Le MTI peut être confrontée à plusieurs problématiques au moment de la fixation des doses. D'abord, l'absence d'une corrélation entre le nombre de cellules infusées et le résultat clinique, y compris les effets toxiques associés, peut complexifier le choix de la dose (67,68). Aussi, une vigilance toute particulière doit se porter sur les MTI qui peuvent persister des années chez les patients et provoquer des effets indésirables graves peu de temps après leur administration (69). Les biomédicaments ont une particularité en ce que les cellules actives sont parfois difficiles à distinguer et ne sont pas nécessairement celles qui provoquent les effets indésirables. La présence de particules inactives (capsides vides, virions vides...) dans la dose de médicament peut avoir un impact autant sur la genèse des effets néfastes, que sur l'efficacité et la puissance de la transduction (70,71). Ensuite, lors de l'utilisation de produits autologues ou de donneurs allogéniques, le nombre de cellules variera entre chaque dose



(variabilité intrinsèque) et entre donneurs (variabilité interindividuelle), ce qui influe sur la reproductibilité de la fabrication, la sécurité et l'efficacité du traitement (72,73).

Les études pharmacocinétiques ne sont pas toutes pertinentes. Les études de métabolisme et d'excrétion en sont des exemples en raison de l'absence de métabolisation des thérapies cellulaires. D'autres doivent être revues, car trop conventionnelles et inadaptées, comme les études de cancérogénicité (49). Certains chercheurs sont amenés à innover dans leur méthodologie afin de minimiser les risques toxiques des MTI dont l'effet perdure longtemps. C'est le cas pour les cellules CAR-T où les chercheurs ont opté pour une escalade et une fragmentation des doses dans le but de pallier leurs effets néfastes (74,75). Les adaptations sont permises pour réaliser la recherche de dose et d'obtenir les paramètres cinétiques, seulement les autorités compétentes demandent toutefois aux chercheurs d'adresser les données de distribution et du comportement *in vivo* du produit, y compris la prolifération des cellules et la fonctionnalité sur le long terme.

#### *b. Phase tardive*

L'étude pivot de certains de ces traitements novateurs présentent souvent des schémas combinant les phases II et III, contrairement à la majorité des médicaments standards. Dans ce premier cas de figure, cela correspond à des études cliniques pour des médicaments « prioritaires » dont les résultats des données préliminaires ont prouvé une balance bénéfice-risque avantageuse et aboutissent à une arrivée précoce du MTI sur le marché européen. Cette troisième phase dure plusieurs mois pour un médicament classique, alors qu'elle est habituellement plus courte pour les MTI s'il s'avère qu'ils remplissent toutes les exigences essentielles à un accès précoce.

L'expérience permet d'affirmer toutefois que des résultats prometteurs en phase I/II ne prédisent pas de l'efficacité et la sécurité du traitement une fois le MTI sur le marché. Cela s'est révélé vrai pour Zalmoxis<sup>®</sup>, qui, après une autorisation précoce résultant des résultats de la phase précoce et des données préliminaires de phase III, n'a finalement prouvé aucun avantage en post-commercialisation et a perdu son autorisation (76).

La comparaison est le fondement de toute évaluation et le domaine des essais cliniques n'y déroge pas. Un essai contrôlé permet d'évaluer l'efficacité du médicament expérimental et sa sécurité face à un placebo ou au traitement de référence nommé *standard*

*of care* (SOC). Le contexte dans lequel est expérimenté le MTI soulève des défis pratiques et éthiques quant à l'utilisation d'un schéma d'évaluation contrôlé et randomisé. En l'occurrence, les médicaments de thérapie innovante indiqués pour des pathologies rares sont souvent dépourvus de traitement de référence (médicamenteux ou non médicamenteux). Ensuite, la question de l'emploi d'un placebo pour des patients dont la qualité de vie est sérieusement atteinte ou dont le pronostic vital peut être engagé fait surgir des réflexions éthiques. Au-delà de cette considération, les essais cliniques des MTI peuvent impliquer des actes invasifs lors de l'administration des produits, et pour cette raison, il n'est pas envisagé que ceux traités par le placebo subissent une lourde intervention au point de remettre en question le bien-être du participant. Devant de telles considérations, la Commission exige des prises en charge et des risques minimaux s'il s'avère que des interventions par des procédures incisives soient irremplaçables.

L'absence de comparaison se traduit par un dossier de demande d'AMM moins étoffé, à cause du manque de données cliniques, et accroît l'incertitude quant au rapport bénéfice-risque du produit. Face à de telles impasses, trouver d'autres moyens de comparaison est primordial. Une solution pour suppléer à l'absence de bras placebo est de construire l'essai pivot avec un bras témoin, permettant ainsi à tous les participants de recevoir le produit expérimental. Cette option a été celle des chercheurs pour l'essai du Luxturna®. Les patients randomisés dans le bras contrôle se voyaient recevoir le traitement un an après la fin de l'évaluation. À cette source de contrôle prospective s'ajoute la possibilité de recourir à une étude rétrospective de l'histoire naturelle de la maladie, qui revient à collecter les données issues des dossiers médicaux des patients (77).

Aussi, l'usage de comparaisons indirectes est en croissante augmentation dans la conception des essais de MTI. Les investigateurs peuvent prendre pour référence comparative un groupe de contrôle historique. Bien que l'on puisse s'attendre aux réticences des organismes d'évaluation des technologies de santé (ETS) dans l'approbation d'essais à un seul bras, le choix des comparaisons indirectes a tout de même permis à des thérapies innovantes d'accéder à une prise en charge dans de grands pays européens. À titre d'exemple, l'hypothèse de l'étude pour Strimvelis® reposait sur la démonstration d'une supériorité sur un groupe témoin historique, et a été considéré comme acceptable compte tenu de la rareté de la maladie. Néanmoins, ce choix de comparateur apporte également son

lot d'inconvénients puisque les données des études antérieures sont rarement le reflet de la pratique contemporaine en raison de l'évolution rapide des thérapeutiques à laquelle s'ajoute l'hétérogénéité des populations incluses en termes de stade de la maladie et de pronostic. Dans le cas de Libmeldy®, la cohorte historique utilisée étudiait la progression naturelle de la maladie, entraînant des difficultés de quantification des avantages et des inconvénients associées aux différentes modalités de traitement dans la leucodystrophie métachromatique.

D'autres moyens de comparaison reposent sur une mise en parallèle avec un SOC sans traitement médicamenteux mais basé sur des méthodes thérapeutiques alternatives, ou bien sur un contrôle intra-sujet lorsque cela est justifié, notamment lorsqu'il existe des biomarqueurs avant et après traitement.

Une dernière possibilité reste d'utiliser un *open design*, sans bras de comparaison. Cela peut être accepté si l'efficacité clinique est prouvée au travers des critères d'évaluation (survie sans récurrence, guérison, amélioration clinique)(78). Les essais cliniques des MTI autorisés ont souvent utilisé comme critères principaux d'évaluation le taux de survie et comme critères secondaires des évaluations pré et post-traitement (79).

La composante "efficacité" d'un MTI n'est pas systématiquement déterminée par des critères d'évaluation comme la survie globale, en raison de la chronicité de la pathologie, sa gravité ou encore sa méconnaissance (80). Les critères de substitution sont un des moyens de mesurer l'efficacité du médicament. Pourtant, ils peuvent être considérés comme subjectifs dans le cas des maladies rares où la recherche pharmacologique et l'expérience clinique sont limitées. L'acceptabilité de ces critères varie d'un pays à l'autre et peut soulever des questionnements lors de l'évaluation du médicament innovant (81).

La troisième phase de l'essai sur l'Homme diverge aussi en termes d'effectif de patient inclus. Pour tester l'efficacité du produit, il est courant de présenter plusieurs centaines de patients à cette étape. Comme cité précédemment, les faibles prévalences de certaines maladies visées par les MTI compliquent la sélection d'un grand panel de patients. C'est pour cette raison que les essais cliniques des produits expérimentaux de thérapie innovante sont très souvent des essais multicentriques et parfois effectués dans plusieurs pays de l'UE/EEE. De nombreuses thérapies approuvées ont inclus moins de 100 patients dans leurs études pivots, à l'instar de Zolgensma® et Libmeldy® (22 enfants) ou encore Strimvelis® qui ne

présentait que 12 enfants (82). Avec un petit groupe de participants traités en phase III, les randomisations sont inapplicables et les données de sécurité et d'efficacité en pâttissent pour le dossier de demande d'AMM.

La mise en aveugle des patients, voire du médecin investigateur, permet de s'affranchir des biais de mesure et augmente la robustesse de l'essai clinique. Bien que le double insu soit une référence, sa réalisation est difficilement envisageable pour ces thérapies. Certains de ces médicaments ne présentent pas de comparateur, et lorsqu'un traitement de référence ou un placebo est envisageable, la formulation unique des MTI et leur mode d'administration deviennent des freins. À titre d'illustration, les thérapies ex vivo ne peuvent pas prétendre à être utilisées dans le cadre d'un essai soumis à l'insu. Aussi, sachant que la plupart des thérapies innovantes sont administrées par des interventions chirurgicales, la mise en aveugle impliquerait un simulacre d'intervention et des conséquences inutiles pour le patient du groupe placebo. Lorsque l'essai présente des résultats subjectifs rapportés par les patients ou les praticiens, l'absence de la mise en insu peut entraîner des biais de mesure, et conduire les ETS à sous-évaluer les avantages des produits pour les patients.

La plupart des essais des produits novateurs approuvés reposaient sur de petites études ouvertes, non randomisées, à un seul bras, comparant l'efficacité avec des témoins historiques et utilisant des variables intermédiaires pour évaluer le critère principal d'efficacité (82).

## C. Production et distribution

### 1. Bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux MTI

Le processus de fabrication de ces nouvelles thérapies est complexe à cause de l'origine humaine des matières premières et du faible recul sur leur usage. Ces caractéristiques impliquent une surveillance plus accrue qu'un médicament classique ainsi que des expertises techniques spéciales et des lieux de production adaptés.

Les mesures adaptées pour garantir l'efficacité et la sécurité du MTI reposent en grande partie sur la qualité du produit. Le fabricant doit tenter de garantir ce que l'on appelle un système de qualité pharmaceutique (SQP) optimal, c'est-à-dire l'ensemble des dispositions

prises pour garantir que les médicaments présentent la qualité requise pour l'usage auxquels ils sont destinés (83). La gestion de la qualité par les titulaires de l'AMM et les promoteurs de médicaments expérimentaux intègre des guidelines, appelées bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Les premières exigences ont été apportées par la directive 2003/94/CE<sup>34</sup> établissant les principes et lignes directrices de BPF concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. Les MTI suivaient alors les BPF applicables à l'ensemble des produits répondant à ces définitions.

Au-delà des perpétuels progrès des biotechnologies, des problématiques ont été soulevées vis-à-vis des difficultés d'adaptation aux règles de bonnes pratiques des laboratoires académiques et des établissements hospitaliers. Ces structures ne peuvent pas détenir un système de qualité à la hauteur des industriels. Quant au processus de fabrication des MTI, il est complexe et implique beaucoup d'entités : petites, moyennes et grandes entreprises, hôpitaux, et biobanques. De plus, lors de la fabrication, et surtout durant les phases initiales des essais cliniques, toutes les caractéristiques et les connaissances sur le produit ne sont pas connues. De fait, le développement des MTI évolue avec les résultats des tests effectués. Contrairement à une molécule de chimie-pharmaceutique pour qui la formule est fixée avant la phase clinique et où la seule variable est la dose, le médicament de thérapie innovante devra attendre les essais sur l'homme pour disposer de sa formulation finale. Là encore, c'est bien la composition biologique du produit à l'origine des réactions et des interactions avec le milieu extérieur qui explique ce type d'incertitude.

De telles considérations ont motivé le remplacement des guidelines existantes, jugées trop généralistes. Les bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux MTI ont ainsi été publiées le 22 novembre 2017. Les responsables de la qualité des produits se voyaient alors dans l'obligation d'adapter leurs procédés en vue de la conformité aux recommandations sous 6 mois (jusqu'au 22 mai 2018). L'originalité de ces guidelines s'appuie sur son approche fondée sur les risques. La démarche vise à garantir la qualité, la sécurité, l'efficacité et la conformité avec les BPF pour l'ensemble des MTI, qu'ils soient développés dans un hôpital, un

---

<sup>34</sup> 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 (JO L 262, 14.10.2003, p. 22–26).

établissement académique ou industriel, tout en concédant un certain degré de souplesse au fabricant, de sorte que les mesures les plus appropriées soient appliquées.

Des ressemblances existent entre les lignes directrices des tissus-cellules et celles des MTI. Les BPF des tissus-cellules reposent sur les exigences stipulées par la directive 2004/23/CE<sup>35</sup> et ont donné lieu à la décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire. Le référentiel des MTI se veut néanmoins plus strict en termes de sécurité, d'hygiène et de contrôles microbiologiques et environnementaux (84).

Il est admis que le MTI présente un profil de risque différent d'un médicament lambda, du fait de leur complexité et de la méconnaissance partielle de leur comportement, en particulier aux premiers stades du développement. La production est connue pour être bien plus complexe lorsque le matériel de départ est biologique que chimique. Au sein même de la classe des MTI, la production peut varier considérablement. Elle sera influencée par de nombreux facteurs, dont la nature biologique du produit et sa capacité d'interaction avec l'environnement extérieur.

Partant de ce postulat, le fabricant doit établir des spécifications pour les matières premières, les aspects de production, de contrôle, de conservation, de distribution, de test et de contamination, et ce, en accord avec le fournisseur. Des exigences sont précisées comme le haut niveau de stérilité par une production aseptique, la gestion des déchets fermés, ou notamment un système clos, séparé et unidirectionnel pour les vecteurs viraux. Le type et la quantité des données de qualité requises peuvent être spécifiques pour un produit donné, toujours en lien avec les grandes variabilités au sein même de cette famille biotechnologique.

Dans ces recommandations, de nouveaux tests et protocoles s'ajoutent au cahier des charges existants. Ces derniers incluent la réalisation d'un plan d'urgence en cas de contamination, la détermination du risque OGM ou encore des tests visant à vérifier la non-transmission de l'encéphalopathie spongiforme transmissible, ou maladie à prion (85).

---

<sup>35</sup> 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 (JO L 102, 7.4.2004, p. 48–58).

Malgré l'alourdissement des demandes, une simplification de la fabrication a pourtant été mise en œuvre comme pour la fabrication décentralisée. La séparation du lieu d'administration et de production dans les dernières phases de développement permet justement de pallier les difficultés de stockage. Des dispositions de qualité sont alors à prévoir par l'entreprise qui possède de multiples sites de production. Ensuite, des facilitations existent pour la mise en route de la production. Il est possible, dans une certaine mesure, d'entamer la fabrication dès l'obtention des mesures de limitation des risques, et ainsi de fournir dans un second temps les tests de caractérisation et de stérilisation. Les méthodes de production sont examinées afin de vérifier leur conformité, mais la création d'outils d'ingénierie est tout de même soutenue. Cela a été le cas de la technologie combinant l'outil d'ingénierie du génome CRISPR/Cas9 et la thérapie cellulaire CAR-T qui a été agréée, puis standardisée (86).

## 2. Contraintes

Du côté des inconvénients de la production de ces thérapies novatrices, un des éléments les plus critiqués est la collecte du matériel de départ et son transfert en centre de production. Dans le cadre d'une expression autologue, les cellules et les tissus recueillis dans un environnement peropératoire échappent au contrôle des BPF et pourraient ainsi être contaminés. Le maintien de la stérilité est une préoccupation majeure pour les fabricants. Aussi, les techniques utilisées devront être capables d'obtenir des conditions stériles de bout en bout de la chaîne de conception des thérapies. Or, certaines des nouvelles technologies utiles à l'isolement de cellules ne permettent pas d'assurer l'absence de tout germe microbien (87). Face à ces problématiques, des antimicrobiens ou des antibiotiques peuvent être utilisés durant la phase de collecte, mais le fabricant doit garantir leur absence du produit fini.

Les étapes de fabrication font appel à des procédures complexes et très réglementées en raison de la rareté du matériel de départ, sa fragilité et des procédures technologiques de pointes nécessaires à la bonne production du médicament. Les cellules autologues et les thérapies tissulaires demandent des procédures logistiques spécifiques : elles sont d'abord prélevées grâce à l'aphérèse du plasma, avant d'être expédiées vers les installations de fabrication, et de retourner une fois modifiées vers les centres de soins. De surcroît, les installations GMP sont construites dans un environnement rigoureux et sont contrôlées à

chaque étape du processus par une documentation méthodique. Cette gestion s'est souvent révélée être un défi technique pour les fabricants de MTI.

La lecture des BPF laisse une part à l'interprétation et autorise ainsi les États membres et les ANC à disposer d'une forme de liberté quant aux informations à fournir. La résultante en est la diversité des tests de fabrication et de qualité recommandés d'un pays à l'autre. Un manque d'informations est entre autres déploré par les producteurs de GTMP, notamment sur les aspects de la puissance, du dosage et des impuretés.

De nombreuses contraintes viennent faire obstacle à la fabrication de ces thérapies et sont déplorées par les industriels. Contrairement aux composés chimiques traditionnels qui sont produits dans un seul centre agréé et sont distribués dans le monde entier, les MTI peuvent être fabriqués dans plusieurs établissements pharmaceutiques. Un médicament classique est facilement conservé et livré en raison de sa résistance à la détérioration et de sa stabilité à température ambiante. Au contraire, les médicaments d'origine cellulaire, tissulaire ou génique, sont des produits vivants qui requièrent des réseaux de transport et de stockage spécialisés. Leur durée de conservation est limitée et ils sont sensibles aux variations extérieures (température, humidité...).

Aussi, le manque de personnel qualifié peut entraîner des conséquences sur l'exécution des travaux de construction et des activités de qualification. La fabrication des MTI est d'autant plus à risque que la technologie est récente et que l'on compte peu d'experts.

La taille des lots est un autre facteur qui est un obstacle lors de la production de ces biomédicaments contrairement aux médicaments chimiques. Le circuit de fabrication doit être capable de procurer une quantité suffisante de produit fini pour que le traitement du patient soit efficace, particulièrement dans le cas d'un patient immunodéprimé. Pour les thérapies cellulaires, la quantité isolée de cellules pour le transfert autologue peut ne pas atteindre les quantités minimales nécessaires (88). De plus, les volumes nécessaires pour les tests de qualité sont trop importants pour d'autres fabricants de TEP, qui ne peuvent pas utiliser les lots tests devenus impropres à l'usage sur les patients (89). Les fabricants évoquent également une variabilité qualitative du lot des MTI en lien avec leur nature biologique et les procédures de fabrication alors que les méthodes de chimie pharmaceutique traditionnelles sont reproductibles.



La distribution peut pareillement compromettre la qualité du produit. Par exemple, une congélation est souvent recommandée pour l'expédition des MTI dont le site de production se trouve géographiquement éloigné du site de traitement (90). La cryoconservation permet de faciliter les conditions de transport et de stockage avant l'administration au patient, mais la qualité des MTI peut en être affectée comme cela a pu être noté pour les cellules T-reg (91).

En vue de parachever la production des MTI, plusieurs suggestions ont été émises. De nouvelles techniques d'isolement des cellules plus efficaces ont déjà pu être mises au point afin d'accroître la qualité de la substance active et de diminuer les impuretés (systèmes de tri-magnétique, cytomètre de flux, tri cellulaire activé par fluorescence)(91). L'idée d'automatiser les systèmes, en maintenant les conditions de stérilité (système fermé), gagnerait en robustesse, réduirait le nombre de personnes qualifiées et abaisserait les coûts, le tout, en respectant les BPF (73,92–94). La proposition de réaliser une transition progressive d'un modèle de production centralisé vers un schéma de décentralisation réduirait les coûts tout en privilégiant un accès plus large à ces thérapies avancées. La fabrication évolutive est toutefois dépendante de l'échelle et implique une considération précoce de la qualité ainsi que son maintien quelles que soient les modifications apportées à la production (95).

Enfin, un consensus est largement prôné ; celui de garder un cadre réglementaire flexible, indispensable afin d'anticiper des évolutions en termes de découvertes scientifiques et technologiques.

## **Section IV : Accès du médicament au marché européen**

### **A. Autorisation de mise sur le marché**

La commercialisation d'un médicament conventionnel doit être précédée d'une autorisation de la part d'une autorité compétente. L'étendue du marché varie en fonction du type de procédure d'autorisation (marché national, multinational ou européen).

Les médicaments de thérapie innovante passent obligatoirement par la procédure centralisée, comme les médicaments qui traitent le cancer, les maladies neurodégénératives, les maladies auto-immunes, le diabète, les maladies virales, le VIH et d'autres

dysfonctionnements immunitaires<sup>36</sup>. Les principales raisons ayant amené l'Union à imposer la voie centralisée aux fabricants de ces produits sont les besoins que couvrent ces thérapies et l'expertise scientifique large et diversifiée que nécessitent leur évaluation. De cette façon, l'accès au marché des médicaments est facilité, car il ne requiert qu'une évaluation unique et entraîne une autorisation valable dans tous les États membres de l'UE/EEE.

Avant de soumettre une demande d'AMM, le demandeur doit soumettre une demande de révision d'éligibilité selon la procédure centralisée ainsi qu'une demande d'intention. Cette dernière est en réalité une promesse de demande d'AMM que le demandeur doit déposer sept mois avant la soumission. Une fois la demande d'intention acceptée, les rapporteurs et co-rapporteurs désignés par l'EMA auront la charge d'évaluer la partie scientifique et le plan de management des risques. Ils s'entretiendront avec le demandeur afin de relever et de clarifier tout problème avant la soumission de la demande de mise sur le marché.

Au stade de la demande d'accès au marché des MTI, le système européen offre plusieurs voies d'autorisation (figure 14).

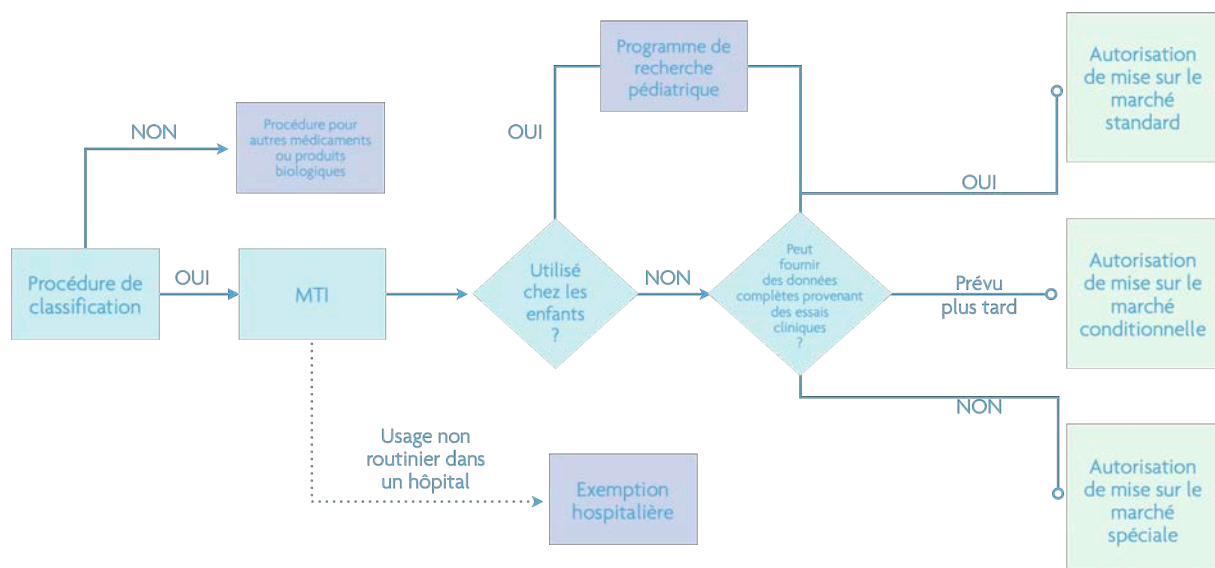


Figure 14: Voies d'autorisation de mise sur le marché pour le médicament de thérapie innovante.

<sup>36</sup> Règlement (CE) 726/2004.

Dans un premier temps, les produits ayant été catégorisés comme "MTI" par le CAT et le CHMP, peuvent sortir du schéma classique et emprunter la voie de l'exemption hospitalière s'ils sont utilisés de manière non conventionnelle dans le cadre hospitalier d'un État membre individuel. S'ils ne sont pas éligibles, il reste à savoir s'ils sont destinés à être utilisés chez les enfants. Dès lors, les médicaments seront amenés à réaliser un programme de recherche pédiatrique. Ils devront respecter pour cela le règlement 1901/2006/CE relatif aux médicaments à usage pédiatrique<sup>37</sup> et le plan d'investigation pédiatrique (PIP) qui devra être transmis au PDCO avant la soumission de l'AMM (généralement à la fin des études de phase I). Le PIP n'est pas systématique, et certaines dispenses ou délais supplémentaires dans la mise en place des études pédiatriques peuvent être octroyées selon les indications thérapeutiques. Dans tous les cas, la principale question sera de savoir si les essais cliniques, une fois terminés, seront associés à des données complètes. Il s'ensuit une subdivision en trois voies d'accès au marché en fonction de l'étendue des données cliniques obtenues au cours du développement et de l'intérêt du médicament pour la population.

### 1. Voie standard

La procédure standard concerne les médicaments pour lesquelles les données cliniques des patients sont complètes au moment de la demande d'AMM. Elle est applicable lorsque les données cliniques ne nécessitent pas de démonstration supplémentaire de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité du médicament expérimental. Autrement dit, les données cliniques complètes étayent un rapport bénéfice-risque positif. Les MTI doivent ainsi répondre entièrement aux attentes liées au développement clinique.

Pour les combinés de MTI qui incluent des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs, la demande inclut les éléments du dispositif en adéquation avec les exigences essentielles et les données de l'évaluation de l'organisme notifié. Le dépôt de la demande se fait directement auprès de l'EMA, dont le CHMP effectuera une évaluation scientifique pointue. L'avis du comité sur l'octroi de l'autorisation sera formulé à la CE qui sera le décisionnaire final.

---

<sup>37</sup> Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n o 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n o 726/2004 (JO L 378, 27.12.2006, p. 1–19).

Le système d'accès au marché par la voie centralisée n'a pas démarré sur les meilleurs auspices pour les thérapies innovantes. Les développements cliniques entrepris par les hôpitaux universitaires et autres instituts publics ont peiné à aboutir jusqu'au marché (96–98). Les demandeurs potentiels, notamment les PME et les organisations sans but lucratif, se trouvaient parfois déconcertés devant la lourdeur de la procédure. La simplification de la procédure pour ces médicaments d'exception et l'accompagnement par les groupes d'experts a participé à améliorer le cheminement jusqu'au marché. Toujours dans ce même objectif, l'Agence s'efforce de parfaire l'évaluation de ces produits complexes et de répartir intelligiblement les responsabilités des parties prenantes.

## 2. Voie conditionnelle

Introduite en 2016 par le règlement (CE) n° 507/2006<sup>38</sup> la demande d'autorisation sur le marché conditionnelle est envisagée pour un médicament innovant répondant à un besoin médical non satisfait et dès lors qu'un rapport bénéfice-risque favorable est établi sur la base de données cliniques suffisantes. Le CHMP conclut ainsi que l'avantage de la disponibilité immédiate sur le marché du médicament l'emporte sur le risque inhérent au manque de données. Les médicaments qui empruntent cette voie se situent souvent au stade de la phase II de l'essai clinique. Le promoteur, une fois autorisé, s'engage à fournir les données complètes des études cliniques en cours. Chaque année, l'autorisation est renouvelée en attendant l'obtention des informations nécessaires pour convertir l'AMM conditionnelle en AMM standard. Les médicaments orphelins et les médicaments faisant l'objet d'un programme de développement accéléré peuvent utiliser la procédure d'AMM conditionnelle.

L'avantage majeur de cette voie d'accès au marché est d'accroître la disponibilité du médicament aux patients n'ayant pas d'option thérapeutique. Compte tenu des incertitudes élevées au stade de la phase II de l'essai clinique, les autorités de surveillance du médicament sont particulièrement vigilantes quant à la survenue d'effets indésirables graves et à la mise en place d'un suivi régulier.

---

<sup>38</sup> Et conformément au règlement n° 726/2004.

### 3. Voie spéciale

L'EMA peut dans certaines circonstances exceptionnelles autoriser la mise sur le marché de médicaments ne disposant pas de données cliniques complètes<sup>39</sup>. Contrairement à l'AMM conditionnelle où la Commission autorise la mise sur le marché dans la mesure où le promoteur est susceptible de fournir les données dans un délai convenu, l'AMM spéciale est destinée aux médicaments dont les données complètes ne pourront pas être obtenues, même après l'accès au marché. Les résultats peuvent demeurer incomplets dans le cas de médicaments traitant des affections pour lesquelles les critères d'évaluation sont difficilement mesurables en clinique pour des raisons scientifiques, voire éthiques. Il ne sera normalement jamais possible de constituer un dossier complet pour une AMM standard en vertu des circonstances exceptionnelles.

Face un environnement dans lequel les méconnaissances d'un médicament sont de nature à générer un risque pour le patient, des exigences spéciales incombent au demandeur. L'objectif, une fois l'autorisation accordée, est de surveiller la sécurité du produit en continu, d'informer les autorités compétentes de tout évènement notable et des mesures relatives à son utilisation (164).

L'autorisation est initialement valable cinq ans à échéance renouvelable. Cependant, la réalisation des prescriptions spécifiques et la collecte des données affectant le rapport bénéfice-risque sont à réévaluer annuellement. Tout au long du processus de réévaluation, l'Agence peut estimer nécessaire de produire des études additionnelles suivant les données ou les nouvelles mesures prises par le titulaire de l'AMM. Ce processus de demande est peu susceptible d'être converti en voie d'AMM standard.

#### **B. Facilitation de l'accès au marché**

L'un des moteurs du changement sur l'accès au marché européen a été l'émergence d'un positionnement visant à promouvoir les produits ciblant des besoins médicaux non satisfaits et comblant des lacunes thérapeutiques. Des voies facultatives concourent à réduire le temps entre le début des phases de développement et la mise à disposition pour les

---

<sup>39</sup> Sur la base de l'article 14 du règlement 726/2004/CE.

patients et de renforcer l'interaction entre firmes et régulateurs pour améliorer les chances de satisfaire aux exigences réglementaires. Pour les industriels, ces dispositions réduisent les coûts et les risques. D'une part, l'intervalle entre l'investissement et le rendement du capital investi est réduit, et d'autre part, le taux de réussite en recherche et développement est plus profitable. Les thérapies innovantes sont intégrées dans différents programmes pour faciliter et accélérer les phases de développement clinique, d'évaluation et de mise sur le marché (tableau 7).

Tableau 7: Programmes mis en place en Europe pour faciliter l'accès au marché.

<b>Objectif et mécanisme principal du programme</b>	<b>Programmes européens</b>
Incitation financière, exigences de preuves réduites	Désignation orpheline (2000)
Temps d'évaluation plus court (150 jours)	Évaluation accélérée (2004)
Retarde la collecte d'une partie des preuves d'innocuité et d'efficacité à la phase post-commercialisation	- Approbation dans des circonstances exceptionnelles (2004) - AMM conditionnelle (2006) - <i>Medicines Adaptive Pathways to Patients</i> (2014)
Engagement spécial de l'agence pour conseiller, soutenir le développement et adapter l'évaluation au profil du produit Accélère l'évaluation et les avis scientifiques	PRIME (2016)

### 1. Désignation orpheline

Fortement inspirée de la réglementation américaine et de ses objectifs, l'UE a introduit, en décembre 1999, le règlement (CE) n° 141/2000 relatif aux médicaments orphelins<sup>40</sup>. Sont exclus de la désignation de "médicaments orphelins" l'ensemble des médicaments vétérinaires, dispositifs médicaux, compléments nutritionnels et produits diététiques. Seuls les médicaments à usage humain peuvent être désignés comme tels. Les dispositions d'application des critères visant à décrire un médicament orphelin seront quelques mois plus tard introduits via le règlement 847/2000/CE<sup>41</sup> (tableau 8).

Tableau 8: Critères d'octroi de la mention de médicament orphelin.

	<b>Critères</b>
	Intention de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie potentiellement mortelle ou chroniquement invalidante
<i>Médicament orphelin</i>	Prévalence de la maladie dans l'UE ne dépassant pas 5 personnes pour 10 000 membres de la population, ou une improbabilité que la commercialisation du médicament génère des rendements suffisants pour justifier l'investissement nécessaire à son développement
	Aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection concernée ne peut être autorisée ou, si une telle méthode existe, le médicament doit

<sup>40</sup> Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins (JO L 18, 22.1.2000, p. 1–5).

<sup>41</sup> 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 » (JO L 103, 28.4.2000, p. 5–8).

apporter un bénéfice significatif aux personnes atteintes de l'affection

L'obtention de la désignation donne certains avantages aux industriels comme l'exclusivité commerciale pendant 10 ans après l'octroi de l'AMM, une assistance protocolaire ou encore des exonérations totales ou partielles du paiement des redevances (99).

L'exclusivité commerciale d'un médicament impose aux concurrents de prouver une non-similarité des substances actives s'ils souhaitent commercialiser leur médicament. Le rapport de similitude s'établissait à partir du règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, mais n'incluait pas les MTI. En 2018, soit plusieurs années après le règlement définissant le cadre réglementaire de ces produits, le règlement 2018/78/CE a modifié celui d'avril 2000 en incluant le concept de médicament similaire pour ces produits (100).

Il existe plusieurs critères pour déterminer l'absence de similarité entre deux MTI à base de cellules et deux GTMP (tableau 9). Les caractéristiques, les fonctions ou la sécurité doivent essentiellement être distinctes entre les deux entités cellulaires et géniques.

Tableau 9: Distinctions sur la similitude entre MTI à base de cellules et GTMP

MTI à base de cellules apparentées	GTMP
<p>Deux médicaments à base de cellules apparentés <u>ne sont pas</u> similaires si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lorsque des différences de matières de départ ou de composition finale du médicament ont une incidence significative sur les caractéristiques biologiques et/ou l'activité biologique pertinente pour l'effet thérapeutique recherché et/ou les attributs liés à la sécurité du médicament, le fait que les matières de départ proviennent de sources différentes (comme dans le cas des médicaments de thérapie innovante autologues, par exemple) ne suffisant pas pour étayer une allégation de non-similarité de deux médicaments, <b>ou</b></li> <li>- lorsque des différences de technologies de fabrication ont une incidence significative sur les caractéristiques biologiques et/ou l'activité biologique pertinente pour l'effet thérapeutique recherché et/ou les attributs liés à la sécurité du médicament.</li> </ul>	<p>Deux médicaments de thérapie génique <u>ne sont pas</u> considérés comme similaires lorsque des différences entre les séquences thérapeutiques, vecteur viral, système de transfert, séquences régulatrices ou technologies de fabrication ont une influence significative sur les caractéristiques biologiques et/ou l'activité biologique pertinente pour l'effet thérapeutique recherché et/ou les attributs liés à la sécurité du produit.</p> <p>Des différences dans la séquence thérapeutique sans incidence significative sur l'effet thérapeutique recherché ne suffisent pas pour étayer une allégation de non-similarité de deux médicaments de thérapie génique.</p>



## 2. Priority medicine (PRIME)

La Commission européenne demeure l'unique entité décisionnaire de la mise sur le marché des médicaments à l'échelle européenne. La procédure centralisée est obligatoire pour la plupart des médicaments innovants, y compris les médicaments pour traiter les maladies rares. Parmi les priorités et les objectifs principaux du programme de travail de l'EMA de 2007, figure la disponibilité plus rapide et accrue des médicaments. L'accroissement de la disponibilité des produits thérapeutiques tout en maintenant les meilleures normes de qualité et en augmentant l'efficacité des procédures d'AMM ont été à l'origine de l'initiative de la création de voies facilitées. Ces mesures se sont concrétisées par l'introduction de la procédure d'évaluation accélérée, l'AMM conditionnelle, la procédure relative aux plans de gestion des risques avant autorisation, ou encore l'usage compassionnel (101).

L'institution reconnaît à la fois le potentiel thérapeutique et la nécessité de certaines des thérapies à l'essai en leur permettant de passer par une voie alternative à la procédure centralisée. Quelle que soit la voie, standard ou conditionnelle, un programme favorisant la mise sur le marché des MTI par l'évaluation accélérée désignée PRIME est envisageable (figure 15).

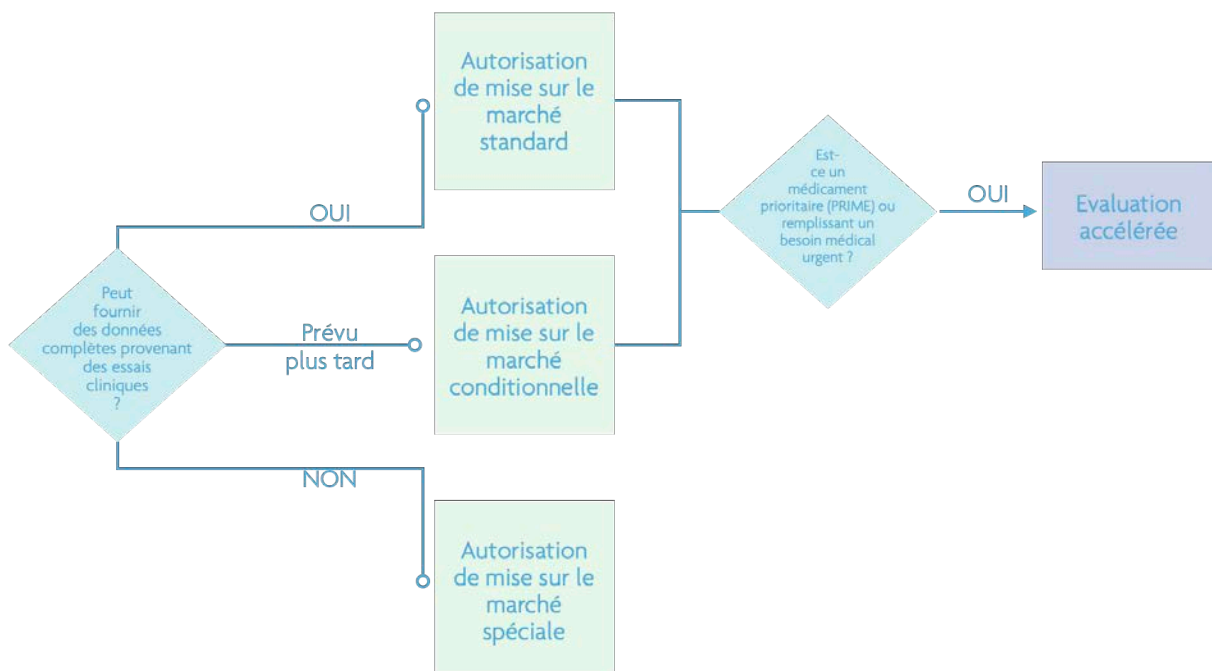


Figure 15: Évaluation accélérée d'accès au marché.

Ayant pour ambition d'approfondir le soutien au développement, d'améliorer et d'accélérer l'accès du médicament aux patients, les institutions européennes ont adapté les procédures et révisé l'évaluation accélérée existante ainsi que les AMM conditionnelles. En 2016, l'outil PRIME, pour PRiority MEdecine ou médicament prioritaire en français, est ainsi né de la concordance entre le CHMP et l'EMA. Le dispositif permet aux nouveaux médicaments qui répondent à un besoin urgent et non satisfait de santé publique d'entrer plus rapidement sur le marché en facilitant leur développement et leur AMM. Ce dispositif s'établit sur la base d'une coordination, d'un dialogue précoce renforcé entre promoteur et agence sanitaire, en vue de démarrer rapidement l'évaluation, et ainsi l'accès du patient au médicament.

Ainsi, les promoteurs peuvent obtenir de l'aide au travers d'entretiens avec le rapporteur du CHMP, ou encore un *kick-off* grâce aux experts scientifiques du SWAP (102). Les candidats pouvant accéder à cet outil sont à la fois les grands industriels mais aussi le secteur universitaire ou encore les micros, petites et moyennes entreprises. Ces dernières ont la possibilité de postuler plus précocement en s'appuyant sur leurs données non-cliniques qui doivent être robustes, ainsi que sur la tolérance du produit au travers des données cliniques.

Les médicaments bénéficient de ce dispositif sont considérés par l'EMA comme des médicaments prioritaires, ayant démontré un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements existants dès lors qu'un traitement de référence existe sur le marché, ou bien profitant aux patients sans issue thérapeutique. L'Agence effectue son examen sur les données cliniques des phases I et/ou II afin de juger de l'éligibilité du MTI. Le candidat, une fois sélectionné, se voit attribué un rapporteur du CHMP ou du CAT dans le but de soutenir le processus de manière continue et de contribuer à construire les éléments nécessaires à la demande de mise sur le marché. Une réunion de lancement regroupant le promoteur, le rapporteur et des experts multidisciplinaires permet d'orienter une trajectoire sur le plan du développement global et de la stratégie réglementaire. Ensuite, différents échanges auront lieu à des étapes clés du développement avec les régulateurs et d'autres parties prenantes sur la conception des essais comme l'Agence pour l'évaluation des technologies de la santé. C'est justement grâce à la mise en place des soutiens scientifiques et réglementaires réguliers que les délais peuvent être raccourcis.

L'évaluation d'une demande d'un nouveau médicament de thérapie innovante peut prendre jusqu'à 210 jours « actifs ». Cette période est interrompue d'au moins un « clock stop », ou arrêt d'horloge, situé après le 120<sup>ème</sup> jour et pouvant être réitéré le 180<sup>ème</sup> jour.

La procédure standard pour les MTI, décrite dans l'article 8 du règlement (CE) No. 1394/2007, implique une période d'évaluation durant laquelle les (co)rapporteurs du CAT et du Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance vont produire des rapports d'évaluations indépendants, envoyé au demandeur le 80<sup>ème</sup> jour (figure 16).

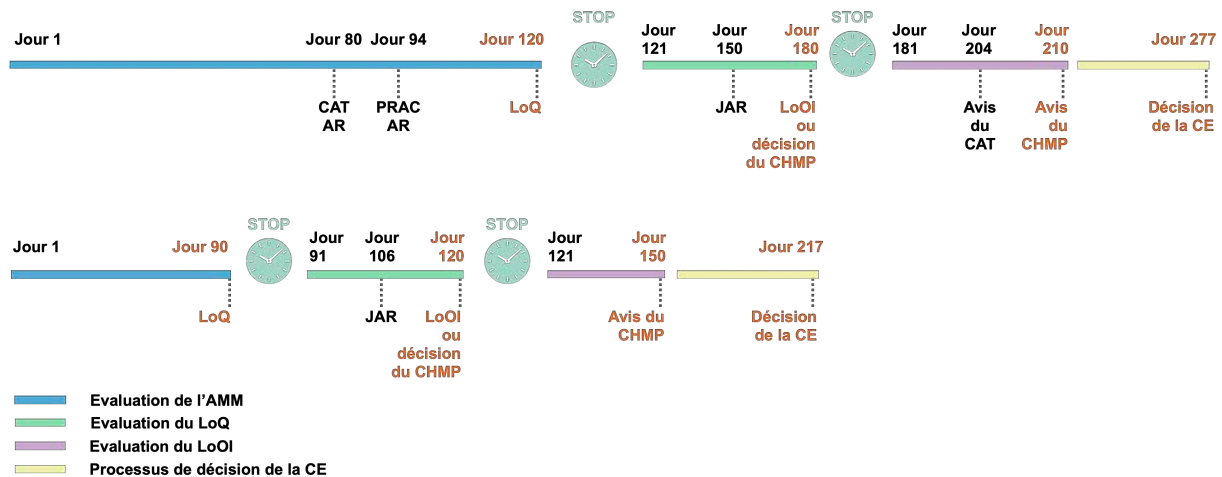


Figure 16: Vue d'ensemble de l'évaluation d'un médicament par l'Agence européenne des médicaments.

Ces commentaires seront intégrés avec ceux des CHMP sous la forme d'une liste de questions (la LOQ du jour 120). S'enclenche alors le premier arrêt d'horloge qui permet sous un délai de 90 jours aux demandeurs de répondre à la LoQ. L'horloge redémarre une fois les réponses soumises et le CAT génère un nouveau rapport d'évaluation conjoint au jour 150, distribué à l'ensemble des membres du PRAC, du CAT du CHMP et au demandeur. À partir de ce nouveau rapport, sera créé un rapport actualisé du jour 180, incluant les commentaires des différents comités. De nouvelles questions peuvent émerger ou les réponses de la liste LoQ peuvent être considérées comme non résolues, ayant pour conséquence l'élaboration d'une nouvelle liste de questions en suspens (liste LoOI). Si tel est le cas, il y a un nouvel arrêt d'horloge et le demandeur dispose de 60 jours pour répondre à ces questions. Les représentants des entreprises sont généralement invités à une réunion plénière organisée par l'Agence durant ce laps de temps afin d'éclairer les membres des comités sur n'importe quel aspect, qu'il soit ou non inscrit sur la liste des questions (103). Le chronomètre reprend au jour 181, après soumission des réponses, avec la préparation d'un rapport d'évaluation

actualisé, avec les considérations relatives au plan de gestion des risques (*Risk Management Plan* ou RMP)(104) et toujours en incluant les commentaires des comités. Le 204<sup>e</sup> jour, le CAT prononce son avis avant que le CHMP face de même au jour pour l'adoption finale au 210<sup>e</sup> jour. Après l'émission d'un avis positif par le CHMP, une décision de la CE sera hypothétiquement annoncée le jour 277 (105).

Il est possible d'effectuer une demande de réexamen de l'avis précédemment émis par le CHMP. Dans ce cas de figure et en accord avec l'article 9(2) du règlement 726/2004, le demandeur peut notifier à l'Agence sous 15 jours suivant la réception de l'avis son intention de demander un réexamen. Il transmet alors le détail des raisons motivant cette demande sous un délai de 60 jours à compter de la réception de l'avis. Une fois la réception des motifs de la demande, le CAT réexamine sous certaines conditions (article 62) et rend sous deux mois un avis définitif.

Si les conditions sont remplies par le promoteur, le CAT a le pouvoir de désigner un MTI comme médicament prioritaire, et ainsi lui accorder une demande d'évaluation accélérée. La durée d'évaluation « active » de la part de l'Agence passe de 210 jours à 150 jours et la phase initiale ne dure que 120 jours. Les comités vont produire des rapports d'évaluation aboutissant à une liste de questions LoQ effective au 90<sup>e</sup> jour, soit 30 jours plus tôt que pour la procédure standard. Le clock-stop qui suit ces demandes de réponses s'avère également plus court (30 jours). La deuxième phase de l'évaluation repose sur la création d'un rapport d'évaluation actualisé par le CAT au jour 106, d'un avis positif par le CHMP, ou bien de la création de nouvelles questions en suspens (LoOI) au 120<sup>e</sup> jour. La suite du procédé est optionnelle. Au cas où il serait nécessaire au demandeur de fournir des réponses écrites aux questions de la liste LoOI, il n'existera pas d'interruption du calendrier. La recevabilité des réponses peut s'effectuer le jour suivant (jour 121). Il faudra ensuite un mois au CAT pour analyser ces nouvelles données pour la rédaction de son nouveau rapport et émettre son avis, comme le CHMP au jour 150. La décision finale de la CE intervient dans le cadre d'une procédure accélérée au 217<sup>e</sup> jour, soit deux mois avant celui de la procédure standard (106).

Depuis sa création en mars 2016, près d'une centaine de demandes PRIME ont été accordées (n=95). Parmi ces dernières, quasiment la moitié étaient des médicaments de thérapie innovante (n=44), un quart était catégorisé comme des produits biologiques, 22 appartenaient au groupe des médicaments chimiques et 4 étaient des médicaments

immunologiques. Les MTI représentent près de la moitié des médicaments inclus dans ce dispositif (46 %), et 56 % étaient des médicaments orphelins. Les demandes d'éligibilité au programme sont dans la majorité non acceptées, c'est-à-dire rejetées, retirées ou hors périmètre (figure 17). Une AMM a été octroyée pour 11 MTI ayant bénéficié de ce programme depuis sa création (42 %) (107). En 2023, six médicaments sont en cours de développement sous le régime PRIME, dont quatre intéressent la sphère oncologique et deux maladies génétiques rares. Parmi les industriels, un seul est une PME (108).

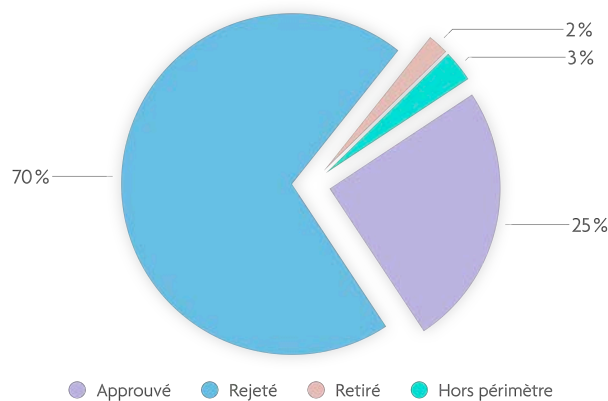


Figure 17: : Parts des décisions d'éligibilité au programme PRIME adoptées jusqu'en juin 2023- Adapté du rapport de recommandations sur l'éligibilité au système PRIME de l'EMA du 28 juin 2023.

En raison du nombre et de la durée des arrêts d'horloge, les demandeurs ignorent le temps que prendront les différentes étapes une fois la demande déposée et la date où la Commission sera en mesure de publier sa déclaration finale. Toutefois, on constate une durée plus avantageuse pour les substances actives de thérapie innovante qui ont obtenu l'appui de ce programme. En 2020, le temps d'évaluation sous la procédure PRIME est en moyenne de 310 jours, comprenant 185 jours actifs et 125 jours de clock stop, contre 333 jours pour les types de nouvelles substances actives, dont 193 jours d'évaluation active et 140 jours d'arrêt (109) (figure 18).

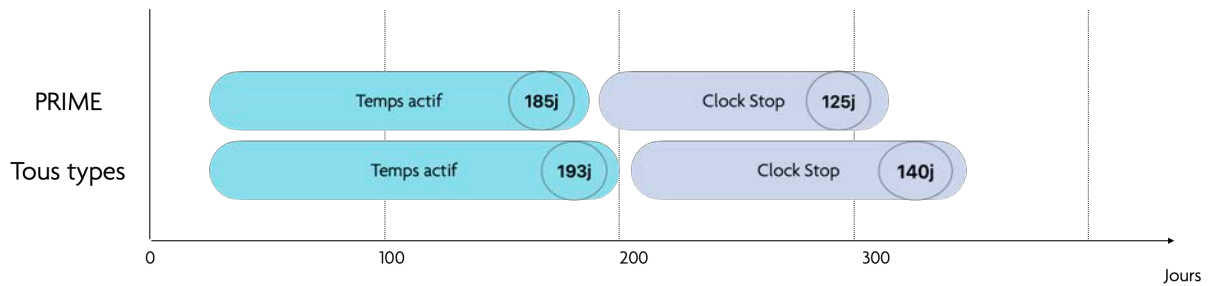


Figure 18: Temps moyen d'évaluation (temps actif et clock stop) des MTI ayant bénéficié du programme PRIME et des nouveaux médicaments en 2020.

Une étude parue en 2021 fait état d'une plus courte durée moyenne avant le premier arrêt d'horloge pour les thérapies avec la désignation PRIME que ceux sans la désignation  $1,59 \pm 0,63$  mois versus  $9,03 \pm 11,35$  mois respectivement. Les thérapies avec la désignation PRIME avaient un arrêt d'horloge considérablement plus court par rapport aux autres thérapies (110). Le programme permet ainsi de réduire les temps d'arrêts d'horloge et augmente la réactivité quant aux questionnements sur la qualité, l'efficacité et la sécurité des MTI.

Le temps moyen entre la soumission de la demande d'AMM et son approbation finale est de  $13,5 \pm 3,9$  mois pour les MTI avec une désignation PRIME (médiane 13 ; IQR 13,0-14,7 ; plage, 9,4-21,5) et de  $19,8 \pm 9,4$  mois pour ceux qui n'ont pas la désignation (médiane 16 ; IQR 13,4-27,1 ; plage, 6,2-34,6). De prime abord, le format accéléré que propose le programme PRIME semble être effectif puisque les durées avant l'obtention de l'AMM sont moindres par rapport aux MTI n'ayant pas obtenu la désignation. Néanmoins, en considérant uniquement les thérapies avec des dates de soumission d'AMM après mars 2016, date d'instauration du programme, la tendance s'inverse au bénéfice des MTI sans PRIME (Luxturna®, Libmeldy®, Upstaza® et Roctavian®) avec  $12,5 \pm 4,3$  mois (médiane 13,8 ; IQR 9,9-14,6 ; plage 6,2-16,0) (annexe 1)

### 3. Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPP)

L'existence des difficultés de collecte de données par les voies traditionnelles pour les médicaments visant à répondre aux besoins médicaux non satisfaits est un véritable obstacle pour les patients. À cet égard, l'EMA a pensé un plan de développement itératif consistant à concéder une approbation initiale (conditionnelle) soit dans une population de patients restreinte, suivie d'une extension de population, soit sur la base d'un critère de substitution cliniquement pertinent avec un rapport bénéfice-risque ultérieurement confirmé. La réponse

à un besoin médical non satisfait ainsi que la complexité de la génération des preuves issues des essais cliniques sont deux conditions nécessaires pour qu'un médicament soit éligible.

Le projet pilote MAPP a été introduit de 2014 à 2016 pour orienter et accompagner le développement du médicament par le biais de dialogues précoces avec les organismes publics d'ETS de chaque État membre. Les dialogues permettaient de favoriser l'accès de nouveaux traitements pour les patients de manière précoce et durable pendant la durée de vie du produit (111). Toutes les parties prenantes doivent être impliquées tout au long du processus avant et après obtention de l'AMM. De son côté, le titulaire de l'AMM s'engage au recueil des données de sécurité et d'efficacité lors de la post-commercialisation du médicament. Ce plan de développement planifié de manière prospective concerne l'ensemble du cycle de vie d'un médicament, depuis son développement jusqu'à son accès aux patients (remboursement et prestations des soins) en passant par l'octroi des licences (112). Toutefois, ce n'est pas une voie d'approbation des médicaments.

Le programme intègre la conception d'essai clinique, les évaluations du rapport bénéfice-risque et la réévaluation continue à mesure que de nouvelles preuves sont découvertes. L'AMM initialement donnée pour une indication peut être ensuite étendue à d'autres utilisations thérapeutiques du médicament en fonction des phases itératives de la collecte de données et des évaluations réglementaires. L'accompagnement des promoteurs en phase de post-commercialisation permet de réduire graduellement l'incertitude qui entoure le médicament nouvellement commercialisé. La contribution de l'expertise est essentiellement fondée sur les conditions existantes d'octroi de l'AMM et sur l'expérience acquise grâce aux outils de surveillance renforcée en post-commercialisation, via les études en vie réelle et aux registres de données des patients (113). La force de la méthode est avant tout sa flexibilité dans le domaine des MTI au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles connaissances et la maximisation des bénéfices pour la santé des patients.

L'Agence a reçu au total 62 candidatures dont une majorité ne remplissaient pas les critères d'éligibilité. Finalement, 7 ont eu accès à ce dispositif, ce qui n'était pas le résultat escompté. D'un côté, il a été mis en évidence que le dialogue multipartite permettait aux promoteurs de s'aligner sur les exigences des ANC et de l'EMA. Cette méthode leur permettait de créer une base de données commune qui réduisait les chances que le médicament ne parvienne pas à surmonter les différents obstacles lors de son cycle de vie. De

plus, ce projet servait à soutenir la production de preuves pour des domaines scientifiques complexes, comme cela a été le cas des pathologies cancéreuses rares.

Pourtant, l'évaluation finale du projet n'était pas convenable. L'Agence a conclu que les voies adaptatives ne constituaient pas une approche appropriée pour le développement de tous les produits. En réalité, de nombreuses préoccupations ont surgi de la part de groupes scientifiques, de représentants de payeurs et de patients. Ces derniers reprochaient l'inutilité de la modification du processus d'approbation sachant que le taux d'AMM était stable. Aussi, l'inévitable manque de données compliquait la prise de décision sur le remboursement des médicaments et risquait de générer une augmentation des prix à mesure que la population s'élargissait progressivement (114–117). Une crainte d'un accroissement du paradigme de l'industrie pharmaceutique selon le modèle d'affaires « *nichebusters* » consistant à accroître la pression sur les autorités sanitaires afin de réduire les exigences en matière de preuves pour l'octroi de la commercialisation et la fixation des prix au détriment des patients et des payeurs, s'était déjà fait ressentir l'année suivant l'instauration du MAPPs (118,119). Prendre le parti pris de déplacer le fardeau de la preuve de la pré-commercialisation à la post-commercialisation a finalement été reçu comme l'ouverture d'une « voie à la déréglementation », dangereuse pour la santé des patients de l'UE/EEE et plus complexe que prévu (119).

#### 4. Programme d'avis scientifique parallèle

Faisant suite au projet pilote MAPP, l'Agence a mis en place le programme d'avis scientifique parallèle (*parallel joint scientific consultation* en anglais). Le dispositif vise également à garantir l'accès aux médicaments pour les besoins médicaux non satisfaits sur la base d'échanges tout au long du procédé de développement et après la titularisation. Le comité présente une nouveauté puisqu'il inclut, en sus des régulateurs, d'autres parties prenantes, telles que les représentants de patients, les organismes payeurs et les évaluateurs des technologies de santé. Né en 2010 puis renouvelé en 2022, le projet pilote, découle du partenariat entre l'EMA et le Réseau européen d'évaluation des technologies de la santé (EUnetHTA). Il vise à combler les méconnaissances des industriels en matière de preuves. Son utilité est reconnue pour optimiser la production de preuves et la connaissance des besoins en données qui varient d'un pays de l'Europe à l'autre. Dans le principe, le demandeur obtient des conseils des organismes ETS et des agences réglementaires des différents pays au sujet



des données requises sur le développement du nouveau médicament. La finalité de ces interactions est d'améliorer la transition entre phases de développement et phases réglementaires, et par ailleurs de créer une base solide en vue des décisions d'autorisations de commercialisation et de remboursement des médicaments expérimentaux.

Les premières AMM desservies ont présenté de nombreuses lacunes, éveillant chez les régulateurs des préoccupations et des questionnements. L'utilité est claire pour les industriels : réduire les risques que le produit n'obtienne pas son habilitation. Par contre, ces avis scientifiques ne viennent pas toujours en aide aux producteurs puisque s'ils ne sont pas suivis, ils augmentent la probabilité que l'Agence rejette l'AMM (120). En ajoutant à cela le temps et les ressources nécessaires afin de suivre les recommandations de l'organisme de réglementation, les candidats peuvent préférer ne pas poser de questions dont la réponse pourrait être préjudiciable (89). Une autre difficulté pour les promoteurs est l'aspect concurrentiel. L'engagement limité de certains s'explique parfois par leur désir d'arriver sur le marché avant un autre concurrent. De surcroît, le contexte dans lequel les MTI voient le jour suppose que les produits parviendront plus rapidement dans le circuit de distribution européen. Effectivement, l'accroît d'autorisation temporaire d'utilisation et de prise en charge précoce est plus fréquent que pour les thérapies classiques.

### C. Voies alternatives

Les MTI peuvent emprunter deux voies réglementaires alternatives à la procédure centralisée lorsqu'ils ne sont pas préparés à l'échelle industrielle : l'exemption hospitalière (HE) et l'usage compassionnel.

#### 1. Exemption hospitalière

L'HE est un moyen pour les fabricants de thérapies innovantes d'accéder au marché européen plus facilement que s'ils parcouraient la voie classique d'évaluation. Certaines caractéristiques sont requises pour accéder à cette voie. Les MTI entrant dans le cadre de l'HE sont définis au sein du règlement 1394/2007/CE comme des « *MTI 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 ».*

Dans cette optique, l'article 28 du règlement prévoit l'exclusion des MTI préparés de manière ponctuelle du champ d'application de la directive 2001/83/CE<sup>42</sup> sur les médicaments à usage humain. Ainsi, les procédures nationales réglementent la préparation et la fabrication de ce type de MTI (121,122). Plusieurs impératifs se dégagent de cette définition. Le traitement se veut spécifique à un patient déterminé, dans un cadre précis de fabrication et de délivrance. Le médecin endosse la responsabilité de la prise en charge par ce type particulier de MTI au sein d'un hôpital agréé. Ensuite, les États membres veillent à ce que les normes de traçabilité, de qualité et de pharmacovigilance soient équivalentes à celles des MTI autorisés via la procédure centralisée. Toutefois, la particularité de la fabrication à un seul patient empêche de fournir les données de sécurité, de qualité et d'efficacité telles qu'exigées pour un MTI empruntant la voie classique. La préparation de ces biomédicaments est autorisée par l'autorité compétente de l'État membre, qui fixe les contours de l'exemption. Cette clause vise à encourager le développement académique tout en promouvant l'accès des patients aux MTI. En France, la notion d'HE fut transposée en droit national sous le terme de MTI préparés ponctuellement (MTI-PP) par la loi n° 2011-302 et la loi n° 2016-41. Les modalités d'application nationale seront décrites dans le chapitre 2 de cette thèse.

Certaines circonstances ont conduit les fabricants à opter pour cette voie plutôt que de passer par la procédure centralisée. Entre autres, il est possible que les patients ne remplissent pas les critères d'inclusion des essais cliniques portés par des établissements publics. Les MTI peuvent aussi ne pas être considérés comme adaptés au développement commercial en raison de limitations financières ou d'un manque d'intérêt des parties commerciales à poursuivre le développement (123).

Bien que toujours considérée par certains experts et industriels comme essentielle et destinée à être largement étendue, cette dérèglementation possède toutefois trois

---

<sup>42</sup> Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311, 28.11.2001, p. 67–128).

problématiques : la sécurité des patients, l'inégalité d'accès entre les États membres et l'activité illicite (124).

En premier lieu, la question de la sécurité se pose pour les patients accédant à ce type de MTI, ces médicaments préparés de manière non systématique ne répondant pas à la même charte d'exigences que les MTI classiques. Aussi, les données de sécurité et d'efficacité ne peuvent pas être évaluées de la même manière. La traçabilité, la qualité et les données de pharmacovigilance sont néanmoins imposées par la réglementation, de la même manière que pour les thérapies innovantes franchissant la voie centralisée. Aussi, chaque pays est libre d'interpréter la notion de « préparation ponctuelle », d'en définir les restrictions et le nombre de patients bénéficiant de ces traitements.

En deuxième lieu, chaque pays est libre d'autoriser la production et l'utilisation de ces MTI sur son territoire sans remplir l'obligation de soumettre une demande d'AMM. De même, la mise en œuvre de l'HE entre pays de l'UE/EEE est hétérogène sur de nombreux points. L'interprétation de certains termes de la définition diffère d'un pays à l'autre. Le terme « ponctuelle » (*non-routine* en anglais), n'a pas été spécifié par la Commission, complexifiant le choix d'une valeur numérique délimitant la production de routine de celle définie comme ponctuelle. Des pays ont défini une limite claire, à l'instar des Pays-Bas ou du Royaume-Uni, alors que d'autres n'en ont fixé aucune comme la France, l'Espagne ou le Portugal (125). Le sens fragmenté donné au terme "non-routinier" conduit à une incertitude pour les fabricants de MTI et compromet l'efficacité de la législation, qui va finalement à l'opposé des objectifs établis par Commission au moment de la promulgation du règlement de 2007. De plus, des divergences existent quant aux critères de qualité appliqués dans le cadre de l'HE. La plupart des pays exigent pour norme de qualité le guide de bonnes pratiques de fabrication (ou *Good manufacturing practice* en anglais), imposée pour tout fabricant de médicaments destinés au marché de l'UE/EEE (126), mais avec des nuances plus ou moins importantes. Des preuves de l'hétérogénéité dans l'UE des pratiques de fabrication sont notamment le caractère non obligatoire d'une personne qualifiée au Royaume-Uni ou la non-nécessité d'établir l'identité du fabricant en Allemagne (127). Par voie d'extension, l'utilisation *stricto sensu* de ces produits « *au sein du même État membre* », empêche leur import-export. De ce fait, certains des MTI se retrouvent cantonnés à être utilisés par un petit groupe de patients dans un État membre. Cette pratique freine les études cliniques et la diffusion du traitement innovant pour

un plus large groupe de patients à travers de l'UE et EEE. Des moyens de contourner cette difficulté ont été trouvés par le Royaume-Uni au travers de son programme *Specials scheme* (128) ou par la France qui a adapté ses lois afin de permettre l'importation ou l'exportation dans des cas exceptionnels<sup>43</sup>.

En dernier lieu, ce type d'accès vise à combler un besoin médical non satisfait, mais peut inciter à des excès par les fabricants. Les exigences et le coût du développement d'un MTI par voie centralisée et son maintien après l'AMM sont conséquents. L'exception hospitalière se présente alors comme raccourci réglementaire et un moyen d'économiser pour le fabricant. Une généralisation du phénomène dans le territoire européen a rapidement motivé l'EMA en avril 2020 à mettre en garde contre la promotion et l'utilisation de thérapies cellulaires non éprouvées. Et pour cause, certains patients auraient souffert d'effets secondaires graves, parfois mortels, notamment d'infections, de réactions immunitaires, de formations tumorales, de pertes de vision et d'hémorragies cérébrales. Le contournement des procédures de mise sur le marché et d'essais cliniques trouble la compréhension et la documentation des effets des médicaments, privant d'autres patients d'accéder à des traitements potentiellement curatifs. Finalement, l'éviction des phases d'essai clinique peut mettre à mal la sécurité des patients. Ce point de vue est partagé par le Conseil consultatif scientifique des Académies européennes et la Fédération des Académies européennes de médecine, qui ont publié deux mois plus tard, en juin 2020, un rapport affirmant le besoin de procédures robustes, transparentes, fondées sur des preuves et harmonisées pour les MTI. Ces organismes ont également recommandé une transparence et une harmonisation accrues des procédures d'AMM, essentielles à la sécurisation des procédures (129).

Des remarques ont été faites concernant l'utilisation de l'HE. *L'Alliance for Regenerative Medicine* (ARM) soutient la mise en place d'une évaluation reposant sur un minimum de critères de qualité, précliniques, voire cliniques, avant une éventuelle autorisation (130). Une ligne directrice réglementaire permettrait selon l'ARM de fixer ces normes minimales de façon harmonisée dans tous les États membres. À ce titre, l'autorisation d'HE devrait être accordée selon des conditions particulières (indications spécifiques, limitée dans le temps, restreinte à une fabrication non routinière, avec une pharmacovigilance

---

<sup>43</sup> Article R. 4211-34 CSP.

conforme à la législation). En outre, un registre consignait tous les MTI produits dans le cadre de l'HE ainsi que certaines informations, à savoir la fabrication, les données d'utilisation, le financement, le nom du médecin responsable ou encore les caractéristiques des produits, devraient être accessibles au public. Fabriquer ces produits de manière conforme au guide des BPF, avec une mise en œuvre et un contrôle cohérent par les inspecteurs pharmaceutiques, renforcerait la qualité et la sécurité des patients. De même, la visibilité et l'approbation de la part d'un comité d'éthique assureraient un bon usage de ces produits en cas d'absence d'alternative pour les patients et empêcheraient les abus des industriels. Une demande de transparence sur la transparence vis-à-vis des avantages financiers comme les incitations financières a été mise en avant.

Au vu des bénéfices et des inconvénients d'une telle voie d'accès au marché, la CE juge important de trouver un équilibre entre la rapidité d'accès au médicament pour les personnes auxquels ce dispositif a été introduit et la garantie de mettre à disposition des traitements fiables à une population plus large.

## 2. Usage compassionnel

L'usage compassionnel est, sous certaines conditions strictes, une option de traitement qui permet l'utilisation d'un médicament non autorisé à un groupe de patients atteints d'une maladie sans thérapies autorisées satisfaisantes et ne pouvant participer à des essais cliniques. Cet outil a d'abord été institué par l'article 5 la directive 2001/83/CE, permettant aux médicaments d'être exemptés d'une demande d'AMM en vue de répondre à des besoins spéciaux. Les conditions requises pour que des MTI soient utilisés de manière compassionnelle sont multiples. Les produits doivent être destinés à des malades particuliers, sous la demande et la responsabilité d'un professionnel de santé agréé. En vertu de cet article, les profils d'efficacité et de sécurité habituellement déterminés par les essais sur l'Homme ne sont pas exigés, ce qui est un avantage de taille. Face aux nombreux intérêts pour les industriels, et afin d'éviter l'utilisation abusive de cette voie réglementaire, la Cour de Justice de l'Union a tenu à préciser dans ladite directive que la dérogation ne pouvait concerner que les situations dans lesquelles « *le médecin estime que l'état de santé de ses patients particuliers requiert l'administration d'un médicament dont il n'existe pas d'équivalent autorisé sur le marché national ou qui se trouve indisponible sur ce marché* ». De

plus, l'application de l'article 5 ne peut pas être exclusivement justifiée par des considérations financières.

L'EMA a, par la suite, fourni un cadre réglementaire plus clair avec des instructions pour l'usage compassionnel des médicaments sur lesquels les États membres se sont appuyés pour élaborer leurs propres règles et procédures (55,131). L'article 83 du règlement 726/2004/CE évoque que la mise à disposition dans un objectif compassionnel sous-entend que le médicament est destiné 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 à usage compassionnel doit faire l'objet d'essais cliniques ou d'une demande d'AMM. Dans ce dernier cas de figure, le profil de sécurité du produit et ses recommandations posologiques peuvent ne pas être entièrement établis. Les ANC devront notifier à l'EMA et au CHMP la mise à disposition d'un médicament à un groupe de patients pour un usage compassionnel, et se verront octroyer des avis sur la manière d'administrer, de distribuer et d'utiliser le médicament.

L'application de ces deux articles a différé entre les États membres. Les recommandations émises par l'EMA laissent, en effet, de la place à l'interprétation, et la conséquence est que les deux types de « dérogations » peuvent être difficiles à distinguer. Aussi, les ANC présentent des critères d'éligibilité et des modes d'utilisation distincts (138). Voilà pourquoi la France a conçu les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives visant un unique patient dans l'incapacité de participer à une recherche biomédicale et dont le traitement ne requiert aucun essai clinique, et les ATU de cohorte, qui, selon le règlement de 2004, concernent les situations où les essais ont déjà été réalisés ou sont en prévision en vue d'une demande d'AMM. Ces voies alternatives ont d'ailleurs été réformées pour donner lieu à un accès précoce et un accès compassionnel en 2021. Il existe différents dispositifs dans les autres pays d'Europe. L'application en Angleterre s'est traduite par le dispositif *Specials* qui reprend l'article 5 de la directive 2001/83/CE et le *Early Access Medicines Scheme* (EAMS). Les patients peuvent utiliser les médicaments ayant un avis positif de l'EAMS de 12 à 18 mois avant l'autorisation formelle de mise sur le marché.

## Section V : Médicaments autorisés sur le marché européen

La CE a autorisé depuis le règlement spécifique des MTI trois médicaments issus de l'ingénierie tissulaire, trois médicaments de thérapie cellulaire et dix-huit produits de thérapie génique. L'année 2022 a été la plus productive : on comptabilise cinq nouvelles entrées dans le cercle très fermé des MTI (Breyanzi®, Carvykti®, Upstaza®, Roctavian® et Ebvallo®).

Les autorisations de mise sur le marché s'écartent de plus en plus de la procédure standard pour des voies alternatives. Sept des dix derniers produits ont suivi les procédures conditionnelles et de circonstances exceptionnelles. L'arrivée plus précoce des médicaments est indéniable. Depuis leur mise sur le marché, sept d'entre eux ont perdu leurs autorisations (cinq retraits, une suspension et un non-renouvellement par le développeur). Parmi les médicaments orphelins, cinq ne possèdent plus les autorisations. Les demandes de désignation en tant que médicament orphelin ont été acceptées par le Comité des médicaments orphelins pour la grande majorité des MTI approuvées en Europe (17 sur les 24 MTI, soit 70 %). Ce statut concernait deux thérapies cellulaires somatiques, un produit d'ingénierie tissulaire et quatorze thérapies géniques. Une proportion de ce panel de médicaments orphelins possédait des indications pour lesquelles aucun traitement de référence n'existait. À la différence des États-Unis, il existe en Europe un temps de latence entre l'obtention de la désignation de médicament orphelin et le lancement de l'essai clinique pivot. Cet intervalle durait en moyenne  $3,16 \pm 26,9$  mois en Europe en 2020 alors qu'il était inexistant pour nos voisins transatlantiques (110). Enfin, un processus d'évaluation accéléré PRIME a été utilisé pour 11 MTI sur les 14 ayant pu faire appel à cette procédure depuis sa création en mars 2016 (tableau 10).

Tableau 10: Liste des médicaments de thérapie innovante autorisés à ce jour par l'Agence européenne des médicaments.

Nom du MTI	Classe	AMM	Procédure	Statut	Désignation orpheline	PRIME
<i>Chondrocelect</i>	TEP	10/2009	Standard	Retiré en juillet 2016	Non	Non
<i>Glybera</i>	GTMP	10/2012	Circonstances exceptionnelles	Demande non renouvelée (expiration en octobre 2017)	Oui	Non
<i>MACI*</i>	DM+TEP	06/2013	Standard	Suspendu en 2014 faute de site de production autorisé et expirée en juin 2018	Non	Non
<i>Provenge</i>	CTMP	09/2013	Standard	Retiré mai 2015	Non	Non
<i>Holoclax</i>	TEP	02/2015	Conditionnelle	Autorisé	Oui	Non
<i>Imlygic</i>	GTMP	12/2015	Standard	Autorisé	Non	Non
<i>Strimvelis</i>	GTMP	05/2016	Standard	Autorisé	Oui	Non
<i>Zalmoxis</i>	CTMP	08/2016	Conditionnelle	Retiré en octobre 2019	Oui	Non
<i>Spherox</i>	TEP	07/2017	Standard	Autorisé	Non	Non
<i>Alofisel</i>	CTMP	05/2018	Standard	Autorisé	Oui	Non
<i>Kymriah</i>	GTMP	08/2018	Standard	Autorisé	Oui	Oui
<i>Yescarta</i>	GTMP	08/2018	Standard	Autorisé	Oui	Oui
<i>Luxturna</i>	GTMP	11/2018	Standard	Autorisé	Oui	Non
<i>Zynteglo</i>	GTMP	05/2019	Conditionnelle	Retiré en mars 2022	Oui	Oui
<i>Zolgensma</i>	GTMP	05/2020	Conditionnelle	Autorisé	Oui	Oui
<i>Tecartus</i>	GTMP	12/2020	Conditionnelle	Autorisé	Oui	Oui
<i>Libmeldy</i>	GTMP	12/2020	Standard	Autorisé	Oui	Non
<i>Skysona</i>	GTMP	07/2021	Standard	Retiré en novembre 2021	Oui	Oui
<i>Abecma</i>	GTMP	08/2021	Conditionnelle	Autorisé	Oui	Oui
<i>Breyanzi</i>	GTMP	04/2022	Standard	Autorisé	Non	Oui
<i>Carvykti</i>	GTMP	05/2022	Conditionnelle	Autorisé	Oui	Oui
<i>Upstaza</i>	GTMP	07/2022	Circonstances exceptionnelles	Autorisé	Oui	Non
<i>Roctavian</i>	GTMP	08/2022	Conditionnelle	Autorisé	Oui	Non
<i>Ebvallo</i>	CTMP	12/2022	Circonstances exceptionnelles	Autorisé	Oui	Oui
<i>Hemgenix</i>	GTMP	02/2023	Conditionnelle	Autorisé	Oui	Oui



## Section VI : Post-commercialisation

La quatrième phase des essais cliniques se dissocie des trois premières. Elle débute une fois que le médicament accède au marché et perdure toute la durée de commercialisation. Les objectifs de cette étape de post-commercialisation sont de collecter les effets indésirables du médicament (pharmacovigilance), d'optimiser son utilisation, d'évaluer le risque et l'efficacité du traitement sur de larges populations en situation réelle d'usage et, éventuellement, de réaliser des études de pharmaco-économie (évaluation coût-efficacité). Cette phase perdure durant toute la durée de commercialisation du produit.

### **A. Surveillance**

Initialement, la pharmacovigilance était encadrée par le règlement (UE) n°1235/2010<sup>44</sup>, mais en 2011, l'affaire sur le Médiateur a motivé la modification de la législation mise en place jusque-là. Le règlement (UE) n° 1027/2012<sup>45</sup> a davantage été tourné sur la protection des patients et l'évaluation rapide des problèmes liés à la sécurité. Au-delà de la législation en matière de pharmacovigilance, l'EMA a pu instituer des bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV) destinés à tous les titulaires d'AMM dans le territoire européen, qu'elles aient été effectuées par voie nationale ou centralisée.

Concernant les médicaments de thérapie innovante, les législations et lignes directrices en matière de pharmacovigilance dans l'UE sont communes à celle des médicaments à usage humain. Néanmoins, des lignes directrices spécifiques aux MTI ont été ajoutées. L'article 14 du règlement de 2007 établit l'EMA comme responsable de l'élaboration des lignes directrices spécifiques pour le suivi post-autorisation de l'efficacité, des effets indésirables, et de la gestion des risques de ces produits. C'est ainsi qu'en 2018, l'Agence, ses comités scientifiques et groupes de travail ont publié un projet de directive révisée

---

<sup>44</sup> Règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, 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, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante (JO L 348, 31.12.2010, p. 1–16).

<sup>45</sup> Règlement (UE) N° 1027/2012 du Parlement Européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant le règlement (CE) n° 726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance (JO C 181, 21.6.2012, p. 202).

remplaçant celle de 2008. Cette révision est le résultat de l'expérience acquise jusque-là par l'EMA sur le processus d'AMM mais aussi des différents échanges avec les industriels au travers des conseils scientifiques pour les MTI ou de l'assistance protocolaire pour les médicaments orphelins. La directive vient modifier deux documents nécessaires à la demande d'AMM : le plan de gestion des risques de l'UE (EU-RMP) et le dossier principal du système de pharmacovigilance (DDPS). Les mesures se concentrent sur la détection précoce des risques en cours du développement et fournissent un cadre adapté pour atténuer leurs conséquences sur les patients. Elles permettent également la conception d'études de post-commercialisation afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments.

### 1. Système de pharmacovigilance

Les activités de pharmacovigilance des MTI consistent à identifier, caractériser et quantifier les risques pour la sécurité, et visent à établir le bon management des risques et combler les méconnaissances sur le médicament. Ceci concerne les activités de routine, à savoir la détection, la gestion et la notification d'effets indésirables des médicaments. De la même manière que pour n'importe quel médicament, le système de pharmacovigilance repose sur des signalements d'effets indésirables suspectés par les patients et les professionnels de santé.

Auparavant, la directive 2001/20/CE<sup>46</sup> obligeait plusieurs soumissions de dossiers de sécurité aux ANC et aux comités d'éthique, tandis que le règlement sur les essais cliniques n° 536/2014/CE concentre tous les rapports de sécurité via EudraVigilance. Un seul rapport de sécurité peut être soumis pour les essais impliquant plus d'un médicament expérimental. En revanche, tous les événements inattendus qui affectent le rapport bénéfice-risque d'un essai doivent être signalés dans les 15 jours. Ce dispositif encadré par l'EMA est un système d'information en ligne qui collecte, régit et analyse les signalements. Tous les aspects de la pharmacovigilance à l'échelle européenne sont traités par le PRAC. Une fois un signalement effectué sur la base, les États membres conjointement à l'EMA assurent un suivi continu. Outre l'évaluation des risques, la mission du PRAC est d'émettre des conseils et des

---

<sup>46</sup> Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JO L 121, 1.5.2001, p. 34-44).

recommandations au réseau européen de réglementation des médicaments sur la planification de la gestion des risques et sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments après leur mise sur le marché.

Les producteurs de MTI peuvent s'appuyer sur les BPV spécifiques afin d'encadrer correctement les études de post-commercialisation, notamment les études actives de suivi de l'efficacité. Ces *guidelines* précisent les informations utiles à la conception des expérimentations. On y trouve entre autres des indications sur la taille de l'échantillon, des recommandations sur l'utilisation des données, la notification, le choix des critères d'évaluation et des exemples d'événements présentant un intérêt particulier. Au-delà de cet aspect, une surveillance active est préconisée lorsque le médicament est utilisé dans des centres inclus dans un plan européen visant à optimiser et rationaliser le développement futur des MTI pour les affections rares, appelés *centres of excellence* (132).

## 2. Système de management des risques

Le plan de gestion des risques connaît des spécifications de sécurité supplémentaires concernant le prélèvement chez les donneurs vivants, la fabrication du produit, l'administration et le suivi des patients (partie I du dossier de demande d'essai clinique). Il inclut en plus une discussion sur la nécessité d'un suivi de l'efficacité (partie II du dossier). Ces parties reprennent les risques liés aux caractéristiques du produit, son stockage et sa distribution, mais également les risques pour le patient en lien avec la reconstitution du produit, son administration ou sa persistance. Un encart décrit les risques pour les professionnels de santé, les soignants, les enfants et les autres personnes en lien étroit avec le produit, les composants ou le patient traité. Pour certains produits, comme les thérapies géniques incorporant ou consistant en des OGM et qui sont capables de se répliquer, se disséminer ou de transmettre, un environnement adéquat doit être respecté. Beaucoup de facteurs entrent en jeu dans la survenue d'effets indésirables comme la modification du tropisme tissulaire, l'infectiosité, la virulence ou la latence de l'OGM généré. Les risques sont réduits à l'aide de méthodes préventives présélectionnées en fonction du MTI. Les procédés sont ensuite examinés à l'aide d'indicateurs afin d'évaluer leur efficacité. Une partie importante de cette partie repose sur un programme d'éducation, que ce soit pour le patient, le corps médical, les familles ou encore les donneurs.

Pour les thérapies innovantes, la phase de post-AMM est déterminante. C'est, en effet, le moment pour les industriels de compléter l'évaluation de la balance bénéfique qui habituellement est majoritairement appréciée durant la phase pivot pour les médicaments traditionnels. Un suivi de l'efficacité et de la sécurité est alors essentiel pour certains produits thérapeutiques. Certes, les études menées jusque-là pour les MTI sont réalisées dans des conditions contrôlées, mais elles reposent tout de même sur des critères de substitution, un nombre limité de patients soigneusement sélectionnés et sur une courte période. Cela ne correspond pas aux méthodes des études cliniques classiques. Le cadre est tellement strict et restreint que mettre à l'épreuve ces traitements innovants dans un contexte de vie réelle est fondamental. Une autre raison soulignant la nécessité de générer des preuves supplémentaires en post-AMM repose sur le fait que les MTI bénéficient généralement de voies d'approbation accélérées. Les produits peuvent se trouver sur le marché à partir de la fin de la seconde phase des essais chez l'Homme en raison de leur caractère innovant et de leur bénéfice pour des pathologies rares et/ou graves. Les firmes doivent alors mener à bien les études d'ores et déjà entamées et fournir les résultats au fur et à mesure aux autorités compétentes.

Les voies réglementaires sont ainsi insuffisantes pour combler les incertitudes concernant l'efficacité et le profil de sécurité des MTI. Des preuves ne peuvent être recueillies qu'après l'AMM, comme c'est le cas pour le bénéfice clinique au long terme ou encore la preuve de guérison. La cause en est que pour certains MTI, les effets ne sont mesurables qu'après plusieurs années de suivi. De plus, les effets indésirables peuvent survenir avec un temps de latence, à l'exemple des risques d'oncogenèse, d'immunogénicité et l'apparition de maladies émergentes. En réponse, les régulateurs imposent aux industriels de terminer les essais cliniques déjà entamés en phase II ou III une fois sur le marché de l'UE/EEE en plus de celles de phase IV. Ainsi, là où le médicament conventionnel ne fait que confirmer le profil bénéfice-risque en pratique courante, le MTI doit être associé à davantage d'études et de mesures de management des risques pour compléter les données relatives à l'efficacité et aux risques. Pour éviter des lacunes en matière de données d'innocuité et d'efficacité, des études appelées *post-authorisation safety studies* (PASS) et des *post-authorisation efficacy studies* (PAES) sont effectuées une fois l'AMM obtenue. Les PASS sont conçues pour identifier, caractériser et quantifier les risques de sécurité des produits pharmaceutiques, ou

bien de mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques. La réalisation des PAES permet de compléter les données d'efficacité d'un produit sur le long terme. Les objectifs, l'étendue et la durée de ces études varieront selon le produit de thérapie innovante à l'étude ; elles serviront à recueillir des informations probantes et solides sur le médicament.

Les laboratoires sont amenés à envisager la réalisation de ce type d'étude dès le début des premières phases d'essais cliniques afin d'encadrer leur réalisation. Bien que l'initiative puisse venir du titulaire de l'AMM, ces études sont majoritairement imposées au moment de l'octroi de l'AMM. C'est, en effet, grâce aux informations qui ressortiront des investigations en post-commercialisation que les ANC baseront leurs évaluations en vue du remboursement des MTI, mais aussi lors des réévaluations périodiques. Qu'elles contribuent à prouver la sécurité ou l'efficacité du médicament, il existe deux types d'études : les interventionnelles, ou études actives, et les observationnelles, ou études passives.

Les études observationnelles sont effectuées pour les médicaments conventionnels comme pour les MTI. Le principe est d'observer de manière continue les résultats obtenus sans aucun contrôle sur les patients inclus dans les essais cliniques. Il existe également des méthodes de collecte de données scientifiques et technologiques qui peuvent être réalisées depuis des registres, nommées les *real-world data* (RWD) (133).

Les études interventionnelles, ou essais cliniques, sont rarement produites lors des phases IV des médicaments classiques. Dans le cas des MTI, elles présentent souvent un schéma semblable aux essais traditionnels de pré-commercialisation, c'est-à-dire des conceptions à un seul bras avec des tailles d'échantillons réduites. Les expérimentations tendent à clarifier les mécanismes d'action biologique et l'efficacité des thérapies sur une population de patients étroitement définie. La conception et le suivi des études doivent bien entendu respecter les lignes directrices ICH, et celles de l'EMA.

### 3. Limites à la surveillance

Les parcours facilités et les exigences adaptables offrent aux fabricants de MTI d'importantes opportunités durant les essais cliniques, pour la réduction des coûts, le retour sur investissement et la protection du brevet. Ces avantages entraînent ainsi un déplacement du fardeau des preuves de la pré-commercialisation à la post-commercialisation. Les plans de pharmacovigilance et de gestion des risques coûtent du temps et de l'argent et peuvent ne

pas être abordables par les petites entreprises. Aussi, les exigences de sécurité et les obligations de post-commercialisation sont souvent révélatrices du lourd travail que les titulaires d'AMM doivent poursuivre (116). En plus des exigences de fabrication qui doivent être maintenues, les titulaires des AMM de MTI doivent se plier aux demandes d'études supplémentaires de la part des autorités réglementaires, impliquant parfois un surcoût tel, que le maintien sur le marché en est compromis. Le cas du médicament Glybera® en est un exemple. La faible utilisation du produit n'a pas pu compenser les pertes financières liées aux exigences de post-commercialisation (surveillance à terme des patients, réalisation d'une étude clinique post-AMM, soumission aux réévaluations réglementaires annuelles et mise en place de procédures complémentaires de gestion des risques), et a conduit *in fine* UniQure à ne pas renouveler son AMM (134).

Des obstacles à la réalisation des études de phase IV existent pour les promoteurs concernant le suivi des participants. Ces derniers peuvent être perdus de vue en raison du long suivi nécessaire qu'impliquent les effets d'un MTI, ou dans d'autres cas, ils peuvent être réticents à poursuivre l'étude sachant que le médicament est d'ores et déjà sur le marché. Le contexte d'un suivi sur plusieurs années s'explique par le bénéfice clinique qui perdure durablement, mais aussi par la complexité de la démonstration des preuves de guérison. Des effets indésirables n'apparaissent effectivement qu'après une longue période (immunogénicité, oncogénèse insertionnelle, réactivation de vecteurs viraux...). Les participants encourent aussi un risque de transmission de maladies (infections virales, bactériennes, parasitaires) en lien avec les matériels de départ et les matières premières, comme c'est le cas des dons de cellules de CAR-T allogéniques (135). Des améliorations ont pu être proposées afin de mieux répondre aux besoins d'information des patients, des cliniciens et des payeurs. Un choix plus adapté de la conception des études permettrait de ne pas simplement répondre aux questions qui sont habituellement posées durant les phases des essais cliniques, mais plutôt de répondre à des hypothèses qui se prêtent mieux à l'évaluation des risques. D'autre part, des experts soutiennent la réalisation d'essais pragmatiques dont le recueil s'appuie sur une randomisation en vie réelle basée sur des registres de données administratives regroupant de plus larges populations de patients (133). Une meilleure application des bases méthodologiques aux études post-commercialisation produiraient également des preuves plus fiables (136).

## B. Processus d'évaluation des prix et du remboursement

Contrairement à la procédure centralisée permettant aux MTI d'obtenir l'AMM, lorsqu'il s'agit de discuter du prix et du remboursement (P&R), le titulaire de l'autorisation doit soumettre une demande et entrer en négociation avec chaque pays membre de l'Union européenne.

De façon générale, les autorités compétentes des pays membres se basent sur une procédure d'évaluation des technologies de la santé qui allient souvent une analyse du rapport cout-efficacité (ACE) pour des traitements onéreux et/ou ayant un fort impact sur la santé publique. Cette analyse ne se concentre pas uniquement sur les données d'efficacité acquises lors des essais cliniques du produit, mais aussi sur celles obtenues dans un environnement de vie réelle. Les avantages du traitement seront comparés aux autres thérapies disponibles pour la population cible en termes de bénéfice pour la santé et de dépenses de santé ; éléments qui ne sont pas étudiés lors de la demande d'AMM.

Les processus d'évaluation et d'appréciation à des fins de tarification et de remboursement des thérapies innovantes peuvent s'avérer être un défi. En effet, la conception de leurs essais cliniques sur un seul bras, avec de faibles effectifs de patients inclus, et la courte durée d'investigation amène inévitablement à des obstacles lors des ETS (137,138). À l'inverse des médicaments habituellement sujets aux négociations de P&R, qui traitent des pathologies chroniques et dont les titulaires d'AMM obtiennent des paiements réguliers, les MTI sont couramment des traitements qui ne nécessitent qu'une seule administration. Partant de ce constat, le schéma de négociation et de paiement doit être modifié pour que le titulaire s'y retrouve financièrement. De plus, à la différence des médicaments classiques, les coûts de développement des MTI sont bien plus élevés. Une des raisons avancées expliquant le prix final du produit concerne la production elle-même : les réactifs de ces traitements novateurs sont élaborés sur mesure et produits selon les BPF. Ces deux facteurs entraînent de faibles rendements de production d'où un coût élevé. La longueur, la complexité et la technicité du processus de fabrication pour lesquels les opérateurs qualifiés doivent être formés supposent aussi des dépenses importantes. À plus forte raison, les médicaments orphelins sont associés à des coûts très élevés, car aux méthodes de production complexes s'ajoutent les importants coûts de recherche. Les

modalités de pré et post-traitement sont également des considérations majeures. Les patients doivent, contrairement aux traitements traditionnels, être préparés de manière spécifique, par exemple, en prélevant leurs cellules avant de procéder à la thérapie cellulaire CAR-T et de réinjecter le traitement par perfusion intraveineuse. Une fois administré, les patients restent hospitalisés en observation afin de se remettre de l'acte invasif et dans un but de surveillance dans l'éventualité de survenue de complication ou d'effets secondaires. Le plus lourd suivi des patients traités par ces biomédicaments entraîne ainsi des dépenses supplémentaires pour le promoteur d'essai clinique. Toutefois, bien que le coût d'un MTI semble être crucial, l'impact du budget peut être ramené à celui d'un traitement moins cher destiné à une plus grande population de patients.

La rentabilité d'un médicament une fois commercialisé est influencée par l'étendue du marché qu'il vise. En effet, plus la population est large, plus le promoteur s'attend à posséder un retour sur investissement. Les MTI sont un cas de figure dans lequel un faible nombre de patients est ciblé, car leurs indications concernent souvent des maladies rares et/ou graves. Une autre problématique est l'absence d'harmonisation entre les États membres en matière de P&R, ce qui induit des écarts entre les systèmes de santé, en plus des différentes contraintes économiques et priorités pour les populations de patients. De nombreuses dissemblances auxquelles les promoteurs doivent s'adapter.

Le processus P&R pour les MTI dans les principaux pays européens est analogue à celui adopté pour les autres médicaments, à l'exception de l'Allemagne (139). Ce pays procède au classement du produit soit comme "médicament", soit comme "procédure médicale". Répertorié comme médicament, le titulaire de l'AMM suit le processus AMNOG<sup>47</sup> et peut négocier les prix et les remises sur la base de différentes variables dont la valeur thérapeutique ajoutée (140). Un MTI désigné comme procédure médicale est évalué selon le PEI (pour Paul-Ehrlich-Institut). Certains des MTI ayant obtenu l'AMM comme Spherox® et Holoclar® ont été évalués selon la procédure médicale par le PEI. Toutefois, en réponse à une récente modification de la loi, les MTI à l'exception des TEP doivent désormais être affectés à la procédure AMNOG.

---

<sup>47</sup> AMNOG pour *Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz* qui correspond à la Loi sur la réorganisation du marché des médicaments.



Lors de l'évaluation des MTI, d'autres pays comme l'Angleterre ou la Suède, estiment la rareté, voire la gravité de la maladie (141,142). Le modèle du Royaume-Uni avant le Brexit présentait deux voies d'évaluation : le *Single Technology Appraisal* (STA) utilisé pour les produits dédiés aux maladies non rares et s'appuie sur une ACE, alors que le *Highly Specialized Technologies Programme* (HSTP) concerne les maladies ultra-rares et utilise un rapport coût-efficacité supplémentaire appelé *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER). Ce type de dispositif d'évaluation a concerné une majorité de MTI compte tenu de leurs indications pour des maladies rares, alors que Kymriah® et Yescarta®, des immunothérapies contre les lymphomes diffus à grandes cellules B, ont été évalués par le programme STA.

Les prix et remises de ces thérapies innovantes doivent être négociés entre le titulaire de l'AMM et la *Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos y Productos Sanitarios* (CIPM) en Espagne, traduite par Commission interministérielle des prix des médicaments et des produits de santé. La décentralisation du système espagnol permet à chaque région du pays de renégocier les prix. En Italie, les négociations des prix et accords des MTI impliquent le *Comitato Prezzi e Rimborso* (CPR), ou Comité des prix et de remboursement en français. Le pays permet aussi la délivrance du statut "d'innovation" assurant aux titulaires d'accéder à des fonds dédiés, un accès immédiat aux listes régionales et l'absence de réduction de prix temporaires.

La tarification de référence internationale, ou tarification de référence externe, est couramment utilisée pour comparer le prix des médicaments et fixer un prix de référence. Les entreprises du médicament cherchent à se lancer dans le marché européen en ayant le prix de référence le plus élevé possible, et se tournent souvent vers l'Allemagne. Le pays est connu pour ses prix élevés et son grand marché. De plus, il présente comme l'Angleterre l'avantage de laisser au titulaire de l'AMM le libre choix de déterminer le prix du produit, qui se trouvera alors réglementé indirectement, soit par une remise négociée un an après commercialisation pour l'Allemagne, soit par la fixation d'une fourchette seuil pour l'Angleterre. Si les négociations de prix du pays germanique ne tournent pas à l'avantage des promoteurs et qu'aucun accord P&R n'a été trouvé, un impact néfaste peut retomber sur les autres pays européens. En effet, de nombreuses entreprises ont déjà choisi de retirer leur médicament du marché allemand et de ne pas poursuivre d'autres marchés de l'UE ou de l'EEE comme cela a été le cas de Zynteglo®, dont les négociations ont abouti en 2020 à une

proposition de prix bien inférieur à ce que Bluebird bio pouvait accepter. Le promoteur a d'abord réduit ses effectifs en Europe avant de se tourner vers le marché américain (143).

Des dispositifs supplémentaires ont été mis en place dans les pays européens afin de mieux encadrer les procédures de P&R des MTI.

Premièrement, les préoccupations face à la durabilité des traitements et leur efficacité ont motivé la création de remises établies sur les résultats et d'accords appelés *Managed entry agreements* (MEAs) entre payeurs et industriels (144). Un MEA permet l'accès au remboursement d'une technologie de santé sous réserve de conditions spécifiées. Ces accords, de différents types et adaptables, sont des bons facteurs de succès pour l'entrée sur le marché pharmaceutique et leur pérennisation. En effet, en plus de maîtriser les incertitudes, ces arrangements contribuent à maximiser la bonne utilisation et à limiter l'impact budgétaire des technologies de santé (145). Ces méthodes sont appliquées dans plusieurs pays d'Europe à l'instar de la France, le Royaume-Uni, la Belgique ou encore l'Italie (146). Des paiements se voient alors échelonnés en fonction du maintien de l'efficacité des MTI comme cela fut le cas pour les CAR-T en Espagne, et pour Zynteglo® en Allemagne.

Deuxièmement, il existe des fonds dédiés à certains médicaments innovants. Pour ne pas citer à nouveau le statut d'innovation pouvant être acquis en Italie, il existe en Angleterre pour les médicaments anticancéreux le *Cancer Drug Fund* qui a permis aux CAR-T d'obtenir des accords d'accès à durée limitée et leur ont garanti un remboursement plus rapide et temporaire. Les MTI anticancéreux peuvent alors être évalués de manière routinière selon les résultats fondés sur des preuves et remplacer les accords de résultats par de simples remises.

Enfin, des systèmes de couverture de surcoûts ont été aménagés pour les MTI dans les hôpitaux de certains pays, à l'exemple de la France et l'Allemagne. La méthode NUB<sup>48</sup> est utilisée, en Allemagne, pour les médicaments ou actes nouveaux et innovants destinés à une faible quantité de patients et nécessitant des ressources qui ne sont pas toutes couvertes par la redevance de groupe liée au diagnostic (DRG). Ce supplément forfaitaire est négocié au

---

<sup>48</sup> Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, pour Nouvelle méthode d'examen et de traitement.

sein du Comité mixte fédéral allemand <sup>49</sup>, alors qu'en France, elle a été fixée par le CEPS pour les frais hospitaliers des MTI dépassant le groupe homogène de maladie (GMH).

L'approche tarifaire des MTI soulève des problématiques autant pour les industriels que pour les patients. Zynteglo<sup>®</sup> fabriqué par Bluebird Bio illustre bien cette question épineuse. Le MTI a été évalué à 2,8 millions de dollars en 2022 par la FDA et à 1,8 million de dollars en Europe. Une évaluation spécifique est alors menée par chaque système de santé des États membres et a conduit à un différend tarifaire de la thérapie génique apposé par les autorités allemandes en 2021, incitant alors Bluebird Bio à retirer la commercialisation du médicament sur le continent.

Certaines recommandations ont pu être soulevées par les experts afin de mieux adapter l'évaluation médico-économique de ces produits de santé. Pour certains experts, le rapport performance/prix d'un MTI devrait s'établir davantage sur une perspective sociétale et sur son impact durable pour les patients (138).

Certaines composantes ayant un impact sur le prix de ces thérapies sont constants comme la population cible. D'autres facteurs, en revanche, ont été avancés dans le but de diminuer le numérateur du rapport cout-efficacité. Les coûts de production peuvent être réduits grâce aux systèmes automatisés ou à la création de laboratoire pré-BPF, permettant de mettre à l'épreuve les méthodes de production dans un environnement imitant les conditions de BPF (147). Sur le plan du développement pré-clinique, des expertises soutiennent la mise en place d'une stratégie séquentielle afin de réduire les coûts de personnel et de matériel des tests de sécurité, pour les MTI à base de cellules (50).

En termes d'optimisation des paiements et remboursements, les industriels regrettent le modèle de paiement par l'utilisation, non conçu pour l'administration ponctuelle de leurs produits. Les prix élevés se justifient selon eux par le coût de leur développement et les techniques employées pour leur administration. De l'autre côté, les organismes de protection sociale peinent à se projeter sur une rentabilité pérenne en lien avec l'incertitude de l'efficacité des traitements ou leur sécurité. De plus, l'efficience des MTI ne doit pas être considérée au travers des dépenses liées au développement et à la gestion avant la mise sur

---

<sup>49</sup> Gemeinsamer Bundesaus- schuss ou G-BA.

le marché, mais aussi en pré et post administration. Ces composantes sont d'ailleurs souvent omises par les payeurs lors du calcul de l'impact économique (148). Finalement, la question de la viabilité du marché européen se pose dans un contexte économiquement tendu. Le patient est le grand perdant, qui est ainsi dans l'incapacité d'accéder à des traitements qui pourraient lui changer la vie.

Certains experts évoquent l'introduction de systèmes de versement d'annuités, permettant de transformer des dépenses courantes en investissement, comme cela a déjà été le cas en Allemagne. Ce type de versement consiste à payer un montant constant aux fabricants chaque année pendant une période donnée ou indéfiniment. Dans le cas des MTI, les versements ressembleraient aux paiements de traitements continus et éviteraient ainsi de facturer le montant total au moment de l'administration (149). La conséquence est une réduction de l'impact budgétaire annuel pour les payeurs, mais aussi de l'incertitude quant aux performances et la valeur à longue échéance du médicament, car les paiements peuvent être interrompus si le patient ne maintient pas la réponse souhaitée (150). Cela signifie que le fabricant assume le risque associé à l'incertitude entourant les réclamations à plus long terme et que la valeur potentielle sur le long terme d'un MTI ne devrait pas être compromise en raison de préoccupations budgétaires à court terme. D'un autre côté, des solutions ont été mises en place dans l'Union européenne permettent aux promoteurs de mieux réaliser l'évaluation économique de leur MTI, notamment la possibilité de dialoguer précocement entre les autorités compétentes de santé, les payeurs, l'industrie et les autres parties prenantes. Néanmoins, les discussions sont encore trop rares, d'où le besoin de promouvoir davantage un dialogue précoce entre les parties prenantes. Enfin, une requête de transparence de la part des firmes et des *start-ups* sur les coûts de recherche et de fabrication est largement demandée de la part des différents représentants de patients et le corps médical.

Un choix s'opère par les titulaires d'AMM quant aux pays où ils désirent accéder aux négociations de P&R. Les dépôts de dossier n'ont effectivement pas tous été déposés dans l'ensemble des États membres pour certains MTI. De plus, le statut de remboursement des MTI était très hétérogène entre les États membres, à l'exception des immunothérapies *CAR-T cells* qui sont remboursées dans toute l'UE. Contrairement à ce qui précède, les prix catalogues sont sensiblement alignés entre chaque pays afin d'éviter les prix de référence

croisée. Néanmoins, avec la large utilisation d'accords basés sur les résultats ainsi que les remises négociées au cas par cas, les prix nets sont bel et bien différents des prix catalogues.

Un rapport de l'ARM datant de 2019 rappelle que la disponibilité des MTI ayant obtenu l'approbation de l'EMA varie de manière inégale au sein des six principaux pays de l'UE. Tandis que la moitié des MTI sont pris en charge par les payeurs allemands, anglais et français, seulement trois MTI sont remboursés en Italie. Enfin, les payeurs espagnols et suédois n'ont remboursé quasiment aucun MTI jusqu'à aujourd'hui (151). L'expérience tirée des médicaments comme Glybera® ou Chondrocelect® a permis de mesurer le risque d'échec commercial en cas de non prise en charge solidaire par les gouvernements des États membres de l'Union européenne.

## CHAPITRE III : ANALYSE SYNTHETIQUE DES MEDICAMENTS

En 2022, plus de la moitié des indications de ces produits concernaient la sphère oncologique (52 %). Les champs thérapeutiques les plus représentés sont les troubles du système nerveux central (8 %), les troubles infectieux (6 %) et les troubles génétiques et hématologiques (5 %)(152).

À ce jour, 25 médicaments de thérapie innovante ont été autorisés sur le marché européen. Parmi eux, sept ont été retirés pour des raisons commerciales principalement.

### Section I : MTI retirés du marché européen

La majorité des retraits de produits MTI sont dus à des raisons commerciales plutôt qu'à des problèmes de sécurité. Le 19 juillet 2012, la CE octroyait pour la première fois la mise sur le marché d'un médicament de thérapie génique très coûteux. Glybera®, initialement développé par *Amsterdam Molecular Therapeutics* puis par UniQure, n'avait pas réussi à décrocher d'avis positif de la part du CHMP, et ce, à trois reprises (153). Cet exemple montre le niveau d'exigence requis pour ces thérapies, tant d'un point de vue technique, que sur le plan de la réglementation. Son prix s'élevait à un million d'euros par patient. Les institutions nationales ont estimé que les données cliniques étaient insuffisantes pour justifier son remboursement. Il a ensuite été difficile de convaincre les organismes privés d'assurance maladies sans que le maintien sur le marché soit compromis.

Le premier MTI jamais commercialisé, Chondrocelect®, a été retiré du marché en 2016, en raison de l'absence de prise en charge dans les principaux pays de l'UE. Des preuves d'efficacité dans la réparation structurelle supérieure du cartilage face au traitement de référence par micro-fracture ont été apportées. Cependant, il n'a pas été commercialisé que sept ans.

De même, Provenge®, traitement pour les patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, a révélé une bonne efficacité une fois son AMM obtenu en 2012, avec un taux de survie de 50 % plus élevé pour les patients vaccinés après un suivi de trois ans. Néanmoins, son mode d'administration s'est avéré complexe, avec une durée de conservation ne durant que 18h dans un conteneur réfrigéré. À cette difficulté s'est ajouté un

prix de 93 000 \$, et des procédures de remboursement difficiles. Pour ces raisons, le traitement a connu un échec commercial et a poussé le fabricant à un dépôt de bilan en 2015.

MACI<sup>®</sup>, bien que sur le marché depuis 1998, a obtenu son AMM comme MTI par voie centralisée en 2013. Il fut utilisé pour traiter le défaut cartilagineux de l'articulation du genou. Des raisons commerciales ont entraîné, entre autres, la fermeture d'une usine de fabrication autorisée par l'UE et la suspension de l'AMM en 2014 puis son retrait en 2018.

Le fabricant Bluebird Bio a retiré du marché deux thérapies géniques pour des raisons commerciales. Le premier, Zynteglo<sup>®</sup>, a été à l'origine de difficultés de négociation pour le remboursement en Allemagne. Les autorités avaient mis en place un contrat reposant sur un paiement échelonné en fonction du maintien de l'efficacité du produit. Par effet boule de neige, l'industriel a retiré l'AMM de son autre thérapie génique, Skysona<sup>®</sup>, ainsi que sa demande britannique auprès de l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé, pour concentrer son offre sur le marché américain.

La dernière thérapie innovante à voir son AMM retirée est Zalmoxis<sup>®</sup>. La thérapie cellulaire, utilisée comme adjuvant lors de greffes de cellules souches hématopoïétiques pour les patients à risque d'hémopathie maligne, n'a pas montré une efficacité clinique suffisante dans les études de phase III. Le médicament n'offrait aucun bénéfice en matière de survie sans maladie et a poussé MolMed à retirer son AMM conditionnelle.

## **Section II : Caractéristiques des MTI ayant obtenu une AMM européenne**

Les différentes caractéristiques générales des thérapies géniques, cellulaires, d'ingénierie tissulaire et MTI combinés ayant obtenu une AMM par la CE sont résumés dans le tableau 11 ci-dessous. L'analyse détaille les produits actuellement sur le marché européen ainsi que ceux pour lesquels les AMM ont été retirées.

Tableau 11: Analyse synthétique des MTI ayant obtenu une AMM jusqu'en mai 2023.

Classification	Nom du produit	Substance active	Fabricant	Type de produit	Classe pharmaceutique	Indication
Médicaments de thérapie génique	Kymriah	Tisagenlecleucel	Novartis	Lymphocytes T autologues génétiquement modifiés ex vivo au moyen d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique cimérique (CAR) CD19-CAR-T cells	Agents antinéoplasiques	Traitement des LAL à cellules B réfractaires, en rechute après greffe ou après 2 <sup>ème</sup> rechute ou plus chez l'enfant. Traitement de lymphome diffus à grande cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne de traitement systématique ou plus chez l'adulte.
	Yescarta	Axicabtagène ciloleucel	Kite Pharma	Lymphocytes T autologues génétiquement modifiés ex vivo au moyen d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique cimérique (CAR) CD19-CAR-T cells	Agents antinéoplasiques	Traitement du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne de traitement systématique ou plus chez l'adulte.



<i>Classification</i>	<i>Nom du produit</i>	<i>Substance active</i>	<i>Fabricant</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Classe pharmaceutique</i>	<i>Indication</i>
	Tecartus	brexucabtagene autoleucl	Kite Pharma	Cellules T sanguines périphériques autologues CD4 et CD8 sélectionnées et CD3 et CD28 activées transduites avec un vecteur rétroviral exprimant le récepteur antigénique chimérique anti-CD19 CD28/CD3-zêta et cultivées	Agents antinéoplasiques	Traitement du 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 (BTK).  Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute

<i>Classification</i>	<i>Nom du produit</i>	<i>Substance active</i>	<i>Fabricant</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Classe pharmaceutique</i>	<i>Indication</i>
	Zynteglo	betibeglogene autotemcel	Bluebird bio	Population enrichie en cellules CD34+ autologues contenant des cellules souches hématopoïétiques transduites avec le vecteur lentiviral lentiglobine BB305 codant pour le gène bêta-A-T87Q-globine	Agents hématologiques	Traitement de la $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$ , éligibles à une greffe de CSH, mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible
	Zolgensma	onasemnogene abeparvovec	Novartis	Produit qui exprime la protéine de survie des motoneurons (SMN - survival motor neuron) humaine. C'est un vecteur dérivé d'un virus adénoassocié de sérotype 9 (AAV9) recombinant non répliquatif contenant l'ADNc du gène SMN sous le contrôle du promoteur hybride d'un amplificateur du cytomégalovirus/promoteur du gène de l'actine $\beta$ de poulet.	Médicaments en cas de troubles du système musculosquelettique,	Traitement de l'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

<i>Classification</i>	<i>Nom du produit</i>	<i>Substance active</i>	<i>Fabricant</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Classe pharmaceutique</i>	<i>Indication</i>
	Skysona	élivaldogène autotemcel	Bluebird bio	Population génétiquement modifiée de cellules autologues enrichie en cellules CD34+ qui contient des CSH transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral (VLV) codant l'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) du gène ABCD1 pour la protéine de l'adrénoleucodystrophie (adrenoleukodystrophy protein, ALDP) humaine.	Médicaments du système nerveux	Traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale débutante chez les patients âgés de moins de 18 ans présentant une mutation du gène ABCD1 et n'ayant pas de donneur de CSH apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible
	Breyanzi	lisocabtagène maraleucel	Bristol-Myers Squibb Pharma	Produit à base de cellules autologues génétiquement modifiées dirigées vers CD19 constitué de cellules T CD8+ purifiées et de cellules T CD4+ purifiées	Agents antinéoplasiques	Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) ; Lymphome primitif médiastinal à grandes cellules B (PMBCL) ; Lymphome folliculaire de grade 3B (FL3B).

<i>Classification</i>	<i>Nom du produit</i>	<i>Substance active</i>	<i>Fabricant</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Classe pharmaceutique</i>	<i>Indication</i>
	Strimvelis	Vecteur retroviral GSK3336223	GSK	Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules CD34+ transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'adénosine désaminase (ADA)	Immunostimulants	Déficit Immunitaire combiné dû à un déficit en ADA, lorsqu'il n'y a pas de donneur intrafamilial de cellules souches compatibles HLA disponible
	Imlygic	talimogène laherparepvec	Amgen	Virus herpès simplex atténué de type 1 dérivé par délétion de 2 gènes (ICP34.5 et ICP47) et insertion de séquence codante pour du GM-CSF (virus oncolytique)	Agents antinéoplasiques	Mélanome non résectable ou métastatique (stade IIIB, IIIC et IVM1a) sans maladie osseuse, cérébrale, pulmonaire ou autre viscérale
	Libmeldy	atidarsagène autotemcel	Orchard Therapeutics	Population autologue enrichie en cellules CD34+ qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'arylsulfatase A (ARSA) humaine	Agents hématologiques	Traitement de la leucodystrophie métagénétique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA

<i>Classification</i>	<i>Nom du produit</i>	<i>Substance active</i>	<i>Fabricant</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Classe pharmaceutique</i>	<i>Indication</i>
	Abecma	idecabtagene vicleucel	Bristol-Myers Squibb Pharma	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	Agents antinéoplasiques	Traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, 3 un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement
	Luxturna	voretigene neparvovec	Novartis	Virus adénoassocié contenant les copies du gène RPE65.	Médicaments ophtalmologiques	Traitement de première intention chez les adultes et les enfants ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bialléliques (homozygotes et hétérozygotes composites) confirmées du gène

<i>Classification</i>	<i>Nom du produit</i>	<i>Substance active</i>	<i>Fabricant</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Classe pharmaceutique</i>	<i>Indication</i>
	Glybera	alipogène tiparvovec	UniQure	Vecteur à base de virus modifié avec le variant du gène de la lipoprotéine lipase	Agents modifiant les lipides	Traitement du déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et de crises de pancréatite sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides
	Upstaza	eladocagène exuparvovec	PTC Therapeutics	Vecteur à base de virus adénoassocié recombinant non répliquatif de sérotype 2 (AAV2) contenant l'ADNc du gène de la Dopa décarboxylase humaine (DDC) sous le contrôle du promoteur précoce immédiat du cytomégalovirus.	Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme, enzymes	Traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-amino aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase) associé à un phénotype sévère.
	Roctavian	valoctocogène roxaparvovec	BioMarin	Vecteur dérivé d'un virus adénoassocié de sérotype 5 (AAV5) recombinant non répliquatif contenant l'ADNc de la forme SQ dépourvue du domaine B du gène du facteur VIII de coagulation humain, sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie	Non attribuée	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)

<i>Classification</i>	<i>Nom du produit</i>	<i>Substance active</i>	<i>Fabricant</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Classe pharmaceutique</i>	<i>Indication</i>
	Hemgenix	Etranacogene dezaparvovec	UniQure & CSL Behring	Vecteur basé sur le virus adénoassocié recombinant non répliquatif de sérotype 5 (AAV5) contenant un ADNc à codons optimisés du variant R338L du facteur IX de coagulation humain (FIX-Padua) gène sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie (LP1).	Agents hématologiques	Traitement de l'hémophilie B sévère et modérément sévère (congénitale Déficit en facteur IX) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.
<b>Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire</b>	Chondroelect	Chondrocytes purifiés	TiGenix	Chondrocytes humains autologues amplifiés <i>ex vivo</i> sur une membrane biologique	Autres médicaments pour les troubles du système musculosquelettique	Réparation du cartilage du genou
	Holoclar	Cellules souches limbiques	Chiesi	Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées <i>ex vivo</i> contenant des cellules souches limbiques	Médicaments ophtalmologiques	Déficit en cellules souches limbiques modéré à sévère, unilatérale ou bilatérale, causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques

<i>Classification</i>	<i>Nom du produit</i>	<i>Substance active</i>	<i>Fabricant</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Classe pharmaceutique</i>	<i>Indication</i>
	Spherox	Sphéroïdes de chondrocytes	CO.DON	Sphéroïdes de chondrocytes humains autologues cultivés ex vivo associés à une matrice extra-cellulaire auto-synthétisée	Autres médicaments des désordres musculosquelettiques	Réparation des défauts de cartilage articulaire symptomatique du condyle fémoral et de la rotule du genou.
	Provenge	sipuleucel-T	Dendreon	Cellules dendritiques CD54 autologues activées par la protéine recombinante phosphatase acide prostatique	Immunostimulants	Traitement du cancer de la prostate métastatique (non viscéral) résistant à la castration, asymptomatique ou très peu symptomatique lorsque la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée
<b>Produits de thérapie cellulaire somatique</b>	Zalmoxis	Lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés	MolMed	Lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés avec un vecteur rétroviral codant une forme tronquée du récepteur du facteur de croissance nerveuse à faible affinité humaine ( $\Delta$ LNGBFR) et la thymidine kinase du virus herpès simplex	Agents antinéoplasiques	Traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques haploidentiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque



<i>Classification</i>	<i>Nom du produit</i>	<i>Substance active</i>	<i>Fabricant</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Classe pharmaceutique</i>	<i>Indication</i>
	Alofisel	darvadstrocel	TiGenix	Cellules stromales mésenchymateuses allogéniques dérivées du tissu adipeux amplifiées ex vivo.	Immunosuppresseurs	Fistule périanales complexe de la maladie de Crohn en deuxième intention
	Carvykti	ciltacabtagene autoleucel	Janssen Pharmaceuticals	Cellules autologues génétiquement modifiées, constitué de lymphocytes T transduits ex vivo à l'aide d'un vecteur lentiviral non répliquatif et codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR). Ce récepteur est dirigé contre l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) et est composé de deux anticorps à domaine unique liés au domaine costimulateur 4-1BB et au domaine de signalisation CD3-zeta	Agents antinéoplasiques	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire, qui ont reçu au moins trois thérapies antérieures, y compris un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et qui ont montré une progression de la maladie lors du dernier traitement.

<i>Classification</i>	<i>Nom du produit</i>	<i>Substance active</i>	<i>Fabricant</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Classe pharmaceutique</i>	<i>Indication</i>
	Ebvallo	tabelecleucel	Atara Biotherapeutics	Le tabelecleucel, est composé de cellules du système immunitaire appelées lymphocytes T qui ont été prélevées sur un donneur. Les lymphocytes T sont d'abord mélangés avec des lymphocytes B du même donneur qui ont été infectés par le virus d'Epstein-Barr, de sorte que les lymphocytes T apprennent à reconnaître les lymphocytes B infectés comme « étrangers ». Les cellules T sont ensuite cultivées en laboratoire pour augmenter leur nombre. Lorsque le médicament est ensuite administré au patient, les lymphocytes T attaquent et tuent les propres lymphocytes B infectés du patient, aidant ainsi à contrôler l'EBV+ PTLD.	Non attribuée	Traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation positive au virus d'Epstein-Barr (EBV+ PTLD) récidivante ou réfractaire ayant reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients transplantés d'organes solides, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si la chimiothérapie est inappropriée.
<b>Combinés de thérapie innovante</b>	MACI (TEP + DM)	Chondrocytes autologues	Vericel	Chondrocytes humains autologues amplifiés ex vivo sur une membrane de collagène porcine	Autres médicaments des désordres musculosquelettiques	Réparation du cartilage du genou

## DEUXIEME PARTIE : LES MTI COMMERCIALISES EN FRANCE

### CHAPITRE I : CADRE REGLEMENTAIRE

Ambitionnant de devenir le leader de l'innovation en santé en Europe, avec un focus particulier sur les biothérapies d'ici à 2030, la France a depuis 2021 mis en place des mesures visant à booster son attractivité en recherche, développement et production, et à accélérer l'accès du médicament innovant au patient (17).

La transposition de la réglementation européenne de 2007 s'est faite plus tardivement que les autres États membres avec l'introduction dans la législation française des dispositions particulières applicables aux MTI en mars 2011<sup>50</sup>. Par la suite, le décret n° 2012-1236 et l'arrêté du 4 février 2013 sont venus compléter les dispositions françaises en lien avec les conditions d'autorisation des établissements fabriquant des MTI ainsi que le contenu des demandes initiales, de renouvellement ou de modification d'autorisation des MTI-PP et des établissements ou organismes qui préparent ces produits.

#### Section I : Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement

Le médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement profite de l'HE de l'article 28 du règlement n°1394/2007, et peut alors s'affranchir des exigences dudit règlement. Cette disposition confie à chaque État membre la responsabilité d'autoriser ces produits, d'en vérifier leur bonne préparation, à savoir dans un hôpital et sous la responsabilité d'un médecin. De plus, ces produits sont destinés à une unique prescription, à l'attention d'un malade déterminé. De plus, leur fabrication doit répondre aux mêmes normes de qualité spécifiques et exigences de traçabilité et de pharmacovigilance des MTI. Aussi, ces médicaments ne passent pas par la voie classique de demande d'AMM, ce qui implique qu'ils n'ont pas vocation à être commercialisés dans les autres États membres.

---

<sup>50</sup> Loi n° 2011-302 CSP faisant référence à certaines dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques.

La définition des MTI-PP<sup>51</sup> fait référence aux médicaments destinés à un patient dans un hôpital, et donc, ils ne sont ni importables ni exportables. Ces produits font l'objet d'un processus d'autorisation long de 120 jours maximum qui est assortie de conditions particulières ou de restrictions d'utilisation spécifiées dans le décret n° 2012-1236<sup>52</sup>. Il est du ressort de l'ANSM de décider si la demande remplit bien le caractère ponctuel de la fabrication et de l'utilisation de ces produits. L'objectif de l'Agence n'est nullement de contourner la réglementation européenne en permettant à de tels produits d'être utilisés dans un contexte national alors même qu'ils pourraient être autorisés par voie centralisée et être ainsi accessibles à tous les patients de l'UE.

### **A. Procédure d'évaluation**

Le dossier de demande décrit dans l'arrêté du 4 février 2013 comporte les informations relatives au nombre de patients concernés, aux indications thérapeutiques proposées, et aux données de qualité et de sécurité. En plus, les établissements devront fournir les plans des locaux, une description des équipements et matériels utilisés, la liste des procédures correspondant à la réalisation des différentes activités et la liste et la qualification du personnel, notamment celle de la personne responsable.

Comme pour les MTI standards, du fait du faible recul sur ces produits, des exigences spécifiques pourront être demandées lors de l'autorisation. L'Agence peut imposer des études chez l'Homme, particulièrement lorsqu'un suivi de l'efficacité et des effets indésirables ainsi qu'une gestion adaptée des risques est jugée nécessaire. Il est fréquent que les établissements visant à devenir des centres d'excellence soient amenés à réaliser ces études d'efficacité et de sécurité sur un nombre restreint de patients. De cette manière, les patients de plusieurs pays de l'UE pourraient se voir offrir une chance de traitement par les produits fabriqués dans ces établissements, et par la même occasion, les industriels augmentent le nombre de sujets inclus dans les essais cliniques.

Il est envisageable que certains de ces médicaments soient autorisés malgré l'absence de recherches biomédicales pertinentes si ces dernières s'avèrent impossibles à réaliser,

---

<sup>51</sup> Introduite au 17<sup>e</sup> alinéa de l'article L. 5121-1 du CSP.

<sup>52</sup> 3<sup>e</sup> article du décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012.

principalement en raison du faible nombre de patients. Une fois l'avis de l'Agence de la biomédecine et l'accord du directeur de l'ANSM obtenus, l'autorisation de ces produits est assortie d'un plan de suivi renforcé en termes d'efficacité et de profil de sécurité. Des études avec un schéma de type cohorte prospective seront ainsi demandées et une information adaptée devra être délivrée à chaque participant.

Comme tous les médicaments sur le marché français, un réexamen selon un calendrier prédéfini par l'Agence permettra d'évaluer les nouvelles données du MTI-PP. En plus des données d'efficacité et de sécurité, l'ANSM tiendra compte de la disponibilité d'un nouveau traitement pour l'indication correspondant aux patients au moment d'octroyer une quelconque primo-autorisation ou réexamen. Finalement, il existe de grandes similitudes entre les procédures à suivre une fois le MTI-PP autorisé et la phase de post-commercialisation des MTI ayant obtenu l'AMM.

## **B. Nouvelles dispositions réglementaires**

Dans l'idée de faciliter l'accès des MTI au plus grand nombre de patients, plusieurs dispositions ont été introduites depuis instaurées par la législation.

D'abord, il existe une possibilité de mener un projet de développement au niveau européen à partir d'une autorisation obtenue pour un MTI-PP en accord avec les dispositions du règlement (CE) n° 1394/2007.

Ensuite, le monopole pharmaceutique implique que le médicament soit réceptionné et dispensé dans une pharmacie à usage intérieur (PUI). Certains des protocoles très complexes doivent cependant être réalisés rapidement en raison de l'instabilité des produits. La fabrication des médicaments dépend de la présence, sur le site, de l'organisme de préparation (service autorisé à préparer les MTI-PP, fabricant...) via une contractualisation. En 2021, le décret n° 2022-193 a permis aux MTI-PP d'être préparés, distribués et administrés lors de la même intervention que celle du prélèvement des tissus ou des cellules autologues entrant dans leur composition, et cela, sans exiger un établissement ou un organisme spécialement autorisé à cet effet<sup>53</sup>. En d'autres termes, la pratique ne dépend plus d'un

---

<sup>53</sup> Article. L. 4211-9-1 CSP.

passage physique par la PUI. Cependant, il requiert la présence du fabricant et impose que le procédé allant du prélèvement à l'administration soit réalisé dans le cadre d'une seule intervention médicale et dans la même salle. Cette dérogation sous-entend que le protocole relève de la responsabilité du pharmacien de PUI. La vérification de la bonne administration des médicaments rentrants dans ce contexte est réalisée par l'ANSM. Enfin, une dérogation peut permettre à certains établissements ou organismes de produire, importer ou exporter des MTI-PP dans le cadre de la recherche biomédicale<sup>54</sup>. De la même manière, les établissements ou organismes seront autorisés pour cinq ans par l'ANSM après l'avis de l'Agence de la biomédecine<sup>55</sup>. La responsabilité du respect dans l'établissement de la réglementation relative à la qualité et la sécurité de ces MTI reposera sur un médecin, un pharmacien ou titulaire d'un doctorat dans le domaine des sciences de la vie et de la santé.

En dernier lieu, et pour sortir du contexte national, une nouvelle proposition législative vient d'être émise par le Commission européenne afin d'améliorer l'application de l'exemption hospitalière<sup>56</sup>. La directive introduit des mesures de collecte, la déclaration des données ainsi que l'examen annuel de ces données par les autorités compétentes et leur publication par l'EMA dans un référentiel. En outre, l'institution européenne devrait fournir un rapport sur la mise en œuvre de l'HE sur la base des contributions des États membres afin d'examiner s'il convient d'établir un cadre adapté pour certains MTI moins complexes développés et utilisés dans le cadre de l'HE. Toujours dans l'idée d'améliorer le contrôle et la transparence, l'ANSM doit notifier à l'EMA ainsi qu'aux autres États membres les MTI-PP révoqués, et transmet en plus tous les ans à l'EMA les données relatives à l'utilisation, à la sécurité et à l'efficacité de ceux sur le marché.

### C. Production de MTI-PP

Ces produits dérivés de l'HE du règlement des MTI sont, dans une moindre mesure, utilisés par les patients en France comparativement aux autres pays de l'Europe (154). Depuis 2014, 77 établissements producteurs de MTI-PP ont été autorisés (figure 19). Une baisse

---

<sup>54</sup> Article R.4211-32 du CSP.

<sup>55</sup> Voir note 49.

<sup>56</sup> Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil relative au code de l'Union relatif aux médicaments à usage humain, et abrogeant la directive 2001/83/CE et la directive 2009/35/CE.

progressive du nombre de ces établissements a été observée au fil des années, en raison de l'ouverture de nouvelles structures pour l'Établissement français du sang et l'instauration des BPF en mai 2019 qui contraignent les établissements à adapter les procédures de fabrication. On compte, au 1<sup>er</sup> février 2023, huit établissements agréés en France pour la production de thérapies innovantes préparés ponctuellement qui sont tous des établissements de santé.

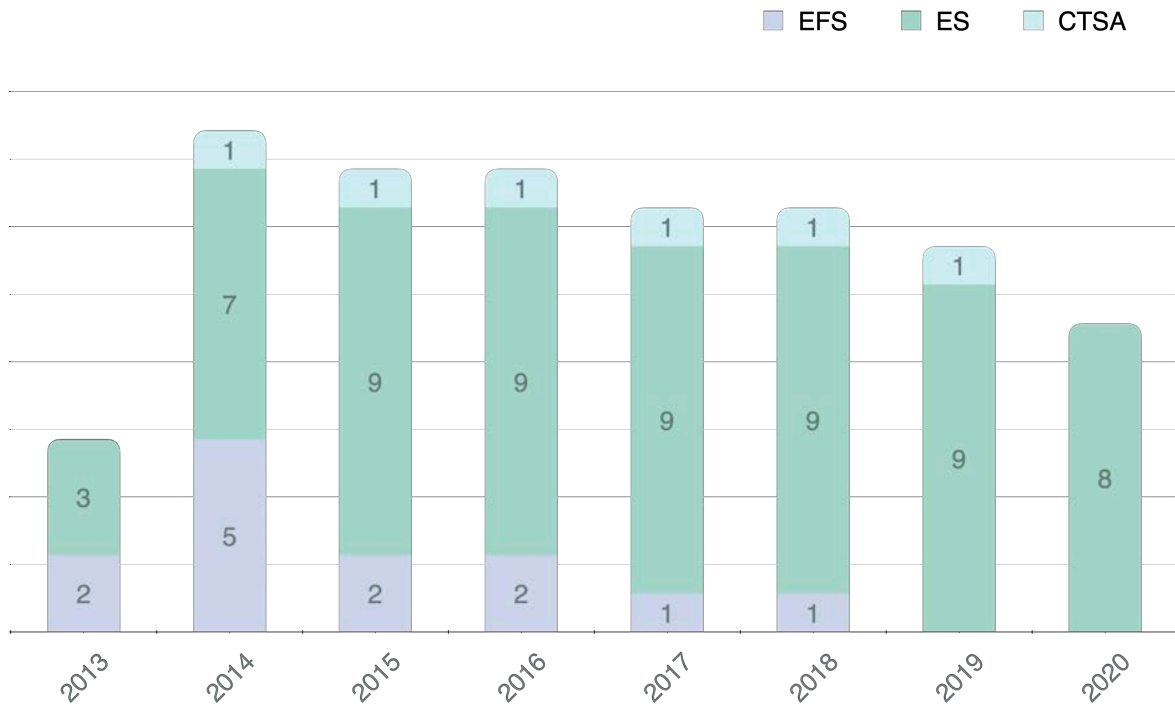


Figure 19: Nombre d'établissements producteur de MTI-PP autorisés en France par année et par type d'établissement  
EFS : Établissement français du sang ; ES : Établissement de santé ; CTSA : Centre de transfusion sanguine des armées.

Une étude datant de 2019 montre que les établissements publics fabriquant des MTI-PP réalisaient des activités de préparation, de conservation et de distribution. Ils étaient 43 % à effectuer des activités de cession ; aucun ne réalisait d'activité d'importation. Une plus grande proportion de produits était en phase de développement précoce comparativement à la part de ceux déjà commercialisés (55 % contre 9 % respectivement). Les MTI-PP de thérapie cellulaire somatique représentent le type le plus fréquent, soit un rapport de 8 sur 10. Enfin, le bilan au sein des sept établissements étudiés démontre que cinq d'entre eux ont élaboré plus de trois lots de MTI dans l'année avec un maximum de fabrication de 162 unités (155).

Deux types d'établissements sont habilités à produire ce type de MTI en France et opèrent sous un référentiel de bonnes pratiques qui leur est propre. Tout d'abord, ces

produits peuvent être fabriqués par un établissement pharmaceutique agréé par l'ANSM. En adéquation avec les articles L. 5124-1 CSP et L. 5124-9-1 CSP, ce sont tantôt des établissements pharmaceutiques privés ou des établissements pharmaceutiques créés au sein d'organismes à but non lucratif, tantôt des établissements publics autres que les établissements de santé. Étant autorisées à fabriquer et libérer des MTI standards, ces établissements pourront de la même manière fabriquer et libérer des MTI-PP s'ils remplissent les conditions exigées par l'Agence <sup>57</sup>. À cause du statut d'établissement pharmaceutique autorisé à produire des MTI, le référentiel de BPF des MTI-PP sera celui utilisé pour la fabrication des MTI (156). Des établissements qui ne sont pas des établissements pharmaceutiques peuvent être autorisés par l'ANSM à produire ce type de MTI conformément à l'article L. 4211-9-1 CSP. Les conditions d'autorisation de ces structures sont explicitées dans le décret n° 2016-1536, avec notamment la nécessité de suivre les BPF spécifiques à ces produits et prévues à l'article L. 5121-5 CSP <sup>58</sup>. Compte tenu du niveau de qualité explicité par le règlement européen, les BPF pour les MTI-PP sont proches de celles des MTI.

Concernant leur développement, ils doivent se conformer autant que possible aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL). Si un laboratoire non certifié BPL réalise des études non cliniques, il doit justifier son choix scientifiquement et le demandeur devra documenter que l'ensemble des procédures ont été effectuées dans l'esprit des bonnes pratiques. Si le promoteur positionne son produit expérimental comme un MTI-PP, cela implique que les essais sur l'Homme seront d'envergure nationale uniquement.

---

<sup>57</sup> Décision du 15 novembre 2017 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du CSP, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées.

<sup>58</sup> Décision du 20 mai 2015 relative aux principes de bonnes pratiques de préparation, de conservation, de distribution et de cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement définis au 17° de l'article L. 5121-1 du CSP.



## Section II : Essais cliniques en France

Les essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen sont mentionnés au dernier alinéa de l'article L. 1121-1 CSP et sont régis par les dispositions particulières prévues à l'article L. 1124-1 CSP et certaines dispositions du décret N° 2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicaments.

Auparavant, les essais cliniques étaient autorisés de façon décentralisée à l'échelle nationale. La réglementation nationale pour les demandes d'essais cliniques des médicaments était alors la Loi Jardé<sup>59</sup>. Le cadre se voulait être le même pour toutes les recherches impliquant la personne humaine (RIPH). Les études étaient subdivisées en fonction du risque encouru : les interventionnelles (RIPH 1), les recherches à risques et contraintes minimales (RIPH 2) et celles dénuées de risques (RIPH 3). L'organisation pour les études de type interventionnel permettait au promoteur de communiquer avec l'ANSM et les Comités de protection des personnes (CPP) par le même guichet, et de présenter un dossier contenant une seule partie qui sera ensuite évaluée en parallèle selon les expertises spécifiques de l'Agence et des CPP. Lorsque l'ancien dispositif était en vigueur, le dépôt du dossier de demande se faisait par la plateforme SIRIPH2G. Après validation du dossier, l'ANSM s'occupait des aspects scientifiques du dossier et les CPP des aspects éthiques. L'expertise de l'Agence de la Biomédecine était sollicitée pour les CTMP, TEP et les combinés de MTI. En vertu du règlement européen et avant le 31 janvier 2023, les promoteurs pouvaient choisir d'utiliser la législation française ou la réglementation européenne.

Le règlement n°536/2014 présente, depuis son entrée en vigueur en 2022, un tout nouveau processus de demande d'essai clinique. D'application directe dans la législation des États membres, il est toutefois possible que des compléments soient requis dans certains pays. Qu'elle fasse partie des États membres impliqués dans une recherche clinique, ou bien qu'elle soit l'unique pays concerné, la France sera impliquée dans les évaluations des parties scientifique et éthique du dossier de demande. La figure 20 présente les principales étapes de la procédure de demande d'essai clinique sous l'ancienne et la nouvelle réglementation.

---

<sup>59</sup> Directive 2001/20/CE dont la transposition a été rendue effective par le décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006.

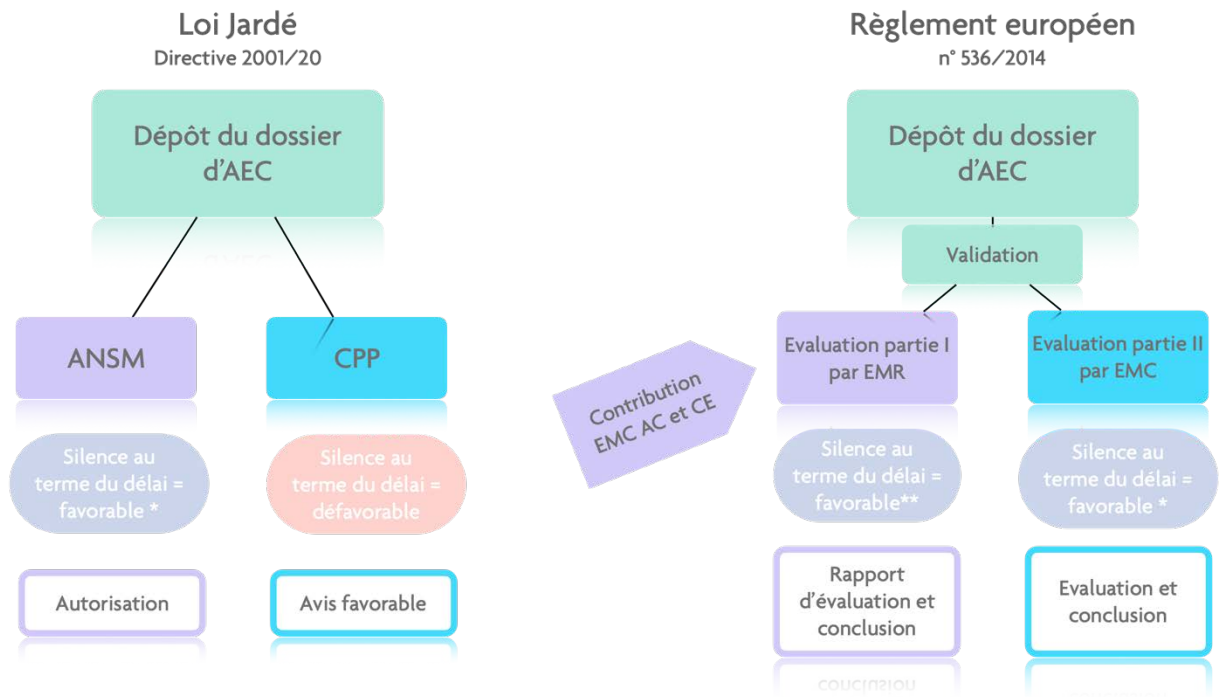


Figure 20: Processus d'évaluation en France selon l'ancien modèle (loi Jardé) et le nouveau (EU-CTR).

En France, un transfert automatique du dossier depuis le CTIS vers la plateforme SIRIPH2G (pour système d'information des recherches impliquant la personne humaine) permet d'assurer le tirage au sort et l'attribution d'un Comité de protection des personnes conformément à l'article L. 1123-6 CSP. Sous ce nouveau système, l'évaluation se subdivise en deux parties. L'ANSM jugera de l'acceptabilité des données scientifiques et transmettra son accord à la décision commune entre EMC. Les 19 CPP, répartis sur sept interrégions, ont pour rôle d'évaluer les questions relatives à l'éthique du dossier de demande d'essai clinique. Le comité tiré au sort transmet aussi son avis à l'ANSM sur les enjeux éthiques de la partie scientifique tout en étant tributaire de la seconde partie du dossier. Le CPP restera le même en cas de nouvelle soumission d'un projet de recherche caduc, retiré, non validé ou avec un avis défavorable sur la partie I. Le promoteur a la garantie que la séance de délibération du comité sélectionné prendra entre 18 à 25 jours suivant le tirage au sort effectué. Concernant les autorisations spéciales, la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) évaluera la conformité des essais des méthodologies de

référence (MR001<sup>60</sup> à MR003<sup>61</sup>). Enfin, les sites concernés dans les essais de thérapie génique doivent obtenir un agrément et respecter des mesures de confinement pour les patients ayant reçu un traitement.

Lorsque les entités qui évaluent les parties I et II ne se prononcent pas avant la fin du délai imparti, le silence est alors considéré comme un avis favorable. Cette manière de procéder diffère du système régi par la loi Jardé, où dans le cas des aspects éthiques, l'absence d'un retour de la part du CPP était synonyme d'avis défavorable. Ceci posera plus de contraintes organisationnelles pour les CPP, car il y va de la sécurité du patient d'accepter les essais qui n'ont pas été analysés à temps.

Le processus d'évaluation du dossier de demande d'essai clinique selon la loi Jardé s'étalait sur 60 jours ouverts, soit le même délai que le nouveau règlement européen. Cependant, un rallongement de cette durée avait lieu dans le cas de demandes concernant les MTI. Les délais d'évaluation variaient selon la spécificité du médicament. Les essais pour CTMP, TEP et combinés de MTI étaient évalués sous 90 à 180 jours alors que les évaluations des dossiers de thérapie génique duraient 120 jours.

Le nouveau dispositif mis en place au niveau européen permet une économie globale du temps d'évaluation avec l'obtention d'une décision unique notifiée sous 110 à 141 jours. Bien que l'ensemble des échanges et des notifications passent dorénavant par le biais du CTIS, un cas de figure autorise le promoteur et les CPP à dialoguer via le SIRIPH2G, à savoir lors d'un recours après un avis défavorable sur la partie II. Le recours permettra au promoteur d'avoir un second avis provenant d'un autre CPP, également tiré au sort. Néanmoins, le format du dossier de recours et les délais applicables devront être conformes au EU-CTR.

Le règlement prévoit aussi la possibilité pour le promoteur de faire connaître sa préférence concernant l'État membre rapporteur dans le cas d'essais multinationaux. Dans cette optique, l'ANSM a développé son dispositif d'aide aux promoteurs : le Guichet Innovation et Orientation (GIO). Ce dispositif permet d'être un appui technique, scientifique

---

<sup>60</sup> Méthodologie de référence MR-001 relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé nécessitant le recueil du consentement de la personne concernée.

<sup>61</sup> Méthodologie de référence MR-003 : relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement de la personne concernée.

et réglementaire pour la constitution du dossier de demande. Il est destiné aux start-ups, aux établissements académiques et aux PME. Les demandes concernent les produits dont le besoin médical n'est pas encore couvert, indiqués pour une maladie rare ou encore destinés à la population pédiatrique. Depuis peu, le GIO priorise aussi les demandes liées aux MTI et à l'ensemble des produits innovants et aide à la préparation d'un dossier d'essai clinique où la France est choisie comme EMR par le promoteur.

Dans le cadre d'un essai clinique réalisé en France (national ou multinational), certains documents supplémentaires sont demandés par l'ANSM par comparaison avec les autres pays de l'UE. Concernant la première partie du dossier de demande, la France exige une attestation d'importation pour les douanes quant aux médicaments provenant d'un pays de l'UE ou hors UE. Dans la partie II, une attestation appelée « document additionnel » est requise par le CPP. La version 1 dudit document datant 10 janvier 2022 comporte les informations relatives à la période d'exclusion des sujets (interdiction de participer à une autre recherche), aux dispositions financières (transactions, accords conclus ou envisagé entre promoteur et le site, financement) et sur la conformité du traitement des données. D'autres documents sont d'exclusivité française, comme l'attestation d'assurance relevant de l'article L.1124-1 CSP, qui interdit les essais cliniques de médicament sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de Sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. De plus, la loi impose à l'assureur des essais cliniques sa localisation dans l'UE<sup>62</sup>. Une autorisation du lieu de la recherche par le directeur général de l'agence régionale de santé ou par le ministre de la Défense ou le ministre chargé des anciens combattants selon les cas, permet d'assurer en France que les moyens humains, matériels et techniques soient adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent<sup>63</sup>. Les promoteurs doivent déposer le cas échéant la déclaration de conformité à une méthodologie homologuée de référence (MR) par la CNIL. Si le traitement réalisé chez l'Homme n'est pas conforme à l'une des MR, une demande d'autorisation de la CNIL doit être réalisée en ligne (157). Enfin, les documents patients remis en cours d'essai (questionnaire, carnet patient) sont analysés par les CPP.

---

<sup>62</sup> Articles L310-2 et L310-10 du code des assurances.

<sup>63</sup> Article L.1121-13 CSP.

Malheureusement, ce nouveau système a fait surgir des contraintes concernant les autorisations tacites pour l'évaluation des deux parties du dossier. En effet, un promoteur peut démarrer si l'autorité de santé de l'EMC pour la partie I et le comité d'éthique pour la partie II n'ont pas donné d'avis dans les délais impartis. Si tel est le cas, le promoteur ne détiendra pas de conclusion positive dans le rapport. De plus, selon l'article 11 du EU-CTR, l'analyse entre la partie I et II peut être décorrélée. La notification et la conclusion de la partie scientifique et le dépôt de la demande concernant les aspects éthiques peuvent être espacés de deux ans, entraînant une difficulté pour le CPP de garder en mémoire l'analyse de la première partie. En définitive, les récentes dispositions entraînent la production d'une plus grande efficacité au sein des CPP et de l'ANSM afin d'évaluer en temps et en heure chaque demande, mais appellent à accroître la vigilance et l'adaptabilité lors de l'évaluation.

### Section III : Accélération de mise sur le marché

#### A. Réforme de l'accès précoce et compassionnel

Le parcours que le médicament doit parcourir avant d'être accessible aux patients a longtemps été long et compliqué. Le délai moyen en France entre l'obtention de l'AMM pour les médicaments et leur disponibilité pour les patients avoisine les 527 jours. Cette durée de près d'un an et demi, place notre pays parmi les plus lents d'Europe pour mettre un nouveau médicament sur le marché. Pour répondre à ce constat, des dispositifs dérogatoires permettaient aux médicaments d'accéder au marché plus rapidement. Instaurées en 1992, les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) étaient destinées à des patients dans une situation d'impasse thérapeutique souhaitant bénéficier d'un médicament non autorisé dans une indication concernée. La recevabilité de la demande dépendait de quatre critères : le patient-type était atteint d'une maladie grave, rare ou invalidante, sans traitement approprié, dont la mise en œuvre du traitement était non différable, et le médicament non autorisé présentait d'ores et déjà des données présumant son efficacité et sa sécurité.

Le système s'est avéré complexe en raison de sa compartimentalisation en six régimes d'autorisation. La nécessité d'accélérer le traitement des demandes et le manque de mutualisation des connaissances extraites à partir des données cliniques ont amené à une refonte du système d'accès dérogatoire. La Loi de Financement pour la Sécurité sociale 2021, publiée le 15 décembre 2020<sup>64</sup>, introduit la réforme de l'accès précoce et compassionnel le 1<sup>er</sup> juillet 2021. Deux régimes viennent alors remplacer les anciens. Cette réforme repose sur un triple enjeu d'accélération, de simplification et d'approfondissement des données de vie réelle. L'accès précoce (AAP) et compassionnel (AAC) n'ont pas vocation à concurrencer les essais cliniques, mais à créer un accès complémentaire pour les médicaments en cours de développement.

Afin de réduire le délai entre l'octroi de l'AMM et la disponibilité du médicament pour les patients, la stratégie est fondée sur un raccourcissement du temps d'évaluation par les

---

<sup>64</sup> Loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (JORF n°0302 du 15 décembre 2020, Texte n° 1).

institutions. C'est notamment le cas de l'AAP où dorénavant la HAS et l'ANSM ont une fenêtre de trois mois pour rendre un avis unique.

L'enjeu de simplification s'est inscrit dans la réforme en raison des nombreux règlements spécifiques à chaque type d'autorisation. Afin de réduire le nombre de régimes existants, le dispositif se limite à deux voies. L'AAC regroupe les ATU nominatives et les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) n'ayant pas vocation à obtenir une AMM. L'AAP englobe les attributions des ATU de cohortes en primo-inscription ou en extension d'indication, les post-ATU et les prises en charge temporaires (PECT). Au-delà de ces aspects de classification, les demandes sont aussi simplifiées par le dépôt d'un dossier unique qui sera analysé par les deux institutions au sein d'une seule et même plateforme SESAME.

Enfin, un dernier enjeu d'approfondissement des connaissances scientifiques par le renforcement des données et l'implication des patients permettra une documentation des données en vie réelle. Parmi les informations recueillies, certaines intéressent les caractéristiques des patients traités, les conditions d'utilisation et les données d'efficacité et de tolérance, en vue de l'évaluation pour la prise en charge de droit commun.

### 1. Accès précoce

Les AAP concernent aujourd'hui un peu plus de 50 000 patients en France avec des médicaments destinés à obtenir une AMM dans une indication précise. L'industriel dépose un dossier de demande qui sera analysé par l'ANSM et par la HAS au sein d'une seule et même plateforme SESAME. En plus, la systématisation du recueil de données permet de se recentrer sur des variables d'intérêt. L'expertise de l'ANSM est essentielle pour valider le rapport bénéfice-risque et celle de la HAS pour faire perdurer l'accès des produits et assurer un suivi du produit reposant sur des exigences adaptées et évolutives. Les AAP pré-AMM sont octroyés durant les phases II ou III des essais cliniques de la même manière que les AAC.

Deux étapes sont réparties entre les deux parties décisionnaires : une première concernant l'évaluation de la part de l'ANSM sur le critère bénéfice-risque et une deuxième phase évaluant les critères de recevabilité qui se rapprochent de ceux déjà mis en place dans l'ancien dispositif.

Les médicaments de thérapie innovante passent par une évaluation du rapport bénéfice-risque par le régulateur français uniquement via cette voie d'autorisation. L'ANSM étudie les

données de qualité pharmaceutique, les données non cliniques et les données cliniques, autant celles déjà recueillies que celles en cours d'obtention. La présomption d'un bénéfice-risque positif repose sur les sources fournies par le développeur, à savoir les brochures investigatrices, le dossier Qualité IMPD et le dossier de demande d'AMM le cas échéant. Sur ces différents supports, l'Agence analyse le niveau de maîtrise du procédé de fabrication, les attributs de qualité et les risques associés. Elle juge également de l'importance des risques identifiés dans les études précliniques, des bénéfices cliniques attendus au travers des critères de jugement, du niveau de preuve et des incertitudes, et des effets indésirables. Bien entendu, les dossiers contiennent un grand nombre d'inconnues lorsqu'il est question de demandes d'AAP pour les thérapies innovantes. En fin de compte, une majeure partie de l'évaluation consiste à encadrer et à sécuriser l'utilisation du médicament, voire de l'interrompre si cela est jugé nécessaire.

Désormais décisionnaire, la HAS évaluera la recevabilité de la demande selon quatre critères : la notion de gravité de la maladie, sa rareté ou son pouvoir invalidant, l'absence de traitement dit « approprié », l'urgence de la situation par le caractère non différable du traitement, et enfin, la présomption d'innovation du médicament candidat. D'abord, la CT donnera son avis consultatif l'exactitude des critères d'éligibilités sur la base de l'ensemble des données cliniques à un instant donné et dans une indication donnée. L'avis consultatif est transféré au ministère de la Santé et de la Prévention. Les conclusions de la CT sont aussi partagées avec le président du collège de la HAS qui peut décider de déléguer le dossier ou de se charger de demander l'approfondissement de l'analyse au sein du collège. En cas de désaccord entre la CT et le collège de la HAS, la décision finale appartiendra au collège.

Il est assez aisé de déterminer si le patient est atteint d'une maladie grave, rare ou invalidante et de savoir si la mise en œuvre du traitement est non différable. En revanche, pour évaluer l'absence de traitement approprié, certaines définitions sont nécessaires. Il existe plusieurs critères pour qu'un traitement soit considéré comme approprié : c'est une alternative médicamenteuse ou non qui est recommandée au même niveau que le médicament candidat dans la prise en charge thérapeutique, pour lequel il existe des données d'efficacité et de tolérance sans perte de chance pour le patient, qui est accessible en pratique courante et qui est pris en charge par la solidarité nationale au moment de l'évaluation. À efficacité équivalente, un traitement approprié ne sera pas privilégié au



détriment du candidat médicament si ce dernier apporte une simplification du parcours de soin, un impact organisationnel positif, une amélioration de la qualité de vie (par exemple, la simplification de la voie d'administration) ou une amélioration thérapeutique (par exemple, un passage d'un traitement palliatif à curatif). Enfin, nouvellement instituée dans cette réforme, la présomption d'innovation est un critère qui dépend de trois principes. La première concerne les conditions de prise en charge, et implique l'originalité du mécanisme d'action du médicament et sa capacité à créer un changement substantiel. Le second principe fait référence aux données cliniques minimales requises qui seront évaluées en fonction de la maturité du développement. Enfin, un dernier principe repose sur l'absence d'incertitudes majeures sur la tolérance du produit. De ce fait, l'innovation technologique n'est pas suffisante pour obtenir une autorisation. Cependant, il doit exister une forte présomption d'efficacité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent, et l'absence de risques accrus pour le patient.

Lorsque l'ANSM attribue un avis défavorable, ou bien qu'aucun avis ne résulte de l'analyse du dossier, la demande d'AAP est refusée sans que la HAS n'ait à évaluer sa partie.

Dans le cas d'un avis favorable de l'Agence, c'est la HAS qui décidera au vu des critères précités si la demande est acceptable. Les critères d'octroi de l'AAP se veulent clairs et prévisibles. En réponse à une autorisation d'AAP, l'industriel s'engage à mettre à disposition son médicament dans les deux mois, et à réaliser un dépôt de demande d'AMM dans les deux ans. À l'obtention de l'AMM, l'industriel devra redéposer une demande pour une inscription sur les listes des produits remboursables ou agréés aux hôpitaux le mois qui suit.

Pour les demandes avant l'obtention de la mise sur le marché du produit, les institutions proposent aux industriels des rendez-vous avant le dépôt du dossier. Ces rencontres sont gratuites et confidentielles. Elles permettent aux promoteurs de discuter de l'éligibilité de la demande au regard des critères de l'AAP, du contenu du dossier à déposer, du calendrier de dépôt et du type de données à recueillir dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD).

Après la mise sur le marché et en attendant l'autorisation de la prise en charge par l'Assurance Maladie, seule la HAS tient le rôle de décisionnaire puisque l'AMM garantit déjà un rapport bénéfice-risque positif. Le recueil de données contribuera au maintien de l'AAP et

à l'évaluation du médicament par la CT en vue de sa prise en charge pérenne par l'Assurance Maladie. Les données sur les conditions d'utilisation et d'efficacité et de tolérance seront récoltées par le prescripteur alors que les données sur la qualité de vie proviendront quant à elles des patients. Trois décisions sont alors possibles à l'issue de trois mois d'évaluation : l'avis peut être défavorable, favorable ou alors aucune décision ne sera prononcée, et ce silence vaut décision d'autorisation. La mise à disposition sera effective deux mois suivant l'autorisation et une demande d'accès à la prise en charge devra être réalisée dans le mois suivant.

L'AAP est devenu une réforme incontournable dans le secteur de l'industrie pharmaceutique. Ce nouveau système permet une prise en charge plus rapide pour les patients, mais présente aussi des avantages pour les industriels : simplification du dépôt de demande et obtention automatique du statut de prise en charge par l'Assurance Maladie. En février 2023, les premières conclusions de la HAS dressent un bilan positif puisque ce dispositif a été utilisé depuis son lancement par de nombreux laboratoires avec au total 177 dossiers déposés auprès de la CT. En outre, les évaluations sont bien plus rapides que prévu : elles durent en moyenne 68 jours ; cette durée descend même à 40 jours s'il y a eu un pré-dépôt (158).

## 2. Accès compassionnel

Un praticien peut également faire une demande d'AAC, auparavant appelé ATU nominative, en amont de l'AAP pour les médicaments n'ayant pas vocation à être commercialisés par les laboratoires, quelle que soit l'indication. Les AAC sont sous la responsabilité de l'ANSM et ressemblent à l'ancien dispositif si ce n'est que la prise en charge par l'Assurance Maladie est réalisée dès la notification de l'autorisation. Dans le cadre de l'absence de développement dans l'indication, l'autorisation d'AAC est dite simple, et le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) est allégé, alors que si l'industriel développe le médicament dans l'indication, l'AAC est dite très précoce.

Les critères d'évaluation dépendent de l'indication. Il faut avant tout que le médicament présente une efficacité et une sécurité présumées, que la maladie du patient soit grave, rare ou invalidante, que le médicament soit dénué d'AMM, que le patient ne possède pas de traitement approprié et qu'il n'existe pas d'essai clinique pour l'indication.

Pour les AAC très précoces, trois critères supplémentaires s'ajoutent aux 5 derniers. D'abord, l'existence d'un essai clinique où le patient ne peut pas être inclus. Ensuite, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. Enfin, le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AAP sous 12 à 18 mois. Ce type d'autorisation implique un PUT avec obligatoirement une collecte de données. La demande est réalisée sur la plateforme e-saturne, avant d'être analysée par l'ANSM et complétée d'informations du laboratoire dans un délai d'un mois, à savoir, le statut du médicament (AMM ou demande en cours, AAP, essais cliniques), les informations de la brochure investigateur, l'IMPD, les données d'efficacité et de sécurité, et les informations du laboratoire (souhait de fournir le médicament, engagement à déposer une demande d'AAP, et une proportion de PUT). Une demande est acceptée pour une durée d'un an renouvelable.

Parmi les AMM valides des MTI, neuf médicaments sont commercialisés, cinq sont soumis à une demande d'autorisation d'AAP et un seul à un AAC (tableau 12). Deux médicaments, Tecartus® et Upstaza® ont eu des AAC et seul Ebvallo® en juin 2023 présente une AAC active. Enfin, seul Hemgenix® n'a pas pu obtenir une AAP par le collège de la HAS en raison de l'existence d'alternatives thérapeutiques appropriées sur le marché. La totalité des critères d'éligibilité n'étant pas entièrement remplis, la mise en œuvre du traitement a été jugé comme différable<sup>65</sup>. Enfin, certaines thérapies ont déjà eu accès à une autorisation dérogatoire du type ATU, mais ont été arrêtées depuis la nouvelle réforme (159).

---

<sup>65</sup> Décision n°2023.0203/DC/SEM du 25 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé.

Tableau 12: Accès dérogatoires exceptionnels des médicaments de thérapie innovante en juin 2023.

Nom du MTI	Type de MTI	AMM	Commercialisation	ATU arrêtées	AAP	AAC
Holoclair	TEP	02/2015	Oui			
Imlygic	GTMP	12/2015	Non			
Spherox	TEP	07/2017	Non			
Alofisel	CTMP	05/2018	Oui			
Kymriah	GTMP	08/2018	Oui	●	●	
Yescarta	GTMP	08/2018	Oui		●	
Luxturna	GTMP	11/2018	Oui			
Zolgensma	GTMP	05/2020	Oui	●		
Tecartus	GTMP	12/2020	Oui	●	●	●
Libmeldy	GTMP	12/2020	Oui			
Abecma	GTMP	08/2021	Oui	●		
Breyanzi	GTMP	04/2022	Non		●	
Carvykti	GTMP	05/2022	Non			
Upstaza	GTMP	07/2022	Non		●	●
Roctavian	GTMP	08/2022	Non			
Ebvallo	CTMP	12/2022	Non			●
Hemgenix	GTMP	02/2023	En attente		●	

● autorisation arrêté ● autorisation en cours ● autorisation refusée

## B. Accès direct

En complément de l'AAP, le ministère chargé de la santé a lancé une nouvelle expérimentation de deux ans, baptisée « accès direct ». Ce dispositif fait suite au décret du 14 mai 2023, qui n'est autre que la déclinaison de l'article 62 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2022<sup>66</sup>. Il permettra aux médicaments considérés comme innovants par la HAS mais non éligibles à l'AAP, d'obtenir pour une durée d'un an renouvelable, dans une indication donnée, une prise en charge à 100 % par l'Assurance Maladie. Cet accès dérogatoire sera effectif dès la publication de l'avis par l'institution. La loi prévoit que le prix de ces produits soit librement fixé par l'industriel, sauf si lesdits médicaments présentent d'ores et déjà des prix fixés au titre d'autres indications. Une fois le prix négocié avec le CEPS, les exploitants ayant eu droit à ce dispositif pourront être amenés à verser des remises complémentaires ou à bénéficier d'un reversement de l'Assurance Maladie, sur la base d'une grille fixée par arrêté des ministres. Ainsi, les différents taux des remises seront fixés selon une grille par tranche de chiffre d'affaires.

<sup>66</sup> Décret n° 2023-367 du 13 mai 2023 pris pour l'application de l'article 62 de la loi n° 2021-1754 de financement de la sécurité sociale pour 2022 relatif à l'expérimentation du dispositif dit « d'accès direct » de certains médicaments à une prise en charge par l'assurance maladie (JORF n°0112 du 14 mai 2023, Texte n° 12).

Les médicaments innovants éligibles seront ceux à usage hospitalier et onéreux éligibles à la liste « en sus » ou les médicaments de ville non remboursables dès lors que la HAS aura conclu à un niveau de SMR majeure ou important et à une ASMR au moins de niveau IV. Si le dispositif se veut concluant, l'objectif serait de le généraliser en 2025.

### C. Procédure d'inscription anticipée

Toujours dans l'idée d'accélérer le délai entre l'obtention de l'AMM et l'avis final d'inscription sur la liste des médicaments remboursables et agréés aux collectivités, le bureau de la CT a mis en place une évaluation anticipée pour les entreprises qui exploitent des médicaments présumés innovants<sup>67</sup>. Ce processus permet à l'industriel de déposer son dossier auprès de la HAS dès le dépôt de la demande d'AMM, pour démarrer de manière anticipée l'instruction du dossier. Dans le cas des MTI, il est possible de déposer le dossier de demande dès l'avis du CHMP. Un premier dossier d'éligibilité à la procédure est à déposer le plus tôt possible afin de vérifier le caractère innovant du médicament et les données cliniques préliminaires.

Le dossier d'éligibilité détaille un argumentaire aidant à vérifier si le produit remplit bien les critères pour accéder au programme. Le médicament doit notamment représenter une **nouvelle modalité de prise en charge** de la maladie, que ce soit par la nouveauté de la classe thérapeutique ou de son mécanisme d'action. Il doit être susceptible, sur la base des résultats annoncés par l'entreprise pharmaceutique, d'apporter un **progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles**, dans la prise en charge des patients concernés par l'indication, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance ou d'accès à la thérapeutique. Enfin, le produit doit répondre, dans cette indication, à un **besoin encore non couvert ou mal couvert**, spécifiquement s'il concerne une population particulière. On entend par "besoin non ou mal couvert", l'absence d'alternative soit par un médicament ayant l'AMM dans une indication correspondant au besoin, soit par toute autre alternative thérapeutique. Les MTI sont susceptibles de remplir ces trois critères et peuvent prétendre à cette voie accélérée jusqu'à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables. Il est à noter que l'appréciation de la pertinence clinique ne préjuge en rien de l'avis ultérieur de la Commission

---

<sup>67</sup> Article L.162-17-6 CSS.

sur le SMR ou l'ASMR de ce médicament. En plus de l'argumentaire détaillant les critères d'éligibilité, le laboratoire exploitant doit adresser au bureau de la CT les données cliniques préliminaires. La décision du bureau sera transmise à l'entreprise sans un délai de 30 jours au maximum.

L'entreprise s'engage, une fois la décision adoptée et positive, à déposer un **calendrier prévisionnel de dépôt**, dans le mois suivant l'accord du bureau, contenant la date attendue de l'avis positif du CHMP et potentiellement, celle de la notification d'AMM. Le laboratoire doit aussi remettre un **dossier de demande d'inscription** contenant, *a minima*, les informations liées au besoin médical, les comparateurs cliniquement pertinents, la stratégie thérapeutique, l'ensemble des données cliniques déposées à l'EMA (y compris les rapports d'études) et l'*Human medicine European public assessment report* (EPAR), même non définitif. Un **complément de dossier** pourra être déposé dans le mois suivant l'avis positif du CHMP en fonction des conclusions. Ensuite, un **dossier formel de demande de remboursement et de prix** entamera la procédure une fois l'octroi de l'AMM. En effet, la procédure d'inscription anticipée n'exonère pas les entreprises pharmaceutiques de suivre les règles de droit commun du code de la sécurité sociale.

#### D. Procédure d'inscription accélérée

Un médicament innovant qui présente un intérêt pour la santé publique, se voyant attribuer par la CT une ASMR de I à III ou une ASMR IV avec certaines conditions supplémentaires, peut prétendre à bénéficier, une fois l'avis de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) et de la CT obtenue, d'une procédure d'inscription accélérée<sup>68</sup>. A cet effet, si dans un délai de deux semaines après la réception de la demande par le laboratoire le CEPS n'a pas émis d'opposition au prix proposé, celui-ci est considéré comme accepté.

---

<sup>68</sup> Article L162-17-6 CSS.

## Section IV : Prise en charge et fixation du prix en France

L'accès des médicaments au marché de l'UE n'est que la première étape avant que les patients ne puissent obtenir ces traitements. De la même manière que les autres médicaments, les MTI sont d'abord évalués en vue de leur remboursement et de la fixation de leur prix au sein de chaque État membre de l'UE/EEE. L'enregistrement est la reconnaissance par les pouvoirs publics de l'existence d'un nouveau médicament et du bien-fondé de sa mise à disposition pour les médecins et les malades.

En France, plusieurs instances et autorités se partagent les étapes du processus d'inscription du médicament sur la liste des spécialistes remboursables et de fixation du prix. L'entrée dans le processus fait suite au dépôt et à l'analyse du dossier par les équipes d'experts de la HAS (figure 21).

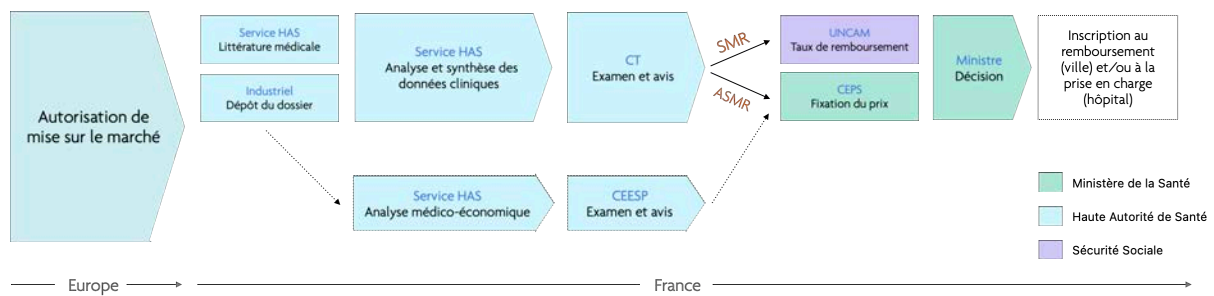


Figure 21: Accès au marché en France pour un médicament de thérapie innovante.

L'objectif est d'évaluer le service médical rendu. Plusieurs éléments vont servir de base à la décision de la CT pour la détermination d'un avis. Parmi ces composantes, un intérêt tout particulier sera porté sur la littérature scientifique, le dossier de l'industriel, les rapports des différentes consultations d'experts, de professionnels de santé ainsi que les patients. En effet, dans l'idée de tenir compte des premiers intéressés, la HAS inclut dans son analyse, lors d'une première inscription ou renouvellement d'inscription sur la liste, l'avis des associations de patients ou groupes d'utilisateurs au travers d'un questionnaire standardisé.

Le résultat de l'évaluation de la CT sera émis à l'Union nationale des caisses d'Assurance maladie (UNCAM) en vue du taux de remboursement et au Comité économique des produits de santé (CEPS) pour fixer le prix du médicament. Le ministre chargé de la santé est le décisionnaire final de la prise en charge avant la publication au Journal officiel de la République française (JOFR).

Selon le principe de subsidiarité, chaque État membre de l'UE est responsable de la fixation du prix du médicament commercialisé sur son territoire et de son éventuelle prise en charge par les organismes payeurs. En France, la HAS est responsable de l'évaluation des médicaments en vue de ces décisions<sup>69</sup>. L'autorité publique indépendante assure en outre des missions de recommandations, de bonnes pratiques ainsi qu'un rôle de mesure et d'amélioration de la qualité des soins et de la sécurité des patients au sein des établissements de santé, en médecine de ville, et dans les structures sociales et médico-sociales.

### A. Évaluation médico-économique

Dans le cadre d'une procédure d'inscription ou de renouvellement d'inscription sur les listes, une évaluation médico-économique est requise lorsque les deux conditions sont réunies. La première clause est la reconnaissance ou la confirmation d'une ASMR **majeure, importante** ou **modérée**. La deuxième implique que le produit ou la technologie est susceptible d'avoir un **impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie** compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles, ou bien les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix. **L'efficience** et **l'impact budgétaire** des produits de santé qui remplissent ces critères seront examinés par la CEESP. La commission émet un avis économique qu'elle transmet au CEPS dans un objectif d'aide à la négociation du prix de ces produits.

La décision du collège de la HAS du 23 juin 2022<sup>70</sup> prévoit qu'une évaluation économique est requise lors d'une procédure d'inscription dès lors qu'il existe un impact significatif. Aussi, le texte explicite les trois contextes qui imposent une évaluation (160). Le premier cas concerne un médicament de thérapie innovante en raison de l'incidence que ce type de médicament est susceptible d'avoir sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades. Une autre condition est l'existence d'un chiffre d'affaires hors taxes prévisionnel de la deuxième année de commercialisation dans l'indication supérieur ou égal à 20 millions d'euros annuels. Enfin, dès lors que l'entreprise revendique une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques

---

<sup>69</sup> Articles L.162-17 du CSS et L.5123-2 du CSP.

<sup>70</sup> Décision n°2022.0212/DC/SED/SEM.



professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, il existe un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie.

Lors du dépôt de la demande d'inscription ou de renouvellement, l'entreprise doit soumettre à la CEESP l'ensemble des études, des modèles ou des données médico-économiques qu'elle possède. Une fois la confirmation de la recevabilité des preuves effectuée par les services de la Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation, la CEESP estimera le ratio différentiel coûts résultats au regard des données de l'analyse comparative, des différentes alternatives thérapeutiques médicalement pertinentes, du rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus ou observés pour la santé et la qualité de vie des personnes concernée <sup>71</sup>. En plus de l'analyse de l'efficacité, les entreprises doivent fournir une analyse d'impact budgétaire à la CEESP et au CEPS si le chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année de la commercialisation est supérieur à 50 millions d'euros hors taxes. Si une économie globale est revendiquée par l'industriel, il peut, malgré un chiffre d'affaires en deçà du seuil, fournir de même une analyse d'impact budgétaire. Le principal critère d'évaluation est l'impact financier prévisionnel pour l'Assurance Maladie en cas d'introduction du produit de santé. Cette estimation monétaire se fonde sur l'étendue de la population susceptible de bénéficier du produit.

Les parties conviendront de dispositions conventionnelles à la suite de l'évaluation afin d'assurer les conditions d'efficacité. Les médicaments bénéficiant d'une garantie de prix européen, sauf accord conventionnel particulier, possèdent des dispositions supplémentaires sous forme de remises en primo-inscription sur une période de stabilité. À la fin du temps imparti, une réduction progressive sera entamée suivant un programme de baisse annuelle du prix publié. Trois situations peuvent empêcher la période de stabilité. Si la modélisation médico-économique soumise par l'entreprise fait l'objet de réserves méthodologiques majeures par la CEESP, ou bien si une incertitude est qualifiée de "très forte" après examen des choix méthodologiques et des données d'entrées dans le modèle, alors la période de stabilité peut être révoquée. L'existence d'un périmètre de l'évaluation extrêmement réduit par rapport à l'indication du produit est le dernier cas de figure pouvant empêcher ladite période. Il est fortement probable qu'une évaluation médico-économique d'un MTI soit

---

<sup>71</sup> Article R.161-71-3 CSS.

confrontée à un ou plusieurs de ces conditions, ce qui obligera les entreprises à négocier une durée de stabilité modulée en fonction des incertitudes.

## **B. Fixation des prix**

Autrefois fixés de manière unilatérale par l'État dans un contexte de planification de l'économie, de reconstruction de l'industrie et de lutte épidémique à l'issue de la Seconde Guerre mondiale, les prix des médicaments ont ensuite été négociés entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises sous forme de conventions pluriannuelles.

Afin de jouir de ce nouveau droit de regard sur les décisions des prix de leurs médicaments, les fabricants communiquaient en échange les données comptables et leurs stratégies de développement. Le premier accord-cadre de 1994, vient apporter un nouvel équilibre dans la négociation des prix se basant désormais sur la plus-value thérapeutique. Le médicament nouvellement autorisé présente ainsi une forte plus-value, et bénéficie d'un prix élevé sous réserve de limitations ou du renversement d'une partie du chiffre d'affaires sous forme de remises. Les entreprises s'engageaient également à réduire drastiquement les prix de leurs médicaments plus anciens par la création de génériques ou l'acceptation de déremboursements (161).

La tarification des médicaments par le CEPS s'appuie sur des principes de justice puisqu'il a été fondé afin de résoudre les besoins de santé publique, les contraintes de financement, l'innovation, le développement industriel et l'égalité de traitement entre entreprises. Accorder un prix juste tient ainsi compte de certaines considérations, à savoir la place du marché français au sein des marchés européen et mondial, mais aussi de la structure de l'offre.

### 1. Amélioration du service médical rendu

Le principal indicateur servant à la fixation des prix en France est l'amélioration du service rendu (ASMR). Il présente la particularité d'une mesure ordinale qui hiérarchise les médicaments en fonction de leur apport à leurs prédécesseurs et aux méthodes thérapeutiques disponibles (162). L'évaluation de l'ASMR n'est réalisée que si la CT se prononce pour un SMR suffisant pour l'indication.

Les trois critères de détermination de l'ASMR ont été définis d'après l'article R162-37-3 du CSS. Son appréciation s'évalue au regard des **données comparatives disponibles** (directes ou indirectes) en termes d'efficacité et de tolérance : niveau de preuve, quantité d'effet, extrapolation en pratique clinique ; du **besoin thérapeutique** et de sa couverture ; de l'impact sur la **qualité de vie**. Ainsi, le Comité repose son évaluation sur les progrès d'ordre **quantitatif**, comme l'importance de l'effet du médicament par rapport au comparateur cliniquement pertinent, mais aussi d'ordre **qualitatif**, à savoir le type de comparaison utilisé lors des études cliniques, le choix du comparateur, des critères de jugements (principal, de substitution et intermédiaires).

Le Comité va proposer un prix fondé sur le coût de traitement de référence qu'il a déterminé, modulé d'une décote (ASMR V) ou d'une surcote (ASMR I, II, III) ou sans modification (ASMR IV). En sus du niveau d'ASMR, qui reste le fondement de la valorisation du prix des médicaments, les négociations entre les représentants des industriels et le CEPS vont dépendre d'autres éléments. Des considérations telles que l'implication de l'industriel en Recherche et Développement, les prix de ses autres médicaments pratiqués au sein d'autres marchés des pays membres ou encore la constitution de la classe thérapeutique (médicaments déjà commercialisés, génériques, biosimilaires) seront également passés au crible.

L'échelon attribué est compris entre I (progrès majeur) et V (pas d'amélioration, pas de progrès), et servira au CEPS pour fixer le prix du médicament. Le degré de l'indicateur conféré détermine de ce fait la désirabilité du médicament pour la Commission en termes de santé publique et la place de l'industriel sur le marché français (tableau 13).

Tableau 13: Caractérisation des produits de santé en fonction des scores d'ASMR.

ASMR	Détails
I	Appréciation correspond aux situations de bouleversement thérapeutique (qui sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave) pour lesquelles tous les déterminants de l'ASMR sont jugés satisfaisants
II	La valeur clinique ajoutée (selon son intensité), la qualité de la démonstration et la sévérité de la
III	maladie ou du symptôme
IV	Progrès de faible ampleur par rapport à l'existant.
V	Le progrès n'est pas démontré ou La valeur ajoutée du médicament est incertaine

Un niveau compris entre I à III donne un meilleur cadre à la négociation pour le laboratoire, sachant que le CEPS garantit l'alignement du prix sur ceux déjà fixés dans trois pays européens référencés (Allemagne, Italie et Espagne). Ce « prix européen » est négocié au sein d'une « fourchette » définie par les prix libres de ces quatre pays (l'Allemagne présente bien souvent les prix les plus élevés et l'Italie et l'Espagne les plus faibles). Le problème survient lorsque le médicament présente en post-évaluation une ASMR IV. En effet, leur apport thérapeutique n'est pas assez élevé pour obtenir le droit d'un prix européen et pas assez faible pour que l'industriel n'accepte un prix bas en comparaison aux autres marchés européens. En établissant une absence de besoin de santé publique par une ASMR V, les négociations ne porteront plus sur l'apport thérapeutique du médicament, mais sur l'économie éventuelle pour la Sécurité sociale <sup>72</sup>, ce qui ne laisse qu'une faible chance à l'industriel d'obtenir un prix avantageux. Concrètement, le prix sera compris entre le prix concurrentiel donné sur une estimation du coût de production du laboratoire et le prix du médicament comparable le moins onéreux.

L'accord-cadre 2021-2024 précise que le prix facial hors taxe d'une spécialité dans une indication donnée ne peut pas être inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués dans les marchés des trois pays européens comparables dès lors qu'il remplit certaines conditions. Dans le cas des médicaments ayant une ASMR I à III, il faut que les principales étapes de la fabrication soient réalisées en France (principe actif, produit fini et conditionnement). Pour ceux ayant obtenu une ASMR IV, il est nécessaire que l'indicateur ait été défini par rapport à un comparateur bénéficiant d'une ASMR I à III. Un ASMR IV peut avoir été défini à partir de l'analyse médico-économique dans laquelle l'efficacité a été approuvée aux conditions de prix proposées. Des modalités comme l'existence d'un besoin médical non comblé (un enregistrement accéléré et/ou accès précoce peuvent étayer cette preuve), un besoin de santé publique non satisfait, ou qu'il s'agisse finalement d'un médicament orphelin ou une nouvelle spécialité associée dans une combo-thérapie amènent à l'obtention d'une ASMR IV (163).

---

<sup>72</sup> Article R.163-5 CSS.

## 2. Spécificités pour les MTI

Au vu des modalités exigées lors de la procédure classique de fixation de prix des médicaments, on s'aperçoit que les dispositions peuvent être préjudiciables pour les industriels producteurs de MTI, et par extension aux potentiels patients. Les spécificités de ces produits telles que leur administration souvent unique, leur effet prolongé, les données immatures avec essais de phase II b, l'absence de comparaison directe, l'incertitude sur la persistance de leur effet et leur tolérance au long cours et les importantes différences numériques parfois relevées entre population prévalente et incidente empêche ainsi l'application des règles classiques.

La fixation des prix et le paiement de ces spécialités pharmaceutiques uniques reposent sur plusieurs éléments. L'ASMR aidera à orienter la décision du CEPS, mais sera incomplète puisque sa détermination est indirecte, ne reposant pas sur des données issues des comparaisons. Finalement, deux vues s'opposent : le retour sur le lourd investissement pour le développeur et le risque financier lié à la mise sur le marché de ces produits pour les payeurs. Le contraste des intérêts de ces deux parties est à l'origine de négociations plus longues et difficiles que pour un médicament traditionnel. Malgré tout, les médicaments très coûteux connaissent un écart de plus en plus franc entre les prix faciaux (prix public facturé) et les prix finaux réels pour la collectivité après remises de fin d'année (protégées par le secret des affaires).

La volonté de moderniser les techniques d'évaluation avait suscité en 2012, la création par la HAS du projet d'un indicateur unique, baptisé « Index Thérapeutique Relatif » (ITR) mais dont le succès a été mitigé. Trois ans plus tard, le rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments proposait un nouveau système de suivi et d'évaluation/réévaluation se reposant sur des données de vie réelle. Les modalités et les conditions de succès devaient être stipulées dans des **accords de performance** qui faisaient partie intégrante de la palette des « **contrats d'accès au marché** ». Toutefois, ces engagements n'étaient pas proposés comme solutions spécifiques pour les MTI. Plus tard, cette même année, une version de l'accord-cadre triennal entre le CEPS et l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France nommée « Les entreprises du médicament » (Leem) présentait la possibilité pour le CEPS de conclure, sans condition d'ASMR ou de typologie de médicament, des contrats de performance permettant de fixer le

prix des médicaments à un niveau plus élevé que celui auquel devrait conduire leur ASMR, sous réserve qu'une efficacité thérapeutique ou une efficacité plus élevée soit prouvée en vie réelle<sup>73</sup>. Les industriels profitaient de l'introduction dans ces contrats de la notion de **degré d'innovation** ou **d'intérêt de santé publique**. Le prix des spécialités est amené à être réévalué à l'issue des études de cohorte ou des données médico-administratives.

Des directives sont venues compléter la mise en œuvre de ces contrats au travers de la lettre d'orientation ministérielle du 17 août 2016. Leur application doit reposer sur des garanties de bonne exécution, et se concentre sur les médicaments répondant à des besoins thérapeutiques non couverts. Il est aussi prévu que les engagements gardent comme ligne directrice de ne pas porter le risque financier sur l'Assurance Maladie. De façon concrète, les contrats de performance ont amené le CEPS à accepter, pour des produits ayant une ASMR IV à V, des prix approchant ceux qui se seraient appliqués si la garantie de prix européen avait joué. Ce nouveau cadre a engendré une négociation très conflictuelle au moment de la baisse de prix. En définitive, ces contrats n'ont été que peu probants selon la Cour des comptes, ce qui a amené à imaginer un mécanisme antinomique pour conditionner, non pas les baisses de prix, mais l'obtention d'un prix élevé en cas de démonstration du succès du traitement en vie réelle (164). Le nouveau levier de régulation des prix a été proposé par le directeur de la CNAM afin de se conformer à la dynamique des médicaments innovants.

Pour aller plus loin dans la spécialisation, le 5 mars 2021, un nouvel accord-cadre triennal (2021-2024) a été signé entre le Leem et le CEPS. Ledit document référence les règles conventionnelles spécifiques aux MTI qui peuvent être utilisées au moment de la négociation des conditions de prix. Le premier alinéa de ces spécifications porte sur le **coût de référence** qui est économiquement pertinent. Lors des négociations, ce dernier sera déterminé en fonction de plusieurs facteurs. On compte parmi ces derniers, la durée d'effet documentée dans le dossier d'enregistrement, les données actualisées d'enregistrement, celles issues de l'avis de la CT ou de l'avis d'évaluation médico-économique ou encore les informations relevées lors de la période d'AAP pré ou post AMM. Cette considération globale des données sera nécessaire pour obtenir un juste coût de référence pour ces traitements dont l'effet est supérieur à une année.

---

<sup>73</sup> Article 15 de l'accord cadre du 31 décembre 2015 entre CEPS-Leem.

Ainsi, les contrats de performance sont remplacés par les contrats « **de gestion de l'incertitude** »<sup>74</sup>. Ces contrats sont composés d'études de suivi au long terme ou toute autre étude ad-hoc ou base de données sur laquelle vont s'entendre les deux parties. Ces engagements prendront effet dans l'hypothèse où une variable d'incertitude puisse mettre en doute la transposabilité en vie réelle d'une donnée déterminante pour la fixation du prix, ou si les performances du produit (l'efficacité, l'efficience et la tolérance) sont optimisables. Le laboratoire peut dans certains cas améliorer la performance du produit, notamment en matière d'observance des traitements.

Les études en vie réelle transmises par les prescripteurs à l'hôpital contribuent à réduire les variables d'incertitude mises en évidence lors de la modélisation économique. Elles serviront de base à la prochaine réévaluation de l'efficience. En définitive, le principe de ce contrat est fondé sur un partage des risques. L'entreprise est alors tenue d'honorer ses obligations en termes de production de données à une date déterminée en échange de la fixation de « conditions de prix » spécifiques. Les relations entre les prix nets et faciaux et les résultats seront inscrits dans le contrat et doivent être détaillées de la même manière que les solutions à apporter en cas de désaccord entre parties prenantes.

L'accord fait état de l'évolution des **remises** lors de la commercialisation des thérapies innovantes de façon indépendante des échéances calendaires annuelles. Elles pourront être affectées par tranche de population définie selon l'ordre de délivrance du traitement ou les chiffres d'affaires cumulées depuis le début de la mise à disposition du médicament.

Une dernière partie évoque la possibilité pour l'Assurance Maladie de procéder à un **étalement du paiement** sur plusieurs années en fonction des données d'efficacité, sous réserve que cela ne porte préjudice aux conditions de remises négociées et que le cadre légal le permette.

Les hôpitaux sont également affectés financièrement dans la prise en charge des patients traités par MTI. Le reste à charge pour les hôpitaux peut parfois être élevé et non négociable en France, contrairement à nos voisins allemands. D'après une étude de 2021, le coût moyen de la prise d'un patient traité par CAR T-cells a été estimé à 73 368.98€ (165). Ce total

---

<sup>74</sup> Article 16 de l'accord-cadre du 5 mars 2021 entre CEPS-Leem.

correspond à toutes les ressources consommées depuis la date de sélection du patient (via la RCP) à six mois post-injection. Cette prise en charge par la Sécurité sociale n'est pour le moment pas complète au vu du manque d'acte de cotation spécifique pour ces anticancéreux et notamment parce que le montant en sus du GHS ne prend pas en compte l'entièreté des coûts effectués avant et après le traitement.

Davantage garant d'une levée de l'incertitude dans le cas d'une difficulté de fixation de prix plutôt qu'une réelle stratégie visant à se projeter dans le long terme sur les dépenses liées aux MTI, les contrats de gestion de l'incertitude de l'accord-cadre de 2021 sortent de l'idée de réaliser un étalement des paiements, mais payent selon l'efficacité en suivant une logique individualisée et personnalisée.

Afin de maîtriser les dépenses et l'incertitude liée à leur véritable bénéfice, un contrat de performance issu de l'article 54§3 de la loi de financement de la Sécurité sociale de 2023<sup>75</sup> a été introduit pour le financement des MTI. Une dérogation pour les quatre types de MTI inscrits sur la liste « en sus » modifie les contours légaux des contrats de performance. Concrètement, le prix des MTI dépendra de la participation de l'établissement de santé qui dépendra d'un **forfait de thérapie innovante** et du financement de l'AM. Ce dernier présentera une participation dépendante de l'efficacité du traitement dont le montant pourrait avoisiner les 280 000 euros par patient et s'appliquerait à tous les types de MTI. Le mécanisme poursuit deux buts. Le premier est d'alléger la contrainte financière sur les établissements de santé, qui versent parfois des avances d'un ou plusieurs millions par patient. Le deuxième est de partager le risque financier avec l'industriel, en conditionnant le paiement à l'efficacité du traitement (« voir pour payer »). Le forfait de thérapie innovante, fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, correspond à la somme maximale que les établissements de santé pourraient être amenés à verser pour financer un MTI. Si l'entreprise demande un prix supérieur au prix du forfait de thérapie innovante, le prix ainsi que le contrat de performance sera négocié entre le CEPS et l'entreprise. Le prix fixé dans le contrat est un prix provisoire qui sera réévalué en fonction de la performance en vie réelle auquel peuvent s'ajouter des versements de remises selon les conditions définies contractuellement. Le CEPS va déterminer un tarif de responsabilité afin

---

<sup>75</sup> Loi n°2022-1616 du 23 décembre 2022.



que le montant égal au nombre d'unités de médicaments multiplié par le **tarif de responsabilité** soit inférieur au forfait de thérapie innovante. Ce tarif de responsabilité correspond au prix limite de vente. Le montant du coût de traitement, déduction faite des remises conventionnelles, ne peut pas alors être supérieur aux coûts nets des traitements ayant la même visée thérapeutique sur la période considérée<sup>76</sup>.

Dans la mesure où le coût du traitement excède le forfait de thérapie innovante, alors le montant dépassant le forfait sera versé de façon fractionnée à l'industriel. Ces compléments monétaires pourront s'effectuer chaque année de la part de l'AM lorsque qu'un excédent est déboursé par l'établissement de santé. Les modalités des échéances de versements dépendent de la conformité aux critères de performance discutés et fixés au préalable. Les critères permettront en outre de juger de l'efficacité du traitement concerné. Un échec du traitement, déterminé par le décès du patient ou l'administration d'un autre traitement de même visée thérapeutique, amène inéluctablement à la cessation du paiement. Dans de telles circonstances, l'industriel pourrait devoir rétrocéder à l'Assurance Maladie une partie des sommes perçues au titre de la prise en charge du médicament (figure 22).

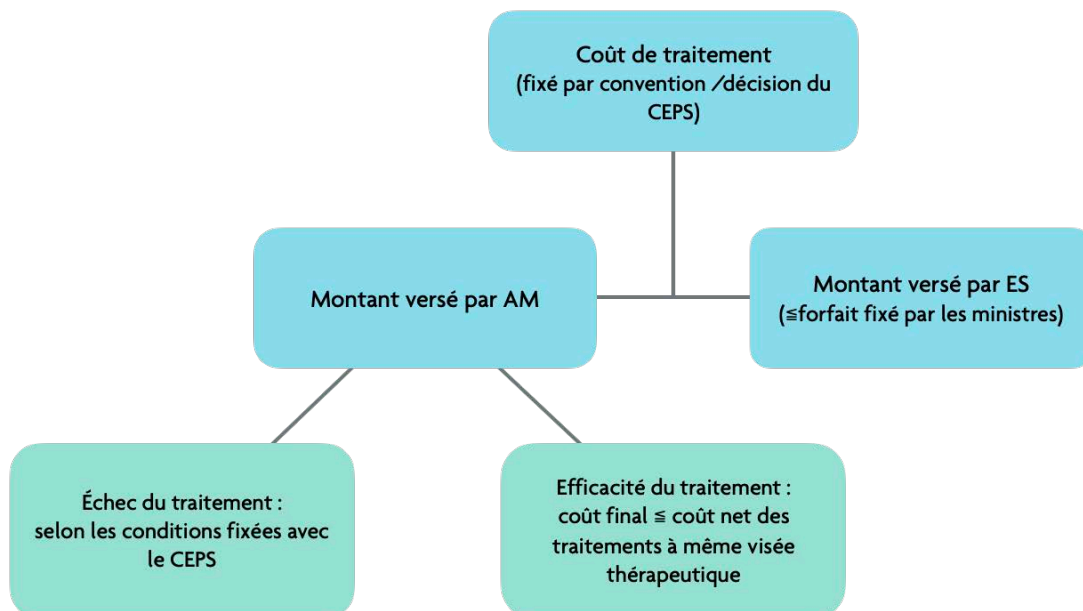


Figure 22: Modalités de paiements du forfait de thérapie innovante.

<sup>76</sup> Article L. 162-18 CSS.

Bien que ce nouveau mode de financement pour ces thérapies uniques présente des avantages pour l'AM et les établissements de santé, les industriels présentent eux des conclusions en demi-teinte. De manière indirecte, les payeurs sont avantagés puisqu'il existe une moindre prise de risque qu'avec un système classique, ce qui permet un meilleur engagement de leur part. Cependant, il reste à préciser que si toutes les causes de décès, même celles qui ne sont pas en lien avec le traitement expérimental, impliquent un arrêt des paiements, alors les industriels pourront perdre au change. Il existe une forte probabilité que les industriels se trouvent dans une telle circonstance, sachant que les indications visées par les MTI sont parfois graves au risque d'engendrer le décès des patients. Un deuxième inconvénient vient de la charge financière additionnelle qu'implique le recueil de données de vie réelle auprès des prescripteurs. Il est ainsi envisageable que le prix demandé par l'industriel soit revu à la hausse. Enfin, certains experts déplorent que ce forfait ne s'adapte pas aux différents types de MTI. Les thérapies géniques, par exemple, présentent des coûts de fabrication bien plus élevés que pour les thérapies cellulaires. De plus, les étalements de paiements n'ont pas le même impact dans un grand groupe industriel, que dans les petites entreprises de biotechnologie. Une proposition consiste à exclure du mécanisme de versements les MTI produisant un chiffre d'affaires sous la barre des 20 milliards et représentant plus de 70 % du chiffre d'affaires total d'une entreprise.

Concernant la pratique de prise en charge des MTI-PP, les coûts sont, à l'heure actuelle, intégralement supportés par les établissements de santé. Pour avoir un ordre d'idée, le coût de traitement associé à ces médicaments mobilisant la technologie des CAR-T-cells sur un établissement académique s'échelonne à près de 150 000 euros. Cependant, l'article 58 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la Sécurité sociale pour 2022 prévoit l'ajout de l'article L.162-16-5-5 au Code de la Sécurité sociale. Il précise que les médicaments disposant d'une autorisation comme MTI-PP mentionnés au 17° de l'article L. 5121-1 CSP feront l'objet d'une prise en charge par l'Assurance Maladie. Cette compensation financière s'effectue sur une base forfaitaire annuelle par patient définie par arrêté des ministres de la santé et de la sécurité sociale suivant des modalités précisées par décret en Conseil d'État.

### C. Evaluation des technologies de santé de 2025

Un nouveau projet d'envergure a été engagé au niveau européen : celui de mutualiser et réutiliser les ETS. Le 15 décembre 2021, le Parlement européen et le Conseil ont instauré un nouveau règlement 2021/2282 concernant l'évaluation des technologies de la santé et modifiant la directive 2011/24/UE<sup>77</sup>. Jusqu'alors réalisées dans chaque pays membre, les évaluations auront pour partie commune l'analyse d'ordre clinique. L'objectif d'ici à 2025 est de ne laisser que les étapes de conclusion et de décision se réaliser au niveau national. Le rapport d'évaluation clinique commun ou *Joint Clinical Assessment*, sera ensuite apprécié par chaque membre de l'UE (*Appraisal*). Ces rapports ne contiennent aucun jugement de valeur ni aucune conclusion sur la valeur ajoutée clinique globale de la technologie de la santé évaluée et se limitent à une description de l'analyse scientifique. La HAS sera l'évaluateur de ces dossiers. Le pays, selon le contexte spécifique de son système de santé, tirera ses propres conclusions concernant la valeur ajoutée clinique globale de la technologie de santé et sa prise en charge par la collectivité.

Les médicaments de thérapie innovante seront parmi les premiers bénéficiaires et verront leur évaluation mutualisée dès janvier 2025, tout comme les médicaments de la sphère oncologique. Les médicaments orphelins (hormis les MTI) entreront dans ce nouveau système en janvier 2028 et les autres médicaments ayant une AMM centralisée en janvier 2030. Du côté des industriels, la refonte des ETS est une initiative prometteuse pour harmoniser les négociations de remboursement, sans devenir un autre obstacle administratif venant freiner l'accès aux patients (166).

#### Section V : MTI évalués en France

Sur l'ensemble de la classe pharmaceutique, 4 MTI ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier de la prise en charge par la solidarité nationale ; 5 n'ont pas été évalués pour diverses raisons et 3 sont en cours d'évaluation ou bien prochainement évalués (tableau 14). Parmi ceux ayant obtenu un SMR suffisant, tous se sont vu octroyer un SMR important (13 MTI). Enfin, les ASMR délivrés, un seul été jugé important (Luxturna®), 8 comme modérés, 4

---

<sup>77</sup> Directive 2011/24/UE relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers.

comme mineurs et 2 comme absent (Carvykti®). Deux médicaments présentent plusieurs niveaux d'ASMR distincts pour des indications données : Kymriah® et Zolgensma®.

Certaines particularités existent notamment en ce qui concerne les restrictions d'indication. Elles peuvent également avoir lieu lorsque que la HAS juge du manque de données satisfaisantes. Par exemple, l'institution n'a pas recommandé le remboursement du Zolgensma® dans le cas des patients présentant des diagnostics cliniques de SMA de type I et II, bien que le groupe avec le SMA de type III soit couvert par l'AMM de l'EMA. De même, Alofisel® présente un SMR important si le médicament est associé à une biothérapie alors qu'il n'est pas pris en charge s'il est associé à un traitement conventionnel. Une restriction d'âge a été imposée pour Zynteglo®, qui était pris en charge seulement pour les patients ayant de 12 à 35 ans alors que l'AMM couvrait tous les âges après 12 ans. Pour Libmeldy®, la limitation de prise en charge concerne le tableau clinique. Les enfants asymptomatiques peuvent prétendre au remboursement.

Tableau 14: Condition de prescription, de délivrance, de prise en charge et de prix des MTI en France.

Nom du produit	SMR	ASMR	Prescription	Délivrance	Liste	Prix
<i>Chondrocelect</i>	Insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale		Réservée aux spécialistes et services de chirurgie traumatologie orthopédique	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	20.000€
<i>Glybera</i>	Insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale		Réservé aux médecins spécialistes dans le traitement des patients souffrants d'un déficit en LPL	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	1,1 million €
<i>MACI</i>	Non évaluée en raison de la suspension de l'AMM peu de temps après son autorisation		Réservée aux spécialistes et services de chirurgie traumatologie orthopédique	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	Non divulgué
<i>Provenge</i>	Non évalué par la Commission de la transparence, non disponible en France					93,000 dollars
<i>Holoclar</i>	Important (20/07/2016)	Mineur (IV)	Réservée aux spécialistes et services d'ophtalmologie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	105 000 dollars environ
<i>Imlygic</i>	Demande de remboursement non aboutie					65 000 dollars
<i>Strimvelis</i>	Strimvelis ne peut être administré que dans un seul centre en Italie pour des raisons techniques. Il n'a donc pas été évalué en France.					594 000 euros HT
<i>Zalmoxis</i>	Insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale		Réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	
<i>Spherox</i>	Insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale		Réservée aux spécialistes en chirurgie orthopédique et traumatologie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	Dizaines de milliers d'euros environ
<i>Alofisel</i>	Important (06/02/2019)	Mineur (IV)	Réservée aux spécialistes et services de chirurgie digestive et hépato/gastro-entérologie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	51 300 euros HT

<i>Nom du produit</i>	<i>SMR</i>	<i>ASMR</i>	<i>Prescription</i>	<i>Délivrance</i>	<i>Liste</i>	<i>Prix</i>
Kymriah	Important (24/03/2021)	Mineur (IV) pour le lymphome diffus à grandes cellules Modéré (III) pour le LAL B	Réservée aux médecins compétents en maladie du sang, aux spécialistes et services d'hématologie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	297 666 euros HT
Yescarta	Important (24/03/2021)	Modéré (III)	Réservée aux médecins compétents en maladie du sang, aux spécialistes et services d'hématologie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	327 000 euros HT
Luxturna	Important (14/05/2019)	Important (II)	Réservée aux spécialistes en ophtalmologie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	290 000 euros HT
Zynteglo	Important (18/03/2020)	Modéré (III)	Réservée aux médecins compétents en maladie du sang, aux spécialistes et services d'hématologie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	Non divulgué
Zolgensma	Important (08/09/2021)	Modéré (III) pour le SMA de type I symptomatique Inexistant (V) pour le SMA de type II	Réservée aux spécialistes et services neurologie et de pédiatrie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	1 945 000 euros HT
Tecartus	Important (21/04/2021)	Modéré (III)	Réservée aux médecins compétents en maladie du sang, aux spécialistes et services d'hématologie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	360 000 euros HT
Libmeldy	Important (21/04/2021)	Modéré (III)	Réservée aux spécialistes et services neurologie et de pédiatrie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	2 875 000 euros par poche HT
Skysona	Demande de remboursement non aboutie					3 millions de dollars

<i>Nom du produit</i>	<i>SMR</i>	<i>ASMR</i>	<i>Prescription</i>	<i>Délivrance</i>	<i>Liste</i>	<i>Prix</i>
Abecma	Important (21/04/2021)	Modéré (III)	Réservée aux médecins compétents en maladie du sang, aux spécialistes et services d'hématologie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	350 000 euros HT
Breyanzi	En attente d'évaluation		Réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	410 300 dollars
Carvykti	Important (23/11/2022)	Absence (V)	Réservée aux médecins compétents en maladie du sang, aux spécialistes et services d'hématologie	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	465 000 dollars
Upstaza	Important (7/12/2022)	Modéré (III)	Réservée à certains spécialistes en chirurgie orthopédique et traumatologie.	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	3 500 000 euros HT
Roctavian	En cours d'évaluation médico-économique sur décision du collège de la HAS (décision n° 2022.0395/DC/ SEM du 17 novembre 2022)					
Ebvallo	Important (07/06/2023)	Mineur (IV)	Réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang	Réservé à l'usage hospitalier	Liste 1	En attente
Hemgenix	En attente d'évaluation					

*Les MTI en italiques sont ceux ayant perdu leur AMM*

## Section VI : Fabrication française

Les implications nationales se concentrent principalement sur les établissements qui fabriquent ces produits, sachant que les dispositions en lien avec l'accès au marché sont européennes. La totalité des règles pharmaceutiques issues de la réglementation européenne leur est applicable, notamment en termes de traçabilité et pharmacovigilance. Malgré les recommandations de fabrication européennes assez rigides, la France, comme tous les États membres, peuvent présenter certaines spécificités propres. À ce titre, les récentes lois ont permis de faire évoluer les modalités de fabrication des MTI sur le territoire national. Un texte de loi a permis aux établissements publics qui n'étaient pas des établissements de santé et aux organismes à but non lucratifs de créer en leur sein des établissements pharmaceutiques<sup>78</sup>.

De plus, le décret du 6 novembre 2012<sup>79</sup> prévoit les conditions dans lesquelles les organismes à but non lucratif et les établissements publics autres que les établissements de santé pourront fonder des établissements pharmaceutiques en leur sein pour préparer les MTI. Des conditions sont toutefois nécessaires. Les produits concernés sont ceux qui doivent être préparés dans des établissements pharmaceutiques et dont l'AMM se fait à l'échelle européenne.

Les conditions de production et de distribution des produits devront s'appuyer sur les BPF spécifiques aux MTI. En accord avec la directive européenne et la loi française, l'autorisation d'un établissement implique que tout lot de médicament expérimental doit être certifié par une personne compétente qui atteste du respect des BPF dans l'établissement autorisé. Le monopole pharmaceutique français place le pharmacien comme responsable ou délégué, et doit, à ce titre, justifier de travaux spécifiques dans les activités de fabrication et de distribution de MTI ou être assisté d'une personne justifiant de ce type de compétence<sup>80</sup>.

---

<sup>78</sup> Art L. 5124-9-1 CSP.

<sup>79</sup> Décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux médicaments de thérapie innovante.

<sup>80</sup> Art R. 5124-16 CSP.



Le contenu du dossier de demande figure sur l'arrêté du ministre chargé de la santé publié le 4 février 2013<sup>81</sup>. Une fois l'établissement pharmaceutique autorisé, ces exigences sont applicables aux industriels pour une durée renouvelable de cinq ans. Bien entendu, l'Agence a le pouvoir de modifier, suspendre ou retirer ladite autorisation. Actuellement, trente-six établissements pharmaceutiques français autorisés par l'ANSM fabriquent ces médicaments.

Ainsi, les thérapies géniques peuvent être préparées, conservées, distribuées, cédées, importées et exportées par n'importe quel établissement pharmaceutique pourvu qu'il soit agréé selon les conditions communes aux médicaments à usage humain<sup>82</sup>. Les fabrications des thérapies cellulaires et tissulaires sont d'autant plus encadrées. En effet, les établissements et les organismes seront, dans un premier temps, analysés pour avis par l'Agence de la biomédecine avant d'être autorisés par l'ANSM.

En 2019, le développement des MTI regroupait 84 MTI sur le territoire français produits au sein des 36 sociétés, dont près des trois quarts (72 %) étaient des sociétés de biotechnologies/PME. Les industries pharmaceutiques et les établissements publics étaient bien moins représentés (6 % et 22 % respectivement). La majorité des programmes relevaient des prémices du développement, à savoir la Recherche et Développement et la préclinique, alors que les études cliniques des MTI expérimentaux ne représentaient qu'une moindre proportion des programmes. Les MTI candidats se situaient davantage aux prémices des essais sur l'Homme avec une grande part se trouvant aux phases I et I/II (62 %), soit plus de 60 % (167).

## **Section VII : Risques pour l'environnement**

Une importance toute particulière est attachée à l'utilisation des OGM en France. Ces derniers sont classés en groupes de danger après avis du comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM (CEUCO). D'ores et déjà encadré dans l'UE/EEE par la directive 2001/18/CE

---

<sup>81</sup> 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.

<sup>82</sup> Article L.4211-8 CSP.

relative à la dissémination volontaire d'OGM<sup>83</sup> et la directive 2009/41/CE sur l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés<sup>84</sup>, de nouvelles réformes nationales sont venues compléter l'usage de ces composants. Lors des phases d'essais cliniques impliquant un OGM, les promoteurs respecteront la transposition de la directive européenne 98/81/CE sur l'utilisation confinée des OGM. En plus, les promoteurs des essais cliniques sont dans l'obligation de déclarer pour chaque essai les utilisations confinées d'OGM (déclaration unique pour son essai clinique en mentionnant les sites concernés) alors qu'auparavant ces démarches étaient effectuées par les sites hospitaliers hébergeant les études.

En 2021, une simplification des dépôts de dossier a permis de subdiviser les utilisations confinées et disséminées. Les promoteurs d'essais cliniques doivent réaliser une déclaration d'utilisations confinées. De leur côté, les laboratoires, dans le cadre des demandes d'autorisations d'AAP, d'AAC et de MTI-PP, doivent déposer une demande d'autorisation de dissémination volontaire. L'ANSM est le décisionnaire de ces diverses demandes, et possède pour de nombreux conseillers. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) évalue le risque de dissémination et le CEUCO, placé auprès du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI), examine les utilisations confinées. La déclaration et la demande d'autorisation doivent être accompagnées d'un dossier technique, dont le contenu est fixé par l'arrêté du 25 janvier 2022 et doit comporter une évaluation des risques de l'utilisation pour la santé publique et pour l'environnement.

Enfin, depuis le 1<sup>er</sup> juin 2022, l'ensemble des démarches relatives à l'autorisation de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement de thérapie génique composés d'OGM doit être effectué auprès de l'ANSM à partir de la plateforme « démarches simplifiées ».

---

<sup>83</sup> Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE (JO L 106, 17.4.2001, p. 1–39).

<sup>84</sup> Directive 2009/41/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés, (JO L 125, 21.5.2009, p. 75–97).

## CHAPITRE II : ANALYSE SPECIFIQUE DES MTI

Ne sont traités ici que les médicaments ayant une AMM valide (tableau 15). Les caractéristiques des autres MTI sont présentés en annexe 2.

### Section I : Médicaments de thérapie génique

#### **A. Cancérologie**

Plusieurs thérapies géniques sont destinées à traiter les cancers, et notamment les cancers hématopoïétiques. Dans ce type de tumeurs, l'accumulation clonale des cellules est visible dans le sang, la moelle osseuse et dans les autres organes lymphoïdes secondaires (thymus, ganglions lymphatiques, rate, amygdales...). Il existe trois familles de cancers hématologiques : les leucémies, les myélomes et les lymphomes. Ils sont dus à des altérations des cellules survenant à différents stades de leur maturation et qui favorisent leur prolifération.

À propos des lymphomes, c'est-à-dire les tumeurs qui se développent aux dépens des cellules du tissu lymphoïde ganglionnaire, mais parfois extra ganglionnaire, comme la rate ou le MALT, ils appartiennent à la grande famille des syndromes lymphoprolifératifs<sup>85</sup>. On différencie les types de lymphomes en fonction du phénotype de la prolifération lymphocytaire : lymphomes B ou T ; et en deux sous-groupes en fonction du stade de développement du clone cellulaire : à grandes cellules jeunes ou à petites cellules matures. Les lymphomes diffus à grandes cellules B concernent en France et en Europe plus d'un tiers des lymphomes diagnostiqués et l'incidence s'élève à 5 100 cas en 2018. Les cellules proliférantes se situent dans le centre germinale du ganglion, ou bien dans la zone marginale.

Les cellules T à récepteur antigénique chimérique (*CAR-T cells*) sont des lymphocytes autologues collectés par leucaphérèse et génétiquement modifiés (le plus souvent par transduction lentivirale ou rétrovirale) pour exprimer un CAR. Après expansion ex vivo, les cellules sont ensuite réinfusées au patient qui est préalablement conditionné par une

---

<sup>85</sup> Et plus précisément à la famille des lymphomes non-hodgkiniens, à savoir l'ensemble des syndromes lymphoprolifératifs dépourvu de cellules de Reed Sternberg, caractéristiques de la maladie de Hodgkin.

chimiothérapie lymphodéplétive. Les *CAR-T cells* peuvent être couplés à des anticorps anti-CD19. Ce type d'immunoglobuline transmembranaire est un biomarqueur des cellules B normales et néoplasiques, ainsi que des cellules dendritiques folliculaires. L'intérêt dans l'immunothérapie des lymphomes et des leucémies repose sur l'implication de cette protéine dans l'établissement de seuils de signalisations intrinsèques des lymphocytes B en modulant à la fois la signalisation dépendante et indépendante des récepteurs. Par voie d'extension, CD19 a un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre entre la réponse humorale induite par l'antigène et l'induction de la tolérance (168). Trois *CAR-T cells* sont actuellement commercialisés en France : Kymriah<sup>®</sup>, Yescarta<sup>®</sup> et Breyanzi<sup>®</sup>. Ces MTI ont montré une grande efficacité dans ce type de lymphome puisque les données d'efficacité obtenues à court terme sur la réponse complète pour Kymriah<sup>®</sup> étaient d'environ 24 % lors des essais cliniques pour la population en intention de traiter (ITT)<sup>86</sup>, d'environ 50 % de la population ITT pour Yescarta<sup>®</sup> et de 53 à 33 % pour les patients traités par Breyanzi<sup>®</sup>.

Dans le cas des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), les cellules clonales immatures de la lignée lymphoïde sont arrêtées au stade de lymphoblastes. Deux MTI de type *CAR-T cells* utilisés pour traiter ce type de cancer sont sur le marché français. Kymriah<sup>®</sup>, est commercialisé pour le traitement des LAL à cellules B réfractaires, en rechute après greffe, ou après deuxième rechute ou plus chez l'enfant, alors que Tecartus<sup>®</sup> présente une AAP depuis janvier 2023 dans la même indication, mais pour les patients de 26 ans et plus.

D'autres thérapies géniques utilisent le criblage sur les CD19 mais avec des indications différentes. Tecartus<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement des lymphomes à cellules du manteau ; cellules localisées dans la zone entourant le centre germinatif. C'est une maladie rare avec 900 nouveaux cas en 2018 dans l'Hexagone. Les essais cliniques ont montré une réponse complète de 60 % de la population ITT<sup>87</sup> et une survie globale de 69 % durant le suivi médian de 16,8 mois.

Dans le cas du traitement du myélome multiple, les médicaments sur le marché présentent des récepteurs CAR-T couplés à un autre type d'antigène. Le myélome multiple est

---

<sup>86</sup> Intention de traiter ou *intention-to-treat* correspond à une évaluation des données doit porter sur tous les patients randomisés en conservant leur attribution aux différents groupes et indépendamment du déroulement de l'étude.

<sup>87</sup> La rémission complète correspond à la disparition de toute atteinte initiale.

une hémopathie maligne causée par la prolifération maligne dans la moelle osseuse de plasmocytes exprimant un antigène nommé l'antigène de maturation des cellules B (BCMA)(169). Cette protéine transmembranaire appartient à la famille des TNF et joue un rôle essentiel dans la maturation et la survie des plasmocytes. Sa surexpression est spécifique des plasmocytes tumoraux, faisant de la protéine une cible thérapeutique de choix. Abecma® a été le premier *CAR-T cells* couplé à un anticorps anti-BCMA. Son efficacité a été évaluée avec un taux de réponse complète de 29 % en population ITT<sup>88</sup>. Carvykti® présente la même indication et la même cible que Abecma®. Le traitement a démontré lors des essais de phase I/II un taux de réponse global de 83 % sur la population en ITT dans une situation engageant le pronostic vital.

Tous les *CAR-T cells* présentent logiquement des effets indésirables immunologiques et hématologiques, comme des cytopénies, des syndromes de relargage de cytokines ou des hypogammaglobulinémies. Les traitements sont aussi associés fréquemment à une neurotoxicité. Une étude longitudinale de 12 mois suivant 84 patients traités par thérapie *CAR-T cells* pour un lymphome récurrent a fait état d'une neurotoxicité à la suite de la perfusion chez 43 % des patients. La sévérité de la réaction allait des signes cognitifs, avec ou sans troubles du langage, à des troubles moteurs, en passant par des convulsions, et dans de rares cas, des dysesthésies (170).

Un dernier traitement innovant, Imlygic®, a été mis sur le marché afin de traiter le mélanome non résecable avec métastases régionales ou à distance (stade IIIB, IIIC et IVM1a<sup>89</sup>) sans localisation osseuse, cérébrale, pulmonaire ou autre atteinte viscérale. En France, pour l'année 2018, le nombre estimé de nouveaux cas de mélanome de la peau était de 7 886 chez les hommes et 7 627 chez les femmes (171). C'est, d'ailleurs, le mélanome possédant la plus forte augmentation d'incidence parmi tous les cancers. En presque vingt ans, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués a été multiplié par 3 chez l'Homme et 2,4 chez la femme. Le

---

<sup>88</sup> Les critères de réponse complète proposés par l'*International Myeloma Working Group* sont : la disparition dans le sérum et les urines de la protéine monoclonale ; moins de 5 % de plasmocytes dans la moelle ; la disparition de toute lésion plasmocytaire extra osseuse.

<sup>89</sup> La classification des mélanomes en stades pronostiques selon la classification de l'*AJCC* ou *American Joint Committee on Cancer* comprend 4 stades : stade I et II sont des mélanomes sans adénopathies ni métastases, le stade III présente des métastases régionales et le stade IV présente des métastases à distance. Les sous-groupes A, B ou C correspondent à des différences d'épaisseur (indice de Breslow) et les lettres a, b ou c font référence au site des métastases.

mélanome est aussi en augmentation constante chez les sujets jeunes. Le talimogène laherparepvec, est un gène codant pour le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages humains (GM-CSF) inclus dans un virus dérivé de l'Herpès simplex virus de type 1 (HSV-1). Une fois injectée au sein de la tumeur, les vecteurs infecteront les cellules cancéreuses, et le gène s'insérera dans le génome, permettant ainsi une répllication de la partie codante pour le GM-CSF. Ce facteur de croissance est d'ores et déjà connu dans le traitement des neutropénies congénitales et acquises, et pour la mobilisation des cellules progénitrices hématopoïétiques périphériques pour la greffe de cellules souches (172). Toutefois, les études de ces dernières années ont montré une efficacité de cette protéine en tant qu'agent immunomodulateur. Son mécanisme d'action permet de stimuler la maturation, la prolifération et la différenciation des cellules dendritiques, dans l'espoir d'amplifier la réponse immunitaire antitumorale générée par les produits tumoraux lysés (173,174). Première immunothérapie oncolytique autorisée en Europe, Imlygic® a permis d'obtenir un taux de réponse durable de 25 %<sup>90</sup> lors des résultats des phases III, contre 1 % chez les patients qui ne recevaient que du GM-CSF en sous-cutané.

## B. Neurologie

Dans la sphère neurologique, deux thérapies sont destinées à traiter des maladies génétiques autosomiques récessives. Zolgensma® présente une AMM européenne pour traiter l'amyotrophie spinale proximale ou *spinal muscular atrophy* (SMA). À l'échelle internationale, on estime que le nombre des cas de SMA se situe entre une sur 6 000 et une sur 10 000 naissances, avec environ 124 nouveaux cas par an en France. Cette pathologie neurodégénérative existe sous quatre formes selon l'âge de début et la sévérité des symptômes. Elle peut apparaître dès la naissance et jusqu'à l'âge adulte, et plus les symptômes apparaissent tôt, plus l'évolution de la maladie est sévère. Les deux copies du gène SMN1 présentent une délétion ou des mutations des bras longs du chromosome 5 (5q), et dans de plus rares cas, la délétion est hétérozygote (5-10 %). La conséquence de ces mutations est l'absence de production de la protéine de survie des motoneurones SMN (pour *Survival of motor neuron*), et une dégénérescence des motoneurones. Cliniquement,

---

<sup>90</sup> Le taux de réponse durable est défini comme le pourcentage de patients présentant une réponse complète ou une réponse partielle maintenue en permanence pendant au moins 6 mois.

l'amyotrophie provoque une faiblesse progressive des muscles, une perte de mobilité, voire la mort par des complications respiratoires. Le gène SMN2 est une copie presque identique de SMN1, ce qui permet la production de SMN fonctionnel, mais dans une moindre mesure. C'est d'ailleurs le nombre de copies de SMN2 qui caractérise la sévérité de la maladie (175). En France, Zolgensma® est remboursé pour les patients présentant des mutations du gène SMN1, qui ont reçu un diagnostic de SMA de type 1 (le type le plus grave) et II ou présymptomatiques, et ayant jusqu'à trois copies du gène SMN2. La thérapie de remplacement est médiée par un vecteur adénoassocié permettant de délivrer une copie du SMN1 humain. L'efficacité du médicament a été très probante puisque les données des essais cliniques ont révélé que 20 sur les 22 bébés ayant reçu le MTI étaient vivants et respiraient sans ventilateur permanent après 14 mois, alors que normalement un quart des patients non traités survivraient sans avoir besoin d'un ventilateur. De plus, 14 des 22 bébés ont pu s'asseoir sans aide pendant au moins 30 secondes après 18 mois, une étape qui n'est jamais atteinte chez les bébés non traités atteints de formes graves de la maladie (176).

La thérapie génique Upstaza® est pour sa part indiquée chez les patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique ou *aromatic L amino acid decarboxylase* associé à un phénotype sévère. Cette pathologie rare du métabolisme des neurotransmetteurs<sup>91</sup> est due à des mutations bialléliques du DDC, qui code l'enzyme qui catalyse l'étape finale de la synthèse de la sérotonine et de la dopamine. Le déficit enzymatique provoque une insuffisance combinée en sérotonine et en catécholamines (dopamine, noradrénaline, épinéphrine). La forme sévère de la maladie entraîne une hypotonie d'apparition précoce (au cours des premières années de vie), un retard cognitif et moteur, avec un trouble du mouvement complexe et un risque élevé de mortalité prématurée (208,209). Le médicament innovant a montré lors des essais cliniques une amélioration du développement moteur, du développement cognitif et du langage, des symptômes moteurs, de gain pondéral et d'infections respiratoires.

---

<sup>91</sup> La prévalence est estimée à moins d'un cas sur un million (cf. Orphanet).

### C. Hématologie

Il existe depuis peu des MTI pouvant traiter deux formes d'hémophilie. L'hémophilie A, B et C proviennent respectivement d'un déficit ou d'un dysfonctionnement des protéines du facteur VIII (antihémophilique A), du facteur IX (antihémophilique B) et du facteur XI (Rosenthal) de la coagulation. Ces facteurs de la coagulation sont impliqués lors de la coagulation plasmatique et notamment dans le phénomène de cascade de la coagulation où les facteurs s'activent les uns les autres en formant des complexes enzymatiques. De ce fait, le défaut d'un des facteurs provoque un tableau clinique parfois grave à type de saignements prolongés et excessifs après un traumatisme mineur ou spontané.

L'hémophilie de type A représente 80 % des hémophiles. Cette maladie héréditaire est due à un défaut ou à une mutation du gène de la coagulation situé sur chromosome X. La fréquence estimée est d'environ une naissance vivante sur 10 000, et le nombre de personnes atteintes dans le monde est d'environ 400 000. La thérapie génique Roctavian® est composé d'un AAV de sérotype 5 comportant l'ADN recombinant codant pour le facteur VIII. Lors de l'étude de phase III, le traitement augmentait significativement les niveaux d'activité du facteur VIII chez la majorité des patients. Les taux de saignement ont été réduits de 85 % et la plupart des patients n'ont plus eu besoin de traitement de remplacement par le facteur antihémophilique A (179).

Hemgenix® possède le même vecteur avec la partie codante pour la protéine du facteur IX, mais avec la particularité d'avoir une partie mutante hyperactivatrice désignée sous le nom de FIX-R338L-Padua (180). Les dernières données de phase III ont montré la supériorité de Hemgenix® par rapport à la prophylaxie par le facteur IX en raison de la réduction du taux de saignement annualisé (181).

Malgré la très bonne efficacité de ce type de traitement, il existe toutefois des limites à l'utilisation de ces facteurs recombinants. Ces médicaments sont limités par l'utilisation d'inhibiteurs de facteurs de la coagulation, et lors de réactions immunitaires dirigées contre les virus adéno-associé. C'est en prenant en compte ces éventualités que les indications se sont trouvées restreintes aux patients sans antécédents d'inhibiteurs de facteurs de la coagulation avec, dans le cas de Roctavian®, la contre-indication supplémentaire d'une absence d'anticorps décelables dirigés contre le virus AAV5. En plus de ces réactions



immunogènes capables de freiner l'action des médicaments, il est important qu'un suivi hépatologique soit réalisé en raison de la toxicité de ces produits sur les tissus de cet organe.

#### D. Autres

Parmi les MTI commercialisés, Libmeldy® présente un rôle majeur dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique ou maladie de Scholz. Cette maladie lysosomale héréditaire causée par des mutations autosomiques récessives de l'ARSA codant pour l'arylsulfatase A. Cette enzyme est responsable de la dégradation des lipides et des sulfatides dans l'organisme. Un dysfonctionnement du catabolisme des lipides, entraîne leur accumulation. Rebaptisés « lipides métachromatiques », les protéines envahissent la substance blanche du système nerveux central, les nerfs périphériques, les reins, la rate et les autres viscères. L'accumulation pathologique des sulfatides dans le système nerveux (myéline, neurones et cellules gliales) entraîne le plus souvent des neuropathies, souvent révélatrices de la maladie, à savoir des troubles moteurs, un retard mental, des troubles nerveux ou encore une cécité. La maladie est rare avec un taux de prévalence de 1 sur 40 000 à 160 000 dans le monde. Elle est classée selon le type d'apparition tardive, infantile, juvénile et adulte en fonction de l'âge d'apparition, tous caractérisés par une variété de symptômes neurologiques, qui finissent par entraîner la mort s'ils ne sont pas traités. La sévérité de l'évolution clinique de la leucodystrophie métachromatique est déterminée par l'activité ARSA résiduelle et dépend du type de mutation (182). La thérapie génique pour délivrer le gène ARSA de type sauvage grâce à des vecteurs est le mécanisme d'action du Libmeldy®. Ce médicament est composé de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites ex vivo au moyen d'un vecteur lentiviral exprimant le gène de l'arylsulfatase A humaine. Le traitement a été efficace puisque la mesure de l'activité ARSA à deux ans s'est accrue et la comparaison avec une cohorte historique a montré un meilleur score moteur GMFM<sup>92</sup>. Bien que le développement d'anticorps anti-ARSA soit fréquemment retrouvé chez les personnes traitées, cela ne semble pas affecter l'efficacité de Libmeldy®.

---

<sup>92</sup> *Gross Motor Function Measure*, notamment la GMFM-88, est outil clinique d'observation conçu pour évaluer les changements dans la fonction motrice globale chez les enfants atteints de leucodystrophie (183).

Enfin, dans la catégorie des maladies génétiques, un médicament a été développé afin de traiter la dystrophie rétinienne héréditaire. Ce groupe de pathologies est rare puisqu'on estime une prévalence à 1 pour 40 000 et provient de mutations de plusieurs gènes. Parmi ces gènes, des mutations bialléliques du gène RPE65 sont la cible du Luxturna®. Ces altérations génomiques entraînent l'absence de traduction de la protéine du même nom, dont le rôle enzymatique est de renouveler les photopigments des cônes (rhodopsine) et des bâtonnets (iodopsine). Un dysfonctionnement de cette isomérase entraînera une dégénérescence des photorécepteurs et des cellules de l'épithélium pigmentaire. Les signes cliniques évoluent différemment selon l'ordre de survenue de l'atteinte des cônes et bâtonnets. Ainsi, lorsque cônes sont les premiers touchés, la symptomatologie est marquée par une photophobie, une altération de la vision des couleurs et une baisse de l'acuité visuelle rapide, alors que les signes cliniques d'une atteinte primitive au niveau des bâtonnets sont des altérations de la vision nocturne et une diminution du champ visuel périphérique. L'évolution des formes de la maladie est caractérisée par l'atteinte des deux types de photorécepteurs et une cécité en 10 à 30 ans. Le médicament de thérapie génique consiste à injecter sous la rétine un vecteur viral contenant une copie du gène manquant. Lors des essais de phase III, le médicament a prouvé son efficacité sur la vision fonctionnelle par un test de mobilité en ambiance lumineuse variable<sup>93</sup> et la pertinence clinique de l'effet s'est poursuivi après un an de suivi par rapport au groupe contrôle.

---

<sup>93</sup> Le test de mobilité multi-luminance (MLMT) est un test standardisé en laboratoire dans lequel les participants ont été observés naviguant sur un parcours avec des obstacles de hauteur variable sous différents niveaux d'éclairage.

## Section II : Médicaments de thérapie cellulaire somatique

Dans le groupe des thérapies cellulaires, deux médicaments sont actuellement autorisés. Alofisel® est un traitement indiqué pour les patients souffrant de fistules périanales de la maladie de Crohn en association à une biothérapie. En effet, lors des poussées inflammatoires de la maladie de Crohn, des lésions intestinales peuvent apparaître au niveau de l'anus. Environ la moitié des patients atteints de la maladie auto-immune développeraient une fistule périanale dans les 20 ans suivant le diagnostic initial. La moitié de ces patients souffrent d'une fistule périanale (184). Les fistules « simples » qui sont superficielles sont situées en général en dessous des sphincters, avec un seul orifice externe. Il n'y a pas d'abcès ni d'autres complications. Les autres fistules sont dites « complexes » et sont les plus fréquentes. Le médicament est composé de cellules souches adipeuses amplifiées qui ont d'ores et déjà prouvé leurs effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires (185). Alofisel® a montré de bons résultats dans le traitement de ce dernier type de fistule. Au cours des essais cliniques, les patients sous thérapie cellulaire étaient davantage en rémission combinée<sup>94</sup> comparativement aux patients sous placebo. Les critères de jugements secondaires hiérarchisés, c'est-à-dire la rémission clinique<sup>95</sup> puis la réponse clinique<sup>96</sup>, n'étaient cependant pas statistiquement significatifs. Une condition est essentielle à l'efficacité du traitement par Alofisel® : le caractère inactif ou peu actif de la maladie de Crohn sous-jacente.

La thérapie cellulaire par Eivallo® est indiquée à la suite d'un effet indésirable de greffe d'organe ou de moelle osseuse. Il n'est pas rare, en effet, que ce type d'intervention provoque une complication grave chez les receveurs immunodéprimés<sup>97</sup>, la prolifération maligne des lymphocytes B. Ce trouble est souvent associé au virus d'Epstein Barr (EBV), et fait suite à une primo-infection ou une réactivation d'une précédente infection (186). Le

---

<sup>94</sup> La rémission combinée est définie comme la fermeture de tous les orifices fistuleux externes malgré une pression douce au doigt + absence de collection > 2 cm en IRM.

<sup>95</sup> La rémission clinique est définie par la fermeture de tous les orifices fistuleux externes initialement présents malgré une pression douce au doigt à la semaine 24.

<sup>96</sup> La réponse clinique est définie par la fermeture d'au moins 50% des orifices fistuleux externes initialement présents à la semaine 24.

<sup>97</sup> Les patients présentent une immunodépression intentionnelle en raison de l'immunosuppression réalisée chez les receveurs de greffe ou bien acquise pour les patients atteints du VIH, de déficiences génétiques ou de systèmes immunitaires vieillissants.

mécanisme d'Ebvallo® repose sur l'injection de lymphocytes T capables de reconnaître et de tuer les lymphocytes B infectés par EBV du patient. Les résultats des essais cliniques montrent une réponse globale<sup>98</sup> de 50 à 52 % pour les patients transplantés d'organes et les greffés de CS respectivement. Comme pour les thérapies géniques de la sphère oncologique, le traitement amène à des risques de neurotoxicité et de fortes réactions immunologiques.

### **Section III : Médicaments d'ingénierie tissulaire**

Dans le domaine de l'ophtalmologie, Holoclar® permet de traiter le syndrome de déficit en cellules souches limbiques (DCSL), conséquence de brûlures chimiques ou physiques. Par conséquent, les cellules souches limbiques (CSL) sont incapables d'assurer le renouvellement normal des kératocytes de l'épithélium cornéen et une invasion cornéenne a lieu par une prolifération fibrovasculaire d'origine conjonctivale (187). La symptomatologie de la déficience limbique se traduit par des douleurs, une photophobie, une inflammation chronique, un larmolement, et progressivement ainsi qu'une diminution de l'acuité visuelle par perte de la régularité et de la transparence de l'épithélium. Le traitement longtemps utilisé a été la transplantation de CSL sans amplification, mais ne convenait pas aux patients ayant une atteinte des deux cornées et dont l'ampleur dépassait 2 quadrants (188). Dans le cas de Holoclar®, les cellules souches autologues et amplifiées *ex vivo* se présentent sous la forme de feuillet circulaire qui une fois transplanté, permettra aux CSL de se multiplier, se différencier et migrer pour régénérer l'épithélium de la cornée mais aussi de créer un pool de CSL indispensable pour la régénération future du tissu cornéen. Ses indications se limitent aux DCSL modérés à sévères<sup>99</sup>, qu'elle soit unilatérale ou bilatérale. La contrainte principale est qu'il faudra *a minima* 1 à 2 mm<sup>2</sup> de limbe pour réaliser l'amplification. Le médicament de ingénierie tissulaire a montré une diminution de la néovascularisation, une augmentation de l'acuité visuelle et une diminution des ulcérations de l'épithélium chez les patients suivis en ITT dans plusieurs études cliniques.

---

<sup>98</sup> La réponse globale définie comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle selon la classification de Lugano avec la modification LYRIC (*lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria*).

<sup>99</sup> La déficience en cellules souches limbiques modérée à sévère est définie par la présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée, avec atteinte de la cornée centrale et acuité visuelle sévèrement altérée.

Le dernier produit d'ingénierie tissulaire ayant une AMM active à ce jour est Spherox®. C'est la seule thérapie innovante à présenter un avis défavorable à la prise en charge avec une AMM centralisée. Les pays voisins de l'UE n'ont pas tous partagé le même avis puisque le MTI est pris en charge en Allemagne, aux Pays-Bas, en Italie et en Autriche, et que seule l'Espagne a été défavorable au remboursement par la solidarité nationale. Spherox® a une indication chez l'adulte et l'adolescent dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule au stade III ou IV de la classification de l'*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society* (ICRS)<sup>100</sup>. La surface des lésions doit être inférieure ou égale à 10 cm<sup>2</sup> et le cartilage de croissance épiphysaire doit être fermé au niveau de l'articulation affectée. Les lésions du cartilage articulaire sont principalement dues à une étiologie traumatique, mais inclut également les causes iatrogènes, les nécroses avasculaires, ou encore l'arthrite. Les grades III et IV de l'ICRS correspondent à des défauts cartilagineux qui s'étendent à plus de 50 % de la profondeur du cartilage, voire jusqu'à la sous-chondrale (grade III). Dans de rares cas, l'évolution de la destruction atteint l'os sous-chondral, la plaque superficielle et la surface osseuse (grade IV) et provoque des lésions ostéochondrales. Le prélèvement des chondrocytes est réalisé sur le cartilage sain du patient. Les cellules seront ensuite cultivées *in vivo* avant de les implanter dans le cartilage lésé sous la forme de sphéroïdes. Les résultats de la phase III des essais cliniques ont montré une amélioration significative du tissu cartilagineux, mais ont été révélateurs d'un profil de toxicité marqué par des épanchements et des gonflements articulaires, des entorses des ligaments ainsi que la délamination ou l'hypertrophie du greffon pouvant entraîner l'échec de la greffe. La commission de la transparence a toutefois reconnu des failles dans les études menées en termes de comparateur choisi, de limites méthodologiques sur le caractère subjectif du score fonctionnel utilisé, l'absence de comparaison à des techniques chirurgicales, qui sont des références en France, et un manque de recul sur l'efficacité au long terme.

---

<sup>100</sup> Le score de l'International Cartilage Repair Society (ICRS) de grade 1 à 4 a été conçu pour une utilisation arthroscopique afin d'évaluer la qualité de la réparation du cartilage. Il évalue le degré de défauts cartilagineux en fonction de la profondeur des lésions.

Tableau 15: Caractéristiques pharmacologiques des MTI ayant une AMM valide.

Nom commercial	Substance active	Voie d'administration	Description du produit	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Médicament de thérapie génique</b>						
<b>Kymriah</b>	Tisagenlecleucel	Voie intraveineuse	Lymphocytes T autologues génétiquement modifiés ex vivo au moyen d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) CD19-CAR-T cells	Traitement de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne de traitement systématique ou plus chez l'adulte.	<u>Non hématologiques</u> : neurotoxicité (encéphalopathie, convulsion, névralgie), tachycardie, troubles de la tension, dyspnée, infections, diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypophosphatémie, arthralgie, atteinte rénale aiguë <u>Hématologiques/ immunologiques</u> : lymphopénie, neutropénie, thrombopénie, syndrome de relargage des cytokines, hypogammaglobulinémie	Hypersensibilité Prise en compte des contre-indications des chimiothérapies lymphodéplétives
<b>Yescarta</b>	Axicabtagène ciloleucel	Voie intraveineuse	Lymphocytes T autologues génétiquement modifiés ex vivo au moyen d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) CD19-CAR-T cells	Traitement du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne de traitement systématique ou plus chez l'adulte.	<u>Non hématologiques</u> : neurotoxicité (encéphalopathie, tremblements, céphalées), délire, insomnie, tachycardie, arythmie, troubles de la tension, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoalbuminémie, perte de poids, <u>Hématologiques/ immunologiques</u> : neutropénie fébrile, lymphopénie, anémie, thrombopénie, syndrome de relargage des cytokines, diminution des Immunoglobulines	Hypersensibilité Prise en compte des contre-indications des chimiothérapies lymphodéplétives

<i>Nom commercial</i>	<i>Substance active</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Description du produit</i>	<i>Indications</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
<b>Breyanzi</b>	lisocabtagène maraleucl	Voie intraveineuse	Produit à base de cellules autologues génétiquement modifiées dirigées vers CD19 constitué de cellules T CD8+ purifiées (cellules CD8+) Produit à base de cellules autologues génétiquement modifiées dirigées vers CD19 constitué de cellules T CD4+ purifiées (cellules CD4+)	Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) ; Lymphome primitif médiastinal à grandes cellules B (PMBCL) ; Lymphome folliculaire de grade 3B (FL3B).	<u>Hématologiques/Immunologiques</u> : neutropénie, anémie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie, syndrome de relargage des cytokines, hypogammaglobulinémie <u>Métaboliques</u> : hypophosphatémie <u>Psychiatriques</u> : insomnie, délire, anxiété <u>Neurotoxicité</u> : céphalées, encéphalopathie, sensations vertigineuses, tremblements <u>Cardiovasculaires</u> : tachycardie, arythmie, troubles de la tension, thrombose, <u>Respiratoires</u> : toux, dyspnée <u>Autres</u> : infections, troubles gastro-intestinaux, fatigue, pyrexie, œdème <u>Cancérigène</u> : tumeurs malignes secondaires	Hypersensibilité Prise en compte des contre-indications des chimiothérapies lymphodéplétives

<i>Nom commercial</i>	<i>Substance active</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Description du produit</i>	<i>Indications</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
<b>Tecartus</b>	brexucabtagene autoleucel	Voie intraveineuse	Cellules T sanguines périphériques autologues CD4 et CD8 sélectionnées et CD3 et CD28 activées, transduites avec un vecteur rétroviral exprimant le récepteur antigénique chimérique anti-CD19 CD28/CD3-zêta et cultivées	Traitement du 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 (BTK).	<u>Non hématologiques</u> : neurotoxicité (encéphalopathie, tremblements, aphasie, neuropathie), délire, insomnie, anxiété, tachycardie, troubles du rythme, troubles de la tension, hémorragies, dyspnée, hypoxie, insuffisance rénale, asthénie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, hyperglycémie, troubles visuels <u>Hématologiques/ immunologiques</u> : neutropénie fébrile, lymphopénie, anémie, thrombopénie, syndrome de relargage des cytokines, hypogammaglobulinémie	Hypersensibilité Prise en compte des contre-indications des chimiothérapies lymphodéplétives



<i>Nom commercial</i>	<i>Substance active</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Description du produit</i>	<i>Indications</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
<b>Abecma</b>	idecabtagene vicleucel	Voie intraveineuse	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	Traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, 3 un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement	<p><u>Hématologiques</u> : neutropénie, neutropénie fébrile, anémie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie, CIVD</p> <p><u>Immunologiques</u> : syndrome de relargage des cytokines, hypogammaglobulinémie</p> <p><u>Métaboliques</u> : hypophosphatémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypoalbuminémie, perte d'appétit, hypomagnésémie</p> <p><u>Psychiatriques</u> : insomnie, délire</p> <p><u>Neurotoxicité</u> : céphalées, encéphalopathie, sensations vertigineuses, convulsions, hémiparésie, aphasie, ataxie, déficit moteur, tremblements</p> <p><u>Cardiovasculaires</u> : tachycardie, troubles de la tension</p> <p><u>Respiratoires</u> : toux, dyspnée</p> <p><u>Autres</u> : infections, troubles gastro-intestinaux, asthénie, pyrexie, œdème, frissons, arthralgie, augmentations des transaminases</p> <p><u>Cancérigène</u> : tumeurs malignes secondaires</p>	Hypersensibilité Prise en compte des contre-indications des chimiothérapies lymphodéplétives

Nom commercial	Substance active	Voie d'administration	Description du produit	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Carvykti</b>	ciltacabtagene autoleucel	Voie intraveineuse	Cellules autologues génétiquement modifiées, constitué de lymphocytes T transduits ex vivo à l'aide d'un vecteur lentiviral non répliquatif et codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) dirigé contre l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA).	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire, qui ont reçu au moins trois thérapies antérieures, y compris un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et qui ont montré une progression de la maladie lors du dernier traitement.	<p><u>Infectieux</u> : infections bactériennes, virales (dont CMV), fongiques, IVRS, sepsis, pneumonie</p> <p><u>Hématologiques</u> : neutropénie plus ou moins fébrile, anémie, thrombopénie, leucopénie, coagulopathie, hypo-fibrinogénémie</p> <p><u>Immunologiques</u> : syndrome de relargage des cytokines, hypogammaglobulinémie, lymphohistiocytose hémophagocytaire</p> <p><u>Métaboliques</u> : hypophosphatémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypoalbuminémie, perte d'appétit, hypomagnésémie</p> <p><u>Psychiatriques</u> : insomnie, délire, changement de personnalité</p> <p><u>Neurotoxicité</u> : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires, céphalées, encéphalopathie, sensations vertigineuses, parésie, aphasie, ataxie, paralysies des nerfs crâniens, tremblements, syndrome de Guillain-Barré</p> <p><u>Cardiovasculaires</u> : tachycardie, arythmies, troubles de la tension, hémorragie, thrombose</p> <p><u>Respiratoires</u> : toux, dyspnée, hypoxie</p> <p><u>Autres</u> : troubles gastro-intestinaux, asthénie, fièvre, œdème, frissons, hyperbilirubinémie, augmentation de la GGT, PAL, CRP et LDH</p>	Hypersensibilité Prise en compte des contre-indications des chimiothérapies lymphodéplétives

<i>Nom commercial</i>	<i>Substance active</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Description du produit</i>	<i>Indications</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
<b>Imlygic</b>	talimogène laherparepvec	Intralésionnelle dans les lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires qui sont visibles, palpables ou détectables par échographie.	Virus herpès simplex atténué de type 1 dérivé par délétion de 2 gènes (ICP34.5 et ICP47) et insertion de séquence codante pour du GM-CSF (virus oncolytique)	Mélanome non résectable ou métastatique (stade IIIB, IIIC et IVM1a) sans maladie osseuse, cérébrale, pulmonaire ou autre viscérale	<p><u>Hématologiques/immunologiques</u> : œdème périphérique, anémie, vascularite, pneumopathie inflammatoire</p> <p><u>Neurologiques</u> : céphalées, état confusionnel, anxiété, dépression, vertiges, insomnie</p> <p><u>Cardiovasculaires</u> : tachycardie, Thrombose veineuse profonde, hypertension, bouffées vasomotrices</p> <p><u>Respiratoires</u> : toux, dyspnée, douleur oro-pharyngée, infection des voies respiratoires supérieures</p> <p><u>Cutanés</u> : vitiligo, rash, dermatite</p> <p><u>Généraux</u> : syndrome grippal, pyrexie, frissons, fatigue, douleur, réactions au site d'injection, perte de poids</p> <p><u>Autres</u> : infections, douleur tumorale, infection de la tumeur, déshydratation, troubles gastro-intestinaux</p>	Hypersensibilité Immunosuppression sévère

Nom commercial	Substance active	Voie d'administration	Description du produit	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Zolgensma</b>	onasemnogene abeparvovec	Voie intraveineuse	Produit qui exprime la protéine de survie des motoneurons (SMN - survival motor neuron) humaine. C'est un vecteur dérivé d'un virus adénoassocié de sérotype 9 (AAV9) recombinant non répliquatif contenant l'ADNc du gène SMN sous le contrôle du promoteur hybride d'un amplificateur du cytomégalovirus/promoteur du gène de l'actine $\beta$ de poulet.	Traitement de l'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	<u>Hépatotoxicité</u> : lésion hépatique parfois grave ou insuffisance hépatique aiguë et augmentation des transaminases (ASAT, ALAT) <u>Hématologiques</u> : thrombopénie, microangiopathie thrombotique <u>Cardiaques</u> : augmentation taux de troponine <u>Autres</u> : fièvre, vomissements	Hypersensibilité
<b>Upstaza</b>	eladocagene exuparvovec	Voie neurochirurgicale (intraputaminale)	Vecteur à base de virus adénoassocié recombinant non répliquatif de sérotype 2 (AAV2) contenant l'ADNc du gène de la dopa décarboxylase humaine (DDC) sous le contrôle du promoteur précoce immédiat du cytomégalovirus.	Traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-amine aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère.	<u>Attribués à la neurochirurgie</u> : anémie, fuite de liquide céphalorachidien <u>Attribués à l'anesthésie et post-opératoires</u> : pneumonie, hypokaliémie, irritabilité, hypotension, hémorragie gastro-intestinale supérieure, diarrhée, pyrexie, bruits respiratoires anormaux <u>Attribués à Upstaza</u> : insomnie initiale, irritabilité, dyskinésie <u>Immunogénicité</u>	Hypersensibilité

Nom commercial	Substance active	Voie d'administration	Description du produit	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Roctavian</b>	valoctocogene roxaparvovec	Voie intraveineuse	Vecteur dérivé d'un virus adénoassocié de sérotype 5 (AAV5) recombinant non répliatif contenant l'ADNc de la forme SQ dépourvue du domaine B du gène du facteur VIII de coagulation humain, sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie	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 adénoassocié de sérotype 5 (AAV5).	<u>Hématologiques</u> : niveaux d'activité du facteur VIII supérieurs à la LSN <u>Neurologiques</u> : céphalées, sensations vertigineuses <u>Gastro-intestinaux</u> : NV, douleur abdominale, diarrhée <u>Hépatotoxicité</u> : ASAT et ALAT augmentées, GGT augmentée, bilirubine augmentée et LDH augmentée <u>Musculosquelettiques</u> : CPK augmentée, myalgie <u>Généraux</u> : fatigue	Hypersensibilité Infections actives, aiguës ou chroniques non contrôlées ou patients atteints d'une fibrose hépatique importante ou d'une cirrhose connue
<b>Hemgenix</b>	Etranacogene dezaparvovec	Voie intraveineuse	Vecteur basé sur le virus adénoassocié recombinant non répliatif de sérotype 5 (AAV5) contenant un ADNc à codons optimisés du variant R338L du facteur IX de coagulation humain (FIX-Padua) gène sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie (LP1).	Traitement de l'hémophilie B sévère et modérément sévère (congénitale Déficit en facteur IX) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.	<u>Neurologiques</u> : céphalées, sensations vertigineuses <u>Généraux</u> : syndrome grippal, fatigue, malaise <u>Hépatotoxicité</u> : augmentation de l'ALAT, ASAT et CRP, BRB <u>Réaction liée à la perfusion</u> : hypersensibilité, réaction au site de perfusion, sensations vertigineuses, prurit de l'œil, bouffées vasomotrices, douleur abdominale haute, urticaire, gêne thoracique, fièvre	Hypersensibilité Infections actives, aiguës ou chroniques non contrôlées Patients atteints d'une fibrose hépatique avancée ou d'une cirrhose connue

<i>Nom commercial</i>	<i>Substance active</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Description du produit</i>	<i>Indications</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
<b>Libmeldy</b>	atidarsagene autotemcel	Voie intraveineuse	Population autologue enrichie en cellules CD34+ qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'arylsulfatase A (ARSA) humaine	Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA	<u>Attribués au conditionnement myéloablatif</u> : neutropénie fébrile, neutropénie, acidose métabolique, stomatite, NV, hépatomégalie, maladie veino-occlusive hépatique, insuffisance ovarienne <u>Attribués à Libmeldy</u> : immunogénicité (anticorps anti-ARSA)	Hypersensibilité Antécédents de traitement par thérapie génique à base de CSH Autres contre-indications aux agents de mobilisation et de conditionnement myéloablatif
<b>Luxturna</b>	voretigene neparvovec	Voie oculaire (sous rétinienne)	Virus adénoassocié contenant les copies du gène RPE65.	Traitement de 1 <sup>re</sup> intention chez les adultes et les enfants ayant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bialléliques (homozygotes et hétérozygotes composites) confirmées du gène RPE65	<u>Attribués au Luxturna</u> : dépôts rétiniens <u>Attribués à la procédure d'administration</u> : hyperémie conjonctivale, cataracte, autres troubles oculaires (kyste, douleur, déchirure rétinienne, dégénérescence maculaire, inflammation, gonflement, pression intraoculaire augmentée), troubles gastro-intestinaux, onde T inversée à l'électrocardiogramme	Hypersensibilité Infection oculaire ou périoculaire. Inflammation intraoculaire active

<i>Nom commercial</i>	<i>Substance active</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Description du produit</i>	<i>Indications</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
<b>Médicament de thérapie cellulaire</b>						
<b>Alofisel</b>	darvadstrocel	Intralésionnelle (paroi des trajets fistuleux)	Cellules souches mésenchymateuses humaines adultes allogéniques amplifiées d'origine adipeuse (cellules souches adipeuses amplifiées, eASC).	Traitement de fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active ou légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie.	<u>Infectieux</u> : abcès anal <u>Gastro-intestinaux</u> : proctalgie, fistule anale, douleur procédurale	Hypersensibilité

Nom commercial	Substance active	Voie d'administration	Description du produit	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Ebvallo</b>	tabelecleucel	Voie intraveineuse	Cellules T spécifiques du EBV qui cible et élimine les cellules positives à l'EBV en fonction de l'antigène leucocytaire humain (HLA).	Traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation positive au virus d'Epstein-Barr (EBV+ PTLD) récidivante ou réfractaire ayant reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients transplantés d'organes solides, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie à moins que l'hémothérapie ne soit inappropriée.	<p><u>Infectieux</u> : IVRS, infection cutanée</p> <p><u>Tumorale</u> : douleur tumorale, réaction de poussée tumorale</p> <p><u>Hématologiques</u> : neutropénie fébrile, anémie</p> <p><u>Immunologiques</u> : GVH</p> <p><u>Métaboliques</u> : hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, perte d'appétit, hypomagnésémie, déshydratation</p> <p><u>Psychiatriques</u> : confusion, délire,</p> <p><u>Neurotoxicité</u> : neuropathie périphérique, vertiges, céphalées, diminution de la vigilance, somnolence</p> <p><u>Cardiovasculaires</u> : tachycardie, hypotension, bouffées de chaleur, cyanose</p> <p><u>Respiratoires</u> : toux, dyspnée, hypoxie, congestion nasale</p> <p><u>Cutanés</u> : prurit, éruption cutanée</p> <p><u>Autres</u> : troubles gastro-intestinaux, asthénie, fièvre, œdème, frissons, augmentation ASAT, ALAT, PAL</p>	Hypersensibilité



<i>Nom commercial</i>	<i>Substance active</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Description du produit</i>	<i>Indications</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
<b>Médicaments de d'ingénierie tissulaire</b>						
<b>Holoclar</b>	Holoclar	Implantation chirurgicale	Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées ex vivo contenant des cellules souches limbiques	Déficit en cellules souches limbiques modérée à sévère, unilatérale ou bilatérale, causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques	<u>Oculaire</u> : blépharite, hémorragie conjonctivale, hémorragie oculaire, déficit d'épithélium cornéen, douleur oculaire, glaucome/élévation de la pression intraoculaire, kératite ulcéreuse <u>Autres</u> : hémorragie sous cutanée, syncope vasovagale	Hypersensibilité

Nom commercial	Substance active	Voie d'administration	Description du produit	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Spherox</b>	Sphéroïdes de chondrocytes	Voie intra-articulaire	Sphéroïdes de chondrocytes humains autologues cultivés ex vivo associés à une matrice extra-cellulaire auto-synthétisée	Réparation des défauts de cartilage articulaire symptomatique du condyle fémoral et de la rotule du genou.	<u>Musculosquelettiques</u> : œdème de la moelle osseuse, épanchement articulaire, arthralgie, tuméfaction articulaire <u>Généraux</u> : douleur au site d'administration	Patients présentant un cartilage de croissance épiphysaire non entièrement fermé au niveau de l'articulation affectée Arthrose primaire (généralisée) Arthrose avancée de l'articulation affectée (au-delà du stade II de Kellgren et Lawrence <sup>101</sup> ). Infection par le virus de l'hépatite B (HBV), le virus de l'hépatite C (HCV) ou le VIH I/II.

*AIT* : Accident ischémique transitoire ; *ALAT* : alanine aminotransférase ; *ASAT* : aspartate aminotransférase ; *AVC* : Accident cérébrovasculaire ; *CIVD* : coagulation intravasculaire disséminée ; *CRP* : protéine C réactive ; *GGT* : gamma-glutamyl transférase ; *GVH* : maladie greffon contre hôte ; *IVRS* : infection des voies respiratoires supérieures ; *PAL* : phosphatase alcaline ; *LDH* : lactate déshydrogénase ; *LSN* : limite supérieure de la normale ; *NV* : nausées et vomissements.

<sup>101</sup> Classification de Kellgren et Lawrence : méthode courante de classification de la gravité de l'arthrose à l'aide de cinq grades (grade 0 (aucun) ; grade 1 (douteux) ; grade 2 (minimal) ; grade 3 (modéré) ; grade 4 (sévère))

## CONCLUSION

Les thérapies innovantes créent une véritable révolution dans le marché pharmaceutique, tant en termes de promesses pour les patients que de prouesses scientifiques. L'arrivée de ces médicaments d'exception implique de profondes transformations économiques, politiques et organisationnelles qui poussent les acteurs du secteur à une réflexion approfondie et à des actions concrètes. Une vision plutôt simpliste apparenterait l'accès au marché au processus européen d'autorisation et l'accès au produit au processus d'évaluation français en vue de la prise en charge. La réalité présente davantage de nuances.

Le contexte de **l'accès au marché** des MTI n'est pas exempt d'incertitudes et d'obstacles, alors que les demandes de la part de la société et les progrès scientifiques ne font que s'accroître. **L'Europe** est en reste quant à sa dynamique de Recherche et Développement, bien qu'elle ait été le fer de lance dans l'adoption de la réglementation spécifique des médicaments de thérapie innovante. En réaction, trois approches, à savoir l'harmonisation des règles juridiques, l'adaptation des exigences pour la mise sur le marché, et la création de voies facilitatrices, ont permis de stimuler le développement de ces médicaments. Toutefois, ces dispositions n'ont pas obtenu le résultat escompté. Le constat est sans appel, il y a moins d'industriels en Europe et moins d'essais cliniques. Force est de constater que les autres pays producteurs continuent de creuser un écart avec l'Europe : des plans d'investissement dans la filière des thérapies innovantes se multiplient dans les pays les plus porteurs de l'UE. L'investissement semble être la clé pour enrayer le phénomène, même si atteindre des montants de même ampleur que le leader du marché, l'Amérique du Nord, paraît difficile. À titre d'exemple, là où certaines entreprises multinationales américaines comme Thermo Fisher scientific ou Catalent ont investi plus d'un milliard dans la thérapie génique, la France ne s'est engagé qu'à hauteur de 15 millions d'euros en 2020 (189). **L'Agence européenne des médicaments** endosse la plus grande responsabilité, étant l'expert des exigences de qualité, sécurité et d'efficacité et de l'accès au marché souvent précoce des MTI. Le patient est au cœur des missions inhérentes de l'EMA, à savoir de garantir la sécurité des patients et de leur fournir dans les meilleurs délais des traitements de

qualité. Pour accomplir sa mission, l'Agence doit permettre de promouvoir l'accès des médicaments au marché et de réduire les obstacles qui se dressent sur la route des industriels. Du côté de **l'industriel**, le pari de développer et produire un MTI peut paraître perdu d'avance. Le marché ne concerne qu'une faible population, et les exigences paraissent trop importantes pour assurer une réussite et un retour sur investissement. Toutefois, les incitations financières, les avis scientifiques, les voies facilitées et les exigences adaptées, offertes de la part des régulateurs, ont su convaincre les grands groupes pharmaceutiques de se lancer dans les phases de développement. Pour le développeur académique ou hospitalier, les défis sont tous autres. D'abord, ces entreprises sont souvent des hôpitaux universitaires dans lesquels les besoins des patients et des scientifiques diffèrent de ceux requis pour un processus de développement de produits orienté vers l'approbation réglementaire. Aussi, une adaptation des laboratoires est souvent nécessaire pour une conformité avec la réglementation. Ensuite, les nombreuses adaptations réglementaires doivent être assimilées rapidement et en continu lors du cycle du produit, ce qui implique d'avoir les moyens permettant d'interpréter les nouvelles exigences et les transposer intelligemment au développement du médicament. Enfin, la production de MTI exige un environnement adapté malgré le volume des commandes en perpétuelle augmentation. Pour les petites entreprises, une expertise et des ressources en capital sont indispensables pour adapter leur logistique et leur technique de fabrication. Il en découle que la production des MTI est quasi exclusivement détenue par les grands groupes pharmaceutiques. Un clivage s'est rapidement créé avec les PME, même si les programmes d'aides offerts par les régulateurs tentent de réduire cet écart. La prise de conscience d'un manque de moyens pour supporter la charge financière de la pharmacovigilance et l'adoption tardive ont incité ces derniers à s'associer aux grands groupes du secteur. Par exemple, Strimvelis® est le fruit de l'association entre l'hôpital San Raffaele et GSK ou encore l'Université de Pennsylvanie avec Novartis pour Kymriah®. Le retour sur expérience a été plus que satisfaisant puisque les PME ont révélé que du succès de leur développement dépendait ces partenariats (190). Le taux de réussite des petites entreprises dépend alors du transfert d'expérience et du support financier apporté par les industriels. C'est en s'appuyant sur ces notions que le Royaume-Uni a investi dans la création du réseau *Advanced Therapy Treatment Centre*, alliant le National Health Service (NHS), le système de sécurité sociale britannique, les industriels et le milieu universitaire. Ce réseau permet notamment un partage d'expériences aux hôpitaux britanniques pour l'adoption des

MTI. Certaines propositions soutiennent la création d'un fonds d'investissement ambitieux dédié aux thérapies géniques, permettant de soutenir les start-up plus loin dans leur développement.

Une nouvelle ère de réformes réglementaires a débuté ces dernières années, alimentées par l'arrivée des nouvelles prouesses scientifiques et les survenues rythmées de crises épidémiques. La pandémie de Covid-19 illustre la vive attention portée par les régulateurs sur la création d'une agilité réglementaire visant à autoriser de manière rapide, efficace et sûre des produits de première urgence, comme cela a été le cas des vaccins (191). Les coopérations réglementaires entre pays, comme la création de la Charte des Nations Agiles, sont aussi une démonstration d'une ambition d'identifier précocement les avancées scientifiques et technologiques, et de maîtriser de manière judicieuse, ciblée et proportionnée leurs avantages et dangers (192). Au moment de la survenue de ces nouveaux produits dans les laboratoires de recherche et sur le marché international, les grands régulateurs mondiaux se sont donnés pour mission, non seulement, de protéger les usagers, mais encore de soutenir l'innovation, car ces médicaments présentaient la promesse de traiter des besoins médicaux insatisfaits jusque-là. Le cadre réglementaire européen se devait ainsi de tenir compte de la nouveauté de cette classe thérapeutique, et donc des risques encourus et de l'incertitude pesant sur ces produits tirés de l'Homme. Force était de constater que le règlement en vigueur était inadéquat à ces biothérapies puisque leurs matières premières, leurs procédés de fabrication et d'administration, ainsi que leurs interactions avec le vivant sont uniques. Le modèle paraissant le plus adapté est celui d'un cadre réglementaire flexible et agile qui répartit l'élaboration des preuves d'efficacité et de qualité, et la gestion des risques, entre les essais complets pré-AMM et la post-commercialisation. Pour soutenir le cadre, le choix d'une approche synergique des parties prenantes, impliquées au fil des étapes de vie du médicament, a été reconnue comme essentielle et s'est traduit par la création de nombreux groupes d'experts au sein de l'Agence. La flexibilité a aussi été transcrite par la spécialisation des règles et des guidelines, dont l'instauration s'opère dans le temps afin de réviser les textes au fur et à mesure que la science et les usages progressent, et cela, sans avoir à adopter de nouvelles lois.

La principale particularité de ce cadre adaptatif, c'est qu'il doit tolérer l'ignorance persistante vis-à-vis des mécanismes d'action réels de ces thérapies uniques ainsi que leurs

conséquences durables. Certes, le souhait de couvrir les besoins de santé et de soutenir l'innovation biotechnologique, tout en protégeant les patients des risques et en garantissant un niveau élevé de qualité et d'efficacité, est un défi de taille. Cette ambition idéaliste reste toutefois difficile à achever dans son entièreté, car ces produits ont des particularités propres au sein de la même famille et l'appréciation du bénéfice-risque est parfois difficile à établir. Néanmoins, une approche itérative de la génération de preuves sert d'appui aux régulateurs pour évaluer la performance en continu et les risques émergeant de ces thérapies. À ce jour, les modèles réglementaires adaptatifs et leurs conséquences sont explorées dans une moindre mesure dans la littérature, et lorsque des critiques émanent, les agences de régulation tardent à les considérer (116).

Ce constat est d'autant plus vrai que le cadre réglementaire pose de nouveaux défis sur les solutions *ad hoc*, et ce, à toutes les étapes de vie du médicament. Par exemple, la latence entre la divulgation de nouvelles exigences et leurs applications par les acteurs clés du développement et de la production des MTI est une des répercussions directes de ces modifications. La modification rapide des exigences réglementaires relatives aux MTI n'est pas assez maîtrisée par les promoteurs non industriels et les établissements de santé.

Finalement, le modèle d'évaluation acquis des produits chimiques tend vers une meilleure adaptabilité aux médicaments innovants sans pour autant régler le différentiel de vitesse entre l'arrivée de nouvelles adaptations et le progrès des biothérapies individualisées. Plusieurs idées émanent des experts, des industriels et des auteurs de la littérature scientifique pour pallier ces défauts. L'adaptation des entités académiques et hospitalières aux modalités de la réglementation en vigueur doit se concentrer sur une meilleure information de la part des autorités compétentes. De cette manière, l'information sur les modalités administratives et le développement spécifique aux MTI serait délivrée plus efficacement aux acteurs du secteur. Sur ce point, une collaboration appropriée avec les industriels servirait à promouvoir la recherche et réduire les délais durant les étapes de *clock stop* lors des diverses évaluations européennes et nationales. Aussi, la coopération pérenne des États membres est une solution indispensable en vue de l'arrivée massive des thérapies géniques et cellulaires qui s'annonce pour les années futures.

L'encadrement des techniques utilisées durant la **recherche et le développement** des thérapies innovantes est construit sur la base de normes professionnelles et éthiques

(standardisation, avis des comités éthiques et initiatives d'associations). Il est difficile de distinguer dans quelle mesure les attributs de qualité critiques doivent être compris afin que les régulateurs croient à la sécurité et à l'efficacité clinique du produit. En effet, les preuves de qualité, d'efficacité et de sécurité tirées des essais précliniques ou cliniques constituent la pierre angulaire de l'octroi de l'AMM. Toutefois, les bonnes pratiques qui s'y rattachent laissent le champ libre à la réalisation de certains tests. Le risque est que, faute de preuves, qui sont la conséquence directe de l'impossibilité de réaliser certaines des expérimentations, les industriels ne puissent pas constituer un dossier de preuves suffisant pour rassurer les régulateurs. L'efficacité repose sur les données cliniques, et les données qui permettent d'apprécier cet attribut sont bien souvent immatures. En effet, les voies d'accès au marché facilitées raccourcissent bien souvent le temps des essais cliniques avant le dépôt de demande d'AMM. À cette incertitude s'ajoute celle relative à la sécurité du patient, qui a pour effet de faire naître des réticences de la part des payeurs. Les premiers MTI commercialisés, à savoir ChondroCelect®, Glybera®, Provenge® et MACI®, ont tous été retirés en raison du manque de démonstration de leurs avantages cliniques. Ce dur constat a pesé lourd sur leurs demandes de prise en charge et sur la recevabilité de leurs prix si élevés. L'accumulation de l'expertise clinique dans le domaine des thérapies innovantes, la mutualisation des retours d'expériences entre chercheurs et leur diffusion aux autorités compétentes semble être la clé de voûte pour assurer un déroulement stable pour développer ces thérapies complexes. D'un autre côté, des aspects sont perçus comme trop stricts, spécialement pour le développement de produits à base d'OGM. La directive européenne sur les OGM n'est plus adaptée à son objectif selon certains et devrait s'apparenter à une exception dans le cas des MTI(193).

Concernant la **production**, elle est très compliquée à mettre en place et à maintenir. Les MTI requièrent des équipements, des procédures et des exigences techniques spéciales afin d'assurer la qualité et la sécurité des produits finis. À cette composante s'ajoute la nécessité de la haute flexibilité des procédures de production, car les matériaux de départ biologiques présentent de fortes variabilités. En définitive, les expertises techniques et les méthodes de production spécifiques aux MTI doivent être affinées et matures. Générer un poste d'intégrateur industriel en bioproduction qui s'appuie sur les forces existantes dans le domaine du développement des thérapies génique et cellulaire, et fédérant des expertises

académiques et privées, serait un élément de réponse aux enjeux de production de ces innovations thérapeutiques.

Pour accélérer l'arrivée de ces produits et plus largement des innovations de santé entre les mains des patients, l'Europe a construit des dispositions. La principale motivation de la réglementation adaptative des MTI est **l'accès anticipé** ; la création des régimes d'utilisation compassionnelle et d'accès élargi en sont la concrétisation. Ces accès pré-autorisation supplémentaires n'affectent pas la rigueur des exigences d'autorisation conventionnelles et visent à augmenter la taille de la population traitée. Le principal risque encouru est que cet avantage substantiel devienne caduc si aucun patient supplémentaire ne se prête aux essais cliniques, et que le dérangement et les incertitudes générés ne soient pas justifiés. La question est de savoir si, depuis les différentes instaurations des voies facilitées, les programmes d'aide et de conseil, les recommandations et les exigences adaptées, ont permis aux patients de bénéficier davantage des innovations et d'un AAP. Les preuves de la performance du régime réglementaire sont encore peu disponibles. Une étude mettait d'ailleurs en évidence que les premières AMM obtenues n'atteignaient pas plus de patients après l'AMM (116). Toutefois, ces dernières années, davantage de produits parviennent au marché, et chaque année est plus productive que la précédente. Aussi, les rapports pessimistes des experts dans le domaine des biotechnologies lors de l'arrivée de ces nouvelles réformes ont finalement été démenties (98,194). En revanche, il reste un long chemin à parcourir pour dissiper les doutes et parvenir à faire de l'Europe un grand producteur de thérapies innovantes.

Les efforts de l'EMA afin de réduire le **temps d'accès** au produit reste limité puisque le droit européen confère à chaque pays la souveraineté quant aux décisions sur leurs systèmes de santé. Cela explique les différences quant aux décisions de prise en charge entre pays membres (195). Le système d'évaluation en France présente des freins à l'accès rapide aux MTI depuis l'étape d'évaluation par la HAS jusqu'aux étapes de négociation du prix et de publication au JORF. Les dernières données du premier Observatoire de l'accès aux médicaments et de l'attractivité évoquent un délai d'accès moyen en France entre 2018 et 2021 est de 508 jours pour les médicaments de droit commun (hors AAP et ATU) alors qu'il est de 128 jours en Allemagne et de 436 jours en Italie. Le délai de mise à la disposition aux patients est bien loin des 180 jours préconisés par la directive européenne de 1988. L'étape



d'expertise de la HAS, le délai médian est de 140 jours en 2022, ce qui est bien supérieur aux 90 jours de la directive 89/105/CEE<sup>102</sup>. La particularité française est l'existence d'une réévaluation de la balance bénéfico-risque. Cette double évaluation scientifique qui n'est pas réalisée dans les autres pays de l'UE produit des délais supplémentaires. Certains experts se posent d'ailleurs la question de l'utilité du processus séquentiel de l'évaluation en France, et privilégieraient une méthode en parallèle pour réduire les délais. Les étapes de négociation des prix avec le CEPS et de publication au JORF outrepassent également le délai légal de 90 jours avec une médiane à 252 jours. En effet, le délai entre la décision de la fixation du prix qui se conclut par une signature entre CEPS et entreprise, et la publication sur le journal officiel est en moyenne de 110 jours. Ce très long délai provient de la bureaucratie inhérente au système français. Les médicaments à l'hôpital, comme les MTI, présentent toutefois des délais de parution au Journal officiel plus courts que ceux en ville.

Les **autorisations de mise sur le marché** des MTI, délivrées de manière anticipée, voire à titre conditionnel, reposent sur la base de données jugées immatures pour des médicaments en phase II des essais cliniques. Face à cette réalité, la HAS se trouve dans une double difficulté : apprécier la réalité de l'efficacité du produit et sa tolérance parfois incertaine, mais aussi l'impact sur les finances publiques compte tenu des prix revendiqués par les industriels. De même, l'octroi d'une AMM de manière anticipée ne prédit pas toujours une évaluation positive pour leur remboursement, sachant que les données exploitables proviennent des essais cliniques de phases I et II. Les résultats de phase III au moment de l'évaluation sont souvent incomplets pour les thérapies innovantes. Ceci s'explique l'appréciation tardive du choix du critère de jugement principal qui est fréquemment « la survie globale » pour ces thérapeutiques. Les médicaments ayant des résultats convaincants, sans quoi ils n'auraient obtenu d'AMM, mais qui ne reposaient pas sur des études comparatives, se voient parfois octroyés des SMR insuffisants.

Des freins à la **négociation de prix** entre le CEPS et l'entreprise sont très présents dans le cas des MTI. On constate, en effet, un durcissement des positions de part et d'autre.

---

<sup>102</sup> Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie (JO L 40, 11.2.1989, p. 8–11).

Une première raison des allongements des délais de négociation concerne la méthode d'évaluation, et notamment le choix du comparateur. Ces produits ne jouissent pas toujours de comparateur économiquement pertinent et lorsque le CEPS propose un comparateur, celui-ci est parfois amené à être rejeté par l'industriel. Les données d'efficacité résultant des essais incomplets engendrent bien souvent une prudence du comité, perçue comme excessive par les industriels, et qui sous-tend à l'attribution de niveaux d'ASMR faibles (VI ou V). Les conséquences sont assez graves avec une ASMR IV puisque le prix ne peut pas dépasser le coût de référence du comparateur et *a fortiori* avec une ASMR V où le prix sera forcément inférieur à la référence. Des sursis à l'évaluation sont réclamés par les représentants des industriels afin de ne pas fermer la porte à des médicaments qui pourraient prouver un réel avantage clinique aux patients français. La doctrine de la HAS a fréquemment été discutée dans le cas des traitements pour les maladies graves et rares. La vision de l'institution d'évaluer l'existence d'une perte de chance pour le patient peut ne pas être adaptée dans certains cas. Dans le cas des MTI, il serait plus intéressant d'inverser le point de vue et de se poser la question d'une perte de chance pour le patient à ne pas disposer du traitement. La volonté d'harmoniser les étapes d'évaluation scientifique à l'échelle européenne au travers du nouveau règlement européen sur l'évaluation des technologies de santé<sup>103</sup> conduira à la genèse d'une méthodologie commune, notamment sur les exigences des études cliniques. De surcroît, il est fortement probable que ce nouveau cadre tende à réduire les temps d'accès au traitement pour les patients.

Un deuxième frein à la négociation des prix fait référence aux **exigences financières** des industriels qui sont jugées trop extravagantes, surtout au regard des résultats de l'évaluation. Les prix des médicaments ne cessent d'augmenter, et certains dénoncent même les stratégies des entreprises à se recentrer sur des aires thérapeutiques ciblées à fort potentiel économique et à commercialiser en priorité ces produits dans une indication visant une population restreinte afin d'en retirer un prix élevé. Ils peuvent alors étendre ultérieurement les indications de leurs médicaments à de plus larges populations. De leur côté, les entreprises pharmaceutiques dénoncent le manque de reconnaissance des produits

---

<sup>103</sup> Règlement (UE) 2021/2282 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2021 concernant l'évaluation des technologies de la santé et modifiant la directive 2011/24/UE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) JO L 458, 22.12.2021, p. 1–32.

innovants et une rémunération qui ne reflètent pas leur juste valeur. Cette situation a été vécue par le promoteur du médicament Carvykti®, qui s'est vu octroyé une ASMR V en raison des incertitudes des données de phase I/II. La France diffère d'autres pays européens par une pression financière plus forte. Les prix des médicaments sont parmi les moins chers d'Europe et la sollicitation de la solidarité nationale donne un droit de regard des institutions sur le rapport bénéfice-risque malgré l'AMM. Les prix nets, après remises, sont souvent inférieurs à ceux d'autres pays, et les recours à des accords prix-volume ont déjà conduit à plafonner rapidement les gains.

Une sortie du dogme de l'évaluation et de la fixation du prix est prônée par certains économistes de la santé, pensant notamment que le manque de rapidité de l'accès à la prise en charge est un problème pour lequel un changement est obligatoire. La prise en compte de l'incertitude, la demande systématique de registre, de données sous un délai maximal de trois ans et la mise en place des procédures accélérées sont des mesures permettant de faire évoluer le système vers une meilleure adaptabilité à ces produits, même si cela reste insuffisant (196). Une meilleure anticipation avec des échanges encore plus précoces entre les industriels et l'autorité sanitaire et un profond travail sur critères intermédiaires viendraient consolider le processus.

L'harmonisation des *early access* en France avec la création des **accès précoces** a permis à de nombreux médicaments d'utiliser cette voie, mais un paradoxe demeure. Les médicaments sont présumés innovants, mais certains obtiennent des ASMR V puisque les preuves ne reposent pas sur des études comparatives. La procédure d'évaluation a été critiquée en raison des critères d'éligibilité parfois considérés comme trop exigeants. C'est notamment le cas de Hemgenix® pour qui l'autorisation d'AAP a été refusé car la HAS a considéré que les traitements de référence, à savoir les transfusions de concentrés recombinants de facteur IX, permettaient de différer le traitement par thérapie génique. Les experts déplorent que la comparaison avec un traitement curatif s'effectue avec un traitement prophylactique. D'un autre côté, la présence d'informations limitées sur les effets secondaires des MTI et l'inexistence des études d'efficacité comparative pour certains d'entre eux, impliquent une prescription plus ardue pour les cliniciens (197). L'accès ubiquitaire au produit semble impossible à atteindre avec un système mes critères de sélection des essais

cliniques dépendent de la capacité du patient à être un bon répondeur. L'idée d'un accès plus rapide est ainsi inégale et non sans risques pour les patients.

La **non-accessibilité** des produits dans l'hexagone n'est pas un mythe puisque des thérapies dites innovantes aujourd'hui en Europe ne sont pas commercialisées dans le territoire, contrairement aux voisins européens. En prenant du recul sur l'ensemble des médicaments du marché français, plus du tiers n'est actuellement pas accessible au patient malgré l'AMM. Plusieurs raisons sont imputables à ce constat : l'absence de demande de prise en charge par l'industriel, l'avis négatif par le CEPS et les médicaments en cours de procédure. Un des motifs qui a finalement mené le pays à pâtir de cette non-disponibilité malgré la balance bénéfice-risque positive est pour certains industriels la surrégulation du médicament. De plus, les dix dernières années ont vu des PFSS faisant de la sphère du médicament la première source d'économie sur le budget.

Les **pertes de chance** sont une réalité en Europe par rapport au reste du monde et notamment avec les leaders du marché de ces traitements révolutionnaires, l'Amérique du Nord et l'Asie. Un différentiel existe au sein même des pays européens. L'on peut également se poser la question éthique de l'accessibilité aux thérapies innovantes traitant des maladies parfois mortelles dont les recherches ont été réalisées par des équipes européennes, mais dont les produits ne sont pas commercialisés dans l'UE/EEE. C'est l'exemple récent du Skysona® autorisé en juillet 2021, dont les recherches menées par des équipes françaises (Dr Cartier-Lacave/Pr Aubourg, Inserm) mais pour qui l'AMM a été retiré deux mois plus tard. Le laboratoire Bluebird Bio avait décidé d'abandonner sa commercialisation en Europe pour se consacrer au seul marché américain (198). Il n'est pas rare de rencontrer des situations similaires : des projets cliniques innovants nés dans notre pays ne trouvent parfois aucun investisseur français ou européen.

La question qui se pose au travers des réglementations applicables aux MTI, c'est de savoir si l'objectif de complémentarité de ces dispositifs sert ou dessert l'accès du patient au produit innovant. De toute évidence, il existe une forme de concurrence entre les MTI soumis à une obligation d'essais cliniques et ceux profitant de l'HE, applicable de différentes façons pour chaque État membre. Une conséquence manifeste de l'existence de cette option facilitatrice pour les promoteurs est le différentiel d'accès à ces traitements existants entre pays. En ajoutant à ce constat les excès dénoncés par l'EMA de la part de certains

promoteurs, il est pertinent de juger des contreparties d'une réglementation européenne voulue pour accélérer l'accès au marché de ces traitements sur la sécurité des patients et leur juste accès au produit.

Des problématiques de **retard et d'erreur de fabrication** sont aussi à déplorer. Et pour cause, la distribution à grande échelle implique de grandes ressources, or les sociétés biopharmaceutiques rencontrent actuellement des difficultés pour respecter les délais de livraison. Il est aisé d'envisager les conséquences que de tels retards peuvent engendrer sur le système de santé. Le double impact d'un retard de livraison fait surgir, d'une part, une question éthique sur l'incapacité que peuvent avoir certains patients à accéder à des traitements novateurs et, d'autre part, un manque à gagner des industriels (199).

Les établissements de santé participent au bon maintien du système sanitaire et notamment dans le cas des MTI. L'hôpital est aujourd'hui en manque de ressources pour accomplir la prise en charge médicale et accompagner le patient dans son traitement. Les futures avancées dans le domaine de la médecine ultra-personnalisée ne peuvent qu'aggraver le constat, et indirectement menacer l'accès aux soins des patients.

Ces facteurs limitant l'accès au produit sont complétés par la notion de **prévention** bien trop souvent omise dans le cheminement des thérapies de nouvelle génération. Cet élément, s'il n'est pas assez développé, peut aggraver les chances de survie de nombreux patients. Certains experts décrivent la France comme un mauvais élève sur le sujet puisque les chiffres du diagnostic néonatal sont en deçà de ceux des voisins européens malgré les derniers efforts pour augmenter à 14 le nombre de pathologies diagnostiquées à la naissance (200). L'on sait que la prise en charge est parfois une course contre-la-montre en raison du lien causal entre l'âge précoce et l'efficacité des médicaments. Toutefois, le diagnostic néonatal soulève des problèmes éthiques qui expliquent cet écart. Dans le même ordre d'idée, une fenêtre d'efficacité réduite doit entraîner une réactivité accrue pour le diagnostic et la prise en charge précoce. Pour ne pas reproduire les erreurs du passé, comme le cas de l'amyotrophie spinale qui pour 30 enfants n'a pas pu être traitée pour cause d'un diagnostic trop tardif, il est essentiel d'accélérer le diagnostic.

Au moment du lancement, le **paiement** des MTI est condensé en un montant unique souvent très élevé. Le montant que l'industriel met sur la table va tendre vers le maximum

que les payeurs sont à même d'accepter. Aussi, la valeur supposée pour ce type de médicament semble être épineux entre payeurs et entreprises. Souvent astronomique, le prix des MTI est justifié par les industriels par l'unique ou double administration nécessaire, contrairement aux médicaments conventionnels, et par le caractère curatif pour certains d'entre eux. Valeur jugée subjective et supposée pour certains, le prix qui en découle fait généralement prendre des risques considérables pour les payeurs pour un impact budgétaire global similaire ou inférieur aux traitements destinés aux populations plus larges.

Les thérapies avancées peuvent être rentables si les coûts d'acquisition élevés sont compensés par des **gains de santé** suffisants. Les thérapies avancées génèrent d'ailleurs plus de gains de santé que les médicaments traditionnels, en particulier pour les traitements destinés aux enfants et jeunes adultes (201). Bien entendu, la rentabilité d'un MTI est variable d'un produit à l'autre et les évaluations divergent d'un pays à l'autre en raison du choix des comparateurs et du contexte du marché dans lequel le médicament fait son entrée. Le phénomène de « choc des prix » est un problème de durabilité politique ; les gouvernements devant justifier leur volonté de payer plus d'un million d'euros pour un traitement unique pour un patient donné. Les abus des industriels face aux prix ne sont toutefois pas impossibles. Le traitement par Kymriah<sup>®</sup>, thérapie cellulaire contre le cancer, a pour sa part connue des différends avec la justice, et un de ses brevets pharmaceutiques européens a notamment été révoqué. Deux ONG, Public Eye et Médecins du Monde ont dénoncé des abus des droits de propriétés de Novartis qui menacent la viabilité financière des systèmes de santé (202).

En France, l'un des trois principes fondateurs de l'Assurance Maladie est mis à mal de façon progressive : **l'équité d'accès aux soins** n'est plus généralisée{Citation}. Le modèle de paiement est longtemps resté inchangé, ancien, fondé sur une simple redevance, mais a fini par se conformer au contexte des thérapies innovantes. Et pour cause, la prise de conscience du manque de viabilité financière durable d'un système de santé construit pour les médicaments chimiques a entraîné une reformulation des accords-cadres et la récente introduction du forfait de thérapie innovante. Malgré tout, des défauts perdurent dans le système français. La question du choix des facteurs concernés dans l'analyse du rapport coût-efficacité est remis en question en raison de son incomplétude. Les impacts sur l'éducation, notamment pour le cas des jeunes patients, et sur l'emploi, ne sont pas inclus, au même titre

que l'impact sur la productivité et la santé du personnel soignant. L'hétérogénéité des thérapies ajoute une difficulté supplémentaire au calcul de la valeur et d'un juste prix abordable (203). En résumé, tenir compte des coûts directs, indirects et sociétaux permettrait de ne plus se cantonner à une approche en silo, mais systémique de la valeur de la thérapie étudiée.

D'autres suggestions concernent la transparence des prix des médicaments. Il est, en effet, permis aux fabricants de ne pas divulguer les prix au grand public. Cependant, la mise en œuvre de la récente résolution de l'Organisation mondiale de la Santé sur la transparence des prix est vivement encouragée (204).

Une fois que les entités impliquées dans le remboursement et le prix de ces innovations pharmaceutiques sont parvenues à un accord, l'objectif pour l'industriel est de **perdurer sur le marché**. Différentes composantes peuvent venir entraver l'accès aux patients après l'accès à la commercialisation. L'aspect financier est le principal frein au maintien des MTI sur le marché. En combinant les importants coûts de Recherche et Développement, de fabrication et de collecte de RWD à une population cible étroite, les industriels sont parfois à risque de pertes financières majeures si les résultats escomptés ne sont pas remplis. Les exemples de médicaments ayant été retirés du marché en lien avec des raisons financières ne sont pas rares. En sachant le choix de certains d'arrêter la production en Europe pour cause de prise en charge non abouties, il faut se poser la question d'un manque du profit significatif. Les industriels sont avant tout des entreprises du secteur privé et misent sur le plus offrant. La perte de chance pour les patients n'en est que plus forte. C'est alors au marché européen de s'adapter et d'attirer les industriels à investir. La post-approbation est aussi un moyen de gagner en connaissance sur les mécanismes des maladies rares grâce aux études d'efficacité et de sécurité imposées après l'AMM et la prise en charge. Miser sur le partage massif de données en vie réelle à l'échelle européenne réduirait les incertitudes liées aux pathologies rares et aux thérapies innovantes, et inciterait à mettre sur pied de nouvelles innovations tout en rendant le processus de développement plus efficient. Le partage des savoir-faire et du travail des entreprises de MTI ainsi que la transparence des rapports scientifiques permettront de tendre vers une prévisibilité des données attendues.

De **nouvelles dispositions** sont prévues afin de venir consolider le système de ces thérapies. L'Europe se projette déjà dans une réforme de l'accès au médicament qui devrait

être mise en place dans les années à venir, et dont les contours ont depuis peu été divulgués. La proposition de la Commission vient en réponse aux obstacles du système de santé pour les thérapies innovantes. Bien que le nouveau cadre réglementaire soit destiné à tous les médicaments, les produits de thérapie innovante sont affectés au travers de règles spécifiques. Une accélération des temps d'évaluation sont prévus grâce à des procédures simplifiées et à une structure repensée de l'EMA. La suppression des comités orphelins, pédiatriques et MTI seraient remplacés par des groupes de travail et des pools d'experts, ce qui permettra d'alléger la structure. Un meilleur accompagnement scientifique et administratif sera prévu pour aider les PME à s'adapter plus aisément aux modulations des réglementations adaptatives, et cela, des années avant la demande d'AMM. Les incitations, qui ont été vivement promues par les industriels, vont être renforcées sous la forme de protection réglementaire jusqu'à 12 ans maximum pour les thérapies dites « innovantes », qui comprennent à la fois les années de protection des données et de protection du marché, et jusqu'à 13 ans pour les médicaments traitant les maladies rares. Dans un souci de transparence et de renforcement de la position de négociation des autorités compétente lors de la négociation des prix avec les sociétés pharmaceutiques, la Commission vise à rendre publiques les informations sur toutes les aides financières directes à la recherche et au développement reçues des autorités publiques ou d'organismes financés par des fonds publics. De cette manière, les prix pourront être menés à la baisse, facilitant alors l'accès des patients aux traitements innovants. Du côté national, la France a placé les MTI au sein du plan innovation 2030 et ne cache pas ses ambitions de devenir le leader dans la production de médicaments innovants. Pour mener à bien cet objectif, des institutions ont vu le jour en 2022 : l'alliance française de la bioproduction et l'agence de l'innovation en santé. L'évolution de l'ETS d'ici à 2025 au niveau européen donne l'espoir de réduire les temps d'évaluation en France. Par ailleurs, la prise en compte de la prévention et l'utilisation des données de vie réelle permettront de mieux traiter les patients.

Finalement, la rupture entre le médicament traditionnellement commercialisé et le médicament de thérapie innovante est profonde, non seulement au niveau thérapeutique, mais encore en termes de cadre réglementaire ou de système économique. L'émergence de ces nouvelles thérapies a bouleversé les pratiques existantes en soulevant de nouveaux enjeux. Les fondations de l'écosystème européen et national français des MTI présentent des



défauts qui viennent entraver l'accès au marché et la disponibilité pour les patients. Aussi, le discernement des limites et des freins ont permis de mettre en place des leviers d'actions grâce aux investigations des experts scientifiques, économistes et juridiques. L'objectif est de persévérer dans l'attente d'un écosystème dans lequel les trois entités, industriel, régulateur et payeur, s'y retrouvent tout en plaçant au centre la santé du plus grand nombre.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bonnichon P, Fontaine M. Histoire des greffes et des transplantations d'organes A short history of graft and transplantation. In: Histoire Des Sciences Médicales 2018.
2. Griffith F. The Significance of Pneumococcal Types. *Epidemiology & Infection*. janv 1928;27(2):113-59.
3. Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types. In: Nickelsen K, éditeur. *Die Entdeckung der Doppelhelix: Die grundlegenden Arbeiten von Watson, Crick und anderen*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. p. 97-120. (Klassische Texte der Wissenschaft). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-47150-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-47150-0_2).
4. Temin HM. Mixed infection with two types of Rous sarcoma virus. *Virology*. 1 févr 1961;13(2):158-63.
5. T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA– SCID: Initial Trial Results After 4 Years Science Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.270.5235.475>
6. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2 mars 2017;376(9):848-55.
7. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 12 sept 1957;257(11):491-6.
8. Coulombel L. Reprogrammation nucléaire d'une cellule différenciée - On efface tout et on recommence. *Med Sci (Paris)*. 1 juin 2007;23(6-7):667-70.
9. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy*. 26 févr 2019;10(1):68.
10. Salle de presse. Inserm . 2019 Maladies rares : plus de 300 millions de patients dans le monde. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/maladies-rares-plus-de-300-millions-de-patients-dans-le-monde/36980/>
11. Blair HA. Valoctocogene Roxaparvovec: First Approval. *Drugs*. 1 sept 2022;82(14):1505-10.
12. Asghar AA, Khabir Y, Hashmi MR. Zynteglo: Betibeglogene autotemcel – An innovative therapy for  $\beta$ - thalassemia patients. *Ann Med Surg (Lond)*. 13 sept 2022;82:104624.
13. European Medicines Agency. CAT quarterly highlights and approved ATMPs . 2023 mai p. 4. Report No.: EMA/CAT/247792/2023.
14. Advanced Therapy Medicinal Products Market Size, Share & Trends Analysis Report By Therapy Type (CAR-T, Gene, Cell, Stem Cell Therapy), By Region (North America, Europe, APAC, ROW), And Segment Forecasts, 2021 - 2028 Disponible sur: <https://www.asdreports.com/market-research-report-581196/advanced-therapy-medicinal-products-market-size-share-trends-analysis-report>

15. Digital Journal. Marché des fournisseurs de services de médicaments de thérapie avancée (ATMP). Rapport exclusif avec analyse approfondie 2023-2030.
16. Etude 2019 sur les Médicaments de thérapie innovante (MTI) - Une place de leader européen à prendre pour la France . Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/etude-2019-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante-mti-une-place-de-leader-europeen>
17. Investir dans la France 2030 : devenir un leader de la production de thérapies innovantes . Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/investir-dans-la-france-2030-devenir-un-leader-de-la-production-de-therapies-innovantes-83050>
18. Reinhardt J, Flory E, Büttel I, Schröder C, Fricke S, Vucinic V, Cross M, Niederwieser D MSC. Applications cliniques et aspects réglementaires européens. In: Cellules stromales mésenchymateuses Biologie et applications cliniques. New York : Springer; 2013. p. 355-64.
19. Product Quality Regulation and New Drug Introductions: Some New Evidence from the 1970s on JSTOR . Disponible sur: [https://www.jstor.org/stable/1935858?casa\\_token=Lt\\_WSuG35y8AAAAA%3ALxG6O6B7GYr8B0zF0qahNRKyNQ7DHMF\\_kBe-8RsviTepihunDwnjGWHglyzGbw83eUsYpJet0RAuh6CIT1belMNF\\_Pl5vtX5qfqDgYoVctFtHXznOo](https://www.jstor.org/stable/1935858?casa_token=Lt_WSuG35y8AAAAA%3ALxG6O6B7GYr8B0zF0qahNRKyNQ7DHMF_kBe-8RsviTepihunDwnjGWHglyzGbw83eUsYpJet0RAuh6CIT1belMNF_Pl5vtX5qfqDgYoVctFtHXznOo)
20. Legendre JY, Haensler J, Rémy JS. Les vecteurs non-viraux de thérapie génique. Non-viral gene delivery systems 1996 Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/675>
21. Chabannon C, Sabatier F, Rial-Sebbag E, Calmels B, Veran J, Magalon G, et al. Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante. Med Sci (Paris). 1 mai 2014;30(5):576-83.
22. Canada H. Regulating advanced therapeutic products . 2022 Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drug-health-product-review-approval/regulating-advanced-therapeutic-products.html>
23. Branch LS. Consolidated federal laws of Canada, Food and Drugs Act . 2022 Disponible sur: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/f-27/page-3.html#h-1174034>
24. Ridgway A, Agbanyo F, Wang J, Rosu-Myles M. Regulatory Oversight of Cell and Gene Therapy Products in Canada. Adv Exp Med Biol. 2015;871:49-71.
25. Berger A, Schüle S, Flory E. Die Zertifizierung neuartiger Therapien. Bundesgesundheitsbl. 1 juill 2011;54(7):816-21.
26. Procedural advice on the certification of quality and non-clinical data for small and medium sized enterprises developing advanced therapy medicinal products.
27. Guideline-minimum-quality-non-clinical-data-certification-advanced-therapy-medicinal-products\_en.pdf . Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-minimum-quality-non-clinical-data-certification-advanced-therapy-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-minimum-quality-non-clinical-data-certification-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf)
28. Procedural advice on the certification of quality and non-clinical data for small and medium sized enterprises developing advanced therapy medicinal products.
29. Explanatory note on general fees payable to the European Medicines Agency EMA/562665/2022

30. Cat-quarterly-highlights-approved-atmps-july-20230. cat-quarterly-highlights-approved-atmps-july-2022\_en.pdf Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-july-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-july-2022_en.pdf)
31. EMA. European Medicines Agency. 2018. Scientific advice and protocol assistance. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>
32. EMA. European Medicines Agency. 2021. Innovation in medicines. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines>
33. Abou-El-Enein M, Bauer G, Reinke P, Renner M, Schneider CK. A roadmap toward clinical translation of genetically-modified stem cells for treatment of HIV. *Trends Mol Med*. nov 2014;20(11):632-42.
34. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy - PubMed . Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550819/>
35. Pearce KF, Hildebrandt M, Greinix H, Scheduling S, Koehl U, Worel N, et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy*. mars 2014;16(3):289-97.
36. Seoane-Vazquez E, Shukla V, Rodriguez-Monguio R. Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med*. mars 2019;11(3):e9992.
37. Eder C, Wild C. Technology forecast: advanced therapies in late clinical research, EMA approval or clinical application via hospital exemption. *J Mark Access Health Policy*. 2019;7(1):1600939.
38. Madeira C, Santhagunam A, Salgueiro JB, Cabral JMS. Advanced cell therapies for articular cartilage regeneration. *Trends in Biotechnology*. 1 janv 2015;33(1):35-42.
39. Cañibano-Hernández A, Sáenz del Burgo L, Espona-Noguera A, Ciriza J, Pedraz JL. Current advanced therapy cell-based medicinal products for type-1-diabetes treatment. *International Journal of Pharmaceutics*. 30 mai 2018;543(1):107-20.
40. Tomishima M, Kirkeby A. Bringing Advanced Therapies for Parkinson's Disease to the Clinic: The Scientist's Perspective. *Journal of Parkinson's Disease*. 1 janv 2021;11(s2):S135-40.
41. Mansnérus J. Encountering Challenges with the EU Regulation on Advance Therapy Medical Products. 2015;(22):426-461.
42. Gálvez P, Clares B, Hmadcha A, Ruiz A, Soria B. Development of a cell-based medicinal product: Regulatory structures in the European Union. *British medical bulletin*. 25 nov 2012;105.
43. Council Regulation (EC) No 297/95 of 10 February 1995 on fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products . avr 1, 2018. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/1995/297/2018-04-01/eng>
44. Rules for the implementation of Council Regulation (EC) No 297\_95 on fees payable to the European Medicines Agency and other measures. (297).
45. European-expert-group-on-orphan-drug-incentives-report 06/2021

46. Campbell A, Brieva T, Raviv L, Rowley J, Niss K, Brandwein H, et al. Concise Review: Process Development Considerations for Cell Therapy. *Stem Cells Translational Medicine*. 1 oct 2015;4(10):1155-63.
47. Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials.
48. Gastelurrutia P, Prat-Vidal C, Vives J, Coll R, Bayes-Genis A, Gálvez-Montón C. Transitioning From Preclinical Evidence to Advanced Therapy Medicinal Product: A Spanish Experience. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* . 2021;8.
49. Flory E, Reinhardt J. European Regulatory Tools for Advanced Therapy Medicinal Products. *Transfus Med Hemother*. déc 2013;40(6):409-12.
50. Zscharnack M, Krause C, Aust G, Thümmeler C, Peinemann F, Keller T, et al. Preclinical good laboratory practice-compliant safety study to evaluate biodistribution and tumorigenicity of a cartilage advanced therapy medicinal product (ATMP). *Journal of Translational Medicine*. 20 mai 2015;13(1):160.
51. Reyes B, Coca MI, Codinach M, López-Lucas MD, Del Mazo-Barbara A, Caminal M, et al. Assessment of biodistribution using mesenchymal stromal cells: Algorithm for study design and challenges in detection methodologies. *Cytotherapy*. sept 2017;19(9):1060-9.
52. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RPT, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated With Autologous T Cells Expressing an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor. *J Clin Oncol*. 20 févr 2015;33(6):540-9.
53. Lehmann J, Schulz RM, Sanzenbacher R. Strategische Betrachtungen zur Konzeption und Wahl von Tiermodellen bei nicht-klinischen Prüfungen von zellbasierten Therapeutika. *Bundesgesundheitsbl*. 1 nov 2015;58(11):1215-24.
54. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 7 sept 2006;355(10):1018-28.
55. Lowdell MW, Birchall M, Thrasher AJ. Use of compassionate-case ATMP in preclinical data for clinical trial applications. *The Lancet*. 23 juin 2012;379(9834):2341.
56. Erben RG, Silva-Lima B, Reischl I, Steinhoff G, Tiedemann G, Dalemans W, et al. White Paper on How to Go Forward with Cell-Based Advanced Therapies in Europe. *Tissue Engineering Part A*. 10 oct 2014;20(19-20):2549.
57. Understanding the new EU Clinical Trial Regulation. *European Pharmaceutical Review*; Disponible sur: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/168043/understanding-the-new-eu-clinical-trial-regulation-seven-things-sponsors-should-know/>
58. EMA. European Medicines Agency. 2021 Clinical Trials Information System. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system>
59. Hernandez CP. CTIS Evaluation Timelines.

60. Sharma R, Moffatt R, Negi YS, Singh SP. Gene Therapy for Acquired Tissue Damage: Scope, Quality, Non-Clinical and Clinical Guidelines of Gene Therapy Medical Products. In: Gene Delivery Systems. CRC Press; 2022.
61. Schwarze LI, Sonntag T, Wild S, Schmitz S, Uhde A, Fehse B. Automated production of CCR5-negative CD4<sup>+</sup>-T cells in a GMP-compatible, clinical scale for treatment of HIV-positive patients. *Gene Ther.* 2021;28(9):572-87.
62. Salazar-Fontana LI. A Regulatory Risk-Based Approach to ATMP/CGT Development: Integrating Scientific Challenges With Current Regulatory Expectations. *Front Med (Lausanne)*. 13 mai 2022;9:855100.
63. Friedmann T. Medical ethics. Principles for human gene therapy studies. *Science*. 24 mars 2000;287(5461):2163-5.
64. Beutler E. the cline affair. *Molecular Therapy*. 1 nov 2001;4(5):396-7.
65. Gray SJ. Timing of Gene Therapy Interventions: The Earlier, the Better. *Mol Ther.* juin 2016;24(6):1017-8.
66. Syndrome de Rett : l'espoir d'un traitement se concrétise . Disponible sur: <https://recherche.chusj.org/fr/Medias/Nouvelles/2023/Syndrome-de-Rett-l-espoir-d-un-traitement-se-con>
67. Wang X, Popplewell LL, Wagner JR, Naranjo A, Blanchard MS, Mott MR, et al. Phase 1 studies of central memory-derived CD19 CAR T-cell therapy following autologous HSCT in patients with B-cell NHL. *Blood*. 16 juin 2016;127(24):2980-90.
68. Kebriaei P, Singh H, Huls MH, Figliola MJ, Bassett R, Olivares S, et al. Phase I trials using Sleeping Beauty to generate CD19-specific CAR T cells. *J Clin Invest.* sept 2016;126(9):3363-76.
69. Structural Design of Engineered Costimulation Determines Tumor Rejection Kinetics and Persistence of CAR T Cells-Web of Science Core Collection. Disponible sur: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000362848800007?SID=EUW1ED0C8Clus2FprKCQOA0dx6XEV>
70. Greenberg B, Butler J, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Desai AS, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet*. 19 mars 2016;387(10024):1178-86.
71. Gao K, Li M, Zhong L, Su Q, Li J, Li S, et al. Empty virions in AAV8 vector preparations reduce transduction efficiency and may cause total viral particle dose-limiting side effects. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 1 janv 2014;1:9.
72. Martins JP, Santos JM, Almeida JM, Filipe MA, de Almeida MVT, Almeida SCP, et al. Towards an advanced therapy medicinal product based on mesenchymal stromal cells isolated from the umbilical cord tissue: quality and safety data. *Stem Cell Res Ther.* 17 janv 2014;5(1):9.
73. Hourd P, Ginty P, Chandra A, Williams DJ. Manufacturing models permitting roll out/scale out of clinically led autologous cell therapies: regulatory and scientific challenges for comparability. *Cytotherapy*. 1 août 2014;16(8):1033-47.

74. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*. 7 févr 2015;385(9967):517-28.
75. Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Molecular Medicine*. sept 2017;9(9):1183-97.
76. Pink Sheet . 2019 Disappointing End For MolMed’s Zalmoxis Cell Therapy In EU. Disponible sur: <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS140998/Disappointing-End-For-MolMeds-Zalmoxis-Cell-Therapy-In-EU>
77. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 26 août 2017;390(10097):849-60.
78. Berdaï D, Hotton JM, Lechat P, Barna A, Becquemont L, Bergman JF, et al. Les comparateurs (médicamenteux et non médicamenteux) pour l’autorisation de mise sur le marché, pour la santé publique, pour les payeurs et au niveau européen. *Therapies*. juill 2010;65(4):323-8.
79. Hassan A, Booth C, Brightwell A, Allwood Z, Veys P, Rao K, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood*. 25 oct 2012;120(17):3615-24.
80. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol*. janv 2015;16(1):e32-42.
81. Kleijnen S, Lipska I, Leonardo Alves T, Meijboom K, Elsada A, Vervölgyi V, et al. Relative effectiveness assessments of oncology medicines for pricing and reimbursement decisions in European countries. *Ann Oncol*. sept 2016;27(9):1768-75.
82. Iglesias-Lopez C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 10 déc 2021;23:606-18.
83. Système qualité pharmaceutique (ICH Q10) - BPF partie III . p. 18. Disponible sur: [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie\\_iii-ich\\_q10\\_fr\\_def.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf)
84. Cousin T. Impact de la réglementation sur le développement et l’accès aux médicaments de thérapie innovante. 2018;132.
85. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments de thérapie innovante - ANSM . Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-des-medicaments-de-therapie-innovante>
86. Mollanoori H, Shahraki H, Rahmati Y, Teimourian S. CRISPR/Cas9 and CAR-T cell, collaboration of two revolutionary technologies in cancer immunotherapy, an instruction for successful cancer treatment. *Hum Immunol*. déc 2018;79(12):876-82.
87. Gee AP, Durett AG. Cell sorting for therapeutic applications - points to consider. *Cytotherapy*. 2002;4(1):91-2.

88. Brunstein CG, Miller JS, McKenna DH, Hippen KL, DeFor TE, Sumstad D, et al. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect. *Blood*. 25 févr 2016;127(8):1044-51.
89. ten Ham RMT, Hoekman J, Hövels AM, Broekmans AW, Leufkens HGM, Klungel OH. Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 14 déc 2018;11:121-30.
90. Elverum K, Whitman M. Delivering cellular and gene therapies to patients: solutions for realizing the potential of the next generation of medicine. *Gene Ther*. 2020;27(12):537-44.
91. Hennessy C, Deptula M, Hester J, Issa F. Barriers to Treg therapy in Europe: From production to regulation. *Front Med (Lausanne)*. 19 janv 2023;10:1090721.
92. Smętek W, Węgrzyk J, Klama-Baryła A, Łabuś W, Kraut M, Szapski M, et al. Resource-Based View of Laboratory Management: Tissue Bank ATMP Production as a Model . *Biochemical Testing - Clinical Correlation and Diagnosis*. IntechOpen; 2019 Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/67429>
93. Morrow D, Ussi A, Migliaccio G. Addressing Pressing Needs in the Development of Advanced Therapies. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* . 2017;5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2017.00055>
94. Heathman TR, Nienow AW, McCall MJ, Coopman K, Kara B, Hewitt CJ. The translation of cell-based therapies: clinical landscape and manufacturing challenges. *Regenerative Medicine*. janv 2015;10(1):49-64.
95. Cobb M. Translating cell and gene therapies from concept to commercialisation. A commentary on a historical, ongoing journey. *JPharmSci*. 1 mai 2021;110(5):1895-9.
96. Hildebrandt M, Sethe S. Caught in the Gap: ATMP manufacture in Academia. 2012;19(1).
97. De Wilde S, Guchelaar HJ, Herberts C, Lowdell M, Hildebrandt M, Zandvliet M, et al. Development of cell therapy medicinal products by academic institutes. *Drug Discovery Today*. 1 août 2016;21(8):1206-12.
98. Pirnay JP, Vanderkelen A, De Vos D, Draye JP, Rose T, Ceulemans C, et al. Business oriented EU human cell and tissue product legislation will adversely impact Member States' health care systems. *Cell Tissue Bank*. 1 déc 2013;14(4):525-60.
99. Annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products. 2022
100. Commission Regulation (EU) 2018/781 of 29 May 2018 amending Regulation (EC) No 847/2000 as regards the definition of the concept 'similar medicinal product' (Text with EEA relevance.) . OJ L mai 29, 2018.
101. EMA.Summary-work-programme-european-medicines-agency;2007
102. EMA. European Medicines Agency. 2018 Scientific Advice Working Party. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-domains/chmp/scientific-advice-working-party>
103. Schuessler-Lenz M, Reischl I. Committee for Advanced Therapies (CAT).



- 
104. Draft guideline safety efficacy follow risk management advanced therapy medicinal products revision 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)
  105. Outzen EM. Navigating the EMA. févr 2018;16.
  106. Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 14 juin 2019;13.
  107. EMA. Prime-analysis-first-5-years-experience. 2020
  108. EMA. List-medicines-currently-prime-scheme 2023. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
  109. EMA. Prime analysis of the first-5-years-experience.2020
  110. Iglesias-Lopez C, Obach M, Vallano A, Agustí A. Comparison of regulatory pathways for the approval of advanced therapies in the European Union and the United States. *Cytotherapy*. 1 mars 2021;23(3):261-74.
  111. Eichler HG, Bedlington N, Boudes M, Bouvy JC, Broekmans AW, Cerreta F, et al. Medicines Adaptive Pathways to Patients: Why, When, and How to Engage? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;105(5):1148-55.
  112. EFPIA. What are Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs)? Disponible sur : <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/regulations-safety-supply/mapps/>
  113. EMA. Final report on the adaptive pathways pilot. July 2016
  114. Davis C, Lexchin J, Jefferson T, Gøtzsche P, McKee M. « Adaptive pathways » to drug authorisation: adapting to industry? *BMJ*. 16 août 2016;354: i4437.
  115. Syrett K. Regulation, innovation and disruption: the European Medicines Agency and adaptive licensing of pharmaceuticals. *Law, Innovation and Technology*. 2 juill 2020;12(2):259-83.
  116. De Grandis G, Brass I, Farid SS. Is regulatory innovation fit for purpose? A case study of adaptive regulation for advanced biotherapeutics. *Regulation & Governance*. 2016
  117. Ermisch M, Bucsics A, Vella Bonanno P, Arickx F, Bybau A, Bochenek T, et al. Payers' Views of the Changes Arising through the Possible Adoption of Adaptive Pathways. *Frontiers in Pharmacology*. 2016.
  118. De I, Gagnon MA. Pourquoi les médicaments sont-ils si chers ? La dérive d'un modèle d'affaires. *Pilule d'Or Prescrire* 2015.
  119. "Adaptive Licensing" or "Adaptive Pathways": Deregulation Under the Guise of Earlier Access - Health Action International Joint briefing paper 2015.
  120. Hofer MP, Jakobsson C, Zafiropoulos N, Vamvakas S, Vetter T, Regnstrom J, et al. Regulatory

- watch: Impact of scientific advice from the European Medicines Agency. *Nat Rev Drug Discov.* mai 2015;14(5):302-3.
121. Van Wilder P. Advanced Therapy Medicinal Products and Exemptions to the Regulation 1394/2007: How Confident Can We be? An Exploratory Analysis. *Front Pharmacol.* 14 févr 2012; 3:12.
  122. de Wilde S, Veltrop-Duits L, Hoozemans-Strik M, Ras T, Blom-Veenman J, Guchelaar HJ, et al. Hurdles in clinical implementation of academic advanced therapy medicinal products: A national evaluation. *Cytotherapy.* 1 juin 2016;18(6):797-805.
  123. Coppens DGM, Hoekman J, De Bruin ML, Slaper-Cortenbach ICM, Leufkens HGM, Meij P, et al. Advanced therapy medicinal product manufacturing under the hospital exemption and other exemption pathways in seven European Union countries. *Cytotherapy.* 1 oct 2020;22(10):592-600.
  124. Smith J. To avoid stagnation, the EU must refine its ATMP regulation. *Labiotech.eu.* 2022. Disponible sur : <https://www.labiotech.eu/in-depth/atmp-eu-regulation/>
  125. European biopharmaceutical enterprises. EBE position paper on the Hospital Exemption. 2013.
  126. EMA. European Medicines Agency. Good manufacturing practice.2018.
  127. Cuende N, Boniface C, Bravery C, Forte M, Giordano R, Hildebrandt M, et al. The puzzling situation of hospital exemption for advanced therapy medicinal products in Europe and stakeholders' concerns. *Cytotherapy.* 1 déc 2014;16(12):1597-600.
  128. UK Gouv. Guidance on the UK's arrangements under the hospital exemption scheme. May 2011. p10.
  129. European Academies Science Advisory Council, Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, FEAM, éditeurs. Challenges and potential in regenerative medicine: a joint report from EASAC and FEAM. Halle (Saale): EASAC Secretariat, Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina - German National Academy of Sciences; 2020. 30 p. (EASAC policy report).
  130. ARM. Recommendations for the use of Hospital Exemption. 2020. p9. Disponible sur : <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2020/10/ARM-position-on-HE-final-Oct-2020.pdf>
  131. Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. *IRDR.* 2016;5(4):244-54.
  132. Horizon-Europe. Strengthening the European translational research ecosystem for advanced therapy medicinal products (ATMPs) for rare diseases. 2022. Disponible sur : <https://www.horizon-europe.gouv.fr/strengthening-european-translational-research-ecosystem-advanced-therapy-medicinal-products-atmps>
  133. Fritsche E, Elsallab M, Schaden M, Hey S, Abou-el-Enein M. Post-marketing safety and efficacy surveillance of cell and gene therapies in the EU: A critical review. *Cell and Gene Therapy Insights.* 15 nov 2019;5.
  134. Writer GS. GEN - Revue de presse. Genetic Engineering and Biotechnology News. UniQure Says It Will Not Pursue EC Marketing Renewal for Glybera Gene Therapy. 2017.

- 
135. Schacker M. Risk Management Plans for ATMPs. Excellence B. Biopharma Excellence. 2021.
  136. Gedeberg R, Cline C, Zethelius B, Salmonson T. Pragmatic clinical trials in the context of regulation of medicines. *Ups J Med Sci.* janv 2019;124(1):37-41.
  137. Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, et al. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health technology assessment.* 1 mar 2017;1-204.
  138. Drummond MF, Neumann PJ, Sullivan SD, Fricke FU, Tunis S, Dabbous O, et al. Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy. *Value in Health.* 1 juin 2019;22(6):661-8.
  139. Ronco V, Dilecce M, Lanati E, Canonico PL, Jommi C. Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations? *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice.* 19 mars 2021;14(1):30.
  140. Theidel U, von der Schulenburg JMG. Benefit assessment in Germany: implications for price discounts. *Health Economics Review.* 2 août 2016;6(1):33.
  141. Region Västerbotten. White Paper. Together for Access to Advanced Therapies and New Innovative Medicines for Patients with Rare and Severe Diseases in Sweden. 2021.p16
  142. Cowles E, Marsden G, Cole A, Devlin N. A Review of NICE Methods and Processes Across Health Technology Assessment Programmes: Why the Differences and What is the Impact? *Appl Health Econ Health Policy.* août 2017;15(4):469-77.
  143. Chakraverty A. Bluebird Bio Withdrawal Raises Gene Therapy Doubts in Europe. *Labiotech.eu.* 2021. Disponible sur : <https://www.labiotech.eu/trends-news/bluebird-bio-gene-therapy-zynteglo/>
  144. Grimm SE, Strong M, Brennan A, Wailoo AJ. The HTA Risk Analysis Chart: Visualising the Need for and Potential Value of Managed Entry Agreements in Health Technology Assessment. *PharmacoEconomics.* 1 déc 2017;35(12):1287-96.
  145. A Vreman R, F Broekhoff T, GM Leufkens H, K Mantel-Teeuwisse A, G Goettsch W. Application of Managed Entry Agreements for Innovative Therapies in Different Settings and Combinations: A Feasibility Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* nov 2020;17(22):8309.
  146. Dabbous M, Chachoua L, Caban A, Toumi M. Managed Entry Agreements: Policy Analysis from the European Perspective. *Value in Health.* 1 avr 2020;23(4):425-33.
  147. Silva DN, Chrobok M, Ahlén G, Blomberg P, Sällberg M, Pasetto A. ATMP development and pre-GMP environment in academia: a safety net for early cell and gene therapy development and manufacturing. *ImmunoOncol Technol.* 6 oct 2022; 16:100099.
  148. OHE. Gene Therapy: Understanding the Science, Assessing the Evidence, and Paying for Value. Disponible sur : <https://www.ohe.org/publications/gene-therapy-understanding-science-assessing-evidence-and-paying-value/>
  149. Culyer AJ. *The Dictionary of Health Economics, Third Edition.* Edward Elgar Publishing; 2014. 745 p.

150. Jørgensen J, Kefalas P. Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's net budget impact test. *Journal of Market Access & Health Policy*. 2017;5(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5560408/>
151. Alliance for Regenerative Medicine. Getting Ready for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe. 2019. p 44.
152. Alliance for Regenerative Medicine. Regenerative Medicine: Disrupting the Status Quo. Disponible sur: <https://alliancerm.org/sector-report/2021-annual-report/>
153. Ylä-Herttuala S. Endgame: glybera finally recommended for approval as the first gene therapy drug in the European union. *Mol Ther*. oct 2012 ;20(10):1831-2.
154. Comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante. Compte rendu de la séance du 22 janvier 2021. 2021.
155. ANSM. Etat des lieux de la fabrication des médicaments de thérapie innovante (MTI) par les établissements publics. 2019.
156. ANSM. Guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments de thérapie innovante. 2019.
157. CNIL. Communiqué de presse. Recherches dans le domaine de la santé : la CNIL adopte de nouvelles mesures de simplification. 2018.
158. Haute Autorité de Santé. Communiqué de presse. Permettre un accès sécurisé et accéléré aux innovations médicamenteuses : la HAS reste mobilisée pour les patients. 2023.
159. ANSM. Référentiel des spécialités en accès dérogatoire. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/referentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire>
160. Haute Autorité de Santé Décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relative à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits de santé revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III.
161. Nouguez É, Benoît C. Gouverner (par) les prix. La fixation des prix des médicaments remboursés en France. *Revue française de sociologie*. 2017 ;58(3):399-424.
162. Bergua L, Cartier T, Celant N, Pichetti S, Sermet C, Sorasith C. How to Explain Price Gaps between Me-too Drugs ? A 2001-2009 Panel-data Analysis. *Questions d'économie de la santé*. 1 juill 2012 ;1-6.
163. CEPS et Leem. Accord cadre entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament. 2021 mars p. 38. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_21-24\\_signe.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf)
164. Vie Publique ; Revue de presse. Les données de vie réelle enjeu majeur pour la qualité des soins |. 2017
165. Abassi F. Enquête sur le circuit des CarT-cells en France et estimation du coût moyen de la prise en charge du patient traité par ces médicaments de thérapie innovante au CHU de Clermont-Ferrand.

- 
166. Smith J. To avoid stagnation, the EU must refine its ATMP regulation. Labiotech.eu. 2022. Disponible sur : <https://www.labiotech.eu/in-depth/atmp-eu-regulation/>
167. La France et les médicaments de thérapie innovante (MTI). Disponible sur : <https://www.leem.org/publication/la-france-et-les-medicaments-de-therapie-innovante-mti>
168. Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Exp Hematol Oncol*. 29 nov 2012; 1:36.
169. CAR T Cells and Other Cellular Therapies for Multiple Myeloma: 2018 Update | American Society of Clinical Oncology Educational Book. Disponible sur : [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK\\_200889](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_200889)
170. Belin C, Devic P, Ayrignac X, Dos Santos A, Paix A, Sirven-Villaros L, et al. Description of neurotoxicity in a series of patients treated with CAR T-cell therapy. *Sci Rep*. 4 nov 2020 ;10(1):18997.
171. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
172. Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *The Journal of Immunology*. 15 août 2015;195(4):1341-9.
173. Liu BL, Robinson M, Han ZQ, Branston RH, English C, Reay P, et al. ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties. *Gene Ther*. févr 2003 ;10(4):292-303.
174. Senzer NN, Kaufman HL, Amatruda T, Nemunaitis M, Reid T, Daniels G, et al. Phase II Clinical Trial of a Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor–Encoding, Second-Generation Oncolytic Herpesvirus in Patients with Unresectable Metastatic Melanoma. *JCO*. déc 2009;27(34):5763-71.
175. Aslesh T, Yokota T. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Cells*. 26 janv 2022;11(3):417.
176. Day JW, Chiriboga CA, Crawford TO, Darras BT, Finkel RS, Connolly AM, et al. AVXS-101 Gene-Replacement Therapy (GRT) for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Pivotal Phase 3 Study (STR1VE) Update (P1.6-058). *Neurology*. 9 avr 2019;92(15 Supplement).
177. Hwu WL, Muramatsu S ichi, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, et al. Gene Therapy for Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency. *Science Translational Medicine*. 16 mai 2012 ;4(134) :134ra61-134ra61.
178. Rossignoli G, Krämer K, Lugarà E, Alrashidi H, Pope S, De La Fuente Barrigon C, et al. Aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency: a patient-derived neuronal model for precision therapies. *Brain*. 1 août 2021;144(8):2443-56.
179. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 17 mars 2022;386(11):1013-25.

- 
180. X-Linked Thrombophilia with a Mutant Factor IX (Factor IX Padua) | NEJM. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0904377>
181. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *N Engl J Med*. 23 févr 2023;388(8):706-18.
182. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C, et al. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Frontiers in Medicine*. 2020
183. Gavazzi F, Adang L, Waldman A, Jan AK, Liu G, Lorch SA, et al. Reliability of the Telemedicine Application of the Gross Motor Function Measure-88 in Patients with Leukodystrophy. *Pediatr Neurol*. déc 2021; 125:34-9.
184. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet*. 3 nov 2012;380(9853):1590-605
185. De la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herrerías JM, González FX, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis*. 1 mars 2013;28(3):313-23.
186. Martinez OM, Krams SM. The Immune Response to Epstein Barr Virus and Implications for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *Transplantation*. sept 2017 ;101(9):2009-16.
187. Gatinel D, Hoang-Xuan T. Le déficit en cellules souches limbiques. Déficit en cell souches limbiques. 2000;23(7):718-28.
188. Wylegala E, Dobrowolski D, Tarnawska D, Janiszewska D, Gabryel B, Malecki A, Siekiera U. Limbal stem cells transplantation in the reconstruction of the ocular surface: 6 years experience. *Eur J Ophthalmol*. 2008 Nov-Dec ;18(6):886-90
189. Revue de presse. APM News. Sanofi investit 15 millions d'euros dans la fabrication de thérapies géniques à Lyon .2020.
190. Milazzo G, Bellagamba G, De Luca M. Holoclar: First of its kind in more ways than one. *Cell and Gene Therapy Insights*. Bioinsights. 2016;183-197.
191. Bolislis WR, de Lucia ML, Dolz F, Mo R, Nagaoka M, Rodriguez H, et al. Regulatory Agilities in the Time of COVID-19: Overview, Trends, and Opportunities. *Clin Ther*. janv 2021 ;43(1):124-39.
192. Canada S du C du T du. Charte des Nations agiles. 2020. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/gouvernement/systeme/lois/developpement-amelioration-reglementation-federale/modernisation-reglementation/charte-nations-agiles.html>
193. Smith J. To avoid stagnation, the EU must refine its ATMP regulation. *Labiotech.eu*. 2022. Disponible sur : <https://www.labiotech.eu/in-depth/atmp-eu-regulation/>
194. Kirkland M. The precautionary principle: a double-edged sword? *Cell Tissue Bank*. 1 août 2010 ;11(3):217-24.
195. De Grove-Valdeyron, Nathalie. « Santé publique », Claude Blumann éd., *Annuaire de droit de l'Union européenne*. 2021. Éditions Panthéon-Assas, 2021, pp. 571-592.

196. Mahalatchimy A, Grove-Valdeyron N de. Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante : quel avenir pour la réglementation européenne? *Journal International de Bioéthique*. 2018 ;29(2):35.
197. Guido Rasi. *Nat Rev Drug Discov*. mars 2012 ;11(3):182-182.
198. BioPharma Dive. Revue de presse. Bluebird, winding down in Europe, withdraws another rare disease gene therapy. 2021.
199. Avramescu A, Allmendinger R, López-Ibáñez M. Managing Manufacturing and Delivery of Personalised Medicine: Current and Future Models. arXiv; 2021. Disponible sur : <http://arxiv.org/abs/2105.12699>
200. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Schielen PJCI. Dépistage néonatal en Europe - Évolution au cours de la dernière décennie et analyse de la situation actuelle par la Société internationale de dépistage néonatal. *Med Sci (Paris)*. 1 mai 2021;37(5):441-56.
201. Chambers J, Silver MC, Lin PJ, Cohen JT, Paramore C, Baumann S, et al. PMU77 cell and gene therapies are associated with substantially larger quality-adjusted life year gains than conventional drugs and biologics. *Value in Health*. 1 mai 2019;22: S263.
202. Public eye. Revue de presse. Novartis drops the Kymriah patent that was opposed by Public Eye. 2019.
203. Juillard-Condat B, Taboulet F. La question de la transparence des prix des médicaments innovants : de la médiatisation à l'internationalisation. In : *De la démocratie sanitaire à la démocratie en santé*. LEH. vol.2. 2019 : 119-147.
204. OMS. Soixante-douzième Assemblée mondiale de la Santé. 2019. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/about/accountability/governance/world-health-assembly/seventy-second-world-health-assembly>

## ANNEXES



Annexe 1: Données temporelles des MTI ayant obtenu une AMM.

Nom du produit	PRIME	Date de désignation PRIME (DP)	Date de soumission de l'AMM (DSA)	Médicament orphelin	Date de désignation de médicament orphelin (DO)	Date d'octroi de l'AMM (DOA)	Durée entre DSA et DOA (mois)	Durée DO et DSA (mois)
Chondroelect	Non	Non	01/06/2007	Non		05/10/2009	28,6	
Glybera	Non	Non	23/12/2009	Oui	08/03/2004	25/10/2012	34,6	70,5
MACI	Non	Non	01/09/2011	Non		27/06/2013	22,2	
Provence	Non	Non	30/12/2011	Non		06/09/2013	20,5	
Holoclax	Non	Non	06/03/2013	Oui	07/08/2008	17/02/2015	23,8	55,7
Imlygic	Non	Non	28/08/2014	Non		16/12/2015	15,8	
Strimvelis	Non	Non	01/05/2015	Oui	26/08/2005	26/05/2016	13,0	117,8
Zalmoxis	Non	Non	05/03/2014	Oui	20/10/2003	18/08/2016	29,9	126,3
Spherox	Non	Non	03/12/2012	Non		10/07/2017	56,0	
Alofisel	Non	Non	02/03/2016	Oui	08/10/2009	23/05/2018	27,1	77,9
Kymriah	Oui	23/06/2016	02/11/2017	Oui	29/04/2014	22/08/2018	9,8	42,8
Yescarta	Oui	26/05/2016	29/07/2017	Oui	16/12/2014	23/08/2018	13,0	31,9
Luxturna	Non	Non	29/07/2017	Oui	02/04/2012	22/11/2018	16,0	64,8
Zynteglo	Oui	15/09/2016	21/08/2018	Oui	24/01/2013	29/05/2019	9,4	67,8
Zolgensma	Oui	26/01/2017	09/10/2018	Oui	19/06/2015	18/05/2020	19,6	40,3
Tecartus	Oui	01/06/2018	09/01/2020	Oui	13/11/2019	14/12/2020	11,3	1,9
Libmeldy	Non	Non	08/11/2019	Oui	13/04/2007	17/12/2020	13,5	153,1
Skysona	Oui	26/07/2018	10/09/2020	Oui	06/06/2012	16/07/2021	10,3	100,6
Abecma	Oui	10/11/2017	30/04/2020	Oui	20/04/2017	18/08/2021	15,8	36,9
Breyanzi	Oui	15/12/2016	29/06/2020	Non	17/07/2017	04/04/2022	21,5	35,9
Carvykti	Oui	28/03/2019	29/04/2021	Oui	28/02/2020	25/05/2022	13,0	14,2

<i>Nom du produit</i>	<i>PRIME</i>	<i>Date de désignation PRIME (DP)</i>	<i>Date de soumission de l'AMM (DSA)</i>	<i>Médicament orphelin</i>	<i>Date de désignation de médicament orphelin (DO)</i>	<i>Date d'octroi de l'AMM (DOA)</i>	<i>Durée entre DSA et DOA (mois)</i>	<i>Durée DO et DSA (mois)</i>
<i>Upstaza</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>12/01/2022</i>	<i>Oui</i>	<i>18/11/2016</i>	<i>18/07/2022</i>	<i>6,2</i>	<i>62,7</i>
<i>Roctavian</i>	<i>Non</i>	<i>Non</i>	<i>25/06/2021</i>	<i>Oui</i>	<i>26/03/2016</i>	<i>24/08/2022</i>	<i>14,2</i>	<i>63,9</i>
<i>Ebvallo</i>	<i>Oui</i>	<i>13/10/2016</i>	<i>05/11/2021</i>	<i>Oui</i>	<i>21/03/2016</i>	<i>16/12/2022</i>	<i>13,5</i>	<i>68,5</i>
<i>Hemgenix</i>	<i>Oui</i>	<i>21/03/2017</i>	<i>07/03/2022</i>	<i>Oui</i>	<i>21/03/2018</i>	<i>20/02/2023</i>	<i>11,7</i>	<i>48,2</i>

Annexe 2: Caractéristiques pharmacologiques des MTI dont l'AMM n'est plus valide.

Nom commercial	Substance active	Voie d'administration	Type de produit	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Médicaments de thérapie génique</b>						
<b>Glybera</b>	alipogène tiparvovec	Voie intramusculaire	Vecteur à base de virus modifié avec le variant du gène de la lipoprotéine lipase	Traitement du déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et de crises de pancréatite sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides	<u>Neurologiques</u> : céphalée, sensation de brûlure, fourmillements <u>Musculosquelettiques</u> : douleur dans les extrémités, arthrite, gêne dans les membres <u>Généraux</u> : fatigue, hyperthermie <u>Immunogénicité</u>	Hypersensibilité Déficit immunitaire. Patients présentant un risque accru d'hémorragie et une affection musculaire Antiplaquettaires et autres médicaments anticoagulants Utilisation de contraceptifs oraux
<b>Strimvelis</b>	Vecteur rétroviral GSK3336223	Voie intraveineuse	Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules CD34+ transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'adénosine désaminase (ADA)	Déficit immunitaire combiné dû à un déficit en ADA, lorsqu'il n'y a pas de donneur Intrafamilial de cellules souches compatibles HLA disponible	<u>Hématologiques</u> : anémie, neutropénie <u>Endocriniennes</u> : hypothyroïdie, thyroïdite auto-immune <u>Vasculaires</u> : hypertension <u>Respiratoires</u> : asthme, rhinite allergique <u>Cutanés</u> : dermatite atopique, eczéma <u>Autres</u> : fièvre, augmentations des transaminases	Hypersensibilité Antécédents ou présence d'une leucémie ou une myélodysplasie Antécédents de traitement par thérapie génique Test sérologique positif pour le VIH ou autre agent infectieux transmissible

<i>Nom commercial</i>	<i>Substance active</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Indications</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
<b>Zynteglo</b>	betibeglogene autotemcel	Voie intraveineuse	Population enrichie en cellules CD34+ autologues contenant des cellules souches hématopoïétiques transduites avec le vecteur lentiviral lentiglobine BB305 codant pour le gène bêta-A-T87Q-globine	Traitement de la $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype $\beta^0/\beta^0$ , éligibles à une greffe de CSH, mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible	<u>Attribués à la mobilisation et à l'aphérèse</u> : hypocalcémie thrombocytopénie, neutropénie fébrile, neuropathie sensorielle périphérique, maux de tête, nausées, douleurs osseuses <u>Attribués au conditionnement myéloablatif</u> : troubles gastrointestinaux (NV, stomatite, diarrhées, saignement gingival), insomnie, céphalées, épistaxis, pharyngite, maladie veino-occlusive hépatique, alopecie, prurit, hyperpigmentation, hémorragie vaginale, pyrexie, fatigue, perte d'appétit <u>Attribués à Zynteglo</u> : douleurs abdominales, thrombocytopénie, leucopénie, bouffées vasomotrices, dyspnée, douleur thoracique d'origine non cardiaque, douleur dans les extrémités	Hypersensibilité Grossesse et allaitement Antécédents de thérapie génique par CSH Autres contre-indications aux agents de mobilisation et de conditionnement myéloablatif

<i>Nom commercial</i>	<i>Substance active</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Type de produit</i>	<i>Indications</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Contre-indications</i>
<b>Skysona</b>	éivaldogène autotemcel	Voie intraveineuse	Population génétiquement modifiée de cellules autologues enrichie en cellules CD34+ qui contient des CSH transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral (VLV) codant l'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) du gène ABCD1 pour la protéine de l'adrénoleucodystrophie (adrenoleukodystrophy protein, ALDP) humaine.	Traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale débutante chez les patients âgés de moins de 18 ans présentant une mutation du gène ABCD1 et n'ayant pas de donneur de CSH apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible	<u>Attribués à la mobilisation et à l'aphérèse</u> : hypokaliémie, anémie, thrombopénie <u>Attribués au conditionnement</u> : neutropénie fébrile, neutropénie, thrombocytopénie, anémie, leucopénie, lymphopénie, hypokaliémie, hypomagnésémie, perte d'appétit, hypophosphatémie, hypertension, épistaxis, stomatite, NV, alopecie, hyperpigmentation de la peau, pyrexie, élévation des enzymes hépatiques <u>Attribués à Skysona</u> : cystite virale, pancytopenie, vomissements	Hypersensibilité Autres contre-indications aux agents de mobilisation et de conditionnement myéloablatif

Nom commercial	Substance active	Voie d'administration	Type de produit	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Médicaments de thérapie cellulaire</b>						
<b>Provence</b>	sipuleucel-T	Voie intraveineuse	Lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés avec un vecteur rétroviral codant une forme tronquée du récepteur du facteur de croissance nerveuse a faible affinité humaine ( $\Delta$ LNGFR) et la thymidine kinase du virus herpès simplex	Traitement du cancer de la prostate métastatique (non viscéral) résistant à la castration, asymptomatique ou très peu symptomatique lorsque la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée	<u>Hématologiques</u> : anémie, thrombocytémie, éosinophilie <u>Neurotoxicité</u> : céphalées, paresthésies, hypoesthésie, vertiges, AVC, AIT, syncope, tremblements, compression de la moelle épinière <u>Cardiovasculaires</u> : fibrillation atriale, infarctus du myocarde, troubles tensionnels <u>Respiratoires</u> : hypoxie, dyspnée, respiration sifflante <u>Cutanés</u> : éruption cutanée, hyperhidrose, prurit, urticaire <u>Musculosquelettiques</u> : arthralgie, myalgie <u>Autres</u> : bactériémie, troubles gastro-intestinaux, asthénie, pyrexie, frissons, intoxication par le citrate	Hypersensibilité

Nom commercial	Substance active	Voie d'administration	Type de produit	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Zalmoxis</b>	Lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés avec un vecteur rétroviral codant une forme tronquée du récepteur du facteur de croissance nerveuse à faible affinité humain ( $\Delta$ LNGFR) et la thymidine kinase du virus herpès simplex I (HSV-TK Mut2)	Voie intraveineuse	Cellules stromales mésenchymateuses allogéniques dérivées du tissu adipeux amplifiées <i>ex vivo</i> .	Traitement adjuvant lors de greffe de CSH haploidentiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque	<u>Hématologiques</u> : neutropénie fébrile, thrombopénie, anémie <u>Immunologiques</u> : GVH aigue et chronique <u>Cancérogène</u> : trouble lymphoprolifératif post-transplantation, <u>Hépatobiliaire</u> : insuffisance hépatique <u>Autres</u> : pyrexie, bronchite	Hypersensibilité Reconstitution immunitaire définie par un taux de lymphocytes T circulants $\geq 100$ par $\mu$ l le jour de perfusion prévu après la greffe de CSH haploidentique GVH nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique
<b>Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire</b>						
<b>Chondroselect</b>	Cellules de cartilage autologues viables caractérisées, amplifiées <i>ex vivo</i> exprimant des protéines marqueurs spécifiques	Implantation par chirurgie	Chondrocytes humains autologues amplifiés <i>ex vivo</i> sur une membrane biologique	Traitement chez l'adulte dans la réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques (grade III ou IV de l'ICRS) des condyles fémoraux du genou.	<u>Articulaires</u> : arthralgie, épanchement articulaire, gonflement articulaire <u>Cancérogènes</u> : Dé-différentiation et de prolifération tumorale des chondrocytes implantés	Hypersensibilité à l'un des excipients ou au sérum bovin. Arthrose sévère du genou. Cartilage de conjugaison épiphysaire fémoral n'étant pas complètement fermé.

Nom commercial	Substance active	Voie d'administration	Type de produit	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
<b>Combiné de thérapie innovante</b>						
<b>MACI</b>	Chondrocytes autologues cultivés, caractérisés, appliqués sur une matrice.	Implantation	Cellules dendritique CD54 autologues activées par la protéine recombinante phosphatase acide prostatique	Réparation des lésions symptomatiques du cartilage du genou de grade III et IV sur l'échelle modifiée d'Outerbridge <sup>104</sup> , d'une surface de 3 à 20 cm <sup>2</sup> , chez des patients adultes dont le squelette est mature.	<u>Attribués MACI</u> : hypertrophie symptomatique de MACI, décollement de MACI (complet ou partiel) entraînant éventuellement l'apparition de fragments libres dans l'articulation ou un échec de l'implantation <u>Attribués aux complications peropératoires afférentes à l'intervention chirurgicale pratiquée sur le genou</u> : hémarthrose, arthrofibrose, inflammation localisée du site chirurgical, infection localisée du site chirurgical, événements thrombo-emboliques	Hypersensibilité à l'un des excipients ou aux produits d'origine porcine ou à tout composant résiduel issu de la fabrication de MACI, y compris le sérum bovin, et à la gentamicine Arthrose sévère du genou Arthrite inflammatoire, maladie articulaire inflammatoire ou trouble congénital de la coagulation non corrigée Patients dont la plaque de croissance épiphysaire fémorale n'est pas complètement fermée

NV : nausées et vomissements ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; AVC : Accident cérébrovasculaire ; AIT : Accident ischémique transitoire ; GVH : maladie greffon contre hôte ; GGT : gamma-glutamyl transférase ; PAL : phosphatase alcaline ; CRP : protéine C réactive ; LDH : lactate déshydrogénase

<sup>104</sup> Le classement modifié d'Outerbridge de la chondromalacie est divisé en quatre grades par IRM, utilisant généralement des séquences de densité de protons saturés en graisse. Ce système de cotation a été conçu à l'origine pour l'arthroscopie, initialement pour l'évaluation des chondromalacies rotuliennes, puis modifié et étendu à toutes les surfaces chondrales



### **Médicaments de thérapie innovante : état des lieux en 2023**

**RESUME :** Les récents progrès des biotechnologies cellulaires et moléculaires ont permis la mise sur le marché des thérapies innovantes - thérapie génique, cellulaire somatique et ingénierie tissulaire -, qui offrent des traitements inespérés pour certaines maladies où les médicaments à base de petites molécules sont inadéquats. Le caractère biologique de ces produits, leurs spécificités techniques et leur nouveauté les rendent inadaptés au cadre réglementaire classique et ont justifié la rédaction d'un règlement européen *ad hoc* en 2007. Celui-ci vise à promouvoir le développement des thérapies innovantes au travers de mesures incitatives tout en assurant la sécurité des patients face aux risques imprévisibles de ces biothérapies. La croissance de cet arsenal thérapeutique est moins nette en Europe qu'en l'Amérique du Nord et en Asie. Une réforme de la réglementation européenne et des programmes de coopération s'avère prioritaire pour promouvoir l'accès au marché de médicaments de qualité, sûrs et efficaces, puis permettre au patient d'être traité au plus vite.

---

### **Advanced therapy medicinal products: state of play in 2023**

**ABSTRACT:** Recent advances in cellular and molecular biotechnologies have led to the marketing of innovative therapies - gene therapy, somatic cell therapy and tissue engineering - offering unhoped-for treatments for some diseases where small-molecule drugs are inadequate. The biological nature of these products, their specific technical features and their originality make them unsuitable for the traditional regulatory framework and justified the drafting of an *ad hoc* European regulation in 2007. The aim of this regulation is to support the development of innovative therapies through incentives, while guaranteeing patient safety in the face of the unforeseeable risks associated with these biological therapies. The growth of this therapeutic arsenal is less marked in Europe than in North America or Asia. Reforming European regulations and cooperation programs is a priority to promote market access for safe, effective, quality medicines, and to enable patients to be treated without delay.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Pharmacie

---

**Mots-clés :** Médicaments de thérapie innovante, accès au marché, réglementation, autorisation de mise sur le marché.

---

**Key words :** Advanced therapy medicinal products, market access, regulation, marketing authorization.

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :** Faculté des Sciences Pharmaceutique, Université Paul-Sabatier, 35 chemin des Maraichers 31400 Toulouse

---

**Directeur de thèse :** Professeur Florence Taboulet

---