

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 03 mars 2017
Par Mademoiselle Delphine DUBLY

Les médicaments de thérapie génique :
étude de la réglementation, des essais cliniques à la mise sur le marché en France

Membres du jury :

Président : Madame Anne-Catherine PERROY, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur : Monsieur André TARTAR, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre extérieur : Madame Elisabeth BOURG, Responsable Affaires Réglementaires, Enregistrement européen, Laboratoires Novartis Pharmaceuticals



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Iona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique

Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Madame Elisabeth Bourg, de m'avoir accompagnée dans la rédaction de cette thèse. Merci d'avoir été une excellente maitre de stage dans la dernière ligne droite de mes études et merci pour ton écoute formidable, ainsi que pour tous tes conseils depuis plus d'un an et demi ;

A Madame Anne-Catherine Perroy, d'être présidente de mon jury de thèse et de m'avoir fait découvrir et aimer les Affaires Réglementaires. Merci pour vos conseils précieux lors de la rédaction de cette thèse ;

A Monsieur Tartar, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour tous ses enseignements en filière industrie ;

A mes collègues de l'industrie pharmaceutique, que j'ai eu la chance de connaître lors de mon stage à l'ANSM et de mes premiers postes chez Novartis et Alcon, qui ont toujours été pour moi des modèles de réussite ;

Aux enseignants du Master d'Affaires Réglementaires européennes et internationales de Lille, ainsi qu'à l'ensemble des professeurs de la faculté, pour tous les enseignements de la P1 à la dernière année, qui m'ont enrichie de connaissances ;

A Madame Béatrice Houriez et à Madame Florence Baurain, qui m'ont fait découvrir la pharmacie (avec mon tout premier stage en officine à l'âge de 15 ans !). Merci de m'avoir fait partager la passion de votre métier lors de mes stages officinaux ;

A mes parents, pour tout l'amour et la gentillesse qu'ils m'ont apportés pendant ces six années de faculté passées « à la maison ». Merci maman de m'avoir parlé de cette vocation, comme d'habitude tu ne t'étais pas trompée !

A mes frères et sœurs, à mon parrain et à ma marraine, ainsi qu'à toute ma famille, qui se sont toujours intéressés à mes études et à mon métier ;

A tous mes amis, rencontrés à Lille durant mon enfance, ou plus tard à Paris. Un merci particulier à mes amis de pharmacie et de Master pour ces années de folie et ces bons moments passés ensemble, sur les bancs de la faculté et ailleurs... et qui continuent !

A mes proches qui ne sont plus là mais qui seraient sûrement heureux et fiers et à qui je pense très fort ;

Enfin, tout simplement merci à tous ceux qui m'ont soutenue et encouragée à exercer cette belle profession.

Table des matières

Remerciements	8
Table des matières.....	10
Table des abréviations	14
Table des figures.....	16
Introduction	18
I. Les médicaments de thérapie génique	19
A. La découverte de la génétique et l'origine des maladies génétiques.....	19
a. L'historique de la découverte de la génétique	19
b. L'origine des maladies génétiques	25
1. Les maladies génétiques : des pathologies rares et orphelines	25
2. La transmission et la manifestation clinique des maladies génétiques.....	27
B. Les traitements par thérapie génique.....	29
a. La mise en place du concept de thérapie génique.....	29
b. Les techniques de traitement par thérapie génique	32
1. L'objectif thérapeutique du « gène-médicament »	32
2. Le traitement par thérapie génique <i>ex vivo</i>	35
3. Le traitement par thérapie génique <i>in vivo</i>	36
4. La technique CRISPR-Cas9 : thérapie génique de demain ?	38
c. Le statut spécifique d'organisme génétiquement modifié	41
C. La réglementation encadrant les médicaments de thérapie génique.....	43
a. Le cadre réglementaire des médicaments de thérapie innovante	43
b. La détermination du statut et la classification du médicament	48
1. Le statut de médicament de thérapie innovante	48
2. La classification réglementaire en médicament de thérapie génique	50
II. Les essais cliniques de thérapie génique.....	55
A. La mise en place et le déroulement des essais cliniques en France	55
a. Les acteurs de la recherche clinique	55
1. Les exigences de mise en place d'un essai clinique.....	55
2. Les acteurs de la recherche : promoteur et investigateur	57
3. L'exemple d'un acteur en thérapie génique : l'AFM-Téléthon	58

b.	Le cadre réglementaire européen autour des essais cliniques	61
c.	L'application de la réglementation sur les essais cliniques en France	63
B.	La réglementation spécifique des essais cliniques de thérapie génique comportant des organismes génétiquement modifiés	66
a.	La délivrance de l'agrément d'utilisation de l'OGM	67
1.	La demande auprès du Ministère chargé de la recherche	67
2.	L'évaluation de l'OGM par le Haut Conseil des Biotechnologies.....	69
b.	L'application aux essais cliniques de médicaments de thérapie génique comportant des OGM	73
1.	Les avis de classement et de confinement de l'OGM	73
2.	L'agrément des sites hospitaliers pour la manipulation de l'OGM.....	77
c.	L'autorisation de l'essai clinique comportant un organisme génétiquement modifié par l'ANSM	78
1.	La constitution du dossier de demande par le promoteur	79
2.	Les délais d'évaluation applicables	80
C.	Le bilan des essais cliniques de thérapie génique en France.....	81
a.	L'analyse du bilan des autorisations délivrées par l'ANSM.....	81
b.	L'exemple d'une thérapie génique prometteuse : CTL019.....	83
c.	La situation européenne des essais cliniques de thérapie génique OGM.....	86
III.	La mise sur le marché des médicaments de thérapie génique.....	88
A.	Le dossier et la procédure d'enregistrement européen des médicaments de thérapie génique.....	88
a.	Le dossier d'autorisation de mise sur le marché.....	88
1.	Module 1 : les informations administratives régionales	90
2.	Module 2 : les résumés sur la qualité, le profil non clinique et le profil clinique du médicament.....	93
3.	Module 3 : le dossier qualité du médicament.....	93
4.	Module 4 : le dossier non clinique du médicament	94
5.	Module 5 : le dossier clinique du médicament	96
b.	La procédure d'enregistrement centralisée et les comités et groupes de travail impliqués.....	97

1.	Le champ de la procédure centralisée et l'organisation des comités de l'Agence européenne des médicaments.....	97
2.	Le rôle du Comité des médicaments à usage humain : le CHMP	100
3.	Le rôle du Comité pour les thérapies innovantes : le CAT	102
4.	Le rôle du groupe de travail sur la thérapie génique : le GTWP.....	103
B.	Les étapes réglementaires pour l'évaluation européenne d'un médicament de thérapie génique.....	104
a.	La phase de pré-soumission de la demande d'AMM	105
1.	La demande de statut orphelin du médicament	105
2.	La demande d'avis scientifiques et de réunions de pré-soumission.....	108
3.	La constitution d'un plan d'investigation pédiatrique	112
b.	La phase d'évaluation du dossier d'AMM par l'Agence européenne des médicaments.....	115
1.	La procédure et le calendrier de l'évaluation centralisée	115
2.	Les AMM conditionnelles et sous circonstances exceptionnelles	118
c.	Les mesures de surveillance après l'autorisation de mise sur le marché.....	120
1.	Le système de pharmacovigilance et la surveillance renforcée	121
2.	Les rapports périodiques actualisés de sécurité	123
3.	Le plan de gestion des risques	125
4.	Les études post-autorisation de sécurité et d'efficacité.....	126
C.	Le bilan des enregistrements européens de médicaments de thérapie génique ...	128
a.	Les autorisations de mise sur le marché depuis 2009 : un bilan mitigé	128
b.	La mise en place du statut européen PRIME depuis 2016	132
c.	Les difficultés de développement et de mise sur le marché.....	134
1.	La complexité du médicament de thérapie génique.....	135
2.	La problématique du prix et du remboursement de ces médicaments	138
	Conclusion	142
	Références bibliographiques	144
	Annexes	151
	Annexe A : Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante	151

Annexe B : Annexe II de l'AMM du médicament de thérapie génique Zalmoxis autorisé et à jour du 18 août 2016.....	169
---	-----

Table des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product (Médicament de thérapie innovante)
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-cells
CAT	Committee for Advanced Therapies (Comité des thérapies innovantes)
CE	Commission Européenne
CEE	Communauté économique européenne
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Comité pour les médicaments orphelins)
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la santé publique
CTD	Common technical document (Document technique commun)
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic in vitro
EC	Essai clinique
EM	Etat Membre
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA	Food and Drug Administration
GTMP	Gene Therapy Medicinal Product (Médicament de thérapie génique)
GTWP	Gene Therapy Working Party (Groupe de travail sur la thérapie génique)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCB	Haut Conseil des Biotechnologies
ICH	International Conference on Harmonisation

MGM	Microorganisme génétiquement modifié
MENESR	Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche
MTI	Médicament de thérapie innovante
MTG	Médicament de thérapie génique
OGM	Organisme génétiquement modifié
PDCO	Paediatric Committee (Comité des médicaments pédiatriques)
PGR	Plan de Gestion des risques
PIP	Plan d'investigation pédiatrique
PAES	Post-authorisation efficacy study (Etude d'efficacité post-autorisation)
PASS	Post-authorisation safety study (Etude de sécurité post-autorisation)
PRAC	Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)
PRIME	Priority Medicines
PSUR	Periodic Safety Update Report (Rapport périodique actualisé de sécurité)
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SAWP	Scientific Advice Working Party (Groupe de travail sur les avis scientifiques)
SMR	Service médical rendu
TG	Thérapie génique
UE	Union Européenne

Table des figures

Figure 1 : Représentation schématique d'ADN contenu dans le noyau d'une cellule.....	20
Figure 2 : Mécanisme de production des protéines à partir de l'ADN de la cellule	22
Figure 3 : Schéma de la production d'insuline humaine par la bactérie <i>Escherichia coli</i> par la technique d'ADN recombinant.....	24
Figure 4 : Les deux principales stratégies de traitement par thérapie génique (<i>in vivo</i> et <i>ex vivo</i>)	34
Figure 5 : Schéma du mécanisme d'action de la thérapie génique CRISPR-Cas9	39
Figure 6 : Les textes réglementaires applicables aux médicaments de thérapie génique	45
Figure 7 : Détermination de la classification d'un médicament de thérapie innovante (MTI)	49
Figure 8 : Arbre décisionnel pour la classification d'un médicament de thérapie génique (GTMP)	52
Figure 9 : Nombre de recommandations de classification de médicaments de thérapie innovante reçues et adoptées par le CAT.....	53
Figure 10 : Les essais cliniques en cours ou en préparation soutenus par l'AFM-Téléthon en mai 2016	60
Figure 11 : Procédure standard d'autorisation d'un essai clinique de médicament en France	64
Figure 12 : Procédure spécifique d'autorisation d'un essai clinique de thérapie génique comportant en tout ou partie des OGM en France.....	66
Figure 13 : Fonctionnement du Haut Conseil des Biotechnologies, de la saisine à l'avis.....	71
Figure 14 : Classes de confinement définies en fonction du risque de l'OGM pour la santé et l'environnement.....	74
Figure 15 : Nombre d'autorisations d'essais cliniques accordées par l'ANSM de 2011 à 2015 et répartition par domaine thérapeutique de 2013 à 2015.....	81
Figure 16 : Les essais cliniques sur CTL019 menés en France par les Laboratoires Novartis	84
Figure 17 : Le document technique commun (CTD) d'un médicament	90
Figure 18 : Catégories de produits rentrant dans le champ de la procédure centralisée obligatoire.....	98
Figure 19 : Comités de l'Agence européenne des médicaments intervenant dans l'évaluation des médicaments	99

Figure 20 : L'implication des comités et groupes de travail dans la procédure d'évaluation centralisée d'un médicament de thérapie générique.....	104
Figure 21 : Nombre de procédures d'avis scientifiques mises en place pour les médicaments de thérapie innovante entre 2009 et 2016	110
Figure 22 : Nombre de plans d'investigation pédiatrique élaborés pour les médicaments de thérapie innovante entre 2009 et 2016	113
Figure 23 : Le calendrier simplifié de l'évaluation centralisée par l'Agence européenne des médicaments.....	116
Figure 24 : Les systèmes de surveillance post-autorisation des médicaments de thérapie innovante inclus dans le dossier d'AMM.....	121
Figure 25 : Tableau récapitulatif du nombre de procédures de mise sur le marché pour les médicaments de thérapie innovante entre 2009 et 2016	129
Figure 26 : Le bilan provisoire des demandes d'éligibilité au statut PRIME entre la mise en place et le 19 octobre 2016	133

Introduction

Les médicaments de thérapie génique représentent l'une des classes de thérapie innovante, grâce auxquelles on espère pouvoir guérir prochainement un grand nombre de maladies rares, graves et encore incurables aujourd'hui.

Le concept de la thérapie génique est apparu dans les années 1950 et consiste à traiter une pathologie en introduisant un gène fonctionnel dans les cellules du patient, soit de façon à pallier le dysfonctionnement d'un gène défectueux, soit en apportant un gène à effet thérapeutique. La thérapie génique s'est réellement concrétisée dans les années 1990, avec les premières recherches conduites chez l'Homme, puis s'est développée de manière considérable au cours de ces dernières années grâce aux progrès de la science. A l'heure actuelle, plusieurs médicaments de thérapie génique prometteurs sont étudiés dans de nombreux essais cliniques et certains d'entre eux ont obtenu une autorisation de mise sur le marché à l'issue de leur développement.

Par conséquent, la récente émergence de ces nouvelles thérapies a nécessité la mise en place, au sein de l'Union Européenne, d'un cadre réglementaire spécifique et adapté aux médicaments faisant intervenir des gènes, considérés comme étant des « organismes génétiquement modifiés ». L'objectif de la réglementation est de permettre la mise à disposition de manière sûre et efficace de ces nouveaux médicaments au bénéfice des patients, dont la plupart sont en échec thérapeutique ou sans traitement.

Cette thèse détaillera en premier lieu le concept et les techniques de traitement de la thérapie génique, ainsi que la réglementation applicable à cette nouvelle catégorie de médicaments (partie I). Dans un second temps sera étudiée la mise en place des essais cliniques réalisés sur les médicaments de thérapie génique en France, nécessitant l'intervention de plusieurs acteurs de la recherche et organes réglementaires spécifiques (partie II). Enfin, le processus réglementaire de l'évaluation et de la mise sur le marché de ces médicaments sera analysé, afin de pouvoir conclure sur la situation française actuelle au sein de l'Union Européenne (partie III).

Chaque partie de la thèse sera illustrée par des bilans et exemples concrets de traitements par thérapie génique développés dans différents domaines thérapeutiques.

I. Les médicaments de thérapie génique

La thérapie génique fait partie de la grande famille des médicaments dits « de thérapie innovante » (*Advanced Therapies Medicinal Products* en anglais), qui seront expliqués dans la première partie de cette thèse.

A travers cette partie, nous découvrirons en premier lieu l'origine de la génétique et des maladies qui y sont associées (A), qui ont permis d'aboutir à l'élaboration de traitements par thérapie génique (B). Enfin, nous verrons qu'il existe une réglementation spécifique encadrant ces nouveaux médicaments au statut particulier (C).

A. La découverte de la génétique et l'origine des maladies génétiques

La thérapie génique a été développée suite à la découverte de la génétique (a), et de l'existence de maladies génétiques (b). Parmi celles-ci figurent les maladies « géniques » dont le défaut à l'origine de la maladie se situe sur un ou plusieurs gène(s).

a. L'historique de la découverte de la génétique

Le principe de la transmission d'informations héréditaires entre générations d'individus date du XVII^{ème} siècle, mais la mise en évidence de l'ADN (acide désoxyribonucléique) comme support de l'hérédité ne remonte qu'à 1943, et sa structure fut déterminée dix ans plus tard. Par la suite, la combinaison de la biochimie et de la génétique a donné naissance à la biologie moléculaire et a permis de marquer le réel démarrage de la génétique dans les années 1970¹.

- Les gènes : support de l'information génétique

La découverte des unités matérielles portant l'information génétique, appelées les « gènes » et disposés le long de structures cellulaires, les chromosomes, fut entreprise en 1865 par l'étude de la couleur et de la forme des petits pois (*Pisum sativum*) par le moine Johann

¹ Site de Genopole - <http://www.genopole.fr/Histoire-de-la-genetique.html#.WGF6VfnhC00> [consulté le 12 avril 2016]

Gregor Mendel. En croisant différentes variétés de ces plantes à fleurs, Mendel jette les bases de la génétique. En effet, grâce à ce modèle expérimental, dont la reproduction naturelle se fait par autofécondation et permet de produire rapidement un grand nombre de descendants, il comprend qu'un caractère héréditaire peut exister sous différentes versions appelées allèles. Il a ainsi nommé allèles « dominants » les caractères qui surgissent à la première génération et allèles « récessifs » ceux qui réapparaissent à la seconde génération². Plus tard, on découvre que les gènes représentent des portions d'ADN, molécule présente dans les cellules de chaque individu vivant.

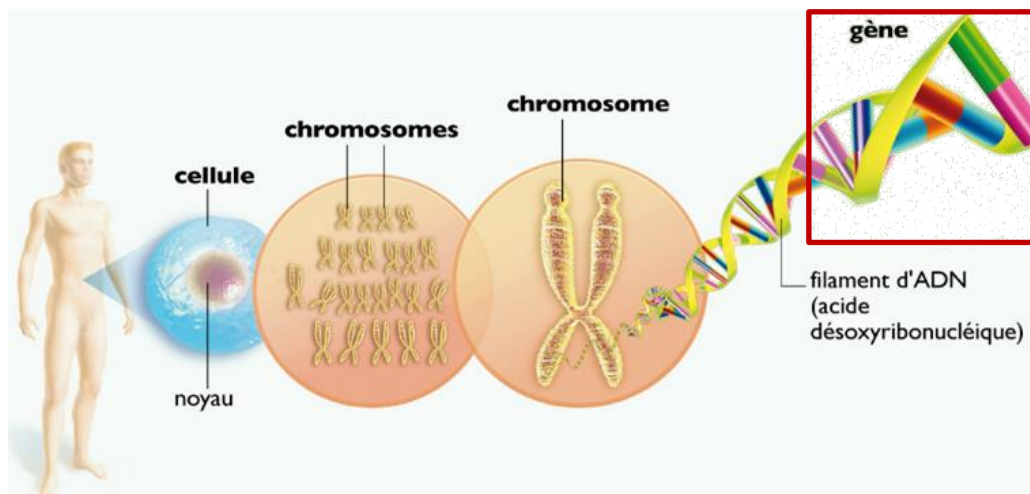


Figure 1 : Représentation schématique d'ADN contenu dans le noyau d'une cellule³

Comme le montre l'illustration, chaque cellule du corps humain possède un noyau cellulaire, dans lequel sont répartis des chromosomes (23 paires au total). Ces chromosomes sont constitués de molécules d'ADN, parmi lesquelles figurent les gènes.

Au cours de l'année 1910, l'américain Thomas Hunt Morgan découvre, pendant ses expériences sur les mouches drosophiles (*Drosophila melanogaster*, aussi appelée la mouche du vinaigre), une mouche « mutante » dans l'un de ses élevages, possédant des yeux d'une couleur différente (yeux blancs) de ceux des mouches normales (yeux rouges). Trois ans plus tard, Thomas Hunt Morgan et Alfred Sturtevant souhaitent tester les théories de Mendel chez l'animal et établissent les premières « cartes génétiques », qui localisent les

² Site de Médecine et Santé - <http://medecine.savoir.fr/heredite-et-chromosomes/> [consulté le 13 avril 2016]

³ Site gouvernemental - http://www.ogm.gouv.qc.ca/information_generale/info_ogm/info_elements_bio.html [consulté le 14 mai 2016]

gènes répartis le long des chromosomes de la drosophile⁴. Au total, leurs expériences permettent de montrer la présence de 2 500 à 3 000 gènes se trouvant sur chaque chromosome de l'animal, correspondant tous à des caractères héréditaires distincts⁵.

C'est en 1943, à partir d'expériences sur des bactéries, que les chercheurs Avery, MacLeod et McCarty démontrent que la molécule d'ADN est le support des informations héréditaires⁶. La structure physique en double hélice de l'ADN est ensuite élucidée en 1953 par deux jeunes chercheurs, James Watson et Francis Crick, qui publient leurs observations dans la célèbre revue scientifique *Nature*. Au sein de cette structure à deux chaînes hélicoïdales enroulées autour d'un axe, les nucléotides s'apparient par paires en fonction de leur base azotée : A (adénine) avec T (thymine) et C (cytosine) avec G (guanine)⁷. Ces caractéristiques permettront de comprendre comment se copie et se transmet l'information génétique d'un être vivant.

Le code génétique est déchiffré en 1967. Ce code permet la lecture de la séquence d'ADN et la compréhension des règles biologiques qui permettent à chaque cellule d'un organisme de traduire l'information génétique pour produire des protéines.

Le mécanisme de fabrication des protéines est schématisé en figure 2.

⁴ Site de Futura Sciences - <http://www.futura-sciences.com/planete/dossiers/zoologie-mouche-presente-monde-depuis-250-677/page/6/> [consulté le 14 mai 2016]

⁵ Site de Larousse - http://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Thomas_Hunt_Morgan/134051 [consulté le 26 avril 2016]

⁶ Avery et al., "Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III", *The Journal of Experimental Medicine*, Vol. 79, 1944, 137-158

⁷ J. D. Watson and F. H. C. Crick, "Molecular Structure of Nucleic Acids", *Nature*, Vol. 171, 1953, 737-738

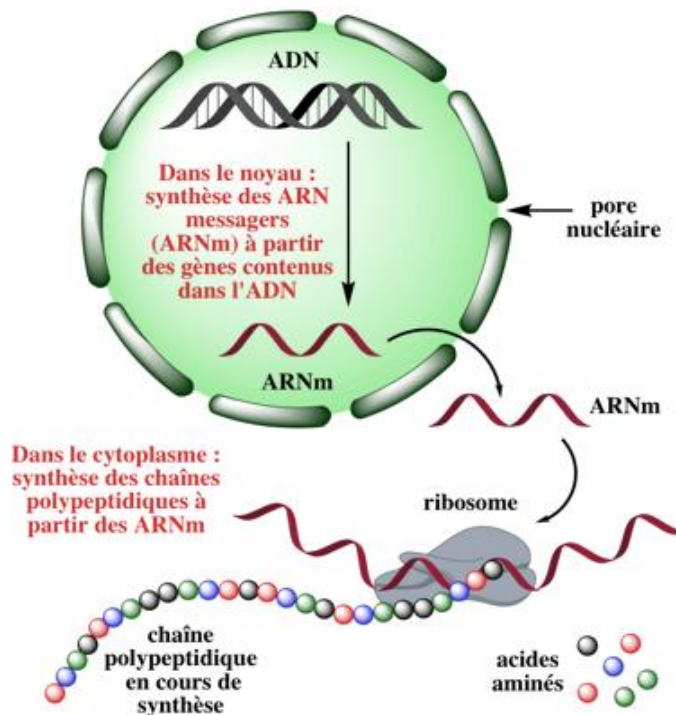


Figure 2 : Mécanisme de production des protéines à partir de l'ADN de la cellule⁸

Un gène correspond à une séquence spécifique de nucléotides et permet de produire des protéines grâce à un mécanisme de transcription en ARN messager (ARNm) puis de traduction par la machinerie cellulaire (ribosome). Chez un individu sain, les chaînes polypeptidiques permettront de former des protéines tridimensionnelles, dont chacune sera responsable d'une action bien spécifique au sein de l'organisme. Cet ensemble de protéines permettra ainsi le bon fonctionnement du corps humain.

- La naissance des organismes génétiquement modifiés

Par la suite, les années 1970 sont marquées par la naissance des premiers organismes génétiquement modifiés, communément appelés « OGM » par le monde scientifique : des bactéries transgéniques, modifiées de manière volontaire par transfert de gènes, dans un but scientifique précis⁹.

La première expérience de transfert de gènes est réalisée en 1972 chez la bactérie *Escherichia coli*, un microorganisme possédant un chromosome de 1 mm de long qui

⁸ Site de Bio Top : <http://www.bio-top.net/Les%20prions/proteine.htm> [consulté le 18 juillet 2016]

⁹ Site gouvernemental - http://www.ogm.gouv.qc.ca/information_generale/historique.html [consulté le 29 mai 2016]

comporte environ 4 000 gènes nécessaires à la synthèse des protéines. L'américain Paul Berg et ses collaborateurs parviennent à insérer dans le génome de cette bactérie, un fragment d'ADN du virus SV40. Ils réussissent ainsi pour la première fois le « clonage » d'un gène étranger, à savoir sa multiplication dans une cellule bactérienne qui, de ce fait, devient un organisme génétiquement modifié. La technique de transfert est perfectionnée l'année suivante, en utilisant un vecteur, c'est-à-dire une petite molécule d'ADN circulaire capable de se reproduire toute seule au sein de la bactérie.

Cependant, ces grandes découvertes provoquent certaines inquiétudes au sein de la communauté scientifique sur la possibilité du virus d'induire des tumeurs cancéreuses dans l'organisme. Quelques années plus tard, en 1975, la conférence d'Asilomar (Californie) met alors en place des conditions obligatoires de sécurité pour la manipulation des bactéries génétiquement modifiées. A partir de ce moment-là, cela permet au génie génétique de prendre pleinement son essor¹⁰.

Au cours de l'année 1978, des scientifiques parviennent à produire de l'insuline humaine en utilisant la technique de l'ADN recombinant. Cette technique permet de former une molécule hybride en combinant les gènes de deux organismes différents. Pour cela, des gènes portant l'information génétique pour l'insuline humaine ont été introduits dans la bactérie *Escherichia coli* afin que celle-ci produise cette insuline humaine¹¹.

Cette technique de manipulation génétique est schématisée en figure 3.

¹⁰ Nicolas Chevassus-au-Louis, "Première Transgenèse", *Encyclopædia Universalis* – disponible sur <http://www.universalis.fr/encyclopedie/premiere-transgenese/> [consulté le 14 mai 2016]

¹¹ Article "First Successful Laboratory Production of Human Insulin Announced", Genentech, 1978 - <https://www.gene.com/media/press-releases/4160/1978-09-06/first-successful-laboratory-production-o> [consulté le 3 juin 2016]

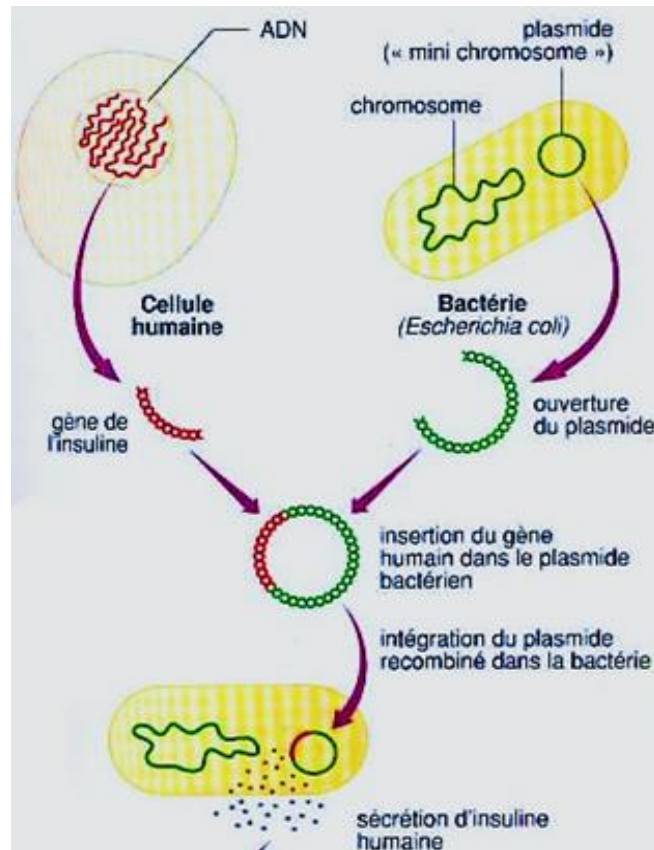


Figure 3 : Schéma de la production d'insuline humaine par la bactérie *Escherichia coli* par la technique d'ADN recombinant¹²

Quelques années plus tard, les scientifiques cherchent à cartographier le génome humain. L'action de cartographier consiste à déterminer les positions relatives des locus, correspondant à des gènes ou à des séquences d'ADN, sur un chromosome. Entre 1992 et 1996 sont publiées les premières cartes du génome humain, produites par le laboratoire Généthon¹³. Ces cartes génétiques peuvent être basées soit sur les fréquences de recombinaison, soit sur l'emplacement physique des gènes.

A cette même période, un groupe de chercheurs fait naître en 1996, au Royaume-Uni, le premier mammifère issu du clonage : une brebis baptisée Dolly, qui est la réplique parfaite d'une autre brebis. Sa naissance résulte du transfert du noyau d'une cellule adulte de glande mammaire, provenant d'une brebis de 6 ans et demi, dans un ovule non fécondé. La

¹² Site de Your Genome - <http://www.yourgenome.org/facts/what-is-genetic-engineering> [consulté le 21 octobre 2016]

¹³ Site de l'AFM-Téléthon - <http://www.afm-telethon.fr/>

naissance de Dolly a montré pour la première fois qu'une cellule adulte pouvait être reprogrammée pour donner un nouvel être vivant¹⁴.

Plus récemment, le 20 mai 2010, une publication révèle qu'un groupe de recherche du J. Craig Venter Institute a réussi à effectuer la synthèse de façon *in vitro* de l'ADN d'une bactérie et l'a introduit dans une bactérie d'espèce différente, qui l'a assimilé et s'est auto-répliquée normalement. Après un travail long de quinze années de recherche, les chercheurs sont donc parvenus à obtenir des colonies de bactéries génétiquement modifiées à partir d'un génome créé de toutes pièces¹⁵. C'est la preuve qu'un ADN synthétique est capable de prendre le contrôle entier d'une cellule.

C'est à partir de l'ensemble de ces découvertes que les scientifiques ont pu identifier l'origine des maladies génétiques et, en conséquence, développer des traitements innovants faisant directement intervenir les gènes.

b. L'origine des maladies génétiques

Les maladies génétiques sont des pathologies rares, affectant un très faible nombre de personnes, et sont la plupart du temps « orphelines » car elles ne bénéficient pas de traitement (1). Elles se transmettent génétiquement et se manifestent différemment selon leur origine (2).

1. Les maladies génétiques : des pathologies rares et orphelines

Comme nous venons de le voir, l'ensemble de l'information génétique d'un individu est contenue dans le noyau de chaque cellule du corps humain. Celle-ci est répartie sur 46 chromosomes constitués d'ADN, porteur de nos gènes. Les gènes induisent la production de protéines, qui sont des molécules biologiques responsables d'actions bien spécifiques permettant le bon fonctionnement du corps humain.

Chez certains individus, il arrive que l'ADN comporte des anomalies, qui pourront déclencher des maladies génétiques et entraîner des mécanismes physiologiques déficients chez les

¹⁴ Site de Understanding Animal Research - <http://www.animalresearch.info/fr/avancees-medicales/chronologie/le-clonage-de-la-brebis-dolly/> [consulté le 23 mai 2016]

¹⁵ Hutchison et al., "First Self-Replicating, Synthetic Bacterial Cell Constructed by J. Craig Venter Institute Researchers", *Science*, 2010 – disponible sur <http://www.jcvi.org/cms/press/press-releases/>

personnes atteintes. Ces maladies peuvent se développer dès la naissance ou de manière plus tardive, au cours de la vie de l'individu.

A l'heure actuelle, près de 6 000 maladies génétiques différentes ont été répertoriées dans le monde, mais la plupart d'entre elles sont rares, c'est-à-dire qu'elles affectent un très faible nombre de personnes. Au sein de l'Union Européenne, on caractérise une maladie de « rare » lorsque celle-ci touche moins d'une personne sur 2 000.

Ces maladies sont rares mais il en existe un très grand nombre et de nouvelles maladies rares sont répertoriées chaque année, avec des causes souvent difficiles à identifier. Ainsi, elles concernent près de 25 millions de personnes en Europe, dont 3 à 4 millions en France, avec environ 30 000 nouveaux patients par an¹⁶. Une grande partie de ces pathologies sont également désignées « orphelines » car les populations atteintes ne bénéficient pas de traitement, malgré les connaissances scientifiques et médicales actuelles¹⁷.

Au total, environ 80% des maladies rares ont une origine génétique. Ces maladies peuvent être causées par une anomalie au niveau d'un gène ou d'un chromosome.

Lorsque l'anomalie provient d'un chromosome, celle-ci sera dite « chromosomique ». L'anomalie peut par exemple être due à l'absence ou à la présence d'un chromosome ou d'une partie de chromosome supplémentaire. En revanche, si l'anomalie est causée par la modification, l'absence ou le dysfonctionnement d'un gène, on parle de maladie « génique ». Ce type d'anomalie peut alors entraîner des dysfonctionnements plus ou moins graves du corps humain. Dans cette situation, la maladie peut être qualifiée de monogénique si elle résulte de la mutation d'un seul gène, ou de polygénique si plusieurs gènes sont en cause. Dans le cas où une combinaison d'un nombre limité de variations génétiques rares est en cause, on parle alors de maladie oligogénique.

Les maladies génétiques observées chez l'être humain impliquent pour la plupart un grand nombre de gènes. Cette hétérogénéité génétique est l'un des principaux facteurs de la

¹⁶ Rapport France Médecine Génomique 2025, Aviesan – disponible sur <http://social-sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/remise-du-rapport-france-medecine-genomique-2025> [consulté le 22 septembre 2016]

¹⁷ Site de la Fondation des Maladies Rares - <http://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/la-definition-des-maladies-rares/> [consulté le 10 juin 2016]

complexité de la recherche de nouveaux traitements et des analyses préalables nécessaires à leur diagnostic.

2. La transmission et la manifestation clinique des maladies génétiques

Certaines maladies génétiques se manifestent dès la naissance ou la petite enfance, comme par exemple la mucoviscidose (maladie rare qui touche les voies respiratoires et le système digestif) ou la myopathie de Duchenne (maladie rare qui provoque une dégénérescence des muscles de l'organisme). D'autres maladies génétiques ne deviennent visibles qu'à un certain moment de la vie, après plusieurs années passées sans développement de symptômes apparents, c'est-à-dire pendant lesquelles la personne est porteuse de la maladie mais ne présente aucun signe. C'est par exemple le cas de la maladie de Huntington, où les premiers symptômes apparaissent entre l'âge de 30 et de 50 ans (maladie rare qui entraîne une altération profonde et sévère des capacités physiques et intellectuelles)¹⁸.

Parmi ces maladies, certaines d'entre-elles sont innées, c'est-à-dire qu'elles sont directement héritées des parents biologiques de la personne atteinte. C'est le cas des maladies autosomiques dominantes, autosomiques récessives ou « liées à l'X » (liées au chromosome sexuel X). Ce type de maladie est transmissible d'une génération à l'autre et peut concerner le malade mais également sa famille.

D'autres maladies génétiques ne sont pas héréditaires et sont dites acquises. Elles peuvent être liées à une anomalie génétique survenue de façon accidentelle lors de la fabrication des cellules reproductrices (gamètes), qui sont les spermatozoïdes chez l'homme et les ovocytes chez la femme. Cette mutation devient alors directement transmissible aux descendants¹⁹.

Certaines maladies peuvent également survenir au cours de la vie et ne concerner qu'un nombre restreint de cellules au sein de l'organisme, plus ou moins localisées dans un organe ou une région du corps humain. Cela peut par exemple être le cas de certains types de

¹⁸ Site de <http://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Pathologies/Maladies-rares> [consulté le 29 mai 2016]

¹⁹ Site de l'Agence de la Biomédecine - <https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-l-essentiel/genetique-et-maladies-quels-liens/article/qu-est-ce-qu-une-maladie-genetique> [consulté le 10 juin 2016]

cancers. Dans ce dernier cas, la mutation n'a pas été héritée et ne touche pas les gamètes, celle-ci n'est donc pas transmissible.

Chaque paire de chromosomes qui constitue le caryotype d'un être humain est formée d'un chromosome ayant une origine paternelle et d'un chromosome ayant une origine maternelle. Les 22 premières paires de chromosomes sont dites autosomes, tandis que la 23ème paire est constituée de chromosomes sexuels appelés « X » et « Y ». La particularité de cette paire est qu'elle permet de déterminer à elle seule le sexe de l'individu.

Les maladies autosomiques touchent les chromosomes autosomes. Dans le cas d'une maladie autosomique dite dominante, la personne hérite d'une copie fonctionnelle du gène de l'un de ses parents, mais d'une copie anormale du même gène de l'autre parent. La copie défectueuse du gène devient dominante par rapport à l'autre et c'est alors elle qui s'exprime. Cela signifie que tout porteur du gène muté est atteint par la maladie même si le deuxième exemplaire du gène est sain.

Dans le cas d'une maladie autosomique récessive, la personne doit nécessairement hériter de deux copies défectueuses du même gène pour développer la maladie génétique (une copie transmise par la mère, ainsi qu'une copie par le père). Dans la plupart des cas, si l'individu hérite d'une seule copie défectueuse du gène, la copie normale va permettre de compenser le défaut de la copie anormale et l'individu sera alors qualifié de « porteur sain ». Par conséquent, le porteur ne deviendra pas lui-même malade mais sera capable de transmettre la maladie génétique à sa descendance.

Il existe le cas particulier des maladies génétiques dites « liées à l'X » (ou « liées au sexe ») dont l'origine provient de la 23ème paire de chromosomes du caryotype. Cette paire est constituée de deux chromosomes : XX chez une femme ou XY chez un homme. Le chromosome X contient de nombreux gènes ayant un rôle important pour la croissance et pour le développement de l'individu, tandis que le chromosome Y est de plus petite taille et contient un faible nombre de gènes. Dans le cas d'une maladie récessive liée à l'X, seuls les individus de sexe masculin seront atteints car ils ne possèdent qu'une unique copie du gène en cause (tandis que chez les femmes, l'autre chromosome X permettra de compenser le gène défectueux). C'est par exemple le cas de l'hémophilie de type A ou B, responsable de troubles de la coagulation sanguine. Dans le cas d'une maladie dominante liée à l'X, les deux sexes peuvent être touchés par la maladie, par exemple lors du syndrome de l'X fragile

(maladie rare responsable de graves troubles intellectuels). Certaines maladies liées à l’X peuvent également être exclusivement féminines, comme le syndrome de Turner, qui correspond à l’absence totale ou partielle d’un chromosome X (caractérisée par une absence de caractères sexuels secondaires). Ainsi, lorsque la transmission d’une maladie génétique semble être dépendante du sexe, une maladie liée à l’X peut généralement être suspectée.

Suite à la découverte de l’ensemble de ces maladies et de leur fonctionnement, les chercheurs ont ensuite cherché à identifier les gènes impliqués dans les maladies génétiques pour tenter de les soigner. C’est la naissance des premiers traitements par « thérapie génique ».

B. Les traitements par thérapie génique

Après avoir découvert l’origine des maladies génétiques, les équipes de recherche ont alors commencé à les traiter avec la mise en place de la thérapie génique (a), dont nous étudierons les différentes techniques de traitement, *in vivo* ou *ex vivo* (b). Enfin, nous verrons qu’une thérapie génique possède généralement le statut d’organisme génétiquement modifié (c).

a. La mise en place du concept de thérapie génique

Le concept de « thérapie génique » est apparu dans les années 1950, mais les premières applications concrètes se sont développées à partir des années 1990, avec la mise en place des premières recherches menées sur l’être humain. Il a ensuite fallu attendre vingt-deux ans pour qu’un premier médicament de cette catégorie obtienne une approbation réglementaire pour pouvoir entrer sur le marché au niveau européen.

L’idée de modifier le patrimoine génétique de cellules humaines dans le but de corriger des maladies est soulevée pour la première fois par des scientifiques dans les années 1950. Cependant, les possibilités techniques de l’époque et la connaissance du génome étaient malheureusement trop limitées pour pouvoir être en mesure de passer de l’idée à une application concrète. Dans les décennies suivantes, avec le développement des biotechnologies (c’est-à-dire les technologies appliquées sur le vivant), il devient possible d’entreprendre des manipulations de plus en plus complexes sur l’ADN. Les scientifiques en

apprennent alors davantage sur la fonction des gènes et leurs rôles dans les maladies. Cela permet également de trouver des systèmes, appelés « vecteurs », permettant d'administrer des copies fonctionnelles des gènes dans les cellules, notamment en s'appuyant sur l'utilisation de virus²⁰.

C'est l'ensemble de ces progrès qui ont permis, durant l'année 1990, de tenter pour la première fois un essai de thérapie génique chez l'homme. Cette recherche, réalisée aux Etats-Unis chez des patients atteints de cancer, s'est fondée sur l'injection de lymphocytes T (un type spécifique de globules blancs) génétiquement modifiés dans le but de stopper l'évolution de la maladie et d'en obtenir la guérison²¹.

En parallèle de cet essai, les études menées se sont multipliées dans de très nombreuses indications, notamment dans le traitement de maladies monogéniques (généralement immunitaires et hématologiques), ou encore de certains cancers et de pathologies cardiovasculaires. Malheureusement, les résultats de ces premiers essais cliniques ne se sont pas toujours révélés concluants et de nombreux travaux ont alors dû être menés sur les gènes en cause dans ces pathologies et sur le fonctionnement des vecteurs. Les protocoles cliniques d'administration ont également été améliorés²².

En 1995, un premier patient est traité de façon stable grâce à l'injection de cellules souches et de lymphocytes génétiquement modifiés, pour soigner l'immuno-déficiência sévère de type ADA DICS (un déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase) dont il était atteint.

Ce premier pas est par la suite transformé en France dans les années 2000 par un succès obtenu à l'hôpital parisien Necker-Enfants Malades (spécialisé en pédiatrie), chez les patients atteints d'une autre forme de déficit immunitaire lié à l'X, avec une immunité humorale et cellulaire déficiente par absence de lymphocyte T et de cellules NK (DICS de type X1). A cause de cette maladie, les enfants atteints sont contraints de vivre dans un milieu totalement stérile dès les premiers mois de leur naissance, car leur organisme ne possède aucune défense contre les infections. Pour traiter ces patients appelés « bébés-

²⁰ Site de l'INSERM - <http://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/la-therapie-genique-devient-enfin-une-realite> [consulté le 26 juillet 2016]

²¹ Rosenberg et al., "The development of gene therapy for the treatment of cancer", *Annals of Surgery*, 218, 1993, pp. 455–463

²² Wirth et al., "History of gene therapy", *Gene*, Vol. 525 (2), 2013 Aug 10, pages 162–169

bulles », les médecins ont dû prélever des cellules souches immunitaires dans la moelle osseuse des enfants malades, afin de les modifier génétiquement grâce à un vecteur transportant une copie du gène thérapeutique. Une fois modifiées, ces cellules ont été réinjectées dans la circulation sanguine des patients. La thérapie génique a permis aux enfants traités de retrouver leurs défenses immunitaires dès les premiers mois après l'injection.

Dans le but d'accélérer la recherche et l'accessibilité des nouveaux traitements développés en thérapies géniques et cellulaires, l'hôpital Necker-Enfants Malades s'est doté, depuis 2007, d'une Fondation de coopération scientifique appelée « Imagine ». L'objectif de cette Fondation est de faire grandir le nombre d'études innovantes, d'accélérer leur mise en œuvre, et d'augmenter le nombre de patients inclus dans ces essais²³.

A l'heure actuelle, les indications sont beaucoup plus larges que les maladies précitées. Au total, plus de 1 800 essais cliniques de thérapie génique sont aujourd'hui en cours, dont 65% en oncologie (concerne les pathologies cancéreuses), 10% dans le domaine cardiovasculaire et 10% dans celui des maladies monogéniques. L'ensemble des autres recherches sont menées dans d'autres indications thérapeutiques variées comme l'infectiologie (tétanos, syndrome d'immunodéficience acquise, plus connu sous le nom de SIDA), les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose en plaques) ou encore dans le domaine de l'ophtalmologie (rétinite pigmentaire, glaucome, dégénérescence maculaire liée à l'âge)²⁴.

Environ trois quarts des essais cliniques réalisés actuellement correspondent à des études de phases précoces I ou II, qui évaluent la sécurité et l'efficacité de ces nouveaux traitements. Les essais de phase III, quant à elles, qui permettent de statuer sur le rapport bénéfice/risque du médicament à l'étude, ne représentent aujourd'hui que 4,5% des recherches cliniques.

Ces chiffres montrent que le développement de ces nouvelles thérapies en est à ses débuts. Néanmoins, le nombre d'essais cliniques ne cesse de progresser depuis plusieurs années,

²³ Site de l'institut des maladies génétiques Imagine - <http://www.institutimagine.org/fr/les-soins-innovants.html> [consulté le 20 décembre 2016]

²⁴ Site gouvernemental - <http://clinicaltrials.gov/>

avec de belles promesses et des résultats encourageants, notamment dans le traitement de certains types de cancers.

b. Les techniques de traitement par thérapie génique

La thérapie génique possède un objectif thérapeutique unique qui consiste à traiter une pathologie en se servant des gènes de l'individu malade (1). Pour parvenir à ce but, nous allons voir qu'il existe actuellement différentes stratégies thérapeutiques de thérapie génique : *ex vivo* (2) et *in vivo* (3), mais une nouvelle thérapie est en train de révolutionner ce domaine scientifique (4).

1. L'objectif thérapeutique du « gène-médicament »

La thérapie génique utilise des acides nucléiques, c'est-à-dire des séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN) ou d'acide ribonucléique (ARN), dans l'objectif de soigner certaines maladies géniques, qui sont le plus souvent rares et incurables.

En fonction de la pathologie à traiter, cet objectif peut être atteint en utilisant différentes stratégies thérapeutiques. La principale stratégie de thérapie génique consiste à délivrer aux cellules du patient un gène à action thérapeutique ou un nouveau gène fonctionnel. L'introduction d'un gène à action thérapeutique va permettre de relayer la fonction du gène déficient ou de l'empêcher de s'exprimer si son rôle est néfaste pour l'individu. L'ajout d'un gène fonctionnel pourra, quant à lui, aller directement remplacer le gène défectueux à l'origine de la maladie. Il est également possible de modifier la lecture d'un gène altéré par une technique baptisée le « saut d'exon », réalisée en injectant des molécules capables de se fixer sur l'exon muté, qui correspond à la partie codante du gène responsable de la maladie. Cela permet à la machinerie cellulaire du patient d'éviter de lire l'erreur présente sur l'exon et donc de contribuer à le soigner²⁵.

Pour parvenir aux objectifs désirés, les acides nucléiques à visée thérapeutique utilisés par la thérapie génique peuvent être injectés directement dans les cellules de l'individu sous

²⁵ Document Téléthon – disponible sur http://education.telethon.fr/IMG/pdf/fiche_therapie_genique.pdf [consulté le 20 novembre 2016]

forme d'ADN nu, mais ils sont généralement transportés par un vecteur²⁶. Dans ce cas, le vecteur est responsable du transport du « gène-médicament » dans les cellules cibles du patient. Afin de parvenir à ce résultat, il est important que ces systèmes de transfert de gènes soient sûrs, efficaces et capables d'exercer leur fonction dans des cellules qui ne se divisent pas. Ils doivent également assurer la stabilité de l'expression du gène à action thérapeutique.

Parmi les différents types de vecteurs existants, les vecteurs viraux issus de virus modifiés représentent la référence et sont utilisés dans plus de 70% des essais cliniques menés actuellement.

Le principal avantage des virus repose sur leur capacité à franchir les barrières de protection que dresse le corps humain lorsque celui-ci reconnaît qu'un ADN étranger pénètre dans son génome. Ils sont capables d'introduire efficacement le matériel génétique qu'ils transportent dans les cellules cibles qu'ils parviennent à infecter. C'est la raison pour laquelle les chercheurs ont eu l'idée de les utiliser pour transférer les gènes thérapeutiques dans les cellules des patients. Dans le cadre de la thérapie génique, les virus utilisés sont préalablement modifiés en retirant, au sein de leur propre génome, les séquences nécessaires à leur réplication et à leur virulence, afin que ceux-ci ne présentent pas de danger pour le patient ou son environnement²⁷.

Pour fonctionner, la thérapie génique nécessite donc toujours la présence de plusieurs éléments : un « gène-médicament », un vecteur pour le transport et une cellule cible où le gène doit aller s'exprimer.

La modification génique peut ensuite se réaliser de façon *in vivo* (directement chez le patient) ou *ex vivo* (à l'extérieur du corps humain), comme illustré en figure 4.

²⁶ Site de Genopole - <http://www.genopole.fr/Quand-le-gene-devient-medicament.html?lang=fr> [consulté le 3 juillet 2016]

²⁷ Site du Sénat - <https://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-0205.html> [consulté le 3 juillet 2016]

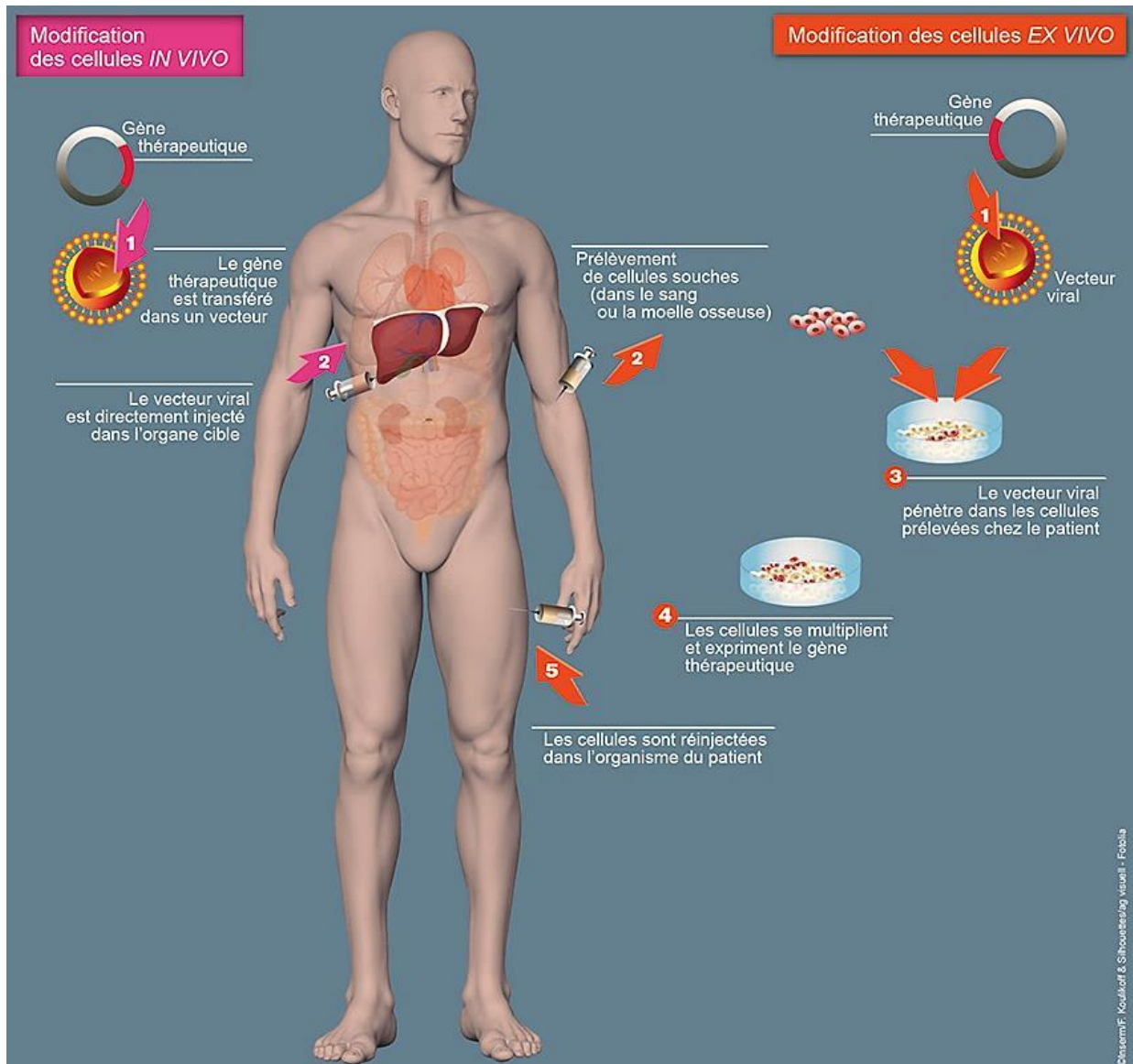


Figure 4 : Les deux principales stratégies de traitement par thérapie génique (*in vivo* et *ex vivo*)²⁸

Les protocoles de thérapie génique varient en fonction des indications et des objectifs thérapeutiques à atteindre. Cependant, ils consistent toujours à modifier génétiquement les cellules de la personne atteinte de la maladie, de manière *ex vivo* ou *in vivo* et d'une façon pouvant être pérenne ou transitoire.

²⁸ Site de l'INSERM - <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/therapie-genique> [consulté le 2 février 2016]

2. Le traitement par thérapie génique ex vivo

Le traitement par thérapie génique *ex vivo* consiste à prélever en premier lieu des cellules chez le patient ou chez un donneur compatible, qui seront ensuite modifiées à l'extérieur du corps humain (de manière *ex vivo*) avant la réinjection. Les cellules utilisées peuvent être soit autologues, c'est-à-dire prélevées et réinjectées chez le même patient, soit allogéniques, lorsque le receveur et le donneur sont deux personnes distinctes. Dans ce dernier cas, les individus doivent posséder des systèmes HLA (*Human Leucocytes Antigen*) compatibles pour que l'intégration des cellules du donneur ne provoque pas de réaction immunitaire de rejet chez le receveur.

Un vecteur est ensuite utilisé pour délivrer aux cellules un « transgène » thérapeutique contenant le gène d'intérêt, avant d'être placées en culture pendant un temps déterminé. L'objectif de la mise en culture est de permettre l'expression du gène d'intérêt par les cellules, en quantité souhaitée. Lorsque ces cellules commencent à exprimer le gène d'intérêt, elles sont finalement réinjectées à l'individu atteint de la maladie. Les cellules, devenues génétiquement modifiées, vont alors pouvoir proliférer dans l'organisme du patient pour effectuer leur action thérapeutique et contribuer à le soigner.

Plusieurs médicaments de thérapie génique actuellement en cours de développement utilisent cette technique de traitement *ex vivo*. Elle peut être illustrée à travers l'exemple ci-dessous.

- **La thérapie génique ex vivo dans le cadre du traitement du cancer**

Pour parvenir à traiter certains cas rares de cancers, notamment hématologiques, une piste consiste aujourd'hui à stimuler le système immunitaire du patient contre sa propre tumeur, de manière à faciliter la reconnaissance des cellules cancéreuses puis leur élimination définitive. Afin d'atteindre cet objectif, des essais cliniques sont actuellement en cours à l'initiative d'équipes de recherche et de laboratoires pharmaceutiques.

L'une des principales stratégies consiste à prélever des lymphocytes T chez les patients, afin d'y introduire un gène codant pour une protéine impliquée dans la reconnaissance des cellules tumorales ou dans leur destruction. Les lymphocytes T sont une catégorie de globules blancs particulièrement sollicités dans la reconnaissance et la destruction des

cellules dysfonctionnelles et des organismes étrangers. Une fois modifiées génétiquement pour aller cibler l'antigène tumoral, ces cellules sont ensuite réinjectées dans l'organisme des patients pour qu'elles puissent aller exercer leur action contre les cellules malignes de la tumeur.

Ces thérapies sont appelées cellules « CAR-T », de l'anglais *Chimeric Antigen Receptor T-cells*. La majorité des traitements à l'étude sont autologues, car ce sont les propres lymphocytes du patient qui sont modifiés puis réinjectés.

En 2010, une équipe américaine de Philadelphie a prouvé l'efficacité des cellules T modifiées dans le cadre du traitement de leucémies, un type spécifique de cancer du sang dans lequel des cellules sanguines malignes se développent. Pour cela, les chercheurs ont utilisé un vecteur lentiviral de type HIV-1 car celui-ci s'intègre naturellement dans les lymphocytes T. Ce vecteur a permis le transfert de gènes codant pour des protéines qui facilitent la reconnaissance des cellules tumorales pour les éliminer. Certains résultats d'essais cliniques réalisés sur ces thérapies sont très prometteurs.

Actuellement, plusieurs sociétés pharmaceutiques sont en cours de développement de médicaments « CAR-T », dont les plus avancés sont les laboratoires Kite Pharma, Novartis et Juno Therapeutics²⁹. Parmi eux, la société suisse Novartis a investi dans ce secteur, avec plusieurs essais cliniques en cours actuellement avec le médicament expérimental CTL019, dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B et du lymphome diffus à grandes cellules B. Les résultats sont présentés en sous-partie II.C.c. de cette thèse et se montrent encourageants.

3. Le traitement par thérapie génique *in vivo*

Pour réaliser le traitement d'une pathologie par thérapie génique, le prélèvement de cellules chez un patient ou un donneur n'est pas toujours nécessaire, ni réalisable. En effet, il n'est pas toujours possible de prélever de telles cellules, par exemple lorsqu'il s'agit de cellules provenant d'organes spécifiques, tels que le cœur ou encore les neurones présents dans le cerveau.

²⁹ "KOL Views: CAR-T cell therapies poised to make commercial debuts but one company is best positioned for initial success, according to leading medical oncologist", FirstWord Pharma, December 19th, 2016 – disponible sur <http://www.firstwordpharma.com>

Par conséquent, lorsque le traitement *ex vivo* ne peut être utilisé ou n'est pas nécessaire, il existe une autre stratégie de traitement par thérapie génique qui se réalise de manière *in vivo*. Le principe de traitement de cette seconde stratégie de thérapie génique repose sur l'injection du vecteur contenant le gène thérapeutique d'intérêt directement dans les organes cibles du patient.

Cette technique de traitement *in vivo* est utilisée dans le développement de plusieurs médicaments de thérapie génique, et peut être illustrée à travers l'exemple ci-dessous.

- La thérapie génique *in vivo* pour le traitement de l'amaurose de Leber

Actuellement, de nombreuses recherches concernent les pathologies rétinienne rares, comme par exemple, l'amaurose congénitale de Leber, qui a fait l'objet d'essais cliniques aux résultats remarquables.

La maladie de Leber est une dystrophie rétinienne héréditaire précoce, causée par une mutation affectant le gène RPE65. Ce gène est responsable de la régénération d'un pigment visuel (la rhodopsine) dans les photorécepteurs de la rétine. Lorsque ce gène est muté, cette pathologie provoque donc une dégénérescence pigmentaire pouvant conduire progressivement à la cécité avant l'âge de 20 ans, et au plus tard à 40 ans. Elle constitue l'une des principales causes de cécité chez l'enfant³⁰.

Dans les essais cliniques menés sur cette maladie, une injection unique dans la rétine d'un vecteur de type viral adéno-associé (AAV) contenant une copie fonctionnelle du gène défectueux a permis de stopper l'évolution de la maladie et de préserver la vision qui restait aux patients atteints. Les premiers essais réussis ont eu lieu en Angleterre et aux Etats-Unis en 2007. Les chercheurs ont observé une amélioration de l'acuité visuelle et du champ de vision chez les personnes traitées par cette thérapie génique, après une injection pour un seul œil traité. L'effet perdure avec un recul de trois ans et demi pour les premiers patients traités.

³⁰ Site du Syndicat National des Ophtalmologistes de France - <http://www.snof.org/encyclopedie/amaurose-congenitale-de-leber-therapie-genique> [consulté le 26 novembre 2016]

Des sociétés ont été créées pour développer cette stratégie thérapeutique. Parmi elles, l'entreprise française GenSight développe GS010, un candidat « gène-médicament » actuellement en phase III d'études cliniques, dont le recrutement de patients est engagé jusqu'au premier semestre 2017. La société américaine Spark Therapeutics est également très avancée dans le développement de la thérapie génique dans le cadre des maladies rétiniennes héréditaires, avec notamment un produit en cours de phase III également³¹.

A travers ces différents exemples, on peut voir que les médicaments de thérapie génique, tels qu'ils sont conçus aujourd'hui, sont des produits prometteurs sur le plan thérapeutique mais complexes car ils impliquent une approche spéciale lors de leur conception et de leur développement. Ils dérivent d'une variété de matériaux biologiques (cellules, vecteurs viraux), et possèdent des caractéristiques uniques (modes d'action spécifiques, structures complexes, production complexe).

Aujourd'hui, on remarque l'arrivée de nouvelles thérapies géniques révolutionnaires et possédant en apparence moins de complexités, telles que la technique « CRISPR-Cas9 ».

4. La technique CRISPR-Cas9 : thérapie génique de demain ?

L'année 2016 a été marquée par l'émergence d'une nouvelle technique de thérapie génique, appelée CRISPR-Cas9 (de l'anglais *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Cas9*). Le potentiel de ce nouvel outil a été décrit pour la première fois dans un article de la revue scientifique américaine *Science* en 2012, et pourrait devenir une révolution dans le monde de la thérapie génique dans les prochaines années.

Cette technique de modification génétique permet de supprimer, modifier ou ajouter des gènes sur mesure, grâce à un complexe formé d'un brin d'ARN « guide », le CRISPR, et d'une enzyme endonucléase « ciseau », la Cas9. Le mécanisme consiste à amener l'enzyme au niveau du gène défectueux responsable de la maladie chez le patient, afin que le complexe puisse alors le couper et le remplacer par un gène sain.

La technique CRISPR-Cas9, possédant ainsi le surnom de « ciseaux génétiques ciblés », est représentée schématiquement en figure 5.

³¹ Site de BioPharma Dive - <http://www.biopharmadive.com/news/spark-therapeutics-on-track-to-file-gene-therapy-in-2017/424299/> [consulté le 20 décembre 2016]

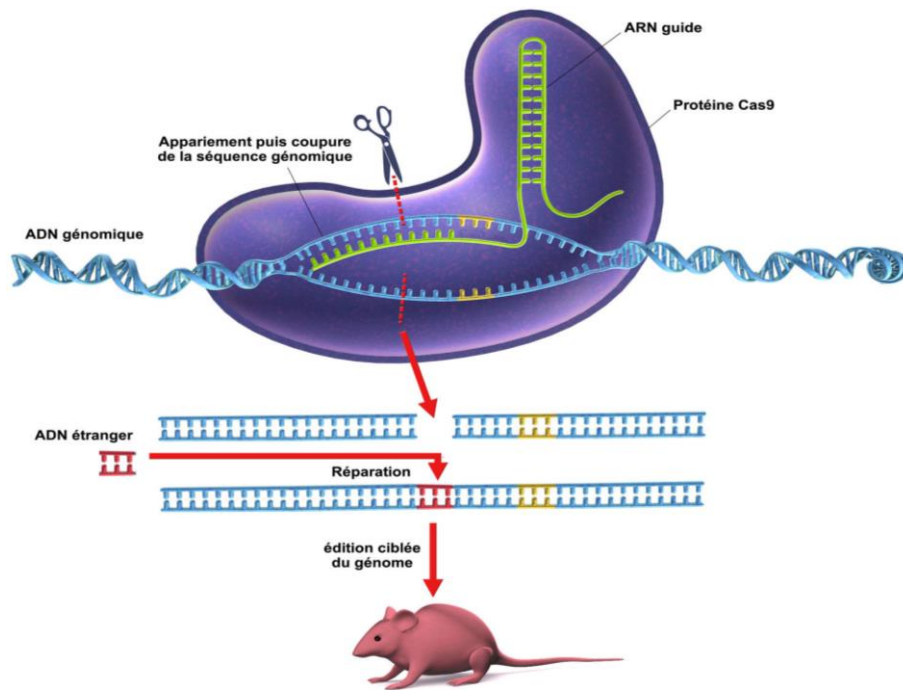


Figure 5 : Schéma du mécanisme d'action de la thérapie génique CRISPR-Cas9³²

Le complexe CRISPR-Cas9 est formé d'un brin d'ARN possédant une partie en palindrome et une séquence homologe à celle de l'ADN à couper (courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées), et de l'enzyme Cas9. Dans la cellule cible, le brin d'ARN va permettre de reconnaître la séquence homologue sur l'ADN-cible et s'y placer pour que l'enzyme se charge de couper la chaîne d'ADN complémentaire au brin du complexe. Le vide laissé par le passage du complexe CRISPR-Cas9 pourra alors être réparé grâce à l'introduction d'un nouveau fragment d'ADN étranger. Au-delà du terme de thérapie génique, on peut donc ici parler de « chirurgie génomique ».

Pour les recherches, le procédé à mettre en place par les scientifiques est simple. Il consiste à déterminer la séquence CRISPR contre le gène à cibler. Une fois que le brin d'ADN correspondant à la séquence CRISPR est confectionné, l'ADN est injecté dans les cellules cibles et se dirige vers le gène à remplacer. La simplicité et la modularité de ce système permettent aux chercheurs de réaliser des interventions ciblées plus rapides et plus précises que celles menées actuellement.

³² Site du CNRS - <https://lejournal.cnrs.fr/articles/crispr-cas9-des-ciseaux-genetiques-pour-le-cerveau> [consulté le 20 décembre 2016]

Car telle qu'elle a été conçue et pratiquée jusqu'à aujourd'hui, la thérapie génique actuelle souffre malheureusement d'un défaut majeur qui est son incapacité à contrôler très précisément le point d'insertion du gène-médicament. En effet, le gène-médicament s'insère au hasard dans le génome cible du patient. Par conséquent, la thérapie génique reste une thérapie complexe, assez peu précise, longue et difficile à mettre en œuvre. De plus, elle est également très coûteuse. De ce fait, les résultats obtenus lors des essais cliniques et issus de la surveillance après autorisation de mise sur le marché restent plutôt mitigés (les essais cliniques et la mise sur le marché des médicaments de thérapie génique sont vus dans les parties II et III de cette thèse).

A l'inverse, la technique CRISPR-Cas9 permet de cibler précisément le gène déficient et de la remplacer par sa version saine³³. Elle représente un outil puissant, rapide, facile à mettre en œuvre et beaucoup moins onéreux.

Afin de mettre en application cette nouvelle technique pour pouvoir guérir certaines maladies pour lesquelles il n'existe aujourd'hui pas de traitements, les deux auteurs de l'article scientifique de 2012 ont fondé leurs propres laboratoires. La française Emmanuelle Charpentier a cofondé une société de biotechnologie baptisée CRISPR Therapeutics, et l'américaine Jennifer Doudna, a créé Editas Medicine.

Les premières maladies génétiques humaines ciblées par les CRISPR seront potentiellement des pathologies sanguines et hépatiques, car le sang et le foie représentent des cibles faciles à atteindre et sont constitués d'un nombre limité de types cellulaires. Certains chercheurs se penchent également vers des applications de CRISPR dans le domaine des greffes, car, à l'heure actuelle, les greffes de rein sont compliquées en raison de la présence fréquente de cytomégalovirus. Les CRISPR pourront alors permettre d'éliminer ces virus dans les greffons.

Nous allons désormais voir qu'en raison de leurs caractéristiques spécifiques, la plupart des thérapies géniques actuelles qui viennent d'être citées possèdent la particularité d'être considérées comme des organismes génétiquement modifiés.

³³ Site de Sciences et Avenir - http://www.sciencesetavenir.fr/sante/crispr-cas9-la-revolution-de-la-chirurgie-du-gene_30130 [consulté le 22 décembre 2016]

c. Le statut spécifique d'organisme génétiquement modifié

La grande majorité des médicaments de thérapie génique comportent ou se présentent sous la forme d'organismes génétiquement modifiés (OGM), mais il n'existe actuellement pas de réelle définition unique d'un « OGM ».

Ce terme est communément associé à la modification d'un organisme vivant, qui peut par exemple être un animal, une plante, un champignon ou encore une bactérie, par des techniques de génie génétique. Cela consiste en l'application de techniques de laboratoire qui permettent d'ajouter, de supprimer ou de modifier un ou plusieurs gènes au sein d'un organisme donné, ou d'en moduler le fonctionnement. Ces manipulations permettent alors aux organismes devenus génétiquement modifiés de leur conférer une caractéristique nouvelle³⁴.

Pour encadrer l'utilisation de ces techniques de génie génétique, il a été nécessaire d'élaborer des cadres réglementaires précis, reposant sur une définition juridique stricte du terme « OGM ». C'est par exemple le cas au sein de l'Union Européenne, où a été mise en place la directive 2001/18/CE, du 12 mars 2001, relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement. Celle-ci définit alors un OGM comme « *un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle* »³⁵.

Les OGM sont utilisés dans quatre principaux domaines que sont l'agriculture, la recherche fondamentale, le milieu industriel et la médecine humaine ou vétérinaire, par exemple pour la production de vaccins ou de molécules médicamenteuses, ou encore dans le cadre de la thérapie génique.

Dans le domaine de la médecine, il existe trois catégories différentes d'OGM :

³⁴ Site gouvernemental OGM - <http://www.ogm.gouv.fr/spip.php?article8> [consulté le 30 mars 2016]

³⁵ 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

- Les OGM utilisés en milieu confiné pour la production de protéines thérapeutiques

Le principe de cette méthode en milieu dit « confiné » est d'introduire dans une cellule hôte (pouvant être des bactéries, levures ou lignées cellulaires), un fragment d'acide nucléique codant pour une protéine d'intérêt, grâce à un vecteur de transfert. Une fois placé dans des conditions idéales de culture, l'OGM exprimera le gène inséré et permettra la production de la protéine d'intérêt qui devra ensuite être extraite, purifiée, puis mise en forme pour un futur usage pharmaceutique.

- Les OGM utilisés en milieu ouvert pour la production de protéines thérapeutiques

Avec cette méthode en milieu ouvert, il s'agit ici d'utiliser des organismes supérieurs (c'est-à-dire les organismes pluricellulaires issus de la fécondation) pour produire des protéines d'intérêt thérapeutique en grande quantité. La production repose sur le même principe que celui décrit pour les microorganismes, mais avec comme différence le fait que le gène de séquence humaine est inséré dans le patrimoine génétique d'une plante ou d'un animal.

- Les « OGM-médicaments » qui constituent eux-mêmes les produits de thérapie génique

Cette approche de thérapie génique consiste à utiliser l'ADN, qui peut être humain ou murin, directement comme un outil thérapeutique en le faisant pénétrer dans les cellules du patient pour qu'il apporte l'information génétique nécessaire à corriger, restaurer ou induire une fonction spécifique. Dans ce cas, c'est la production de la protéine à partir de la séquence génomique insérée qui apportera la fonction thérapeutique³⁶.

La séquence d'ADN devra être vectorisée pour atteindre sa cible, ce qui peut se faire notamment grâce à des vecteurs viraux (réplicatifs ou non), des plasmides (séquences d'ADN circulaires) inertes et vectorisés par des transformations physicochimiques, ou des cellules génétiquement modifiées par technique de transfection. La thérapie génique suppose donc de préparer des quantités définies d'OGM pour les administrer aux patients. L'administration de l'OGM-médicament peut ensuite s'envisager directement *in vivo*, ou spécifiquement *ex vivo* par traitement de populations cellulaires du malade ou d'un donneur, avant ré-administration chez le patient, comme cela a été vu précédemment.

Les risques environnementaux représentés par cette approche de thérapie génique, sont essentiellement fonction du vecteur utilisé et de la voie d'administration. Il faut surtout

³⁶ Site gouvernemental OGM - <http://www.ogm.gouv.fr/spip.php?article11> [consulté le 30 mars 2016]

craindre, et donc contrôler, une éventuelle transmission secondaire à partir du patient traité, par exemple par un vecteur viral non contrôlé qui pourrait se répliquer et se transmettre à l'entourage proche du patient. Ce risque est évidemment fonction de la nature même du virus utilisé comme vecteur, de sa construction, et de son mode de production³⁷.

Nous voyons donc que les médicaments de thérapie génique possèdent un statut et un mode d'action bien particuliers, ainsi que des risques potentiels à considérer. En conséquence, ces produits doivent répondre à une réglementation spécifique.

C. La réglementation encadrant les médicaments de thérapie génique

Les exigences réglementaires encadrant les médicaments faisant intervenir des gènes sont liées à leur statut de thérapie innovante et de thérapie génique (a). Pour s'assurer de ce statut de thérapie génique, une procédure de classification peut être réalisée au niveau européen, permettant de mener le développement adapté à cette catégorie de produits (b).

a. Le cadre réglementaire des médicaments de thérapie innovante

Les médicaments de thérapie génique appartiennent à la grande famille des thérapies dites innovantes.

Contrairement aux médicaments classiques dont l'activité thérapeutique est portée par une substance d'origine chimique ou biologique, les médicaments de thérapie innovante (appelés couramment MTI) sont basés sur l'utilisation directe de composants du vivant, qui peuvent être les gènes, les cellules ou les tissus. Ces médicaments de thérapie innovante sont classés en quatre catégories selon leurs caractéristiques biologiques. Ainsi, ils regroupent les médicaments de thérapie génique, mais également les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, et enfin les médicaments combinés de thérapie innovante³⁸.

³⁷ Wirth et al., "Safety profile of plasmid/liposomes and virus vectors in clinical gene therapy", *Current Drug Safety*, 1, 2006, pp. 253–257

³⁸ Site de l'ANSM - <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/> [consulté le 15 avril 2016]

La thérapie génique fait appel aux gènes, c'est-à-dire à des segments du code génétique composé par l'ADN, qui possèdent un rôle précis dans les mécanismes physiologiques et pathologiques chez l'homme. Ainsi, le gène devient le médicament (cette thèse est centrée uniquement sur cette catégorie spécifique de médicaments).

La thérapie cellulaire, quant à elle, consiste à utiliser des cellules plus ou moins modifiées dans un procédé industriel extérieur à l'organisme afin d'obtenir une action thérapeutique déterminée. C'est par exemple le cas des cellules souches utilisées pour reconstituer des structures cellulaires et tissulaires, détruites ou manquantes dans certaines situations pathologiques. L'ingénierie cellulaire et tissulaire permet de reconstituer des systèmes pluricellulaires *ex vivo* avant de les greffer à une personne affectée par l'absence ou la destruction d'un organe, par exemple une greffe de peau. La dernière catégorie est celle des médicaments combinés de thérapie innovante qui associent un médicament de thérapie innovante contenant une partie cellulaire ou tissulaire, avec un ou plusieurs dispositif(s) médical(aux).

En conséquence de leur appartenance à la famille des thérapies innovantes, les médicaments de thérapie génique doivent obéir à une réglementation spécifiquement adaptée à ces nouvelles classes de thérapies contenant des gènes ou des cellules.

Les principaux textes réglementaires applicables sont présentés dans la figure 6.

Référence du texte	Texte réglementaire	Informations relatives aux médicaments de thérapie innovante (MTI)
Règlement (CE) n°1394/2007	Du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004	Définition des MTI, du cadre réglementaire et mesures incitatives applicables
Directive 2001/83/CE	Du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain	Cadre réglementaire des médicaments à usage humain
Directive 2003/63/CE	De la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil	Amendement de la directive 2001/83/CE avec ajout de la partie IV à l'Annexe I.

		Définition des produits de thérapie cellulaire somatique et produits de thérapie génique, et informations contenues dans le dossier d'AMM d'un MTI
Directive 2009/120/CE	De la Commission, du 14 septembre 2009, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante	Modification de la partie IV à l'Annexe I de la directive 2001/83/CE
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	Enregistrement réglementaire des MTI selon la procédure centralisée
Directive 2004/23/CE	Applicable aux produits à base de cellules ou tissus 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 d'origine humaine	Dispositions applicables à la manipulation des tissus et cellules d'origine humaine du don à la distribution
Directive 2006/17/CE	De la Commission, du 8 février 2006, portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine	
Règlement (CE) n°141/2000	Du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins	Définition du statut de médicament orphelin pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies rares
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 du Conseil	Dispositions applicables à la dissémination volontaire dans l'environnement d'organisme(s) génétiquement modifié(s)

Figure 6 : Les textes réglementaires applicables aux médicaments de thérapie génique

Les médicaments de thérapie innovante relèvent de la définition communautaire du médicament instaurée par la directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 sur les médicaments.

L'article premier de cette directive 2001/83/CE définit le médicament comme :

« a) *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou*
b) *toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical* »³⁹.

Avec l'émergence des nouvelles thérapies, la Commission Européenne (CE) a commencé à s'intéresser aux produits de thérapie innovante en 2003. Jusque-là, les médicaments innovants étaient régis par les lois nationales de chaque pays européen, de manière indépendante et, par conséquent, avec des statuts réglementaires différents.

Afin d'initier un travail d'harmonisation, une première définition des produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire a été établie en 2003 par la Commission Européenne. Ainsi, la directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, est venue modifier la directive 2001/83/CE en ajoutant la partie IV à l'Annexe I. Elle définit les produits de thérapie cellulaire somatique et les produits de thérapie génique, ainsi que les informations que doit contenir le dossier d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament de thérapie innovante.

La définition d'un médicament de thérapie génique est donnée dans le point 2.1 de l'Annexe I, partie IV de la directive 2001/83/CE :

« *Par médicament de thérapie génique, on entend un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes :*

a) *il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique ;*

³⁹ Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

b) son effet thérapeutique, prophylactique, ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence »⁴⁰.

Ces deux conditions sont cumulatives, c'est-à-dire qu'elles doivent être toutes deux remplies pour que le produit rentre dans la catégorie des médicaments de thérapie génique.

En outre, les produits de thérapie innovante doivent répondre aux exigences de la 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 d'origine humaine.

Par la suite, il est devenu nécessaire de renforcer la réglementation et d'avoir une position européenne commune concernant le statut réglementaire et les critères scientifiques à prendre en compte pour l'autorisation de mise sur le marché de cette catégorie de produits. Cela a conduit à l'adoption du règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 sur les médicaments de thérapie innovante, entré en vigueur le 30 décembre 2008. Ce règlement a considérablement modifié le cadre réglementaire applicable à ces nouvelles thérapies.

Le règlement européen n°1394/2007 est présent en **Annexe A** de cette thèse.

Avant la mise en place du règlement n°1394/2007, les produits dérivés de gènes et les cellules étaient pour la plupart classés comme produits pharmaceutiques, et les produits de l'ingénierie tissulaire n'étaient pas explicitement couverts par le cadre juridique existant et étaient donc classés de manière partielle comme produits pharmaceutiques ou dispositifs médicaux. Ce règlement européen a permis de confirmer le statut de médicament aux produits de thérapie génique, cellulaire, de l'ingénierie tissulaire et des produits combinant dispositifs médicaux et cellules ou tissus⁴¹. Ce règlement est une *lex specialis*, c'est-à-dire

⁴⁰ 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

⁴¹ Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004

que ses dispositions viennent compléter les dispositions générales décrites dans la directive 2001/83/CE.

Ce règlement a également pour objectif d'établir un cadre commun pour la mise sur le marché des médicaments dits de thérapie innovante au niveau européen, car la réglementation n'était auparavant pas harmonisée entre les Etats Membres de l'Union Européenne. Pour cela, le règlement n°1394/2007 vise à faciliter et à stimuler la recherche sur ces nouvelles approches dans un cadre européen harmonisé.

L'enregistrement réglementaire des MTI est défini par le règlement européen n°726/2004 qui vise à assurer un accès au marché de l'ensemble des Etats membres de l'Union Européenne par une procédure d'autorisation de mise sur le marché centralisée (la procédure d'enregistrement centralisée est détaillée dans la partie III de cette thèse).

Il a également été conçu pour développer la qualité et la sécurité de ces nouveaux produits à partir de référentiels adaptés applicables dans l'ensemble de l'Union Européenne et à partir d'obligations de suivi de la sécurité et de l'efficacité une fois que le produit est mis sur le marché à la disposition des patients.

Afin de mener à bien le développement et la mise sur le marché d'un médicament de thérapie génique, il est important de s'assurer du statut du produit dès les phases précoces du développement, afin de conduire le développement adapté selon le cadre réglementaire applicable. Pour cela, une procédure de classification existe à l'échelle européenne.

b. La détermination du statut et la classification du médicament

Nous allons désormais voir que la classification du médicament est très importante dans le cadre du développement car elle consiste à vérifier que le produit rentre dans le champ réglementaire des médicaments de thérapie innovante (1), ainsi que dans la catégorie particulière de la thérapie génique (2).

1. Le statut de médicament de thérapie innovante

Un médicament pourra être classé en tant que médicament de thérapie innovante (MTI) si celui-ci a connu des modifications « substantielles » au cours de sa production et si les

cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour les mêmes fonctions chez le receveur et chez le donneur.

La détermination de classification d'un médicament de thérapie innovante est schématisée en figure 7.

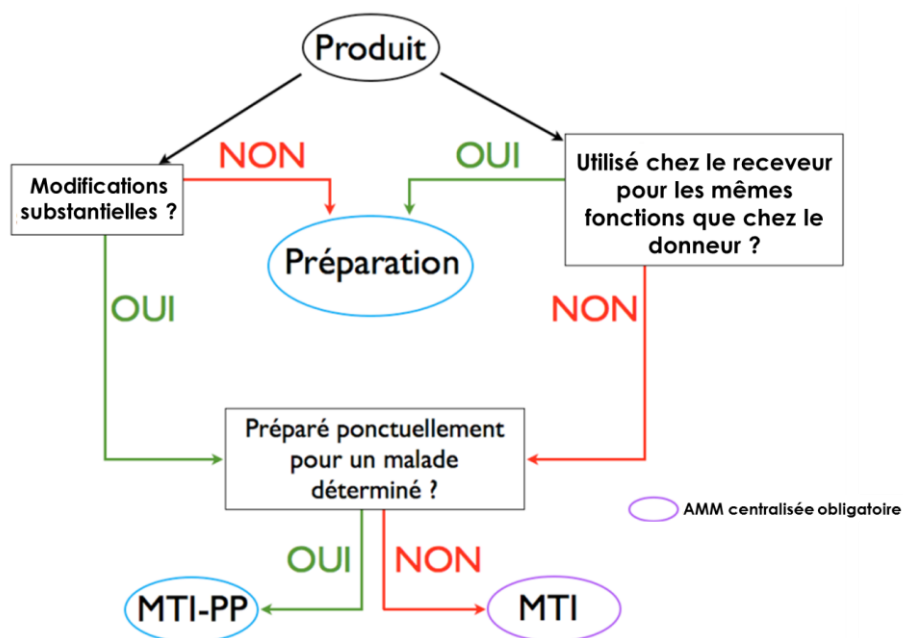


Figure 7 : Détermination de la classification d'un médicament de thérapie innovante (MTI)

Le règlement européen n°1394/2007 n'établit pas de liste des manipulations substantielles mais décrit, dans son Annexe I, les manipulations considérées comme n'étant pas substantielles. Celles-ci regroupent les actions de « *découpage, broyage, façonnage, centrifugation, trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, stérilisation, irradiation, séparation, concentration ou purification de cellules, filtration, lyophilisation, congélation, cryoconservation et vitrification* »⁴². Toute autre manipulation qui entraîne une modification des propriétés biologiques des cellules ou tissus est alors considérée comme une modification substantielle.

L'Annexe I du règlement européen n°1394/2007 est présent en **Annexe A** de cette thèse.

⁴² Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004

Il est également important de noter que le médicament de thérapie innovante (MTI) est à distinguer du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP) qui est un médicament préparé pour un seul malade et de manière ponctuelle.

Tout développeur d'un nouveau traitement de thérapie génique doit s'assurer de ces paramètres préalablement à la mise en place des essais cliniques sur le médicament (qui sont étudiés dans la partie II de cette thèse).

Une fois que le statut de MTI est confirmé, l'étape suivante consiste à déterminer la classification précise du médicament, parmi les quatre catégories suivantes : médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, ou médicaments combinés de thérapie innovante.

Par la suite, l'enregistrement réglementaire de la demande d'autorisation de mise sur le marché du MTI devra alors obligatoirement se faire par une procédure européenne centralisée (qui est détaillée dans la partie III de cette thèse).

2. La classification réglementaire en médicament de thérapie génique

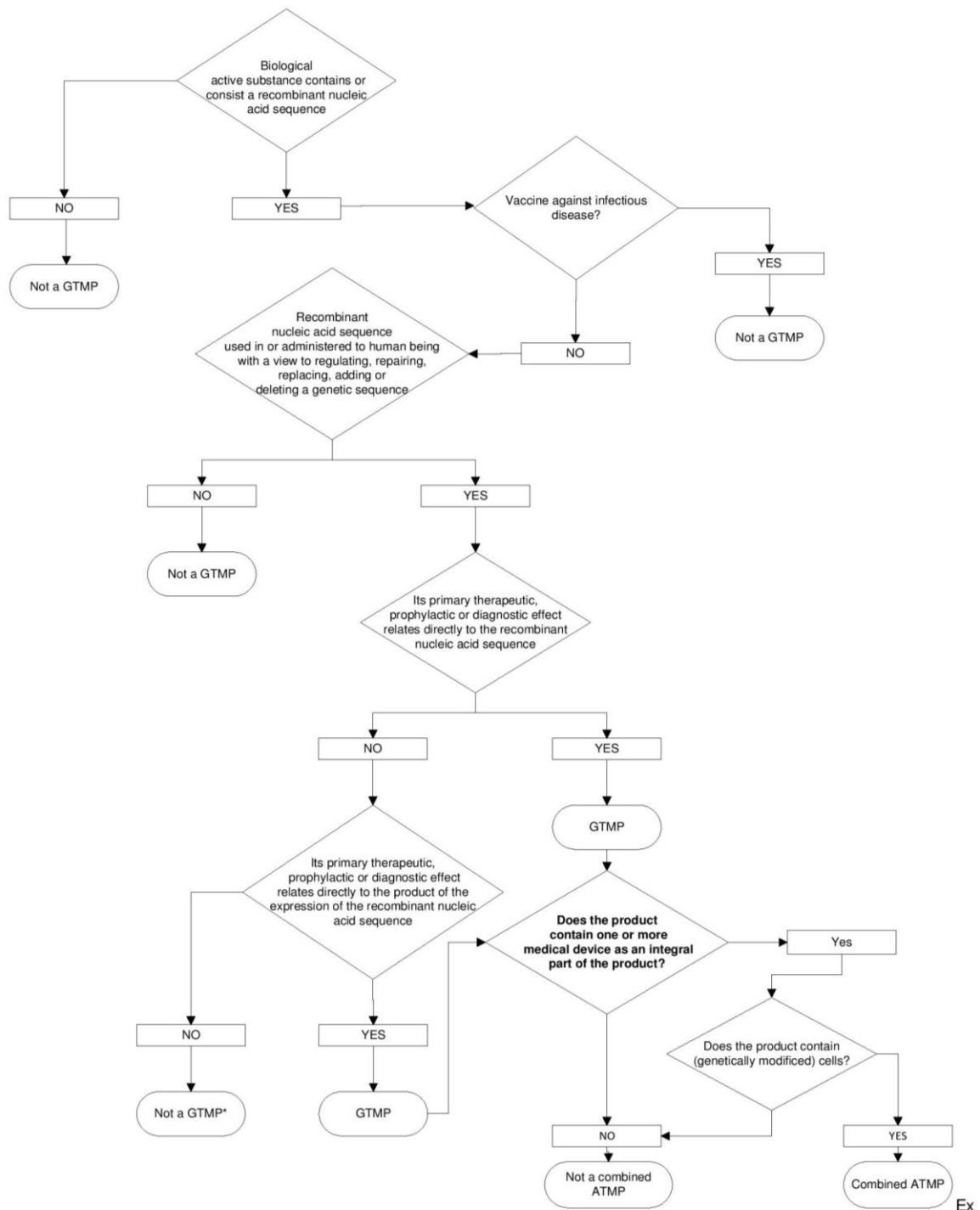
L'article 17 du règlement européen n°1394/2007 prévoit une consultation gratuite de l'Agence européenne des médicaments (EMA, pour *European Medicines Agency*) afin de déterminer si le produit relève dudit règlement, à savoir si celui-ci répond aux différents critères scientifiques d'un médicament de thérapie innovante. Il s'agit de la procédure de l' « ATMP classification » (pour *Advanced-Therapy Medicinal Product classification*).

Pour cela, le règlement n°1394/2007 a introduit la mise en place d'un Comité des thérapies innovantes au sein de l'EMA, qui est le *Committee for Advanced Therapies*, couramment abrégé CAT. Ce comité est destiné à encadrer et optimiser l'évaluation de ces produits innovants (le rôle détaillé et la structure organisationnelle du CAT sont développés dans la partie III de cette thèse).

Sur demande du déposant, le CAT établit les recommandations concernant la classification du médicament de thérapie innovante dans les phases très précoces du développement. Afin de mener à bien l'évaluation, l'industriel doit fournir un dossier complet précisant

notamment le processus de fabrication détaillé du produit, son mécanisme d'action, ainsi que la classification revendiquée (par exemple : médicament de thérapie génique). Une série de questions prédéfinies élaborées par l'EMA permet d'orienter le demandeur sur la classification du médicament.

Pour permettre de classer les médicaments de thérapie génique, un arbre décisionnel établi par l'EMA (affiché dans le document de réflexion de l'EMA du 21 mai 2015) est présenté en figure 8.



planatory notes: *) The product can contain genetically modified cells for which specific requirements should be followed (see 'Guideline on human cell-based medicinal products' (EMA/CHMP/410869/2006)).

Figure 8 : Arbre décisionnel pour la classification d'un médicament de thérapie génique (GTMP)⁴³

⁴³ Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, 21 May 2015
EMA/CAT/600280/2010 rev.1 (CAT) – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf [consulté le 20 juin 2016]

Après examen du dossier du produit par le CAT, ce comité européen émet un avis indiquant si le médicament répond à la définition de médicament de thérapie innovante et renseigne la catégorie précise du produit. L'EMA répond aux demandes de classification en fournissant une déclaration de classification selon une procédure de 60 jours suivant la réception de la demande.

Le résumé de toutes les demandes ainsi que les décisions rendues selon l'article 17 du Règlement (EU) n°1394/2007 sont rendues publiques sur le site internet de l'EMA⁴⁴.

Cette démarche de recommandation européenne sur la classification vise à uniformiser les statuts des médicaments de thérapie innovante en Europe, car l'existence de discordances dans la classification entre les Etats membres peut avoir d'importantes conséquences pour la mise sur le marché des médicaments. Cette procédure est gratuite et constitue une étape essentielle pour le demandeur. Cependant, celle-ci reste optionnelle et non obligatoire. Il s'agit de la première approche de l'industriel en charge du développement avec les autorités réglementaires et des premières opportunités de dialogue.

La totalité des demandes de classifications reçues et adoptées par le CAT depuis 2009 sont résumées en figure 9.

Scientific recommendation on advanced therapy classification									
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Submitted	22	19	12	22	20	28	61	55	239
Adopted	12	27	12	16	23	29	31	86	236

Figure 9 : Nombre de recommandations de classification de médicaments de thérapie innovante reçues et adoptées par le CAT⁴⁵

⁴⁴ Site de l'EMA : Summaries of scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products -

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000301.jsp&mid=WC0b01ac05800862c0 [consulté le 18 décembre 2016]

⁴⁵ CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, November 2016 meeting, EMA/CAT/675972/2016 – disponible sur

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2016/11/WC500216554.pdf [consulté le 18 décembre 2016]

A la date du 30 juin 2013, la CAT avait reçu un total de 87 demandes de classification et avait fourni une recommandation dans 81 cas. Ce nombre de demandes est en constante augmentation puisqu'au 11 novembre 2016 (date de la dernière réunion mensuelle du CAT lors de la rédaction de la thèse), un nombre total de 239 procédures de classification de médicaments de thérapie innovante étaient comptabilisées par le CAT.

Cette procédure a été reconnue comme un grand progrès réglementaire car elle permet l'obtention d'un avis harmonisé au sein des Etats membres de l'Union Européenne. Ce succès s'est rapidement traduit par une forte augmentation de ces procédures de classification au cours de ces dernières années.

De plus, la gratuité de ce processus incite les acteurs de ce nouveau marché à développer ces produits, en optimisant les futures chances d'obtenir une AMM. En effet, cette classification s'avère également utile lors des dépôts aux autorités réglementaires locales des demandes d'autorisation d'essais cliniques, ainsi que lors de la mise sur le marché des médicaments de thérapie génique sur le plan européen (les essais cliniques et la mise sur le marché des médicaments de thérapie génique sont respectivement détaillés dans les parties II et III de cette thèse).

II. Les essais cliniques de thérapie génique

L'objectif de cette seconde partie repose sur la compréhension de la réglementation applicable aux essais cliniques des médicaments de thérapie génique.

Pour cela, nous verrons comment se mettent en place et se déroulent les essais cliniques sur le territoire français (A), avant de découvrir la réglementation spécifiques des essais cliniques de thérapie génique comportant des organismes génétiquement modifiés (B). Enfin, un bilan sera fait autour des essais cliniques autorisés en France (C).

A. La mise en place et le déroulement des essais cliniques en France

Les essais cliniques de médicaments sont menés à l'initiative de plusieurs acteurs spécifiques (a) et doivent répondre à un cadre réglementaire européen précis guidé par une directive (b). Cette réglementation s'applique ensuite au niveau national afin que les essais puissent être réalisés en France (c).

a. Les acteurs de la recherche clinique

Afin de pouvoir réaliser un essai clinique, des exigences de mise en place sont à remplir (1) et des acteurs doivent être désignés pour sa mise en œuvre (2). Parmi les acteurs français, on peut retrouver l'exemple de l'association de l'AFM-Téléthon (3).

1. Les exigences de mise en place d'un essai clinique

Un essai clinique est une recherche organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales⁴⁶. Selon l'objectif de la recherche, l'essai peut se dérouler autour d'un nouveau médicament, mais également autour d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement déjà connu.

⁴⁶ Site de l'ANSM - <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/> [consulté le 20 décembre 2016]

En France, les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament (anciennement appelées recherches « biomédicales ») sont définies par l'article R1121-1 du Code de la santé publique, modifié par le décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016, comme étant « *tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité* »⁴⁷.

Ce décret n°2016-1537 concerne les recherches impliquant la personne humaine. Il est pris en application de la loi n°2012-300 du 12 mars 2012 dite « Loi Jardé » et concerne les recherches interventionnelles, ainsi que les recherches non interventionnelles (tandis que la recherche biomédicale ne visait que les recherches interventionnelles)⁴⁸. L'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 a permis à la loi Jardé d'entrer en vigueur en novembre 2016.

Selon l'article L1121-3 du Code de la santé publique, ces recherches ne peuvent être effectuées que si elles sont réalisées sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée. De plus, elles doivent être menées dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches⁴⁹.

Dans le cas spécifique d'un essai clinique impliquant l'utilisation confinée d'un produit de thérapie génique comportant un organisme génétiquement modifié, des conditions supplémentaires spécifiques seront requises (les conditions spécifiques applicables aux essais cliniques impliquant un OGM sont étudiées dans la sous-partie II.B de cette thèse).

⁴⁷ Code de la santé publique, article R1121-1, modifié par le décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 - art. 1, version en vigueur au 18 novembre 2016

⁴⁸ Site du Ministère des Affaires sociales et de la Santé - <http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/recherches-impliquant-la-personne-humaine> [consulté le 5 janvier 2017]

⁴⁹ Code de la santé publique, article L1121-3, modifié par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art. 1, version en vigueur au 31 décembre 2016

2. Les acteurs de la recherche : promoteur et investigateur

Afin de respecter l'ensemble des conditions citées, deux acteurs sont indispensables pour mettre en place, suivre et clôturer un essai clinique : la recherche est créée et mise en place à l'initiative d'un promoteur, puis est dirigée et surveillée par un investigateur.

- **Le promoteur de l'essai clinique**

Le promoteur a la responsabilité de garantir la qualité de la recherche (gestion des centres, rythme et délai d'inclusion, surveillance médicale, comité de suivi), de s'assurer de son financement et de veiller à ce que les produits utilisés le soient conformément au protocole de l'essai clinique approuvé par les autorités. Pour cela, le promoteur est en charge de demander l'avis du comité d'éthique, qui est le Comité de protection des personnes (appelé « CPP »). Il doit également obtenir une autorisation auprès de l'Autorité de santé nationale compétente (l'ANSM), avant le démarrage de l'essai clinique. Une fois que l'essai est autorisé, le promoteur a l'obligation de déclarer les inclusions, clôturer la recherche et fournir un rapport final à ces deux entités.⁵⁰

Le promoteur peut être un laboratoire pharmaceutique, un prestataire de service, une association, un établissement de soins ou une personne physique. A l'heure actuelle, deux tiers des promoteurs d'essais cliniques sont industriels et un tiers sont académiques. Cette répartition demeure constante depuis les cinq dernières années⁵¹. Dans le cas particulier des médicaments de thérapie innovante, les recherches sont essentiellement conduites par des petites entreprises, mais de grands groupes pharmaceutiques sont également à l'initiative d'un grand nombre d'études.

Afin d'aider les promoteurs d'essais cliniques dans la soumission et la gestion des essais, l'ANSM a mis à disposition un *Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI)*, dont la version à jour date du 1^{er} septembre 2015⁵².

⁵⁰ Site de l'ANSM - <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/> [consulté le 20 décembre 2016]

⁵¹ Rapport d'activité 2015 de l'ANSM, publié le 29 septembre 2016 – disponible sur <http://ansm.sante.fr/>

⁵² Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) de l'ANSM, version du 1^{er} septembre 2015

- L'investigateur de l'essai clinique

Après avoir obtenu l'avis du CPP et l'autorisation de l'ANSM, l'essai clinique est dirigé et surveillé par un investigateur, qui est dans la plupart des cas un médecin expérimenté dans le domaine thérapeutique concerné par la recherche. Celui-ci doit être présent sur le site de l'étude et est responsable d'inclure et de suivre les participants conformément au protocole qui a été défini pour l'étude. L'investigateur est tenu de recueillir les données médicales et de notifier au promoteur tout fait nouveau ou effet indésirable observé pendant l'essai.

Lorsque le promoteur confie la réalisation d'une étude clinique à plusieurs investigateurs, il doit alors désigner parmi ceux-ci un investigateur coordonnateur. L'investigateur coordonnateur participe à la rédaction du protocole de l'essai, au suivi du déroulement de la recherche, à l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament étudié, à l'analyse et à l'interprétation des résultats de la recherche, ainsi qu'à la rédaction du rapport final de la recherche. L'investigateur coordonnateur doit ensuite publier et communiquer les résultats de la recherche aux autres investigateurs, ainsi qu'aux participants.

3. L'exemple d'un acteur en thérapie génique : l'AFM-Téléthon

En France, la recherche de nouveaux traitements innovants a pris beaucoup d'ampleur avec la création de l'Association française contre les myopathies en 1958, plus connue sous le nom de l'AFM-Téléthon.

L'AFM-Téléthon a été fondée par une française, Yolaine de Kepper, mère de quatre enfants atteints par la myopathie de Duchenne, une maladie génétique rare provoquant une dégénérescence progressive de l'ensemble des muscles de l'organisme. Initialement consacrée aux seules maladies neuromusculaires, cette association est devenue à travers les années en France un acteur majeur du développement des biothérapies dans plusieurs domaines thérapeutiques.

À court terme, cette association vise à améliorer le quotidien des malades en favorisant un meilleur accès aux soins et un meilleur accompagnement social. Sur le long terme, l'objectif de l'AFM-Téléthon est de trouver des solutions thérapeutiques par le biais de la recherche

médicale et, plus particulièrement, de la recherche sur les médicaments de thérapies innovantes et géniques⁵³.

Pour cela, l'AFM-Téléthon soutient chaque année de nombreux projets de recherche et a créé ses propres laboratoires de recherche, qui sont rassemblés depuis 2011 au sein de l'Institut des Biothérapies des maladies rares⁵⁴. Les recherches soutenues par l'AFM-Téléthon couvrent un large ensemble de maladies génétiques. Au total, cette association française soutient une trentaine d'essais cliniques en cours ou en préparation dans les domaines de la thérapie génique, de la thérapie cellulaire et de la pharmacologie.

Le détail de ces trois catégories de recherches soutenues par l'AFM-Téléthon est présenté en figure 10.

⁵³ Site de l'AFM-Téléthon - <http://www.afm-telethon.fr/aider> [consulté le 5 novembre 2016]

⁵⁴ Site de l'AFM-Téléthon - <http://www.afm-telethon.fr/guerir/laboratoires-924> [consulté le 5 novembre 2016]

		MALADIES	TYPE DE THÉRAPIE	PRODUIT	PHASE
MALADIES NEUROMUSCULAIRES	Amyotrophie spinale proximale liée au gène <i>SMN1</i>		P	Olésoxime	Extension de la phase II/III*
			TG	AAV-SMN	Dév. préclinique
	Dystrophie musculaire de Duchenne		P	Nebivolol	Phase III
			P	Riméporide	Phase Ib
			TG	AAV-U7	Dév. préclinique
			TG	Oligonucléotides antisens morpholinos (saut d'exon 53)	Phase I/II*
			TG	AAV-microdystrophine	Dév. préclinique
			TG	AAV-FKRP	Dév. préclinique
	Dystrophie musculaire des ceintures de type 2I (LGMD2I)		TG	AAV-FKRP	Dév. préclinique
	Dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP)		TC	Myoblastes	Phase II
	Dystrophie myotonique de Steinert		P	Chlorhydrate de N,N-diméthyl-biguanide	Extension de la phase II
	Maladie de Charcot-Marie-Tooth		P	PXT3003	Phase III*
			P	IFB-088	Dév. préclinique
	Myopathie myotubulaire		TG	AAV-MTM	Dév. préclinique
Myosite à inclusions		P	Rapamycine	Phase IIb	
Myotonies non dystrophiques		P	Méxilétiline	Phase III terminée	
AUTRES MALADIES RARES	Anémie de Fanconi		TG	Cellules hématopoïétiques + LV-FANCA	Phase I/II*
	Ataxie de Friedreich		TG	AAV-FXN	Dév. préclinique
	Déficits immunitaires	Déficit en Artemis	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-Artemis	Dév. préclinique
		Déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-XSCID	Dév. préclinique
		Granulomatose chronique	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-CGD	Phase I/II
		Syndrome de Wiskott-Aldrich	TG	Cellules hématopoïétiques + LV-WAS	Phase I/II
	Épidermolyse bulleuse dystrophique		TG	Cellules de l'épiderme + vecteur collagène VII	Dév. préclinique
	Infarctus du myocarde		TC	Cellules souches embryonnaires	Phase I/II
	Lupus érythémateux disséminé		TC	Cellules souches mésenchymateuses	Dév. préclinique
	Maladie de Crigler-Najjar		TG	AAV-UGT1A1	Dév. préclinique
	Maladie de Huntington		TC	Cellules souches embryonnaires	Dév. préclinique
	Maladie de Sanfilippo (MPS IIIb)		TG	AAV-NaGlu	Extension de la phase I/II
	Pathologies de la rétine	Amaurose de Leber	TG	AAV-RPE65	Phase I/II terminée
		Neuropathie optique de Leber	TG	AAV-ND4	Phase III*
		Rétinites pigmentaires	TC	Cellules souches embryonnaires	Dév. préclinique
	TG		AAV-RdCVF	Dév. préclinique	
	Sclérose en plaques		TC	Lymphocytes T cytotoxiques	Phase I
	Syndrome de Phelan-McDermid (forme rare d'autisme génétique)		P	Lithium	Étude pilote
	Ulcères cutanés de la drépanocytose		TC	Cellules souches embryonnaires	Dév. préclinique

TG

Thérapie du gène

TC

Thérapie cellulaire

P

Pharmacologie

* Financement AFM-Téléthon du développement préclinique ou des phases cliniques précédentes.

Figure 10 : Les essais cliniques en cours ou en préparation soutenus par l'AFM-Téléthon en mai 2016⁵⁵

⁵⁵ Document issu du site de l'AFM-Téléthon – disponible sur http://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/afm-telethon-tablo_essais_soutenus_.pdf [consulté le 22 juin 2016]

Dans le cadre de la thérapie génique, l'AFM-Téléthon a soutenu en 2016, et continue de soutenir, 21 essais cliniques, dont près de la moitié sont consacrés au traitement de maladies neuromusculaires. L'ensemble des autres recherches concernent des maladies rares ayant d'autres origines, telles que les déficits immunitaires ou les pathologies de la rétine par exemple.

Parmi les laboratoires de recherche de l'AFM-Téléthon, le laboratoire Généthon, créé au cours de l'année 1990, représente l'un des leaders mondiaux de la thérapie génique pour le traitement des maladies rares. Cette structure est financée de façon quasi-exclusive par les dons du Téléthon et intervient des phases préliminaires de recherche jusqu'au développement clinique des produits. Généthon possède aujourd'hui un réseau de plus de 200 personnes, incluant des chercheurs, médecins et ingénieurs, ainsi que des spécialistes en affaires réglementaires chargés d'assurer la constitution des dossiers de demandes d'essais cliniques et la veille réglementaire.

Le laboratoire Généthon dispose également d'une plateforme de bioproduction lui permettant de fabriquer les lots de vecteurs pour les essais cliniques qu'il met en place, mais également pour ceux d'autres laboratoires. A travers son laboratoire Généthon, l'AFM-Téléthon possède donc l'avantage de pouvoir produire et tester ses propres médicaments de thérapie génique.

Pour pouvoir mener à bien les essais cliniques entrepris sur les médicaments de thérapie génique, l'AFM-Téléthon, ainsi que tous les autres acteurs de la recherche clinique, doivent respecter un cadre réglementaire précis défini au niveau européen.

b. Le cadre réglementaire européen autour des essais cliniques

Depuis l'année 2001, l'Union Européenne s'est dotée d'une législation encadrant les essais cliniques, avec la mise en place de la directive 2001/20/CE du Parlement et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Cette directive a permis d'initier l'harmonisation des législations et réglementations européennes sur les essais cliniques conduits au sein de l'UE. Elle concerne les recherches

interventionnelles menées sur les produits de santé, regroupant les médicaments, produits de thérapie cellulaire, de thérapie génique, tissus, organes, dispositifs médicaux (DM), DM de diagnostic in vitro (DMDIV) et produits cosmétiques, mais également les recherches menées sans produits de santé⁵⁶.

La directive 2001/20/CE est applicable en France depuis août 2006 et son principal objectif est de préserver les droits et la sécurité des personnes sur lesquelles sont testées les molécules. Afin d'atteindre cet objectif, elle s'est fortement inspirée de la loi française « Huriet-Sérusclat » de 1988 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Depuis son application, le bilan de cette directive 2001/20/CE est globalement positif. En effet, la sécurité, la validité éthique des essais et la fiabilité des données obtenues à l'issue des recherches se sont nettement améliorées au sein de l'Union Européenne.

Cependant, les laboratoires pharmaceutiques et les chercheurs universitaires considèrent que le cadre législatif mis en place par la directive est trop lourd et que sa transposition par les différents Etats membres reste, encore aujourd'hui, trop hétérogène. Ainsi, entre l'année 2007 et l'année 2011, le nombre d'essais cliniques conduits en Europe a enregistré une baisse de 25%⁵⁷.

Au vu de ce contexte, un nouveau règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, le règlement européen (CE) n°536/2014 du 16 avril 2014, a été préparé et proposé dans le but de redynamiser la recherche dans le secteur du médicament en Europe. Pour cela, cette nouvelle réglementation vise notamment à renforcer l'innovation et l'attractivité européenne pour la recherche biomédicale, ainsi qu'à faciliter l'accès des patients aux traitements innovants sur le territoire européen. Elle a également pour but de renforcer la transparence et l'accès aux données issues des essais cliniques, depuis leur autorisation jusqu'à la publication de leurs résultats.

⁵⁶ 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

⁵⁷ Proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

Le règlement n°536/2014 vise à assurer la mise en place d'une évaluation rapide, centralisée et coordonnée des demandes d'autorisation d'essais cliniques ainsi que de leurs modifications, au sein de l'UE.

Ce règlement a été voté au Parlement européen et a été publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 27 mai 2014. Initialement, la mise en application de ce nouveau texte était envisagée à partir du mois de mai 2016. Cependant, l'EMA a indiqué que celle-ci serait repoussée à fin 2018 afin de finaliser la création des portails réglementaires européens nécessaires. Par conséquent, il abrogera la directive 2001/20/CE actuelle dans les deux prochaines années et devrait devenir la nouvelle réglementation applicable aux essais cliniques.

La réglementation européenne, telle qu'elle est définie à l'instant où un promoteur souhaite initier une recherche, doit ensuite être appliquée au sein de chaque Etat Membre, possédant chacun ses propres structures d'évaluation.

c. L'application de la réglementation sur les essais cliniques en France

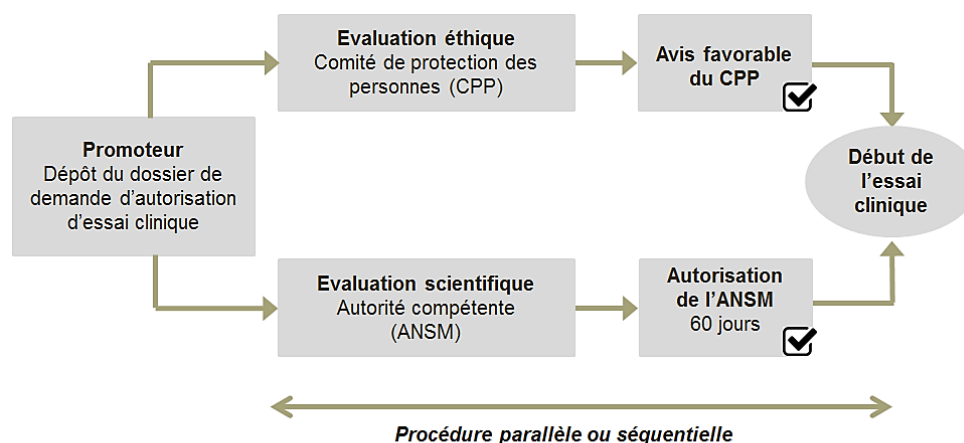
Comme nous l'avons décrit, la réglementation des essais cliniques conduits en France se base actuellement sur la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques (BPC) dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Cette réglementation repose sur deux axes principaux. D'une part, l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche doit toujours primer sur les seuls intérêts de la science et de la société. Cette notion de protection renforcée des personnes est mentionnée à l'article L1121-2 du Code de la santé publique⁵⁸. D'autre part, un encadrement administratif continu des recherches doit être réalisé. Pour cela, la mise en place d'évaluations distinctes par deux instances indépendantes est indispensable.

⁵⁸ Code la santé publique, article L1121-2, modifié par la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 - art. 1 (V), version en vigueur au 7 mars 2012

En France, avant de pouvoir démarrer, le promoteur de l'essai doit avoir au préalable obtenu un avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP), ainsi que l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)⁵⁹.

Cette procédure standard d'autorisation d'un essai clinique en France (c'est-à-dire hors médicaments de thérapies innovantes et génériques) est résumée en figure 11.



ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Figure 11 : Procédure standard d'autorisation d'un essai clinique de médicament en France

Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de la protection des participants, des modalités de recrutement, de la pertinence de la recherche et des bénéfices et des risques attendus. L'ANSM, quant à elle, est définie à l'article L1123-12 du Code de la santé publique comme étant l'autorité compétente pour autoriser les essais cliniques sur le territoire français. Quel que soit le produit de santé concerné, l'évaluation par l'ANSM des demandes d'autorisation d'essai clinique est indispensable pour débiter la recherche. Cette évaluation couvre la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de l'essai clinique, mais également la sécurité des personnes participant à ces recherches⁶⁰.

⁵⁹ Site de l'ANSM - <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/> [consulté le 14 janvier 2016]

⁶⁰ Code de la santé publique, article L1123-12, modifié par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art. 3, version en vigueur au 31 décembre 2016

Pour permettre l'évaluation de l'essai clinique, un protocole détaillé définit l'ensemble des critères et conditions de celui-ci : l'objectif de la recherche, les conditions de réalisation et de déroulement de l'essai, les modalités d'inclusion, d'information, de traitement et de surveillance des personnes et les procédures de recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments.

Le décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 détermine la nouvelle coordination des CPP. Les modalités de fonctionnement et la composition de ces comités d'éthique ont été revues, ainsi que la désignation du CPP compétent pour se prononcer sur chaque demande d'avis, qui doit désormais s'effectuer par tirage au sort. Un système d'information doit être mis en place pour procéder au tirage au sort du CPP, assurer les échanges entre les promoteurs et les CPP, ainsi que ceux entre les CPP et l'ANSM⁶¹.

Pour les essais de médicaments (hors médicaments de thérapies innovantes et génériques), l'ANSM dispose d'un délai d'instruction de 60 jours calendaires sans « *clock stop* » (arrêt de l'horloge du calendrier) pour délivrer son autorisation, tandis que le CPP dispose de 35 jours calendaires, avec un arrêt de l'horloge et prolongation de 25 jours si des questions sont soulevées. En cas d'avis défavorable par le CPP ou de refus par l'ANSM, le promoteur doit effectuer un nouveau dépôt du dossier, prenant en compte l'ensemble des remarques et observations soulevées.

Une fois que l'essai est autorisé à démarrer, et pendant toute la durée de celui-ci, l'ANSM est tenue informée de tout fait nouveau lié à la recherche et susceptible de remettre en cause la sécurité des personnes incluses dans l'essai, ainsi que des effets indésirables pouvant être liés au médicament expérimental. L'ANSM peut prendre toute décision concernant ces essais, comme une suspension ou une interdiction si elle le juge nécessaire.

Nous allons désormais voir que les recherches biomédicales impliquant des organismes modifiés de manière génétique doivent franchir des étapes d'évaluation renforcées pour permettre leur utilisation de façon sûre et efficace.

⁶¹ Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine, Journal officiel "Lois et Décrets" - JORF n°0267 du 17 novembre 2016, texte n° 27

B. La réglementation spécifique des essais cliniques de thérapie génique comportant des organismes génétiquement modifiés

Comme cela a été précédemment vu dans la première partie de cette thèse, la grande majorité des médicaments de thérapie génique comportent ou se présentent sous la forme d'organismes génétiquement modifiés. Par conséquent, pour que les patients puissent bénéficier de ces thérapies dites « OGM » lors d'essais cliniques, le promoteur à l'initiative de l'essai doit au préalable obtenir un agrément d'utilisation de l'OGM, avant de pouvoir ensuite être évaluées et autorisées par l'ANSM.

Cette procédure spécifique d'autorisation d'un essai clinique de thérapie génique est résumée en figure 12.

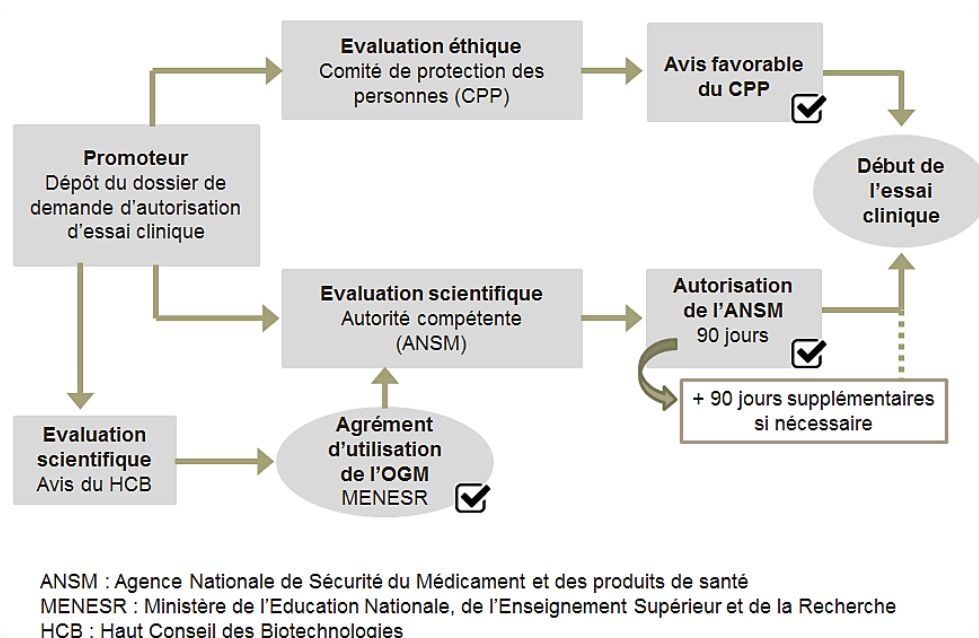


Figure 12 : Procédure spécifique d'autorisation d'un essai clinique de thérapie génique comportant en tout ou partie des OGM en France

Pour le promoteur (laboratoire pharmaceutique par exemple), la première étape consiste à obtenir la délivrance de l'agrément d'utilisation de l'organisme manipulé, réalisée par le Ministère français de la Recherche, après avoir obtenu l'avis de classement d'un organisme spécialisé, le Haut Conseil des Biotechnologies (a). Selon l'avis rendu sur l'OGM, des

exigences réglementaires seront applicables aux essais cliniques de médicaments de thérapie génique « OGM » (b).

La suite de l'évaluation est réalisée par le CPP et l'ANSM, de la même manière que pour les médicaments traditionnels. Cependant, considérant le caractère complexe et particulier des médicaments de thérapie innovante, ces derniers font l'objet d'une réglementation adaptée et de délais d'instruction spécifiques (c).

a. La délivrance de l'agrément d'utilisation de l'OGM

Quel que soit le domaine d'utilisation de l'organisme génétiquement modifié (agriculture, recherche fondamentale, milieu industriel ou médecine), un agrément d'utilisation est indispensable pour pouvoir utiliser un OGM sur le sol français.

Pour ce faire, nous allons voir que des instances françaises spécifiques existent et travaillent de manière complémentaire pour rendre des avis et des agréments sur les produits comportant des OGM : le Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (1) et le Haut Conseil des Biotechnologies (2).

1. La demande auprès du Ministère chargé de la recherche

Le Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MENESR) est l'administration française chargée de préparer et mettre en œuvre la politique du Gouvernement dans les domaines de l'enseignement supérieur, de la recherche, de la technologie et de l'espace. Depuis avril 2014, cette administration est rattachée au Ministère de l'Éducation nationale⁶².

Comme défini à l'article L532-2 du Code de l'environnement, tout laboratoire, public ou privé, mettant en œuvre des organismes ou des micro-organismes génétiquement modifiés à des fins de recherche, de développement ou d'enseignement doit soumettre en premier lieu une demande de classement auprès du MENESR. Ce Ministère doit vérifier que les dossiers de demande sont complets, avant de transmettre ces demandes au Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) pour évaluation.

⁶² Site du Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche - www.enseignementsup-recherche.gouv.fr

L'étape d'évaluation et de classement de l'OGM par le HCB est détaillée dans la sous-partie II.B.a.2. de cette thèse.

Après l'étape d'évaluation, l'agrément d'utilisation de l'OGM doit être délivré par le MENESR pour permettre le démarrage de l'essai clinique. Cet agrément correspond à un accord donné par le Ministère après avis du Haut Conseil des biotechnologies, pour la mise en œuvre d'une utilisation confinée d'OGM soumise à autorisation selon la réglementation en vigueur. L'agrément porte à la fois sur les procédures expérimentales et sur les locaux et leur équipement. Cet agrément prend en compte les différents types d'utilisation, en fonction de la nature et du nombre d'OGM, des techniques mises en œuvre mais aussi de la finalité des projets de recherche.

Pour pouvoir obtenir l'avis de classement de sa thérapie génique OGM, le promoteur de l'essai clinique doit fournir un dossier technique sur l'organisme génétiquement modifié et sur la recherche, comprenant un ensemble de formulaires issus de l'application électronique « DUO » (pour *Déclaration d'Utilisation d'Organismes génétiquement modifiés*)⁶³.

La constitution du dossier s'effectue par l'intermédiaire de ce portail informatique sécurisé mis en place par le Ministère de la Recherche. Le promoteur doit également joindre un document complémentaire comprenant les éléments mentionnés dans l'annexe 2 de l'arrêté du 28 mars 2012. Parmi la documentation, le dossier technique peut être identique à celui construit pour la demande auprès de l'ANSM, à condition que l'ensemble des informations requises y figurent.

Dans le cas des dossiers concernant la thérapie génique, le dossier technique ne peut pas être télédéposé par voie informatique dans l'application car ceux-ci sont considérés comme confidentiels. Le promoteur doit envoyer son dossier sous format papier, par voie postale, en 4 exemplaires au Bureau « OGM en milieu confiné » du Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Afin d'aider les promoteurs dans leurs démarches, des guides ont été créés par le MENESR et par le HCB eux-mêmes, et sont mis à jour régulièrement :

⁶³ Site de l'application informatique DUO - <https://dsiesr.adc.education.fr/duo/connexion.jsp>

- Le **Guide OGM en milieu confiné**⁶⁴ publié par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche a pour objectif d'accompagner les utilisateurs d'organismes génétiquement modifiés dans les démarches de déclaration d'utilisation ou de demande d'agrément d'utilisation de ces organismes en milieu confiné selon la version dématérialisée DUO. Ce guide se compose d'une première partie « réglementaire » détaillant les obligations à respecter par le demandeur, le Bureau OGM du Ministère et le Comité scientifique du HCB, ainsi que la réglementation applicable. Une seconde partie « pratique » est réservée aux explications sur la soumission du dossier.
- Le **Manuel pour l'utilisation confinée d'OGM**⁶⁵ publié par le Haut Conseil des Biotechnologies est un guide ayant pour but de renseigner les utilisateurs d'organismes génétiquement modifiés sur la classification, l'évaluation des risques et tout autre renseignement d'ordre scientifique. Il expose les cas les plus courants et les situations les plus représentatives d'utilisation d'OGM, et décrit les procédures d'évaluation des dangers, les modes de classement des OGM et les différentes classes de confinement nécessaires. Ce manuel constitue une aide précieuse pour remplir les formulaires techniques exigés par l'application DUO.

Une fois que le demandeur a adressé sa demande au Bureau « OGM en milieu confiné » du Ministère de la Recherche, celle-ci sera ensuite transmise au Comité scientifique du HCB pour évaluation.

2. L'évaluation de l'OGM par le Haut Conseil des Biotechnologies

Le Haut Conseil des Biotechnologies est une instance indépendante créée par le décret n°2008-1273 du 5 décembre 2008 relatif aux organismes génétiquement modifiés. Il est placé auprès des Ministères français chargés de l'Environnement, de l'Agriculture, de la Recherche, de la Santé et de la Consommation⁶⁶.

⁶⁴ Guide OGM en milieu confiné, édition de Juin 2013, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche – disponible sur <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/>

⁶⁵ Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés, édition du 30 novembre 2014, Haut Conseil des Biotechnologies – disponible sur <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/>

⁶⁶ Site du Haut Conseil des Biotechnologies - <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/>

Le HCB est chargé d'éclairer la décision publique en rendant des avis sur toutes les questions relatives aux biotechnologies, notamment sur les OGM. Il évalue l'ensemble des risques liés à l'utilisation de ces organismes et se prononce notamment sur leurs impacts sur l'environnement et sur la santé publique. Il en étudie également les aspects socio-économiques et les questions éthiques.

Contrairement aux instances classiques d'expertise, composées exclusivement ou presque d'experts scientifiques, le HCB se compose d'un Comité scientifique d'une part, et d'un Comité économique, éthique et social d'autre part :

- Le **Comité scientifique** (CS) évalue les risques liés aux OGM pour l'environnement et la santé publique. Conformément au décret n°2008-1273 du 5 décembre 2008, il est composé de 40 experts représentant différentes disciplines, notamment la génétique, la biologie moléculaire, la microbiologie, la protection de la santé humaine et animale, les sciences appliquées à l'environnement et l'éco-toxicologie⁶⁷.
- Le **Comité économique, éthique et social** (CEES) se prononce quant à lui sur les aspects économiques, sociaux et éthiques des biotechnologies et de leurs applications. Il est composé de 33 membres, notamment de représentants d'organisations professionnelles, de salariés, ainsi que d'associations de protection de l'environnement et de défense des consommateurs.

Le procédé de rédaction d'un avis par le Haut Conseil des Biotechnologies est synthétisé en figure 13.

⁶⁷ Site OGM du Groupement national interprofessionnel des semences et plants - <http://www.ogm.org/Tout%20savoir/R%C3%A9glementation/le-haut-conseil-des-biotechnologies-et-l'agence-francaise-de-securite-sanitaire.html> [consulté le 21 janvier 2016]

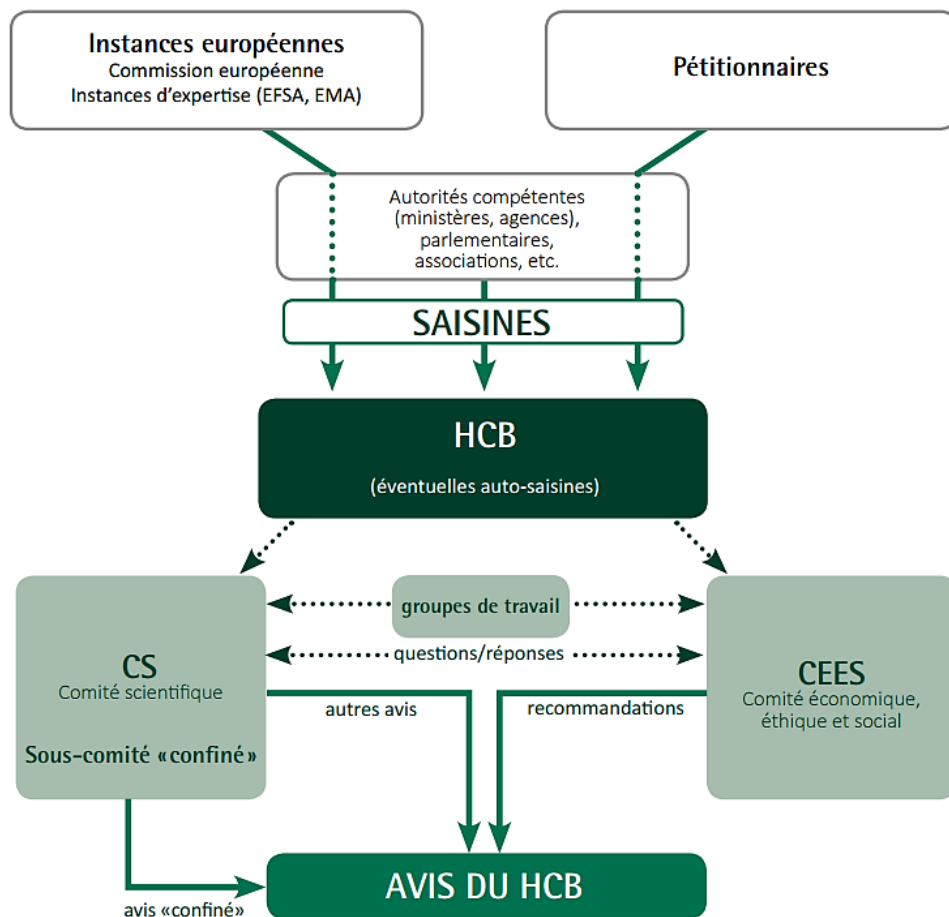


Figure 13 : Fonctionnement du Haut Conseil des Biotechnologies, de la saisine à l'avis⁶⁸

Le Haut Conseil des Biotechnologies peut être saisi par des parlementaires ou par les autorités françaises compétentes, comme par exemple par les Ministères chargés de l'Environnement, de l'Agriculture, de la Recherche, de la Santé et de la Consommation. Dans le cas de l'évaluation d'un médicament de thérapie génique, les demandes proviennent du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Le HCB est chargé de répondre à diverses questions d'ordre général sur les organismes génétiquement modifiés, mais également à des questions plus spécifiques. Il traite l'ensemble des demandes d'autorisation d'utilisation d'OGM soumises aux autorités publiques à des fins de recherche, de développement, d'enseignement, de production industrielle, d'expérimentation (essais en champ et essais cliniques) ou de mise sur le marché. Dans la majorité des cas, ces demandes d'avis concernent des demandes de mise

⁶⁸ Site du Haut Conseil des Biotechnologies - <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/>

sur le marché de plantes génétiquement modifiées, telles que le maïs ou le soja, à des fins d'alimentation humaine ou animale.

De plus, le HCB peut également donner des avis sur les questions soulevées par les biotechnologies, telles que l'organisation de l'évaluation des OGM, l'étiquetage de celui-ci ou encore les questions éthiques.

Cette instance rend des avis consultatifs qui sont composés, pour la majorité d'entre eux, d'un avis du Comité scientifique et d'une recommandation du Comité économique, éthique et social. Pour les dossiers de demande d'utilisation confinée d'OGM pour lesquels le CEES n'est pas compétent, seul l'avis du CS est alors requis.

Dans le cas d'un médicament de thérapie génique, l'avis du HCB va viser à estimer le niveau de dangerosité de l'OGM faisant l'objet de la recherche. Il doit éclairer la décision de l'ANSM quant à l'autorisation et aux conditions d'autorisation de l'essai clinique, sur la base d'une évaluation scientifique des risques potentiels environnementaux et sanitaires du produit et de l'essai. A cette fin, l'avis du HCB établit des mesures de « confinement », c'est-à-dire des conditions particulières pour la manipulation de l'OGM et pour le maintien des patients dans un environnement surveillé. De plus, le Comité scientifique du HCB précise dans son avis si cette recherche présente un risque de dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement. En cas de risque de dissémination identifié par le CS, le HCB sera consulté une nouvelle fois au cours d'une deuxième phase d'examen par l'ANSM.

Une fois que cet avis est rédigé, le président du HCB le transmet aux autorités administratives compétentes et aux auteurs de la saisine. Au cours de son premier mandat, de 2009 à 2014, le HCB a rendu au total plus de 6 100 avis, parmi lesquels seulement 39 avis de classement concernaient des demandes d'autorisation d'essais cliniques de thérapies géniques et vétérinaires en France.

L'ensemble de ces avis sont accessibles en ligne sur le site internet du HCB⁶⁹, à l'exception des avis concernant l'utilisation confinée d'OGM, pour des raisons de confidentialité des données. L'avis de classement est valable pour une durée de 5 ans et doit faire l'objet d'un renouvellement.

⁶⁹ Site du Haut Conseil des Biotechnologies: Avis - <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/avis>

Les délais de la procédure d'autorisation applicables au Ministère de la Recherche (du dépôt du dossier à la décision) sont en théorie de 45 jours pour l'ensemble des dossiers et de 90 jours pour une première demande d'agrément d'utilisation d'OGM proposé en niveau de confinement C3 ou C4. Parmi ceux-ci, les délais d'évaluation applicables au HCB sont en théorie de 35 jours pour tous les dossiers et de 75 jours pour une première demande d'agrément d'utilisation d'OGM proposé en niveau de confinement C3 ou C4.

Cependant, ces avis ont une unique valeur consultative, c'est-à-dire qu'il appartient ensuite aux pouvoirs publics de prendre les décisions sur la base des éléments fournis par le HCB. Dans la majorité des cas, les avis émis sont suivis.

b. L'application aux essais cliniques de médicaments de thérapie génique comportant des OGM

Dans le cas de l'utilisation de médicaments de thérapie génique considérés comme « OGM », les avis du Haut Conseil des Biotechnologies sont préalablement requis afin de pouvoir démarrer l'étude. Ainsi, les avis de classement et de confinement de l'OGM doivent être définis (1) et un agrément doit être délivré aux sites hospitaliers impliqués dans la recherche (2).

1. Les avis de classement et de confinement de l'OGM

L'avis de classement du produit de thérapie génique considéré comme étant un OGM, ainsi que les mesures de confinement à mettre en œuvre pour sa manipulation, doivent être déterminés par le HCB. Ce premier avis est sollicité directement par le promoteur de l'essai et doit précéder la demande d'autorisation de l'essai clinique. Cet avis est à joindre au dossier de demande à destination de l'ANSM.

Pour cela, les organismes sont classés en quatre groupes distincts selon les articles L. 532-1 et D. 532-2 du Code de l'environnement, en fonction des risques qu'ils présentent pour la santé publique ou l'environnement, et notamment de leur pathogénicité. Les organismes non pathogènes sont dits de groupe I et les organismes pathogènes pour l'homme sont classés en fonction de leur pathogénicité croissante en groupes II, III et IV.

En fonction de leur groupe de risque défini ci-dessus, et des conditions de leur manipulation, le HCB a adopté un système de quatre niveaux de risques qui correspondent aux quatre niveaux de confinement, selon l'article D532-3 du Code de l'environnement. Chaque groupe définit la classe de confinement dans laquelle l'OGM doit être manipulé. Ainsi, il existe 4 classes correspondant aux niveaux de confinement 1, 2, 3 et 4 définis à l'annexe IV de la directive 2009/41/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009, relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés.

La classification en quatre niveaux de confinement est illustrée en figure 14 et décrit des contraintes de niveaux croissants.

Classe de confinement	Groupe de pathogénicité de l'OGM	Risque de la manipulation de l'OGM pour la santé humaine et l'environnement
C1	Groupe I	Risque nul ou négligeable
C2	Groupe II	Risque faible
C3	Groupe III	Risque modéré
C4	Groupe IV	Risque élevé

Figure 14 : Classes de confinement définies en fonction du risque de l'OGM pour la santé et l'environnement

Dans la grande majorité des cas, la classe de confinement de l'OGM est identique à son groupe de pathogénicité. Si les caractéristiques de l'opération exigent un niveau de confinement différent de celui défini par le classement, chaque opération de mise en œuvre d'un OGM peut être rangée, sur avis du HCB, dans une autre classe de confinement que celle prévue par ce classement. Ainsi, différentes classes de confinement peuvent correspondre à un même OGM⁷⁰.

Pour assurer la sécurité lors de la manipulation de ces produits, la limitation du contact avec l'OGM s'établit par des systèmes de barrières physiques, chimiques ou biologiques définies selon la classe de confinement.

⁷⁰ Site du CNRS - http://www.dgdr.cnrs.fr/sst/cnps/guides/doc/risquebio/Guide_risque_bio-25mars2015.pdf [consulté le 19 septembre 2016]

Dans la grande majorité des cas, les « OGM-médicaments » font partie des catégories de dangerosité 1, voire 2, qui exigent des niveaux de confinement C1 ou C2.

- Les niveaux de confinement des laboratoires pour la manipulation de l'OGM sont détaillés comme suit :

Le **niveau de confinement C1** correspond à un aménagement standard, parmi lequel aucun équipement spécial de confinement n'est exigé⁷¹. Il s'agit par conséquent d'un local séparé des autres locaux par au moins une porte, et possédant un espace convenable pour chaque manipulateur, des surfaces lisses, imperméables, faciles à nettoyer, résistantes aux agents de nettoyage et de désinfection, un évier ou lavabo pour permettre le lavage des mains, ainsi qu'un vestiaire. Concernant les pratiques à respecter pour la manipulation, celles-ci correspondent aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

Pour les **niveaux de confinement C2 et C3**, des aménagements spécifiques sont nécessaires pour la manipulation de l'OGM⁷². La conception du local doit tenir compte de contraintes supplémentaires. L'accès au local est réglementé et verrouillable, muni d'un système de sas et de vestiaires permettant de s'équiper de protections individuelles nécessaires aux manipulations. Un congélateur doit être présent pour permettre de stocker le matériel biologique sur place, ainsi qu'un poste de sécurité microbiologique de type II.

De plus, dans le cas d'une classe de confinement C2 ou C3, des pratiques opératoires spécifiques viennent s'ajouter aux BPL standard. Elles doivent être respectées afin de s'assurer de la bonne manipulation de la thérapie OGM. Il est important de former et d'informer sur les risques pour la santé et les prescriptions en matière d'hygiène, de tenir à jour un cahier d'enregistrement de la date des expériences et du matériel biologique manipulé. Les consignes de sécurité et la conduite à tenir en cas d'accident et en cas de contamination doivent être affichées dans le local et un système de confinement approprié doit être validé pour le transfert des échantillons hors du local.

Le **confinement de niveau C4** correspond à l'agencement, à l'équipement et aux pratiques de travail les plus stricts en termes de sécurité. En plus des exigences requises par les

⁷¹ Les cahiers de prévention - Risques biologiques, Fiche 6 (L1), 3e édition de septembre 2014, document CNRS

⁷² Les cahiers de prévention - Risques biologiques, Fiches 7 (L2) et 8 (L3), 3e édition de septembre 2014, document CNRS

niveaux C2 et C3, la zone de manipulation de l'OGM doit être, si possible, située dans une installation séparée, possédant des systèmes de ventilation spécifiques et fermée hermétiquement afin de permettre une désinfection par fumigation. Le personnel doit quitter la totalité de ses vêtements, passer dans une zone de douche et revêtir des vêtements spécifiques pour pouvoir accéder au local⁷³. Ce dernier niveau de confinement ne s'applique pas aux médicaments de thérapie génique.

Les accès aux locaux doivent être accompagnés d'un marquage du niveau de confinement et du pictogramme « danger biologique » suivant à l'entrée de la pièce :



- Le confinement des chambres de patients participant aux essais cliniques est défini comme suit :

Par analogie avec les règles de sécurité employées en laboratoire vues précédemment, les chambres des centres hospitaliers accueillant les patients de l'essai clinique peuvent être classées avec des conditions de confinement de niveaux C1 ou C2⁷⁴.

Les confinements seront déterminés au cas par cas en fonction du vecteur utilisé et du matériel génétique transporté. Des préconisations spécifiques peuvent également être proposées par le HCB quel que soit le type de confinement proposé.

Les **chambres de confinement C1** correspondent à des chambres conventionnelles, dont la gestion et l'agencement répondent aux règles en vigueur dans le milieu hospitalier. Elles sont identifiées par une signalétique spécifique et des mesures simples d'élimination des déchets spécifiques doivent être mises en œuvre. Tout le personnel doit être informé de l'essai clinique en cours. De plus, le HCB peut, au cas par cas, proposer des mesures particulières pour contrôler la circulation des patients.

Les **chambres de confinement C2** comportent des pratiques de travail et des équipements spécifiques. Elles doivent être situées dans un secteur protégé dont l'entrée se fait par une zone d'accès contrôlée. Seules les personnes dont la présence est nécessaire sont

⁷³ Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés, édition du 30 novembre 2014, publié par le Haut Conseil des biotechnologies – disponible sur <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/>

⁷⁴ Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'OGM, Annexe IV.1 : Description des confinements pour la thérapie génique et classement des expériences

autorisées à y entrer. Ces personnes doivent être informées des protocoles effectués et averties des mesures appropriées pour assurer leur sécurité. Le secteur doit être séparé des zones ouvertes à la circulation normale à l'intérieur du bâtiment, les locaux doivent être ventilés et l'air de ventilation sortant doit être filtré pour assurer la protection de l'environnement.

La durée de séjour du patient dans le secteur protégé dépendra du vecteur utilisé et de la durée du risque de dissémination qui aura été appréciée par l'étude de la persistance de vecteurs dans les liquides biologiques (sang, urines, fèces, expectorations, salive) après le transfert du matériel génétique. Cette étude permet d'étudier la capacité de réplication et de dissémination du matériel vecteur.

Les surfaces des chambres et des meubles doivent être décontaminées une fois par jour et immédiatement après souillure par des liquides biologiques provenant d'un patient traité. Les prélèvements biologiques qui sont réalisés dans le but d'être examinés doivent être identifiés de manière claire dans le cas de l'utilisation d'un vecteur viral. Le personnel soignant doit porter des dispositifs de protection individuelle appropriés, comportant au minimum blouses, bonnets, gants, couvre-chaussures et masques respiratoires. Après utilisation, les équipements sont placés dans un conteneur fermé avant le transport hors de la chambre, et dont le contenu sera autoclavé avant élimination. La présence de vecteur dans les liquides biologiques doit être contrôlée avant d'être éliminés.

Dans le cas de médicaments de thérapie génique, les stratégies thérapeutiques qui nécessiteraient un **confinement de type C3 ou C4** ne sont pas envisageables. Si des expérimentations nécessitaient toutefois des confinements de type C3 ou C4, le HCB exigerait au demandeur, en plus du dossier, d'exposer ses motivations avant de statuer.

2. L'agrément des sites hospitaliers pour la manipulation de l'OGM

Afin de s'assurer que les établissements responsables de la prise en charge des patients traités par l'OGM-médicament sont adaptés pour ce type de recherche, un agrément de chaque site hospitalier impliqué dans l'essai clinique de thérapie génique doit être demandé par le promoteur de la recherche. L'agrément du site hospitalier est obligatoire pour permettre l'évaluation du dossier de demande d'essai clinique.

L'avis du HCB vise à éclairer le Ministère de la Recherche en vue de la délivrance de cet agrément, puis l'agrément doit être validé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche afin que l'essai puisse démarrer.

Pour permettre l'évaluation de ces sites hospitaliers, le promoteur ou l'équipe de l'investigateur de l'essai clinique doit fournir un dossier sur chaque service impliqué au sein de l'établissement de santé et sur chaque lieu par lequel l'OGM pourra transiter dans le cadre de son acheminement et de son administration au patient. Les services concernés sont notamment la pharmacie à usage intérieur (PUI), le bloc opératoire, la chambre du patient, ainsi que le laboratoire de thérapie cellulaire et génique. Ce laboratoire spécialisé est un plateau technique conçu spécifiquement pour la manipulation des nouveaux traitements innovants au sein de certains centres hospitaliers.

Les dossiers doivent comporter un ensemble de documents détaillant le plan des locaux du site hospitalier, la liste des équipements, la qualification professionnelle du personnel hospitalier, les mesures de sécurité en cas de dissémination de l'OGM, ou encore le processus de traitement des déchets.

L'agrément permet donc d'obtenir la confirmation que ces différents services sont agréés pour la manipulation de l'OGM dans le cadre de l'essai clinique de thérapie génique.

L'avis de classement du HCB, l'agrément du Ministère qui en découle, ainsi que l'agrément des sites hospitaliers entrent obligatoirement dans la constitution du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique à destination de l'ANSM. Lorsque l'ensemble de ces étapes préliminaires ont été réalisées, le promoteur de l'essai clinique peut alors faire une demande d'autorisation de l'essai clinique auprès de l'Autorité compétente française.

c. L'autorisation de l'essai clinique comportant un organisme génétiquement modifié par l'ANSM

Pour la catégorie particulière des médicaments de thérapie génique OGM, la constitution du dossier d'autorisation d'essai clinique à fournir auprès de l'ANSM comporte des spécificités (1) et les délais d'évaluation applicables diffèrent des médicaments standards (2).

1. La constitution du dossier de demande par le promoteur

Si le médicament expérimental de la recherche comporte en tout ou partie des organismes génétiquement modifiés, des informations et pièces supplémentaires sont requises dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique à déposer auprès de l'ANSM.

L'Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les MTI (version 1.2 en date du 1^{er} septembre 2015) comporte une section spécifique destinée à l'utilisation dans l'essai de composés OGM. En plus des éléments standards prévus et définis par l'arrêté pour les médicaments, le dossier d'autorisation d'essai clinique doit comporter le classement de l'OGM par le comité scientifique du HCB, ainsi que l'avis du Comité Scientifique du HCB précisant si l'utilisation de l'OGM dans le cadre de la recherche comporte une phase de dissémination volontaire de celui-ci. Le dossier doit également inclure l'agrément du ministre chargé de la recherche ou le récépissé de déclaration auprès de ce ministre mentionné à l'article L532-3 du Code de l'environnement pour chaque site investigateur de l'essai⁷⁵.

Si la recherche comporte une phase de dissémination volontaire de l'OGM, le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique doit comporter le dossier technique relatif à la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement mentionné à l'article R533-3 du Code de l'environnement. Ce dossier comprend les éléments mentionnés aux annexes II et IIIA de la directive 2001/18/CE du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement.

Pour être recevable, le dossier doit par ailleurs comprendre le formulaire de synthèse de la notification dit « *summary notification information format* » (SNIF) concernant la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement à d'autres fins que leur mise sur le marché, destiné à être transmis à la Commission Européenne. Son contenu est fixé par décision du Conseil du 3 octobre 2002 conformément à la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil.

Pour certains dossiers, une fiche d'information du public pour les OGM telle que prévue à l'article L533-3-1 du Code de l'environnement est à rédiger afin d'indiquer le but et la

⁷⁵ Code de l'environnement, article L532-3, modifié par l'ordonnance n°2012-8 du 5 janvier 2012 - art. 4, version en vigueur au 7 janvier 2012

description synthétique de la dissémination et de l'OGM, ainsi que l'évaluation des effets et des risques pour l'environnement. Après autorisation de l'essai clinique, cette fiche est rendue accessible au public.

2. Les délais d'évaluation applicables

La procédure d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie génique (comportant ou ne comportant pas d'OGM), présente quelques différences avec celle des médicaments « classiques ».

En termes de calendrier d'évaluation, l'ANSM dispose d'un délai de 90 jours pour se prononcer sur la demande suivant la date de réception d'un dossier complet d'essai clinique de thérapie génique, incluant intégralement dans ce délai la période de recevabilité technico-réglementaire.

En outre, en cas d'absence de réponse de l'Agence dans les délais réglementaires, un refus implicite est à considérer par le promoteur. Dans le cas où l'ANSM estime que des informations complémentaires sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande, l'ANSM peut prolonger ce délai d'un temps supplémentaire de 90 jours, soit un délai total de 180 jours pour l'évaluation de la demande. Dans ce cas, la prolongation du délai devra être notifiée de façon motivée au promoteur⁷⁶.

Dans le cas où la recherche comporte une phase de dissémination volontaire de l'OGM dans l'environnement, l'ANSM peut solliciter le Haut Conseil des Biotechnologies, le Ministre chargé de l'environnement, ou encore la Commission Européenne.

Lorsque les promoteurs d'essais cliniques remplissent l'ensemble des exigences réglementaires applicables aux recherches et que les autorités françaises (HCB, Ministère de la recherche et ANSM) ont terminé leurs évaluations respectives, les essais peuvent démarrer.

⁷⁶ Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI), ANSM, version 1.1 en date du 1^{er} juin 2015 – disponible sur <http://ansm.sante.fr/>

C. Le bilan des essais cliniques de thérapie génique en France

Après avoir dressé le bilan des autorisations délivrées par l'ANSM au cours de ces dernières années (a), nous étudierons la situation européenne actuelle (b). Enfin, nous verrons l'exemple d'un médicament de thérapie génique prometteur actuellement en cours d'essais cliniques en France (c).

a. L'analyse du bilan des autorisations délivrées par l'ANSM

Au cours de l'année 2015, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé a autorisé 928 nouveaux essais cliniques portant sur des médicaments en France, menés à l'initiative de différents promoteurs, à la fois industriels et universitaires.

Parmi l'ensemble des autorisations délivrées, un total de 426 essais, soit 46% de ces recherches, concernaient des produits utilisés dans le traitement de pathologies dans les domaines de l'oncologie (pathologies cancéreuses), de l'hématologie (maladies du sang), de l'immunologie (maladies impactant le système immunitaire) et de la néphrologie (pathologies rénales).

La répartition détaillée des autorisations d'essais cliniques en France, regroupée par domaine thérapeutique sur les cinq dernières années, se trouve en figure 15.

AUTORISATION DES ESSAIS CLINIQUES MÉDICAMENTS	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre d'autorisations délivrées	704	705	899	821	928

RÉPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES AUTORISÉS PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE	2013	2014	2015
Médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie	379	345	426
Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie	110	85	224
Médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	262	217	542
Médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et maladies rares	125	149	229
Vaccins et produits biologiques	24	25	68

Figure 15 : Nombre d'autorisations d'essais cliniques accordées par l'ANSM de 2011 à 2015 et répartition par domaine thérapeutique de 2013 à 2015⁷⁷

⁷⁷ Rapport d'activité 2015 de l'ANSM, publié le 29 décembre 2016 – disponible sur <http://ansm.sante.fr/>

Parmi l'ensemble des recherches précitées, 28 essais cliniques appartenant au champ des produits biologiques ont été autorisés par l'ANSM en France, incluant 9 recherches dans le domaine de la thérapie génique.

Les indications visées par les essais cliniques de thérapie génique sont majoritairement répertoriées dans le domaine de l'onco-hématologie, c'est-à-dire focalisées sur l'étude de nouveaux traitements contre les cancers du sang. Parmi les produits à l'étude dans le traitement de ce type de cancers, on peut citer le médicament de thérapie génique CTL019, la thérapie CAR-T développée par les Laboratoires Novartis, qui a fait l'objet de deux demandes d'essais cliniques en France au cours de l'année 2015. Les essais cliniques menés sur le médicament de thérapie génique CTL019 sont détaillés dans la sous-partie suivante de cette thèse.

On peut constater que le nombre d'essais cliniques menés sur la thérapie génique au cours de l'année 2015 tend à augmenter par rapport à l'année précédente, qui avait seulement totalisé un nombre de 5 autorisations d'essais cliniques de thérapie génique en France en 2014⁷⁸.

Cependant, ce chiffre reste relativement faible et peut s'expliquer, entre autres, par la complexité et les délais issus des procédures réglementaires d'autorisation d'essais cliniques faisant intervenir des OGM.

En effet, pour pouvoir démarrer leurs essais cliniques en France, les promoteurs doivent demander l'évaluation des risques environnementaux de l'OGM au Haut Conseil des Biotechnologies et doivent supporter de multiples séries de questions et de longs délais, venant s'ajouter aux délais standards de l'ANSM. Ce processus d'évaluation de l'OGM a donc pour conséquence de prolonger de plusieurs mois les délais de mise en place des essais cliniques pour les médicaments de thérapie génique à base d'OGM.

De plus, les questions posées et les données requises à l'appui de la demande tendent à changer d'un essai clinique à un autre et peuvent être complexes à analyser pour le HCB, qui traite habituellement de toutes autres sortes de produits génétiquement modifiés, comme par exemple les légumes et les cultures. Il est alors intéressant de se demander s'il ne serait

⁷⁸ Rapport d'activité 2014 de l'ANSM, publié le 8 juillet 2015 – disponible sur <http://ansm.sante.fr/>

pas préférable que les autorités compétentes en matière de médicaments, telles que l'ANSM en France, les traitent de manière concomitante à l'évaluation de l'ensemble du dossier.

Le prochain règlement européen n°536/2014 sur les essais cliniques prévoit de simplifier et d'harmoniser les exigences relatives aux essais cliniques dans toute l'Union Européenne. Concernant les problèmes relatifs à l'évaluation des médicaments de thérapie génique « OGM », et de thérapie innovante au sens large, il existe un réel besoin de disposer de ressources adéquates et d'évaluateurs qualifiés pour assurer un examen rapide et efficace des dossiers d'essais cliniques.

Malgré la complexité des procédures d'autorisations d'essais cliniques en France, certains médicaments de thérapie génique sont parvenus à franchir ces étapes. C'est actuellement le cas du médicament CTL019, développé par les Laboratoires Novartis et qui a fait l'objet de demandes d'essais cliniques dans plusieurs pays européens au cours de l'année 2015, dont deux en France.

b. L'exemple d'une thérapie génique prometteuse : CTL019

Pour parvenir à traiter certains types de cancers hématologiques rares, les médicaments de thérapie génique « CAR-T » (*Chimeric Antigen Receptor T-cells*) utilisent une technique de thérapie génique spécifique consistant à stimuler le système immunitaire du patient contre sa propre tumeur, de manière à améliorer la reconnaissance des cellules cancéreuses et leur élimination définitive (le mécanisme thérapeutique de la thérapie génique *ex vivo* a été vu dans la sous-partie I.B.b.2. de cette thèse).

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont investi récemment dans ce domaine et sont en cours de développement de thérapies CAR-T, dont les plus avancés sont les sociétés Kite Pharma, Novartis et Juno Therapeutics.

Parmi eux, les Laboratoires Novartis ont initié la mise en place de plusieurs essais cliniques avec le médicament de thérapie génique CTL019, actuellement en cours dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B (étude de phase II, ELIANA) et du lymphome diffus à grandes cellules B (étude de phase II, JULIET).

Les études menées en France avec le médicament expérimental CTL019 sont résumées en figure 16.

Essai clinique	Population de patients	Phase de l'essai	Statut de l'essai
ELIANA (CCTL019B2202) Identifiant NCT : 02435849 ⁷⁹	Patients pédiatriques présentant une leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B récidivante ou réfractaire	II	Recrutement en cours
JULIET (CCTL019C2201) Identifiant NCT : 02445248 ⁸⁰	Patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B	II	Recrutement en cours

Figure 16 : Les essais cliniques sur CTL019 menés en France par les Laboratoires Novartis

A l'heure actuelle, les études ELIANA et JULIET sont également en cours dans les pays de l'Union Européenne suivants : Allemagne, Autriche, Belgique*, Espagne*, Italie et Pays-Bas**, ainsi qu'en Norvège, aux Etats-Unis, au Canada, en Australie et au Japon.

* Etude ELIANA uniquement

** Etude JULIET uniquement

Compte-tenu du nombre très faible de patients, les résultats européens finaux de ces deux études cliniques ne sont pas encore disponibles.

Cependant, des résultats provisoires de l'essai de phase II mené dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B (LAL-B) récidivante ou réfractaire (étude ELIANA) ont été présentés par les Laboratoires Novartis lors de la réunion annuelle de la Société Américaine d'Hématologie (ASH, pour *American Society of Hematology*) qui s'est tenue du 3 au 6 décembre 2016. Ces résultats ont démontré que 82% des patients (41 sur 50) atteints de LAL-B récidivante ou réfractaire ayant reçu le traitement par thérapie génique CTL019 ont atteint une rémission complète, ou une rémission complète avec une récupération incomplète de la numération sanguine, trois mois après le traitement. De plus,

⁷⁹ Site gouvernemental - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02435849?term=eliana> [consulté le 6 décembre 2016]

⁸⁰ Site gouvernemental - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248?term=juliet> [consulté le 6 décembre 2016]

Novartis a ajouté que le taux sans rechute estimé parmi les répondeurs était de 60% six mois après l'injection de la thérapie génique. Pour les 41 patients avec rémission complète, aucune maladie résiduelle n'a été détectée dans cet essai⁸¹.

Sur le plan de la sécurité du médicament, les Laboratoires Novartis ont noté que 48% des patients dans l'étude ont présenté un syndrome de libération de cytokines de grade 3 ou 4. Ce syndrome représente l'effet indésirable le plus grave pouvant faire suite à l'injection des thérapies CAR-T, mais aucun décès n'a eu lieu dans l'essai en raison de cet événement indésirable.

Si les résultats des essais cliniques démontrent que ce médicament de thérapie génique possède un rapport bénéfice/risque favorable, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pourra ensuite être préparée par le laboratoire pharmaceutique. Toutes les informations recueillies lors du développement du produit, sur le plan clinique, mais également non-clinique et qualité, seront alors regroupées et organisées dans un dossier, qui sera envoyé aux autorités réglementaires compétentes (la mise sur le marché des médicaments de thérapie génique est étudiée dans la partie III de cette thèse).

Lors de la dernière réunion de l'ASH, les Laboratoires Novartis ont indiqué que les résultats obtenus ont permis de jeter les premières bases pour la préparation des dépôts de demande d'autorisation de mise sur le marché pour le médicament CTL019.

Ainsi, une soumission devrait être prévue auprès de l'autorité de santé américaine, la FDA (*Food and Drug Administration*) au début de l'année 2017 pour les patients pédiatriques et les jeunes adultes avec une LAL à cellules B récidivante ou réfractaire. Novartis prévoit également de demander l'approbation de l'Agence européenne des médicaments pour ce médicament de thérapie génique quelques mois plus tard au cours de l'année 2017.

⁸¹ « Novartis says 82 percent of leukaemia patients achieve complete remission with CAR-T cell therapy : study », FirstWord Pharma, December 4th, 2016 – disponible sur <http://www.firstwordpharma.com/>

c. La situation européenne des essais cliniques de thérapie génique OGM

La situation complexe d'évaluation de l'OGM et de l'essai clinique, détaillée précédemment, n'est pas spécifique à la France. Les sociétés pharmaceutiques sont de plus en plus enclines à expérimenter des médicaments de thérapie génique chez les patients, mais ils ont beaucoup de difficulté à naviguer dans le labyrinthe de procédures d'évaluation des risques environnementaux dans chaque Etat membre de l'Union Européenne.

A l'heure actuelle, chaque Etat membre est responsable de l'évaluation de l'OGM et de l'essai clinique de manière locale, ce qui entraîne des différences en termes de mises en place de ces essais entre les pays. Ainsi, lorsque des laboratoires souhaitent entreprendre des essais cliniques au sein de l'UE avec des médicaments de thérapie génique impliquant des OGM, ceux-ci se retrouvent confrontés à des retards injustifiés dans certains Etats membres car il n'existe pas de moyen harmonisé d'obtenir l'autorisation environnementale avant que ces études ne puissent commencer.

Comme nous l'avons vu, pour qu'une thérapie génique OGM puisse être actuellement utilisée dans un essai clinique, le médicament expérimental et le site où l'essai doit être réalisé, doivent tous les deux subir une évaluation des risques environnementaux dans l'Etat membre concerné, conformément à la réglementation européenne sur les OGM. Cependant, il n'existe pas d'agence ou de processus centralisé pour cette évaluation au sein de l'UE. Par conséquent, l'obtention de l'approbation de l'OGM dans chaque pays constitue un réel défi pour les promoteurs de ces essais cliniques⁸².

Les entreprises qui souhaitent demander une évaluation de l'OGM doivent identifier l'autorité qui effectuera cette évaluation dans chaque Etat membre. Or, au sein de chaque pays, cette compétence relève d'organismes différents. En France, l'organisme chargé de l'évaluation des risques de l'OGM pour l'environnement est une entité indépendante, le Haut Conseil des Biotechnologies. C'est également le cas en Allemagne et en Belgique. Dans d'autres pays européens, l'organisme d'évaluation de l'OGM siège au Ministère de l'environnement (en Suède, aux Pays-Bas et en Espagne) ou au Ministère de la santé (en Finlande et en Autriche).

⁸² Narayanan et al., "Clinical development of Gene therapy needs a tailored approach: A regulatory perspective from the EU", *Human Gene Therapy Clinical Development*, 2014

De plus, en fonction des Etats de l'Union Européenne, les laboratoires pharmaceutiques sont aujourd'hui confrontés à une multitude de processus différents pour faire autoriser un essai clinique impliquant un OGM. Dans certains pays, tels que la Suède, la Belgique et l'Allemagne, la situation est la plus simple car les données de l'évaluation des risques environnementaux doivent être incluses dans le dossier d'autorisation des essais cliniques soumis à l'autorité de santé. Dans d'autres pays, comme en France, en République tchèque, en Pologne et en Finlande, l'approbation environnementale doit être obtenue avant que la demande réglementaire ne puisse être présentée. Enfin, la Finlande et la Grèce n'ont pas de processus défini.

Au sujet des thérapies géniques CAR-T, comme l'a mentionné le Professeur Bruno Quesnel du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille lors du Symposium d'OncoLille en janvier 2017, cette complexité réglementaire induit de longs délais et conduit à ce qu' « au moment où des centres s'ouvrent en France pour participer à des essais, ceux-ci ont déjà terminé leurs inclusions » grâce à d'autres pays plus rapides sur le plan réglementaire⁸³.

On constate donc que l'évaluation et l'initiation des essais cliniques réalisés sur les médicaments de thérapie génique considérés en tant qu'OGM nécessitent une harmonisation réglementaire au niveau européen, pour rendre la mise en place des essais cliniques plus efficace au sein de l'Union Européenne.

Compte-tenu du potentiel de ces nouveaux médicaments de thérapie génique pour traiter certaines maladies, et au vu du grand nombre d'essais cliniques menés actuellement au sein de l'Union Européenne, la Commission Européenne a pris conscience de l'ampleur de ces problèmes et envisage des moyens de faciliter une plus grande coordination entre les organismes d'évaluation des OGM et les autorités de santé.

⁸³ "Immunothérapie par cellules CART: la participation des Français aux essais rendue difficile par la complexité des autorisations", Symposium d'OncoLille, APMnews du 30 janvier 2017 – disponible sur www.apmnews.com/

III. La mise sur le marché des médicaments de thérapie génique

Les médicaments de thérapie génique font partie du grand ensemble des médicaments de thérapie innovante. A ce titre, ils doivent répondre aux exigences réglementaires encadrant les MTI pour permettre l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Nous verrons que l'enregistrement réglementaire de ces thérapies doit obligatoirement se faire par une procédure centralisée au niveau européen. Cette procédure inclut une évaluation poussée du dossier de demande émis par le laboratoire pharmaceutique, qui est réalisée par l'Agence européenne des médicaments et implique différents comités et groupes de travail spécifiques (A). Après l'autorisation, nous étudierons les exigences applicables sur cette catégorie de médicaments afin de s'assurer que le produit présente toujours un rapport bénéfice/risque favorable (B). Pour terminer, nous ferons le bilan des enregistrements de médicaments de thérapie génique au sein de l'Union Européenne (C).

A. Le dossier et la procédure d'enregistrement européen des médicaments de thérapie génique

Avant toute mise sur le marché, un médicament de thérapie génique doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, appelée AMM, obtenue en construisant un dossier réglementaire (a). Celui-ci devra être soumis aux autorités sanitaires puis évalué par une procédure d'enregistrement spécifique (b).

a. Le dossier d'autorisation de mise sur le marché

L'AMM est une exigence résultant de l'article 6 de la directive 2001/83/CE qui institue un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que transposé à l'article L5121-8 du Code de la santé publique. C'est une autorisation, pouvant être nationale ou communautaire (obligatoirement communautaire dans le cas d'un médicament de thérapie génique), par laquelle l'autorité compétente donne son accord pour l'exploitation d'une spécialité pharmaceutique. Celle-ci doit être la garantie que le médicament possède

un profil satisfaisant en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité, et que celui-ci peut être mis à disposition des patients en respectant des conditions d'utilisation précises.

Les données scientifiques, issues des phases de recherche et développement, doivent être compilées par le laboratoire pharmaceutique dans un dossier de demande d'AMM. Dans le cas des médicaments de thérapie générique, ce dossier sera déposé auprès de l'autorité compétente européenne, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et traité au niveau européen.

Pour répondre aux exigences réglementaires applicables, le dossier d'AMM doit s'articuler autour de trois principaux axes : la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, afin de pouvoir déterminer son profil « bénéfique/risque ». Si un produit ne satisfait pas ces trois critères et que le rapport bénéfice/risque apparaît négatif, l'autorisation ne pourra lui être accordée à l'issue de la procédure d'évaluation. La structure du dossier est harmonisée au niveau international entre les différentes régions du monde faisant partie de l'ICH (*International Conference on Harmonization*) pour faciliter la compilation des données, ainsi que leur évaluation par les autorités.

Les parties qualité, sécurité et efficacité doivent être regroupées par le demandeur en modules dans un dossier appelé « CTD », qui est le document technique commun du produit (de l'anglais *Common Technical Document*).

La structure CTD du dossier est organisée en cinq modules, détaillés en figure 17.

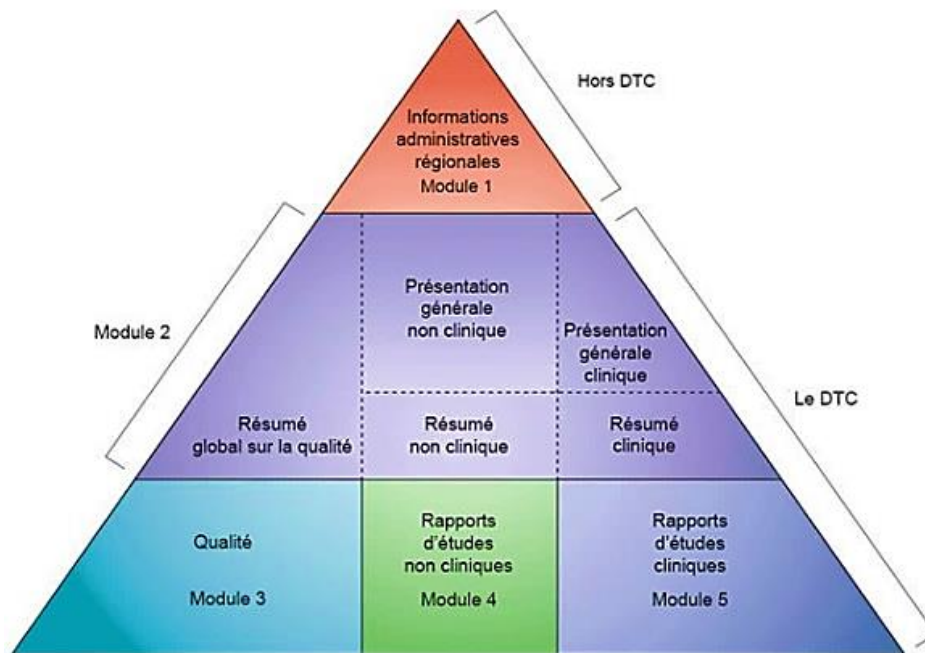


Figure 17 : Le document technique commun (CTD) d'un médicament⁸⁴

Les cinq parties du dossier sont réparties en trois niveaux suivant une structure pyramidale et sont détaillées ci-dessous (modules 1, 2, 3, 4 et 5). Pour un médicament de thérapie génique, le dossier est identique à un médicament « classique » mais possède certaines adaptations techniques.

1. Module 1 : les informations administratives régionales

Le premier module comporte la table des matières de l'intégralité des modules du dossier, le formulaire de demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que l'ensemble des informations d'ordre administratif sur le médicament et sur le laboratoire pharmaceutique demandeur de l'AMM. Ce module est spécifique à chaque région (contrairement aux quatre autres modules qui sont entièrement harmonisés).

Cette partie comporte également les informations sur les experts ayant fourni des rapports sur leurs observations qui constituent le dossier d'AMM, en particulier concernant le module 3 (documentation sur la qualité pharmaceutique), le module 4 (documentation préclinique) et le module 5 (documentation clinique).

⁸⁴ Site de l'ICH - <http://www.ich.org/products/ctd.html> (document en version anglaise) [consulté le 12 octobre 2016]

Si le produit est un médicament de thérapie génique comportant un organisme génétiquement modifié (OGM), le module 1 doit également comporter une évaluation portant sur les risques éventuels que peut présenter le médicament pour l'environnement, à la fois concernant son utilisation et son élimination, comme cela a été vu en précédemment dans cette thèse.

L'information concernant le risque lié à la dissémination de l'OGM doit être annexée à ce module et doit être présentée conformément aux dispositions de la directive 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement, en comprenant :

« - une introduction;

- une copie de toute autorisation écrite pour la dissémination volontaire dans l'environnement de l'OGM ou des OGM à des fins de recherche et de développement conformément à la partie B de la directive 2001/18/CE;

- l'information requise dans les annexes II à IV de la directive 2001/18/CE, notamment les méthodes de détection et d'identification et le code unique de l'OGM, plus toute information supplémentaire sur l'OGM ou le produit concerné pour évaluer le risque pour l'environnement;

- un rapport d'évaluation du risque pour l'environnement établi sur la base de l'information spécifiée dans les annexes III et IV de la directive 2001/18/CE et conformément à l'annexe II de la directive 2001/18/CE;

- la prise en compte de l'information qui précède et de l'évaluation des risques pour l'environnement, une conclusion proposant une stratégie appropriée de gestion des risques comportant, pour ce qui concerne l'OGM et le produit en question, un plan de suivi post-commercialisation et l'identification de tous renseignements spécifiques devant apparaître dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice;

- des mesures appropriées pour informer le public »⁸⁵.

Enfin, le module 1 intègre également les « Annexes » de l'AMM qui regroupent l'information indispensable à connaître sur le produit pour permettre sa bonne utilisation. Ces documents représentent des éléments d'aide à la bonne utilisation du médicament par les

⁸⁵ Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmier/ières), les patients ainsi que par toute personne qui serait amenée à délivrer, administrer ou prendre le médicament.

Ces Annexes sont constituées de :

- L'Annexe I : le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), qui regroupe l'ensemble des informations sur le médicament, à destination des professionnels de santé ;
- L'Annexe II, qui rassemble de manière synthétique un ensemble de données sur la fabrication et sur le suivi de vigilance sur le médicament ;
- L'Annexe IIIa : l'étiquetage, présent sur le conditionnement primaire et/ou secondaire du médicament (boîte, étiquette de flacon, blister...)
- L'Annexe IIIb : la notice, qui accompagne tout médicament, à destination des patients.

L'Annexe II de l'AMM du médicament de thérapie génique Zalmoxis est présente en **Annexe B** de cette thèse, à titre d'information.

Dans le cas des médicaments de thérapie génique, ces quatre éléments ont une importance capitale car elles renferment les informations clés sur l'utilisation du médicament, qui est très spécifique pour cette catégorie de produits et dont le recul en termes d'utilisation est beaucoup plus faible que pour les médicaments standards. Ces produits sont soumis à des conditions de délivrance et d'utilisation, détaillées dans le RCP, généralement soumis à prescription médicale restreinte.

Les conditions de conservation du médicament, ainsi que les précautions de préparation, de manipulation et d'élimination, y sont également détaillées de façon très précise, afin d'éviter tout risque pour le patient, les professionnels de santé et l'environnement.

Pour ce type de produits, l'étiquetage est également très spécifique car un médicament de thérapie génique sera fabriqué pour une population de patients bien précis. Sur le conditionnement du médicament, des informations spécifiques devront être renseignées lors de la fabrication, telles que le volume de la poche de produit et les conditions particulières de stockage. Dans le cas d'un produit de thérapie génique autologue, le médicament sera destiné à un patient unique. D'autres informations pourront alors être indiquées, telles que les identifiants permettant d'identifier le patient concerné et le donneur (les identifiants sont

non-personnels), ainsi que la concentration et le nombre de cellules contenues dans le médicament par exemple.

2. Module 2 : les résumés sur la qualité, le profil non clinique et le profil clinique du médicament

Le module 2 a pour objectif de faire une synthèse de l'ensemble des données du dossier d'AMM pour permettre d'apporter une vision globale du médicament. A ce titre, il est constitué des résumés des modules 3 (dossier qualité), 4 (dossier non clinique) et 5 (dossier clinique), détaillés ci-après. L'ensemble de ces trois modules détaillent tous les rapports d'études et d'essais, ainsi que des articles bibliographiques et autres documents relatifs aux données de qualité, non cliniques et cliniques.

3. Module 3 : le dossier qualité du médicament

Le dossier qualité représente un élément clé du dossier d'AMM du médicament de thérapie génique. Il renseigne, de manière très précise, tous les aspects liés à la fabrication du médicament, principalement la production des matières premières, dont la substance active, ainsi que la production du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.

Les exigences réglementaires concernant le développement pharmaceutique d'un médicament de thérapie génique sont décrites dans les points 3.1 (commun à tous les MTI) et 3.2 de la partie IV de l'Annexe I de la directive 2001/83/CE concernant les médicaments de thérapie innovante.

Dans le cas de la soumission d'un médicament de thérapie génique, le produit dans son intégralité, c'est-à-dire de la substance active jusqu'au produit fini, doit être intégralement décrit dans le module 3 du dossier d'AMM et le segment ou fragment actif doit pouvoir être identifié et quantifié, avec sa pureté déterminée. Le paragraphe 3.2.2 de la partie IV de l'Annexe I de la directive 2001/83/CE précise que « *les informations doivent être fournies sur l'ensemble des matières utilisées pour fabriquer la substance active, y compris les produits nécessaires pour la modification génétique de cellules humaines ou animales et, le cas échéant, la culture et la conservation ultérieures des cellules génétiquement modifiées* ».

Dans le cas de cellules génétiquement modifiées, les matières de départ sont les composants utilisés pour obtenir les cellules génétiquement modifiées, correspondant à ceux utilisés pour produire le vecteur et les cellules. Les caractéristiques des cellules avant et après la modification génétique, de même qu'avant et après toute procédure ultérieure de congélation/stockage, doivent être contrôlées.

Lorsque le produit est génétiquement modifié par un virus, des données doivent être fournies sur la modification génétique, l'analyse de la séquence, l'atténuation de la virulence, le tropisme pour des tissus et des types cellulaires spécifiques, la dépendance du micro-organisme ou du virus vis-à-vis du cycle cellulaire, la pathogénicité et les caractéristiques de la souche parentale.

Un système de traçabilité doit être décrit de manière précise par le demandeur d'AMM. Il doit couvrir toutes les étapes du procédé, c'est-à-dire le recueil des matières premières, la fabrication du produit et l'administration chez l'être humain⁸⁶. Ce système doit être compatible avec les exigences établies dans la directive 2004/23/CE concernant les cellules et tissus humains autres que les cellules sanguines, ainsi qu'avec les exigences de la directive 2002/98/CE concernant les cellules sanguines humaines.

De plus, l'industriel doit prendre en considération le fait que les cellules ayant subi des modifications génétiques peuvent également appartenir à d'autres catégories de MTI, comme les médicaments de thérapie cellulaire somatique ou les produits d'ingénierie tissulaire. Le cas échéant, les produits doivent répondre aux exigences de qualité concernant ces autres catégories de produits.

4. Module 4 : le dossier non clinique du médicament

La partie non clinique du dossier d'AMM est centrée sur la sécurité du produit et compile les résultats des études conduites lors du développement préclinique du médicament de thérapie génique. Ce module rassemble les données de comportement *in vivo* dans l'organisme non humain du médicament, en termes de pharmacologie, de toxicologie et de pharmacocinétique principalement.

⁸⁶ 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

Les exigences réglementaires concernant le développement préclinique d'un médicament de thérapie génique sont décrites dans les points 4.1 (commun à tous les MTI) et 4.2 de la partie IV de l'Annexe I de la directive 2001/83/CE.

Comme tous médicaments, les médicaments de thérapie génique doivent faire l'objet de tests pharmacologiques et toxicologiques pendant leur développement. Cependant, les lignes directrices « classiques » ne sont pas compatibles avec leurs caractéristiques structurelles et biologiques. Par conséquent, le choix des espèces animales et des modèles doit être pertinent et dûment justifié car il n'existe pas de données historiques disponibles ou de recommandations adaptées.

Concernant les données de pharmacologie, le paragraphe 4.2. de la partie IV de l'Annexe I de la directive 2001/83/CE précise que « *des études in vitro et in vivo supportant l'usage thérapeutique envisagé (études pharmacodynamiques prouvant la validité du concept) doivent être fournies en utilisant des modèles et des espèces animales pertinentes, conçus pour faire apparaître que la séquence d'acide nucléique atteint la cible souhaitée (organe ou cellules) et qu'elle remplit la fonction souhaitée (niveau d'expression et activité fonctionnelle)* ». De même, une méthodologie adaptée doit être considérée pour pallier aux manques de données et faciliter l'interprétation des observations.

D'autre part, pour l'évaluation des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament, des études de biodistribution sont plus adaptées sur ce nouveau type de produits que des études classiques d'administration, distribution, métabolisme et élimination. Ces études de biodistribution doivent notamment comporter des recherches sur la persistance et l'élimination du produit, ainsi que sur le risque de transmission à la lignée germinale. Le design et le choix des modèles animaux doivent se rapprocher au maximum de l'administration chez l'homme et du comportement du médicament de thérapie génique dans l'organisme humain. De plus, le demandeur de l'AMM doit réaliser des études sur la dissémination et le risque de transmission sur le produit de thérapie génique.

Enfin, concernant la toxicité du médicament de thérapie génique, la directive 2001/83/CE indique que l'effet *in vivo* des produits liés à la séquence d'acide nucléique exprimée et qui ne sont pas destinés à la fonction physiologique doit être évalué. Le mode et le schéma d'administration, étudiés à travers les études de toxicité par administration unique ou

réitérée, doivent correspondre au dosage prévu par la suite en clinique. La génotoxicité et la carcinogénicité doivent être étudiées, ainsi que le potentiel immunogène du produit. De plus, des études sur la toxicité embryofœtale, périnatale et sur la transmission à la lignée germinale doivent être menées pour permettre d'évaluer la reprotoxicité (toxicité sur la reproduction) du médicament. Dans le cas d'un médicament de thérapie génique, des études de toxicité additionnelles d'intégration peuvent être menées pour étudier l'intégration de l'acide nucléique dans le noyau de la cellule.

5. Module 5 : le dossier clinique du médicament

Ce dernier module porte principalement sur l'efficacité du médicament de thérapie génique et correspond à l'ensemble des résultats des essais cliniques menés avec celui-ci (vus dans la partie II de cette thèse. Ces études, menées sur l'Homme sain et/ou malade, permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir son rapport « bénéfique/risque », qui doit obligatoirement être favorable en vue de sa future utilisation sous forme commerciale. Ce module rassemble les données pharmacocinétiques, de pharmacodynamie, d'efficacité et de sécurité sur le médicament.

Les exigences réglementaires spécifiques concernant le développement clinique d'un médicament de thérapie génique sont décrites dans les points 5.1 (commun à tous les MTI) et 5.2 de la partie IV de l'Annexe I de la directive 2001/83/CE. Il est indiqué dans le paragraphe 5.2. que les études pharmacocinétiques peuvent s'agir d'études de dissémination pour déterminer l'élimination des médicaments de thérapie génique, ou d'études de biodistribution. Les études pharmacodynamiques doivent porter sur l'expression et la fonction de la séquence d'acide nucléique après administration du médicament de thérapie génique. En effet, c'est cette expression qui conditionnera l'efficacité du médicament envers sa cible.

Enfin, les études de sécurité doivent permettre d'évaluer les risques d'émergence d'un vecteur compétent pour la réplication, d'émergence de nouvelles souches, de réarrangements de séquences ou de proliférations néoplasiques, qui seraient des conséquences de la mutagénèse insertionnelle.

Pour des produits tels que les médicaments de thérapie génique, l'expérience clinique est encore très limitée en termes de tolérance et d'efficacité sur le long terme. Ainsi, une

stratégie de suivi à long terme de la sécurité et de l'efficacité d'une durée minimale de 15 ans devra être incluse dans le plan de gestion du risque du produit. Cet aspect est fondamental pour l'ensemble de la catégorie des médicaments de thérapie innovante car il s'agit de produits pour lesquels le recul scientifique est encore très limité (les mesures obligatoires de surveillance après l'autorisation de mise sur le marché sont étudiées dans la sous-partie III.B.c. de cette thèse).

L'ensemble du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché constitué des cinq modules complets doit ensuite être soumis à l'autorité compétente européenne pour être évalué.

b. La procédure d'enregistrement centralisée et les comités et groupes de travail impliqués

La procédure centralisée est prévue par le règlement européen n°726/2004 du 31 mars 2004 modifié établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments. Les médicaments de thérapie génique rentrent dans le champ de la procédure centralisée de manière obligatoire (1). Nous allons ainsi étudier les différents comités impliqués dans l'évaluation européenne : le CHMP (2), la CAT (3), ainsi que le groupe de travail sur la thérapie génique (4).

1. Le champ de la procédure centralisée et l'organisation des comités de l'Agence européenne des médicaments

Selon le règlement (CE) n°1394/2007, les médicaments de thérapie génique doivent être réglementairement approuvés dans le cadre d'une procédure européenne centralisée, au même titre que l'ensemble des autres médicaments de thérapie innovante. L'application de la procédure centralisée est rendue obligatoire pour ces produits depuis le 30 décembre 2008, comme illustré en figure 18.

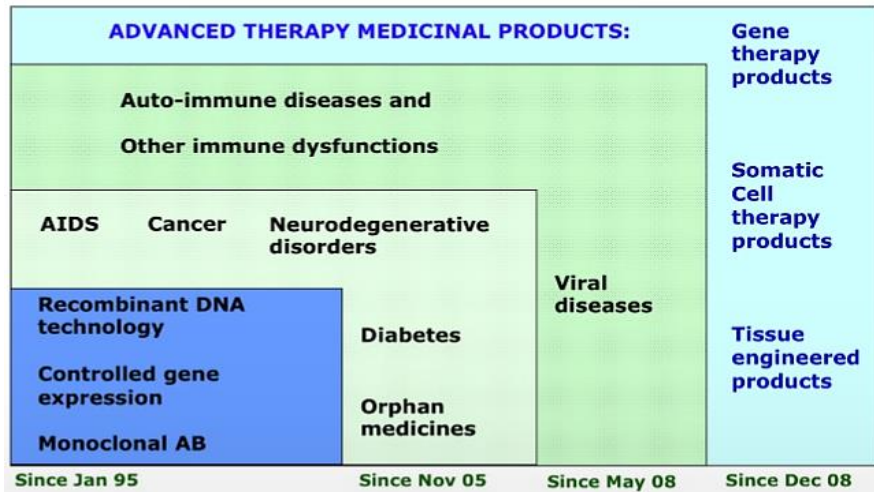


Figure 18 : Catégories de produits rentrant dans le champ de la procédure centralisée obligatoire⁸⁷

Comme le montre cette figure, en plus des médicaments de thérapie innovante, les médicaments devant également être autorisés par une procédure centralisée sont définis à l'article 3(1) du règlement (CE) n°726/2004 et comprennent : les médicaments issus des biotechnologies, telle que l'ingénierie génétique, les médicaments contenant une nouvelle substance active et indiqués dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, ainsi que des maladies virales et les médicaments désignés comme orphelins.

Pour l'ensemble de ces catégories de produits, la procédure centralisée repose donc sur l'évaluation d'un dossier unique transmis par le demandeur aux autorités compétentes de tous les Etats membres de l'Union Européenne, qui comporte vingt-huit pays, ainsi que les trois Etats membres de l'Espace Economique Européen (hors UE), qui sont l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège.

Ce système d'évaluation est géré de manière centralisée et est coordonné par l'Agence européenne des médicaments. Il vise à coordonner les ressources scientifiques existantes des différents Etats membres.

L'Agence européenne des médicaments, appelée EMA (anciennement EMEA), a été créée en 1995. Elle est responsable de l'évaluation scientifique des dossiers de demande

⁸⁷ "1.Overview of the EMA and the centralised procedure", publication du 18 février 2014, document EMA

d'enregistrement européen des médicaments humains et vétérinaires, avant que la décision finale d'octroi de l'AMM soit prise par la Commission Européenne, qui est l'autorité compétente au niveau communautaire et dont le siège se situe à Bruxelles.

Ce cadre réglementaire est complété par un ensemble de lignes directrices (appelées *guidelines* en anglais) regroupées au sein d'un volume de documents intitulé *Volume 2 « Notice to Applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use »*. Ce document est accessible sur le site internet de la Commission Européenne⁸⁸.

Le réseau des comités de l'Agence européenne des médicaments, constitué d'un nombre de sept comités travaillant tous sur un domaine précis, est représenté en figure 19.

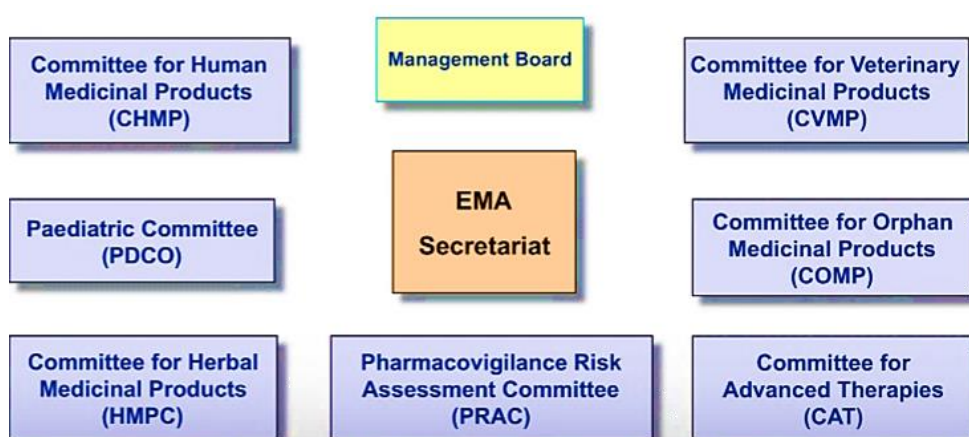


Figure 19 : Comités de l'Agence européenne des médicaments intervenant dans l'évaluation des médicaments⁸⁹

Le principal comité de l'Agence européenne des médicaments est le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Dans le cas particulier des médicaments de thérapie génique, la recommandation du CHMP est basée sur une évaluation initiale faite par le Comité pour les thérapies innovantes (CAT) (la phase d'évaluation du dossier d'AMM est étudiée dans la sous-partie III.B.b. de cette thèse).

Lors de la phase de pré-soumission du dossier d'AMM, le Comité pour les médicaments orphelins (COMP) peut lui aussi être sollicité si le demandeur souhaite obtenir la désignation

⁸⁸ Site de la Commission Européenne - http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm [consulté le 23 octobre 2016]

⁸⁹ "1.Overview of the EMA and the centralised procedure", publication du 18 février 2014, document EMA

orpheline pour son produit. Le Comité pédiatrique (PDCO) intervient également de façon précoce dans la procédure centralisée afin de s'assurer que le laboratoire pharmaceutique répond aux exigences qui lui sont demandées en termes de développement pédiatrique (la phase de pré-soumission du dossier d'AMM est étudiée dans la sous-partie III.B.a. de cette thèse).

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) est le comité en charge d'évaluer la sécurité et les risques du médicament tout au long de sa commercialisation. La pharmacovigilance est une activité post-autorisation importante et obligatoire pour tout titulaire d'AMM (la phase post-autorisation est étudiée dans la sous-partie III.B.c. de cette thèse).

En parallèle, l'ensemble de ces comités sont également aidés, au sein de l'EMA, par des groupes de travail spécifiques répartis par domaine d'activité. Ces groupes permettent d'apporter une expertise scientifique supplémentaire sur chaque catégorie spécifique de médicaments. Ce sont des instances consultatives, à la fois techniques et scientifiques, intervenant dans le processus de décision de l'Agence. Le Groupe de travail dédié à la thérapie génique est le GTWP (*Gene Therapy Working Party*), qui permet de soutenir le CAT et le CHMP sur l'évaluation scientifique de cette catégorie de médicaments.

L'EMA regroupe ainsi les ressources scientifiques au sein d'un réseau européen composé de plus de 4000 experts⁹⁰.

2. Le rôle du Comité des médicaments à usage humain : le CHMP

Le Comité des médicaments à usage humain (ou CHMP, issu de l'anglais *Committee for Medicinal Products for Human Use*) est chargé d'évaluer les demandes relatives aux médicaments dans le cadre des procédures d'autorisation de mise sur le marché centralisées. De plus, conformément au règlement (CE) n°726/2004, le CHMP peut rendre, sur demande, des avis scientifiques sur toutes les questions relatives aux médicaments à usage humain.

⁹⁰ Site officiel de l'Union Européenne - https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr [consulté le 13 septembre 2016]

Le CHMP se compose d'un président et d'un vice-président, ainsi que d'un représentant et d'un suppléant appartenant à chacune des vingt-huit autorités nationales compétentes des Etats membres de l'UE, auxquels s'additionnent l'Islande et la Norvège. Ce comité se compose également de cinq membres supplémentaires cooptés qui sont experts *ad hoc* sur un sujet particulier⁹¹. Parmi ces membres cooptés se trouvent deux experts des médicaments biologiques ayant une expérience dans le domaine des thérapies innovantes.

Ce comité se réunit tous les mois au siège de l'Agence européenne des médicaments, à Londres, lui permettant de rendre ses avis finaux sur chaque dossier évalué.

Lors de l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, le CHMP choisit parmi ses membres un Etat « rapporteur » et un Etat « co-rapporteur » (issus du CAT pour les médicaments de thérapie innovante), qui seront en charge de coordonner l'évaluation du dossier et d'établir des rapports d'évaluation aux autres Etats membres de la procédure. Les Etats membres obtiendront alors la possibilité de commenter ces rapports dans des délais fixés par le calendrier de la procédure, qui comprend une durée totale de 210 jours (le calendrier détaillé de la procédure d'évaluation centralisée est détaillé dans la sous-partie II.B.b.1. de cette thèse).

En fin de procédure, le CHMP émet un avis, qui peut être positif ou négatif. L'avis du CHMP est ensuite transmis à la Commission Européenne et est en parallèle publié sur le site internet de l'EMA. Sur la base de cet avis, la décision finale est prise par la Commission Européenne, qui dispose d'un délai de 67 jours pour prendre cette décision administrative d'octroyer ou non l'AMM en question au laboratoire pharmaceutique et qui clôture ainsi la procédure.

Si l'AMM est accordée, elle le devient sous forme d'une autorisation unique valable dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne.

De cette manière, la procédure centralisée permet un accès direct des médicaments de thérapie génique, et plus généralement de thérapie innovante, à l'ensemble du marché intérieur de l'Union Européenne.

⁹¹ Site de l'EMA -

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000002.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7c [consulté le 18 décembre 2016]

3. Le rôle du Comité pour les thérapies innovantes : le CAT

Le CAT (signifiant *Committee for Advanced Therapies*) joue un rôle central dans l'évaluation réglementaire des médicaments de thérapie innovante, incluant les médicaments de thérapie génique. Il fournit une expertise scientifique approfondie et surtout très spécifique, qui dépasse le champ des médicaments issus de la biotechnologie classique, et peut impliquer des concepts de bio-ingénierie, de technologie des dispositifs médicaux ou des interventions chirurgicales comme partie intégrante du produit.

Ce comité a été établi avec le règlement (CE) n°1394/2007 sur les médicaments de thérapie innovante et est composé, en partie, de cinq membres cooptés du CHMP, issus de cinq Etats membres, avec leurs suppléants. Ces membres sont désignés par le CHMP lui-même. Le CAT est également constitué d'un membre et d'un suppléant désignés pour chaque Etat membre de l'UE (lorsque ceux-ci ne sont pas déjà représentés par les membres et suppléants nommés par le CHMP). La France y est représentée par Madame Violaine Closson Carella, affiliée à l'ANSM, instance française au sein de laquelle elle occupe la place de chef de l'équipe des produits de thérapie innovante et produits du corps humain depuis le 12 mars 2015. De plus, deux membres et deux suppléants sont nommés par la Commission Européenne pour représenter les cliniciens, ainsi que deux membres et deux suppléants pour représenter les associations de patients⁹².

Dans le cadre de l'évaluation scientifique des produits de thérapie innovante, incluant les médicaments de thérapie génique, les Etats membres rapporteur et co-rapporteur de la procédure sont nommés parmi les membres de CAT, avec deux coordonnateurs désignés du CHMP.

Le CAT est également impliqué dans toute procédure relative aux avis concernant les suivis d'efficacité, la pharmacovigilance, et la gestion des risques liés au médicament. Il fournit ainsi un avis à la demande du CHMP sur tout dossier nécessitant une expertise sur les médicaments de thérapie innovante et collabore scientifiquement à l'élaboration de tout document lié à la réalisation des objectifs du règlement n°1394/2007 en contribuant à un environnement qui encourage le développement de médicaments de thérapie innovante. Enfin, il fournit, à la demande de la Commission Européenne, une expertise ainsi que des

⁹² Site de l'EMA -

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000008.jsp&mid=WC0b01ac05800292a6 [consulté le 18 décembre 2016]

conseils scientifiques pour toutes les initiatives liées au développement de médicaments de thérapies innovantes et géniques⁹³.

De plus, le CAT peut effectuer des demandes auprès du groupe de travail de l'EMA spécialisé en thérapie génique, appelé le GTWP.

4. Le rôle du groupe de travail sur la thérapie génique : le GTWP

Le groupe de travail de l'EMA sur la thérapie génique soutient le CAT dans l'objectif de l'aider à mener à bien ses différentes missions. A travers ses différentes interventions, le GTWP contribue aux procédures d'avis scientifiques, à l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché, à l'évaluation pédiatrique et à la désignation orpheline sur les produits faisant intervenir les gènes. Dans le cadre de l'enregistrement centralisé d'un médicament de thérapie génique, le GTWP peut donc intervenir lors des différentes phases de la procédure, du développement précoce jusqu'à la mise sur le marché du produit.

Le groupe de travail européen sur la thérapie génique constitue également un groupe de crise à action rapide pour prendre des décisions sur des questions spécifiques liées aux produits de thérapie génique, dans le but d'échanger des informations sur le plan européen et de coordonner des réponses en un temps court. Il permet également de fournir des rapports scientifiques sur des questions d'intérêt public et sur toute question urgente relative à la thérapie génique. Le GTWP joue également un rôle dans la coopération internationale de l'ICH (*International Conference on Harmonisation*) sur les questions liées à la thérapie génique, par une contribution scientifique sur les exigences techniques pour l'enregistrement de ces nouveaux produits pharmaceutiques⁹⁴.

Par ailleurs, le GTWP peut participer à des réunions d'information liées à la thérapie génique avec des parties externes, telles que les sociétés pharmaceutiques, les universités, les partenariats public-privé et les associations de patients, souvent en collaboration avec le Groupe de travail sur l'innovation (*Innovation Task Force*, ITF).

⁹³ Site de l'EMA -

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4 [consulté le 18 décembre 2016]

⁹⁴ Site de l'EMA -

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CAT/people_listing_000015.jsp [consulté le 19 décembre 2016]

L'ensemble des comités et groupes de travail que nous venons de voir collaborent au sein de l'EMA afin d'évaluer chaque nouveau dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament de thérapie génique avec la plus grande rigueur.

B. Les étapes réglementaires pour l'évaluation européenne d'un médicament de thérapie génique

Le processus d'enregistrement européen d'un médicament issu de la thérapie génique nécessite l'intervention des comités et groupes de travail de l'EMA précédemment cités pour permettre son évaluation. La procédure d'enregistrement est résumée en figure 20.

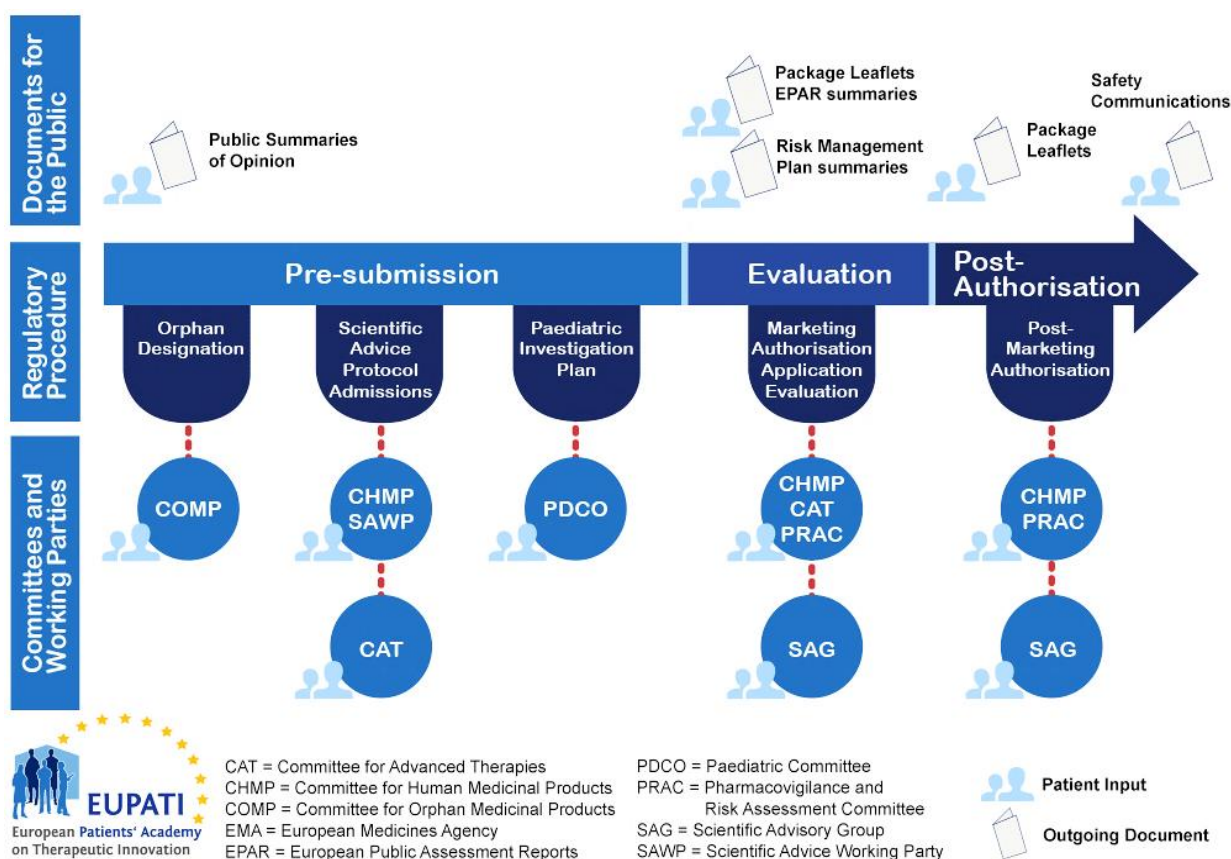


Figure 20 : L'implication des comités et groupes de travail dans la procédure d'évaluation centralisée d'un médicament de thérapie génique⁹⁵

⁹⁵ Site de l'Académie européenne des patients - <https://www.eupati.eu/regulatory-affairs/ema-regulatory-committees/> [consulté le 4 septembre 2016]

La procédure d'enregistrement réglementaire d'un médicament de thérapie génique se compose de trois phases majeures.

Dans un premier temps, après avoir terminé le développement de son médicament et après en avoir démontré la qualité, l'efficacité et la sécurité, le demandeur d'AMM entre en phase de pré-soumission (a). Cette première phase lui permet de finaliser au mieux le dossier de demande d'AMM de son médicament, de préparer un plan d'investigation pédiatrique et de demander une désignation orpheline si le médicament y est éligible. Une fois que le dossier est prêt pour la soumission, celui-ci peut alors entrer en phase d'évaluation par les différents comités de l'EMA (b). La décision finale sera prise par la Commission Européenne. Si l'autorisation est accordée au médicament de thérapie génique, le titulaire de l'AMM entre alors en phase post-autorisation et le médicament devra répondre à certaines obligations de surveillance lors de sa commercialisation au sein des Etats membres (c).

a. La phase de pré-soumission de la demande d'AMM

La phase de pré-soumission de la demande d'AMM est très importante pour un laboratoire pharmaceutique développant un médicament de thérapie génique. En effet, avant de déposer son dossier auprès de l'Agence européenne des médicaments, le laboratoire peut demander un statut orphelin pour sa thérapie (1) et faire une demande d'avis scientifique(s) afin d'optimiser son développement (2). De plus, comme pour tous les médicaments, le demandeur souhaitant mettre un médicament de thérapie génique sur le marché a l'obligation de fournir un plan d'investigation pédiatrique (3).

1. La demande de statut orphelin du médicament

Comme cela a été vu dans la première partie, la majorité des maladies génétiques sont dites rares car elles touchent un très faible nombre d'individus.

Le 16 décembre 1999, le Parlement et le Conseil européens ont adopté le règlement (CE) n°141/2000 concernant les médicaments « orphelins »⁹⁶. Tel que défini dans ce règlement, le statut orphelin est destiné au « *traitement, à la prévention ou au diagnostic*

⁹⁶ Site d'Orphanet (portail des maladies rares et des médicaments orphelins) - http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_EUR [consulté le 23 octobre 2016]

de maladies rares, graves ou entraînant une menace pour la vie et dont la prévalence ne dépasse pas 5 cas sur 10 000 personnes dans l'Union Européenne » (ce qui équivaut à moins de 1 personne sur 2 000).

Ainsi, selon le règlement européen n°141/2000, un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir :

« a) qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire et

b) qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection »⁹⁷.

Pour demander le statut de médicament orphelin, le demandeur de l'AMM doit solliciter l'avis du Comité des médicaments orphelins (COMP, pour *Committee for Orphan Medicinal Products*) institué au sein de l'Agence européenne des médicaments.

Le COMP a été créé suite au règlement européen n°141/2000 et est constitué d'un président et d'un vice-président, d'un représentant par Etat membre de l'UE, de la Norvège et l'Islande, de trois membres désignés par la Commission Européenne, ainsi que de trois représentants des associations de patients, ayant un rôle capital pour ce type de médicaments. Ce comité est chargé d'examiner les demandes de désignation, ainsi que de conseiller et d'assister la Commission Européenne dans les discussions relatives au médicament orphelin.

Un médicament orphelin peut être homologué à tout moment de son élaboration dès lors que sa valeur médicale est démontrée. Cependant, il est recommandé aux laboratoires pharmaceutiques d'effectuer la demande de désignation orpheline le plus tôt possible dans

⁹⁷ Règlement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins

le processus d'enregistrement réglementaire du médicament de thérapie génique. Le dossier doit comprendre une description détaillée de la maladie, de sa prévalence, de la prise en charge des patients, du médicament proposé, des preuves de concept et du stade de développement du produit.

L'évaluation du dossier se fait par le COMP, qui doit donner son opinion dans un délai de 60 à 90 jours, afin que la décision finale soit prise par le Commission Européenne à l'issue de la procédure de désignation. En cas d'acceptation du statut orphelin, le médicament déclaré comme orphelin devient alors inscrit au registre communautaire des médicaments orphelins⁹⁸ et la publication de la décision est rendue accessible sur le portail de la Commission Européenne⁹⁹. Au moment de l'examen de la demande d'AMM, l'EMA vérifiera que les critères de désignation de médicament orphelin sont toujours valides.

Parmi les médicaments de thérapie génique possédant actuellement une autorisation de mise sur le marché au sein de l'Union Européenne, 75% ont ce statut orphelin.

A titre d'exemple, le médicament de thérapie génique **Glybera** (alipogene tiparvec) a obtenu la désignation orpheline le 8 mars 2004 dans l'indication du traitement du déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL). La prévalence de cette pathologie a été calculée à 0,02 pour 10000 personnes dans l'Espace économique européen (EEE). Ce médicament a ensuite obtenu son autorisation de mise sur le marché, huit ans plus tard, le 25 octobre 2012.

Grâce à ce statut de médicament orphelin, des mesures d'incitation peuvent s'appliquer pour son titulaire, telles que définies dans le règlement (CE) n°141/2000. En cas de désignation orpheline d'un médicament, le laboratoire se voit attribuer la mise en œuvre d'une exclusivité commerciale de dix ans au sein de l'UE, au cours de laquelle aucun autre médicament similaire et directement concurrent ne pourra être mis sur le marché. De plus, une assistance à l'élaboration de protocoles peut être demandée, afin de préparer le dossier de demande d'AMM et de répondre au mieux aux exigences réglementaires européennes. Cette assistance augmente les chances de succès de la future demande d'AMM. Concernant

⁹⁸ Site de la Commission Européenne : Registre communautaire - <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm> [consulté le 7 décembre 2016]

⁹⁹ Site de la Commission Européenne - http://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines_en [consulté le 7 décembre 2016]

l'évaluation du médicament, une procédure d'enregistrement accélérée peut être mise en place par l'EMA sur demande du laboratoire, ce qui permet une évaluation réglementaire du produit en 150 jours au lieu de 210 jours, considérant que le médicament présente un intérêt majeur d'un point de vue de la santé publique. Enfin, des exonérations de redevance peuvent également s'appliquer.

L'ensemble de ces mesures visent à stimuler la recherche et le développement des médicaments dans les pathologies rares par les sociétés de l'industrie pharmaceutique, pour lesquelles les coûts de mise sur le marché ne seraient pas couverts dans des conditions normales de développement et de commercialisation du produit, en raison du faible nombre de patients atteints de ces pathologies.

Lors de la phase de pré-soumission, le demandeur peut également demander des conseils à des experts européens sur le développement de son produit par l'intermédiaire de services mis en place par l'EMA.

2. La demande d'avis scientifiques et de réunions de pré-soumission

Afin de préparer au mieux le dossier réglementaire d'un médicament de thérapie génique et d'optimiser ses chances d'obtenir une autorisation, le demandeur peut recourir à deux services mis en place par l'EMA : les avis scientifiques et les réunions de pré-soumission du dossier d'AMM.

- **La demande d'avis scientifiques**

Lorsqu'un laboratoire souhaite mettre sur le marché un médicament de thérapie génique, il peut demander des conseils scientifiques à l'Agence européenne des médicaments à tout stade de développement de son médicament. Ce processus est conçu pour faciliter le développement de médicaments efficaces et sûrs, avec une qualité élevée, pour le bénéfice des patients.

L'EMA rend ses avis en répondant aux questions posées par le laboratoire. Les conseils sont donnés selon les connaissances scientifiques du moment et se basent sur la documentation fournie par la société. Ces avis scientifiques ont pour objectif d'aider et d'accompagner les demandeurs dans le développement de nouveaux médicaments, en s'appuyant sur les

spécificités du produit de thérapie génique et sur les connaissances les plus récentes en termes de pathologies, de populations cibles et de traitements existants¹⁰⁰.

L'avis scientifique met l'accent sur les stratégies de développement du médicament pour appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché, plutôt que sur la pré-évaluation des données. Ainsi, les avis scientifiques aident le demandeur d'AMM à s'assurer qu'il effectue les tests et études appropriés, de façon à ce qu'aucune objection majeure sur la conception du développement ne soit soulevée lors de l'évaluation finale de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Ces objections majeures pourraient retarder la commercialisation du produit, voire même dans certains cas, entraîner le refus de l'AMM.

La procédure d'avis scientifique peut durer 40 ou 70 jours. A l'issue de cette procédure, l'avis scientifique est rendu par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), en se basant sur la recommandation du Groupe de travail sur les avis scientifiques de l'EMA (le SAWP, *Scientific Advice Working Party*), composé de trente membres issus des autorités de santé, des hôpitaux et universités, ainsi que d'un réseau très développé d'experts européens.

Dans le cadre de l'évaluation d'un produit de thérapie innovante, le CAT contribue à l'élaboration de ces avis, à toutes les étapes du développement du produit. De plus, les médicaments de thérapie génique peuvent être expertisés par le groupe de travail dédié à cette catégorie de produits, le GTWP. Ce groupe multidisciplinaire d'experts européens va fournir des recommandations au CAT sur toutes les questions se rapportant directement ou indirectement à la thérapie génique et va veiller à ce que les comités scientifiques et groupes de travail soient informés des questions scientifiques spécifiques aux médicaments de thérapie génique.

Les demandes d'avis scientifiques reçues par l'EMA depuis 2009 concernant les médicaments de thérapie innovante sont comptabilisées et récapitulées en figure 21.

¹⁰⁰ Rapport d'activité 2015 de l'ANSM, publié le 29 septembre 2016 – disponible sur <http://ansm.sante.fr/>

Scientific advice procedure for ATMPs									
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Discussed*	25	30	36	31	36	48	63	60	329
Number of procedures	17	19	21	19	23	33	39	44	215

* Scientific advices for ATMPs are discussed by the CAT once or twice during the procedure

Figure 21 : Nombre de procédures d'avis scientifiques mises en place pour les médicaments de thérapie innovante entre 2009 et 2016¹⁰¹

Comme l'illustre ce tableau, la demande d'avis scientifiques auprès de l'EMA est en constante augmentation depuis plusieurs années.

A la date du 30 juin 2013, l'EMA avait émis des avis scientifiques concernant les médicaments de thérapie innovante dans le cadre de 93 procédures faisant référence à 65 produits différents. Sur la seule année 2016, le nombre de procédures d'avis scientifiques concernant les médicaments de thérapie innovante était de 44 (à la date du 11 novembre 2016, date de la dernière réunion mensuelle du CAT lors de la rédaction de la thèse), ce qui montre une forte augmentation de ces procédures au cours des dernières années, en cohérence avec les données relatives aux procédures de classification des MTI. Au total, de 2009 à aujourd'hui, le CAT a été impliqué dans un total de 215 procédures d'avis scientifiques sur les médicaments de thérapie innovante.

Parmi les médicaments de thérapie génique ayant réussi à obtenir une autorisation de mise sur le marché jusqu'à aujourd'hui, tous ont réalisé des demandes d'avis scientifiques et la plupart d'entre eux ont suivi les conseils donnés par l'EMA lors de cette assistance. Ces demandes ont porté sur différents aspects importants pour le développement et la mise sur le marché de cette catégorie de produits, tels que la fabrication et la qualité du médicament, ainsi que sur les domaines de la toxico-pharmacologie et de la clinique.

Ce nombre important de demandes d'avis scientifiques est un témoin positif permettant la transformation de projets de recherche en développement de produits pharmaceutiques. Ces

¹⁰¹ CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, November 2016 meeting, EMA/CAT/675972/2016 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2016/11/WC500216554.pdf [consulté le 18 décembre 2016]

chiffres montrent la volonté des laboratoires pharmaceutiques à développer des médicaments innovants et l'importance accordée à cette procédure dans la phase de « pré-enregistrement » réglementaire du médicament.

Pour les médicaments de thérapie génique, la procédure d'avis scientifiques est facultative mais fortement recommandée lors de cette étape de pré-soumission. Lorsque les conseils rendus par l'EMA, le rapporteur et le co-rapporteur de la procédure sont suivis par le demandeur, l'expérience montre que la probabilité d'obtenir une décision finale positive lors du processus d'enregistrement final du médicament est fortement augmentée.

- La mise en place de réunions de pré-soumission

Dans le cadre de la procédure réglementaire d'enregistrement centralisée, l'EMA offre également aux futurs demandeurs d'AMM la possibilité d'obtenir une assistance réglementaire pour finaliser la préparation du dépôt de leur dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Cette assistance est mise en œuvre par le biais de réunions dites de pré-soumission (« *pre-submission meetings* ») ayant lieu entre l'Agence européenne des médicaments et le laboratoire demandeur. Elles représentent le moment adéquat pour obtenir des renseignements réglementaires sur la soumission de la demande d'AMM, ainsi que sur le format et le contenu du dossier structuré sous le format CTD, afin de s'assurer que le dossier est conforme aux exigences communautaires pour la validation technico-réglementaire.

La discussion qui s'établit entre le laboratoire et l'EMA est basée sur les informations transmises par la société, qui peuvent être formulées de manière écrite, mais également soulevées pendant la rencontre. Pour cela, le laboratoire doit envoyer préalablement à la réunion un ensemble de documents donnant une vue d'ensemble sur le produit de thérapie génique, sur le programme de développement de celui-ci (comportant les aspects qualité, préclinique et clinique), ainsi que le projet de table des matières du futur dossier de demande d'AMM.

Dans le cas où des données sont manquantes dans le dossier ou si des écarts sont constatés par rapport aux avis scientifiques reçus dans le cadre de la procédure, ceux-ci devront être dûment justifiés et seront abordés à l'occasion de ces réunions de pré-

soumission. De plus, l'EMA peut fournir une opinion sur la possibilité de demander une AMM conditionnelle ou sous circonstances exceptionnelles (types spécifiques d'AMM vues dans la sous-partie III.B.b.2. de cette thèse).

La demande de réunion de pré-soumission doit se faire lors de la soumission de la lettre d'intention auprès de l'EMA, soit environ 7 mois avant la demande d'AMM, puis un formulaire de demande de réunion de pré-soumission doit être envoyé à l'EMA 6 semaines avant la date envisagée de la réunion. La réunion de pré-soumission a généralement lieu 6 mois avant le dépôt final de la demande d'AMM du médicament¹⁰².

Selon les sujets abordés durant la réunion, des membres du CHMP et du PRAC peuvent être conviés aux réunions de pré-soumission, et des sujets précis peuvent être abordés, par exemple dans le cas d'une demande d'évaluation accélérée.

3. La constitution d'un plan d'investigation pédiatrique

Enfin, dans le but d'obtenir une AMM, le demandeur a l'obligation de mettre en place un plan d'investigation pédiatrique (PIP) impliquant son médicament de thérapie génique.

Au même titre que les autres médicaments, les médicaments de thérapie génique doivent respecter le règlement européen pédiatrique n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. Depuis la mise en œuvre de ce règlement, il est devenu obligatoire pour le demandeur, dans le cadre de la procédure d'enregistrement du médicament, de prévoir un plan d'investigation pédiatrique qui sera soumis pour validation au Comité des médicaments pédiatriques de l'EMA (le PDCO, de l'anglais *Paediatric Committee*).

L'objectif du PIP est de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les différentes catégories d'âges pédiatriques, ainsi que d'encourager le développement clinique des nouveaux médicaments chez les enfants. En France et au niveau de l'Union Européenne, la population pédiatrique regroupe les patients âgés de moins de 18 ans, c'est-à-dire depuis la naissance (incluant les prématurés) jusqu'à l'âge de 17 ans inclus.

¹⁰² Site de l'EMA : Pre-authorisation guidance - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196 [consulté le 6 janvier 2017]

Le PIP doit être approuvé par le Comité des médicaments pédiatriques avant la soumission de la demande d'AMM. En règle générale, il est conseillé aux laboratoires de solliciter le PDCO à la fin des études cliniques de phase I.

Mis en place en juillet 2007, le PDCO comprend des membres du CHMP, des experts en pédiatrie des différents Etats membres, ainsi que des spécialistes dans le domaine de la santé publique et des représentants d'associations de parents. Il est en charge de l'expertise des différents aspects des médicaments en pédiatrie, tels que la recherche, la pharmacologie ou l'éthique. Sa mission principale concerne l'évaluation et l'approbation des plans d'investigation pédiatrique. Il peut également donner un avis consultatif sur la concordance entre le PIP et le dossier d'AMM et élaborer des recommandations européennes.

La répartition par année du nombre total de plans d'investigations pédiatriques impliquant les médicaments de thérapie innovante élaborés depuis 2009 est représentée en figure 22.

Paediatric Investigation Plans (PIP) for ATMPs									
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Discussed*	4	7	6	9	7	7	3	4	47

* PIPs for ATMPs are discussed by the CAT once or twice during the procedure

Figure 22 : Nombre de plans d'investigation pédiatrique élaborés pour les médicaments de thérapie innovante entre 2009 et 2016¹⁰³

Actuellement, parmi l'ensemble des médicaments de thérapie génique approuvés sur le marché européen, tous ont dû répondre à cette obligation de développement pédiatrique mais seul le médicament **Strimvelis** (fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+) possède une AMM pédiatrique, obtenue en mai 2016 dans le traitement d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère dû à un Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA). Cette maladie autosomique récessive provoque une lymphopénie profonde et un taux

¹⁰³ CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, November 2016 meeting, EMA/CAT/675972/2016 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2016/11/WC500216554.pdf [consulté le 18 décembre 2016]

d'immunoglobuline très bas provoquant des infections opportunistes graves et récurrentes chez les enfants.

Selon les indications revendiquées avec le médicament, les laboratoires pharmaceutiques peuvent cependant obtenir un délai dans la mise en place des études, comme cela a par exemple été le cas avec le médicament de thérapie génique **Glybera** (alipogène tiparvec) pour lequel l'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec **Glybera** dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du déficit familial en lipoprotéine lipase¹⁰⁴.

Il est également possible de demander une dérogation de développement pédiatrique. En effet, d'après le règlement pédiatrique (CE) n°1901/2006, cette obligation n'est pas applicable dans le cas où :

- « a) le médicament ou la classe de médicaments spécifique n'est probablement ni efficace ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique;*
- b) la maladie ou l'affection au traitement de laquelle le médicament ou la classe de médicaments concerné est destiné n'existe que chez les populations adultes;*
- c) le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques »¹⁰⁵.*

Lorsque le médicament de thérapie génique a répondu à ces obligations réglementaires et a passé toutes les étapes de pré-soumission nécessaires à la bonne évaluation de son dossier d'autorisation de mise sur le marché, celui-ci peut être déposé auprès de l'Agence européenne des médicaments et la phase d'évaluation peut alors démarrer.

¹⁰⁴ Site de l'EMA : Human medicine Glybera - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002145/human_med_001480.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [consulté le 12 décembre 2016]

¹⁰⁵ Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 12 décembre 2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004

b. La phase d'évaluation du dossier d'AMM par l'Agence européenne des médicaments

La procédure d'évaluation centralisée du médicament de thérapie génique repose sur un calendrier déterminé au niveau européen (1). Cette évaluation est réalisée par l'EMA, qui transmettra son avis à la Commission Européenne en vue de la décision finale. Nous verrons que dans le cadre de la thérapie génique, la décision prise peut résulter en la délivrance d'une AMM standard, conditionnelle ou sous circonstances exceptionnelles (2).

1. La procédure et le calendrier de l'évaluation centralisée

Les médicaments de thérapie génique possèdent des caractéristiques très spécifiques, qui nécessitent une expertise médicale et réglementaire pointue pour évaluer le dossier de demande d'autorisation sur le marché.

Ainsi, la procédure d'évaluation a la spécificité de faire intervenir le Comité pour les thérapies innovantes (CAT). Ce comité de l'EMA sera chargé de préparer un projet d'avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, qu'il transmettra ensuite au Comité des médicaments à usage humain (CHMP) pour adoption finale. Cet avis permettra à la Commission Européenne de rendre sa décision finale qui sera communiquée à l'ensemble des Etats membres de la procédure pour application.

Les étapes et délais applicables pour l'évaluation du médicament de thérapie génique par procédure centralisée sont représentés en figure 23.



Figure 23 : Le calendrier simplifié de l'évaluation centralisée par l'Agence européenne des médicaments¹⁰⁶

Afin de pouvoir être évalué par les experts européens, le dossier de la demande d'enregistrement d'un nouveau médicament de thérapie génique est soumis à une phase de recevabilité technico-réglementaire qui permet de s'assurer que tous les éléments du dossier sont présents pour l'évaluation.

Lorsque le dossier est jugé recevable, l'évaluation de la thérapie génique par la procédure centralisée dure 210 jours « actifs », durant lesquels le Comité des médicaments à usage humain mène une évaluation sur le produit, aidé par le Comité pour les thérapies innovantes, ainsi que par les différents groupes de travail de l'Agence européenne des médicaments, tel que le GTWP, spécialisé sur la thérapie génique. Cette période d'évaluation de 210 jours est considérée comme « active » car elle est très souvent interrompue par une ou plusieurs périodes d'arrêt de l'horloge (appelées « *clock-stops* ») pendant lesquelles le laboratoire répond aux questions qui lui sont posées par les différents comités d'évaluation s'ils le jugent nécessaire.

Des rapports d'évaluation (appelés *Assessment Reports*) sont établis au 80^{ème} jour et au 150^{ème} jour de la procédure par les Etats membres rapporteur et co-rapporteur de la procédure, nommés par le CHMP. A ce stade de la procédure, les rapports établissent des conclusions préliminaires et ne représentent pas encore la décision finale prise par le CHMP.

¹⁰⁶ Site de l'EMA : CAT Agendas, minutes and reports - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000196.jsp&mid=WC0b01ac05800292a8 [consulté le 13 décembre 2016]

Suite à l'élaboration des rapports d'évaluation, l'ensemble des membres du CHMP ont la possibilité d'apporter leurs commentaires sur cette évaluation et le CAT peut adopter une liste de questions, qui sera alors transmise à l'attention du demandeur. La transmission de cette liste de questions entraînera alors un arrêt de l'horloge au 120^{ème} jour du calendrier d'évaluation. Le cas échéant, le laboratoire pharmaceutique possède trois mois (extensibles à trois mois supplémentaires sous réserve de justification) pour préparer les réponses aux questions qui lui sont posées. Ces réponses seront envoyées au CAT pour une nouvelle évaluation et entraîneront le redémarrage du calendrier à l'endroit où il s'était arrêté, c'est-à-dire au 121^{ème} jour. Si des questions persistent ou que de nouveaux points sont soulevés, une deuxième interruption du calendrier pourra se produire au 180^{ème} jour de l'évaluation et une audition (*oral explanation*) pourra avoir lieu entre l'EMA et le laboratoire afin que ce dernier apporte des explications complémentaires. Cette présentation orale permet d'établir une discussion sur les points critiques du dossier et sur les engagements du laboratoire (comme par exemple sur le suivi post-AMM du médicament).

Dans le cas des médicaments présentant un intérêt thérapeutique majeur ayant pour but de combler un besoin médical non couvert, le demandeur peut demander une procédure d'évaluation accélérée en 150 jours, avec un deuxième tour d'évaluation raccourci à partir du 120^{ème} jour.

Une fois que le laboratoire a répondu à l'ensemble des questions et que l'évaluation du médicament de thérapie génique par les Etats rapporteur et co-rapporteur est terminée, le CAT rend alors un projet d'avis, qu'il transmet au CHMP. Le CHMP se base sur l'avis du CAT pour adopter une recommandation et établir un rapport d'évaluation final (mais l'avis du CAT n'est pas toujours suivi). A l'issue de l'évaluation des données du dossier et sur la base de l'avis du CHMP, l'EMA doit envoyer son opinion dans les 15 jours suivant la fin de la procédure d'évaluation.

En cas d'avis positif par le CHMP, un rapport public d'évaluation (EPAR, ou *European Public Assessment Report*) et un résumé de l'avis sont publiés sur le site internet de l'EMA, et la Commission Européenne dispose alors de 67 jours pour rendre sa décision finale sur la demande d'AMM¹⁰⁷.

¹⁰⁷ Site de la Commission Européenne - http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en [consulté le 10 novembre 2016]

Si l'AMM est accordée, celle-ci sera valable sous forme d'une autorisation unique dans tous les Etats membres de l'Union Européenne (même si la commercialisation du médicament n'est destinée qu'à un seul de ces marchés). Elle est délivrée au sein de l'ensemble des pays sous un nom de marque unique, accompagnée d'un Résumé des caractéristiques du produit, d'une notice et d'un étiquetage uniques, traduits dans les vingt-deux langues officielles de l'UE. L'étiquetage inclut néanmoins une zone de texte appelée « *blue box* », qui laisse la possibilité au demandeur de prévoir des spécificités nationales, telles que le code d'identification du médicament, les conditions de prescription et de délivrance propres à chaque pays, ou encore le prix et le statut de remboursement.

Il peut également arriver, dans des cas spécifiques, que l'AMM soit délivrée par la Commission Européenne sous certaines conditions.

2. Les AMM conditionnelles et sous circonstances exceptionnelles

Les médicaments de thérapie génique peuvent obtenir une AMM standard, mais ils peuvent, sous des circonstances spécifiques, faire l'objet d'une autorisation conditionnelle ou sous circonstances conditionnelles dans le traitement de maladies au besoin médical non satisfait.

- **L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle**

Une AMM conditionnelle peut être délivrée si le laboratoire n'a pas pu rassembler toutes les données cliniques de son programme au moment du dépôt du dossier de demande d'autorisation auprès de l'EMA, mais que le rapport bénéfice/risque est présumé positif. L'AMM est alors octroyée « sous conditions » et devient valable pour une durée d'un an renouvelable, durant laquelle le laboratoire titulaire s'engage à fournir les données complémentaires pour le maintien de son autorisation.

C'est par exemple le cas du médicament de thérapie génique **Zalmoxis** approuvé par la Commission Européenne le 18 août 2016. **Zalmoxis** est une dispersion pour perfusion, indiquée « *en traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haploidentiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque* »¹⁰⁸. Ce produit est constitué de lymphocytes T allogéniques génétiquement

¹⁰⁸ Résumé des caractéristiques du produit de Zalmoxis, à jour à la date du 18 août 2016 (AMM : EU/1/16/1121)

modifiés avec un vecteur rétroviral codant une forme tronquée du récepteur du facteur de croissance nerveuse à faible affinité humain (Δ LNGFR) et la thymidine kinase du virus herpès simplex I (HSV-TK Mut2).

Ce médicament ayant été accordé sous AMM conditionnelle, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme et selon le calendrier défini, des mesures post-autorisation spécifiques conformément au règlement européen n°726/2004. L'une des mesures consiste en un essai clinique de phase III randomisé afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de **Zalmoxis** dans son indication prévue. Selon le calendrier, le rapport d'étude clinique doit être soumis avant mars 2021.

- L'autorisation de mise sur le marché sous circonstances exceptionnelles

A l'inverse, l'AMM sous circonstances exceptionnelles est accordée lorsque certaines exigences cliniques requises ne pourront jamais être remplies. Cela s'applique par exemple dans le cas où la pathologie est trop rare pour pouvoir rassembler des données suffisantes, ou lorsqu'en l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'est pas possible de fournir des renseignements complets concernant l'efficacité et l'innocuité du médicament dans des conditions normales d'emploi. L'AMM devient valable cinq ans et est renouvelable.

C'est le cas du médicament de thérapie génique **Glybera** approuvé par la Commission Européenne le 25 octobre 2012 dans le traitement du déficit familial en lipoprotéine lipase. Lors de la procédure d'AMM de ce médicament, des avis négatifs du CAT et du CHMP ont été émis lors du premier tour. Après consultation du groupe de l'EMA sur les avis scientifiques (SAG, *Scientific Advisory Group*), le CAT a rendu un avis positif, alors que le CHMP a maintenu son avis négatif. La Commission Européenne a finalement arbitré en concluant favorablement et en délivrant une AMM sous circonstances exceptionnelles¹⁰⁹.

Compte-tenu de cette autorisation spécifique, le titulaire de l'AMM de **Glybera** doit établir, avant le lancement dans chaque pays, un programme de surveillance/registre de la maladie afin de recueillir des informations concernant l'épidémiologie de la maladie, ainsi que des

¹⁰⁹ Glybera : Assessment Report CHMP, 19 July 2012, EMA/882900/2011 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002145/WC500135476.pdf [consulté le 19 décembre 2016]

données démographiques et des résultats relatifs à la sécurité d'emploi et à l'efficacité des patients traités par **Glybera**.

Lorsque l'autorisation de mise sur le marché est octroyée, qu'elle soit standard, conditionnelle ou délivrée sous circonstances exceptionnelles, le titulaire de l'AMM peut alors commencer à commercialiser le médicament et des mesures post-autorisation viennent s'appliquer.

c. Les mesures de surveillance après l'autorisation de mise sur le marché

Lorsque le médicament de thérapie génique est autorisé à être mis sur le marché, sa surveillance post-AMM suit la pharmacovigilance d'un médicament et est détaillée au chapitre 5, article 14 du règlement n°1394/2007. De plus, le règlement européen n°726/2004 impose des obligations particulières en matière de gestion des risques, de suivi de l'efficacité et de traçabilité, venant s'ajouter aux obligations en matière d'information des patients et des professionnels de la santé (RCP, conditionnement et notice).

Pour un médicament de thérapie génique, ces exigences sont extrêmement importantes car le produit est susceptible d'avoir un effet à plus long terme dans le corps du patient qu'un médicament « classique ». De plus, à l'heure actuelle, le recul sur les données d'efficacité et de sécurité est encore faible pour ces nouveaux produits en comparaison avec les médicaments traditionnels.

Afin de pouvoir recueillir de l'information de manière continue et dans la pratique réelle, la réglementation exige du demandeur de l'AMM la mise en place d'un ensemble de systèmes, résumé en figure 24, applicable à tout médicament de thérapie innovante.

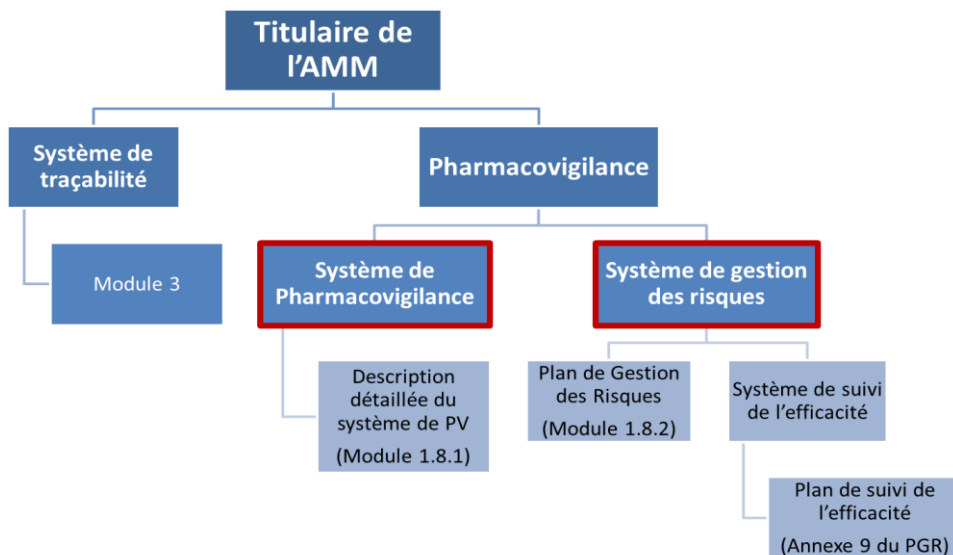


Figure 24 : Les systèmes de surveillance post-autorisation des médicaments de thérapie innovante inclus dans le dossier d'AMM¹¹⁰

Nous allons voir qu'afin de garantir la sécurité du médicament de thérapie génique au cours du temps, chaque mise sur le marché doit s'accompagner de la mise en place d'un système de pharmacovigilance (1), de rapports périodiques de sécurité (2), d'un plan de gestion des risques (2), complétés par des études post-autorisation si nécessaires (4). Cet ensemble de mesures permettra de s'assurer que le produit présente une balance bénéfice/risque favorable maintenue au cours du temps.

1. Le système de pharmacovigilance et la surveillance renforcée

La surveillance du profil de sécurité est importante pour tout médicament mis sur le marché, quelle qu'en soit sa nature et sa procédure d'autorisation réglementaire. En France, depuis 1995, tout laboratoire pharmaceutique qui exploite un médicament ayant obtenu une AMM a l'obligation de mettre en place un système de pharmacovigilance qui a pour but de recueillir et de mesurer les effets indésirables connus ou nouvellement identifiés, susceptibles d'être dus au médicament¹¹¹. Ce système de PV est sous la responsabilité d'un médecin ou d'un

¹¹⁰ Guideline on Safety and Efficacy Follow-up – Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products, European Medicines Agency – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500006326.pdf (version anglaise) [consulté le 11 novembre 2016]

¹¹¹ Site du LEEM : Les Entreprises du Médicament - http://www.leem.org/sites/default/files/Comment_ameliorer_securite_medicament-v2.pdf [consulté le 22 décembre 2016]

pharmacien et est présenté dans le module 1.8.1 du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire de l'AMM (en considérant que celui-ci est l'exploitant du produit en France) doit s'assurer que ce système est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament. Il doit également assurer l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations récoltées et liées aux effets ayant été identifiés comme indésirables, dans un objectif de prévention et de réduction des risques.

Dans le cas d'un médicament issu de la thérapie génique, le système de pharmacovigilance se doit d'être particulièrement développé, notamment en raison du risque de dissémination potentielle dans l'environnement et du faible recul sur cette catégorie de produits. Les risques de transmission germinale, d'immunogénicité du vecteur et les conséquences de l'expression du transgène chez le patient sont autant d'éléments à surveiller de près. L'analyse des données issues du système de pharmacovigilance permet de réaliser un suivi continu de l'efficacité et de la sécurité du médicament.

De plus, tous les médicaments de thérapie génique font l'objet d'une surveillance dite « renforcée » et sont inscrits, depuis 2013, sur une liste européenne publiée et mise à jour tous les mois sur le site de l'EMA¹¹². L'inscription sur cette liste s'accompagne de l'ajout d'un symbole spécifique (un triangle noir inversé) et de la mention suivante dans le RCP et la notice de chaque médicament concerné :

« ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables ».

De manière générale, cette surveillance renforcée est mise en place sur les médicaments pour lesquels on ne bénéficie que de peu d'informations disponibles, avec notamment un manque de données sur l'utilisation à long terme. Ces mesures supplémentaires de surveillance ne signifient pas que ces médicaments sont « dangereux ».

¹¹² Site de l'EMA: List of medicines under additional monitoring - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_0_00366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852 [consulté le 8 novembre 2016]

Dans le cas des médicaments de thérapie génique, leur inscription sur cette liste est systématiquement rendue obligatoire. En effet, tout médicament doit être sous surveillance renforcée dès lors que celui-ci contient une nouvelle substance active autorisée dans l'Union Européenne après le 1^{er} janvier 2011, ou que celui-ci est autorisé avec des obligations spécifiques concernant l'enregistrement ou le suivi des effets indésirables suspectés. De même, le médicament doit être inscrit dès que celui-ci rentre dans le champ d'une étude post-autorisation de sécurité (les études post-autorisation sont étudiées dans la sous-partie III.B.c.4. de cette thèse).

Les médicaments inscrits sur la liste restent sous surveillance renforcée pour une durée de cinq ans, ou jusqu'à ce qu'une décision de retrait soit prise par le comité européen responsable de la pharmacovigilance, le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)¹¹³.

De plus, tout patient traité par un médicament de thérapie génique OGM doit faire l'objet d'un suivi à long-terme d'une durée de 15 ans. Par exemple, dans le cas d'utilisation de vecteurs viraux intégratifs, le suivi préconisé est un suivi avant administration, puis à 3 mois, 6 mois et 12 mois après administration, ainsi que tous les ans afin de vérifier l'absence de risque lié au médicament de thérapie génique.

Au-delà de ces mesures, les médicaments doivent également faire l'objet de rapports de sécurité réalisés de manière périodique.

2. Les rapports périodiques actualisés de sécurité

Le suivi des données de sécurité du médicament de thérapie génique se fait également grâce à l'élaboration de rapports périodiques actualisés de sécurité, appelés communément les « PSUR » (pour *Periodic Safety Update Report* en anglais).

Les PSUR sont des rapports contenant l'ensemble des données de pharmacovigilance d'un produit donné, recueillies par le laboratoire pharmaceutique sur le plan national et

¹¹³ Site de l'EMA : Pharmacovigilance - Medicines under additional monitoring - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp&mid=WC0b01ac058067bfff [consulté le 8 novembre 2016]

international et pendant une période déterminée. Ils incluent également les résultats des études menées sur le médicament, dans le cadre de son usage autorisé par l'AMM, mais également en usage « hors-AMM » (dans une indication non approuvée par son autorisation réglementaire).

La soumission des PSUR doit être effectuée selon une fréquence déterminée, qui est définie en prenant en compte plusieurs facteurs liés à la (aux) substance(s) active(s) contenue(s) dans le médicament de thérapie génique. L'intégralité des dates de soumission des PSUR est consultable sur la liste « EURD » (signifiant *European Union Reference Date*) de l'Agence européenne des médicaments¹¹⁴. Depuis le 13 juin 2016, cette soumission se réalise directement au niveau européen par l'intermédiaire d'un portail électronique européen.

L'évaluation des PSUR soumis par les laboratoires a lieu par le PRAC, qui fournit une recommandation qui sera adoptée par le CHMP. De cette manière, les rapports du PRAC permettent de fournir une évaluation régulière de la balance bénéfice/risque du médicament.

Par exemple, le médicament de thérapie génique **Zalmoxis** a obtenu son autorisation de mise sur le marché conditionnelle le 18 août 2016, à l'issue de l'évaluation par le CAT en procédure centralisée. Suite à l'obtention de cette AMM européenne, son titulaire a l'obligation de fournir des rapports périodiques actualisés de sécurité tous les 6 mois sur son médicament. Le premier PSUR devra donc être établi dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation, c'est-à-dire sur les données récoltées entre le 18 août 2016 et la date du 17 février 2017 (appelée DLP, pour *Data Lock Point*). Une fois le rapport rédigé, celui-ci doit être soumis à l'Agence européenne des médicaments avant le 28 avril 2017. La DLP suivante aura lieu 6 mois plus tard, le 17 août 2017, pour une soumission du prochain PSUR prévue avant le 26 octobre 2017. L'ensemble de ces dates sont répertoriées dans la liste européenne EURD.

L'analyse de l'ensemble des données récoltées par le système de pharmacovigilance et par les rapports périodiques actualisés de sécurité permet de réévaluer en permanence la balance bénéfice /risque du médicament de thérapie génique et d'identifier si de nouveaux

¹¹⁴ Site de l'EMA : EURD list, EMA/630645/2012 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500133159 [consulté le 20 décembre 2016]

risques liés au produit sont apparus. Le cas échéant, le laboratoire pourra mettre en place des mesures appropriées afin de réduire ces risques, notamment par la mise en place d'un Plan de gestion des risques (PGR).

3. Le plan de gestion des risques

Pour tous les nouveaux médicaments de thérapie génique, la mise sur le marché doit systématiquement s'accompagner de la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR).

Cette obligation s'applique, depuis 2005, à toutes les nouvelles spécialités pharmaceutiques mises sur le marché au niveau européen. Dans la directive 2001/83/CE, le point 5.1 de la partie IV de l'Annexe I précise qu' « *une stratégie de suivi à long terme de la sécurité et de l'efficacité doit être incluse dans le plan de gestion du risque* »¹¹⁵. Ce PGR fait partie du système de gestion des risques propre à chaque médicament. Chaque nouvelle demande de mise sur le marché d'un médicament doit être assortie d'un plan de gestion des risques¹¹⁶.

L'objectif du plan de gestion des risques est de mettre en évidence les méthodes de maîtrise des risques avant même la mise sur le marché du médicament de thérapie génique. Il est conçu dès les phases du développement du produit et vise à déceler, prévenir ou réduire au minimum les risques liés au médicament lors de sa commercialisation. Il intègre en plus des notions d'évaluation constante du rapport bénéfice/risque dans les conditions réelles d'utilisation. Le PGR élargit ainsi la démarche standard de pharmacovigilance.

Le PGR est présenté dans le module 1.8.2 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Il se présente sous la forme d'un document regroupant un nombre plus ou moins important de mesures « personnalisées », selon la dangerosité potentielle du produit. Il vise à favoriser son bon usage, tout en minimisant les risques potentiels identifiés sur le médicament. Il va permettre de gérer les risques vis-à-vis du patient et de l'environnement du produit de thérapie génique.

¹¹⁵ Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

¹¹⁶ Site du LEEM : Les Entreprises du Médicament - http://www.leem.org/sites/default/files/Comment_ameliorer_securite_medicament-v2.pdf [consulté le 29 décembre 2016]

Depuis 2012, l'instance européenne spécifique chargée de tous les aspects de gestion des risques liés à l'usage des médicaments, incluant la détection, l'évaluation, la minimisation, la communication et la centralisation des informations concernant les risques d'effets indésirables est le PRAC. Ce comité va ainsi exiger au laboratoire de prendre un certain nombre de mesures européennes applicables dans tous les Etats membres, mais le PGR peut également comporter des mesures spécifiques additionnelles au niveau de chaque pays.

Compte-tenu de la spécificité des médicaments de thérapie génique, de nombreuses mesures de gestion des risques sont prises, auxquelles viennent très souvent s'ajouter des mesures additionnelles de réduction des risques. En règle générale, un dossier éducatif destiné aux professionnels de santé doit être fourni avec le produit de thérapie génique, afin de s'assurer que toute personne pouvant prescrire, délivrer ou administrer le médicament a connaissance des éléments clés du produit concernant sa sécurité.

A titre d'exemple, les obligations concernant le PGR et les mesures de réduction du risque du médicament de thérapie génique **Zalmoxis** sont présentées dans l'Annexe II de son AMM, présente en **Annexe B** de cette thèse.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR doit être actualisé à chaque fois qu'un nouveau rapport périodique PSUR est établi. Il doit également être actualisé et soumis à l'EMA lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques. Une actualisation doit également avoir lieu dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante concernant la pharmacovigilance ou la minimisation du risque est franchie. Enfin, il doit être pouvoir être disponible et actualisé lors de toute demande provenant de l'EMA.

4. Les études post-autorisation de sécurité et d'efficacité

Le suivi d'un nouveau médicament et la recherche de ses éventuels effets secondaires après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché peut également se faire par des études dites « post-autorisation ».

La mise en place de ces études représente un moyen efficace pour permettre d'évaluer en permanence la balance bénéfice/risque et sont indispensables à la bonne connaissance des médicaments de thérapie génique en situation réelle, tant sur le plan de l'efficacité que de la sécurité. Afin de parvenir à récolter le maximum de données dès obtention de l'AMM, elles peuvent être demandées par l'autorité de santé compétente, l'EMA, lors de l'autorisation de la mise sur marché ou peuvent être menées à l'initiative du laboratoire titulaire.

Ces études complémentaires s'inscrivent dans les plans de gestion des risques et sont le plus souvent européennes. Elles peuvent être des études de sécurité, appelées « PASS » (*Post-authorisation safety study*), ou des études d'efficacité, appelées « PAES » (*Post-authorisation efficacy study*). Au niveau européen, le PRAC est en charge de l'autorisation et de l'évaluation des études post-autorisation. Les résumés des résultats de ces études sont publiés sur les sites de l'EMA et des Etats membres.

Dans le cas des médicaments de thérapie génique, ces études post-AMM représentent une étape majeure dans l'évaluation du profil bénéfice/risque du produit.

Par exemple, lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du médicament de thérapie génique **Zalmoxis**, une obligation de réaliser une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) a été soumise au demandeur et est détaillée en Annexe II de l'AMM (présente en **Annexe B** de cette thèse) :

« Afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité dans le cadre de la pratique clinique réelle ainsi que la sécurité et l'efficacité à long terme chez tous les patients traités par le Zalmoxis, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme et soumettre les résultats de l'étude TK011 à l'aide du registre EBMT comprenant tous les patients traités par le Zalmoxis. »¹¹⁷

Des rapports sur l'état d'avancement doivent être soumis chaque année dans le cadre du renouvellement annuel et le rapport d'étude clinique doit être soumis avant le quatrième trimestre de 2022.

¹¹⁷ Annexe II de l'Autorisation de mise sur le marché de Zalmoxis, autorisé et à jour du 18 août 2016 (AMM : EU/1/16/1121)

Lorsque toutes les étapes de la procédure centralisée ont été franchies, la décision d'octroi ou non de l'AMM peut être prise par la Commission Européenne. Nous allons pouvoir dresser un bilan des autorisations délivrées de médicaments de thérapie génique depuis l'émergence de cette nouvelle catégorie de produits sur la scène scientifique.

C. Le bilan des enregistrements européens de médicaments de thérapie génique

Après avoir dressé un bilan des autorisations de mise sur le marché européennes délivrées depuis 2009 (a), nous pourrions constater que les laboratoires rencontrent des difficultés pour développer et commercialiser ces médicaments de thérapie génique (b). Afin d'améliorer ce processus, l'EMA a récemment créé un statut réglementaire particulier nommé « PRIME » (c).

a. Les autorisations de mise sur le marché depuis 2009 : un bilan mitigé

A ce jour, huit médicaments appartenant à la famille des médicaments de thérapie innovante se sont vu octroyer une autorisation de mise sur le marché par la Commission Européenne après avoir franchi toutes les étapes du développement pharmaceutique, préclinique, clinique et de la procédure d'enregistrement réglementaire.

L'ensemble des demandes d'autorisation soumises à l'EMA sur cette catégorie de produits innovants entre 2009 et 2016 est récapitulé dans un tableau en figure 25.

Initial Evaluation of Marketing Authorisation Applications (MAA) for ATMP									
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Submitted MAAs	3	1	2	3	2	2	1	1	15
Positive draft Opinion	1	0	1 ⁱⁱ	1 ⁱⁱ	2	1	1	2	9
Negative draft opinions	1 ⁱ	0	1 ⁱⁱ	0	0	0	2*	0	4
Withdrawals	1	1 ⁱ	0	0	2	0	0	0	4
Ongoing MAAs									2

ⁱ Same product (Cerepro)

ⁱⁱ Same product (Glybera)

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

Figure 25 : Tableau récapitulatif du nombre de procédures de mise sur le marché pour les médicaments de thérapie innovante entre 2009 et 2016¹¹⁸

Parmi les huit médicaments de thérapie innovante approuvés par l'EMA et la Commission Européenne depuis 2009 (correspondant aux huit avis positifs relevés dans le tableau), on peut dénombrer quatre médicaments faisant partie de la catégorie des thérapies géniques, ce qui représente la moitié des autorisations délivrées au sein de cette famille de produits innovants.

Dans l'ordre chronologique d'octroi des autorisations de mise sur le marché après réception d'un avis positif par l'EMA, ces médicaments de thérapie génique sont les suivants :

- **Glybera**, contenant la substance active alipogène tiparvovec, qui contient le variant du gène humain de la lipoprotéine lipase (LPL) LPLS447X dans un vecteur. Ce produit représente le premier médicament de thérapie génique approuvé en Europe, le 25 octobre 2012 (AMM sous circonstances exceptionnelles). Il appartient aux Laboratoires UniQure Biopharma et est indiqué dans le traitement du déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL)¹¹⁹.

¹¹⁸ CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, May 2016 meeting, EMA/CAT/358066/2016 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2016/05/WC500207466.pdf [consulté le 18 décembre 2016]

¹¹⁹ Résumé des caractéristiques du produit de Glybera, mis à jour le 12/05/2016 (AMM : EU/1/12/791)

- **Imlygic**, qui contient du talimogène laherparepvec, un virus *Herpes simplex* de type 1 atténué (HSV-1) produit par délétion fonctionnelle de deux gènes (ICP34.5 et ICP47) et insertion de la séquence codant le facteur humain stimulant des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF). C'est un médicament de thérapie génique OGM, des Laboratoires Amgen, ayant obtenu son AMM le 16 décembre 2015, dans le traitement des patients adultes présentant un mélanome non résecable avec métastases régionales ou à distance (stade IIIB, IIIC et IVM1a) sans localisation osseuse, cérébrale, pulmonaire ou autre atteinte viscérale¹²⁰.
- **Strimvelis**, constitué d'une fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ comprenant des cellules CD34+ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène ADA humain. Ce médicament de thérapie génique, appartenant aux Laboratoires GlaxoSmithKline, a obtenu son AMM pédiatrique le 26 mai 2016, dans le traitement des patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère dû à un Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA) pour lesquels il n'y a pas de donneur intrafamilial de cellules souches HLA disponible¹²¹. Il constitue le premier médicament de thérapie génique approuvé pour traiter des enfants.
- **Zalmoxis**, des Laboratoires MolMed SpA, qui est le dernier médicament de thérapie génique à avoir obtenu son AMM au sein de l'Union Européenne, le 18 août 2016 (AMM conditionnelle). Ce médicament est constitué de lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés avec un vecteur rétroviral encodant pour une forme tronquée de faible affinité du récepteur nerveux du facteur de croissance humain (Δ LNGFR) et la thymidine kinase du virus *Herpes simplex I* (HSV-TK Mut2). Il est indiqué comme traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haplo-identiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque, afin d'aider à la reconstitution immunitaire et réduire ainsi le risque de la maladie du greffon contre l'hôte¹²².

¹²⁰ Résumé des caractéristiques du produit de Imlygic, autorisé et à jour du 16/12/2015 (AMM : EU/1/15/1064)

¹²¹ Résumé des caractéristiques du produit de Strimvelis, autorisé et à jour du 26/05/2016 (AMM : EU/1/16/1097)

¹²² Résumé des caractéristiques du produit de Zalmoxis, autorisé et à jour du 18 août 2016 (AMM : EU/1/16/1121)

A titre d'information, les autres médicaments de thérapie innovante approuvés entre 2009 et 2012 concernent des médicaments de thérapie cellulaire (**ChondroCelect**, **Provence**), ainsi qu'un produit de l'ingénierie tissulaire (**MACI**). Un autre médicament de thérapie cellulaire (**Holoclar**) a également été approuvé plus récemment en 2015.

Une revue des rapports d'évaluation des produits de thérapie génique autorisés ayant été publiés par l'EMA, montre une flexibilité des régulateurs octroyant des AMM en présence d'objections majeures, sous réserve de réaliser les recommandations émises par le CHMP, comme prévu par l'article 14(2) du règlement n°1394/2007.

Ainsi, les produits **Glybera**, **Imlygic** et **Strimvelis** ont été autorisés par l'Agence européenne des médicaments sous conditions de poursuivre le développement pharmaceutique selon les recommandations du CHMP (qui peut par exemple être l'ajout d'une étape de fabrication d'inactivation virale). L'octroi de ces AMM a été décidé au regard de données cliniques ne suggérant pas de problématique spécifique de sécurité dérivant de ces paramètres pharmaceutiques.

Parmi eux, le médicament **Glybera**, approuvé par la Commission Européenne le 25 octobre 2012, a tout de même rencontré certaines difficultés lors de la phase d'évaluation de la procédure d'AMM centralisée (comme cela a été vu en sous-partie III.B.b.2. de cette thèse). En effet, lors du premier tour d'évaluation de son dossier, celui-ci a initialement reçu une opinion négative du CHMP en juin 2011, en accord avec l'opinion négative du CAT. Après ré-examen du profil bénéfice/risque et consultation du groupe de l'EMA sur les avis scientifiques, le CAT a finalement rendu un avis positif (contre le maintien d'un avis négatif du CHMP). Après une demande de réévaluation par la Commission Européenne, celle-ci a arbitré favorablement en accordant la délivrance d'une AMM sous circonstances exceptionnelles pour ce produit.

Cependant, d'autres médicaments de thérapie génique ne sont pas parvenus à achever favorablement la procédure d'autorisation de mise sur le marché, en raison de la difficulté de démontrer un profil bénéfice/risque favorable. De plus, la voie réglementaire de la procédure d'AMM centralisée peut s'avérer contraignante et difficile à gérer pour les petites et moyennes entreprises souhaitent mettre sur le marché des nouveaux médicaments de thérapie génique.

Dans l'objectif d'améliorer l'accès aux soins innovants par les patients, l'EMA a créé en début d'année 2016 un statut spécifique pour les médicaments jugés prioritaires.

b. La mise en place du statut européen PRIME depuis 2016

En mars 2016, l'Agence européenne des médicaments a mis en place un statut particulier nommé PRIME (désignant « *Priority Medicines* ») afin d'améliorer le développement et la mise sur le marché des produits innovants.

Ce nouveau statut européen vise à encourager les laboratoires à se concentrer sur le développement des médicaments apportant une réelle innovation dans le traitement des pathologies aux besoins médicaux non couverts. Le processus réglementaire PRIME est conçu pour permettre une évaluation accélérée de ces thérapies jugées prioritaires, mais il vise également à accompagner les laboratoires dans leur développement, ainsi qu'à les aider à utiliser les autres systèmes d'accès précoce aux traitements.

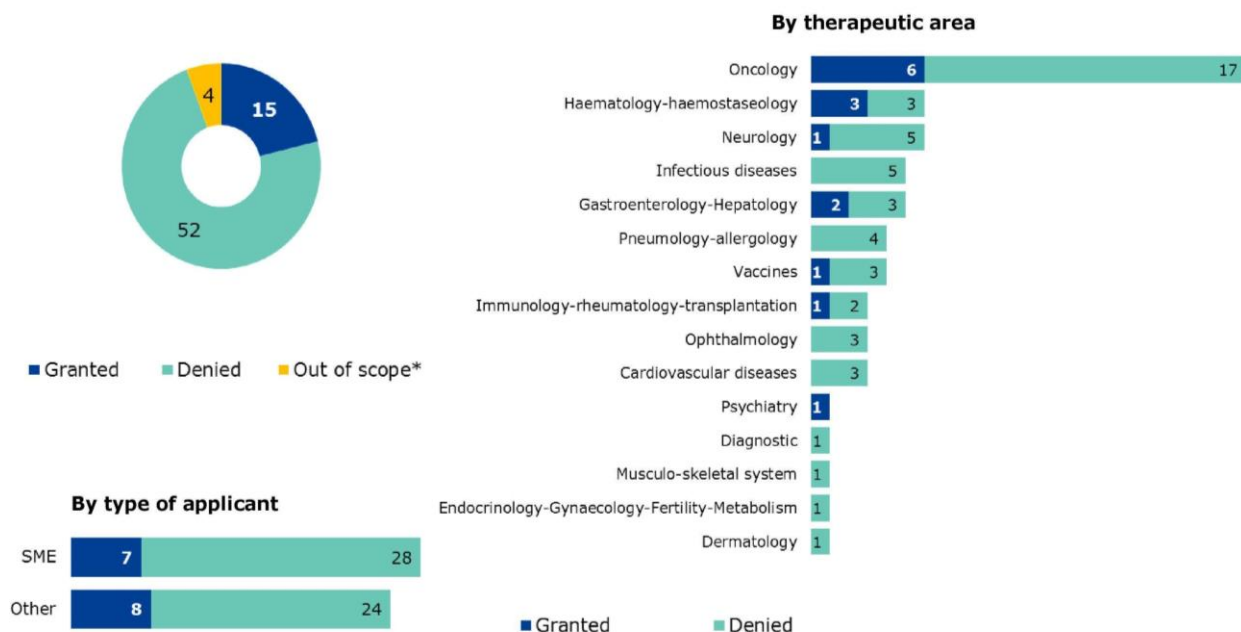
Si un médicament de thérapie génique parvient à obtenir le statut PRIME, le demandeur de son autorisation de mise sur le marché peut alors obtenir un soutien et des conseils supplémentaires pour le développement, ainsi qu'une procédure centralisée accélérée. Ce statut vient s'inscrire aux côtés des autres instruments réglementaires déjà en place actuellement au niveau européen, tels que les avis scientifiques et l'assistance aux protocoles¹²³.

Le statut PRIME représente l'opportunité pour les laboratoires de présenter leur programme de développement sur la thérapie génique et de recevoir les premiers commentaires de l'EMA.

Le bilan des demandes d'éligibilité au statut PRIME, depuis sa mise en place au niveau européen, est résumé en figure 26.

¹²³ Site de l'EMA : PRIME Priority Medicines - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439 [consulté le 27 décembre 2016]

Cumulative overview of recommendations on PRIME eligibility requests received until 19 October 2016



* This indicates eligibility requests received but not started by EMA as they were deemed outside the scope of the scheme or with a format and content inadequate to support their review. These are not included in the breakdown by type of applicant or by therapeutic area.

Figure 26 : Le bilan provisoire des demandes d'éligibilité au statut PRIME entre la mise en place et le 19 octobre 2016¹²⁴

Le bilan provisoire arrêté au 19 octobre 2016 indique que, depuis sa mise en place, l'EMA a répertorié un total de 71 demandes de statut PRIME. Parmi l'ensemble de ces demandes, le domaine thérapeutique ayant fait l'objet du plus grand nombre de demandes est le domaine de l'oncologie (traitement des cancers).

Dans cette unique classe thérapeutique de l'oncologie, six nouveaux médicaments anti-cancéreux en développement se sont vus attribuer ce statut, parmi un total de dix-sept demandes.

Une liste générale de tous les produits concernés depuis le début du dispositif est mise à jour régulièrement sur le site internet de l'EMA.

¹²⁴ Recommendations on eligibility to PRIME scheme, adopted at the CHMP meeting of 12-15 December 2016, EMA/668748/2016 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2016/12/WC500218605.pdf [consulté le 27 décembre 2016]

Nous pouvons par exemple noter que dans le cadre du développement du médicament de thérapie génique CTL019, le statut PRIME a été demandé par les Laboratoires Novartis et accordé le 23 juin 2016 pour ce produit, dans le traitement de types spécifiques rares de cancers sanguins. Dans ce cas précis, le statut a été accordé en cours de développement du produit, celui-ci étant déjà rentré en phase II d'essais cliniques au sein de plusieurs pays de l'Union Européenne lors de la mise en place de ce statut spécifique par l'EMA.

Si le médicament franchit toutes les étapes du développement clinique et justifie d'un rapport d'efficacité et de sécurité satisfaisant, l'évaluation réglementaire pourra se faire de façon accélérée lors de la soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché, afin de permettre un accès rapide du médicament innovant aux patients.

La mise en place de ce statut européen, dont le premier bilan est positif, devrait permettre dans les prochaines années un meilleur accès des médicaments prometteurs de thérapie génique sur le plan réglementaire. De plus, le système permet de faciliter une nouvelle fois le dialogue précoce entre les laboratoires et l'Agence européenne des médicaments, ce qui est primordial pour optimiser le développement de ces produits innovants.

Cependant, malgré les efforts fournis depuis plusieurs années par les laboratoires pour faire émerger des médicaments de thérapie génique et malgré les axes d'amélioration entrepris par les autorités de santé, le développement et la mise sur le marché de ces médicaments rencontrent encore certaines difficultés.

c. Les difficultés de développement et de mise sur le marché

Comme nous venons de l'étudier, le nombre d'AMM délivrées sur des médicaments de thérapie génique reste relativement faible jusqu'à maintenant. La mise sur le marché de ces nouveaux produits se heurte encore à un certain nombre de difficultés. Ces difficultés peuvent être liées au produit lui-même (1), mais également issues de raisons commerciales de prix et de remboursement (2).

1. La complexité du médicament de thérapie génique

Depuis un certain nombre d'années, de nombreuses difficultés liées à la nature structurelle et au procédé de fabrication complexe des médicaments de thérapie génique sont soulevées par les laboratoires.

- La fabrication complexe du produit final et du vecteur utilisé

Les médicaments de thérapie génique sont des produits de nature structurelle extrêmement complexe, faisant appel à un grand nombre de matières premières et de composants biologiques au cours de la fabrication. Pour un mode de traitement par thérapie génique *ex vivo* par exemple, comme celui utilisé par les cellules « CAR-T », les composants requis durant la fabrication de ces produits comprennent : un vecteur, des cellules autologues ou allogéniques pour la transduction *ex vivo*, des réseaux de banques de cellules et des réactifs secondaires permettant de produire le vecteur ou de mettre en culture les cellules du patient.

Les exigences de fabrication applicables aux cellules utilisées dans la production de ces produits de thérapie génique sont similaires à celles qui s'appliquent à tout système de production de produits biologiques. L'évaluation de ces médicaments génétiquement modifiés fait intervenir l'évaluation du produit final (tests et caractérisation), mais également celle des composants utilisés durant leur fabrication, ainsi que l'évaluation du contrôle de l'ensemble du procédé de fabrication¹²⁵.

De plus, dans le cas des médicaments issus d'une modification génétique, l'ingrédient actif peut être difficile à définir et le processus de fabrication comporte un haut degré de variabilité. Ces étapes de fabrication du médicament de thérapie génique constituent donc un réel défi pour les industriels.

Les laboratoires pharmaceutiques souffrent également de difficultés de production des vecteurs viraux en quantité suffisante et à des titres infectieux suffisants. Les unités de production doivent être capables de produire des vecteurs dont la production est complexe et nécessite des processus très contraignants, dans le respect des Bonnes pratiques de

¹²⁵ Maria Cristina Galli, Ph.D., "Manufacturing of gene therapy products, common issues and advices", EMA, Presentation, 2012 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/02/WC500122173.pdf [consulté le 8 janvier 2017]

fabrication (BPF)¹²⁶. Par conséquent, les unités de production sont peu nombreuses et cela rend encore plus difficile la production de certains médicaments de thérapie génique actuels.

Il est à noter que, dans l'hypothèse où des applications médicales de la technique de thérapie génique CRISPR-Cas9 (étudiée dans la sous-partie I.B.b.4. de cette thèse) voient le jour, ce paramètre de fabrication des vecteurs ne serait plus un facteur limitant pour le développement et l'utilisation de la thérapie génique.

- Les difficultés liées au mécanisme d'action

Lorsque le produit final de thérapie génique parvient à être fabriqué, des difficultés de nature à la fois scientifique et clinique peuvent ensuite se soulever, notamment concernant le mécanisme d'action et le rapport bénéfice/risque du médicament.

Les développeurs de ces thérapies doivent notamment faire face à la complexité de cibler correctement les cellules malades à traiter, avec la meilleure précision possible. De plus, des inquiétudes persistent sur le potentiel rejet par l'organisme des produits de thérapie génique, ainsi que sur les risques entraînés pour les patients traités, pouvant provoquer des effets indésirables à court et à long terme, dont certains peuvent s'avérer graves. Comme cela a été vu précédemment, le recul est encore faible sur cette nouvelle catégorie de produits.

Ces inquiétudes étaient déjà soulevées au début des années 2000, lorsqu'une équipe de chercheurs français, en association avec le Royaume-Uni, était parvenue à traiter des « bébés-bulles » souffrant de déficit combiné immunitaire sévère (DICS de type X1), grâce à l'injection d'une thérapie génique contenant les cellules des patients ayant été génétiquement modifiées (exemple cité dans la sous-partie I.B.a. de cette thèse). Deux ans après ce succès médical, l'essai avait dû être suspendu après la découverte d'un cas de leucémie chez l'un des enfants traités. Au total, parmi les vingt enfants traités entre 1999 et 2002, cinq ont développé une leucémie, dont l'un est décédé de cette complication¹²⁷.

¹²⁶ Mark A. Kay et al., "Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics", *Nature Medicine* 7, 2001, 33 - 40

¹²⁷ Roland W. Herzog, "Gene Therapy for SCID-X1: Round 2", *Molecular Therapy*, Vol. 18 (11), November 2010, p. 1891

Les équipes ont alors compris que le vecteur viral utilisé contenait une séquence génétique capable de déréguler le gène et d'induire une leucémie. Cette découverte a permis de redémarrer les essais en utilisant un vecteur plus sûr pour la suite des recherches.

Malgré ce progrès thérapeutique ayant aujourd'hui permis de rendre une vie normale à la majorité de ces patients traités, cet exemple révélait déjà à l'époque les risques pouvant être induits par cette nouvelle stratégie thérapeutique¹²⁸.

Cet exemple montre également qu'en tenant compte de l'ensemble des contraintes pharmaceutiques, non cliniques et cliniques, le développement d'un médicament de thérapie génique doit s'effectuer au cas par cas et qu'une analyse basée sur l'évaluation des risques doit être effectuée pour déterminer le contenu des données versées dans le dossier d'AMM, comme prévu selon la directive 2009/120/CE modifiant la partie IV à l'Annexe I de la directive 2001/83/CE.

Cependant, en prenant toutes les précautions précédemment citées, il peut tout de même arriver que le médicament n'obtienne pas le feu vert des autorités de santé.

En 2010, le médicament de thérapie génique **Cerepro**, développé pour être utilisé dans le traitement chirurgical du gliome de haut grade (tumeur cérébrale), en association avec le ganciclovir, n'a par exemple pas pu aller au bout de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché. Le faible nombre de patients inclus dans l'étude clinique principale de **Cerepro** et la méthodologie de l'essai ont rendu difficile l'interprétation des résultats et n'ont pas permis de démontrer un bénéfice du médicament lors de son évaluation. Le CHMP a estimé que l'efficacité du médicament n'avait pas été démontrée et que les informations sur son innocuité n'étaient pas suffisantes (avec mise en évidence de risques préoccupants). Par conséquent, le CHMP a conclu que les bénéfices ne l'emportaient pas sur les risques identifiés¹²⁹. A l'issue de cette évaluation, le laboratoire Ark Therapeutics a donc été contraint

¹²⁸ Site gouvernemental OGM - <http://www.ogm.gouv.fr/spip.php?article11> [consulté le 3 novembre 2016]

¹²⁹ Questions et réponses : Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Cerepro, 18 mars 2010 (EMA/152214/2010) – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Medicine_QA/human/001103/WC500076157.pdf [consulté le 20 décembre 2016]

de demander le retrait de cette demande d'AMM, par un courrier adressé à l'EMA daté du 8 mars 2009¹³⁰.

Des problématiques d'efficacité et de sécurité de ces médicaments continuent donc à subsister, en dépit de leurs innovations thérapeutiques majeures dans le traitement de pathologies rares.

2. La problématique du prix et du remboursement de ces médicaments

Au-delà des difficultés de fabrication et de développement clinique des médicaments de thérapie génique, ce nouveau type de traitement souffre également d'obstacles financiers à plusieurs niveaux, qui viennent freiner la mise sur le marché de ces produits.

Parmi les huit AMM de médicaments de thérapie innovante accordées par la Commission Européenne, la majorité d'entre-elles n'ont pas pu accéder au marché européen pour des raisons commerciales de prix et de remboursement.

Compte-tenu de la complexité de ces produits, les investissements réalisés par les chercheurs et les laboratoires pharmaceutiques lors du développement de ces nouvelles thérapies sont très lourds. Ces investissements sont liés, d'une part, à l'ensemble des recherches fondamentales et des études de développement mises en place pour établir et valider les concepts thérapeutiques du produit. D'autre part, ils sont liés à l'intégralité du cycle de vie du médicament et à la prise en charge des patients, commençant à partir des unités de production des vecteurs et se terminant au niveau des établissements hospitaliers accueillant les patients à traiter.

Le traitement par thérapie génique inclut en effet la nécessité de mettre en place un confinement spécifique pour la manipulation du produit qualifié d'organisme génétiquement modifié (OGM) et pour son administration à chaque patient (l'agrément des sites hospitaliers et la mise en place d'un confinement spécifique dû à la qualification du médicament en OGM ont été détaillés dans la sous-partie II.B.b. de cette thèse).

¹³⁰ Letter from Ark Therapeutics to the EMA : Withdrawal of the Marketing Authorisation Application for Cerepro (sitimagene ceradenovec), 8 March 2009 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/human/001103/WC500076159.pdf [consulté le 20 décembre 2016]

De plus, les médicaments issus des thérapies innovantes et géniques possèdent généralement le statut de médicament orphelin, ce qui signifie que le nombre de patients est très faible au regard de l'ensemble des investissements importants réalisés par les laboratoires pharmaceutiques. Tous ces éléments sont à considérer lors du calcul du prix et de la prise en charge d'un médicament issu de la thérapie génique.

En conséquence, lorsqu'ils parviennent à entrer sur le marché après avoir obtenu l'autorisation réglementaire pré-requise, ces médicaments font généralement l'objet de demandes de prix élevés par leurs titulaires (de l'ordre de plusieurs centaines de milliers d'euros par traitement, comprenant en règle générale entre plusieurs injections). La valeur et le taux de remboursement sont fixés localement dans chaque Etat membre.

En France, l'inscription sur la liste des médicaments remboursables pris en charge par la sécurité sociale n'est possible qu'après l'obtention d'un avis favorable de la Haute Autorité de Santé (HAS), qui se base sur l'évaluation par la Commission de la Transparence (CT). L'une des missions de cette commission, qui a été créée par l'article R163-15 de Code de la sécurité sociale, consiste à apprécier le service médical rendu (SMR) des médicaments¹³¹. Ce critère prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique globale, la gravité de l'affection, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement ainsi que l'intérêt de santé publique du médicament¹³².

Le rapport bénéfice/risque du médicament de thérapie génique initialement évalué pour obtenir l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché par l'Agence européenne des médicaments est donc réévalué par la Commission de la Transparence lors de l'attribution du SMR. Cet accès au remboursement, dont le taux est ensuite défini par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), peut donc nécessiter des données cliniques plus importantes que celles requises pour l'obtention de l'AMM.

La fixation du prix du médicament de thérapie génique repose en parallèle sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR), un deuxième critère évalué par la Commission de la Transparence. Ce critère permet de situer le médicament par rapport aux autres traitements disponibles sur le marché. Cette évaluation aura un impact direct sur la détermination et la

¹³¹ Code de la sécurité sociale, article R163-15, modifié par le décret n°2015-848 du 9 juillet 2015 - art. 1, version en vigueur au 12 juillet 2015

¹³² Site de la Haute Autorité de Santé - http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence [consulté le 15 janvier 2017]

négociation du prix du médicament avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)¹³³. Il s'agit ici d'un paramètre permettant de refléter le caractère innovant d'un médicament.

A l'heure actuelle, les médicaments de thérapie génique ne correspondent pas aux modèles de financement conventionnels établis, car ils sont très coûteux et difficilement remboursables par les organismes payeurs. De plus, ce coût peut s'avérer d'autant plus élevé pour la santé publique que les maladies rares concernées sont chroniques dans la majorité des cas.

Malgré la valeur thérapeutique extrêmement importante de ces produits innovants et les investissements et risques pris par les laboratoires pharmaceutiques lors de leur développement, ces paramètres économiques peuvent donc devenir une problématique bloquante pour la commercialisation de ces médicaments.

A titre d'exemple, en France, le médicament **Glybera**, possédant l'AMM européenne depuis 2012 dans le traitement des adultes présentant un déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) a obtenu un SMR jugé insuffisant lors de l'évaluation par la Haute Autorité de Santé le 4 novembre 2015. A l'issue de cette évaluation médico-économique, la Commission de la Transparence de la HAS a conclu que l'intérêt clinique était insuffisant, en raison d'un effet modeste, hétérogène et non durable sur la triglycémie et la prévention de la survenue de pancréatites, ainsi que des incertitudes sur la tolérance à court et moyen terme¹³⁴.

Cette raison empêche alors le médicament de thérapie génique d'être commercialisé en France, alors que son potentiel thérapeutique avait été démontré lors de son évaluation au niveau européen et que son autorisation réglementaire avait été délivrée. Néanmoins, quelques patients français ont pu être traités en passant par un régime dérogatoire.

Nous pouvons alors conclure qu'il existe une incohérence entre la flexibilité accordée par les autorités réglementaires sur le niveau d'exigences pour l'obtention de l'AMM de ces produits et les difficultés rencontrées par la suite pour accéder réellement au marché français. Il apparaît indispensable d'améliorer la coordination du développement des médicaments de

¹³³ Site du LEEM - <http://www.leem.org/article/ceps>

¹³⁴ Avis de la Commission de la Transparence de Glybera, solution injectable en flacon, du 4 novembre 2015 – disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14224_GLYBERA_PIC_INS_Avis3_CT14224.pdf [consulté le 10 janvier 2017]

thérapie génique avec les organismes payeurs, afin d'optimiser les chances de mise à disposition de ces innovations thérapeutiques aux patients.

Cette question de l'accès au marché reste aujourd'hui localisée et aucune procédure d'harmonisation spécifique pour les médicaments de thérapie génique (et de thérapie innovante au sens large) n'est prévue au niveau européen. Il semble que cette deuxième évaluation « locale » soit devenue un moyen pour les Etats membres de l'Union Européenne de contrôler l'accès à ces produits. Les pays sont actuellement réticents à perdre le contrôle de ce secteur, qui correspond à une part importante du budget national alloué à la santé.

Conclusion

Les médicaments de thérapie génique constituent une nouvelle voie prometteuse de traitement des maladies rares et graves, qui restent aujourd'hui incurables pour la majorité d'entre-elles. Ils permettent de corriger certaines fonctions physiologiques grâce à l'insertion de gènes fonctionnels ayant pour but de corriger ou de remplacer les gènes défectueux à l'origine de ces pathologies.

Ces produits obéissent à la directive 2001/83/CE sur les médicaments et au règlement européen n°1394/2007 qui a permis de définir le statut des médicaments de thérapie innovante. La mise en place de ce règlement, entré en vigueur le 30 décembre 2008, a marqué une grande avancée pour promouvoir le développement de ce type de produits et faciliter l'accès au marché européen.

Cependant, de nombreuses difficultés persistent encore pour les laboratoires pharmaceutiques, à la fois liées à la nature et au procédé de fabrication complexe de ces médicaments, mais également liées au développement clinique et à leur mise sur le marché.

Lors du développement, la mise en place d'essais cliniques nécessite l'application d'un système réglementaire lourd et complexe, non centralisé au niveau européen et faisant apparaître des divergences en termes d'exigences scientifiques et réglementaires. En France, il fait intervenir plusieurs organes d'évaluation, avec l'implication d'un comité supplémentaire, le Haut Conseil des Biotechnologies dont l'objectif est d'évaluer l'« OGM-médicament ». Cependant, en pratique, les experts ne sont pas suffisamment qualifiés pour évaluer ce nouveau type de produits et cela entraîne un allongement des délais d'approbation par l'ANSM. Par conséquent, il en résulte des démarrages non coordonnés des recherches entre les pays de l'Union Européenne et donc des problématiques d'accès aux soins pour les patients.

A l'issue des phases de recherche, l'évaluation du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché nécessite ensuite une expertise scientifique et réglementaire spécifique, qui est, quant à elle, centralisée et coordonnée par l'Agence européenne des médicaments. Dans le cadre de l'évaluation des médicaments de thérapie génique, la procédure d'évaluation réglementaire fait intervenir le CAT, un comité européen spécialisé dans les

thérapies innovantes, afin de fournir des avis et des recommandations à la Commission Européenne pour la délivrance de l'AMM. Dans une optique d'amélioration de cette procédure, un statut européen « PRIME » a été créé en mars 2016 pour renforcer la mise sur le marché de ces médicaments innovants et le premier bilan est positif.

A l'heure actuelle, soit près de huit ans après la mise en place du règlement n°1394/2007 sur les MTI, seulement quatre médicaments de thérapie génique sont parvenus à franchir l'ensemble des étapes réglementaires et à obtenir une autorisation de mise sur le marché européenne. Ces médicaments sont principalement indiqués dans des types rares de cancers ou de maladies monogéniques.

Malgré l'obtention de l'AMM et le bénéfice thérapeutique extrêmement important de ces médicaments de thérapie génique, les laboratoires pharmaceutiques peuvent malheureusement se retrouver contraints de ne pas pouvoir les commercialiser en France, car jugés trop onéreux par les autorités, au détriment des patients. La mise à disposition de ces produits auprès des patients français est donc rendue possible d'un point de vue réglementaire, mais peut ensuite être bloquée par des problématiques locales de fixation du prix.

Les différentes mesures réglementaires prises ces dernières années ont donc réussi à montrer leur efficacité et favorisent le développement des médicaments de thérapie génique. Les essais cliniques menés sur ces nouveaux produits sont encourageants et la France figure parmi les leaders mondiaux dans ce domaine. Toutefois, ces mesures nécessitent encore d'être ajustées, notamment en établissant un cadre réglementaire européen harmonisé entre les Etats membres et en cohérence avec les autorités et organismes payeurs. Ces ajustements seront nécessaires afin d'atteindre leur objectif principal de mettre à disposition des médicaments de thérapie génique sûrs et efficaces pour les patients.

Références bibliographiques

- ¹ Site de Genopole - <http://www.genopole.fr/Histoire-de-la-genetique.html#.WGF6VfnhC00> [consulté le 12 avril 2016]
- ² Site de Médecine et Santé - <http://medecine.savoir.fr/heredite-et-chromosomes/> [consulté le 13 avril 2016]
- ³ Site gouvernemental - http://www.ogm.gouv.qc.ca/information_generale/info_ogm/info_elements_bio.html [consulté le 14 mai 2016]
- ⁴ Site de Futura Sciences - <http://www.futura-sciences.com/planete/dossiers/zoologie-mouche-presente-monde-depuis-250-677/page/6/> [consulté le 14 mai 2016]
- ⁵ Site de Larousse - http://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Thomas_Hunt_Morgan/134051 [consulté le 26 avril 2016]
- ⁶ Avery et al., “Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III”, *The Journal of Experimental Medicine*, Vol. 79, 1944, 137-158
- ⁷ J. D. Watson and F. H. C. Crick, “Molecular Structure of Nucleic Acids”, *Nature*, Vol. 171, 1953, 737-738
- ⁸ Site de Bio Top : <http://www.bio-top.net/Les%20prions/proteine.htm> [consulté le 18 juillet 2016]
- ⁹ Site gouvernemental - http://www.ogm.gouv.qc.ca/information_generale/historique.html [consulté le 29 mai 2016]
- ¹⁰ Nicolas Chevassus-au-Louis, “Première Transgenèse”, *Encyclopædia Universalis* – disponible sur <http://www.universalis.fr/encyclopedie/premiere-transgenese/> [consulté le 14 mai 2016]
- ¹¹ Article “First Successful Laboratory Production of Human Insulin Announced”, Genentech, 1978 - <https://www.gene.com/media/press-releases/4160/1978-09-06/first-successful-laboratory-production-o> [consulté le 3 juin 2016]
- ¹² Site de Your Genome - <http://www.yourgenome.org/facts/what-is-genetic-engineering> [consulté le 21 octobre 2016]
- ¹³ Site de l’AFM-Téléthon - <http://www.afm-telethon.fr/>
- ¹⁴ Site de Understanding Animal Research - <http://www.animalresearch.info/fr/avancees-medicales/chronologie/le-clonage-de-la-brebis-dolly/> [consulté le 23 mai 2016]
- ¹⁵ Hutchison et al., “First Self-Replicating, Synthetic Bacterial Cell Constructed by J. Craig Venter Institute Researchers”, *Science*, 2010 – disponible sur <http://www.jcvi.org/cms/press/press-releases/>
- ¹⁶ Rapport France Médecine Génomique 2025, Aviesan – disponible sur <http://social-sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/remise-du-rapport-france-medecine-genomique-2025> [consulté le 22 septembre 2016]
- ¹⁷ Site de la Fondation des Maladies Rares - <http://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/la-definition-des-maladies-rares/> [consulté le 10 juin 2016]
- ¹⁸ Site de <http://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Pathologies/Maladies-rares> [consulté le 29 mai 2016]
- ¹⁹ Site de l’Agence de la Biomédecine - <https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-l-essentiel/genetique-et-maladies-quels-liens/article/qu-est-ce-qu-une-maladie-genetique> [consulté le 10 juin 2016]
- ²⁰ Site de l’INSERM - <http://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/la-therapie-genique-devient-enfin-une-realite> [consulté le 26 juillet 2016]
- ²¹ Rosenberg et al., “The development of gene therapy for the treatment of cancer”, *Annals of Surgery*, 218, 1993, pp. 455–463
- ²² Wirth et al., “History of gene therapy”, *Gene*, Vol. 525 (2), 2013 Aug 10, pages 162–169
- ²³ Site de l’institut des maladies génétiques Imagine - <http://www.institutimagine.org/fr/les-soins-innovants.html> [consulté le 20 décembre 2016]

- ²⁴ Site gouvernemental - <http://clinicaltrials.gov/>
- ²⁵ Document Téléthon – disponible sur http://education.telethon.fr/IMG/pdf/fiche_therapie_genique.pdf [consulté le 20 novembre 2016]
- ²⁶ Site de Genopole - <http://www.genopole.fr/Quand-le-gene-devient-medicament.html?lang=fr> [consulté le 3 juillet 2016]
- ²⁷ Site du Sénat - <https://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-0205.html> [consulté le 3 juillet 2016]
- ²⁸ Site de l'INSERM - <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/therapie-genique> [consulté le 2 février 2016]
- ²⁹ “KOL Views: CAR-T cell therapies poised to make commercial debuts but one company is best positioned for initial success, according to leading medical oncologist”, FirstWord Pharma, December 19th, 2016 – disponible sur <http://www.firstwordpharma.com>
- ³⁰ Site du Syndicat National des Ophthalmologistes de France - <http://www.snof.org/encyclopedie/amaurose-congenitale-de-leber-therapie-genique> [consulté le 26 novembre 2016]
- ³¹ Site de BioPharma Dive - <http://www.biopharmadive.com/news/spark-therapeutics-on-track-to-file-gene-therapy-in-2017/424299/> [consulté le 20 décembre 2016]
- ³² Site du CNRS - <https://lejournale.cnrs.fr/articles/crispr-cas9-des-ciseaux-genetiques-pour-le-cerveau> [consulté le 20 décembre 2016]
- ³³ Site de Sciences et Avenir - http://www.sciencesetavenir.fr/sante/crispr-cas9-la-revolution-de-la-chirurgie-du-gene_30130 [consulté le 22 décembre 2016]
- ³⁴ Site gouvernemental OGM - <http://www.ogm.gouv.fr/spip.php?article8> [consulté le 30 mars 2016]
- ³⁵ 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
- ³⁶ Site gouvernemental OGM - <http://www.ogm.gouv.fr/spip.php?article11> [consulté le 30 mars 2016]
- ³⁷ Wirth et al., “Safety profile of plasmid/liposomes and virus vectors in clinical gene therapy”, *Current Drug Safety*, 1, 2006, pp. 253–257
- ³⁸ Site de l'ANSM - <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/> [consulté le 15 avril 2016]
- ³⁹ Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- ⁴⁰ 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
- ⁴¹ Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004
- ⁴² Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004
- ⁴³ Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products, 21 May 2015 EMA/CAT/600280/2010 rev.1 (CAT) – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf [consulté le 20 juin 2016]
- ⁴⁴ Site de l'EMA : Summaries of scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000301.jsp&mid=WC0b01ac05800862c0 [consulté le 18 décembre 2016]
- ⁴⁵ CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, November 2016 meeting, EMA/CAT/675972/2016 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2016/11/WC500216554.pdf [consulté le 18 décembre 2016]

- ⁴⁶ Site de l'ANSM - <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/> [consulté le 20 décembre 2016]
- ⁴⁷ Code de la santé publique, article R1121-1, modifié par le décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 - art. 1, version en vigueur au 18 novembre 2016
- ⁴⁸ Site du Ministère des Affaires sociales et de la Santé - <http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/recherches-impliquant-la-personne-humaine> [consulté le 5 janvier 2017]
- ⁴⁹ Code de la santé publique, article L1121-3, modifié par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art. 1, version en vigueur au 31 décembre 2016
- ⁵⁰ Site de l'ANSM - <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/> [consulté le 20 décembre 2016]
- ⁵¹ Rapport d'activité 2015 de l'ANSM, publié le 29 septembre 2016 – disponible sur <http://ansm.sante.fr/>
- ⁵² Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) de l'ANSM, version du 1er septembre 2015
- ⁵³ Site de l'AFM-Téléthon - <http://www.afm-telethon.fr/aider> [consulté le 5 novembre 2016]
- ⁵⁴ Site de l'AFM-Téléthon - <http://www.afm-telethon.fr/guerir/laboratoires-924> [consulté le 5 novembre 2016]
- ⁵⁵ Document issu du site de l'AFM-Téléthon – disponible sur http://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/afm-telethon-tablo_essais_soutenus_.pdf [consulté le 22 juin 2016]
- ⁵⁶ 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
- ⁵⁷ Proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE
- ⁵⁸ Code la santé publique, article L1121-2, modifié par la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 - art. 1 (V), version en vigueur au 7 mars 2012
- ⁵⁹ Site de l'ANSM - <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/> [consulté le 14 janvier 2016]
- ⁶⁰ Code de la santé publique, article L1123-12, modifié par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art. 3, version en vigueur au 31 décembre 2016
- ⁶¹ Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine, Journal officiel "Lois et Décrets" - JORF n°0267 du 17 novembre 2016, texte n° 27
- ⁶² Site du Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche - www.enseignementsup-recherche.gouv.fr
- ⁶³ Site de l'application informatique DUO - <https://dsiesr.adc.education.fr/duo/connexion.jsp>
- ⁶⁴ Guide OGM en milieu confiné, édition de Juin 2013, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche – disponible sur <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/>
- ⁶⁵ Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés, édition du 30 novembre 2014, Haut Conseil des Biotechnologies – disponible sur <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/>
- ⁶⁶ Site du Haut Conseil des Biotechnologies - <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/>
- ⁶⁷ Site OGM du Groupement national interprofessionnel des semences et plants - <http://www.ogm.org/Tout%20savoir/R%C3%A9glementation/le-haut-conseil-des-biotechnologies-et-lagence-francaise-de-securite-sanitaire.html> [consulté le 21 janvier 2016]
- ⁶⁸ Site du Haut Conseil des Biotechnologies - <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/>
- ⁶⁹ Site du Haut Conseil des Biotechnologies: Avis - <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/avis>
- ⁷⁰ Site du CNRS - http://www.dgdr.cnrs.fr/sst/cnps/guides/doc/risquebio/Guide_risque_bio-25mars2015.pdf [consulté le 19 septembre 2016]
- ⁷¹ Les cahiers de prévention - Risques biologiques, Fiche 6 (L1), 3e édition de septembre 2014, document CNRS

- ⁷² Les cahiers de prévention - Risques biologiques, Fiches 7 (L2) et 8 (L3), 3e édition de septembre 2014, document CNRS
- ⁷³ Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés, édition du 30 novembre 2014, publié par le Haut Conseil des biotechnologies – disponible sur <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/>
- ⁷⁴ Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'OGM, Annexe IV.1 : Description des confinements pour la thérapie génique et classement des expériences
- ⁷⁵ Code de l'environnement, article L532-3, modifié par l'ordonnance n°2012-8 du 5 janvier 2012 - art. 4, version en vigueur au 7 janvier 2012
- ⁷⁶ Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI), ANSM, version 1.1 en date du 1^{er} juin 2015 – disponible sur <http://ansm.sante.fr/>
- ⁷⁷ Rapport d'activité 2015 de l'ANSM, publié le 29 décembre 2016 – disponible sur <http://ansm.sante.fr/>
- ⁷⁸ Rapport d'activité 2014 de l'ANSM, publié le 8 juillet 2015 – disponible sur <http://ansm.sante.fr/>
- ⁷⁹ Site gouvernemental - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02435849?term=eliana> [consulté le 6 décembre 2016]
- ⁸⁰ Site gouvernemental - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248?term=juliet> [consulté le 6 décembre 2016]
- ⁸¹ « Novartis says 82 percent of leukaemia patients achieve complete remission with CAR-T cell therapy : study », FirstWord Pharma, December 4th, 2016 – disponible sur <http://www.firstwordpharma.com/>
- ⁸² Narayanan et al., "Clinical development of Gene therapy needs a tailored approach: A regulatory perspective from the EU", *Human Gene Therapy Clinical Development*, 2014
- ⁸³ "Immunothérapie par cellules CART: la participation des Français aux essais rendue difficile par la complexité des autorisations", Symposium d'OncoLille, APMnews du 30 janvier 2017 – disponible sur www.apmnews.com/
- ⁸⁴ Site de l'ICH - <http://www.ich.org/products/ctd.html> (document en version anglaise) [consulté le 12 octobre 2016]
- ⁸⁵ Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- ⁸⁶ 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
- ⁸⁷ "1. Overview of the EMA and the centralised procedure", publication du 18 février 2014, document EMA
- ⁸⁸ Site de la Commission Européenne - http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm [consulté le 23 octobre 2016]
- ⁸⁹ "1. Overview of the EMA and the centralised procedure", publication du 18 février 2014, document EMA
- ⁹⁰ Site officiel de l'Union Européenne - https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr [consulté le 13 septembre 2016]
- ⁹¹ Site de l'EMA - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000002.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7c [consulté le 18 décembre 2016]
- ⁹² Site de l'EMA - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000008.jsp&mid=WC0b01ac05800292a6 [consulté le 18 décembre 2016]
- ⁹³ Site de l'EMA - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4 [consulté le 18 décembre 2016]

- ⁹⁴ Site de l'EMA -
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CAT/people_listing_000015.jsp
[consulté le 19 décembre 2016]
- ⁹⁵ Site de l'Académie européenne des patients - <https://www.eupati.eu/regulatory-affairs/ema-regulatory-committees/> [consulté le 4 septembre 2016]
- ⁹⁶ Site d'Orphanet (portail des maladies rares et des médicaments orphelins) -
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_EUR [consulté le 23 octobre 2016]
- ⁹⁷ Règlement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins
- ⁹⁸ Site de la Commission Européenne : Registre communautaire -
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm> [consulté le 7 décembre 2016]
- ⁹⁹ Site de la Commission Européenne - http://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines_en
[consulté le 7 décembre 2016]
- ¹⁰⁰ Rapport d'activité 2015 de l'ANSM, publié le 29 septembre 2016 – disponible sur
<http://ansm.sante.fr/>
- ¹⁰¹ CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, November 2016 meeting, EMA/CAT/675972/2016 – disponible sur
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2016/11/WC500216554.pdf [consulté le 18 décembre 2016]
- ¹⁰² Site de l'EMA : Pre-authorisation guidance -
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196 [consulté le 6 janvier 2017]
- ¹⁰³ CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, November 2016 meeting, EMA/CAT/675972/2016 – disponible sur
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2016/11/WC500216554.pdf [consulté le 18 décembre 2016]
- ¹⁰⁴ Site de l'EMA : Human medicine Glybera -
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002145/human_med_001480.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [consulté le 12 décembre 2016]
- ¹⁰⁵ Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 12 décembre 2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004
- ¹⁰⁶ Site de l'EMA : CAT Agendas, minutes and reports -
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000196.jsp&mid=WC0b01ac05800292a8 [consulté le 13 décembre 2016]
- ¹⁰⁷ Site de la Commission Européenne - http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en [consulté le 10 novembre 2016]
- ¹⁰⁸ Résumé des caractéristiques du produit de Zalmoxis, à jour à la date du 18 août 2016 (AMM : EU/1/16/1121)
- ¹⁰⁹ Glybera : Assessment Report CHMP, 19 July 2012, EMA/882900/2011 – disponible sur
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002145/WC500135476.pdf [consulté le 19 décembre 2016]
- ¹¹⁰ Guideline on Safety and Efficacy Follow-up – Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products, European Medicines Agency – disponible sur
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500006326.pdf (version anglaise) [consulté le 11 novembre 2016]
- ¹¹¹ Site du LEEM : Les Entreprises du Médicament -
http://www.leem.org/sites/default/files/Comment_ameliorer_securite_medicament-v2.pdf [consulté le 22 décembre 2016]

- ¹¹² Site de l'EMA: List of medicines under additional monitoring - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852 [consulté le 8 novembre 2016]
- ¹¹³ Site de l'EMA : Pharmacovigilance - Medicines under additional monitoring - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp&mid=WC0b01ac058067bfff [consulté le 8 novembre 2016]
- ¹¹⁴ Site de l'EMA : EURD list, EMA/630645/2012 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500133159 [consulté le 20 décembre 2016]
- ¹¹⁵ Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- ¹¹⁶ Site du LEEM : Les Entreprises du Médicament - http://www.leem.org/sites/default/files/Comment_ameliorer_securite_medicament-v2.pdf [consulté le 29 décembre 2016]
- ¹¹⁷ Annexe II de l'Autorisation de mise sur le marché de Zalmoxis, autorisé et à jour du 18 août 2016 (AMM : EU/1/16/1121)
- ¹¹⁸ CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies, May 2016 meeting, EMA/CAT/358066/2016 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2016/05/WC500207466.pdf [consulté le 18 décembre 2016]
- ¹¹⁹ Résumé des caractéristiques du produit de Glybera, mis à jour le 12/05/2016 (AMM : EU/1/12/791)
- ¹²⁰ Résumé des caractéristiques du produit de Imlygic, autorisé et à jour du 16/12/2015 (AMM : EU/1/15/1064)
- ¹²¹ Résumé des caractéristiques du produit de Strimvelis, autorisé et à jour du 26/05/2016 (AMM : EU/1/16/1097)
- ¹²² Résumé des caractéristiques du produit de Zalmoxis, autorisé et à jour du 18 août 2016 (AMM : EU/1/16/1121)
- ¹²³ Site de l'EMA : PRIME Priority Medicines - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439 [consulté le 27 décembre 2016]
- ¹²⁴ Recommendations on eligibility to PRIME scheme, adopted at the CHMP meeting of 12-15 December 2016, EMA/668748/2016 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2016/12/WC500218605.pdf [consulté le 27 décembre 2016]
- ¹²⁵ Maria Cristina Galli, Ph.D., "Manufacturing of gene therapy products, common issues and advices", EMA, Presentation, 2012 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/02/WC500122173.pdf [consulté le 8 janvier 2017]
- ¹²⁶ Mark A. Kay et al., "Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics", *Nature Medicine* 7, 2001, 33 - 40
- ¹²⁷ Roland W. Herzog, "Gene Therapy for SCID-X1: Round 2", *Molecular Therapy*, Vol. 18 (11), November 2010, p. 1891
- ¹²⁸ Site gouvernemental OGM - <http://www.ogm.gouv.fr/spip.php?article11> [consulté le 3 novembre 2016]
- ¹²⁹ Questions et réponses : Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Cerepro, 18 mars 2010 (EMA/152214/2010) – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Medicine_QA/human/001103/WC500076157.pdf [consulté le 20 décembre 2016]
- ¹³⁰ Letter from Ark Therapeutics to the EMA : Withdrawal of the Marketing Autorisation Application for Cerepro (sitimagene ceradenovec), 8 March 2009 – disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/human/001103/WC500076159.pdf [consulté le 20 décembre 2016]

¹³¹ Code de la sécurité sociale, article R163-15, modifié par le décret n°2015-848 du 9 juillet 2015 - art. 1, version en vigueur au 12 juillet 2015

¹³² Site de la Haute Autorité de Santé - http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence [consulté le 15 janvier 2017]

¹³³ Site du LEEM - <http://www.leem.org/article/ceps>

¹³⁴ Avis de la Commission de la Transparence de Glybera, solution injectable en flacon, du 4 novembre 2015 – disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14224_GLYBERA_PIC_INS_Avis3_CT14224.pdf [consulté le 10 janvier 2017]

Annexes

Annexe A :

**Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil,
du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante**

RÈGLEMENT (CE) N° 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL
du 13 novembre 2007
concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE
ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004
 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis du Comité économique et social européen ⁽¹⁾,

après consultation du Comité des régions,

statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité ⁽²⁾,

considérant ce qui suit:

- (1) Des progrès scientifiques récents en biotechnologie cellulaire et moléculaire ont conduit à la mise au point de thérapies innovantes, telles que la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique ou l'ingénierie tissulaire. Cette discipline naissante, la biomédecine, offre de nouvelles possibilités de traitement des maladies et des dysfonctionnements du corps humain.
- (2) 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'annexe I de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁽³⁾, lue conjointement avec la définition des médicaments reprise à l'article 1^{er}, point 2, de ladite directive. En conséquence, toute réglementation régissant leur production, leur distribution ou leur utilisation doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.
- (3) Pour des raisons de clarté, les produits thérapeutiques complexes doivent avoir une définition juridique précise. Les médicaments de thérapie génique et les médicaments de thérapie cellulaire somatique ont été définis à l'annexe I de

la directive 2001/83/CE, mais il n'y a pas encore de définition juridique des produits issus de l'ingénierie tissulaire. Lorsque les produits sont réalisés à partir de cellules ou tissus viables, l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique doit être considérée comme le mode d'action principal. Il convient également de préciser que les produits qui ne répondent pas à la définition de médicament, comme les produits composés exclusivement de matériaux non viables dont l'action essentielle est obtenue par des moyens physiques, ne peuvent être, par définition, des médicaments de thérapie innovante.

- (4) Selon la directive 2001/83/CE et les directives relatives aux dispositifs médicaux, la base utilisée pour déterminer le régime réglementaire applicable aux combinaisons de médicaments et de dispositifs médicaux est le mode d'action principal du produit combiné. Cependant, la complexité des médicaments combinés de thérapie innovante contenant des cellules ou des tissus viables impose une démarche spécifique. Pour ces produits, quel que soit le rôle du dispositif médical, l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique de ces cellules ou tissus doit être considérée comme le mode d'action principal du produit combiné. Ces produits combinés doivent toujours être régis par le présent règlement.
- (5) En raison de la nouveauté, de la complexité et de la spécificité technique des médicaments de thérapie innovante, des règles harmonisées adéquates sont nécessaires pour assurer leur libre circulation dans la Communauté et le bon fonctionnement du marché intérieur dans le secteur de la biotechnologie.

- (6) Le présent règlement est une *lex specialis* qui introduit des dispositions complétant celles qui sont énoncées dans la directive 2001/83/CE. Son objet devrait consister à réglementer les médicaments de thérapie innovante qui sont destinés à être mis sur le marché dans les États membres et sont préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel, conformément à l'objet général de la législation pharmaceutique communautaire défini au titre II de la directive 2001/83/CE. Il convient d'exclure du champ d'application du présent règlement les médicaments de thérapie innovante qui sont préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé, tout en veillant à ce qu'il ne soit pas porté atteinte aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité.

⁽¹⁾ JO C 309 du 16.12.2006, p. 15.

⁽²⁾ Avis du Parlement européen du 25 avril 2007 (non encore paru au Journal officiel) et décision du Conseil du 30 octobre 2007.

⁽³⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67. Directive modifiée en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1901/2006 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).

- (7) Il importe que la réglementation des médicaments de thérapie innovante au niveau communautaire ne porte pas atteinte aux décisions prises par les États membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines, par exemple les cellules souches embryonnaires, ou de cellules animales. Il convient qu'elle n'influence pas non plus l'application des législations nationales interdisant ou limitant la vente, la distribution ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci.
- (8) Le présent règlement respecte les droits fondamentaux et observe les principes inscrits dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne et tient également compte de la convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: convention sur les droits de l'homme et la biomédecine.
- (9) Tous les autres médicaments biotechnologiques modernes actuellement réglementés au niveau communautaire sont déjà soumis à une procédure centralisée d'autorisation, qui prévoit une évaluation scientifique unique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit, réalisée selon les exigences les plus strictes par l'Agence européenne des médicaments instituée par le 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 ⁽¹⁾ (ci-après dénommée «l'Agence»). Il y a lieu que cette procédure soit également obligatoire pour les médicaments de thérapie innovante afin de pallier la pénurie d'expertise dans la Communauté, d'assurer un niveau élevé d'évaluation scientifique de ces médicaments dans la Communauté, de préserver la confiance des patients et des professions médicales dans l'évaluation et de faciliter l'accès de ces technologies novatrices au marché communautaire.
- (10) L'évaluation des médicaments de thérapie innovante demande souvent une expertise très spécifique, qui va au-delà du domaine pharmaceutique traditionnel et comprend des aspects à la frontière d'autres disciplines, telles que la biotechnologie et les dispositifs médicaux. C'est pourquoi il convient de créer, au sein de l'Agence, un comité des thérapies innovantes, qui serait chargé de préparer un projet d'avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de chaque produit de thérapie innovante soumis à l'approbation finale du comité des médicaments à usage humain de l'Agence. En outre, le comité des thérapies innovantes devrait également être consulté pour l'évaluation de tout autre médicament nécessitant une expertise spécifique relevant de son domaine de compétence.
- (11) Il convient que ce comité des thérapies innovantes rassemble la meilleure expertise disponible en matière de médicaments de thérapie innovante dans la Communauté. Il y a lieu que la composition du comité des thérapies innovantes couvre de façon appropriée des domaines scientifiques en rapport avec celles-ci, y compris la thérapie génique, la thérapie cellulaire, l'ingénierie tissulaire, les dispositifs médicaux, la pharmacovigilance et l'éthique. Les associations de patients et les cliniciens ayant une expérience scientifique des médicaments de thérapie innovante devraient également être représentés.
- (12) Afin de garantir la cohérence scientifique et l'efficacité du système, il convient que l'Agence assure la coordination entre le comité des thérapies innovantes et ses autres comités, groupes consultatifs et groupes de travail, notamment le comité des médicaments à usage humain, le comité des médicaments orphelins et le groupe «avis scientifique».
- (13) Il importe que les médicaments de thérapie innovante soient soumis aux mêmes principes réglementaires que les autres types de médicaments biotechnologiques. Cependant, les exigences techniques peuvent être très spécifiques, notamment le type et la quantité de données de qualité ainsi que de données précliniques et cliniques nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Si ces exigences sont déjà définies à l'annexe I de la directive 2001/83/CE dans le cas des médicaments de thérapie génique et des médicaments de thérapie cellulaire somatique, elles doivent encore l'être pour ce qui est des produits issus de l'ingénierie tissulaire. Il convient de le faire selon une procédure comportant suffisamment de souplesse pour tenir compte aisément de l'évolution rapide de la science et de la technologie.
- (14) La directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽²⁾ établit des 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. Le présent règlement ne devrait pas déroger aux principes fondamentaux énoncés dans la directive 2004/23/CE, mais devrait les compléter, le cas échéant, par des exigences supplémentaires. Lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou des tissus humains, il y a lieu que la directive 2004/23/CE ne s'applique qu'en ce qui concerne le don, l'obtention et le contrôle, les autres aspects étant couverts par le présent règlement.
- (15) En matière de don de cellules ou tissus humains, il convient de respecter les principes tels que l'anonymat du donneur et du receveur, l'altruisme du donneur et la solidarité entre donneur et receveur. En principe, les cellules ou tissus humains contenus dans les médicaments de thérapie innovante doivent provenir de dons volontaires et non rémunérés. Les États membres devraient être invités à prendre toutes les mesures nécessaires pour encourager le secteur public et le secteur non lucratif à contribuer fortement à l'obtention de cellules ou de tissus humains, étant donné que les dons de tissus et cellules, volontaires et non rémunérés, sont de nature à contribuer au relèvement des normes de sécurité des tissus et cellules et, partant, à la protection de la santé humaine.

⁽¹⁾ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1. Règlement modifié par le règlement (CE) n° 1901/2006.

⁽²⁾ JO L 102 du 7.4.2004, p. 48.

- (16) Il convient que les essais cliniques des médicaments de thérapie innovante soient menés conformément aux principes généraux et aux exigences éthiques énoncés dans la 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 ⁽¹⁾. Toutefois, la 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 ⁽²⁾, devrait être adaptée par l'adoption de règles particulières afin de tenir pleinement compte des caractéristiques techniques spécifiques des médicaments de thérapie innovante.
- (17) Il importe que la fabrication de médicaments de thérapie innovante soit conforme aux principes des bonnes pratiques de fabrication, tels que définis par la 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 ⁽³⁾, principes adaptés, le cas échéant, pour tenir compte de la nature spécifique de ces médicaments. En outre, il convient de définir des lignes directrices spécifiques aux médicaments de thérapie innovante, de manière à refléter correctement la nature particulière de leur processus de fabrication.
- (18) Les médicaments de thérapie innovante peuvent inclure des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs. Ces dispositifs devraient satisfaire aux exigences essentielles énoncées respectivement dans la directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux ⁽⁴⁾ et dans la directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs ⁽⁵⁾, afin qu'un niveau de qualité et de sécurité suffisant soit assuré. Les résultats de l'évaluation du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif par un organisme notifié conformément à ces directives devraient être reconnus par l'Agence dans l'évaluation d'un médicament combiné de thérapie innovante effectuée au titre du présent règlement.
- (19) Les exigences de la directive 2001/83/CE relatives au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage et à la notice devraient être adaptées aux spécificités techniques des médicaments de thérapie innovante par l'adoption de règles particulières relatives à ces produits. Ces règles
- devraient respecter pleinement le droit des patients de connaître l'origine des cellules ou tissus utilisés dans la préparation des médicaments de thérapie innovante, l'anonymat du donneur devant toutefois être respecté.
- (20) Le suivi de l'efficacité et des effets indésirables est un aspect fondamental de la réglementation des médicaments de thérapie innovante. Le demandeur devrait donc préciser, dans sa demande d'autorisation de mise sur le marché, si des mesures sont envisagées pour assurer ce suivi et, le cas échéant, lesquelles. Lorsque des raisons de santé publique le justifient, il y a lieu que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soit également tenu de mettre en place un système approprié de gestion des risques afin de traiter les risques liés aux médicaments de thérapie innovante.
- (21) Le fonctionnement du présent règlement requiert l'établissement de lignes directrices soit par l'Agence soit par la Commission. Il y a lieu de procéder à une consultation ouverte à toutes les parties intéressées, en particulier les autorités des États membres et l'industrie, afin de permettre la mise en commun des compétences, limitées dans ce domaine, et de garantir la proportionnalité. Les lignes directrices sur l'application de bonnes pratiques cliniques et de fabrication devraient être établies dans les plus brefs délais, de préférence au cours de la première année suivant l'entrée en vigueur du présent règlement et avant sa date d'application.
- (22) Un système permettant une traçabilité complète du patient, du produit et de ses matières de départ est essentiel au suivi de la sécurité des médicaments de thérapie innovante. Il convient que l'établissement et la mise en œuvre de ce système soient réalisés de manière à assurer la cohérence et la compatibilité avec les exigences de traçabilité contenues dans la directive 2004/23/CE pour ce qui est des cellules et tissus humains, et dans la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins ⁽⁶⁾. Il importe que le système de traçabilité respecte également les dispositions de la directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données ⁽⁷⁾.
- (23) Comme la science évolue très rapidement dans ce domaine, il convient que les entreprises qui mettent au point des médicaments de thérapie innovante puissent demander des avis scientifiques à l'Agence, y compris en ce qui concerne les activités postérieures à l'autorisation. À titre d'incitation, il importe de maintenir au minimum la redevance due pour de tels conseils scientifiques par les petites et moyennes entreprises et de la réduire pour d'autres demandeurs.
- ⁽¹⁾ JO L 121 du 1.5.2001, p. 34. Directive modifiée par le règlement (CE) n° 1901/2006.
- ⁽²⁾ JO L 91 du 9.4.2005, p. 13.
- ⁽³⁾ JO L 262 du 14.10.2003, p. 22.
- ⁽⁴⁾ JO L 169 du 12.7.1993, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil (JO L 247 du 21.9.2007, p. 21).
- ⁽⁵⁾ JO L 189 du 20.7.1990, p. 17. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2007/47/CE.
- ⁽⁶⁾ JO L 33 du 8.2.2003, p. 30.
- ⁽⁷⁾ JO L 281 du 23.11.1995, p. 31. Directive modifiée par le règlement (CE) n° 1882/2003 (JO L 284 du 31.10.2003, p. 1).

(24) Il convient que l'Agence soit habilitée à formuler des recommandations scientifiques portant sur la conformité avec les critères scientifiques qui définissent les médicaments de thérapie innovante d'un produit donné à base de gènes, de cellules ou de tissus, afin d'identifier, le plus tôt possible, les questions concernant la délimitation de la frontière avec d'autres domaines, tels que les cosmétiques ou les dispositifs médicaux, susceptibles de se poser à mesure que la science évolue. Compte tenu de ses compétences uniques, le comité des thérapies innovantes devrait jouer un rôle essentiel dans la fourniture de ces conseils.

(25) Les études nécessaires pour démontrer la qualité et la sécurité non clinique des médicaments de thérapie innovante sont souvent réalisées par des petites et moyennes entreprises. Afin d'inciter à la réalisation de ces études, il convient d'introduire un système d'évaluation et de certification des résultats desdites études par l'Agence, indépendamment de toute demande d'autorisation de mise sur le marché. Quand bien même la certification ne serait pas juridiquement contraignante, ce système devrait aussi viser à faciliter l'évaluation de toute demande ultérieure d'essais cliniques et d'autorisation de mise sur le marché reposant sur les mêmes données.

(26) Afin de tenir compte des développements scientifiques et techniques, la Commission devrait être habilitée à adopter toute modification nécessaire des exigences techniques applicables aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments de thérapie innovante, au résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage et à la notice. La Commission devrait veiller à ce que les informations utiles concernant les mesures envisagées soient mises à la disposition des parties intéressées sans retard.

(27) Il convient de prévoir des dispositions en vue de l'établissement d'un rapport sur la mise en œuvre du présent règlement à la lumière de l'expérience acquise, une attention particulière étant accordée aux différents types de médicaments de thérapie innovante autorisés.

(28) Les avis du comité scientifique des médicaments et des dispositifs médicaux, en ce qui concerne l'ingénierie tissulaire, et du groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies ont été pris en considération, ainsi que l'expérience internationale dans ce domaine.

(29) Il y a lieu d'arrêter les mesures nécessaires pour la mise en œuvre du présent règlement en conformité avec la décision 1999/468/CE du Conseil du 28 juin 1999 fixant les modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission ⁽¹⁾.

(30) Il convient en particulier d'habiliter la Commission à adopter les modifications aux annexes I à IV du présent règlement et à l'annexe I de la directive 2001/83/CE. Ces mesures ayant une portée générale et ayant pour objet de modifier des éléments non essentiels du présent règlement

et de la directive 2001/83/CE, elles doivent être arrêtées selon la procédure de réglementation avec contrôle prévue à l'article 5 bis de la décision 1999/468/CE. Ces mesures étant indispensables au bon fonctionnement de l'ensemble du cadre réglementaire, elles devraient être adoptées dans les plus brefs délais.

(31) Il convient donc de modifier en conséquence la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004,

ONT ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

CHAPITRE 1

OBJET ET DÉFINITIONS

Article premier

Objet

Le présent règlement établit des règles spécifiques pour l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante.

Article 2

Définitions

1. Outre les définitions figurant à l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE et à l'article 3, points a) à l) et o) à q), de la directive 2004/23/CE, les définitions suivantes s'appliquent aux fins du présent règlement:

a) «médicament de thérapie innovante»: l'un des médicaments à usage humain suivants:

— un médicament de thérapie génique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE,

— un médicament de thérapie cellulaire somatique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE,

— un produit issu de l'ingénierie tissulaire tel que défini au point b);

b) «produit issu de l'ingénierie tissulaire»: un produit:

— qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, et

— qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but.

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices.

⁽¹⁾ JO L 184 du 17.7.1999, p. 23. Décision modifiée par la décision 2006/512/CE (JO L 200 du 22.7.2006, p. 11).

Les produits contenant ou consistant exclusivement en des cellules et/ou des tissus humains ou animaux non viables, qui ne comprennent pas de cellule ou tissu viable et dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, sont exclus de la présente définition;

- c) sont considérés comme «issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire» les cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes:
- les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés. Les manipulations énumérées à l'annexe I, en particulier, ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles,
 - les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur;
- d) «médicament combiné de thérapie innovante»: un médicament de thérapie innovante qui satisfait aux conditions suivantes:
- il doit incorporer comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE, et
 - sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, ou
 - sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.
2. Quand un produit contient des cellules ou tissus viables, l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique de ces cellules ou tissus doit être considérée comme le mode d'action principal du produit.
3. Un médicament de thérapie innovante contenant à la fois des cellules ou tissus autologues (provenant du patient lui-même) et des cellules ou tissus allogéniques (provenant d'un autre être humain) est considéré comme étant à usage allogénique.
4. Un produit qui peut répondre à la fois à la définition de «produit issu de l'ingénierie tissulaire» et à celle de «médicament de thérapie cellulaire somatique» est considéré comme un produit issu de l'ingénierie tissulaire.
5. Un produit susceptible de relever de la définition:
- de «médicament de thérapie cellulaire somatique» ou de «produit issu de l'ingénierie tissulaire», et
 - de «médicament de thérapie génique»,
- est considéré comme médicament de thérapie génique.

CHAPITRE 2

EXIGENCES EN MATIÈRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Article 3

Don, obtention et contrôle

Lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou tissus humains, le don, l'obtention et le contrôle de ces cellules ou tissus sont effectués conformément à la directive 2004/23/CE.

Article 4

Essais cliniques

1. Les règles établies à l'article 6, paragraphe 7, ainsi qu'à l'article 9, paragraphes 4 et 6, de la directive 2001/20/CE en ce qui concerne les médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire somatique s'appliquent aux produits issus de l'ingénierie tissulaire.

2. Après avoir consulté l'Agence, la Commission formule des lignes directrices détaillées relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne spécifiquement les médicaments de thérapie innovante.

Article 5

Bonnes pratiques de fabrication

Après avoir consulté l'Agence, la Commission formule des lignes directrices en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication et concernant spécifiquement les médicaments de thérapie innovante.

Article 6

Questions spécifiques aux dispositifs médicaux

1. Tout dispositif médical faisant partie d'un médicament combiné de thérapie innovante répond aux exigences essentielles énoncées à l'annexe I de la directive 93/42/CEE.

2. Tout dispositif médical implantable actif faisant partie d'un médicament combiné de thérapie innovante répond aux exigences essentielles énoncées à l'annexe I de la directive 90/385/CEE.

Article 7

Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs

Outre les exigences figurant à l'article 6, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004, les demandes d'autorisation concernant un médicament de thérapie innovante contenant des dispositifs médicaux, des biomatériaux, des supports ou des matrices incluent une description des caractéristiques physiques et du fonctionnement dudit produit, ainsi qu'une description de ses méthodes de conception, conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE.

CHAPITRE 3

PROCÉDURE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Article 8

Procédure d'évaluation

1. Le comité des médicaments à usage humain consulte le comité des thérapies innovantes sur toute évaluation scientifique des médicaments de thérapie innovante nécessaire à la formulation des avis scientifiques visés à l'article 5, paragraphes 2 et 3, du règlement (CE) n° 726/2004. Le comité des thérapies innovantes est également consulté en cas de réexamen d'un avis conformément à l'article 9, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004.

2. Lorsqu'il prépare un projet d'avis soumis à l'approbation finale du comité des médicaments à usage humain, le comité des thérapies innovantes s'emploie à parvenir à un consensus scientifique. Si un tel consensus n'est pas possible, le comité des thérapies innovantes adopte la position de la majorité de ses membres. Le projet d'avis mentionne les opinions divergentes et les raisons qui les motivent.

3. Le projet d'avis formulé par le comité des thérapies innovantes au titre du paragraphe 1 est transmis en temps utile au président du comité des médicaments à usage humain, de sorte que le délai fixé à l'article 6, paragraphe 3, ou à l'article 9, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 puisse être respecté.

4. Lorsque l'avis scientifique concernant un médicament de thérapie innovante formulé par le comité des médicaments à usage humain en vertu de l'article 5, paragraphes 2 et 3, du règlement (CE) n° 726/2004 n'est pas conforme au projet d'avis du comité des thérapies innovantes, le comité des médicaments à usage humain annexe à son avis une explication circonstanciée des raisons scientifiques ayant motivé les différences.

5. L'Agence établit des procédures spécifiques pour l'application des paragraphes 1 à 4.

Article 9

Médicaments combinés de thérapie innovante

1. Dans le cas d'un médicament combiné de thérapie innovante, l'ensemble du produit fait l'objet d'une évaluation finale par l'Agence.

2. La demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament combiné de thérapie innovante inclut les éléments prouvant la conformité avec les exigences essentielles visées à l'article 6.

3. La demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament combiné de thérapie innovante inclut, lorsqu'ils sont disponibles, les résultats de l'évaluation par un organisme notifié conformément à la directive 93/42/CEE ou à la directive 90/385/CEE de la partie du dispositif médical ou de la partie du dispositif médical implantable actif.

L'Agence reconnaît les résultats obtenus à cette occasion dans son évaluation du médicament concerné.

L'Agence peut demander à l'organisme notifié de lui transmettre toute information relative aux résultats de l'évaluation qu'il a réalisée. L'organisme notifié communique ces informations dans un délai d'un mois.

Si la demande n'inclut pas les résultats de l'évaluation, l'Agence peut demander un avis sur la conformité du dispositif médical avec les exigences de l'annexe I de la directive 93/42/CEE ou de l'annexe 1 de la directive 90/385/CEE à un organisme notifié identifié avec le concours du demandeur, à moins que le comité des thérapies innovantes, conseillé par ses experts en dispositifs médicaux, ne décide qu'il n'est pas nécessaire de faire intervenir un organisme notifié.

CHAPITRE 4

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Article 10

Résumé des caractéristiques du produit

Par dérogation à l'article 11 de la directive 2001/83/CE, le résumé des caractéristiques du produit, dans le cas des médicaments de thérapie innovante, contient les informations énumérées à l'annexe II du présent règlement, dans l'ordre indiqué.

Article 11

Emballage extérieur/conditionnement primaire

Par dérogation à l'article 54 et à l'article 55, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, les indications énumérées à l'annexe III du présent règlement figurent sur l'emballage extérieur des médicaments de thérapie innovante ou, à défaut d'emballage extérieur, sur le conditionnement primaire.

Article 12

Conditionnement primaire spécial

Outre les indications prévues à l'article 55, paragraphes 2 et 3, de la directive 2001/83/CE, les indications suivantes figurent sur le conditionnement primaire des médicaments de thérapie innovante:

- a) les codes uniques du don et du produit visés à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 2004/23/CE;
- b) dans le cas des médicaments de thérapie innovante à usage autologue, l'identifiant unique du patient et la mention «Usage autologue uniquement».

Article 13

Notice

1. Par dérogation à l'article 59, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, la notice d'un médicament de thérapie innovante est rédigée conformément au résumé des caractéristiques du produit et inclut les informations énumérées à l'annexe IV du présent règlement, dans l'ordre indiqué.
2. La notice reflète les résultats de la consultation de groupes cibles de patients, de sorte que sa lisibilité, sa clarté et sa facilité d'utilisation soient assurées.

CHAPITRE 5

EXIGENCES APPLICABLES APRÈS L'AUTORISATION

Article 14

Suivi de l'efficacité et des effets indésirables et gestion des risques après l'autorisation

1. Outre les exigences de pharmacovigilance instaurées par les articles 21 à 29 du règlement (CE) n° 726/2004, le demandeur précise, dans sa demande d'autorisation de mise sur le marché, les mesures envisagées pour assurer le suivi de l'efficacité et des effets indésirables des médicaments de thérapie innovante.

2. Lorsqu'il existe un motif de préoccupation particulier, la Commission, sur avis de l'Agence, exige au titre de l'autorisation de mise sur le marché la mise en place d'un système de gestion des risques ayant pour but de déceler, caractériser, prévenir ou réduire au minimum les risques liés aux médicaments de thérapie innovante, ainsi que l'évaluation de l'efficacité de ce système, ou la réalisation par le titulaire de l'autorisation après la mise sur le marché d'études spécifiques qui seront soumises à l'Agence pour évaluation.

En outre, l'Agence peut demander la présentation de rapports additionnels évaluant l'efficacité de tout système de gestion des risques et les résultats de toute étude qui aurait été réalisée.

L'évaluation de l'efficacité des éventuels systèmes de gestion des risques et les résultats des études effectuées sont inclus dans les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité, visés à l'article 24, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004.

3. L'Agence informe immédiatement la Commission si elle constate que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne s'est pas conformé aux exigences visées au paragraphe 2.

4. L'Agence établit des lignes directrices détaillées concernant la mise en œuvre des paragraphes 1, 2 et 3.

5. Si des incidents ou effets indésirables graves surviennent relativement à un médicament combiné de thérapie innovante, l'Agence en informe les autorités compétentes nationales concernées qui sont chargées de la mise en œuvre des directives 90/385/CEE, 93/42/CEE et 2004/23/CE.

Article 15

Traçabilité

1. Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché concernant un médicament de thérapie innovante établit et tient à jour un système assurant la traçabilité du médicament concerné ainsi que de ses matières de départ et de ses matières premières, y compris toutes les substances en contact avec les éventuels tissus ou cellules, depuis leur origine jusqu'à l'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation où le médicament est utilisé, en passant par les étapes de fabrication, de conditionnement, de stockage, de transport et de distribution.

2. L'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation où est utilisé le médicament de thérapie innovante établissent et tiennent à jour un système permettant la traçabilité du patient et du produit. Ce système comporte suffisamment de détails pour que l'on puisse relier chaque produit au patient qui l'a reçu et inversement.

3. Lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou tissus humains, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que l'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation où le médicament est utilisé s'assurent que les systèmes de traçabilité établis conformément aux paragraphes 1 et 2 du présent article complètent et respectent les exigences énoncées aux articles 8 et 14 de la directive 2004/23/CE pour ce qui est des cellules et tissus humains autres que les cellules sanguines, et aux articles 14 et 24 de la directive 2002/98/CE pour ce qui est des cellules sanguines humaines.

4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conserve les données visées au paragraphe 1 pendant au moins trente ans après la date de péremption du produit, ou plus longtemps si la Commission en fait une condition de l'autorisation de mise sur le marché.

5. En cas de faillite ou de liquidation du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, lorsque celle-ci n'est pas transférée à une autre entité juridique, les données visées au paragraphe 1 sont transmises à l'Agence.

6. Si l'autorisation de mise sur le marché est suspendue, révoquée ou retirée, le titulaire reste soumis aux obligations énoncées aux paragraphes 1, 3 et 4.

7. La Commission établit des lignes directrices détaillées concernant la mise en œuvre des paragraphes 1 à 6, en particulier en ce qui concerne le type et la quantité de données visées au paragraphe 1.

CHAPITRE 6

MESURES INCITATIVES

Article 16

Avis scientifique

1. Le demandeur ou le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché peut solliciter l'avis de l'Agence sur la conception et la mise en œuvre de la pharmacovigilance et du système de gestion des risques visé à l'article 14.

2. Par dérogation à l'article 8, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 297/95 du Conseil du 10 février 1995 concernant les redevances dues à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ⁽¹⁾, une réduction de 90 % pour les petites et moyennes entreprises et de 65 % pour les autres demandeurs s'applique à la redevance due à l'Agence pour tout avis scientifique donné dans le cas des médicaments de thérapie innovante, en vertu du paragraphe 1 du présent article et de l'article 57, paragraphe 1, point n), du règlement (CE) n° 726/2004.

2. Les dispositions du paragraphe 1 sont également applicables aux redevances relatives aux activités menées par l'Agence au cours de la première année suivant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament de thérapie innovante.

3. Les paragraphes 1 et 2 sont applicables pendant la période transitoire fixée à l'article 29.

Article 17

Recommandation scientifique concernant la classification en tant que thérapie innovante

1. Tout demandeur ayant mis au point un produit à base de gènes, de cellules ou de tissus peut demander à l'Agence de formuler une recommandation scientifique visant à déterminer si le produit concerné répond, d'un point de vue scientifique, à la définition de médicament de thérapie innovante. L'Agence formule cette recommandation après avoir consulté la Commission et dans un délai de soixante jours à compter de la réception de la demande.

2. L'Agence publie le résumé des recommandations émises conformément au paragraphe 1, après suppression de toutes les informations confidentielles de nature commerciale.

Article 18

Certification de la qualité et des données non cliniques

Les petites et moyennes entreprises qui mettent au point un médicament de thérapie innovante peuvent soumettre à l'Agence toutes les données pertinentes sur la qualité et, lorsqu'elles sont disponibles, les données non cliniques requises au titre des modules 3 et 4 de l'annexe I de la directive 2001/83/CE, en vue d'une évaluation scientifique et d'une certification.

La Commission établit des dispositions relatives à l'évaluation et à la certification de ces données, conformément à la procédure de réglementation visée à l'article 26, paragraphe 2.

Article 19

Réduction de la redevance relative à l'autorisation de mise sur le marché

1. Par dérogation au règlement (CE) n° 297/95, la redevance relative à l'autorisation de mise sur le marché est réduite de 50 % si le demandeur est un hôpital ou une petite ou moyenne entreprise et peut prouver que le médicament de thérapie innovante concerné présente, au sein de la Communauté, un intérêt particulier pour la santé publique.

⁽¹⁾ JO L 35 du 15.2.1995, p. 1. Règlement modifié en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1905/2005 (JO L 304 du 23.11.2005, p. 1).

CHAPITRE 7

COMITÉ DES THÉRAPIES INNOVANTES

Article 20

Comité des thérapies innovantes

1. Un comité des thérapies innovantes est institué au sein de l'Agence.

2. Sous réserve des dispositions du présent règlement, le règlement (CE) n° 726/2004 s'applique au comité des thérapies innovantes.

3. Le directeur exécutif de l'Agence assure une coordination appropriée entre le comité des thérapies innovantes et les autres comités de l'Agence, notamment le comité des médicaments à usage humain, le comité des médicaments orphelins, leurs groupes de travail et tout autre groupe scientifique consultatif.

Article 21

Composition du comité des thérapies innovantes

1. Le comité des thérapies innovantes est composé comme suit:

- a) cinq membres ou membres cooptés du comité des médicaments à usage humain, issus de cinq États membres, ainsi que leurs suppléants qui sont soit proposés par leur État membre respectif, soit, pour les membres cooptés du comité des médicaments à usage humain, sélectionnés par ce dernier sur le conseil du membre coopté correspondant. Ces cinq membres et leurs suppléants sont nommés par le comité des médicaments à usage humain;
- b) un membre et un suppléant nommés par chaque État membre dont l'autorité compétente nationale n'est pas représentée parmi les membres et les suppléants nommés par le comité des médicaments à usage humain;
- c) deux membres et deux suppléants nommés par la Commission, sur la base d'un appel public de manifestations d'intérêt et après consultation du Parlement européen, pour représenter les cliniciens;

- d) deux membres et deux suppléants nommés par la Commission, sur la base d'un appel public de manifestations d'intérêt et après consultation du Parlement européen, pour représenter les associations de patients.

Les suppléants représentent les membres et votent pour ces derniers en leur absence.

2. Tous les membres du comité des thérapies innovantes sont choisis pour leurs qualifications scientifiques ou pour leur expérience en matière de médicaments de thérapie innovante. Aux fins du paragraphe 1, point b), les États membres coopèrent, sous la coordination du directeur exécutif de l'Agence, afin de faire en sorte que la composition finale du comité des thérapies innovantes assure une couverture appropriée et équilibrée des domaines scientifiques en rapport avec celles-ci, y compris les dispositifs médicaux, l'ingénierie tissulaire, la thérapie génique, la thérapie cellulaire, la biotechnologie, la chirurgie, la pharmacovigilance, la gestion des risques et l'éthique.

Au moins deux membres et deux suppléants du comité des thérapies innovantes doivent avoir des compétences scientifiques dans le domaine des dispositifs médicaux.

3. Les membres du comité des thérapies innovantes sont nommés pour une période de trois ans renouvelable. Ils peuvent être accompagnés d'experts lors des réunions du comité.

4. Le comité des thérapies innovantes élit parmi ses membres un président, pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois.

5. Le nom et les qualifications scientifiques de tous les membres sont rendus publics par l'Agence, en particulier sur son site internet.

Article 22

Conflits d'intérêt

En sus des exigences visées à l'article 63 du règlement (CE) n° 726/2004, les membres et les suppléants du comité des thérapies innovantes ne peuvent avoir d'intérêt financier ou autre dans le secteur de la biotechnologie et des dispositifs médicaux qui serait de nature à compromettre leur impartialité. Tout intérêt indirect susceptible d'avoir un lien avec ces secteurs est déclaré dans le registre visé à l'article 63, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004.

Article 23

Tâches du comité des thérapies innovantes

Le comité des thérapies innovantes exerce les tâches suivantes:

- a) formuler un projet d'avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament de thérapie innovante soumis à l'approbation finale du comité des médicaments à usage humain et conseiller celui-ci sur toute donnée obtenue lors de la mise au point d'un tel médicament;

- b) donner un avis, conformément à l'article 17, sur le point de savoir si un produit relève de la définition du médicament de thérapie innovante;

- c) conseiller le comité des médicaments à usage humain, à sa demande, sur tout médicament pour lequel l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité pourrait nécessiter une expertise dans l'un des domaines scientifiques visés à l'article 21, paragraphe 2;

- d) formuler un avis sur toute question liée aux médicaments de thérapie innovante, à la demande du directeur exécutif de l'Agence ou de la Commission;

- e) prêter son assistance scientifique lors de l'élaboration de tout document concernant la réalisation des objectifs du présent règlement;

- f) fournir, à la demande de la Commission, une expertise et des conseils scientifiques pour toute initiative communautaire liée à la mise au point de thérapies et de médicaments innovants nécessitant une expertise dans l'un des domaines scientifiques visés à l'article 21, paragraphe 2;

- g) contribuer aux procédures d'avis scientifique visées à l'article 16 du présent règlement et à l'article 57, paragraphe 1, point n), du règlement (CE) n° 726/2004.

CHAPITRE 8

DISPOSITIONS GÉNÉRALES ET FINALES

Article 24

Adaptation des annexes

La Commission modifie les annexes I à IV, après avoir consulté l'Agence et conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 26, paragraphe 3, afin de les adapter à l'évolution de la science et de la technique.

Article 25

Rapport et réexamen

Au plus tard le 30 décembre 2012, la Commission publie un rapport général sur l'application du présent règlement qui inclut des informations complètes sur les différents types de médicaments de thérapie innovante autorisés conformément au présent règlement.

Dans ce rapport, la Commission examine l'impact du progrès technique sur l'application du présent règlement. Elle réexamine également le champ d'application du présent règlement et, en particulier, le cadre réglementaire des médicaments combinés de thérapie innovante.

Article 26

Procédure de comité

1. La Commission est assistée par le comité permanent des médicaments à usage humain institué par l'article 121, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE.

2. Dans le cas où il est fait référence au présent paragraphe, les articles 5 et 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

La période prévue à l'article 5, paragraphe 6, de la décision 1999/468/CE est fixée à trois mois.

3. Lorsqu'il est fait référence au présent paragraphe, l'article 5 bis, paragraphes 1 à 4, et l'article 7 de la décision 1999/468/CE s'appliquent, dans le respect des dispositions de l'article 8 de celle-ci.

Article 27

Modifications du règlement (CE) n° 726/2004

Le règlement (CE) n° 726/2004 est modifié comme suit:

1) À l'article 13, paragraphe 1, premier alinéa, la première phrase est remplacée par le texte suivant:

«Sans préjudice de l'article 4, paragraphes 4 et 5, de la directive 2001/83/CE, une autorisation de mise sur le marché délivrée conformément au présent règlement est valable dans l'ensemble de la Communauté.»

2) L'article 56 est modifié comme suit:

a) au paragraphe 1, le point suivant est inséré:

«d bis) du comité des thérapies innovantes;»

b) au paragraphe 2, premier alinéa, première phrase, les termes «paragraphe 1, points a) à d)» sont remplacés par les termes «paragraphe 1, points a) à d bis)».

3) L'annexe est modifiée comme suit:

a) le point suivant est inséré:

«1 bis. Médicaments de thérapie innovante, tels que définis à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante (*).

(*) JO L 324 du 10.12.2007, p. 121.»

b) au point 3, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Après le 20 mai 2008, la Commission, après avoir consulté l'Agence, peut présenter toute proposition appropriée pour modifier ce point, et le Parlement européen et le Conseil statuent sur ce point conformément au traité.»

Article 28

Modifications de la directive 2001/83/CE

La directive 2001/83/CE est modifiée comme suit:

1) À l'article 1^{er}, le point suivant est ajouté:

«4 bis. Médicament de thérapie innovante

Un produit tel que défini à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante (*).

(*) JO L 324 du 10.12.2007, p. 121.»

2) À l'article 3, le point suivant est ajouté:

«7. aux médicaments de thérapie innovante, tels que définis dans le règlement (CE) n° 1394/2007, préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé.

La fabrication de ces produits est autorisée par l'autorité compétente de l'État membre. Les États membres veillent à ce que les exigences nationales de traçabilité et de pharmacovigilance, ainsi que les normes de qualité spécifiques mentionnées au présent paragraphe, soient équivalentes à celles prévues au niveau communautaire pour les médicaments de thérapie innovante pour lesquels une autorisation est nécessaire en application du règlement (CE) 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 du 30.4.2004, p. 1. Règlement modifié par le règlement (CE) n° 1901/2006 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).»

3) À l'article 4, le paragraphe suivant est ajouté:

«5. La présente directive et tous les règlements visés par celle-ci n'affectent pas l'application des législations nationales interdisant ou limitant l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines ou animales, ou la vente, la distribution ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci pour des motifs non prévus par la législation communautaire susmentionnée. Les États membres sont tenus de communiquer à la Commission les législations nationales concernées. La Commission met ces informations à la disposition du public dans un registre.»

- 4) À l'article 6, paragraphe 1, le premier alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément aux dispositions combinées du règlement (CE) n° 726/2004 et du règlement (CE) n° 1394/2007.»

Article 29

Période transitoire

1. Les médicaments de thérapie innovante autres que les produits issus de l'ingénierie tissulaire légalement sur le marché de la Communauté en vertu de la législation nationale ou communautaire le 30 décembre 2008 se conforment aux dispositions de celui-ci au plus tard le 30 décembre 2011.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Strasbourg, le 13 novembre 2007.

Par le Parlement européen
Le président
H.-G. PÖTTERING

2. Les produits issus de l'ingénierie tissulaire qui étaient légalement sur le marché de la Communauté en vertu de la législation nationale ou communautaire le 30 décembre 2008 doivent se conformer aux dispositions du présent règlement au plus tard le 30 décembre 2012.

3. Par dérogation à l'article 3, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 297/95, aucune redevance n'est due à l'Agence au titre des demandes d'autorisation des médicaments de thérapie innovante mentionnés aux paragraphes 1 et 2 du présent article.

Article 30

Entrée en vigueur

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il est applicable à partir du 30 décembre 2008.

Par le Conseil
Le président
M. LOBO ANTUNES

ANNEXE I

Manipulations visées à l'article 2, paragraphe 1, point c), premier tiret

- découpage,
- broyage,
- façonnage,
- centrifugation,
- trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes,
- stérilisation,
- irradiation,
- séparation, concentration ou purification de cellules,
- filtration,
- lyophilisation,
- congélation,
- cryoconservation,
- vitrification.

ANNEXE II

Résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 10

1. Nom du médicament.
2. Composition du produit:
 - 2.1. description générale du produit accompagnée, le cas échéant, d'images et de dessins explicatifs;
 - 2.2. composition qualitative et quantitative en substances actives et autres constituants du produit dont la connaissance est nécessaire à une utilisation, une administration ou une implantation correctes du produit. Si le produit contient des cellules ou des tissus, ils doivent être décrits de manière détaillée et leur origine spécifique indiquée, y compris l'espèce animale en cas d'origine non humaine.

Pour la liste des excipients, voir point 6.1.
3. Forme pharmaceutique.
4. Informations cliniques:
 - 4.1. indications thérapeutiques;
 - 4.2. posologie et instructions détaillées relatives à l'emploi, à l'application, à l'implantation ou à l'administration concernant les adultes et, le cas échéant, les enfants ou d'autres populations particulières; au besoin, des images et des dessins explicatifs peuvent être ajoutés;
 - 4.3. contre-indications;
 - 4.4. mises en garde et précautions particulières d'utilisation, notamment précautions particulières que doivent prendre les personnes qui manipulent ces médicaments, les administrent aux patients ou les leur implantent ainsi que les précautions devant éventuellement être prises par le patient;
 - 4.5. interactions médicamenteuses et autres;
 - 4.6. utilisation en cas de grossesse et d'allaitement;
 - 4.7. effets sur la capacité de conduite et d'utilisation de machines;
 - 4.8. effets indésirables;
 - 4.9. surdosage (symptômes, mesures d'urgence).
5. Propriétés pharmacologiques:
 - 5.1. propriétés pharmacodynamiques;
 - 5.2. propriétés pharmacocinétiques;
 - 5.3. données précliniques concernant l'innocuité.
6. Informations qualitatives:
 - 6.1. liste des excipients, y compris des conservateurs;
 - 6.2. incompatibilités;
 - 6.3. durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du médicament ou si le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois;

- 6.4. précautions particulières de stockage;
 - 6.5. nature et contenu du récipient et dispositif particulier d'utilisation, d'administration ou d'implantation, avec, si nécessaire, images et dessins explicatifs;
 - 6.6. précautions et instructions particulières de manipulation et d'élimination d'un médicament de thérapie innovante qui a été utilisé, ou de déchets dérivés de ce médicament, s'il y a lieu, avec, si nécessaire, images et dessins explicatifs.
 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
 8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché.
 9. Date de la première autorisation ou du renouvellement de l'autorisation.
 10. Date de mise à jour du texte.
-

ANNEXE III

Étiquetage de l'emballage extérieur/Conditionnement primaire visé à l'article 11

- a) Le nom du médicament et, le cas échéant, la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes); la dénomination commune internationale (DCI) doit figurer ou, si le produit n'a pas de DCI, la dénomination commune.
- b) Une description de la (des) substance(s) active(s) en termes qualitatif et quantitatif et, notamment lorsque le produit contient des cellules ou des tissus, la mention «ce produit contient des cellules d'origine humaine/animale [selon le cas]» ainsi qu'une brève description de ces cellules ou de ces tissus ainsi que de leur origine spécifique, y compris l'espèce animale en cas d'origine non humaine.
- c) La forme pharmaceutique et, s'il y a lieu, le contenu en poids, en volume ou en unités de prises.
- d) Une liste des excipients, y compris des conservateurs.
- e) Le mode d'emploi, d'application, d'administration ou d'implantation et, s'il y a lieu, la voie d'administration. Le cas échéant, un espace est prévu pour indiquer la posologie prescrite.
- f) Une mise en garde particulière selon laquelle le médicament doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.
- g) Une mise en garde spéciale si elle s'impose pour le médicament.
- h) La date de péremption en clair (mois et année ainsi que jour le cas échéant).
- i) Les précautions particulières de stockage, s'il y a lieu.
- j) Les précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments, le cas échéant, ainsi qu'une référence à tout système de collecte appropriée mis en place.
- k) Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, le nom du représentant du titulaire désigné par ce dernier.
- l) Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché.
- m) Le numéro du lot de fabrication et les codes uniques du don et du produit visés à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 2004/23/CE.
- n) En cas de médicaments de thérapie innovante à usage autologue, l'identifiant unique du patient et la mention «Usage autologue uniquement».

ANNEXE IV

Notice visée à l'article 13

- a) Pour l'identification du médicament de thérapie innovante:
- i) le nom du médicament de thérapie innovante et, le cas échéant, la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes). La dénomination commune doit figurer;
 - ii) la catégorie thérapeutique ou le type d'activité dans des termes aisément compréhensibles par le patient;
 - iii) dans le cas où le médicament contient des cellules ou des tissus, description de ces cellules ou tissus et de leur origine spécifique, y compris l'espèce animale en cas d'origine non humaine;
 - iv) dans le cas où le médicament contient des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs, description de ces dispositifs et de leur origine spécifique.
- b) Les indications thérapeutiques.
- c) Une énumération des informations nécessaires avant la prise ou l'utilisation du médicament, comprenant:
- i) contre-indications;
 - ii) précautions d'emploi appropriées;
 - iii) interactions médicamenteuses et autres interactions (par exemple alcool, tabac, aliments) susceptibles d'affecter l'action du médicament;
 - iv) mises en garde spéciales;
 - v) le cas échéant, les effets possibles sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser certaines machines;
 - vi) les excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation efficace et sans risque du médicament et qui figurent dans les indications détaillées publiées au titre de l'article 65 de la directive 2001/83/CE.
- La liste doit aussi tenir compte de la situation particulière de certaines catégories d'utilisateurs comme les enfants, les femmes enceintes ou allaitant, les personnes âgées, les personnes présentant certaines pathologies spécifiques.
- d) Les instructions nécessaires et habituelles pour une bonne utilisation, en particulier:
- i) la posologie;
 - ii) le mode d'emploi, d'application, d'administration ou d'implantation et, le cas échéant, la voie d'administration; et, s'il y a lieu, selon la nature du médicament;
 - iii) la fréquence de l'administration en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament peut ou doit être administré;
 - iv) la durée du traitement, lorsqu'elle doit être limitée;
 - v) l'action à entreprendre en cas de surdosage (par exemple symptômes, mesures d'urgence);
 - vi) des informations sur l'attitude à adopter au cas où l'administration d'une ou de plusieurs doses a été omise;
 - vii) une recommandation explicite de consulter le médecin ou le pharmacien, selon le cas, pour toute précision concernant l'utilisation du médicament.
- e) Une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament et, le cas échéant, l'action à entreprendre dans un cas semblable; le patient devrait être expressément invité à signaler à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas décrit dans la notice.

-
- f) Un renvoi à la date de péremption figurant sur l'emballage, avec:
 - i) une mise en garde contre tout dépassement de cette date;
 - ii) s'il y a lieu, les précautions particulières de stockage;
 - iii) le cas échéant, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration;
 - iv) la composition qualitative et quantitative complète;
 - v) le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de la mise sur le marché et, s'il y a lieu, le nom de ses représentants désignés dans les États membres;
 - vi) le nom et l'adresse du fabricant.
 - g) La date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.
-

Annexe B :

**Annexe II de l'AMM du médicament de thérapie génique Zalmoxis autorisé et à
jour du 18 août 2016**

Issue du Registre communautaire en ligne :

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1121.htm>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

MolMedSpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Italie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

MolMedSpA
Via Olgettina 58
20132
Milan
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil

bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec les autorités nationales compétentes du contenu et du format du dossier éducatif destiné aux professionnels de santé avant le lancement de Zalmoxis dans chaque état membre.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, dans tous les états membres dans lesquels le Zalmoxis est mis sur le marché, tous les professionnels de santé pouvant prescrire, délivrer et administrer le Zalmoxis reçoivent un guide pour les professionnels de santé contenant les éléments clés suivants :

1. Informations pertinentes concernant les questions de sécurité relatives à la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Le médecin doit avoir connaissance des signes et des symptômes aigus et chroniques de la GvHD à tout moment pendant et après le traitement par Zalmoxis et veiller à ce que le ganciclovir ou le valganciclovir soit disponible dans le service pour le traitement précoce de la GvHD.

En cas d'apparition, à tout moment pendant et après le traitement par Zalmoxis, d'une GvHD aiguë de grade égal ou supérieur à 2 ou d'une GvHD chronique, le patient doit être traité par le ganciclovir à la dose de 10 mg/kg/jour répartie en 2 administrations par voie intraveineuse ou par 900 mg de valganciclovir deux fois par jour par voie orale pendant 14 jours.

Un traitement immunosuppresseur standard doit être ajouté en cas de progression de la GvHD après 3 jours de traitement par le ganciclovir ou le valganciclovir seul.

Le Zalmoxis doit être administré après une période d'interruption de 24 heures du ganciclovir ou du valganciclovir et du traitement immunosuppresseur.

2. Informations pertinentes concernant les questions de sécurité relatives à l'administration concomitante du ganciclovir et du valganciclovir

Le médecin traitant doit s'assurer que les patients ne reçoivent pas le ganciclovir ou le valganciclovir dans les 24 heures précédant l'administration de Zalmoxis. Un intervalle plus long peut s'appliquer en cas d'insuffisance rénale.

3. Informations pertinentes concernant les questions de sécurité relatives à l'administration concomitante du traitement immunosuppresseur

Le Zalmoxis ne doit pas être administré aux patients en cas de :

- apparition d'une GVHD nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique
- traitement immunosuppresseur systémique en cours ou administration de facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) après une greffe de cellules souches hématopoïétiques haploidentiques

Les patients peuvent être traités par Zalmoxis 24 heures après l'arrêt du traitement antiviral ou immunosuppresseur.

Le Zalmoxis ne doit pas être administré aux patients recevant un traitement immunosuppresseur systémique concurrent car il peut réduire l'efficacité du traitement par Zalmoxis en termes de reconstitution immunitaire. Le traitement immunosuppresseur a également un effet sur les cellules immunocompétentes comme celles perfusées avec Zalmoxis. Une période de sevrage adaptée doit être appliquée préalablement à la perfusion de ce médicament.

4. Remarques concernant l'importance de la déclaration des effets indésirables et d'encourager l'inclusion des patients dans l'étude TK011 (en relation avec le registre EBMT)

5. Description détaillée des étapes à suivre de la procédure d'administration de Zalmoxis, portant également sur :

- les exigences relatives à la salle pour l'administration de Zalmoxis
- le stockage, le transport et la décongélation de la poche de Zalmoxis
- la surveillance de l'efficacité de Zalmoxis (reconstitution immunitaire - RI)

Afin de suivre la RI, les analyses de quantification des cellules CD3+ doivent être réalisées chaque semaine au cours du premier mois suivant l'administration de Zalmoxis. En l'absence de RI, une dose supplémentaire de Zalmoxis doit être administrée avec un intervalle de 30 jours et un nombre maximum de quatre doses. En cas d'atteinte de la RI, documentée par deux numération des cellules CD3+ consécutives $\geq 100/\mu\text{l}$, le traitement par le Zalmoxis doit être arrêté.

Obligation relative aux mesures post-autorisation

Description	Date
<p>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité dans le cadre de la pratique clinique réelle ainsi que la sécurité et l'efficacité à long terme chez tous les patients traités par le Zalmoxis, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme et soumettre les résultats de l'étude TK011 à l'aide du registre EBMT comprenant tous les patients traités par le Zalmoxis.</p> <p>Des rapports sur l'état d'avancement doivent être soumis chaque année dans le cadre du renouvellement annuel.</p> <p>Le rapport d'étude clinique doit être soumis avant le quatrième trimestre de 2022.</p>	Quatrième trimestre 2022

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
<p>Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :</p> <p>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de Zalmoxis dans le traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques haploïdétiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le rapport de l'étude TK008, un</p>	mars 2021

Description	Date
<p>essai de phase III randomisé de GCSH haploïdétiques avec une stratégie de réinjection (add-back) de lymphocytes de donneur HSV-Tk chez les patients présentant des leucémies aiguës à haut risque.</p> <p>En outre, les mises à jour relatives au recrutement doivent être soumises au sein des PSUR.</p> <p>Le rapport d'étude clinique doit être soumis avant mars 2021.</p>	



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DUBLY Delphine

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 03 / 03 / 2017 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : PAULING

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : BOURG

Prénom : Elisabeth

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 03/01/2017

Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : PERROY

Prénom : Anne-Catherine

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 6.01.2017
Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen
[Signature]
D. CUNY
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : DUBLY

Prénom : Delphine

Titre de la thèse : Les médicaments de thérapie génique : étude de la réglementation, des essais cliniques à la mise sur le marché en France

Mots-clés : Réglementation, Médicament, Thérapie génique, Organisme génétiquement modifié, Essai clinique, Autorisation de mise sur le marché

Résumé :

Les médicaments de thérapie génique constituent une nouvelle voie prometteuse de traitement des maladies rares, dont la majorité d'entre-elles restent aujourd'hui incurables. En France, ces produits obéissent au règlement européen n°1394/2007 sur les médicaments de thérapie innovante, dont la mise en place a marqué une grande avancée pour promouvoir le développement de ce type de produits et faciliter l'accès au marché européen. Huit ans après la mise en place de ce règlement, les mesures prises ont réussi à montrer leur efficacité : les essais cliniques sont encourageants et quatre médicaments de thérapie génique sont parvenus à obtenir une autorisation de mise sur le marché. Cependant, les laboratoires pharmaceutiques font face à de nombreuses difficultés de développement et à un système réglementaire trop complexe et pas toujours adapté pour évaluer ce nouveau type d' « OGM-médicaments ». La réglementation nécessite donc d'être ajustée, en établissant un cadre réglementaire européen harmonisé entre les Etats membres et en cohérence avec les autorités et organismes payeurs. Ces ajustements seront nécessaires pour atteindre leur objectif principal de mettre à disposition des médicaments de thérapie génique sûrs et efficaces pour les patients.

Membres du jury :

Président : Madame Anne-Catherine PERROY, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur : Monsieur André TARTAR, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre extérieur : Madame Elisabeth BOURG, Responsable Affaires Réglementaires, Enregistrement européen, Laboratoires Novartis Pharmaceuticals