

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14 octobre 2024
Par M^{elle} Claire CAMERLYNCK**

**La thérapie génique, un espoir pour les maladies rares nuancé par les défis liés
à leur développement et à leur mise sur le marché**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric Sergheraert, Professeur des Universités,
Laboratoire Droit et Économie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur et directrice de thèse : Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy,
Professeur des Universités, Laboratoire Droit et Économie pharmaceutique, Faculté
de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame Martine Gutierrez, Regulatory affairs head, RA-
Development, Novartis Pharma SAS, France

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14 octobre 2024
Par M^{elle} Claire CAMERLYNCK**

**La thérapie génique, un espoir pour les maladies rares nuancé par les défis liés
à leur développement et à leur mise sur le marché**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric Sergheraert, Professeur des Universités,
Laboratoire Droit et Économie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur et directrice de thèse : Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy,
Professeur des Universités, Laboratoire Droit et Économie pharmaceutique, Faculté
de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame Martine Gutierrez, Regulatory affairs head, RA-
Development, Novartis Pharma SAS, France

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/173

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/173

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/173

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/173

M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86
----	---------	---------	------------------	----

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/173

M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/173

M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/173

Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 10/173

M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 11/173

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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

Remerciements

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy, assesseur et directrice de thèse,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'encadrer mon travail de thèse d'exercice. Je vous remercie également d'avoir partagé votre expertise sur ce sujet. Votre disponibilité et votre réactivité tout au long du travail d'écriture ont été d'une aide précieuse. Je vous suis également très reconnaissante d'avoir partagé vos connaissances et votre attrait pour les affaires réglementaires, au cours de mon parcours universitaire. Vous m'avez montré l'importance d'avoir l'esprit ouvert, curieux et critique. Vos enseignements et vos multiples engagements ont inspiré nombre de mes projets. Il était important pour moi que ce parcours s'achève à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Eric Sergheraert, président du jury,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse d'exercice. Je vous serai très longtemps reconnaissante de m'avoir présenté les affaires réglementaires en deuxième année et de m'avoir permis d'envisager un parcours universitaire puis professionnel dans ce domaine. Merci de m'avoir partagé vos connaissances et votre expertise, avec pédagogie, tout au long de mon parcours universitaire. Merci également pour votre accompagnement et votre engagement envers les étudiants du master AREIPS, qui perdurent dans le temps.

A Martine Gutierrez, membre extérieur du jury et ancienne maître de stage,

Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance en tant que stagiaire, puis en tant que membre de ton équipe. Je te serai infiniment reconnaissante de l'accompagnement et de la bienveillance que tu as eues à mon égard. Tu as joué un rôle important dans les débuts de ma carrière professionnelle et j'ai beaucoup appris à tes côtés que ce soit sur les aspects réglementaires ou encore les relations managériales et humaines, au travers du travail en équipe. Je te remercie encore une fois de m'avoir accompagnée dans mon développement professionnel. C'est donc un honneur pour moi de t'avoir dans le jury de ma thèse, et je n'aurais pu l'imaginer autrement. J'espère que ce travail te rappellera les précédents projets sur lesquels j'ai eu le plaisir de travailler à tes côtés.

A mes maîtres de stage et à mes collègues,

Aux équipes de la Pharmacie de La Creule, de la Pharmacie Mahieu et de l'hôpital Tor Vergata pour leur accueil et leur partage de connaissances. Merci de m'avoir permis de découvrir les métiers de pharmacien d'officine et hospitalier. J'ai ainsi pu comprendre leur importance dans le bon fonctionnement du circuit du médicament. Bien qu'aujourd'hui mon métier en soit éloigné, ces expériences me permettent de toujours voir plus loin dans la construction de nouveaux projets.

A Didier Paluszezak et à toute l'équipe de l'entreprise RIGA, qui m'ont accompagnée lors de mon premier stage dans le monde de l'industrie pharmaceutique. Je vous remercie de m'avoir formée et fait confiance. Travailler sur les biocides et les médicaments vétérinaires sur un site de logistique m'a permis de développer ma curiosité, mon agilité, d'apprécier la variété des activités d'un pharmacien responsable, et de comprendre l'importance du travail cross-fonctionnel au sein d'un établissement.

A Alban Dhanani et à toute l'équipe de la direction INFHEP de l'ANSM avec qui j'ai beaucoup appris des différentes procédures réglementaires et de leurs évaluations, mais aussi du fonctionnement des agences de santé. Cette expérience a été extrêmement formatrice pour moi et j'ai beaucoup apprécié le partage d'expertise et d'expérience de l'équipe. Je vous remercie également pour la confiance que vous m'avez accordée et pour l'accompagnement dont vous avez fait preuve à mon égard.

A toute l'équipe réglementaire de Novartis France, avec qui j'ai eu l'immense privilège de commencer à travailler après mes études. Je vous remercie chacune et chacun, pour la formation et le soutien dont j'ai bénéficié tout au long de mon évolution. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Vous êtes une équipe bienveillante, qui ne néglige pas la cohésion d'équipe. Quittez l'équipe pour d'autres horizons était un sentiment partagé. J'adresse également un merci particulier à **Delphine C** pour sa confiance, sa bienveillante, son écoute et son soutien important dans mon développement. Je tiens également à remercier mes **collègues des autres départements et les membres des LBT** avec qui j'ai eu un plaisir immense à travailler, notamment **Pascaline, Mercedes, Perrine, Corinne, Elisabeth et tous les autres** qui m'ont permis d'acquérir de l'expertise sur divers sujets, qui m'ont inspirée au cours des nombreuses discussions et prises de décision, et qui m'ont toujours traitée comme leur égal. Vous m'avez fait confiance et m'avez tant appris en si peu de temps.

Thank to my Novartis colleagues across the global organisation in the IB&GH RA department and beyond, and especially to **Alison** for your trust, guidance and mentorship. I would also like to sincerely thank my colleagues who have become friends: **Eva and Giulia** who have supported me in writing my thesis over the past few months. I would also like to express my gratitude to **Sonja** with whom I worked when I was at the country organisation and during several months of a global rotation. You gave me the opportunity to discover the global role of RA and you took me on board as your equal in this great journey of gene therapy. You have been a real inspiration for me to keep growing and learning.

A ma famille et mes amis

A mes parents sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Merci de m'avoir transmis vos valeurs, votre rigueur, votre courage et votre envie de réussir. Je vous remercie du fond du cœur pour le soutien inconditionnel que vous m'avez porté, pour vos sacrifices et votre amour indéfectible. Je ne vous remercierai jamais assez d'avoir été là à chaque étape. Merci de m'avoir donné l'envie de me surpasser et de croire en moi. Merci d'avoir compris mes choix, même si parfois ils étaient difficiles à accepter. Cette réussite, je vous la dois et je vous en serai éternellement reconnaissante.

A mon frère, qui aura toujours été un modèle bien au-delà de la figure fraternelle. Merci pour tous ces moments partagés, pour ton soutien et ton écoute. Tu m'as toujours donné l'envie de me surpasser. Je suis heureuse d'avoir pu être le témoin de ta réussite, et je serai toujours là pour toi.

A mes grands-parents, qui ont toujours occupé une place importante dans ma vie et dans mon cœur, qui m'ont toujours encouragée et qui m'ont transmis leurs valeurs. **A mes arrière-grands-parents, mon parrain et ma marraine, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines**, tous ceux qui ont cru en moi et m'ont entourée d'amour et de bienveillance. J'ai une immense pensée pour tous ceux qui veillent sur moi de là où ils sont.

A Tristan, qui aura toujours été un soutien infailible. Depuis les bancs de la PACES, j'ai toujours pu compter sur toi. Tu m'as apporté ton écoute et tu as cru en moi, en mes choix et en mes projets pendant toutes ces années. Merci d'avoir été mon pilier et mon meilleur ami. A nos années à venir.

A Rose et Violette, mes rayons de soleil qui me comblent de bonheur et me donnent envie de redécouvrir le monde avec insouciance. Je leur souhaite le meilleur des avenir et les plus belles réussites. Merci Simon, Gaëlle, Justine et Jo pour votre immense confiance.

Aux Pharmacie-Si la famille, Alizée, Chloé, Anthime, Tristan, Alexandre G, Alexandre R, Juliette, Justine A, Justine M, Mehdi, Mélanie H, Mélanie N, pour tous ces moments partagés ensemble depuis la 2ème année : de nos rencontres parfois chaotiques à nos remises de diplômes en passant par les partiels, les périodes de stress, les fous rires, les soirées, les vacances, etc. J'adresse un merci particulier à mes binômes : **Marion et Tristan** sans qui ces cours, ces TP et ces ED n'auraient pas eu la même saveur. **Alizée**, merci de me suivre dans mes mille et une idées de randonnées et de voyages, merci pour ces mois de collocation en Italie, cette pseudo-collocation parisienne et merci pour ton soutien et ton amitié sans faille. **A tous les +1 et les mini-pharma** qui sont venus agrandir cette famille.

A la Best faluche ever, Mehdi, Alizée et Pauline, pour cette aventure riche en couture, paillardes et rencontres mais avant tout merci pour votre amitié. **Pauline**, merci pour ces bons moments partagés dans ces collocations parisiennes. Elles nous auront permis de clôturer nos études et de commencer notre chemin professionnel ensemble. Merci à **Clotilde et Louise** d'avoir été des marraines et des grandes marraines, mais surtout des amies tout au long de mes études. Je remercie également **Raphaël et Margaux** de m'avoir accordé leur confiance.

A Agathe, Chloé, Thomas et Tristan, pour le chemin parcouru depuis la PACES, les hauts et les bas, et nos amitiés qui me sont chères et qui perdurent.

Merci à **Claire** d'avoir été une marraine de substitution puis une amie sur laquelle je peux encore compter aujourd'hui.

A mes amis du master AREIPS, Victoria, Célia, Charlotte, Pauline, Briec, Chloé, Lucie, et Amir. La vie lilloise a scellé nos amitiés pour de nombreuses années. Il me tarde de découvrir nos prochaines destinations de week-ends annuels. Un immense merci à **Briec, Jad et Céline** qui m'ont accueillie à Bâle et m'ont permis de me sentir rapidement comme chez moi. Je vous souhaite de partager encore et encore de multiples randonnées et aventures en montagne ou au bord des lacs.

A tous les bénévoles de l'association AAEPL, de la Fédération de Lille et des élus universitaires, avec qui j'ai adoré construire tous ces projets étudiants et ces plans d'avenir. Merci pour ces rencontres merveilleuses et enrichissantes, qui m'ont permis d'apprécier mes études différemment. Un immense merci aux bureaux des hormones, Julie, Baptiste, Justine, Céline, Loïc, Thomas et Floriane ; au bureau du Forum, Justine, Etienne, Pauline, Youssef, Anaëlle et Émilie ; aux bureaux de la Fédé, Clément, Anthony, Valentin, et tous les autres.

A Léa, qui a toujours été à mes côtés, depuis le lycée. Merci pour toutes tes recommandations de musique qui m'ont accompagnée dans mes révisions, pour notre binôme de PACES et tous les moments partagés. Tu restes et resteras une amie chère à mes yeux et je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien et ton écoute tout au long de ces années. La distance n'a fait que renforcer notre lien d'amitié et qui sait, l'avenir finira peut-être par nous faire vivre à nouveau dans la même ville.

A Zélie, Léa, Fred, Paul, Sarah et Marine, pour ces bouffées d'air frais loin des études de pharmacie et du quotidien. Malgré nos (mon) agendas bien remplis, ces moments passés avec vous étaient une évasion et une vraie bouffée d'air frais, sans laquelle je n'aurais pas pu réussir.

A Mégane, Aline, Hélène et Manon, pour leur merveilleuse amitié. Nous avons partagé des moments formidables qui m'ont ressourcée pendant mes études. Nous avons toutes pris des chemins différents et pourtant vous êtes toujours là. Notre amitié est importante et illustre parfaitement le dicton « Loin des yeux mais près du cœur ».

Et enfin, à toutes ces personnes, d'ici et d'ailleurs, que je n'ai pas cités mais qui m'ont apporté quelque chose durant ces études.

Table des matières

Table des abréviations.....	21
Index des tableaux	30
Introduction	31
Les concepts de base de la thérapie génique et des maladies rares	33
1. Le rappel de quelques fondamentaux.....	33
a. Le génotype.....	33
b. Les variations du génome et leurs impacts	33
2. La thérapie génique	35
a. La définition.....	35
b. Le Comité des thérapies innovantes de l'EMA	36
c. La procédure de classification de thérapie innovante auprès de l'EMA	37
3. Les organismes génétiquement modifiés	38
a. La définition.....	38
b. La réglementation européenne.....	38
c. La réglementation française	39
d. Les perspectives d'évolution et d'harmonisation de la réglementation européenne.....	41
4. Les maladies rares.....	41
a. La définition.....	42
b. La désignation orpheline	42
c. La protection du médicament orphelin.....	44
d. Les perspectives d'évolution de la réglementation des médicaments orphelins	45
Le développement et la mise sur le marché des thérapies géniques dans les maladies rares	47
1. La fabrication du produit de thérapie génique.....	47
a. Les généralités.....	47
b. Le choix du vecteur	50
c. Le cas particulier de la TG ex vivo	54
<i>i. Les aspects spécifiques des TG ex vivo.....</i>	<i>54</i>
<i>ii. Les textes réglementaires applicables au TG ex vivo.....</i>	<i>55</i>
d. Le système CRISPR-Cas-9.....	56
2. Le développement pré-clinique	59
a. Les généralités	59
b. Le choix d'un modèle expérimental adapté	60
<i>i. Le modèle animal</i>	<i>61</i>

ii. L'utilisation des TALENs	61
iii. Les potentielles futures approches	63
c. Les tests d'activité biologique (potency assay)	64
i. Le principe et les intérêts	64
ii. Les principaux défis	65
iii. Des exemples d'application	66
3. Le développement clinique	68
a. Les considérations générales	68
b. Le design des études	70
i. Des EC en petite population	70
ii. Les « Master Protocol »	71
iii. Le bras contrôle	71
c. Le choix du critère primaire.....	72
4. L'aspect réglementaire du développement et de la mise sur le marché des médicaments de thérapie génique dans le traitement de maladies rares.....	74
a. La procédure d'autorisation d'essais cliniques.....	74
b. Les étapes et dispositifs de pré-soumission de la demande d'AMM	78
i. Les avis scientifiques	78
ii. Les avis scientifiques parallèles HTA/EMA	78
iii. L'assistance au protocole.....	80
iv. La procédure de certification.....	80
v. Le dispositif PRIME.....	81
c. La procédure de demande d'AMM	82
i. L'évaluation du dossier d'AMM par l'EMA.....	83
ii. Les demandes d'exemptions d'informations du produit.....	84
iii. Les obligations de suivi des patients post-AMM	85
iv. L'évaluation commune EMA/HTA.....	87
La thérapie génique indiquée dans le traitement des maladies rares en vie réelle.....	91
1. Les défis de la production commerciale.....	91
a. La mise en place et la validité du procédé commercial	91
b. L'optimisation des coûts associés à la production commerciale.....	93
i. La production décentralisée	93
ii. La plateforme de production	94
2. Les accès précoces et accès compassionnels	96
a. Le cadre européen	96
b. L'accès précoce en France	97

c.	<i>L'accès compassionnel en France</i>	99
d.	<i>Les accès précoces et compassionnels en pratique</i>	100
<i>i.</i>	<i>La période de transition et les premières conclusions générales</i>	100
<i>ii.</i>	<i>L'évaluation par la HAS</i>	101
<i>iii.</i>	<i>Le recueil de données</i>	103
<i>iv.</i>	<i>L'impact sur les dépenses de l'AM</i>	103
3.	La fixation du prix et du taux de remboursement en France	104
a.	<i>L'évaluation par la HAS</i>	104
b.	<i>La fixation du prix par le CEPS</i>	108
c.	<i>Les principales limites du système actuel</i>	109
<i>i.</i>	<i>Les données fournies démontrant l'efficacité et la sécurité du produit</i>	110
<i>ii.</i>	<i>L'appréciation de la valeur ajoutée par rapport au coût</i>	112
d.	<i>L'accès au marché : la nécessité d'un nouveau modèle économique ? ...</i>	113
<i>i.</i>	<i>Les deux paradigmes</i>	113
<i>ii.</i>	<i>Une régulation des dépenses au-delà des remises</i>	114
<i>iii.</i>	<i>Les particularités pour les médicaments orphelins</i>	115
<i>iv.</i>	<i>Le contrat de performance</i>	116
<i>v.</i>	<i>Les dimensions associées à la fixation des prix</i>	118
4.	Le parcours patient dans les maladies rares	120
a.	<i>Le réseau maladies rares</i>	120
b.	<i>Les filières maladies rares en France</i>	122
c.	<i>Le diagnostic génétique en France</i>	123
<i>i.</i>	<i>Les bonnes pratiques de diagnostic génétique</i>	124
<i>ii.</i>	<i>Le constat actuel lié au diagnostic génétique</i>	124
<i>iii.</i>	<i>L'évolution de la politique de dépistage néonatal</i>	125
<i>iv.</i>	<i>L'accès au Séquençage à Très Haut Débit</i>	125
<i>v.</i>	<i>Le financement des examens diagnostiques</i>	126
d.	<i>Les bases de données et registres nationaux</i>	127
e.	<i>Les patients étrangers transfrontaliers (« cross border »)</i>	128
5.	L'éducation des professionnels de santé	131
a.	<i>L'information et l'éducation sur les maladies rares</i>	131
b.	<i>L'information et l'éducation sur le traitement de TG</i>	132
c.	<i>Les aspects réglementaires des établissements de santé relatifs aux TG</i>	134
<i>i.</i>	<i>Les établissements de santé</i>	134
<i>ii.</i>	<i>Les pharmacies à usage intérieur</i>	135

<i>iii. Les particularités des TG ex-vivo autologues</i>	136
d. L'information et l'éducation sur les OGM	137
Conclusion	142
Annex I : Vue d'ensemble des TG évaluées par l'EMA et ayant obtenu une désignation orpheline en UE (tableau réalisé par l'auteur)	145
ANNEXE II - Vue d'ensemble des ATU / AC / AP des TG dans les MR (tableau réalisé par l'auteur)	152
Bibliographie	157

Table des abréviations

3R	Remplacement, réduction, raffinement
A	Adénine
AAC	Autorisation d'accès compassionnel
AADC	Déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques
AAV	Virus adéno-associés
ABM	Agence de la biomédecine
ABR	Approche basée sur le risque
AC	Accès compassionnel(s)
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AM	Assurance maladie
AMM	Autorisation(s) de mise sur le marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP	Accès précoce(s)
ARC	Attaché(s) de recherches cliniques
ARM	<i>Alliance for regenerative medicines</i>
ARNg	Acide ribonucléique guide
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ARS	Agence régionale de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BNDMR	Banque nationale de données des maladies rares

BP	Bonnes pratiques
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPPTC	Bonnes pratiques de prélèvement de tissus et de cellules issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques
BTC	Sang, tissus et cellules
C	Cytosine
CA	Chiffre d'affaires
CAHT	Chiffre d'affaires hors taxe
CAR	Récepteur d'antigène chimérique
CAT	Comité des thérapies innovantes
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CCDN	Centre(s) national(aux) de dépistage néonatal
CCMR	Centre(s) de compétence des maladies rares
CCNE	Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé
CDMO	<i>Contract development and manufacturing organization</i>
CE	Commission européenne
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CEUCO	Comité d'expertise des utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CLEISS	Centre des liaisons européennes et internationales de sécurité sociale
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
COMP	Comité des médicaments orphelins

CPC	Cadre de prescription compassionnelle
CPP	Certificat de protection complémentaire
CQA	Critère critique de qualité
CRDN	Centre(s) régional(aux) de dépistage néonatal
CRISPR-Cas9	<i>Clustered regularly interspaced short palindromic repeats associated protein 9</i>
CRMR	Centre(s) de référence des maladies rares
CSIS	Conseil stratégique des industries de santé
CSP	Code de la santé publique
CT	Commission de la transparence
CTIS	<i>Clinical trials information system</i>
DASRI	Déchets d'activités de soins à risques infectieux
DGOS	Direction générale de l'offre des soins
DICS	Déficit immunitaire combiné sévère
DNN	Dépistage néonatal
DSS	Direction de la sécurité sociale
EAHP	<i>European association of hospital pharmacists</i>
EAP	<i>Early access program</i>
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow</i>
EC	Essai(s) clinique(s)
EEA	<i>European economic area</i>
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical industries and Associations</i>
EFS	Etablissement français du sang
EHDS	<i>European health data space</i>
EI	Effet(s) indésirable(s)
EM	État(s) membre(s)

EMA	Agence européenne du médicament
EMR	État membre de référence
ePAG	<i>European patient advocacy group</i>
EPAR	Rapport d'évaluation public
ERN	<i>European reference network</i>
ESME	Épidémiologie-stratégie médico-économique
ETS	Secrétariat du groupe de coordination des autorités d'évaluation des technologies de santé
EU-CTD	<i>European clinical trial Directive</i>
EU-CTR	<i>European clinical trial Régulation</i>
EUnetHTA	Réseau européen des autorités d'évaluation des technologies de santé
EURORDIS	<i>European organisation for rare diseases</i>
FACS	Tri cellulaire activé par fluorescence
FACT	<i>Foundation for the accreditation of cellular therapy</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMR	Filière(s) de santé maladies rares
FokI	<i>Flavobacterium okeanoicoles endonuclease I</i>
G	Guanine
GTWP	<i>Gene therapy working party</i>
HAS	Haute autorité de santé
HbF	Hémoglobine foétale
HCB	Haut Conseil des biotechnologies
HTA	Autorité(s) d'évaluation des technologies de santé
HTAR	Règlement (UE) 2021/2282 du Parlement européen et du Conseil concernant l'évaluation des technologies de la santé et modifiant la directive 2011/24/UE

ICH	Conseil International des requis techniques des produits pharmaceutiques à usage humain
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
iPSC	Cellule(s) souche(s) pluripotente(s) induite(s)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JACIE	<i>Joint Accreditation Committee of the International Society for Cell Therapy and EBMT</i>
JCA	<i>Joint clinical assessment</i>
JORF	Journal Officiel de la République Française
JOUE	Journal Officiel de l'Union Européenne
JSC	<i>Joint scientific advice</i>
LC	Liste complémentaire d'actes
LEEM	Les entreprises du médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMSS	Loi de modernisation de notre système de santé
LV	Lentivirus
MARRs	Mesures additionnelles de réduction des risques
MdA	Mécanisme(s) d'action
MED-OGM	Médicament(s) contenant des organismes génétiquement modifiés
MESRI	Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
MGM	Micro-organisme(s) génétiquement modifié(s)
MR	Maladie(s) rare(s)
MTI	Médicament(s) de thérapie innovante
NA	Non applicable
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale

NBT	<i>New Breeding Techniques</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NKC	Cellules tueuses naturelles
OGM	Organisme(s) génétiquement modifié(s)
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONDAM	Objectif national des dépenses de l'assurance maladie
PD	Pharmacodynamique
PdC	Preuve(s) de concept
pds	Professionnels de santé
PEC	Prise en charge
PFMG	Plan France Médecine Génomique
PICO	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PK	Pharmacocinétique
PME	Petites et Moyennes Entreprises
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNDS	Protocole(s) national(aux) de diagnostic et de soins
PNMR	Plan national des maladies rares
PRIME	<i>Priority medicines scheme</i>
PSA	<i>Parallel scientific advice</i>
PSM	Poste(s) de sécurité microbiologique
PUI	Pharmacie(s) à usage intérieur
PUT-RD	Protocole(s) d'utilisation thérapeutique et de recueil des données
PUT-SP	Protocole(s) d'utilisation thérapeutique et suivi des patients
QRD	<i>Quality Review Document</i>
RCP	Réunion(s) de coordination pluridisciplinaire de professionnels de santé

RDCR	Ratio différentiel coût / résultat
REE ou ERA	Rapport d'évaluation environnemental
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclatures
RIPH	Recherche(s) impliquant la personne humaine
RMO	Règlement des médicaments orphelins
RNP	<i>Ribo Nucléo Protéique</i>
RTU	Recommandations temporaires d'utilisation
S.P.F.O	Société Française de Pharmacie Oncologique
SAM	<i>Scientific Advice Mechanism</i>
SAWP	<i>Scientific Advice Working Party</i>
SDS-PAGE	<i>Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i>
SMR	Service médical rendu
SNDS	Système national des données de Santé
SNIF	Formulaire de synthèse de la notification concernant la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement à d'autres fins que leur mise sur le marché
SoHO	Substances d'origine humaine
T	Thymine
T2A	Tarifcation à l'activité
TAB	Test d'activité biologique
TALEN	<i>Transcription activator-like effector nuclease</i>
TEC	Technicien(s) d'études cliniques
TG	Thérapie(s) génique(s)
UC	Utilisation(s) compassionnelle(s)
UE	Union Européenne
US	Etats-Unis

UTC	Unité(s) de thérapie cellulaire
VRC	Virus réplicatif(s) recombiné(s)
WB	Western blot
ZAC	Zone(s) à atmosphère contrôlée

Table des figures

Figure 1. Les deux voies de la thérapie génique (13)	36
Figure 2. Autorisations d'AMM de médicaments orphelins par type de produit et par domaine thérapeutique (Système MedDRA). (23).....	45
Figure 3. Schématisation de la production d'un vecteur viral (Lentivirus)(26).....	48
Figure 4. Mécanisme d'action de la protéine Cas-9 (42).....	58
Figure 5. Ingénierie des génomes par les TALENs(45).....	62
Figure 6. EC de MTI initiés entre janvier 2014 et juin 2019 par technologie et par continent(62).. ..	74
Figure 7. Critères de choix principaux pour sélectionner un site investigateur et un pays pour un EC de MTI(62).....	75
Figure 8. Délai d'évaluation d'une demande initiale d'EC selon l'EU-CTR (64)	77
Figure 9. Évolution réelle et attendue de la demande de lots cliniques et commerciaux de vecteurs viraux(87)	95
Figure 10. Dispositifs de prise en charge dérogatoires vers le droit commun(103).....	101
Figure 11. Répartition des ASMR des premières demandes d'AP ayant fait l'objet d'un avis de droit commun entre le 1er juillet 2021 et le 30 juin 2023	102
Figure 12. L'évaluation par la HAS en vue de la fixation du prix et du remboursement du médicament (107)	105
Figure 13. Conception de la valeur et du coût des MTI au cours du temps(110)	110
Figure 14. Illustration des demandes en TG dans les MR(52)	114
Figure 15. Étapes importantes européennes dans la création des réseaux MR(123) (illustration réalisée par l'auteur)	121
Figure 16. Structure et organisation des Filières de soin maladies rares en France (125).....	123
Figure 17. Organisation du parcours patient maladie rare en France(131).....	131
Figure 18. Représentation schématique du circuit du produit de TG (représentation personnelle de l'auteur).....	138

Index des tableaux

Tableau 1.	Propriétés des différents types de vecteurs utilisés en TG (29,30)	51
Tableau 2.	Présentation des sérotypes d'AAV les plus couramment utilisés pour le transfert de gènes et leurs tropismes préférentiels respectifs(31)	53
Tableau 3.	Taux de remise applicable par indication pour l'AP(99).....	98
Tableau 4.	Taux de remise applicable par indication pour les AAC(99)	99
Tableau 5.	Taux de remise applicable par indication pour les CPC(99).....	100
Tableau 6.	Conclusion d'évaluation des SMR et ASMR des produits de TG ayant une désignation orpheline (87,108) (<i>tableau réalisé par l'auteur</i>)	106
Tableau 7.	Les principales différences entre les Règlements 884/2004 et 987/2009 et la Directive 2011/24/EU(135) (<i>tableau réalisé par l'auteur</i>)	129
Tableau 8.	MARRs des différentes TG autorisées dans l'UE (75) (<i>tableau réalisé par l'auteur</i>).....	133

Introduction

Depuis la découverte des gènes en 1865 par Johann Gregor Mendel, nous avons acquis la capacité de comprendre, d'analyser et de décoder le génome. En effet, en 1966, les travaux de Nirenberg et Khorana ont permis le décryptage du code génétique. Aujourd'hui, plus de 90% de notre génome est connu, grâce au projet « génome humain ».(1) Ces connaissances ont permis par la suite de mieux comprendre la survenue de certaines maladies.

La thérapie génique (TG) est apparue grâce à l'avènement du génie génétique et au développement des organismes génétiquement modifiés (OGM). Elle a été considérée très rapidement comme une solution probable à la lutte contre les déserts thérapeutiques pour lesquels il existe un besoin médical non couvert dont font partie les maladies génétiques rares.

Les premières publications sur la TG datent des années 1970. Puis, les Docteurs Michael Blaese et French Anderson ont conduit en 1990 le premier essai autorisé de TG chez deux enfants atteints de déficit immunitaire combiné sévère (DICS). (2) Bien qu'aucune efficacité n'ait pu être prouvée sur la base des résultats des deux patients, cela a montré la possibilité d'utiliser ce type de thérapie pour le traitement de certains patients atteints de DICS. Les années 1990 marquent également la survenue du premier cas de décès déclaré dans le cadre d'un essai clinique (EC) de TG à la suite d'une erreur de recrutement d'un patient. En France, en 2000, le Pr. Fisher et ses équipes ont réalisé le premier EC de l'hôpital Necker Enfants Malades à Paris dans lequel vingt patients répartis équitablement en France et au Royaume-Unis et atteints de DICS lié à l'X ont reçu le traitement en développement. Des effets indésirables de type leucémie, liés au vecteur viral utilisé, sont survenus, imposant une modification dans le choix du vecteur de la TG (3).

Par le biais de ces exemples d'EC cités ci-dessus, nous comprenons que les premières recherches dans ce domaine étaient perfectibles et nécessitaient une recherche approfondie de la production de ces TG ainsi qu'un meilleur encadrement réglementaire. Mais, ces TG apportaient également un espoir de traitement pour certaines maladies génétiques rares.

En Europe, la réglementation concernant les médicaments orphelins datant de l'année 2000 (Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement Européen et du Conseil), impulse une volonté européenne d'accompagner et d'encourager la recherche et l'innovation pour les traitements des maladies rares (MR). En 2007, le Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, relatif au médicament de thérapie innovante (MTI) est publié, répondant à un besoin de cadre juridique harmonisé et adéquat, du fait du caractère nouveau, complexe et spécifique de ces produits.

Dès la fin du XXème siècle, les scientifiques présentent un intérêt certain pour la recherche des traitements des MR par TG. Nous pouvons toutefois observer une évolution à deux vitesses entre les avancées scientifiques et la mise en place d'une réglementation adaptée. Ces expérimentations ne sont que les prémices des recherches cliniques qui mèneront en 2012 à la première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'une TG en Europe par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) : Glybera® (*alipogene tiparvovec*). (4) Depuis cette approbation, l'EMA a autorisé seize

TG indiquées dans le traitement des MR. Toutes ne sont pas commercialisées et certaines ont fait l'objet d'un retrait d'AMM.

Aujourd'hui encore, nous observons une forte émergence de ces thérapeutiques afin de traiter des patients dans le cadre d'EC, dans un cadre compassionnel ou de commercialisation. Mais la réglementation et les systèmes de santé actuels permettent-ils de mettre à disposition ces médicaments de TG aux patients atteints de MR, notamment en France ?

Dans ce travail nous définirons tout d'abord les concepts de TG et de maladie rare (I). Nous verrons par la suite les spécificités et les challenges du développement des TG, avant d'analyser les aspects réglementaires européens qui ont pu accompagner ou répondre aux besoins des académiques et des industriels dans le procédé de mise sur le marché des médicaments de TG (II). Enfin nous analyserons dans quel contexte et sous quelles conditions ces spécialités pharmaceutiques sont mises à disposition des patients en France dans le traitement des maladies rares et dans quelles mesures leurs accès peuvent être assurés (III).

Les concepts de base de la thérapie génique et des maladies rares

Dans cette partie, nous reviendrons sur les concepts de base relatifs au sujet de ce travail, en rappelant notamment des notions de génétique (1), puis en définissant la TG (2) et les OGM (3) et enfin en définissant les maladies rares et leurs spécificités dans l'Union Européenne (UE) (4).

1. Le rappel de quelques fondamentaux

Il est important, à titre liminaire, d'aborder les notions de génétique dont nous aurons besoin pour comprendre la suite de ce travail. Nous définirons tout d'abord le génotype (a) puis nous expliquerons ce que sont les variations du génome afin d'en analyser leurs impacts sur le phénotype (b).

a. Le génotype

Le génotype d'un individu est l'ensemble des caractères génétiques d'un être vivant, qu'ils se traduisent ou non dans un phénotype, c'est-à-dire l'ensemble des caractères physiques et biologiques d'un individu (par exemple, la couleur des yeux). (5) Le génotype est l'information portée par le génome d'un organisme qui est présent dans chaque noyau de nos cellules sous forme d'*acide désoxyribonucléique* (ADN). Nous définissons également l'ADN comme le code génétique qui contient toutes les informations qui contribuent au développement et au fonctionnement de l'organisme.

Le génome humain est composé de 3 milliards de bases nucléotidiques : adénine (A), thymine (T), guanine (G) et cytosine (C), répartis sur 23 paires de chromosomes. Moins de 5% de ce génome code pour les environ 25 000 gènes humains. Chaque gène est présent en deux allèles dont nous héritons de chacun de nos parents. Un gène est défini par une séquence nucléotidique précise et contient l'information nécessaire et suffisante pour la synthèse d'une protéine. (6)

Dans le noyau des cellules, la séquence nucléotidique des gènes est transcrite en *acide ribonucléique* messenger (ARNm) qui est ensuite lui-même traduit dans le cytoplasme de la cellule en une chaîne polypeptidique composée d'acides aminés, qui permettront la formation d'une protéine tridimensionnelle. Chaque protéine possède un rôle défini dans l'organisme.(7)

b. Les variations du génome et leurs impacts

Nous avons vu que les chromosomes sont le support de l'ADN, c'est-à-dire un enchaînement précis des bases nucléotidiques, qui sera traduit en une séquence d'ARNm permettant la production de protéines. Cependant, le génome peut être altéré par différents types de variations telles que listées ci-dessous :

- anomalie chromosomique (variation de structure ou du nombre de chromosomes),
- variation du nombre d'allèles (liée à des duplications ou délétions au niveau de certains segments chromosomiques),
- micro-délétion ou micro-insertion de bases nucléotidiques (pouvant aller jusqu'à plusieurs centaines de bases),
- microsatellites de répétitions de bases nucléotidiques (enchaînement de plusieurs bases anormalement répétées),
- polymorphismes bi-alléliques (changement ponctuel d'une base nucléotidique par une autre).

Ces altérations du génome peuvent se traduire par un polymorphisme non fonctionnel c'est-à-dire n'ayant aucune conséquence sur l'expression ou l'activité codée par le gène. *A contrario*, ces altérations peuvent occasionner des polymorphismes fonctionnels tels qu'une modification de l'expression du gène, une modification de l'épissage ou de la stabilité de l'ARNm ou bien encore un changement d'acide aminé dans la séquence protéique. Dans toutes ces pathologies, les anomalies génétiques peuvent amener à des prédispositions. Des facteurs environnementaux peuvent alors influencer l'apparition du phénotype anormal. (8)

Lorsqu'elles ont un polymorphisme fonctionnel associé, les modifications génomiques se traduisent en phénotype pathologique. Nous pouvons observer des maladies chromosomiques (ex : trisomie 21), des maladies monogéniques (ex : mucoviscidose), des maladies multifactorielles (ex : diabète) ou des cytopathies mitochondriales (ex : atrophie optique de Leber).

Il existe deux voies d'apparition de ces anomalies génétiques : innée et acquise.

Dans le premier cas, les anomalies génétiques innées sont héritées de nos parents. La transmission à la descendance se fait selon trois modes principaux :

- **autosomique dominant** : le patient hérite d'un seul allèle muté du gène. Cette copie s'exprime de façon dominante malgré la présence d'une copie normale du gène.
- **autosomique récessif** : le patient doit recevoir deux allèles mutés du gène pour déclarer la maladie.
- **lié à l'X** : le gène muté est présent sur le chromosome X qui peut être hérité du père pour les filles ou de la mère pour les filles et les garçons. Les chromosomes X et Y ne portant pas les mêmes gènes, si le chromosome X d'un homme possède un gène muté, il n'existe pas de copie normale de ce gène chez lui. L'homme sera donc atteint par la maladie.

Dans le deuxième cas, les anomalies génétiques acquises surviennent « par accident ». Cela peut être au niveau des gamètes (spermatozoïde et ovule) lors de leur fabrication, ou peu de temps après la fécondation. Par conséquent, ces anomalies génétiques seront transmissibles à la descendance. Toutefois, les gamètes ne sont pas les seules cellules à pouvoir être affectées par des mutations. En effet, celles-ci peuvent apparaître dans les autres cellules de notre organisme : les cellules

somatiques. Elles ne seront alors ni héritées ni transmissibles. Ces mutations peuvent être à l'origine de cancer par exemple.(9)

Ces connaissances acquises sur plusieurs siècles ont montré l'importance des gènes dans les maladies génétiques. L'avènement du génie génétique et le développement des OGM que nous aborderons par la suite ont engagé la communauté scientifique à saisir l'opportunité de développer des traitements qui consisteraient à « réparer » ces altérations du génome.

2. La thérapie génique

Dans la suite de cette première partie, nous définirons tout d'abord la TG sur la base des réglementations européennes actuelles (a), puis présenterons la structure adaptée et experte qui est impliquée dans leur évaluation à l'EMA (b) et notamment dans la classification de ces produits en Europe (c).

a. La définition

Les produits de TG ont initialement été destinés aux maladies monogéniques. Aujourd'hui, ils connaissent des développements dans le traitement de maladies poly-factorielles, essentiellement en oncologie.

Les médicaments de TG font partie de la famille des MTI définis par le Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil en ces termes :

« 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 ;

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. » (10)

La TG consiste en l'introduction de matériel génétique par l'intermédiaire d'un vecteur dans des cellules cibles afin de remplacer un gène déficient ou de pallier l'absence de gène codant pour une protéine d'intérêt.

Mais l'utilisation de cette technique sur des cellules germinales, à l'origine des gamètes, pose des questions éthiques. En effet, la modification ou l'amélioration de l'espèce humaine par la manipulation du code génétique et toute activité visant à modifier les caractères généraux physiques ou psychiques d'une personne sont rendues impossibles, comme en témoignent les avis du Comité Consultatif National d'Éthique. (11,12)

Aujourd'hui, la TG n'est donc possible que sur les cellules somatiques selon deux voies : la TG *in vivo* et la TG *ex vivo*, comme l'illustre la Figure 1 ci-dessous.

- **La TG *in vivo*** consiste en un transfert de gène direct par voie systémique, tissulaire ou organique, chez un patient.

- **La TG ex vivo** permet un transfert de gène par l'intermédiaire d'une cellule modifiée. La première étape consiste à introduire le gène d'intérêt dans des cellules au cours d'une culture en laboratoire à l'aide d'un vecteur. Ces cellules modifiées sont alors administrées au patient. Nous parlons de thérapie autologue lorsque le donneur et le receveur de cellules sont le patient lui-même : ses cellules sont prélevées, cultivées afin d'y introduire le gène d'intérêt puis les cellules modifiées lui sont alors injectées.

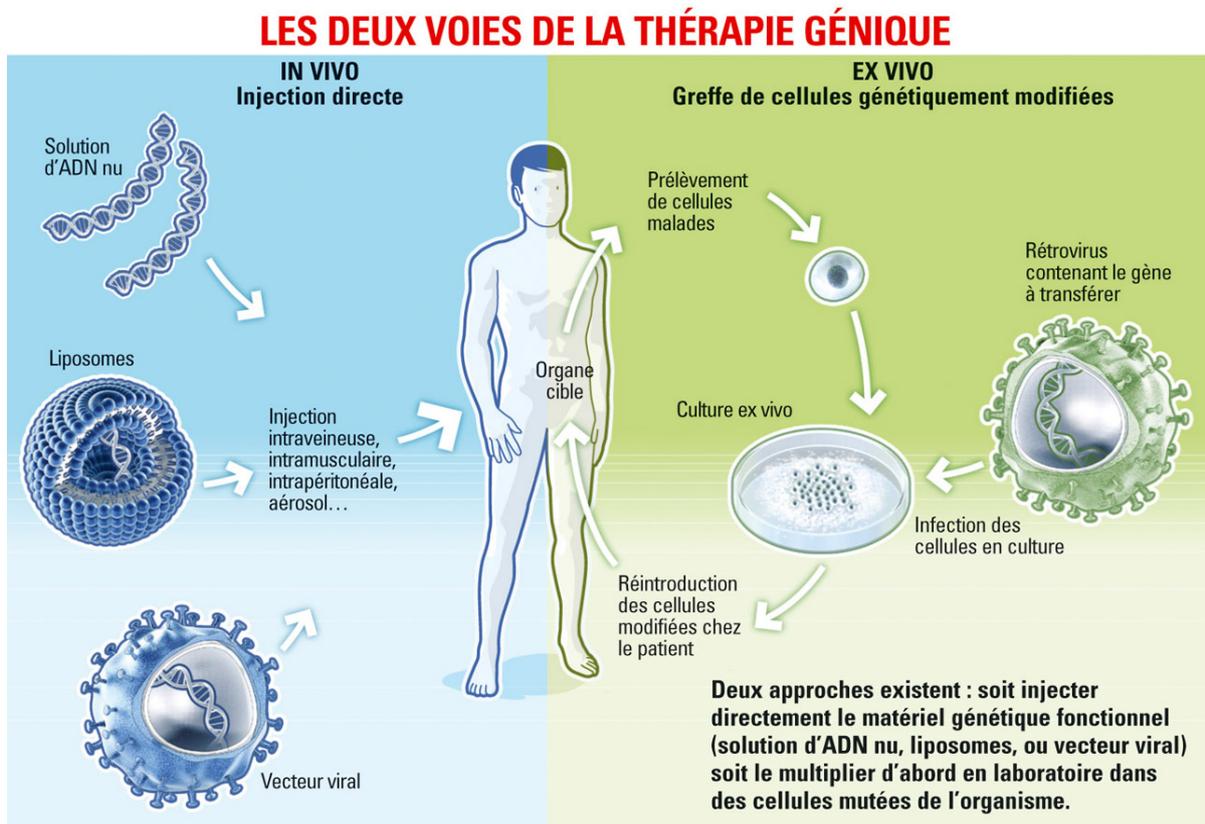


Figure 1. Les deux voies de la thérapie génique (13)

b. Le Comité des thérapies innovantes de l'EMA

La particularité de ces MTI et l'expertise complexe associée ont entraîné la création au niveau européen, du Comité des thérapies innovantes (Committee for Advanced Therapy, CAT) au sein de l'EMA. Ce comité a été créé par le Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil.

Le CAT est chargé d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la qualité des MTI dont les TG mais également de suivre l'évolution du domaine et de conseiller les entreprises tout au long du développement des produits. Il permet d'apporter une expertise au-delà du domaine pharmaceutique traditionnel en intégrant des connaissances sur les biotechnologies et l'éthique par exemple. Il est composé de :

- cinq membres du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) issus de cinq États Membres (EM) et leurs suppléants,
- un membre et son suppléant pour chaque autre EM,

- deux membres et leurs suppléants représentant les associations de patients,
- deux membres et leurs suppléants représentant les cliniciens.

Le CAT participe à l'élaboration des recommandations scientifiques sur les MTI et à la revue des dossiers déposés auprès de l'EMA. Il émet dans ce cadre des projets d'avis qu'il transmet au CHMP. Il peut également être amené à contribuer à l'amélioration de l'environnement réglementaire des MTI.

Le CAT joue donc un rôle très spécialisé et spécifique aux MTI et couvre des activités telle que la classification de ces médicaments que nous expliquons ci-dessous.

c. La procédure de classification de thérapie innovante auprès de l'EMA

Parmi les MTI, le Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil encadre les TG mais également d'autres catégories de médicaments, telles que la thérapie cellulaire, l'ingénierie tissulaire et les MTI combinés. La complexité de ces types de produits a amené l'EMA à proposer une procédure de classification des thérapies innovantes.

Cette procédure permet au demandeur de s'assurer qu'un médicament en cours de développement est un produit de thérapie innovante. Elle est optionnelle, gratuite et permet d'aider à l'accès à d'autres procédures spécifiques aux MTI. Cette recommandation de classification peut être demandée à n'importe quel stade du développement du produit, avant même la disponibilité des données pré-cliniques et cliniques.

Les calendriers de dépôt et d'évaluation des demandes sont prédéfinis par l'EMA. Le demandeur doit déposer son dossier 15 jours au moins avant le début de la procédure. L'évaluation dure 60 jours et est coordonnée par le CAT, qui peut faire appel à d'autres comités scientifiques ou groupes de travail au cours de la procédure. La Commission Européenne est consultée pour chaque procédure déclenchée. A l'issue de la procédure, le CAT rend sa recommandation qui sera publiée sur le site de l'EMA.(14)

Depuis janvier 2021, plus de 150 demandes de recommandations ont été déposées auprès du CAT dont 45 pour des TG. La classification MTI d'un produit permet au promoteur de bénéficier de réduction de paiement sur les procédures d'avis scientifiques ou d'assistance au protocole.(15)

Les médicaments de TG ont fait l'objet en 2007 d'une réglementation spécifique et adaptée, qui a notamment permis de les définir légalement. L'EMA a également mis en place un comité d'experts chargé d'apporter sa contribution scientifique à ce domaine novateur. Le Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil encadrant les TG n'est cependant pas la seule réglementation à définir des requis et exigences nécessaires au développement, à la mise sur le marché et à la surveillance de ces produits.

3. Les organismes génétiquement modifiés

Nous verrons ici que les TG répondent également à la réglementation des OGM. Après les avoir définis (a), nous aborderons les grandes lignes de la réglementation européenne (b) et française (c) les concernant. Pour clôturer cette partie, nous mentionnerons les perspectives d'évolution de la réglementation actuelle (d).

a. La définition

Les médicaments de TG peuvent comprendre en tout ou partie des OGM. Un OGM consiste en « *toute entité biologique capable de se reproduire ou de transférer du matériel génétique, 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.* »(10)

Depuis les années 2000, les techniques de modifications du génome sont devenues de plus en plus variées. Le statut réglementaire des produits issus de ces techniques a été tranché par un arrêt de la Cour de justice de l'UE le 25 juillet 2018 en réponse à des questions préjudicielles adressées par le Conseil d'État français. Ainsi, les produits issus de ces techniques (transgénèse, édition génomique, nouvelles mutagénèses, nouvelles techniques de sélection (NBT – New Breeding Techniques)) doivent respecter la réglementation OGM.

b. La réglementation européenne

La réglementation européenne est alignée avec les textes internationaux tels que le Protocole de Carthagène sur la prévention des risques biotechnologiques adopté le 29 janvier 2000 et le protocole additionnel de Nagoya Kuala Lumpur adopté en 2010. L'utilisation de TG composée en tout ou partie d'OGM est contrainte en Europe, d'une part, par la directive 2001/18/CE sur la dissémination volontaire dans l'environnement (commercialisation, cultivation) et, d'autre part, par la directive 2009/41/CE sur l'utilisation confinée (en laboratoire de recherche, production industrielle). Il est à noter que ces réglementations ne sont pas spécifiques aux médicaments.

Notons qu'il faut entendre par dissémination volontaire « *toute introduction intentionnelle dans l'environnement d'un OGM ou d'une combinaison d'OGM pour laquelle aucune mesure de confinement spécifique n'est prise pour limiter leur contact avec l'ensemble de la population et l'environnement et pour assurer à ces derniers un niveau élevé de sécurité* » (10). La directive 2001/18/CE prévoit que chaque EM désigne une autorité compétente pour s'assurer du respect de la Directive. Lorsqu'un produit OGM a été autorisé dans le cadre de cette directive, aucun EM ne peut interdire, restreindre ou entraver la mise sur le marché de ce dernier. Dans le cadre de la réglementation du médicament, la partie B de cette Directive s'applique et il faut distinguer l'utilisation dans le cadre de l'AMM du produit et les autres utilisations en dehors du cadre de la mise sur le marché telles que les essais cliniques.

Pour une utilisation de l'OGM dans le cadre de la mise sur le marché, le titulaire n'a pas à notifier l'autorité compétente de l'EM dans lequel il sera mis sur le marché. Nous verrons dans la suite de ce travail que, dans le cadre d'un médicament composé en

tout ou partie d'OGM, un dossier technique et un rapport d'évaluation environnemental (REE ou ERA en anglais) devront être déposés au moment de la demande d'AMM auprès de l'EMA. L'AMM vaut donc autorisation de dissémination volontaire de l'OGM sur le territoire de l'UE. Le cas échéant, l'évaluation par les autorités compétentes doit permettre une consultation du public préalable à la décision.

Dans le cas d'une utilisation hors cadre de la mise sur le marché, la notification prévue au titre de la partie B de la Directive 2001/18/CE doit être faite auprès de l'autorité compétente de l'EM *via* un dossier technique et un REE conforme à l'annexe II et comprenant les informations de l'annexe III. Par cette notification, il est nécessaire d'assurer l'évaluation des potentiels risques pour la santé humaine et l'environnement et la mise en place de procédures appropriées pour limiter la survenue de ceux-ci.

Outre la procédure de notification de dissémination volontaire, la Directive indique les mentions requises sur l'emballage du produit ou sur un document l'accompagnant afin de fournir une information claire sur la présence d'OGM dans le produit concerné. La traçabilité à toutes les étapes est également un requis de cette Directive selon son Annexe IV.

Puis, la Directive 2009/41/CE a été établie dans le but de définir des règles communes pour l'utilisation confinée de micro-OGM afin de protéger la santé humaine et l'environnement. Nous entendons par utilisation confinée « *toute opération dans laquelle des micro-organismes sont génétiquement modifiés ou dans laquelle des MGM sont cultivés, stockés, transportés, détruits, éliminés ou utilisés de toute autre manière et pour laquelle des mesures de confinement spécifiques sont prises pour limiter le contact de ces micro-organismes avec l'ensemble de la population et l'environnement ainsi que pour assurer à ces derniers un niveau élevé de sécurité* » (16). La directive citée ci-dessus définit quatre classes d'utilisation confinée dépendant du niveau de risque pour la santé humaine et l'environnement : classes 1, 2, 3 et 4, la classe 1 étant celle présentant un risque nul ou négligeable. A noter que chaque classe est associée à un niveau de confinement pour les différentes opérations réalisées. Ce classement se fait par le biais d'une évaluation selon les critères définis à l'annexe III de ladite Directive. L'évaluation de cette classe de confinement doit être fournie à l'autorité compétente pour juger de son utilisation dans une installation, notamment au regard des procédures de précaution de manipulation et de confinement de l'OGM.

Ces directives ont été adaptées dans chaque EM à la suite de leur publication. Nous allons donc détailler l'application de cette réglementation en France.

c. La réglementation française

En 2021, le Décret n° 2021-1905 du 30 décembre 2021 pris en application de l'ordonnance n° 2021-1325 du 13 octobre 2021, est venu simplifier les démarches concernant les médicaments composés en tout ou partie d'OGM. Ainsi, depuis le 1^{er} juin 2022, l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) remplace le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) et centralise les demandes d'utilisations confinées et de dissémination volontaire de ces médicaments dont font partie les TG.

Les démarches relatives à l'utilisation de médicaments composés en tout ou partie d'OGM sont décrites sur le site internet de l'ANSM(17).

Des éléments présents sur le site de l'ANSM, nous comprenons que le cadre de l'utilisation confinée sera applicable aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH) pour lesquelles une déclaration contenant un dossier technique et la liste des sites investigateurs devront être fournis par le promoteur. L'ANSM pourra, si nécessaire, solliciter l'avis du comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM (CEUCO) placé auprès du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI).

Sur le site internet de l'ANSM, il est également indiqué que l'utilisation des TG dans le cadre d'accès précoce ou compassionnel (voir partie III) répondra à la réglementation relative à la dissémination volontaire, selon laquelle une demande d'autorisation doit être envoyée à l'ANSM par l'intermédiaire d'un dossier technique. L'ANSM pourra saisir, pour avis, le groupe de travail « Évaluation des risques environnementaux des médicaments contenant des OGM » (MED-OGM), rattaché au comité d'experts spécialisé « Biotechnologies » de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Le contenu du dossier technique à déposer pour déclaration ou demande d'autorisation auprès de l'ANSM, et permettant une évaluation des risques de l'utilisation pour la santé humaine et l'environnement, est défini par l'Arrêté du 25 janvier 2022 publié au Journal Officiel de la République Française (JORF) du 30 janvier 2022, relatif au dossier technique demandé pour les utilisations confinées d'OGM, et doit contenir les informations suivantes :

- Les informations générales et administratives sur l'EC, si applicable ;
- Des précisions concernant les conditions de transport et de stockage, les mesures de réduction du risque, l'administration du produit, les précautions d'utilisation et de manipulation et l'élimination des déchets ;
- Des informations sur les sites investigateurs tels que les plans et les équipements nécessaires à la manipulation ou préparation des produits. Dans le cadre d'une RIPH, une demande doit être envoyée par site investigateur

Les dépôts de ces dossiers se font donc conjointement par le promoteur / demandeur et le site d'investigation / hôpital, sur la plateforme « Démarches simplifiées » afin de rassembler l'ensemble de ces éléments de dépôt.

La demande d'autorisation doit être accompagnée du formulaire de synthèse de la notification concernant la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement à d'autres fins que leur mise sur le marché (SNIF), si applicable.

Précédemment, dans le cadre de médicaments composés en tout ou partie d'OGM, un comité d'experts (HCB) nommé auprès du MESRI avait en charge l'évaluation de ces déclarations et demandes d'autorisation, multipliant les autorités référentes et prolongeant les démarches administratives des demandeurs. Bien que la réglementation de 2021 place l'ANSM en tant qu'autorité compétente, des complexités demeurent notamment dans le cadre d'EC multicentriques réalisées dans plusieurs EM. Ainsi, certains d'entre eux ont mis à disposition différents formulaires harmonisés pour les produits faisant déjà l'objet d'une AMM, ou dans les autres cas en fonction du type de vecteur utilisé. Ces formulaires peuvent être utilisés en France. Toutefois, l'expérience montre que la procédure de mise en conformité avec les Directives 2001/18/CE et 2009/41/CE est complexe et peut prendre un temps considérable.

Chaque EM a sa propre procédure nationale associée à des exigences nationales et implique une ou plusieurs autorités compétentes, ce qui multiplie le nombre de demandes différentes à déposer, parfois même par site d'investigation comme en France. Les EM ne s'accordent pas non plus sur l'application des Directives 2001/18/CE et 2009/41/CE dans le cas des RIPH, ce qui peut amener à considérer l'EC comme une dissémination volontaire dans certains EM et comme une utilisation confinée dans d'autres EM.(18)

d. Les perspectives d'évolution et d'harmonisation de la réglementation européenne

L'action conjointe sur les MTI lancée en octobre 2017 par l'EMA et la CE a ouvert le dialogue entre les autorités de santé nationales et a abouti à différentes actions d'harmonisation et de clarifications dont les formulaires cités ci-dessus mais également des recommandations et un répertoire des requis réglementaires nationaux.

Toutefois, selon l'*Alliance for Regenerative Medicine*, l'*European Federation of Pharmaceutical industries and Associations (EFPIA)* et *EuropaBio*, cette complexité de mise en place des EC de médicaments de TG en Europe présente un frein à l'innovation.(19) Afin de rendre l'Europe plus attractive pour les développements cliniques des TG et accélérer l'accès des thérapies aux patients, les trois organisations ont appelé l'Europe à implémenter un schéma d'exemption pour les EC des MTI.

D'une part, le groupe de conseillers scientifiques en chef des mécanismes de conseils scientifiques (Scientific Advice Mechanism, SAM) de la CE a déclaré que la Directive 2001/18/CE devait être mise à jour pour prendre en compte l'avancée scientifique dans le domaine et notamment les OGM obtenus à partir de mécanisme de mutagenèse comme les récentes techniques d'édition du génome. Cette déclaration faisait suite à la décision de la Cour de Justice de l'UE du 25 Juillet 2018 considérant ces organismes comme éligibles à la réglementation OGM. (15)

D'autre part, le règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain entrée en vigueur au 31 janvier 2022 n'a pas encore adressé les requis réglementaires OGM des EC de TG.

Ainsi, dans la proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et établissant des règles régissant l'Agence européenne des médicaments, la Commission Européenne a proposé de définir une procédure d'autorisation spécifique évaluée de façon centralisée par des experts issus des autorités compétentes nationales. (20)

4. Les maladies rares

Nous indiquions en introduction que, dès la fin du XXème siècle, les scientifiques ont manifesté un intérêt certain dans la recherche des traitements des MR par la TG. Dans cette partie, nous définirons les MR (a), puis aborderons les aspects réglementaires

(b) et enfin présenterons certaines mesures européennes incitant la recherche dans ce domaine (c). A la fin de cette partie, nous apporterons des éléments d'information quant à l'évolution possible de la réglementation européenne (d).

a. La définition

Une maladie rare (MR) est par définition une maladie qui atteint un nombre restreint de personnes. Selon le site internet Orphanet, en Europe, le seuil de définition admis est d'une personne sur deux mille mais une MR peut voir sa prévalence varier dans les différentes régions du monde. (21) Elles sont graves, souvent chroniques et affectent la qualité de vie des personnes malades. Ces pathologies peuvent développer des phénotypes visibles dès la naissance ou se déclarer à un âge plus avancé.

Il existe aujourd'hui environ sept mille MR identifiées. Quelques trois cent cinquante millions de personnes dans le monde, dont trois millions en France, sont touchés par une MR.

Selon le Ministère français de la Santé, 80% de ces maladies ont une origine génétique. Certaines MR sont causées par une seule mutation génétique et pourraient donc être traitées par des TG, en introduisant dans l'organisme une copie fonctionnelle du gène défectueux ou en réparant un gène existant. Ainsi les TG pourraient induire une fonction cellulaire normale chez le patient et empêcher les symptômes de la maladie de se déclarer.

Nous parlons de maladie orpheline pour caractériser une MR ne bénéficiant pas de traitement efficace. Selon l'AFM-Téléthon, 95% des maladies rares sont sans traitement. Bien que les TG représentent une option thérapeutique intéressante pour ces maladies génétiques rares, il s'agit d'un domaine encore en évolution et certains défis, que nous détaillerons au fur et à mesure de ce travail, demeurent.

Afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de MR, les autorités de santé en Europe ont mis en place de nombreuses initiatives afin d'encourager la recherche et l'innovation dans ce domaine, d'une part par la mise en place de la désignation orpheline et d'autre part par l'ajout de mesures de protection spécifiques au médicament.

b. La désignation orpheline

On estime que près de trente-six millions de personnes vivent en UE avec une MR. Les médicaments qui sont développés ou indiqués pour le traitement de MR sont appelés médicaments orphelins en Europe et sont reconnus par une désignation orpheline attribuée par l'EMA.

Selon le Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 1999, également nommé « Règlement des médicaments orphelins » (RMO) :

« 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. »

La procédure de désignation orpheline est coordonnée par le Comité des médicaments orphelins (*Committee of Orphan Medicinal Products, COMP*) et dure 90 jours selon un calendrier prédéfini par l'EMA. Il est recommandé au demandeur d'organiser une réunion de pré-dépôt, deux mois avant la date prévue de dépôt du dossier, afin d'obtenir des conseils quant à la qualité des données à soumettre à l'Agence pour cette procédure.(22)

Une demande doit être déposée par indication orpheline. Si un produit fait l'objet de plusieurs potentielles indications orphelines, plusieurs dossiers doivent être déposés pour le même produit.

L'EMA encourage des dépôts parallèles de désignation orpheline aux Agences en Europe, aux Etats-Unis et au Japon avec qui elle a des accords spécifiques.

A l'issue de la procédure, le COMP adoptera une opinion positive ou négative sur la désignation orpheline pour le médicament. En cas d'opinion négative, le demandeur a la possibilité de retirer son dossier avant la fin de la procédure. L'opinion finale du COMP est envoyée à la Commission Européenne (CE) qui rendra son avis sous 30 jours. Les désignations orphelines sont disponibles sur le site de l'EMA après avis de la CE.

Il est important de noter que cette désignation orpheline devra être maintenue et redémontrée au moment du dépôt d'AMM du produit.

Avant la mise en place, en 2016, du RMO cité ci-dessus, très peu de mesures étaient prises au niveau national ou communautaire pour stimuler le développement des médicaments orphelins. Il a donc été décidé de prendre de telles mesures au niveau communautaire afin de pouvoir tirer parti du marché le plus vaste possible, d'éviter la mise en place de mesures diverses et variées par les EM, qui risqueraient d'entraîner des distorsions de concurrence et de créer des obstacles aux échanges intracommunautaires.

Ainsi, l'obtention de la désignation orpheline permet au demandeur de bénéficier de mesures spécifiques telles que des déductions de redevances pour certaines procédures, une assistance au protocole et la possibilité d'obtenir une AMM conditionnelle, que nous développerons par la suite dans ce travail.

c. La protection du médicament orphelin

Les médicaments sont généralement protégés par un brevet ou plusieurs brevets pour une période de 20 ans à compter du dépôt dudit brevet puis par le Certificat de Protection Complémentaire (CPP) pour une durée allant jusqu'à 5 ans après l'expiration du brevet. Ces dispositifs protègent notamment de l'arrivée des génériques ou des biosimilaires.

Toutefois, certaines maladies sont si peu fréquentes que le coût du développement et de la mise sur le marché d'un médicament destiné à les diagnostiquer, les prévenir ou les traiter ne pourrait pas être amorti par ses ventes attendues. C'est pourquoi, les régulateurs ont instauré une exclusivité de marché de 10 ans qui peut être octroyée pour une indication définie d'un médicament ayant une désignation orpheline au moment de l'octroi de son AMM. Au cours de ces 10 années, aucun autre titulaire ne pourra mettre sur le marché de l'UE un produit similaire ayant une indication similaire.

Cette exclusivité de marché peut être étendue de 2 ans dans le cas où un développement pédiatrique du produit, dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique, est complété et reflété dans les informations du médicament (Résumé des caractéristiques du produit).

La durée de l'exclusivité de marché peut également être réduite à 6 ans dans le cas où un EM de l'UE considère qu'au moins un des critères de la désignation orpheline n'est plus respecté. La CE adoptera la décision finale sur la base de la revue du COMP.

L'EMA a publié un rapport sur les médicaments orphelins couvrant la période 2000 à 2023 dans lequel nous pouvons constater que, depuis la mise en place de la réglementation, 4393 dossiers de demandes ont été déposés pour lesquels 2871 décisions de désignation orpheline de la CE ont été émises. (23)

Dans ce rapport, il est également intéressant de voir que, depuis 2021, le nombre de MTI ayant fait l'objet de désignation orpheline a augmenté. En effet, en 2021 et 2022, ces MTI représentaient 12% des demandes alors qu'en 2023 il s'agissait de 22% des dossiers, soit plus d'un cinquième.

La Figure 2, ci-dessous, issue de ce même rapport de l'EMA, illustre le nombre d'AMM de médicaments faisant l'objet d'une désignation orpheline, par domaine thérapeutique classée selon le système MedDRA. Nous remarquons que le domaine des maladies congénitales, familiales et génétiques représente la plus grande part des AMM octroyées et que les TG représentent 15 AMM.

ORPHAN MEDICINAL PRODUCT DESIGNATION Authorisations by type of product

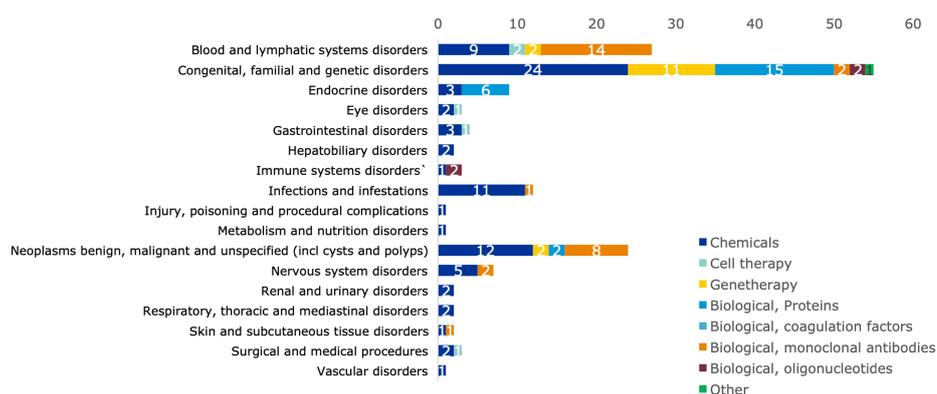


Figure 2. Autorisations d'AMM de médicaments orphelins par type de produit et par domaine thérapeutique (Système MedDRA). (23)

Ce bilan montre un intérêt des industriels et des petites entreprises à développer des médicaments orphelins, notamment dans des TG, probablement grâce aux mesures incitatives mises en place.

d. Les perspectives d'évolution de la réglementation des médicaments orphelins

Le RMO a été créé et implémenté de façon à encourager le développement des traitements des MR. Il a ainsi permis :

- La création de la désignation orpheline.
- La diminution des frais associés aux procédures réglementaires.
- L'instauration d'un environnement propice au développement de ces médicaments en allégeant certains requis pour les EC (voir partie II).
- L'évaluation centralisée des dossiers de demande d'AMM de ces traitements, exemptant ou allégeant certains requis standard.
- L'octroi d'une exclusivité de marché européenne de 10 ans.

Selon une évaluation réalisée par la CE sur le RMO et le Règlement pédiatrique, les mesures ci-dessus listées n'ont pas réussi à inciter le développement dans des domaines où le besoin médical est le moins couvert. Bien que des produits aient été développés, ces derniers se sont concentrés dans des aires thérapeutiques financièrement profitables et dans lesquelles plusieurs traitements sont désormais disponibles. L'objectif d'assurer une qualité, une efficacité et une sécurité des produits dans les MR a été atteint. Mais, le ROM n'a pas suffisamment contribué à assurer un accès égal aux patients à travers l'UE. De plus, le prix conséquent de ces traitements a mis aux défis les systèmes de santé actuels.(24)

Par conséquent, la CE a émis des suggestions dans sa proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil établissant des procédures de l'Union pour

l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et établissant des règles régissant l'Agence européenne des médicaments.

Il serait ainsi prévu une modulation de l'exclusivité de marché de 10, 9 ou 5 ans dépendant du type de médicament orphelin (besoin médical non satisfait important, nouvelle substance active ou une demande basée sur un usage bien établi). Une année supplémentaire d'exclusivité pourrait être attribuée en contrepartie d'une mise sur le marché du produit dans l'ensemble des EM pour les deux premiers types de médicament orphelin et également de deux nouvelles indications thérapeutiques du produit. Ces évolutions viseraient d'une part à assurer une entrée plus rapide des génériques et biosimilaires sur le marché et un accès plus abordable des produits, d'autre part à inciter les titulaires d'AMM à mettre leur produit sur le marché dans tous les EM.

Il serait également prévu par la proposition de Règlement un transfert de la responsabilité de la désignation orpheline de la CE à l'EMA dans une optique des réductions des délais de procédures. Cette désignation ne serait valable que pour une période de 7 ans.(20)

Bien que des améliorations notables dans le domaine des MR ont pu être observées, le RMO n'a pas rempli l'ensemble des objectifs attendus. Des évolutions de la réglementation sont donc attendues dans les prochaines années.

Cette première partie nous a permis de définir les concepts de base de la TG et des MR. La connaissance du génome et l'avènement du génie-génétique aura permis d'améliorer la connaissance et de montrer l'importance des gènes dans les maladies génétiques rares d'une part et, d'autre part, de faire émerger l'idée de traiter certaines pathologies par des TG. Puis, nous avons pu remarquer que, depuis plusieurs années, les législateurs ont développé des réglementations adaptées spécifiquement aux MTI et à ces pathologies de niche, bien que les caractères rares de ces maladies et la complexité de ces produits entraînent parfois des difficultés à se conformer aux requis nécessaires. En effet, les TG doivent respecter la réglementation relative aux MTI mais également d'autres réglementations spécifiques telle que la réglementation OGM. Enfin, les politiques de santé montrent une certaine volonté d'harmonisation au niveau européen et une ambition d'encourager le développement de traitements indiqués pour des MR. Des évolutions réglementaires sont attendues dans les prochaines années, et profilent des changements majeurs pour les demandeurs d'AMM. Dans la partie suivante, nous aborderons les aspects relatifs au développement et à la mise sur le marché des TG dans les MR.

Le développement et la mise sur le marché des thérapies géniques dans les maladies rares

L'octroi d'AMM pour des TG par les autorités de santé se base sur l'évaluation favorable d'une balance bénéfice / risque en s'appuyant sur des données qualité ainsi que des informations issues des essais pré-cliniques et cliniques.

Dans cette partie, nous mettrons en évidence les spécificités et les problématiques actuelles de la fabrication d'une thérapie génique (1), puis du développement pré-clinique (2) et clinique (3) du médicament. Enfin, nous présenterons les aspects réglementaires du développement et de la mise sur le marché des produits de TG (4).

1. La fabrication du produit de thérapie génique

Les autorités européennes et internationales ont édité plusieurs recommandations spécifiques aux produits de TG dans le but de soutenir les laboratoires dans la production et la collecte des données adéquates et nécessaires à une demande d'AMM. Dans cette première partie, nous commencerons par définir les requis qualité réglementaires des TG (a) puis nous montrerons l'importance du choix du vecteur pour la production et l'utilisation du médicament (b), expliquerons les particularités réglementaires additionnelles des TG *ex vivo* (c) et enfin, aborderons l'approche récente du système CRISPR-Cas9 pour leur fabrication (d).

a. Les généralités

La fabrication d'une TG peut être résumée par les grandes étapes suivantes (25):

- Séparation des composants du vecteur choisi (voir partie A – Figure 3)
- Fabrication du vecteur recombiné contenant le gène d'intérêt (transgène) dans une cellule « productrice » (voir partie B – Figure 3)
- Purification, caractérisation et extraction des vecteurs recombinés
- Insertion des vecteurs recombinés dans une cellule qui sera génétiquement modifiée, si applicable (TG *ex vivo*)
- Production du produit fini, adapté au mode d'administration

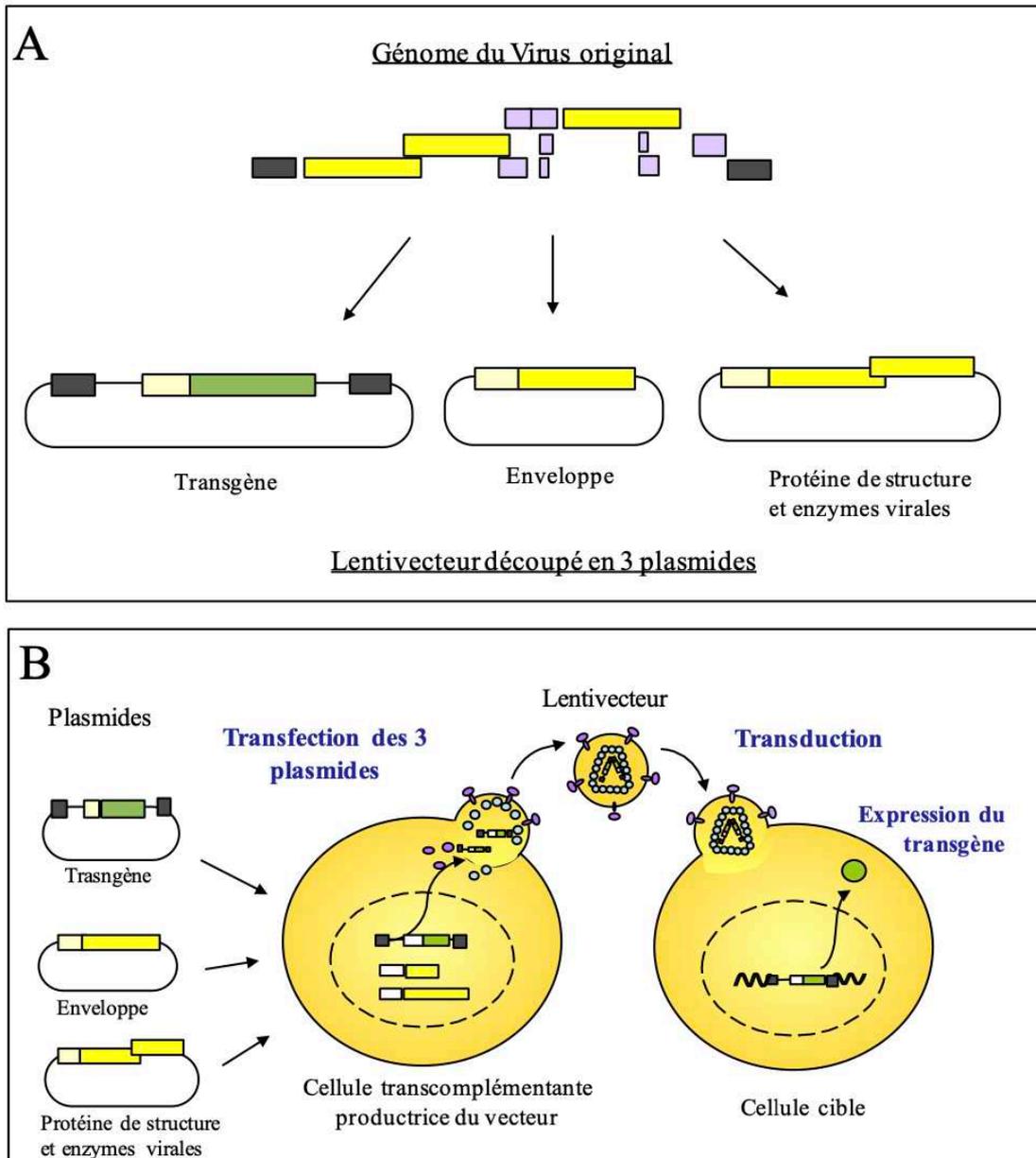


Figure 3. Schématisation de la production d'un vecteur viral (Lentivirus)(26)

La production des TG doit respecter les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des MTI. Le procédé est parfois complexe et peut faire intervenir plusieurs intermédiaires. Il faut être capable d'assurer une traçabilité complète des substances, cellules et cultures permettant la production du candidat médicament. Cela oblige le fabricant à investir dans des systèmes de traçabilité adaptés et des procédures claires.

La fabrication nécessite des locaux adaptés et autorisés au stockage et à la fabrication de ces produits. Le personnel doit également être qualifié et formé à ces manipulations. Ces prérequis seront notamment dépendant du niveau de confinement OGM nécessaire à la fabrication d'une TG.

Par ailleurs, les BPF des MTI instaurent le concept d'approche basée sur le risque (ABR) afin d'assurer une qualité en fonction des risques spécifiques du produit et des procédés de fabrication, notamment en mettant en place les mesures de contrôle / de réduction de ces risques. Cette flexibilité est acceptée au regard du degré de variabilité du produit fini lié aux substances biologiques utilisées, aux manipulations complexes de fabrication et à la contrainte de taille limitée des lots de production. Cette approche est considérée comme adéquate pour ces thérapies car elles sont souvent développées à un niveau académique où les systèmes qualité diffèrent de ceux habituellement requis pour la conception de médicaments conventionnels d'une part ; et d'autre part, l'innovation scientifique dans ce domaine est rapide et peut impacter les procédés de production au cours du développement ou de la vie du produit. (27)

En complément du suivi des BPF, les développeurs de TG devront aussi mettre au point un procédé de fabrication de la substance active et du produit fini en accord avec les recommandations qualité des produits biotechnologiques (chapitre Q5) émises par le Conseil International des requis techniques des produits pharmaceutiques à usage humain (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH*). Ces recommandations sont alignées sur les données requises de qualité lors d'une demande d'AMM auprès de l'EMA. Ainsi, pour démontrer une qualité suffisante du produit auprès des autorités de santé, il sera nécessaire de :

- Mettre en place un procédé défini de fabrication de la substance active et du produit fini.
- Démontrer de façon extensive l'intégrité et l'identité de chaque substance, excipient et matériel utilisés pour la fabrication du produit, le cas échéant les caractéristiques biologiques, immunologiques et physicochimiques des virus, vecteurs, plasmides et cellules utilisés. Dans le cas de vecteurs viraux recombinés non réplicatifs, une évaluation du potentiel de réplication devra être réalisée.
- Décrire le contenu attendu du produit fini, par exemple le nombre de particules pour les vecteurs viraux.
- Définir les limites maximales acceptables des impuretés prédéfinies, liées au produit ou au procédé de fabrication, si applicable.
- Appliquer une ABR telle que définie dans les recommandations européennes pour déterminer une limite acceptable de présence d'agents non désirables associée à une évaluation de leur impact sur la sécurité du patient.
- Établir un protocole de stabilité qui justifiera l'emballage du produit, sa demi-vie ainsi que les conditions de stockage et de transport.
- Mettre en place un test d'activité biologique (TAB) permettant de mesurer le ratio dose/réponse du produit. Celui-ci doit refléter le mode d'action physiologique et les effets pharmacologiques de la TG ainsi que l'efficacité de transfert du gène ou son activité directe. Il est recommandé de réaliser ce test *in vitro* selon le principe des 3R (Remplacement, Réduction, Raffinement), dans un souci de protection animale. Nous l'aborderons plus en détails en partie II.2.

L'ensemble de ces éléments seront contrôlés à des points définis du procédé de fabrication, et des limites maximales ou minimales acceptables devront être définies pour évaluer la possibilité de libérer le produit à la fin des étapes de fabrication.(28)

Les prérequis et recommandations évoqués ci-dessus ont pour objectif d'assurer la qualité et la sécurité des TG. Considérant leur caractère unique et complexe, les fabricants doivent faire des investissements financiers et humains conséquents afin de mettre en place des structures spécialisées à ces thérapies parfois individualisées. Ce préambule nous permet d'appréhender les nombreux défis à relever dans la conception des produits de TG. Nous allons nous intéresser à présent au choix du vecteur de la TG.

b. Le choix du vecteur

Nous avons défini en première partie le concept de TG. Celui-ci est basé sur l'utilisation d'un vecteur comme moyen de transport d'un gène d'intérêt qui sera intégré dans une cellule cible du corps humain pour y exercer sa fonction thérapeutique. Le vecteur est donc un élément très important de la composition du produit. Les scientifiques se sont basés sur des structures existantes et les ont modifiées pour les rendre plus sûres et contrôlables lors de leur utilisation.

L'une des premières difficultés dans le développement d'un médicament de TG est le choix du vecteur visant à faire pénétrer le gène d'intérêt dans le noyau de la cellule cible du patient. Le choix du vecteur dépendra notamment de la taille de la séquence du gène à transférer et de la cellule cible. Les caractéristiques recherchées pour ces vecteurs sont :

- la possibilité d'intégrer de grands fragments d'ADN,
- la spécificité pour le tissu ou la cellule cible afin d'éviter les réactions indésirables dites « hors cible »,
- l'assurance d'atteindre la cible voulue incluant un passage cytoplasmique et nucléaire ou mitochondrial,
- la capacité à induire une faible immunogénicité chez le patient,
- la capacité d'un maintien stable dans le temps de l'expression du gène d'intérêt,
- la facilité de production à grande échelle,
- l'impact faible voir négligeable sur la santé humaine et l'environnement.

Il existe deux grands types de vecteurs : les vecteurs viraux et les vecteurs non viraux. Le tableau 1 ci-dessous présente les différentes caractéristiques des principales catégories de vecteurs utilisés en TG.

Tableau 1. Propriétés des différents types de vecteurs utilisés en TG (29,30)

	Rétrovirus	Lentivirus	Virus adéno-associés	Adénovirus	Vecteurs non viraux
Description	Virus à ARN utilisant un ADN intermédiaire pour la réplication	Structure sphérique avec un brin unique d'ARN	Virus à ADN sans enveloppe	Virus non enveloppé avec un ADN double brin et une nucléocapside icosaédrique.	Structure bactérienne ou synthétique composée de lipides, polymères organiques, complexes métalliques, plasmides, peptiques, etc.
Capacité d'empaquetage (kilo base, kb)	10.0	8.0	4.5	48	Illimité
Facilité de production	Médium	Médium	Difficile	Médium	Très difficile
Intégration dans le génome de l'hôte	Oui	Oui	Rarement	Non	Rarement
Tropisme tissulaire / cellulaire	Cellules prolifératives	Large spectre	Large spectre	Large spectre	Large spectre
Expression du transgène dans le temps	Long terme	Long terme dans les cellules prolifératives	Long terme dans les cellules prolifératives	Transitoire	Généralement transitoire
Pouvoir mutagène	Oui	Oui	Aucun	Non	Non
Pouvoir d'induction d'une réponse immunitaire	Faible	Faible	Relativement faible	Élevé	Faible
Avantages	Adapté aux TG <i>ex vivo</i>	Adapté aux TG <i>ex vivo</i> , transfert du gène au cellules filles issues de la division cellulaire	Caractéristiques biologiques favorables en TG, stable, efficace, facilement évolutif, non immunogénique, non pathogénique, taux de transduction génétique élevé	Purification simple, stabilité génétique, grande capacité de chargement de transgènes et transduction efficace dans divers tissus	Non virulent, grande capacité de chargement de transgène, peu coûteux
Désavantages	Faible concentration de vecteurs, inefficacité de transfection <i>in vitro</i> , instabilité des particules, transduction possible que dans les cellules prolifératives, possible induction de cancer	Possible mutation génétique non ciblée, risque d'oncogenèse des cellules prolifératives ou non	Cher, complexe à produire, capacité de conditionnement limitée	Induisent une inflammation immunitaire importante	Faible efficacité de transduction

Abordons tout d'abord **les vecteurs viraux** et distinguons les quatre principales catégories les plus couramment utilisées en TG : les rétrovirus, les lentivirus, les adénovirus, et les virus adéno-associés (AAV).

Les *rétrovirus* et *lentivirus* sont intégratifs, c'est-à-dire qu'ils intègrent la séquence du gène d'intérêt dans le génome de la cellule cible. Lorsqu'ils ciblent des cellules en division, le gène se transmet dans les cellules de façon pérenne. Des dérivés du virus de la leucémie murine (rétrovirus) et les lentivirus dérivés du virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) sont ceux qui intéressent particulièrement les chercheurs, les deuxièmes ayant la capacité à pénétrer dans des cellules qui ne se divisent pas (neurones et cellules hépatiques par exemple), contrairement aux premiers. Cependant, le caractère intégratif de ces virus peut entraîner certains risques car des mutagénèses insertionnelles peuvent survenir. Ainsi, les rétrovirus, tout comme les lentivirus, peuvent être associés à la survenue de cancer. Cependant, ce risque est plus contrôlable pour les lentivirus recombinés. (29) Les rétrovirus ont montré leur utilisation potentielle dans les cellules souches hématopoïétiques ou les lymphocytes du sang périphérique. Yescarta®, Strimvelis®, et Tecartus® sont des TG approuvées utilisant des rétrovirus recombinés comme vecteur. Les lentivirus ont, quant à eux, montré un potentiel clinique pour leur transduction dans les lymphocytes T. Kymriah®, Abecma®, Skyzona®, Carvykti® et Zynteglo® sont des TG qui utilisent des lentivirus recombinés. (30)

Les *adénovirus* non intégratifs double brin d'ADN ont la capacité de transporter une plus grande quantité d'ADN et peuvent s'intégrer dans des cellules qui n'entrent pas en division. Ils ne s'intègrent pas au génome de la cellule hôte, ne permettant qu'une expression transitoire du gène. Une répétition du traitement serait alors nécessaire pour assurer une efficacité à long terme. Cependant, ces vecteurs entraînent une forte réaction du système immunitaire compromettant le renouvellement de la thérapeutique. De plus, ils peuvent déclencher des effets indésirables graves si la séquence génomique s'intègre à des séquences pro-oncogènes ou en cas de non-spécificité pour la cible. Ces types d'effets sont survenus lors de précédents essais cliniques de thérapie génique, ce qui a amené les scientifiques à modifier les vecteurs viraux utilisés pour les rendre plus sûrs et efficaces. (29)

Les *AAV* sont des virus à simple brin d'ADN qui ne peuvent transporter que de petites quantités de matériel génétique. Ils intègrent des cellules même en dehors des phases de mitoses, sont peu inflammatoires et plus sécuritaires que les précédents. Il en existe plusieurs sérotypes qui ont chacun leur tropisme préférentiel (voir Tableau 2, ci-dessous). Cependant, l'utilisation de ces vecteurs peut se confronter à des problèmes d'immunogénicité. En effet, les Hommes sont régulièrement exposés aux AAV au cours de leur vie et développent ainsi des anticorps neutralisant envers ces AAV. Les patients ayant une immunité préexistante contre les AAV auront une réponse diminuée au traitement et sont pour l'instant exclus des essais cliniques. Cela complexifie également le potentiel renouvellement des traitements. Des chercheurs travaillent donc sur la diminution de la réponse immunitaire d'un organisme exposé à un AAV. (29) Luxturna® et Zolgesma® sont des TG utilisant les AAV recombinés. (30)

Tableau 2. Présentation des sérotypes d'AAV les plus couramment utilisés pour le transfert de gènes et leurs tropismes préférentiels respectifs(31)

Sérotipe AAV	AAV1	AAV2	AAV4	AAV5	AAV6	AAV8	AAV9
Tropisme préférentiel	Système Nerveux Central (SNC), muscle squelettique	SNC, rétine	SNC, rétine	Poumon, rétine	Muscle squelettique	Foie, rétine	Cœur, muscle squelettique, SNC, rétine

Comme indiqué dans le Tableau 2 ci-dessus, parmi les sérotypes d'AAV les plus couramment utilisés, certains auront un tropisme préférentiel pour certains organes ou tissus grâce aux éléments présents sur leur capsid. Cela permettra de faire un choix adapté en fonction des cellules cibles du traitement par TG.

Pour assurer une plus grande sécurité d'utilisation, les vecteurs viraux utilisés en TG sont modifiés afin d'y intégrer le transgène et de supprimer leur capacité répliquative. Nous parlons alors de vecteurs viraux recombinés. Bien que les vecteurs viraux recombinés utilisés pour les TG n'ont généralement plus la capacité de se répliquer, la formation potentielle de virus répliquatifs recombinés (VRC) reste possible et doit donc être contrôlée lors des étapes de production. Cela peut se produire à la suite de la contamination par une cellule *wild-type* ou par un virus hybride ou *helper*.(28)

Nous mentionnions précédemment les **vecteurs non viraux** comme deuxième grand type de vecteur potentiel. Leur utilisation a été envisagée car ils présenteraient un profil de sécurité plus favorable que les vecteurs viraux, notamment pour leur utilisation *in vivo*. Ils sont en général plus faciles à fabriquer et à moindre coût. La plupart d'entre eux sont d'origine bactérienne ou synthétique. On retrouve pour la fabrication de ces vecteurs non viraux des lipides, des polymères organiques, des complexes métalliques, des plasmides, des peptides, etc. Depuis plusieurs années, des chercheurs ont pu suivre leur trajet au sein de la cellule en les couplant à des molécules fluorescentes. (29) Ces vecteurs permettant de transporter une grande quantité d'ADN ont montré *in vitro* des résultats prometteurs sur les questions de biocompatibilité, de tolérance et de stabilité. Cependant, leur capacité de transfection pourrait être plus efficace et leur cytotoxicité tout comme leur immunogénicité restent problématiques. Bien qu'ils soient très prometteurs pour le traitement de cancers et de maladies génétiques impliquant le génome nucléaire ou mitochondrial, les vecteurs non viraux nécessitent encore quelques années de recherches avant de pouvoir être pleinement compatibles avec une utilisation *in vivo* dans le cadre de TG. (32)

Le choix du vecteur est crucial pour la production d'une TG car il servira de transporteur au transgène. Les caractéristiques du vecteur doivent donc prendre en compte le tissu ou l'organe cible, le mode d'administration et la taille du gène d'intérêt. La fabrication et le développement de ces vecteurs restent associés à un coût certain car ceux-ci doivent être modifiés afin d'assurer une sécurité d'administration. Des recherches restent en cours afin d'améliorer leur efficacité et de diminuer les réactions

immunitaires liées à leurs injections. Ces vecteurs peuvent être, soit délivrés directement dans l'organe cible (TG *in vivo*), soit injectés dans le corps humain par des cellules modifiées (TG *ex vivo*). La TG *ex vivo* présente également des particularités de fabrication que nous allons détailler ci-après.

c. Le cas particulier de la TG *ex vivo*

La TG *ex vivo* nécessite le prélèvement, le transport, la conservation et la manipulation des cellules d'un donneur. Nous présenterons les aspects spécifiques à ces TG *ex vivo* (i) puis aborderons les textes réglementaires particuliers qui s'appliquent dans leur cas (ii).

*i. Les aspects spécifiques des TG *ex vivo**

L'ensemble des étapes de production, incluant le prélèvement, sera réalisé dans des structures adaptées et agréées, avec du personnel qualifié. Tout d'abord, les cellules doivent être prélevées. La cellule peut provenir d'un donneur humain (thérapie allogénique), parfois du patient lui-même (thérapie autologue), ou d'un donneur animal (thérapie xénogénique). Il est à noter que les TG autologues réduisent le risque de rejet du traitement mais complexifient la production. En effet, cela nécessite une logistique particulière entre les lieux de prélèvement, de fabrication et d'administration des cellules.

Par ailleurs, le prélèvement de cellules chez les malades peut influencer sur la quantité de cellules prélevées pour produire le médicament jusqu'à rendre parfois impossible la fabrication de la TG autologue. La qualité de la matière première ainsi que les conditions de culture des cellules vont avoir un impact sur le produit fini. C'est pourquoi il est important de réduire au maximum la variabilité des conditions de culture et de définir des critères d'acceptabilité des prélèvements. Outre la qualité, la quantité de la matière première est également primordiale pour assurer une quantité suffisante de produit fini. Une variabilité de la matière première est attendue et la validation du procédé de fabrication doit prendre en compte cet aspect afin d'assurer une qualité équivalente des produits finis.

Généralement, les cellules sont mises en culture avant que le vecteur portant le gène d'intérêt n'y soit transféré. Le transfert du matériel génétique dans ces cellules cultivées peut être effectué par le biais de différentes approches : une exposition directe du vecteur viral à la cellule ; des méthodes chimiques impliquant des liposomes par exemple ; ou encore des méthodes physiques faisant intervenir des techniques d'électroporation ou de micro-injection.

Après l'intégration cellulaire du matériel génétique, un procédé de sélection et de purification des cellules doit être mis en place, afin d'assurer une qualité du produit fini, sans impureté. Parfois, des étapes permettant l'expulsion du matériel génétique utilisé pour modifier les cellules peuvent également être appliquées avant d'obtenir le produit fini. Toutes ces méthodes doivent être entièrement contrôlées et décrites dans le procédé de fabrication du médicament. Une attention particulière est demandée par les autorités concernant la survenue de VRC pendant le procédé de fabrication. Toutefois, il est acceptable de ne pas contrôler cet aspect en cours de production à la

condition que l'absence de VRC au niveau du vecteur viral ait été démontrée et que leur formation en cours de fabrication ait été exclue.(33)

Une fois que les cellules sont génétiquement modifiées, elles sont administrées au patient dans des structures adaptées et autorisées, ce que nous détaillerons en partie III de ce travail. Les CAR-T sont des exemples de TG *ex vivo* autologues utilisées notamment en oncologie, tels que Kymriah® et Yescarta®, qui ont été approuvées en Europe. Il s'agit de cellules Lymphocytes T du patient modifiées génétiquement pour potentialiser leur effet à reconnaître et à détruire les cellules tumorales présentes chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Cependant, ces TG sont associées à des risques sévères de toxicité, après administration. Les chercheurs se penchent sur d'autres alternatives, comme les cellules tueuses naturelles (*Natural Killer Cells, NK*). (34)

ii. Les textes réglementaires applicables au TG *ex vivo*

L'utilisation de ces cellules est encadrée par des textes réglementaires européens spécifiques dont la Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil définissant des normes de qualité et de sécurité et établissant les règles générales communautaires sur les dons et l'obtention des tissus et cellules d'origine humaine. La Directive 2007/17/CE de la Commission du 8 février 2006 précise quant à elle certaines exigences techniques concernant ces dons, comme les critères de sélection des donneurs, les examens biologiques requis ou encore les principales étapes de la procédure de dons. Enfin, la Directive 2006/86/CE du 24 Octobre 2006 vient préciser les mesures pratiques de mise en application au sein des EM, des activités de dons en précisant notamment les requis pour le prélèvement, la transformation mais également la traçabilité, la conservation, le stockage et la distribution. Ces réglementations viennent ajouter une complexité supplémentaire au cadre réglementaire des TG et des OGM.

La pandémie de COVID-19 a marqué une prise de conscience générale des politiques de santé et l'Europe a mis en évidence le fait que les Directives sang, tissus et cellules (*blood, tissues, cells, BTC*) n'étaient pas à jour compte tenu des avancées scientifiques et n'assuraient pas une protection adéquate des donneurs et receveurs.(35) Ainsi, afin de renforcer les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine (SoHO) destinées à une application humaine, le Règlement (UE) 2024/1938 du Parlement Européen et du Conseil du 13 juin 2024 concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine et abrogeant les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE a été publié au Journal officiel de l'Union européenne le 17 juillet 2024. Il concerne toutes substances avec ou sans cellules collectées à partir d'un corps humain, à l'exclusion des organes solides, et entrera en vigueur au 07 août 2027. Il est applicable aux produits nécessaires à la fabrication des MTI en développement ou approuvés, et des OGM. Ce texte, directement applicable à l'ensemble des EM, permet une meilleure harmonisation au niveau des pays. En cas d'état d'urgence, le Règlement met en place une procédure rapide d'alerte. En outre, il instaure le principe du don volontaire et gratuit en laissant la liberté aux EM de définir un seuil maximal de remboursement ou de compensation lié aux frais engagés par le donneur.

En outre, le Règlement SoHO élargit le périmètre des activités encadrées à l'enregistrement des donneurs et leurs informations, la collecte, le prélèvement, la transformation, le contrôle qualité, le stockage, la libération, la distribution, l'importation, l'exportation et l'application finale après manipulation ainsi que ses résultats. Les SoHO jouent un rôle important pour les TG car ils constituent une partie de leurs matières premières. La transition des Directives vers le nouveau Règlement sera donc à suivre avec attention. (36)

Par ailleurs, le Règlement facilite les échanges et l'accès des SoHO entre les pays. Il encourage également la coordination entre les EM par l'intermédiaire d'un Comité de coordination des SoHO et d'une plateforme numérique qui veillera à accroître la transparence des informations, à assurer une surveillance des risques de rupture de stock des SoHO et à recueillir les rapports de vigilance des produits. Chaque EM devra désigner une autorité nationale compétente qui sera responsable d'octroyer les autorisations aux établissements et entités réalisant les activités encadrées par le Règlement.(37)

La consultation publique du projet de Règlement a notamment mis en évidence les produits dit « frontières » dont la classification BTC ou MTI est parfois discutable. La classification MTI des produits oblige les titulaires à entamer des étapes conséquentes et nécessaires aux procédures de demande d'AMM. Ainsi, afin d'assurer une classification adéquate en Europe, l'article 13 du Règlement SoHO offre la possibilité aux autorités SoHO nationales, responsables de cette classification, de consulter le Comité de coordination des SoHO, la CE ou toutes autres autorités compétentes dans d'autres domaines, telles que le CAT à l'EMA. Ces consultations sont également prévues dans le projet de nouvelle Règlementation Européenne.(20,38)

Toutefois, la confusion possible entre les différentes réglementations a été mis en exergue, comme par exemple les requis des importateurs de SoHO mentionnés aux articles 42 à 44 du Règlement SoHO, aux regards de BPF des MTI.(39)

La TG *ex vivo* engendre une complexité additionnelle dans la production des TG notamment autologue car celle-ci relève de réglementation et requis supplémentaires afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du don de matière première et de la TG. Une logistique spécifique doit également être mise en place pour ce type de thérapeutique. L'harmonisation attendue au travers de cette Règlementation est notable mais elle nécessite une adaptation certaine des autorités nationales, des fournisseurs de matières premières et des hôpitaux ou centres de transfusion avec lesquelles les entreprises pharmaceutiques peuvent être amenées à travailler.

d. Le système CRISPR-Cas-9

L'évolution dans le domaine des TG est très rapide et permet de mettre en place de nouveaux types de thérapies impliquant une adaptation des procédés de fabrication. Les récentes découvertes ont permis de mettre en lumière le système CRISPR-Cas9 que nous allons détailler ci-dessous.

Jusqu'à présent, la TG permettait essentiellement d'ajouter un gène fonctionnel au génome d'un individu ou de le rendre silencieux afin de corriger la fonction défectueuse. Cependant, depuis une vingtaine d'années, se développe de nouvelles méthodes dont celle des CRISPR-Cas9 permettant de « réparer » l'ADN et d'éditer un

gène normal dans une séquence d'ADN codant pour le gène défectueux. Cette récente technique a fait l'objet d'une première tentative et publication en 2015 par un laboratoire chinois sur des embryons humains non viables. Cette première expérience controversée éthiquement a été réalisée sur la lignée germinale humaine. Mais cette méthode peut également être utilisée sur des cellules somatiques. Cela fait plusieurs années que ce système est testé chez les mammifères. (40) Il a d'ailleurs fait l'objet d'un prix Nobel de Chimie en octobre 2020, octroyé aux Professeurs Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna.(41)

Cette méthode est issue du mécanisme de protection des bactéries *Streptococcus pyogenes* contre les infections virales et repose sur deux éléments, comme indiqué sur la Figure 4 ci-dessous :

- La nucléase Cas9 (*CRISPR-associated protein 9*) qui est souvent appelée « ciseaux moléculaires »,
- L'ARN guide (ARNg) spécifique de la région d'ADN ciblée. (40)

Le complexe CRISPR et son ARNg seront acheminés vers une cellule cible par vectorisation : soit en utilisant des vecteurs viraux, soit des vecteurs non viraux. Ces deux éléments constitutifs peuvent être présents sous forme de plasmide (la protéine Cas9 est alors traduite dans le noyau de la cellule à partir d'un fragment d'ADN puis d'ARNm) ou sous forme de complexes Ribo Nucléo Protéique (RNP). Les complexes RNP présentent l'avantage d'être directement opérationnels dès leur entrée dans la cellule et excluent tout risque d'intégration involontaire d'ADN. De plus, le RNP se dégrade très rapidement, limitant ainsi les activités « hors cible ». Outre les éléments du complexe Cas-9, d'autres matériels génétiques peuvent être acheminés par le vecteur recombiné selon l'action finale souhaitée. Après intégration ou production du complexe CRISPR-Cas9 dans la cellule cible, la protéine Cas9 se fixe et clive la séquence d'ADN reconnue par complémentarité par l'ARNg. Puis, les mécanismes naturels de réparation du génome vont permettre, soit une perte complète et permanente du gène, soit une mutation spécifique et ponctuelle d'un allèle du gène ou encore une augmentation ou diminution de l'expression du gène cible.

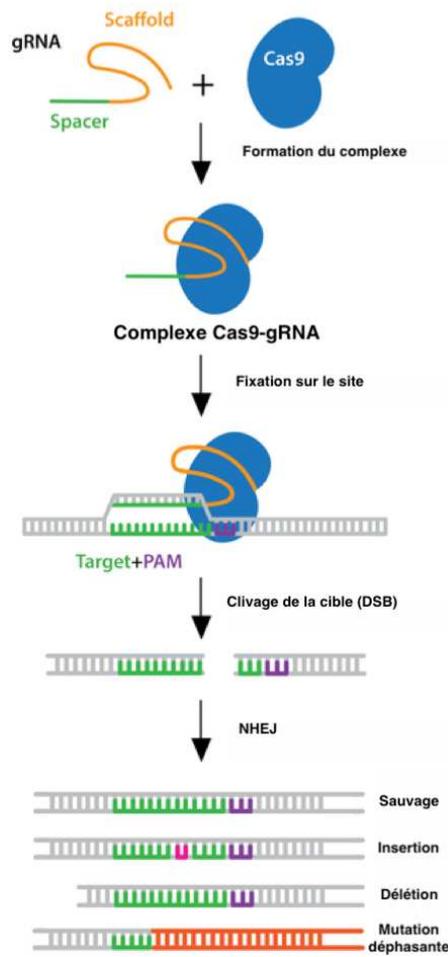


Figure 4. Mécanisme d'action de la protéine Cas-9 (42)

Les premières recherches mettaient en avant le besoin de sécuriser les effets « hors cible ». En effet, une séquence cible de l'ARNg peut avoir une homologie partielle avec d'autres sites dans le génome et l'action de la CRISPR-Cas9 ne se limiterait donc pas au seul gène cible.(43)

Cependant, les progrès de la science ont permis à la première TG utilisant cette méthode, Casvegy® (*exagamglogene autotemcel*) développée par Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited, d'être approuvée par la CE le 09 février 2024 dans le traitement de la β -Thalassémie et de la drépanocytose. Il existe d'autres programmes de recherche sur des maladies comme l'amaurose congénitale de Leber, la dystrophie musculaire de Duchenne, la maladie de Huntington ou encore en oncologie.

Dans son analyse prospective de l'innovation en santé, le LEEM plaçait les CRISPR-Cas9 comme premier vecteur d'innovation. (44) Bien que les premières AMM européennes soient conditionnelles, l'espoir de trouver un traitement pour certaines maladies rares citées ci-dessus renaît de nouveau.

La fabrication d'une TG requiert le respect de nombreuses exigences et peut faire appel à plusieurs réglementations : MTI, OGM, BTC, SoHO, etc. La bonne caractérisation du produit, incluant le choix du vecteur, est une première étape

permettant de sélectionner des candidats médicaments et de définir le design des essais pré-cliniques. Tout en développant les procédés de fabrication du produit conformément aux requis réglementaires, le fabricant doit également s'assurer de la compatibilité pratique et financière du procédé avec une potentielle fabrication à grande échelle. Toutes modifications du procédé de fabrication, y compris de la taille du lot, doit amener le fabricant à effectuer des études de comparabilité selon les recommandations ICH Q5E afin de démontrer que les changements n'ont pas d'impact sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. Ces étapes de fabrication sont onéreuses et nécessitent une connaissance et une grande expertise du domaine des TG. Nous avons vu que les recherches scientifiques permettent, d'une part d'améliorer et de sécuriser la conception et la fabrication des vecteurs et, d'autre part, de prendre en compte de nouvelles méthodes d'approche thérapeutique telles que les CRISPR-Cas9, apportant un nouvel élan d'innovation aux TG.

2. Le développement pré-clinique

La caractérisation du vecteur et des éléments utilisés pendant la fabrication du produit est nécessaire à la mise en place adéquat du développement pré-clinique que nous allons aborder dans cette partie. Nous allons nous intéresser aux généralités du développement pré-clinique des TG dans les MR (a), puis à certains défis spécifiques associés à ces produits, tels que le choix du modèle animal (b) et la démonstration de l'efficacité au travers des tests d'activité (potency assay) (c).

a. Les généralités

La nature et les modalités de ce développement pré-clinique dépendront des caractéristiques de la TG, de la population cible, du mode d'administration envisagé et du schéma posologique présumé. Les études pré-cliniques ont pour objectif d'obtenir des données support à la sécurité du produit et au mode d'administration dans la population envisagée. Ces études permettent également de sélectionner une ou plusieurs doses du médicament à étudier chez l'Homme lors des EC, et d'identifier les potentiels effets indésirables *in vivo* du transgène, des séquences d'acide nucléique recombinant, du vecteur choisi et des excipients utilisés. En effet, les TG peuvent entraîner des problèmes de tolérance particuliers qui obligent à caractériser tous ces effets et à les minimiser au maximum avant l'administration chez l'Homme.

Les recommandations générales indiquées dans les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) ou encore dans la « *Note to applicants for GTMP Marketing authorization in the EU* » n'apportent pas de précision sur le type d'études standards à réaliser avant la première utilisation chez l'Homme. La recommandation *ICH M3* n'est, quant à elle, pas spécifique aux TG. Ainsi, l'EMA s'est efforcée depuis plusieurs années de mettre en place des lignes directrices supplémentaires pour aider les développeurs à répondre aux requis réglementaires (28).

Dans le cadre du développement pré-clinique, le promoteur doit développer des études de :

- Preuve de concept (PdC) prenant en compte des éléments pharmacologiques et pharmacodynamiques (PD), permettant de prouver que la TG atteint le ou les

organe(s) cible(s), que le gène thérapeutique s'y exprime de façon appropriée et que le potentiel effet thérapeutique clinique attendu est observé. La validation de cette étape définit la poursuite du développement. La preuve de concept de ces produits est particulièrement regardée par les autorités de santé car ces TG sont associées aux risques inhérents d'être des « thérapies nouvelles » pour lesquelles nous n'avons pas de recul conséquent. Ce type d'études apportera un aperçu de l'activité biologique qui devra être démontrée par des tests que nous détaillerons en partie c ;

- Pharmacocinétique (PK) afin de définir la biodistribution du produit dans tous les organes et les tissus significatifs. Cela amène à définir la distribution du vecteur au sein de l'organisme, sa persistance, son élimination et des potentiels effets « hors cible ». De plus, sur la base de la nature et des caractéristiques de la TG, il peut être nécessaire de quantifier le vecteur présent dans les tissus et d'étudier la formation potentielle de VRC. Le risque de transmission germinale doit aussi être investigué au cours de ces études. Enfin, il est à noter que les résultats peuvent être utilisés pour l'évaluation du risque environnemental et la libération des déchets organiques dans l'environnement ;
- Toxicité pour l'ensemble des composants de la TG mais également pour la protéine produite et ce à plusieurs doses. L'évaluation long terme est un des aspects critiques de ces études et les développeurs doivent porter une attention particulière au design et à la durée des études pour analyser la durée d'expression du transgène dans l'organisme ;
- Immunogénicité afin de caractériser le risque d'activation inattendue ou exacerbée du système immunitaire ou d'activation croisée par des virus plus communément rencontrés au cours de la vie d'un individu ;
- Reproduction dans le cas où un impact sur les organes reproducteurs ou la fonction reproductrice est anticipé ;
- Oncogénèse et potentiellement tumorigénèse.

Les caractéristiques du vecteur et le procédé de fabrication de la TG influenceront fortement les approches pré-cliniques. En effet, les études peuvent différer si le vecteur est intégratif ou non, ou encore s'il a la capacité de se répliquer, s'il s'agit d'un plasmide, d'un vecteur viral ou d'un vecteur non viral, et enfin s'il s'agit d'une TG *in vivo* ou *ex vivo*. La culture à partir de laquelle est issu le matériel génétique et les différents composants du médicament peuvent également influencer le type et les modalités du développement pré-clinique.

Dans la plupart des cas, les développeurs adopteront une approche « cas par cas » et une approche basée sur le risque car les caractéristiques de ces produits les obligent à adapter les modalités d'études décrites dans les standards de référence, qui ne sont pas nécessairement adaptés aux TG.

b. Le choix d'un modèle expérimental adapté

Les études pré-cliniques présentées dans la partie précédente peuvent se réaliser *in vitro* (une culture cellulaire, des fragments de tissus) ou *in vivo* (un modèle animal). Le choix de ce modèle animal doit être discuté et justifié car il est crucial et doit permettre

d'être le plus représentatif de ce qu'il se passera chez l'Homme, après administration, et être adapté aux caractéristiques de la TG.

Cependant, la sélection d'un modèle expérimental adapté peut être un défi dans le cadre de la recherche du traitement des MR par TG. D'une part, les maladies rares sont des maladies qui peuvent être monogéniques mais également plurifactorielles. D'autre part, les TG sont fabriquées pour agir sur le génome humain. Ainsi, l'effet thérapeutique et les potentielles réactions indésirables pourraient être spécifiques à l'espèce humaine. Nous discuterons dans cette partie du modèle animal (i) et de l'utilisation potentielle de l'innovation TALENs sur ce dernier (ii) ainsi que des futures approches envisagées par l'évolution des connaissances scientifiques (iii).

i. Le modèle animal

Les recommandations émises par l'EMA proposent certaines considérations dont il faut tenir compte pour le choix du modèle animal utilisé dans le développement pré-clinique des TG.

Le mécanisme d'action du vecteur doit être pris en compte, et en premier lieu son possible caractère intégratif ou oncolytique. Ainsi, le modèle choisi pourra être sensible à une infection virale ou satisfaire les besoins de réplication du virus, si applicable. Puis, la distribution du récepteur sur lequel le vecteur se fixera dans un tissu doit être la plus représentative de celle chez l'Homme afin d'observer un degré similaire d'effet. Le tropisme du vecteur pour le tissu cible chez l'animal et l'Homme doit être également similaire et justifié. Ensuite, l'activité des éléments régulateurs de l'expression du transgène et le statut immunitaire de l'animal doivent se rapprocher de ce qu'il pourrait se passer chez l'Homme. Enfin, la présence de séquence génomique homologue à celle du transgène chez l'animal doit être étudiée afin d'anticiper tout effet « hors cible » associé à la mauvaise intégration du transgène.(28)

Les modèles animaux rassemblant au moins les caractéristiques listées ci-dessus peuvent être en nombre limité. Cela complexifie le choix du modèle adapté et rend parfois nécessaire l'utilisation de plusieurs modèles complémentaires.

Par ailleurs, les modèles animaux doivent imiter au mieux la pathologie chez l'Homme. Le modèle pourrait également être immunodéprimé si cela représente une des caractéristiques des patients à traiter. Dans le cas des MR, les connaissances sur ces maladies ont permis de mettre en place certains modèles animaux, comme des modèles *wild-type*, immuno-compromis, *knock-out*, *knock-in*, humanisés, ou transgéniques. Des modèles murins génétiquement modifiés sont parfois utilisés pour ces expérimentations. Toutefois, l'obtention de ces modèles génétiquement modifiés par l'inactivation classique de gènes fait appel à l'utilisation de cellules souches embryonnaires (ES, embryonic stem) et cela reste un processus long et onéreux.(45)

ii. L'utilisation des TALENs

Les évolutions scientifiques ont permis de développer des techniques d'édition du génome par mutation précise. Précédemment, nous avons décrit le concept des CRISPR-Cas9. La technique des TALENs, similaire à des ciseaux moléculaires, est également prometteuse et pourrait permettre la création de nouveaux modèles animaux.

Les TALENs sont des enzymes de restrictions artificielles qui associent deux éléments :

- les TALE (transcription activator-like effector), identifiés chez certains phytopathogènes du genre *Xanthomonas*, et présentant des propriétés de liaison à l'ADN ;
- l'endonucléase FokI (Flavobacterium okeanoicoites endonuclease I) permettant le clivage de l'ADN.

Les gènes codant pour le TALEN sont assemblés et insérés dans une structure mobile capable de transférer du matériel génétique à une cellule, appelée plasmide. Une fois intégré dans cette dernière, l'ADN sera transcrit puis traduit et les TALENs seront donc capables de réaliser une cassure double brin de l'ADN. La Figure 5 ci-dessous illustre les potentiels mécanismes de modifications du génome par les TALENs.

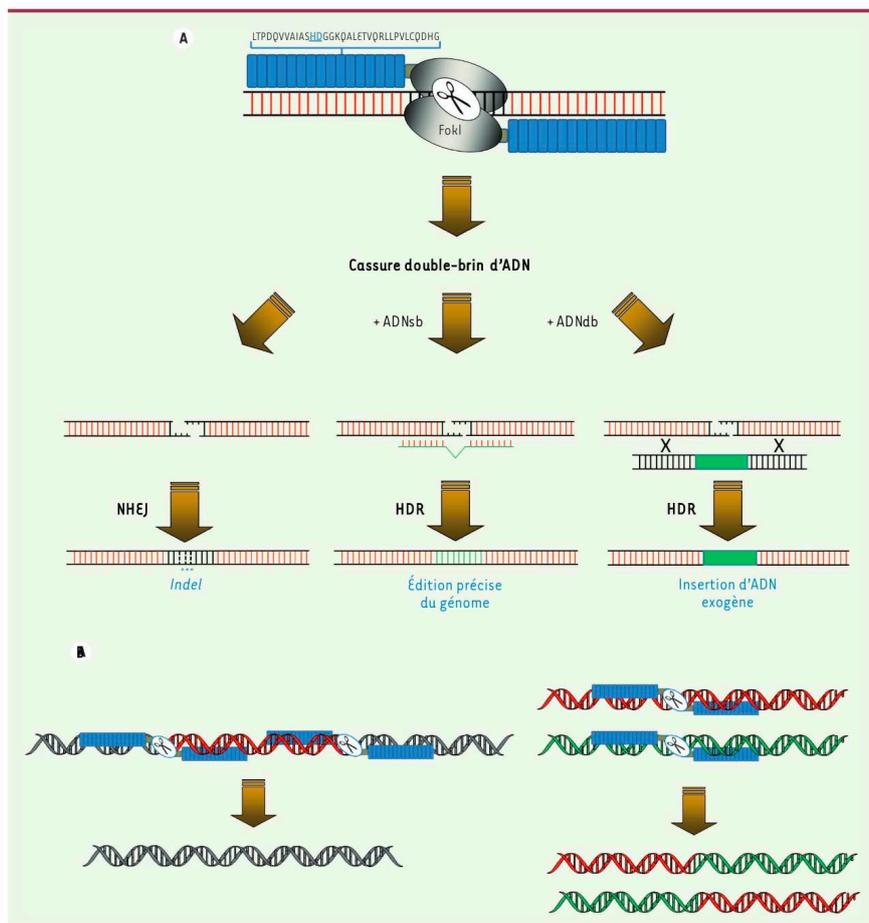


Figure 5. Ingénierie des génomes par les TALENs(45)

Comme indiqué sur la Figure 5 ci-dessus, à la suite de l'action de ciseau moléculaire, la cellule va entreprendre ses mécanismes de réparation de l'ADN, soit par reconnexion des deux extrémités, provoquée par la cassure, soit par la synthèse d'une séquence complémentaire à une séquence d'ADN présente. Cependant, la jonction d'extrémités non homologues peut entraîner des insertions ou délétions de paires de base et donc une modification du génome. L'utilisation d'ADN matrice simple ou

double-brin associé aux TALENs peut permettre l'insertion d'un génome étranger dans une cellule hôte de manière plus précise car celui-ci sera introduit au niveau du site de la cassure, et sera utilisé comme modèle par les mécanismes de réparations intrinsèques.

Plusieurs méthodes d'ingénierie, telles que l'assemblage automatisé de répétition en phase solide, ont été développées pour faciliter et rendre accessible à des coûts relativement faibles la production de ces TALENs.

Les TALENs ouvrent le champ à de nombreuses applications et perspectives thérapeutiques. Ils ont pu être utilisés *in vitro* mais également *in vivo* chez de nombreuses espèces comme la souris, le lapin, la vache et le cochon. Leur possible utilisation chez des espèces différentes entrainera également l'expansion du nombre de modèles animaux pour la recherche médicale.(45)

iii. Les potentielles futures approches

A titre liminaire et après avoir présenté la problématique et les perspectives d'évolutions des modèles animaux, il est nécessaire de rappeler le principe des 3R, inventé par William Russel et Rex Burch en 1959 et faisant référence à trois mots commençant par la lettre R : Remplacer, Réduire, Raffiner. Ces principes, progressivement intégrés dans les recommandations à l'échelle mondiale dont en Europe, encouragent les scientifiques à appréhender l'éthique de leur pratique et la nécessité de faire appel à un modèle animal .(46)

Pour remplacer ou limiter l'utilisation des modèles animaux selon la règle des 3R, les scientifiques peuvent saisir l'opportunité de travailler sur des cellules ou des tissus (*in vitro*) ou encore sur des modèles numériques (*in silico*). Cependant, ces méthodes alternatives restent pour l'instant complémentaires à l'utilisation du modèle animal. En effet, la complexité des MTI défie certains de ces modèles qui ne permettent pas suffisamment d'anticiper les réactions chez l'Homme.(47)

Grâce à de récents développements technologiques, il est possible de générer des cellules souches pluripotentes induites (*induced pluripotent stem cells*, iPSCs). Celles-ci sont fabriquées en laboratoire à partir de cellules somatiques et ont le potentiel de se différencier en n'importe quelle cellule du corps humain. Elles sont considérées comme l'une des avancées majeures de la biotechnologie puisqu'elles permettent de constituer une alternative à l'utilisation de cellules souches embryonnaires humaines, qui restent associées à des considérations éthiques.(48) Cependant, les coûts relatifs à la matière première et les étapes de fabrication des iPSCs restent conséquents.

Une volonté de développer d'autres modèles non animal et mieux adaptés aux critères recherchés pour le développement pré-clinique reste présente comme en témoigne le récent appel à la recherche lancé par la Fondation Maladie Rare.(49)

Nous avons pu voir au travers de cette partie que les modèles expérimentaux utilisés dans le développement pré-clinique de TG dans les MR sont un autre défi auquel les développeurs doivent se confronter, tant d'un point de vue praticité et adaptabilité que financier. Des innovations tentent de réduire l'utilisation des modèles expérimentaux animaux et leurs coûts associés, mais les autorités de santé sont-elles prêtes à accepter une démonstration uniquement sur des modèles expérimentaux de type

iPSCs ? Alternativement, les innovations technologiques de type TALENs sont très prometteuses pour le développement de nouveaux modèles expérimentaux animaux adaptés à la pathologie chez l'Homme et aux caractéristiques des TG.

c. Les tests d'activité biologique (*potency assay*)

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux tests d'activité biologique (TAB), aussi appelés *potency assay*, tout d'abord en décrivant leur principe et leurs intérêts (i), puis en présentant les principaux défis associés à ceux-ci (ii), et enfin en illustrant cette partie par des exemples d'application (iii).

i. Le principe et les intérêts

L'activité biologique est un des attributs critiques de qualité du produit. Les tests d'activité biologique permettent de quantifier cette dernière et doivent refléter le mécanisme d'action (MdA) de la TG. Bien qu'il ne soit pas nécessaire de simuler complètement l'activité du produit dans une situation clinique, le test d'activité biologique doit se baser sur les attributs du produit, liés aux propriétés biologiques de ce dernier et être suffisamment sensible pour qu'un changement détecté pour cet attribut puisse laisser envisager l'impact sur l'activité et la fonction du produit.(50) Selon les recommandations ICH Q6B, ces tests peuvent se faire *in vivo* (chez l'animal) ou *in vitro* (sur des cellules, par des tests biochimiques ou des tests de liaison ligand/récepteur) et ces derniers sont nécessaires afin de libérer le produit dans un délai acceptable pour une utilisation en essais cliniques et dans le cadre de sa commercialisation. Les TAB sont, depuis longtemps, un défi pour les développeurs dans la caractérisation et la mesure quantitative de l'effet de la TG. Ils ont d'ailleurs été l'une des raisons de certains rejets d'AMM aux Etats-Unis (*United States of America, US*) ou en Europe comme Lumevoq®. (51) Selon une publication de Barkholt et al., la moitié des demandes d'AMM en Europe ont dû faire face à des problèmes majeurs, parfois inattendus, des TAB.(52)

Les résultats issus des études de PD, PK et de preuve de concept chez des modèles *in vivo* peuvent donner un aperçu de cette activité biologique. Toutefois, ils ne seront pas suffisants pour atteindre les requis des autorités de santé. Dans le cadre du développement de produits pharmacologiques qui ne sont pas des MTI, les mesures de la liaison protéine/récepteur et de l'effet agoniste ou antagoniste de cette liaison sont généralement les paramètres de mesures recherchés. Les approches *in vivo* ont largement diminuées ces dernières années pour laisser place à des modèles *in vitro*. (50) Cependant, ces approches *in vitro* ne sont pas toujours adaptées. Souvent, le caractère biologique et la variabilité des TG appellent une approche multiple et de nouvelles techniques, non validées, afin d'adresser les requis réglementaires relatifs aux TAB. Dans le cas d'une TG *ex vivo*, la viabilité et le phénotype de la cellule seront des éléments importants mais qui seuls ne permettront pas de prouver l'activité biologique du produit. La détermination des paramètres à contrôler pour refléter l'activité biologique des cellules est reconnue comme l'une des plus complexe dans le domaine des TG. Par ailleurs, l'efficacité de transduction du vecteur viral dans la cellule, le nombre de copies du transgène et son intégration potentielle dans le génome devront également être étudiés, si applicable.(28) Ainsi, il est important que les TAB soient définis tôt dans le développement du produit et développés et qualifiés au fur et

à mesure. En TG, les TAB sont souvent réalisés sur des cellules car les modèles animaux présentent des problématiques de validation et de temps. Cependant, en fonction du MdA du produit, l'utilisation d'un modèle animal ne pourra parfois pas être exclue. (53)

ii. Les principaux défis

Mentionnés dans les règlements Européens (Directive 2001/83/CE) et dans la réglementation américaine (US Federal Regulation 21 CFR), les TAB ont également fait l'objet de nombreuses recommandations écrites dans ces deux régions du monde. Les autorités de santé EU et US ne s'accordent pas nécessairement sur leur requis. Par exemple, l'EMA admet que des tests de substitution puissent être utilisés à condition qu'un test fonctionnel de caractérisation soit disponible et qu'une corrélation entre les deux soit démontrée.(28) La Food and Drug Agency (FDA) requiert, quant à elle, un TAB fonctionnel et quantitatif. (53) La non-harmonisation des requis est un premier point d'attention à avoir pour les développeurs.

Puis, l'activité biologique des TG peut être modifiée par de multiples facteurs, incluant les procédés de fabrication et les compositions du produit fini. De ce fait, un seul TAB peut ne pas être suffisant pour refléter l'activité du produit. Nous appelons cela l'approche matricielle.(54) En tout état de cause, le ou les TAB doivent être validés selon les recommandations ICH lorsqu'ils sont utilisés pour la libération des lots ou comme élément à part entière des tests de stabilité. Lorsqu'un test « sur mesure » doit être validé par le développeur, celui-ci se confronte souvent à des difficultés liées à la variabilité des éléments biologiques utilisés pour la fabrication. Cette validation peut être longue et onéreuse. (53)

De plus, dans le cas des TG *ex vivo* autologue, les cellules prélevées chez le patient sont souvent en nombre limité, ne permettant pas un nombre extensif de tests pour la libération du produit. Par ailleurs, ce type de TG est souvent administré au patient très peu d'heures / jours après sa fabrication. Or, les TAB peuvent nécessiter un temps d'analyse avant que des résultats soient obtenus. Cela peut présenter un point bloquant quant à leur utilisation en tant que paramètre de libération du produit. C'est pourquoi, des tests de substitution peuvent être proposés aux autorités de santé.

A noter qu'il est acceptable pour les développeurs de proposer des TAB relatifs en comparant des échantillons du produit fini à des standards de référence validés. (33) Cependant, l'expérience montre que les analyses de ces résultats peuvent être discutables, et en cas d'introduction d'un nouveau lot de standards de référence, celui-ci devra être revalidé ou faire l'objet d'étude de comparabilité. (53)

Ensuite, dans le cadre de l'utilisation de vecteur AAV, il est reconnu qu'une concentration trop importante d'AAV dans le produit entraîne un phénomène d'agrégation entravant les mesures analytiques.(53)

Nous indiquions plus tôt dans cette partie (c) que les modèles *in vivo* pouvaient être utilisés. Outre les complexités détaillées dans la partie (b), l'utilisation de modèles animaux pour des TAB est limitée par le fait que les effets PD de la molécule peuvent être spécifiques à l'espèce humaine et que ceux-ci ne seraient pas observés dans la même mesure chez d'autres espèces. Des développeurs ont également tenté de contourner ce problème en utilisant des produits homologues au produit en développement, adaptés à l'espèce animale étudiée. Toutefois, ces approches

soulèvent de nombreuses questions des autorités de santé et requièrent des données conséquentes permettant de faire une corrélation entre l'effet observé / attendu avec ces deux produits chez deux espèces différentes.(53) Par ailleurs, en accord avec la règle des 3R, les tests *in vivo* chez l'animal doivent être réduits le plus possible car ceux-ci nécessitent souvent le sacrifice de nombreux animaux pour obtenir des données significatives. Des scientifiques se sont donc basés sur les avancées relatives à l'édition du génome et aux lignées cellulaires pour développer des modèles *in vivo* cellulaires contribuant à la mesure des réponses biochimiques et physiologiques au niveau de la cellule. (50)

Enfin, il est nécessaire d'indiquer qu'en cas de modification du TAB au cours du développement, une démonstration analytique de la corrélation et de la comparabilité des tests sur des lots de produits déjà fabriqués et testés devra être apportée.(53) C'est également pour cela qu'une approche matricielle est recommandée par les autorités de santé. Celle-ci permet de prévoir plusieurs TAB au plus tôt du développement du produit et de conserver les plus significatifs pour la libération du produit fini dans le cadre de son AMM. Cette approche évite la mise en place d'un TAB en fin de développement, qui nécessiterait d'importants efforts de validation et un temps conséquent.(54)

iii. Des exemples d'application

Dans le cas des **AAV**, généralement, le niveau d'expression de la protéine qui doit être produite ou dont la production doit être diminuée par le traitement par TG, est quantifié. Dans ce but, des méthodes analytiques, telles que l'utilisation de cellules couplées au SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis), le *Western Blot* (WB), la cytométrie de flux ou une coloration histologique des cellules, peuvent être utilisées.

Certaines méthodes peuvent être déjà validées et qualifiées pour la mesure de l'expression des protéines et sont donc facilement utilisables pour les produits en développement. C'était le cas de Glybera® et de Luxturna® dont l'expression protéique est mesurée par l'activité enzymatique de la lipoprotéine lipase et l'isomerohydrolase rétinolide, respectivement.(53)

Pour les **techniques d'édition du génome telles que les CRISPR-Cas9**, des méthodes analytiques pour déterminer l'efficacité de l'activité de ciseau moléculaire et de l'activité biologique imputable à cette mutation du génome doivent être définies.

Dans le cas de Carvykti®, un test du niveau d'expression de l'hémoglobine fœtale (HbF) attendue, augmenté après traitement, est utilisé. Sont également mesurées la qualité et la fonctionnalité de la protéine HbF.(53)

Pour les **TG ex vivo telles que les cellules CAR-T anti-CD19**, telles que Kymriah® et Yescarta®, les TAB incluent une combinaison de plusieurs paramètres de libération : la viabilité des cellules, l'expression de l'anti-CD19 CAR, l'activation des cellules-T par relargage de cytokines par la technique de tri cellulaire activé par fluorescence (*Fluorescence Activated Cell Sorting*, FACS) ou encore l'efficacité de transduction et le nombre de copies du vecteur par des méthodes PCR. Pour ces thérapies, il est apparu une problématique d'efficacité biologique du produit liée à la pauvre qualité des cellules prélevées chez le patient, ayant déjà subi de multiples thérapies agressives. (53)

Dans le cas des **TG ex vivo type cellules CD34+ autologues** (avec vecteur à lenti- ou retro- virus), ont généralement été mesurés la viabilité des cellules, l'expression de la protéine transgénique, le pourcentage de cellules contenant le vecteur, le nombre de copie du vecteur et l'efficacité de transduction. C'est le cas de Zynteglo[®], Strimvelis[®] et Libmeldy[®].

Ces paramètres peuvent être compliqués à traduire par des tests *in vitro* après production car les activités biologiques n'apparaissent qu'après administration des cellules CD 34+ au patient. Ces dernières sont des cellules souches hématopoïétiques se dirigeant directement dans la moelle osseuse du patient. L'efficacité et la réponse au traitement ne peuvent être mesurées que sur la base des échantillons biologiques du patient.(53)

Bien que parfois complexes à identifier et à mettre en place, notamment pour les TG ex vivo, les TAB sont des requis réglementaires de tout produit faisant l'objet d'une demande d'AMM. Ceux-ci ont pour but de quantifier l'activité thérapeutique du produit et peuvent être réalisés *in vivo* ou *in vitro*. Ces tests, également fondamentaux pour les études de comparabilité, les validations de procédé de fabrication et les tests de stabilité, doivent être robustes et validés selon les recommandations ICH. Certains de ces paramètres seront considérés pour la libération des lots finis dans le cadre des EC et de la commercialisation du produit. Ainsi, il est recommandé aux développeurs d'entamer une réflexion autour des TAB au plus tôt dans le développement du candidat médicament, pour permettre une description de la traduction de ces effets au cours du développement clinique.

Le développement pré-clinique des produits de TG dans les MR doit permettre de rassembler le maximum de données pour justifier de la ou des doses du produit et du mode d'administration qui seront utilisés dans les phases cliniques. Ce développement se base notamment sur la caractérisation du vecteur et du produit fini. La PdC associée aux données de PD et des TAB doit amener des éléments de preuve d'amélioration de la maladie chez l'Homme. Toutefois, le caractère biologique de ces produits soulève quelques défis pour les développeurs, notamment dans le choix du modèle expérimental et la mise en place des TAB. Nous avons vu que ces points ont fait l'objet de recommandations de l'EMA qui apportent quelques éléments quant à l'approche à utiliser pour adresser ces problématiques. De plus, de récentes innovations telles que les TALENs proposent une potentielle réponse à la problématique des modèles animaux et d'autres recherches se penchent sur les modèles expérimentaux non-animal. Enfin, les développeurs peuvent se baser sur l'expérience acquise par les produits ayant obtenu une AMM pour affiner leurs approches. Ces études pré-cliniques doivent être concluantes et présenter des résultats favorables à l'administration chez l'Homme, pour que les phases de développement clinique puissent débuter. Toute modification de la séquence du gène, de la composition de la TG ou du procédé de fabrication en cours de développement doit amener le promoteur à potentiellement réitérer certaines de ces études afin d'écartier tout risque de sécurité.

3. Le développement clinique

L'amélioration des connaissances scientifiques et médicales des MR joue un rôle important dans la stratégie de développement des médicaments de TG. Le développement clinique d'un médicament se réalise de façon séquentielle en s'appuyant notamment sur les données collectées lors des phases non cliniques. Il est souvent décrit en quatre phases (phase I, II, III, IV) mais ce concept n'est pas à considérer comme un requis pour tous les médicaments. En effet, les phases de développement peuvent être combinées ou substituées. (55) Dans cette partie, nous décrirons les considérations générales du développement clinique (**a**), avant de regarder de plus près certains défis liés au design des études cliniques (**b**), et au choix du critère d'évaluation de l'efficacité (**c**).

a. Les considérations générales

En préambule de cette partie, nous présenterons les différentes phases de développement. Les phases précoces (phase I) sont souvent de plus courte durée et incluent moins de patients que les phases suivantes. Elles doivent fournir suffisamment de données de sécurité et de tolérance à court terme, de PdC d'efficacité, de PD et PK ainsi que des informations déterminantes sur le dosage potentiel du traitement. Par la suite, les essais exploratoires (phase II) et confirmatifs (de phase pivot ou généralement phase III) permettent d'évaluer plus en détails la sécurité et l'efficacité du produit. Ces phases peuvent être combinées ou divisées en plusieurs études. Les premières apportent une preuve d'efficacité et de sécurité dans une population définie de patients pour lesquels l'utilisation du produit est attendue. Les deuxièmes sont mises en place afin de confirmer les données collectées dans les phases précédentes dans la population cible pour l'indication visée. Ces dernières sont généralement la base de la demande d'AMM et permettent de développer les informations du produit à destination des professionnels de santé et des patients.(55)

Bien que les grands principes généraux (Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 Novembre 2001 et les recommandations ICH) encadrent la mise en place de programmes de développement clinique, au fur et à mesure des discussions entre les autorités de santé et les investigateurs, il est apparu nécessaire de définir des bonnes pratiques spécifiques aux TG et aux MR. L'EMA a donc développé des recommandations de BPC pour les MTI, des recommandations concernant les EC de TG, pour les études en petite population, et des recommandations spécifiques à certaines indications thérapeutiques ou TG. De son côté, la FDA aux US a développé des recommandations pour le développement des médicaments dans les MR et d'autres spécifiquement pour les TG dans les MR.

Le paradigme des phases cliniques 1, 2 et 3 peut être ajusté dans le cadre de ce développement. En effet, les phases précoces se font la plupart du temps sur des malades et non sur des volontaires sains. (56) La première administration chez l'Homme est une étape cruciale dans le développement d'un médicament et doit être menée avec la plus grande attention afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament. Du fait des caractéristiques des produits de TG, nous ne pouvons exclure la possibilité d'effets indésirables (EI) inattendus pouvant être permanents et parfois transmissibles à la descendance. (57) La déclaration de la

survenue des EI en lien avec la procédure d'administration ou la composition du produit permettra de définir le profil de sécurité de la TG. Il est à noter que l'immunité innée ou acquise d'un patient peut exercer une influence sur l'efficacité et la sécurité du médicament. C'est pourquoi la recherche d'une immunogénicité vis à vis du vecteur viral est effectuée lors des phases pré-cliniques. Cela pourra déterminer la prise concomitante d'une thérapie immunosuppressive en phase clinique et en vie réelle afin de limiter les risques de réaction immunitaire contre le vecteur utilisé.(28) Il est également recommandé d'évaluer l'excrétion du virus dans l'environnement. (56) Pour tous risques identifiés, des mesures de réduction de ce risque devront être détaillées dans le plan de gestion des risques du produit.(28)

Les évaluations pharmacologiques cliniques permettront d'affiner le choix de la dose à administrer dans les essais de phase pivot et en vraie vie. (57) D'après les recommandations de l'EMA sur les EC de MTI, qui sont en cours de rédaction, certaines caractéristiques des MTI peuvent avoir un impact sur la sélection de la dose, la PD et la PK du médicament telles que :

- La variabilité des produits et de leurs matières premières,
- Les limites d'extrapolations à partir des données non cliniques,
- Le besoin de données d'efficacité et de sécurité long terme,
- Les procédures spécifiques d'administration,
- Les conditions de transport, de stockage et de manipulation du produit.(57)

Afin de justifier son plan de développement clinique, définir des biomarqueurs adaptés et discuter des résultats obtenus, il est nécessaire de connaître la physiopathologie et l'évolution naturelle de la maladie. Or, les connaissances sur les MR sont le plus souvent limitées. Ainsi, la US FDA encourage les investigateurs à mettre en place, au plus tôt, des études d'histoire naturelle de la maladie. Ces études permettent de recueillir des informations sur l'évolution de la MR, les caractéristiques des différents sous-groupes et phénotypes. Les patients inclus dans ces études peuvent recevoir une prise en charge médicale et paramédicale. Ce type d'étude permettra d'aider à définir les critères d'inclusion, les stades de la maladie pour lesquels un traitement peut être bénéfique, les durées des EC, la fréquence de collecte des données et les éventuels critères d'évaluation de l'efficacité d'un traitement. Ces études complémentaires, qu'elles soient prospectives ou rétrospectives, ne doivent cependant pas retarder la mise en place d'EC ou l'approbation du traitement par les autorités de santé.(58)

La FDA reconnaît que, pour un candidat médicament développé dans le traitement d'une maladie grave et rare pour laquelle aucune solution thérapeutique n'est disponible, une flexibilité concernant les incertitudes et les risques pourrait être acceptable dans le cadre de son évaluation, à condition que les preuves communément attendues soient disponibles. Toutefois, elle encourage les investigateurs à mettre en place des études de suivi de la sécurité et d'efficacité long terme du traitement.(56)

La plupart des EC des produits de TG, approuvés pour le traitement de MR, sont non-randomisés, ouverts et comportent un faible nombre de patients. Parmi les questions les plus couramment posées au cours de la revue des dossiers d'AMM en Europe, l'aspect clinique est particulièrement discuté au regard du design des études (par ex :

non randomisé, choix du groupe contrôle), des résultats de sécurité et d'efficacité obtenus et présentés, du choix des critères primaires et secondaires, et du peu de preuves long terme de sécurité et d'efficacité. Cela oblige les industriels à déposer des données supplémentaires en cours de revue d'AMM ou en post-autorisation, et montre qu'une amélioration de la génération des données cliniques est nécessaire.(59)

b. Le design des études

Nous allons nous intéresser aux spécificités du design des études cliniques pour les TG dans les MR, considéré comme un des points les plus discutés entre les autorités de santé et les industriels. Le but de la mise en place d'un design d'EC adéquat est de permettre de réduire au maximum les « bio-biais », c'est-à-dire la somme d'erreurs non systémiques évitables et inévitables. Ceci peut se faire par l'augmentation de la taille de l'échantillon de patients de l'EC. Mais cela est parfois impossible dans le cadre des MR. (60) Dans cette partie, nous aborderons premièrement la faible population des essais cliniques et ses conséquences en termes de méthodologie statistique (i), deuxièmement la solution proposée par l'intermédiaire des « Master protocol » (ii) et troisièmement les bras contrôle (iii).

i. Des EC en petite population

Dans les EC de MR, le test et le diagnostic génétiques font partie des critères d'éligibilité de recrutement des patients. Bien que contrôlée, la population de ces EC peut-être très hétérogène phénotypiquement. De plus, la faible prévalence des MR limite le recrutement d'un grand nombre de patients dans les EC et augmente d'autant plus la variabilité intra-cohorte et ses effets. Les études multicentriques et décentralisées peuvent permettre l'accès à un plus grand nombre de patients et donc accélérer et assurer le recrutement. Toutefois, ces dernières ne limiteront pas les problèmes de variabilité clinique entre les patients. Par ailleurs, l'âge moyen de la population doit être pris en compte car on estime que les enfants représentent la moitié des patients atteints de MR. C'est aussi pour cela que les autorités encouragent l'inclusion de la population pédiatrique dans les programmes de développement pré-AMM.(59)

L'EMA indique qu'il n'existe pas de méthode adaptée aux « petites études » qui ne soient pas applicables aux « grandes études ». Cependant, l'Agence mentionne également que des méthodologies innovantes peuvent être acceptées pour les études de faible population, si cela améliore l'interprétabilité des résultats de l'EC. Les critères d'évaluation des médicaments orphelins étudiés sur un petit échantillon sont les mêmes que pour les autres médicaments mais l'Agence prend en compte les limitations dans la méthodologie de leurs EC. Si les EC randomisés ne sont pas réalisables, les autorités encouragent des dialogues précoces afin de discuter du design adaptatif d'étude. En 2017, lors de la rédaction de ses recommandations, l'EMA mentionnait que la plupart des produits autorisés sont des EC contrôlés et randomisés. Par conséquent, des design adaptatifs d'EC ne peuvent être acceptables que si les solutions communes ne sont pas applicables. Selon l'Agence Européenne, ces adaptations induisent une incertitude plus élevée dans la fiabilité des résultats d'efficacité, de sécurité et de balance bénéfique/risque. Des études de suivis long terme seront donc nécessaires.(60)

En conséquence des spécificités décrites ci-dessus, les EC des TG dans les MR sont à risque de manquer de puissance dans l'analyse statistique des résultats. Les autorités proposent une liste non exhaustive de design adaptatifs tels que : la randomisation, des méthodes de réponse-adaptatives, des designs séquentiels, ou des n-1 trials. L'usage de ces solutions nécessite toutefois que les résultats soient disponibles rapidement après administration aux patients.

Le plan d'analyse statistique doit lui aussi être adapté à la faible population et, en ce sens, l'EMA décrit également l'approche statistique Bayésienne, les variables de pronostic, les estimations, les mesures répétées, ou encore les méthodes non-paramétriques (57).

En prenant en compte les recommandations de l'EMA et de la FDA, le *Small Population Clinical Trial Task Force*, faisant partie du consortium international des MR, a mis au point des recommandations méthodologiques pour adresser les problématiques de design des EC des MR. Ainsi, trois projets (ASTERIX, IDeAI, INSPIRE), financés par la CE, ont contribué aux propositions de nouveau design ou de design amélioré.(59,61)

ii. Les « Master Protocol »

Une autre possibilité consiste en la mise en place de « Master protocol » ou design multi-bras, tels que des EC en plateformes, en basket ou en parapluie. Ils étudient un ou plusieurs médicament(s) pour une ou plusieurs indication(s). Cela peut être utilisé dans le cadre des phases II de PdC en comparant plusieurs versions de la TG. Les avantages de cette approche sont notamment d'utiliser un groupe contrôle commun à plusieurs bras expérimentaux, d'encourager le recrutement en diminuant la probabilité d'être dans un potentiel bras placebo, et de comparer différents médicaments ou dosages entre eux. Mais ceux-ci sont également associés à des questions organisationnelles de temps, de responsabilités et d'hétérogénéité de prise en charge. Généralement utilisés en oncologie, ce design a été appliqué à une comparaison indirecte des résultats de l'étude ZUMA-1 de Yescarta® et JULIET de Kymriah®, chez les patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire. Toutefois, cette comparaison n'a pas été retenue pour l'évaluation des TG du fait des différences substantielles entre les traitements. Peu utilisée par les développeurs jusqu'à présent, cette approche a été également testée par l'IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) en Allemagne pour comparer les évaluations du bénéfice de Zolgesma®, Spinraza® et Evrysdi® dans le traitement de l'amyotrophie spinale (AMS). Encore une fois, les différentes populations concernées par les trois produits ont rendu complexe l'interprétation de cette comparaison indirecte.(59)

iii. Le bras contrôle

Il est recommandé de mettre en place un groupe contrôle pour la conduite des EC afin de comparer l'efficacité et la sécurité du produit par rapport à un placebo ou un traitement utilisé en pratique courante. Cependant, la plupart des MR n'ont aujourd'hui aucun traitement de référence approuvé par les autorités de santé et l'utilisation d'un traitement placebo doit être discuté au regard d'une potentielle perte de chance pour le patient.

À la suite de l'approbation des premiers CAR-T en Europe, l'EMA a publié des recommandations concernant les EC de ces produits et préconise la mise en place d'EC pivot randomisé et contrôlé permettant la comparaison à un traitement de référence (par exemple une dose élevée de chimiothérapie suivie par l'administration de la TG *ex vivo* autologue). La FDA a, quant à elle, édité des recommandations en fonction des aires thérapeutiques. Par exemple, dans le domaine de l'hémophilie, des EC de non-infériorité utilisant la comparaison intra-sujet sont demandés. Dans le cadre des troubles rétinien, en ophtalmologie, un groupe contrôle, randomisé, placebo ou par traitement actif, est recommandé. Plus récemment, en neurologie, l'Agence mentionnait que le design de l'étude dépendait de l'indication, de la population et de la connaissance de la maladie.(59)

D'une manière générale, deux approches peuvent être considérées : l'utilisation d'un groupe de contrôle interne ou d'un groupe de contrôle externe, par exemple un contrôle dit « historique ». Dans un objectif de robustesse et pour limiter le biais dans les résultats des EC, l'option préférée par les autorités reste le groupe contrôle interne, c'est-à-dire un groupe de patients faisant partie de la population de l'EC. Toutefois, sur justification du promoteur, l'utilisation des données d'un groupe externe historique peut être acceptable. (60) Il peut s'agir d'une collecte de données rétrospectives, d'un essai concernant l'histoire naturelle de la maladie, de données externes d'un EC déjà clôturé, des études observationnelles ou encore des registres. Par exemple, Libmeldy® et Strimvelis® ont choisi une hypothèse de supériorité par rapport à un groupe de contrôle historique. Pour Kymriah®, la comparaison s'est faite par rapport à de précédents EC clôturés dans la même indication avec d'autres produits. Quant à Luxturna®, le groupe contrôle est devenu éligible à recevoir la TG un an après son entrée dans l'EC. En complément, une étude rétrospective de l'histoire de la maladie a été déposée.

L'utilisation d'un bras contrôle externe historique a été majoritairement choisie pour les MTI approuvés, bien que celle-ci présente des limites compte tenu des potentielles évolutions de prise en charge et de traitement dans le temps. Par conséquent, cela peut conduire à surestimer l'effet du candidat médicament et induire un biais dans l'interprétation des résultats, comme cela fut le cas pour Abecma®, selon la FDA. Cette approche reste donc limitée à certaines situations spécifiques.(59)

c. Le choix du critère primaire

La plupart des critères principaux dans les EC sont des biomarqueurs, c'est-à-dire une caractéristique définie et mesurée comme un indicateur des processus biologiques à la suite d'une intervention thérapeutique. Le biomarqueur sera donc utilisé pour démontrer l'efficacité et la sécurité du produit. Il est essentiel que le choix du critère principal soit basé sur la connaissance de la maladie (caractéristiques génétiques et phénotypiques des patients, leur âge, leur sexe, l'ethnicité, etc.) et de son évolution (métabolique et clinique) ainsi que sur l'activité induite par la TG, afin d'être le plus adapté à l'évaluation de l'efficacité. (60)

Pour de nombreuses MR, il n'existe pas de critère établi ni reconnu. Par conséquent, l'analyse et l'identification de nouveaux biomarqueurs ou critères d'évolution de la maladie, adaptés à l'évaluation du bénéfice clinique du patient, sont importantes dès le début des phases de développement. Ceux-ci devront être validés et des

discussions préliminaires avec les autorités de santé peuvent s'avérer nécessaires pour la validation d'un biomarqueur, en tant que critère primaire.(56) Nous l'avons mentionné à plusieurs reprises, la connaissance sur les MR est encore limitée. De ce fait, le choix d'un biomarqueur significatif et validé peut ne pas être réalisable. Ainsi, l'EMA indique que plusieurs critères peuvent être mesurés et analysés lorsque le choix d'un seul biomarqueur n'est pas applicable. Il est cependant demandé qu'une hiérarchie de ces derniers soit établie.

Par ailleurs, il est admis réglementairement que ces critères primaires d'efficacité puissent être cliniques (mesurant directement le bénéfice du patient) ou de substitution (ne mesurant pas directement le bénéfice clinique) afin de démontrer l'efficacité du produit. Les critères de substitution, aussi appelés « surrogate endpoint », peuvent être considérés pour des EC de phase pivot, dans le cadre d'une demande de procédure accélérée d'AMM ou d'une AMM conditionnelle. Une relation de causalité entre le critère de substitution et le critère clinique final doit être démontrée par des preuves qui vont au-delà des justifications statistiques. Cette démonstration peut être appuyée par des données issues des études d'histoire de la maladie, des registres et des données de qualité de vie des patients issus de questionnaires validés, par exemple.(60) Les informations collectées au cours des études pré-cliniques et éventuellement des études cliniques de PD, peuvent aider à définir la significativité d'un biomarqueur comme *surrogate endpoint*. (55) Sur la base des AMM octroyées, la FDA a publié une liste de critères de substitution acceptables.

Les analyses des AMM conditionnelles et en procédure accélérée mettent en évidence l'importante utilisation des critères de substitution lors des EC de phase pivot. Dans le cadre d'une demande d'AMM basée sur ce type de critère substitutif non validé, un plan de suivi long terme de l'efficacité et de la sécurité pour les patients en post-autorisation doit être proposé par le demandeur. Ces critères de substitution peuvent être préférés d'un point de vue éthique lorsqu'une maladie a une évolution lente ou lorsqu'il y a un besoin médical important et non couvert. Ceux-ci sont toutefois critiqués car ils peuvent ne pas capturer une vision complète du profil bénéfice/risque du produit.

Parmi les produits ayant été approuvés par l'EMA, Glybera[®], la première TG autorisée en Europe, est un exemple qui a fait couler beaucoup d'encre. Le laboratoire a utilisé « l'amélioration du métabolisme des chylomicrons » comme critère substitutif pour démontrer le risque diminué de survenue de pancréatites. Cela était l'un des points reprochés par l'Agence qui avait émis initialement une opinion négative à l'octroi de l'AMM. Luxturna[®] peut être cité comme autre exemple, cette fois-ci positif : un test de mobilité a été développé et utilisé comme nouveau critère clinique significatif de l'efficacité du produit dans l'étude de phase pivot.

Enfin, il est à noter que le besoin d'utiliser de nouveaux biomarqueurs et des critères de substitution, est reconnu par les autorités d'accès nationales. Cependant, cela est très discuté au moment des négociations sur le prix et la prise en charge des TG. Certaines de ces agences nationales ont proposé des méthodologies de validation de ces critères.(59)

Le développement clinique des produits de TG dans les MR est une étape déterminante, précédant la demande d'AMM du produit. Comme pour tout produit, le plan de développement doit être réfléchi dans sa globalité en s'appuyant sur les

données de caractérisation du produit et les données collectées au cours du développement pré-clinique. Au sein de cette partie, nous avons décrit les requis généraux et spécifiques des EC de TG, les défis associés à leur mise en place et avons mis en évidence certaines solutions potentielles. La plupart des TG approuvées en Europe aujourd’hui ont présenté des EC avec des designs innovants, en ouvert et non randomisés. Considérant les caractéristiques des MR, à savoir en particulier le faible nombre de patients recrutés et le besoin médical non couvert d’une part, et la spécificité des TG d’autre part, les autorités de santé montrent une flexibilité par rapport aux requis conventionnels. Progressivement, les Agences ont tiré des leçons des demandes d’AMM déposées et, avec des groupes experts, ont pu proposer de nouveaux standards et des recommandations spécifiques relatifs au développement des TG dans les MR. Il est fortement recommandé aux promoteurs de suivre ces recommandations et d’engager, si nécessaires, des dialogues précoces avec les Agences de santé afin de répondre aux attentes des régulateurs et de rassembler les conditions les plus favorables à un accès au marché.

4. L’aspect réglementaire du développement et de la mise sur le marché des médicaments de thérapie génique dans le traitement de maladies rares.

Précédemment, nous avons abordé certaines problématiques rencontrées lors de la fabrication et du développement des TG dans les MR. Nous allons maintenant nous intéresser aux dispositifs réglementaires du développement de ces produits (a). Ces dispositifs peuvent parfois être considérés comme des leviers réglementaires accompagnant les développeurs et futurs titulaires d’AMM (b). Nous aborderons ensuite la procédure d’autorisation de mise sur le marché des TG en Europe (c).

a. La procédure d’autorisation d’essais cliniques

Une analyse réalisée par *Alliance for regenerative medicines* (ARM) en 2019, fait un état des lieux de l’environnement des EC pour les MTI. Selon cette étude, entre janvier 2014 et juin 2019, la majorité des EC de MTI a été initiée aux US et en Asie. L’Europe occupe la troisième place de ce classement, comme le montre la figure ci-dessous.(62)

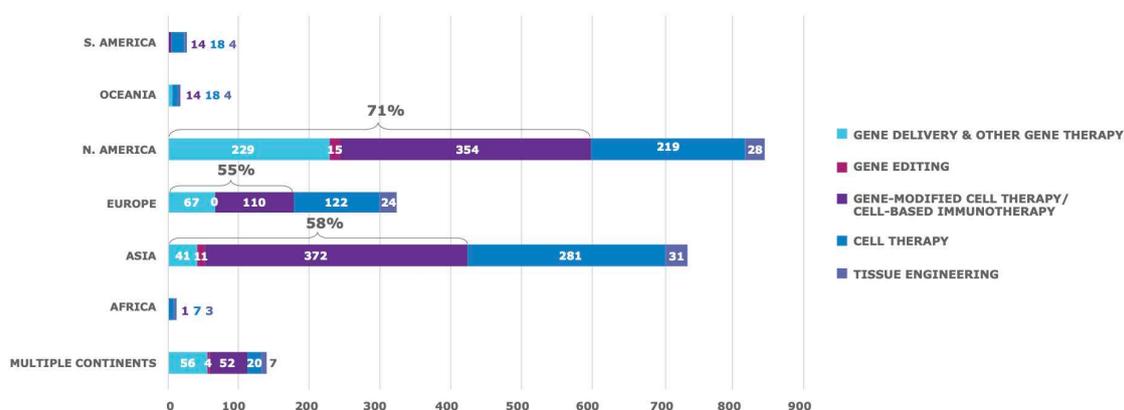


Figure 6. EC de MTI initiés entre janvier 2014 et juin 2019 par technologie et par continent(62)

Cette étude liste également, de façon hiérarchique, les critères des développeurs pris en compte dans la sélection des sites investigateurs et des pays participants aux EC de MTI. Outre l'expertise du centre et des professionnels de santé, la rapidité d'approbation des demandes d'EC par les autorités de santé occupe la 2^{ème} place en termes d'importance (voir Figure ci-dessous). Or, la durée d'évaluation des dossiers de demande d'EC est comprise entre trente jours et plus d'un an en Europe, avec une moyenne de trois à six mois. La France, l'Allemagne et l'Italie sont les pays présentant les plus longs délais de revue des dossiers. Par ailleurs, chaque EM étant responsable de l'évaluation des dossiers et de l'octroi des autorisations d'EC, le lancement d'un EC en Europe peut connaître d'importants retards dans certains pays, considérant les différences de délais des procédures. De plus, le temps nécessaire pour obtenir l'ensemble des autorisations pour des EC de TG est d'autant plus long du fait de la Règlementation OGM (voir partie I).(62)

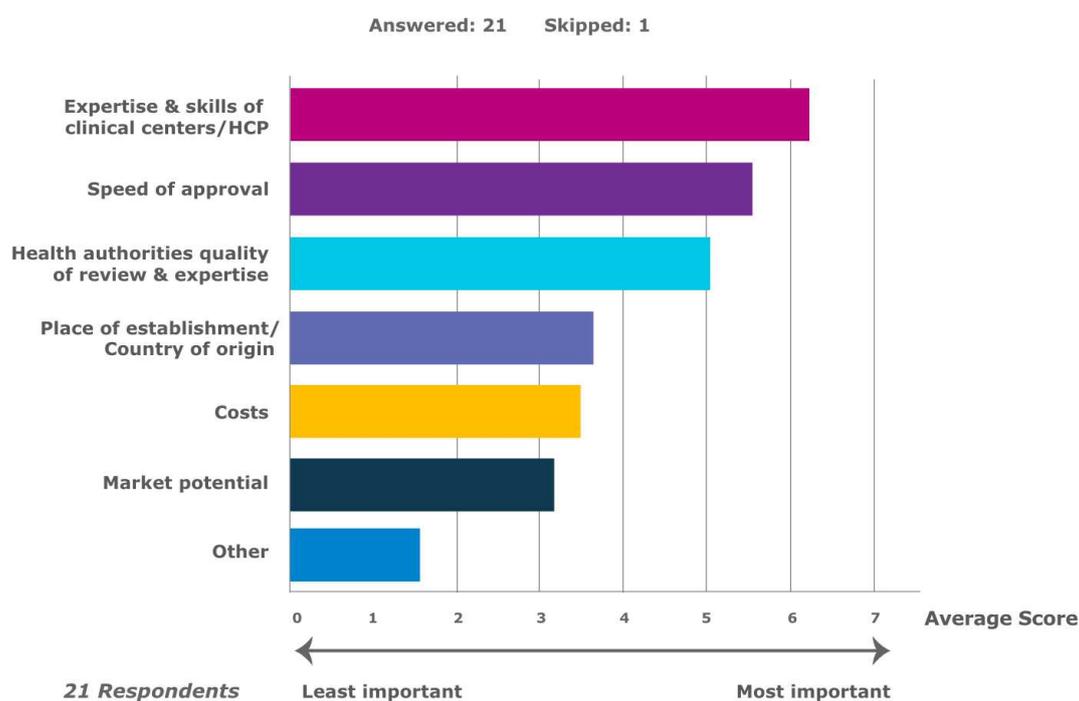


Figure 7. Critères de choix principaux pour sélectionner un site investigateur et un pays pour un EC de MTI(62)

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 EM relatives à l'application de BPC dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (*European clinical trial Directive*, EU CTD), effective durant cette période, définit un délai maximum de 90 jours d'évaluation des demandes d'EC de MTI avec une possible extension supplémentaire de 90 jours. (63) Afin de renforcer l'attractivité de l'Europe dans la conduite d'EC, et consciente des différences de requis et de délais d'évaluation non négligeables, les autorités de santé ont remplacé l'EU-CTD par le Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage

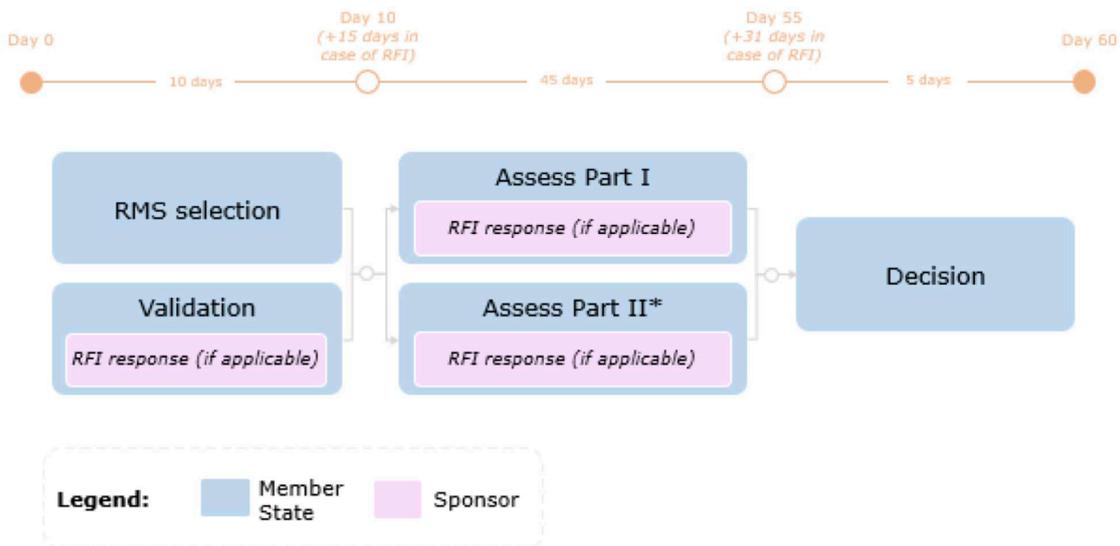
humain (*European clinical trial Régulation*, EU-CTR). Il est entré en vigueur au 31 janvier 2022, suivi d'une période de transition en deux parties : la première jusqu'au 31 janvier 2023 puis la deuxième jusqu'au 31 janvier 2025. A compter de cette deuxième date, toutes les nouvelles demandes d'EC doivent être déposées selon l'EU-CTR.

Outre l'objectif de rendre l'Europe plus attractive, l'EU-CTR crée une harmonisation des pratiques au sein des EM, améliore la transparence des informations concernant les EC et assure une collaboration entre les EM pour encourager la mise en place d'EC multi-pays. Ce Règlement encadre uniquement les essais interventionnels. Il instaure une nouvelle catégorie : les EC à faible niveau d'intervention pour des médicaments expérimentaux déjà approuvés, utilisés selon une procédure qui induit « *au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout État membre concerné* »(36) Le changement notable imposé par le Règlement concerne la procédure d'évaluation des EC. En effet, le dépôt se fait de façon centralisée sur le nouveau système d'information des EC (*Clinical Trials Information System, CTIS*) et l'évaluation se fait *via* une procédure unique.

Le dossier comporte deux parties :

- La partie I est unique et envoyée à l'ensemble des EM dont la participation à l'EC est attendue. Elle rassemble les informations scientifiques et est constituée notamment du protocole de l'étude, de la brochure investisseurs et du dossier qualité du médicament expérimental ; et
- La partie II qui est spécifique à chaque pays et envoyée à chacun des Comités Éthiques des EM, dont la participation à l'EC est attendue. Elle contient, entre autres, les formulaires et procédures de consentements.

L'évaluation de ces deux parties est réalisée en parallèle, selon des délais de revue stricts. Tandis que celle de la partie I est coordonnée par un EM de référence (EMR), celle de la partie II sera faite par chaque EM. La durée d'évaluation est comprise entre 60 et 106 jours calendaires, avec la possibilité d'une extension de 50 jours pour les MTI (voir Figure ci-dessous). Une décision finale sera rendue à la fin de l'évaluation par chaque EM ayant reçu le dossier.



* En cas de dépôt uniquement de la partie I, le demandeur peut déposer la partie II dans les 2 ans après la décision concernant la partie I

Day : Jour / RMS sélection : sélection de l'EMR / RFI response: réponse aux questions / Assess: évaluation / if applicable: si applicable / Member state: Etat Membre / Sponsor: Promoteur

Figure 8. Délai d'évaluation d'une demande initiale d'EC selon l'EU-CTR (64)

L'EU-CTR définit trois types de modifications d'EC :

- Les modifications substantielles (MS) : « tout changement apporté à n'importe quel aspect de l'essai clinique après notification de la décision visée aux articles 8, 14, 19, 20 ou 23, et susceptible d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité ou les droits des participants ou sur la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique ». Sont considérées comme des MS les modifications de critères d'évaluation de l'efficacité ou de la sécurité, par exemple. Elles répondent au régime d'autorisation par les EM. La procédure d'évaluation de ces MS est en moyenne de 50 jours.
- Les modifications non substantielles nécessitant une supervision : « changement qui ne constitue pas une modification substantielle mais qui est utile aux fins de la surveillance de l'essai clinique par les États membres concernés. » Est notamment considérée comme faisant partie de cette catégorie, la mise à jour des coordonnées d'un investigateur de l'étude. Elles doivent être notifiées aux EM.
- Les modifications non substantielles, tel qu'un changement mineur du protocole d'EC. Celles-ci doivent être enregistrées dans le dossier permanent de l'EC, et disponibles en cas d'inspection.

Par ailleurs, le Règlement instaure également une évaluation centralisée des rapports annuels de sécurité, des rapports de mise à jour de sécurité du développement, et des suspicions effets indésirables graves et inattendus déclarés sur la base des déclarations sur *Eudravigilance*.

La mise en place d'un Règlement européen tend vers une harmonisation des pratiques. Cependant, l'aspect OGM n'est pour l'instant pas pris en compte dans cette

nouvelle réglementation et les délais d'évaluation des EC de MTI peuvent être plus longs que pour les autres médicaments.(62)

b. Les étapes et dispositifs de pré-soumission de la demande d'AMM

Comme expliqué en première partie, au niveau européen, le CAT joue un rôle très important au sein de l'EMA dans l'évaluation des TG et le suivi des évolutions dans ce domaine. Afin d'assurer un accompagnement adapté aux promoteurs et titulaires d'AMM tout au long du développement, l'EMA a publié de nombreuses recommandations, qui ont évolué au fil des avancées dans le domaine, et proposent différentes procédures de consultation ou avantages en amont du dépôt d'AMM, tels que les avis scientifiques (i), les avis parallèles HTA/EMA (ii), l'assistance au protocole (iii), la procédure de certification (iv) ou encore le dispositif PRIME (v). A noter que les redevances de différentes procédures sont réduites dans le cadre du développement de MTI ou dans le cadre des désignations orphelines afin de favoriser la recherche dans ces domaines.

L'Annexe I de cette thèse présente une vue d'ensemble des principales caractéristiques et outils réglementaires utilisées par les TG évaluées et ayant obtenu une ou plusieurs désignation(s) orpheline(s) par l'EMA.

i. Les avis scientifiques

Les avis scientifiques peuvent être demandés à l'EMA à n'importe quel moment du développement du médicament pour répondre à des questions relatives à la qualité, aux études précliniques ou cliniques ou encore aux stratégies d'AMM. Ces avis ne sont pas restreints à une certaine catégorie de médicaments. Toutefois, ils sont plus particulièrement encouragés lorsque sont envisagées des méthodes de recherche n'étant pas décrites ou encadrées par les recommandations réglementaires, pour les médicaments innovants ou des produits destinés à traiter des besoins médicaux non couverts et pour lesquels les données disponibles sont limitées. Les demandes d'avis scientifiques ne garantissent pas l'octroi d'une AMM mais permettent d'appuyer la robustesse des données déposées dans le dossier d'AMM et de diminuer, dans la mesure du possible, les objections majeures lors de la revue du dossier d'AMM.

Cette procédure est relativement rapide puisqu'elle dure entre 40 et 70 jours. Le groupe de travail sur les avis scientifiques de l'EMA (Scientific Advice Working Party, SAWP) coordonne ces derniers. Dans le cadre des TG, il peut également s'appuyer sur l'expertise du CAT et du groupe de travail sur les TG (*Gene Therapy Working Party*, GTWP). Enfin, au terme de cette revue d'experts, le CHMP rend son avis scientifique.(65)

De nombreux produits de TG étant à ce jour autorisés en Europe y ont eu recours, comme Upstaza® ou Roctavian® (voir Annexe I).

ii. Les avis scientifiques parallèles HTA/EMA

Suites aux échecs des tentatives volontaires d'évaluation commune par le réseau des autorités d'évaluation des technologies de santé (EUnetHTA), l'Europe a publié au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE), le 15 décembre 2021, le Règlement

(UE) 2021/2282 du Parlement européen et du Conseil concernant l'évaluation des technologies de la santé et modifiant la directive 2011/24/UE (HTAR). Ce texte encourage la collaboration entre les autorités de santé et l'harmonisation des évaluations scientifiques. (66)

Ainsi, le HTAR instaure les avis scientifiques parallèles (Joint Scientific Consultation, JSC) impliquant un des SAWP de l'EMA et les HTA. Ces consultations permettent de discuter avec les autorités de santé du plan de développement (design, critère d'évaluation, comparateur, population cible, etc.) à un stade précoce de développement, avant que les phases pivot ne débutent. Le but est d'aider les développeurs à répondre aux besoins de l'EMA et des HTA pour leurs demandes d'AMM et d'accès au marché. Les ressources des HTA étant considérées comme limitées, un maximum de 8 consultations sont possibles, pour l'instant. Par conséquent, tous les développeurs ne pourront pas tirer bénéfice de ce nouvel outil d'évaluation. La sélection des dossiers de demande déposés se fera sur la base des critères suivants concernant les produits ou leur utilisation :

- Le besoin médical non couvert
- L'aspect *First in class*
- L'impact potentiel pour les patients, sur la santé publique ou les systèmes de santé
- La dimension importante des patients transfrontaliers
- La valeur ajoutée majeure au sein de l'UE
- La priorité de recherche de l'UE

Il est à noter que les médicaments indiqués en oncologie et les MTI sont éligibles. La procédure dure entre 3,5 et 4,5 mois. Le développeur dépose, 30 jours avant le début de la procédure, une première version du dossier de demande auprès des autorités. Celui-ci fait l'objet d'une pré-évaluation pouvant amener à sa modification. Les autorités ont ensuite un délai de 35 à 40 jours pour envoyer leurs listes de questions, tandis que les demandeurs ont 10 jours pour adresser leurs réponses. Une réunion face/face aura lieu au 60^{ème} jour de procédure entre les trois parties. Puis, une lettre de recommandations sera émise par le CHMP et par chaque HTA impliquée dans la procédure, dans les 10 à 20 jours suivants.(67)

Bien que l'approche soit saluée par les développeurs, des incertitudes demeurent notamment sur le nombre restreint de JSC, la consolidation de l'évaluation des HTA qui peuvent avoir pris en compte des comparateurs différents pour leurs recommandations, la consolidation des potentiels différents PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) proposés par chaque EM. Les PICO définissent le périmètre d'évaluation scientifique des HTA et permettent de déterminer les requis nécessaires et attendus à l'issue du développement du produit. Le fait d'encourager les demandes de consultations à un stade précoce est également discuté par les demandeurs, notamment en cas de changement de stratégie des études de phase pivot, par la suite du développement.(68)

La mise en œuvre de ces JSC est faite de façon séquentielle car une période de transition, coordonnée par l'HTA allemande, est en place depuis septembre 2023 et jusque janvier 2025, sur la base du volontariat, avant que le Règlement n'entre en vigueur. (67) Cette phase pilote permettra peut-être d'ajuster les modalités de procédure, le contenu des dossiers et les méthodologies d'évaluation.

iii. L'assistance au protocole

La procédure d'assistance au protocole est spécifique aux médicaments orphelins (voir partie II). Il s'agit d'un avis scientifique spécifique permettant d'adresser des questions telles que le plan de développement au regard de l'indication orpheline et donc de la faible population attendue dans l'EC ; la similarité ou la supériorité clinique par rapport à d'autres produits similaires et ayant une exclusivité de marché dans la même indication ou encore la démonstration des critères de maintenance de la désignation orpheline. Toutes les TG qui ont été approuvées par la CE ont utilisé cet outil (voir Annexe I).

La durée et l'organisation de la procédure d'évaluation sont identiques à celles des avis scientifiques. Considérant la spécificité de ces produits, le SAWP peut faire intervenir le COMP, le cas échéant.(65)

L'Agence européenne et la FDA aux Etats-Unis ont mis en place des procédures parallèles d'avis scientifiques (*Parallel scientific advice, PSA*). Ces procédures sont encouragées dans le cadre d'un candidat médicament développé pour des indications thérapeutiques peu connues, ayant peu de recommandations associées en ce qui concerne son développement ou dont les recommandations des deux Agences diffèrent de façon significative. Des PSA ont déjà été demandés dans le cadre des maladies rares.

La durée d'évaluation correspond à 70 jours d'évaluation par le SAWP pour l'EMA et au délai d'une réunion de type B pour la FDA. Les deux Agences émettront chacune leur avis à l'issue de la procédure. Il est à noter qu'elles se sont engagées dans la mesure du possible à remettre au promoteur des avis convergents.(69)

iv. La procédure de certification

Historiquement, les médicaments de TG sont souvent développés par des groupes académiques, qui en assurent les premières étapes de développement. La collaboration entre les structures académiques, les Petites et Moyennes Entreprises (PME) des médicaments et les laboratoires pharmaceutiques permettent, par la suite, de commercialiser à grande échelle ces produits.

Les procédures de certification sont uniquement accessibles aux demandeurs ayant le statut de PME, afin de les accompagner dans le développement des produits de thérapies innovantes. Le statut de PME peut être obtenu auprès de l'EMA via une procédure dédiée.(70)

Les procédures de certification se focalisent sur l'évaluation des données de qualité et pré-cliniques disponibles et leur adéquation avec les requis de l'AMM. Les demandes de certifications peuvent être déposées à n'importe quel moment de la phase de développement. Cependant, il est recommandé au titulaire d'avoir à sa disposition suffisamment de données de qualité et, le cas échéant, pré-cliniques, en accord avec la « *Guideline on the minimum quality and non-clinical data for certification of advanced therapy medicinal products* » (EMA/CAT/486831/2008/corr). En effet, le CAT demande à ce que soient présentées des données sur les matières premières, le procédé de fabrication et les données de caractérisation de la substance active, ainsi que la description et la composition du produit fini.(71)

Si l'aspect pré-clinique du développement du produit fait additionnellement partie de la demande de certification, doivent être présentées les données primaires de PD démontrant le rationnel de l'usage thérapeutique proposé, les données de bio-distribution et au moins celles d'une étude de toxicité.

Les calendriers de dépôt et de début des procédures sont prédéfinis par l'EMA. Le demandeur doit faire connaître son intention d'engager la procédure de certification auprès de l'EMA 70 jours avant le dépôt de la demande. L'EMA jugera de l'éligibilité de la demande 60 jours avant le début de la procédure : un rapport du CAT et un coordinateur de l'EMA seront alors assignés au dossier. Le demandeur déposera son dossier 50 jours avant le début de la procédure. Une réunion de pré-dépôt demandée par le rapporteur du CAT ou le demandeur peut être organisée entre 20 et 40 jours avant le début de la procédure, afin de clarifier ou de compléter la demande.

L'évaluation se fait par le CAT et dure entre 60 et 90 jours. Il est possible qu'une visite sur un des sites impliqués dans le développement du produit soit réalisée au cours de la procédure. En fonction de l'issue positive ou négative de la demande de certification, le CAT rendra une certification ou une lettre de recommandation.

Une certification ne garantit en rien l'obtention d'une AMM ou d'une autorisation d'EC mais elle peut faciliter l'évaluation d'une demande à condition que les mêmes données soient utilisées.

v. Le dispositif PRIME

Le programme PRIME (*PRiority Medicines schemE*) a été lancé en 2016 par l'EMA afin d'engager des dialogues précoces entre l'Agence et le promoteur. Ce dernier peut ainsi compter sur un support scientifique et réglementaire renforcé et continu de l'Agence afin de générer des données robustes sur le médicament dans le but d'engager une procédure de demande d'AMM en Europe.

Les nouveaux médicaments éligibles à ce programme sont ceux :

- Ciblant le traitement d'une maladie avec un besoin médical non couvert
- Démontrant un potentiel à adresser ce besoin médical non couvert
- Apportant un intérêt thérapeutique majeur pour les patients dans une indication donnée.

La demande d'éligibilité au PRIME doit se faire sur la base de preuves cliniques significatives permettant de démontrer le respect des critères ci-dessus listés, soit une « preuve de concept ». A noter que les PME ont l'avantage de pouvoir déposer leur demande à un stade plus précoce de développement en démontrant une « preuve de principe ».

Par l'intermédiaire de ce programme, de nombreuses mesures pourront être mises en place, notamment :

- La désignation du pays rapporteur au CAT (dans le cas des TG) permettant une continuité et un suivi du développement, jusqu'à l'AMM et aux étapes post-AMM.

- Plusieurs avis scientifiques et réunions avec l'Agence concernant le plan de développement du produit. Le programme PRIME permet également d'obtenir des avis scientifiques accélérés dans le cadre de dialogues constants entre le promoteur, le rapporteur du CAT et le SAWP.
- Une réunion de préparation de dépôt de dossier d'AMM permettant de discuter de l'avancée du plan de développement, des points bloquants, du contenu du dossier et des mesures post-AMM.
- Un accès à une procédure d'évaluation accélérée si les critères requis sont remplis au moment du dépôt de la demande d'AMM.

Lors de la demande d'éligibilité à PRIME, le promoteur doit démontrer que le nouveau produit répond aux critères du programme listés ci-dessus. Il s'appuie pour cela sur les données pré-cliniques et cliniques obtenues sur le produit. La procédure, suivant un calendrier pré-défini, est très rapide car elle dure 40 jours. Elle est coordonnée par un rapporteur du SAWP et du CHMP. Le CAT sera impliqué dans le cadre d'un MTI. A l'issue de la procédure, le CHMP adopte sa recommandation.

Les recommandations du CHMP sont rendues publiques et une liste des produits bénéficiant du programme est mise à disposition sur le site de l'EMA. Depuis 2016, 135 produits ont bénéficié du programme PRIME dont 62 MTI.(72) L'Annexe I présente les TG évaluées par l'EMA et ayant été qualifiées éligibles au dispositif PRIME.

Bien que les développeurs de TG dans les MR se heurtent fréquemment à des problèmes non adressés dans les recommandations actuellement élaborées par les autorités de santé, celles-ci ont développé un nombre d'outils conséquent visant à accompagner les promoteurs dans le développement de ces produits avant le dépôt de la demande d'AMM. Ces outils ont été utilisés par plusieurs titulaires d'AMM comme le montre l'Annexe I de cette thèse. Par ailleurs, les collaborations entre les autorités de santé comme la FDA ou le réseau des HTA sont de plus en plus recommandées afin d'aider les développeurs à mettre en place un plan de développement adéquat en vue d'une demande d'AMM et un accès au marché du produit. Dans les prochaines années, l'analyse commune de la mise en œuvre de nouveaux outils tels que les JSC sera nécessaire afin de, potentiellement, améliorer ce système. L'harmonisation des besoins de ces autorités de santé reste cependant un point clé, non résolu à ce jour.

c. La procédure de demande d'AMM

Comme le montre l'annexe I, vingt TG ont été évaluées* pour une ou plusieurs MR par l'EMA. Une TG est en cours d'évaluation auprès de l'EMA. Nous présenterons dans cette partie l'évaluation du dossier d'AMM par l'EMA (i), les spécificités associées telles que les demandes d'exemptions des informations produit (ii) et les obligations de suivi post-AMM (iii). Nous aborderons ensuite les futures évolutions de cette procédure d'AMM (iii).

* à la date du 11/08/2024

i. L'évaluation du dossier d'AMM par l'EMA

En UE, la revue d'un dossier de demande d'AMM d'une TG est obligatoirement faite par le biais de la procédure centralisée. Celle-ci permet l'octroi d'une AMM dans l'ensemble des EM de l'UE, en Norvège, en Islande et au Lichtenstein, sur la base d'un dépôt de dossier unique.

Comme indiqué dans le Règlement des MTI, l'évaluation du dossier de demande d'AMM d'une TG sera réalisée conjointement par le CAT, le PRAC et le CHMP. Un EM sera désigné rapporteur et un autre co-rapporteur pour le CAT. Ils auront en charge la direction et la coordination de l'évaluation. Ils rédigeront notamment le rapport d'évaluation étayant l'analyse des données de qualité, d'efficacité et de sécurité du produit, soumises par le demandeur. Un coordinateur du CHMP est également désigné et fait partie de l'équipe évaluatrice.

Après une phase de validation du dossier pendant laquelle une évaluation technico-réglementaire est réalisée, la revue de la demande d'AMM peut débuter. Le calendrier d'évaluation standard est de 210 jours et est prédéfini par l'EMA. Ce calendrier est composé des phases suivantes :

- La première phase d'évaluation de 120 jours pendant laquelle les rapporteurs et co-rapporteurs pour le CAT, le PRAC et le CHMP vont réaliser une première analyse des données déposées par le laboratoire et adresser une liste de questions ou de remarques au demandeur. C'est à la fin de cette phase qu'une ou plusieurs demandes d'inspections peuvent être demandée(s) par l'Agence. Le rapport d'évaluation préliminaire, accompagné de la liste de questions, est adopté par le CAT et envoyé au CHMP et au laboratoire.
- Le premier arrêt de l'horloge de 30 à 60 jours permet au laboratoire d'adresser les questions de l'EMA et de fournir les informations ou documents manquants. Pendant cette période, le calendrier d'évaluation s'arrête et ne reprendra qu'à la fin du délai imparti pour cette phase de réponses aux questions.
- La deuxième phase d'évaluation de 60 jours démarre à la suite du dépôt des réponses du laboratoire. Le CAT, le PRAC et le CHMP analysent les nouveaux éléments apportés au dossier et mettent à jour le rapport d'évaluation accompagné d'une éventuelle seconde liste de questions pour lesquelles le laboratoire n'a pas fourni de réponses satisfaisantes.
- Le deuxième arrêt de l'horloge démarre donc afin de permettre au demandeur de clarifier les dernières demandes de l'EMA et de fournir les éléments additionnels sous 30 jours. Le calendrier d'évaluation s'arrête également temporairement pour cette phase.
- Le CAT ou le demandeur peut solliciter la tenue d'une réunion de clarifications (*oral explanation*) si certains points nécessitent d'être discutés.
- Le CAT finalise ensuite le rapport d'évaluation de demande d'AMM sur la base de l'évaluation réalisée par les différents comités et groupes de travail. Il émet

un avis sur l'octroi de l'AMM pour la TG et les éventuelles conditions qui peuvent y être associées.

- L'opinion du CHMP est la dernière étape d'évaluation par l'EMA. Le CHMP émet un avis au jour 210 prenant en compte l'avis et l'évaluation du CAT. Cet avis positif ou négatif vis-à-vis de la balance bénéfice / risque du produit permet de recommander ou non l'AMM pour le produit de TG évalué.

La décision finale d'AMM sera prise par la Commission Européenne deux mois suivant l'avis du CHMP.(73)

Comme indiqué précédemment dans cette partie, le calendrier de 210 jours décrit suit une procédure standard d'évaluation pour les TG. Cependant, certains produits peuvent être éligibles à une évaluation accélérée selon un calendrier de 150 jours.(74)

Lors de l'octroi de l'AMM par décision de la Commission Européenne, une AMM pleine et entière (standard) peut être accordée pour la TG. Cependant, l'approbation peut également être dite « conditionnelle » ou « sous circonstances exceptionnelles » pour certaines TG couvrant un besoin médical non couvert et répondant aux critères d'éligibilité de ce type d'AMM. Nous l'abordons dans la partie clinique, cela peut être le cas lorsqu'un manque de données à long terme est noté ou lorsqu'un critère d'évaluation de substitution non validée a été utilisé pour les études de phase pivot. Ces autorisations spécifiques permettent, d'un point de vue réglementaire, d'accélérer la mise à disposition des produits dont le bénéfice/risque est évalué favorable à sa mise sur le marché. Ces procédures sont décrites brièvement ci-dessous :

- Les AMM sous circonstances exceptionnelles sont octroyées dans les cas où le laboratoire n'est pas en mesure d'apporter toutes les données requises définies par l'Annexe I de la Directive 2001/83/EC. Elles sont ré-évaluées tous les ans et dans certains rares cas elles peuvent devenir des AMM pleines et entières. Cela a été le cas de Glybera[®] et Upstaza[®], parmi les TG approuvées.
- Les AMM conditionnelles sont octroyées lorsque le demandeur n'est pas en mesure d'apporter l'ensemble des données cliniques au moment du dépôt de dossier de demande d'AMM mais sera en mesure de les fournir dans un délai court après la décision d'AMM. Cette AMM est réévaluée annuellement jusqu'à ce que l'ensemble des obligations associées soient remplies par le titulaire d'AMM. Zolgensma[®], Tecartus[®] ou encore Abecma[®] ont obtenu ce type d'AMM.(75)

ii. Les demandes d'exemptions d'informations du produit

Lors de l'analyse des EPAR des différents produits de TG évalués en Europe, il faut remarquer le nombre conséquent de demandes d'exemption concernant l'étiquetage et les notices des produits, selon l'article 63 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil. Ledit article précise :

« 1.[...] Dans le cas de certains médicaments orphelins, les mentions prévues à l'article 54 (ndlr : relatives à l'étiquetage) peuvent, sur demande dûment motivée, être rédigées dans une seule des langues officielles de la Communauté. [...]

3. Lorsque le médicament n'est pas destiné à être délivré directement au patient, ou lorsqu'il y a de graves problèmes de disponibilité du médicament, les autorités compétentes peuvent, sous réserve des mesures qu'elles jugent nécessaires pour protéger la santé humaine, dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur l'étiquetage et dans la notice. Elles peuvent également dispenser totalement ou partiellement de l'obligation de rédiger l'étiquetage et la notice dans une ou plusieurs langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché, telles qu'elles sont désignées, aux fins de la présente directive, par ledit État membre. »(10)

Ces exemptions pour les produits orphelins peuvent donc concerner l'étiquetage et/ou les notices. Certaines informations peuvent ne pas être indiquées sur l'étiquetage dans un souci de place ou quand elles ne sont pas applicables. De plus, les informations peuvent ne pas être traduites dans toutes les langues des pays de l'UE/EEA, comme normalement requis. Un aperçu de ces exemptions de langage est disponible en Annexe I. Les demandes d'exemptions doivent être dûment justifiées auprès du groupe d'évaluation de la qualité des documents (Quality Review Document, QRD).(76) Les EPAR des TG évaluées par l'EMA nous apprennent que les exemptions sur les notices sont moins fréquemment acceptées et doivent être parfois discutées auprès de chaque autorité de santé, comme cela a par exemple été le cas de Roctavian®. Toutefois, plusieurs produits ont obtenu des exemptions de traduction de l'étiquetage, notamment primaire, comme Carvykti® ou Upstaza®.

Ces exemptions sont souvent justifiées par le faible nombre de patients et le fait que ces produits ne seront pas directement manipulés par ceux-ci. Ces exemptions permettent également de simplifier les étapes de fabrication du produit.

iii. Les obligations de suivi des patients post-AMM

Le Règlement MTI contraint les titulaires d'AMM à mettre en place des plans de suivi long-terme des patients traités par TG, notamment au regard du petit nombre de patients participant aux EC ainsi que des possibilités d'octroi d'AMM conditionnelle ou sous conditions exceptionnelles. Ces obligations de conduite d'EC sont reflétées en Annexe I pour les TG évaluées par l'EMA.

Nous avons expliqué précédemment les problématiques pouvant être associées à l'utilisation des vecteurs en TG : la persistance de l'expression du gène et du vecteur, le caractère transmissible du transgène à la descendance, l'immunogénicité au cours de la vie d'un patient notamment concernant l'utilisation des AAV, la capacité de ré-activation du vecteur, la biodistribution du produit dans les tissus, les interactions avec des traitements concomitants, etc. Ces risques sont étudiés au cours des études non-cliniques et suivi lors des EC. Cependant, les données déposées au moment des demandes d'AMM peuvent ne pas entièrement adresser ces risques, notamment sur le long-terme. L'accent est mis également sur le suivi de l'efficacité car ces produits ont pour schéma principal aujourd'hui une administration unique chez l'Homme. Cependant, nous ne disposons pas encore d'un recul suffisant pour définir la nécessité d'une répétition du traitement au cours de la vie d'une personne (notamment dans le cas d'un traitement pédiatrique) afin d'assurer un niveau d'efficacité stable tout au long de la vie du patient. (77) La possible utilisation des *surrogate endpoint* en critère

primaire d'évaluation peut aussi expliquer pourquoi l'EMA associe certaines obligations de conduite d'EC lors de l'octroi de l'AMM.

Ainsi, afin de compléter les connaissances sur la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits, des études de suivi de l'efficacité ou de la sécurité des produits sont imposées, quand elles ne sont pas proposées par le titulaire d'AMM de la TG, dans le Plan de Gestion des Risques. L'EMA a édité des recommandations relatives à la mise en place et aux modalités du suivi des patients inclus dans les EC de TG : « *Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products* » (EMA/CHMP/GTWP/60436/2007).

Cette surveillance post-AMM peut être active ou passive, consister en des études observationnelles ou des études cliniques. En général, certaines de ces obligations de suivi concernent les patients ayant été traités dans les EC pré-AMM et seront également applicables aux EC prévus post-AMM. Pour ces études, la durée et les critères de suivi de la sécurité vont principalement dépendre des risques pré-identifiés ou potentiels liés à la TG et de leurs conséquences pour l'organisme. Les caractéristiques de la pathologie joueront également un rôle sur la détermination de la durée du suivi, par exemple s'il s'agit d'une maladie chronique dont l'évolution est ralentie par l'administration du candidat médicament.

Récemment, l'EMA a publié une Lettre aux professionnels de santé sur les thérapies CAR-T dirigées contre les antigènes CD19 ou BCMA, afin d'avertir de la potentielle survenue de tumeurs malignes secondaires issues des Lymphocytes T, même plusieurs années après le traitement. L'évaluation de ce risque est en cours. (78) Cette nouvelle information met en lumière l'importance du suivi des patients et de l'évaluation de la sécurité du produit au long-terme.

La plupart des produits mettent également en place des registres pour collecter les informations sur les patients traités en vie réelle. L'EMA encourage la mise en place de registres pour des classes de produits, si ces derniers ont les mêmes obligations de conduites d'étude. Ainsi, une étude basée sur un registre commun peut-être développée. C'est le cas pour Kymriah[®] et Yescarta[®] avec la mise en place du registre de l'*European Society for Blood and Marrow (EBMT)*, par exemple. Toutefois, Martina Schüssler-Lenz, la présidente du CAT, indiquait en 2020 lors d'une interview à *Cell and Gene Therapy Insight*, que l'instauration de ce registre a été longue et complexe, à la surprise du Comité. (79) Des lignes directrices concernant ces registres ont été publiées en 2021 par l'EMA, pour tenter d'aider les développeurs. En France, les instances regrettent cependant que ces données soient détenues exclusivement par les laboratoires, au détriment de la recherche et de la connaissance de l'évolution des maladies. Le gouvernement souhaite la mise en place d'une structure européenne financée par les laboratoires regroupant les données de ces registres.(80)

Par ailleurs, les EC de TG dans les MR se font dans un nombre restreint de centres spécialisés. Ainsi, les patients peuvent devoir voyager pour se faire traiter. Le suivi long-terme des patients doit également prendre en compte la faisabilité pratique pour les professionnels de santé et les patients. On sait que des patients sont souvent perdus de vue dans ces phases de suivi. En effet, ces études s'étendent entre 5 et 15 ans post-administration du produit et il est parfois difficile d'obtenir un suivi complet des patients sur une si longue période, notamment après guérison.

L'octroi d'AMM des TG dans les MR est généralement conditionné à la conduite d'étude de suivi d'efficacité et de sécurité des patients traités. Conscientes des complexités que ces études peuvent représenter, notamment lorsqu'elles incluent plusieurs produits et plusieurs pays, les autorités de santé ont proposé certaines recommandations sur le suivi long-terme des MTI et relatives aux études basées sur des registres. Les données collectées dans le cadre de ces études peuvent également être intéressantes pour les autorités d'évaluation d'accès au marché. En effet, pour ces dernières, les preuves attendues peuvent être différentes de celles requises dans le cadre de l'évaluation des demandes d'AMM. La future mise en œuvre du HTAR devrait permettre une meilleure anticipation de ces besoins en amont des négociations de prix et de remboursement.

iv. L'évaluation commune EMA/HTA

Le HTAR, mentionné précédemment, instaure également l'évaluation clinique commune (*Joint Clinical Assessment, JCA*). Afin d'en définir les modalités, a été publié au JOUE, le Règlement d'exécution (UE) 2024/1381 de la Commission du 23 mai 2024 établissant, conformément au règlement (UE) 2021/2282 concernant l'évaluation des technologies de la santé, les règles de procédure applicables à l'interaction au cours des évaluations cliniques communes de médicaments à usage humain au niveau de l'Union, à l'échange d'informations concernant l'élaboration et la mise à jour de ces évaluations et à la participation à ces dernières, ainsi que des modèles pour ces évaluations cliniques communes. Le JCA doit permettre d'éviter la duplication du travail d'évaluation scientifique par les différentes HTA, d'encourager une collaboration entre les EM, et de mettre en œuvre des procédures et méthodologies d'évaluation communes.

Le périmètre de ces évaluations scientifiques est défini par le HTAR comme suit :

« Une analyse scientifique des effets relatifs de la technologie de la santé tels qu'ils ont été évalués à partir des résultats de santé au regard des paramètres retenus sur la base du périmètre de l'évaluation. L'analyse scientifique tient également compte du degré de certitude des effets relatifs, compte tenu des points forts et des limites des données probantes disponibles. Les résultats des évaluations cliniques communes ne devraient donc ni porter atteinte au pouvoir discrétionnaire des États membres d'effectuer des évaluations de la valeur ajoutée clinique des technologies de la santé concernées, ni prédéterminer les décisions ultérieures en matière de tarification et de remboursement des technologies de la santé, y compris la fixation de critères applicables aux décisions en question, qui sont susceptibles de dépendre, de manière individuelle ou collective, de considérations à la fois cliniques et non cliniques et demeurent une question qui relève de la seule compétence nationale. »(66)

Ainsi, l'évaluation de la valeur ajoutée du médicament et la décision de prix et remboursement n'est pas dans le périmètre du JCA. Celles-ci resteront sous la responsabilité des instances nationales. Les recommandations seront rendues publiques à la fin de la procédure de JCA. Elles ne sont pas juridiquement contraignantes pour les autorités nationales. Cela signifie que les autorités nationales peuvent ne pas être entièrement d'accord avec les recommandations émises et demander par exemple de nouvelles données ou choisir d'autres comparateurs au

cours des procédures d'évaluation nationale, bien qu'il leurs soit demandé de prendre en compte les conclusions émises lors du JCA.(81)

La mise en œuvre de ces JCA sera faite de façon séquentielle :

- à partir du 12 janvier 2025 : applicabilité aux médicaments indiqués en oncologie et aux MTI
- à partir du 13/01/2028, applicabilité aux médicaments orphelins,
- à partir du 13/01/2030, applicabilité aux autres médicaments répondant aux critères d'une procédure centralisée.

Les TG feront donc partie de la première vague de mise en œuvre de ce système. En pratique, l'évaluation scientifique par les HTA sera réalisée en parallèle de l'évaluation de la demande d'AMM par l'EMA, selon les délais définis et résumés ci-dessous. Les représentants de patients et experts scientifiques pourront participer à cette évaluation.

Calendrier d'évaluation du JCA :

- Au moment du dépôt du dossier de demande d'AMM auprès de l'EMA (D0), le demandeur doit également déposer au secrétariat du groupe de coordination, (ETS), les informations pertinentes pour la détermination du périmètre (PICO) d'évaluation clinique commune de ce médicament.
- Au moment de l'envoi de la 1^{ère} liste de questions de l'EMA (D120) ou dans les 10 jours, l'ETS envoie le périmètre final au demandeur. Ce délai est réduit à 75 jours post validation du dossier d'AMM, dans le cadre d'une procédure accélérée d'AMM ou d'une extension d'indication.
- Le demandeur a 100 jours pour déposer son dossier de demande d'évaluation clinique, selon le modèle en Annexe du Règlement d'implémentation. Le délai est réduit à 60 jours dans le cadre d'une procédure accélérée d'AMM ou d'une extension d'indication. Ce dossier doit, dans tous les cas, être fourni 45 jours avant la date attendue de l'opinion du CHMP.
- Les recommandations écrites du JCA sont approuvées par le groupe de coordination 30 jours maximum après l'adoption de la décision d'AMM par la Commission Européenne. Elles seront rendues publiques.(82)

Cette procédure ouvre la porte à plus de transparence et de clarté dans l'évaluation et les recommandations de l'évaluation clinique par les HTA. Elle peut tirer avantage de la mise en commun des expertises des différentes HTA et évite les duplications de cette évaluation au niveau local. Cependant, les HTA ont déjà émis des réserves quant aux délais de procédure à respecter par manque de ressources internes. La question se pose d'autant plus en cas de procédure d'évaluation accélérée. En outre, le calendrier ci-dessus ne prend pas en compte les différents temps d'arrêt d'horloge de la procédure d'AMM pouvant être demandés par les futurs titulaires d'AMM. Ainsi, si un arrêt d'horloge pour la première liste de questions n'est que de 30 jours, cela laissera moins de temps au développeur pour rédiger le dossier de demande de JCA, puisque le délai de 45 jours avant l'opinion attendue du CHMP est le facteur de temps limitant. Il est également à noter que la nouvelle Règlementation pharmaceutique envisage une réduction du délai d'évaluation des dossiers d'AMM à 180 jours contre 210 jours aujourd'hui. De plus, le modèle de dossier de JCA à déposer auprès des autorités est majoritairement basé sur le modèle de dossier déposé en Allemagne. D'après les industriels, ce dossier demande près d'un an de préparation alors qu'ils

n'auront qu'en moyenne 2,5 mois pour le préparer. Les dialogues précoces, tels que les JSC, pourraient aider le développeur à anticiper le périmètre défini pour le JCA. Toutefois, les évaluations des JSC et des JCA peuvent ne pas se faire par les mêmes autorités nationales et donc engendrer des divergences de définition des PICO.(68)

Les PICO sont un autre point remis en cause dans le cadre de ces JCA. Comme pour les JSC, il est à craindre qu'un nombre conséquent de PICO différents soient définis et la consolidation de ces derniers pour la préparation du dossier de demande d'évaluation clinique pourrait être un facteur bloquant. Dans l'expérimentation des évaluations cliniques, sans sollicitation des titulaires d'AMM, trois produits ont été évalués : Pluvicto® Ebvallo® et Pombiliti®. Alors que huit EM ont participé à l'évaluation pour le premier produit, dix EM ont évalué les deux autres produits, aboutissant à six, cinq et neuf PICO consolidés. (83) Les représentants des industries de santé (EFPIA et EUCOPE) ont demandé que soit pris en considération un nombre maximum de PICO par évaluation. Des recommandations pour la méthodologie de définition des PICOS devraient également être éditées pour les autorités nationales.(68)

Les TG indiquées dans les MR sont éligibles à la procédure centralisée d'AMM et bénéficient d'une évaluation communautaire du bénéfice/risque du produit. Dans le but d'assurer un accès rapide à des thérapies innovantes en Europe, des AMM conditionnelles ou sous circonstances exceptionnelles peuvent être accordées à ces produits, obligeant les titulaires d'AMM à faire ré-évaluer annuellement leur autorisation et à s'engager à fournir les données complémentaires requises par les autorités de santé. Le calendrier d'évaluation standard de 210 jours hors arrêt d'horloge, pourrait être réduit par la nouvelle Règlementation pharmaceutique en cours de révision. D'autres changements sont à venir comme l'évaluation parallèle des JCA par les HTA au niveau européen. Il sera intéressant de suivre l'impact de cette nouvelle procédure sur le délai d'accès des produits au marché européen et sur l'évaluation du prix et du niveau de remboursement des TG.

L'utilisation de substances biologiques associée à une complexité de fabrication des produits de TG obligent les développeurs à faire face à des problématiques spécifiques à ces produits et ces indications lors de la fabrication et du plan de développement des candidats médicaments. Les autorités de santé tentent d'accompagner les développeurs et de répondre aux problématiques soulevées pour le développement des TG dans les MR par le biais de recommandations, de mises à jour des Règlements et d'outils réglementaires. Une priorité a été donnée par les autorités sur les points le plus souvent discutés ou bloquants lors des évaluations d'AMM, comme la caractérisation du produit et la preuve de son activité biologique, l'apport de preuves suffisantes quant à l'efficacité et la sécurité de ces produits, les mises en place de plans de développement adaptés et validés, les données long-terme de leur utilisation. Par ailleurs, les autorités ont mis en place des avantages pour les entreprises afin d'encourager la recherche et le développement de solutions thérapeutiques dans le domaine des MR. Ces nouvelles thérapies sont en constante évolution, comme le prouve l'émergence des nouveaux systèmes de CRISPR-Cas9 ou TALENs. Les autorités et les développeurs sont donc dans un processus d'apprentissage parallèle. L'utilisation de la procédure centralisée et la mise en place

de l'EU-CTR montrent une volonté d'harmonisation et de centralisation des évaluations en Europe. Vingt TG ont été évaluées en Europe mais certaines des AMM octroyées ont été retirées pour des problématiques d'accès au marché. Les besoins de l'EMA et des HTA peuvent être différents et, afin d'aider les développeurs à anticiper les besoins de ces deux types d'Agence, de nouveaux outils se mettent en place comme les JSC et les JCA. Leur évaluation dans plusieurs années permettra de dresser un bilan et de mettre en place de potentielles actions d'amélioration.

La thérapie génique indiquée dans le traitement des maladies rares en vie réelle

Dans cette dernière partie, nous aborderons les défis de la production commerciale (1). Puis, nous détaillerons l'approche des accès précoces et compassionnels (2), et analyserons l'aspect prix et remboursement des TG dans les MR en France (3). Nous parlerons ensuite des défis du parcours patient (4) avant de terminer sur l'éducation des professionnels de santé et les recommandations sur la manipulation et l'administration des TG, notamment en France (5).

1. Les défis de la production commerciale

Au cours du développement de la TG, les procédés de fabrication peuvent être modifiés, optimisés, amenés à une plus grande échelle ou transférés sur un autre site de production. Malgré ces changements, le procédé doit être validé pour obtenir une AMM. Ceci est applicable à tous les médicaments mais cela peut paraître complexe pour les TG. Par ailleurs, les spécificités de la fabrication des TG associées au besoin de travailler avec des structures expertes dans ces technologies entraînent des coûts de production élevés. Tout d'abord, nous discuterons des requis nécessaires à la validation de ce procédé (a) puis nous aborderons les solutions d'optimisation des coûts associés à la production de la TG (b).

a. La mise en place et la validité du procédé commercial

Le procédé de production commerciale d'une TG doit :

- être robuste et reproductible,
- faire appel à un site expert et du personnel,
- prendre en compte les caractéristiques de la TG (ex vivo, in vivo, autologue), impératifs logistiques (conditions de stockage et de transport jusqu'à l'hôpital),
- définir une taille de lot adapté à la MR (nombre de patients, prévalence, etc.).

Nous le mentionnions en introduction de cette partie, le procédé de fabrication initiale peut être modifié au cours du développement du produit. Cela est souvent le cas car les TG sont, en général, développées par des start-up ou des académiques qui ne peuvent pas produire de lot BPF à grandes échelles et utilisant des procédés nécessitant de nombreuses adaptations pour les faire correspondre aux requis de production. Pour tous changements apportés, des données de comparabilité entre les procédés pré- et post- changement doivent être fournies, afin de démontrer que la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit ne sont pas négativement impactées.

Les recommandations ICH Q5E apportent des éléments méthodologiques sur la comparabilité relative aux produits biologiques ou biotechnologiques. Toutefois, elles ne sont pas applicables aux TG. A la lecture des Rapports Publics d'Évaluation (EPAR) des TG sur le site de l'EMA, nous comprenons que de nombreuses questions sur la comparabilité sont posées lors des avis scientifiques et des assistances au protocole, demandés en amont de la procédure d'AMM. En 2019, la présidente du CAT, Martina Schüssler-Lenz, mettait en avant la problématique des procédés commerciaux non validés au moment de l'AMM. Elle indiquait que des procédés pré-commerciaux mal définis et non validés étaient souvent utilisés pour les TG des EC de phase pivot. Or, ce type d'EC devrait être utilisé pour soutenir la comparabilité du procédé commercial de fabrication. (79) Ainsi, l'EMA a publié en 2019 un document de questions / réponses sur le sujet de la comparabilité pour les TG.

L'Agence européenne stipule qu'un programme de comparabilité doit être en place.

Celui-ci définit :

- les tests de comparabilité à réaliser, en fonction des caractéristiques de la TG,
- les évaluations à réaliser sur les CQA,
- les méthodes analytiques utilisées,
- les investigations cliniques et pré-cliniques nécessaires selon la nature du changement et son potentiel impact sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de la TG.

Une approche basée sur le risque peut être utilisée pour définir les CQA en les classant, soit comme ayant un impact significatif sur la qualité, soit entraînant un impact moindre ou négligeable sur le produit. Des méthodes d'évaluation de ces CQA différentes pourront alors être définies pour démontrer la comparabilité des procédés.(84)

L'EMA recommande deux méthodes d'évaluation :

- La production « side by side », à privilégier : les mêmes lots de matière premières sont alors utilisés pour la fabrication du produit selon les procédés pré et post changement. Cette méthode peut-être difficilement réalisable pour des TG *in vivo* autologues car il serait nécessaire de prélever deux fois la quantité nécessaire de cellules d'un patient pour réaliser ces tests ;
- L'utilisation de données historiques de lots produits précédemment : idéalement les mêmes matières premières devraient être utilisées mais cela nécessite de prouver la qualité du stockage des échantillons de matières premières. Cette méthodologie peut être acceptable si elle est justifiée, mais n'est pas à privilégier. En revanche, des données historiques peuvent venir appuyer la démonstration de comparabilité par la méthode « side by side ».

Les Agences n'attendent pas uniquement que le nouveau procédé permette au produit de répondre aux spécifications. Des données de stabilités, non cliniques et cliniques devront être fournies pour certains CQA. Le nombre de lots nécessaires à la démonstration de cette comparabilité doit-être adapté à la criticité des changements. Nous comprenons, par les informations précédemment fournies dans cette thèse, que dans le cas des MR et des TG *in vivo* autologues, ces études peuvent nécessiter du temps, notamment si des données cliniques sont attendues.

Lors de l'évaluation du dossier d'AMM, les régulateurs veulent s'assurer que le produit qui a été évalué au cours des étapes de développement aura la même qualité que celui qui sera sur le marché, par la suite. De plus, les autorités souhaitent s'assurer que les titulaires d'AMM ont la capacité de fabriquer le produit pour répondre à la demande, à une échelle communautaire. Ces étapes ne doivent pas être négligées car elles seront évaluées avec attention lors de la demande d'AMM. Cela faisait partie des points bloquants majeurs lors de l'évaluation de Cerepro® par l'EMA.

b. L'optimisation des coûts associés à la production commerciale

Outre la nécessité d'augmenter les capacités de production, les développeurs doivent également se confronter à la gestion et l'optimisation des coûts associés à la production. Les coûts associés à la production de MTI sont estimés à \$100 000 par traitement.(85) Ci-dessous, nous exposerons certaines des solutions envisagées telles que la décentralisation des sites de production (i) et la mise en place de plateforme de fabrication (ii).

i. La production décentralisée

La décentralisation de la production consiste à transférer la production d'un site principal vers différents sites « régionaux ». L'intérêt de ce schéma est de pouvoir produire des TG sur différentes localisations pour répondre à la demande locale. Bien qu'un investissement conséquent soit demandé pour le transfert de production et la validation de la comparabilité des procédés de fabrication, une fois le site décentralisé mis en place, 15% à 20% des coûts de production peuvent être économisés par an. Cela est notamment dû aux coûts de transport. Ce schéma pourrait répondre aux problématiques des TG *ex vivo autologues*. En effet, celles-ci nécessitent un transport rapide des cellules prélevées au patient vers le site de production afin de fabriquer les cellules modifiées thérapeutiques qui devront être réinjectées au patient. En outre, en général, les TG doivent être transportées à des températures extrêmes. Yescarta® est conservé après fabrication à une température d'au moins -150°C. Les écarts de température pendant les transports et la conservation de ces produits sont surveillés par des traceurs, afin de s'assurer de la qualité du produit qui sera administré au patient. La réduction du temps de transport entre l'hôpital et les sites de fabrication décentralisés permet donc également de diminuer les risques de contamination et les problèmes potentiellement liés aux conditions de transport, comme les excursions de température. Par ailleurs, la multitude de sites améliore la résilience de production : dans l'éventualité d'un problème de production sur un des sites de fabrication, un autre site pourrait assurer et sécuriser la production de la TG.(85)

La réflexion autour du concept de décentralisation laisse penser que les centres hospitaliers habilités à manipuler et administrer la TG, pourraient également assurer leur production. Cependant, la complexité de ces modèles résiderait dans le contrôle et la répétabilité des procédés de fabrication sur une centaine de sites potentiels et différents. Cette approche est donc pour l'instant peu utilisée par les industriels.(86) A noter que l'APHP a développé sa propre plateforme de production des cellules CAR-T (la plateforme MEARY) afin de faciliter le passage de la Recherche à la Clinique.(87)

ii. La plateforme de production

L'industrie s'est initialement inspirée des procédés de fabrication des anticorps monoclonaux et les a adaptés aux TG. Cependant, cela ne permet plus de répondre à la demande car les doses (titre en vecteurs de génomes) des TG augmentent mais la taille des lots de production des vecteurs viraux ne peut être augmentée avec ces techniques. De plus, au cours de l'étape de purification après culture cellulaire, 70% des vecteurs viraux sont perdus ou non utilisables. Ainsi, les coûts d'achat des vecteurs comme les AAV ou les LV mais aussi des plasmides deviennent de plus en plus conséquents. Les méthodes de fabrication des médicaments biologiques restent peu standardisées et très variables.(88)

Par ailleurs, les premières TG comme Glybera[®], étaient indiquées dans le traitement de maladies « extra rares », pour lesquelles il n'existe qu'une dizaine de patients par an. Toutefois, l'émergence des TG indiquées pour des maladies comme la drépanocytose ou certains cancers oblige les industriels à repenser leur capacité de production et à tendre vers une industrialisation de la fabrication. Par conséquent, une rupture technologique est nécessaire afin d'augmenter les capacités de production et de standardiser les procédés de fabrication.(87)

L'utilisation de système fermé et automatisé tend à réduire le nombre d'activités manuelles et donc la variabilité de manipulation, et augmente la répétabilité du procédé.(86) Les bioréacteurs ont alors été utilisés pour la culture cellulaire et la multiplication du vecteur. Les cultures cellulaires en suspension sont préférées à celles sur lit fixe car elles permettent une production plus rapide en utilisant moins de matière première. Une culture cellulaire sur lit fixe est utilisée pour la fabrication de Zolgensma[®] mais elle nécessite l'utilisation de plusieurs bioréacteurs sur plusieurs sites de fabrication.(87)

Il est attendu que, d'ici 2030, la demande de production en vecteur viraux soit plus que doublée par rapport à aujourd'hui (voir Figure ci-dessous)



Total Batches, Clinical and Commercial Forecast : Nombre total de lots attendus, Cliniques et commerciaux

Number of batches : nombre de lots

AAV / LV / Oncolytic Virus / Other : AAV / LV / Virus oncolytique / Autres

Figure 9. Évolution réelle et attendue de la demande de lots cliniques et commerciaux de vecteurs viraux(87)

C'est pourquoi se sont développées les plateformes de production (*Contract Development and Manufacturing Organization, CDMO*) telles que Thermofischer et Lonza. En 2018, elles étaient au nombre de 27 en Europe et aux US. En 2022, on en comptait 59 et d'autres se développaient en Asie. Ce sont des structures spécialisées dans la fabrication de vecteurs. En France, en 2016, grâce à l'initiative de l'AFM Téléthon et de la Banque Publique d'Investissement France, a été créée la plateforme Yposkesi / SK harmteco qui présente aujourd'hui une large capacité de fabrication commerciale de 7000L, sur deux bâtiments. Ces plateformes permettent une flexibilité de production, une agilité opérationnelle et l'obtention de chaînes de fabrication de vecteurs robustes et reproductibles. (87) Récemment, des plateformes de purification de vecteurs ont aussi été validées par des développeurs et testées sur la plateforme Yposkesi, permettant d'accélérer le temps nécessaire à cette étape et de gagner en rentabilité de production.(89)

Les méthodes de production des TG ont longtemps été immatures face à la variabilité biologique inhérente à ces produits. Il était difficilement concevable qu'un système de production unique soit adaptable à la fabrication de plusieurs TG. Cependant, l'augmentation des demandes en matières premières a obligé les fabricants à développer des systèmes plus reproductibles, plus productifs et plus adaptables.(90) Par ailleurs, afin de répondre aux problématiques logistiques de TG *in vivo* autologues, le concept de site de production décentralisé s'est progressivement développé. Aujourd'hui, ces avancées permettent de diminuer les coûts associés à la production des produits. De futures évolutions laissent à penser que l'Intelligence Artificielle (AI) pourra jouer un rôle dans les programmes de comparabilité, le contrôle des procédés de fabrication et l'investigation des déviations. (91)

2. Les accès précoces et accès compassionnels

Bien que l'octroi de l'AMM soit une étape majeure de l'accès au marché d'une TG, la conclusion des discussions sur le prix et le remboursement des produits constitue la deuxième grande étape. Celle-ci est réalisée à l'échelle nationale selon des procédures, des critères et des temps d'évaluation propres à chaque EM. Cette partie nous permettra de présenter le cadre européen des usages compassionnels (a) puis d'analyser le système français. La Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2021 a instauré une refonte complète des accès temporaires et dérogatoires des médicaments, d'une part en supprimant les systèmes existant d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) et, d'autre part, en mettant en place les accès précoces (AP) et accès compassionnels (AC). Ces schémas d'accès peuvent permettre de répondre à des besoins de mise à disposition des TG dans les MR. Nous décrivons donc également dans cette partie l'AP (b) et l'AC (c) puis analyserons leurs applicabilités aux TG dans les MR (d).

a. Le cadre européen

En Europe, l'article 83 du Règlement (CE) No 726/2004 du Parlement Européen et du Conseil, établit l'utilisation compassionnelle (UC) d'un médicament. Ces programmes d'UC peuvent être mis en place pour des maladies potentiellement mortelles, chroniques ou invalidantes, pour lesquelles il existe un besoin médical non couvert. Ils sont applicables à des médicaments n'ayant pas encore obtenu une AMM mais faisant l'objet d'un programme de développement clinique.(74) Le CHMP a émis des recommandations qui ne constituent cependant pas un cadre légal pour ces UC. Elles tendent à faciliter et améliorer l'accès des patients aux UC, favoriser une approche commune des conditions d'utilisation, de distribution et des patients cibles, et enfin améliorer la transparence entre les EM. Les décisions concernant les programmes d'UC sont prises et mises en œuvre par les EM. Ces UC impliquent une mise à disposition directe et gratuite du distributeur au patient. (92) Par ailleurs, certains pays ont proposé la mise en place des programmes dérogatoires, d'accès précoces (*early access program*, EAP) pour accélérer la mise à disposition des médicaments aux patients, en amont de l'AMM ou en attendant la conclusion de l'évaluation sur le prix et le remboursement du produit. Ces EAP sont applicables généralement aux médicaments en amont de la décision d'AMM, dans un cadre hors-AMM, ou encore lorsqu'aucun développement n'est pas mis en place dans cette indication ou population.(93) Selon un poster scientifique de novembre 2012, en UE / EEA, seuls le Danemark, l'Espagne, la France, l'Italie, la Norvège, la Suède, le Portugal et le Royaume Uni proposent des EAP. D'autres pays tels que l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique et la Pologne proposent des utilisations compassionnelles uniquement pour des produits non approuvés ou en cours de développement.(94)

Selon plusieurs études, les EAP permettent de fournir des médicaments aux patients dans le cadre de MR ou graves de façon éthique et conforme. Ils sont également bénéfiques aux entreprises afin de pénétrer de façon précoce des marchés nationaux, collecter certaines données en vie réelle et intégrer l'utilisation du produit dans la prise en charge des patients par les professionnels de santé (pds). Toutefois, les décisions

concernant ces EAP se basent sur des données souvent limitées pour soutenir la balance bénéfique / risque du produit et obligent les autorités nationales à prendre des décisions dans un contexte d'incertitude au regard du rapport coût-efficacité. En effet, ces EAP sont généralement pris en charge par les systèmes de santé nationaux. (93)

Au niveau européen, il existe donc un cadre réglementaire pour les programmes d'UC. Toutefois, certains EM ont mis en place des EAP additionnels afin d'accélérer l'accès aux médicaments dans des conditions plus larges. Les décisions sur ces accès dérogatoires sont prises et mises en œuvre par les autorités nationales des EM. La France a été pionnière en Europe à mettre en place ce type de programmes (ATU et RTU), en 1992. Par la suite, les différents amendements pris au regard de cette réglementation française ont rendu les dispositifs complexes avec pas moins de six dispositifs dérogatoires (ATU de cohorte, ATU en extension d'indication, post-ATU, ATU nominative protocolisée ou non, RTU) présentant chacun leurs critères d'accès et leurs prises en charge spécifiques. C'est pourquoi, la Loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 a instauré une refonte complète du système afin de répondre aux besoins thérapeutiques tout en ayant des dispositifs plus homogènes et lisibles. Cette réforme a également pour objectif de permettre un accès plus rapide aux patients, être attractif pour les entreprises, tout en garantissant une soutenabilité financière pour le système de santé national.(95) En décembre 2023, quatre TG ont été commercialisées en France dans le droit commun (contre douze en Europe), quatre étaient également disponibles en accès précoce et une en accès direct.(96)

b. L'accès précoce en France

Selon l'article L-5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP), sur sollicitation d'un laboratoire ou de son mandataire, l'accès précoce (AP) permet la mise à disposition de médicaments « *destinés à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes* », avec prise en charge par la solidarité nationale, lorsque :

- « *il n'existe pas de traitement approprié ;*
- *la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;*
- *ces médicaments sont présumés innovants, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*
- *l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques* » [lorsque le médicament ne dispose pas d'une AMM dans l'indication considérée].(97)

Il existe deux types d'AP : pré-AMM (AP1) et post-AMM (AP2).

Les décisions relatives à l'AP1 sont prises par la HAS, le cas échéant après avis de l'ANSM sur le bénéfice/risque du produit. Elles sont valables pour 1 an renouvelable. Cet AP1 s'applique à une indication n'ayant pas encore d'AMM. Le laboratoire s'engage à :

- Déposer une demande d'AMM dans l'indication concernée et dans un délai de 2 ans après l'AP,
- Mettre le médicament à disposition dans un délai de 2 mois après l'AP,

- Déposer une demande de remboursement, dans l'indication considérée, dans le mois qui suit l'octroi de l'AMM,
- Assurer les continuités de traitement des patients initiés pendant au moins 1 an après l'AP (3 mois de prise en charge du traitement au titre de l'AP et 9 mois à la charge de l'industriel),
- Mettre en place un recueil des données et fournir des rapports périodiques de synthèse des données.

Les décisions relatives à l'AP2 sont prises par la HAS et s'appliquent à une indication qui dispose déjà d'une AMM et qui n'est pas encore prise en charge dans le cadre du droit commun. Le laboratoire s'engage dans ce cas à :

- Déposer une demande de remboursement, dans l'indication considérée, dans le mois qui suit l'octroi de l'AMM,
- Mettre en place un recueil des données (recueil allégé par rapport à l'AP1) et fournir des rapports périodiques de synthèse des données,
- Assurer les continuités de traitement des patients initiés pendant au moins 1 an après AP (3 mois de prise en charge du traitement au titre de l'accès précoce et 9 mois à la charge de l'industriel), notamment dans le cas d'un retrait ou d'une suspension de l'AP2 ou de l'AMM, ou d'un refus d'inscription sur une des listes de médicaments remboursables.

Le laboratoire déclare au CEPS, dans le mois qui suit l'octroi de l'AP, le montant maximal de l'indemnité qu'il réclame aux établissements de santé, dès lors que le médicament ne dispose pas d'un prix administré. Ces montants sont rendus publics sur le site du CEPS (98)

Le titulaire de l'AP sera soumis à des remises annuelles sur la base du chiffre d'affaires hors taxe (voir tableau ci-dessous) et à la fin de l'AP, au moment du débouclage, sur la base du prix négocié avec le CEPS ou du prix de référence.

Tableau 3. Taux de remise applicable par indication pour l'AP(99)

Chiffre d'affaires hors taxe (millions €)	Taux de remise applicable (%)
Entre 0 et 1	10
Entre 1 et 5	25
Entre 5 et 20	35
Entre 20 et 50	50
Entre 50 et 100	60
Au-delà de 100	70

Ces remises annuelles peuvent être majorées en cas de non-respect de certaines obligations du titulaire de l'AP, d'absence ou le caractère mineur de l'amélioration du service médical rendu (ASMR), d'un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant.

Cependant, le montant total des remises incluant ces majorations ne peut excéder 80% du chiffre d'affaires annuelle hors taxe du produit.(100)

c. L'accès compassionnel en France

Selon l'article L. 5121-74 du CSP, les conditions d'éligibilité d'un produit à un AC sont :

- « *Le patient ne peut pas être inclus dans une recherche impliquant la personne humaine, y compris un essai clinique, en cours ;*
- *Il n'existe pas de traitement approprié ;*
- *L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées au regard des données cliniques disponibles. »(101)*

Ce dispositif répond à des besoins médicaux auxquels peuvent répondre des médicaments pour lesquels le laboratoire n'a pas de stratégie commerciale pour ce produit dans cette indication. Ce cadre d'AC est pris en charge automatiquement à 100% par l'Assurance maladie (AM) dès l'octroi de l'autorisation.

Les décisions relatives à l'AC sont prises par l'ANSM et sont de deux types :

- L'Autorisation d'AC (AAC) : un médicament non autorisé et non disponible en France fait l'objet d'une demande d'AC par un médecin prescripteur hospitalier pour un patient donné. L'ANSM doit avoir la capacité de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable pour une maladie grave, rare ou invalidante pour octroyer une AAC.

Le prix du médicament sous AAC est librement fixé par le laboratoire et sera pris en charge à 100%, à condition que les Ministres ne fixent pas une base forfaitaire de remboursement ou qu'il n'existe pas de prix maximal de vente. Cela est assorti de remises annuelles par le laboratoire sur la base du chiffre d'affaires réalisé dans ladite indication. Le tableau ci-dessous résume les taux de remises applicables.

Tableau 4. Taux de remise applicable par indication pour les AAC(99)

Chiffre d'affaires hors taxe (millions €)	Taux de remise applicable (%)
Entre 0 et 1	0
Entre 1 et 2	20
Entre 2 et 5	60
Au-delà de 5	80

- Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) : il s'agit de sécuriser une pratique de prescription hors-AMM d'un médicament commercialisé en France dans d'autres indications. Cette décision est prise à l'initiative de l'ANSM. Dans ce cadre, le taux de prise en charge et le prix public appliqué au médicament sur le marché est applicable, à condition que les Ministres ne fixent pas une

base forfaitaire de remboursement ou qu'il n'existe pas de prix maximal de vente.(95)

Tableau 5. Taux de remise applicable par indication pour les CPC(99)

Chiffre d'affaires hors taxe (millions €)	Taux de remise applicable (%)
Entre 0 et 1	0
Entre 1 et 2	10
Entre 2 et 5	20
Entre 5 et 10	40
Entre 10 et 20	60
Au-delà de 20	80

En outre, un médicament faisant l'objet d'un développement à un stade très précoce, à des fins commerciales peut également faire l'objet d'un AC « pré-précoce » selon l'article L.5121-12-1, II du CSP. Dans ce cas exceptionnel, le laboratoire doit s'engager à déposer une demande d'AP dans les 12 ou 18 mois pour une MR après la délivrance de l'autorisation, et à mettre en place un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et Suivi des Patients (PUT-SP). Les mêmes modalités de taux de remise que dans le cadre de l'AP s'appliquent. L'absence de dépôt d'AP ou le nombre trop important de patients traités annuellement engendre des majorations. (97)

d. Les accès précoces et compassionnels en pratique

Dans cette partie, nous présenterons la période de transition et les premières conclusions générales du système d'AP (i). Puis nous analyserons l'impact du nouveau dispositif sur l'évaluation stratégique par la HAS (ii) et le recueil des données (iii). Enfin, nous présenterons les premières conclusions de ce dispositif sur les dépenses de l'AM (iv).

i. La période de transition et les premières conclusions générales

Lors de la mise en œuvre du nouveau système d'accès dérogatoire en France au 1^{er} juillet 2021, des dispositifs transitoires se sont mis en place afin que les ATU ou RTU existantes puissent être converties en AP et AC, et limiter ainsi l'impact sur les patients. Seuls les médicaments mis à disposition sous le régime des post-ATU ou RTU ont basculé directement en AP2 et CPC respectivement.(102) C'était le cas de Luxturna[®], Tecartus[®] ou Zolgesma[®] qui étaient pris en charge au titre du post-ATU à la date du 1^{er} juillet 2021, par exemple (Cf., Annexe II). Dans les autres cas, de nouveaux dossiers en vue d'une nouvelle évaluation, selon les modalités du nouveau dispositif, ont dû être déposés.

La figure ci-dessous présente de façon chronologique, les différents dispositifs de prise en charge dérogatoire vers le droit commun, permettant d'illustrer comment ces dispositifs assurent un accès rapide des médicaments éligibles aux patients, couvrant ainsi le pré-AMM et la période avant la fixation du prix et du taux de remboursement.

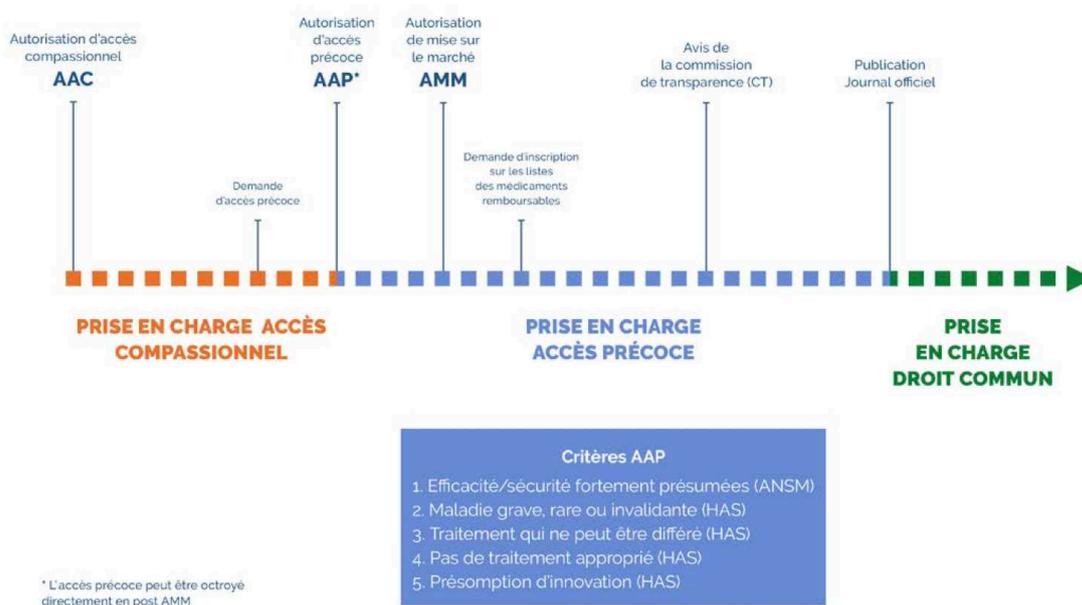


Figure 10. Dispositifs de prise en charge dérogatoires vers le droit commun(103)

Selon la HAS, les délais d'instruction des dossiers d'AP sont en moyenne de 77 jours contre 90 jours selon le calendrier défini. Les AP1 seraient autorisés en moyenne 91 jours avant l'octroi de l'AMM, l'octroi de l'AP2 serait obtenu environ 112 jours après l'octroi de l'AMM et enfin, en moyenne, l'inscription en droit commun conclue 9 mois après l'octroi de l'AP2, soit un peu plus d'un an après l'octroi de l'AMM. Toutefois, ces délais sont peut-être à nuancer s'agissant des TG. Par exemple, les négociations concernant le prix d'Abecma® sont toujours en cours, alors que le produit a obtenu son AMM en août 2021 (Cf., Tableau 6).

Les critères d'éligibilité des AP et AC présentés dans la partie précédente, semblent correspondre aux TG dans les MR. En effet, ces produits sont souvent mis à disposition dans des maladies pour lesquelles il existe un besoin médical non couvert et ils représentent une innovation certaine. Le tableau en Annexe II illustre d'ailleurs le fait que presque toutes les TG dans les MR ont bénéficié d'un accès dérogatoire.

ii. L'évaluation par la HAS

Ce nouveau système tend à prendre en compte et à anticiper, dès les accès précoces, la mise à disposition de données permettant, à terme, de définir la stratégie thérapeutique du produit dans le cadre des procédures de droit commun (évaluation du SMR et de l'ASMR). Par conséquent, le plan de développement clinique doit être présenté lors de la demande d'AP. Cela permet à la HAS de minimiser la prise de risque quant au « pari » de l'AP, sur la base de résultats préliminaires encourageants

et d'une sécurité de mise à disposition de données, pour la détermination à la fois sur bénéfice clinique (évalué par l'ANSM) et de la place dans la stratégie thérapeutique.(103) Précédemment, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique par la HAS intervenait uniquement après l'approbation des ATU par l'ANSM. Bien que l'efficacité globale des traitements restait avérée, leur bénéfice clinique par rapport aux alternatives était parfois critiqué. Entre 2013 et 2017, considérant les produits ayant fait l'objet d'ATU, seuls 2% présentaient une ASMR importante (II), 26% de niveau modéré (III), 58% de niveau mineur (IV) et 14% ne présentaient pas d'amélioration.(104) Dans son rapport sur l'AP publié en octobre 2023, la HAS se félicitait de la diminution de l'hétérogénéité de l'évaluation entre l'AP et l'accès de droit commun, malgré la prise de risque de l'octroi d'un AP. La figure ci-dessous présente la répartition des ASMR des premières demandes d'AP ayant fait l'objet d'un avis de droit commun entre le 1^{er} juillet 2021 et le 30 juin 2023. La part des ASMR II et III augmente par rapport au constat précédent, tandis que la part des ASMR insuffisantes diminue.

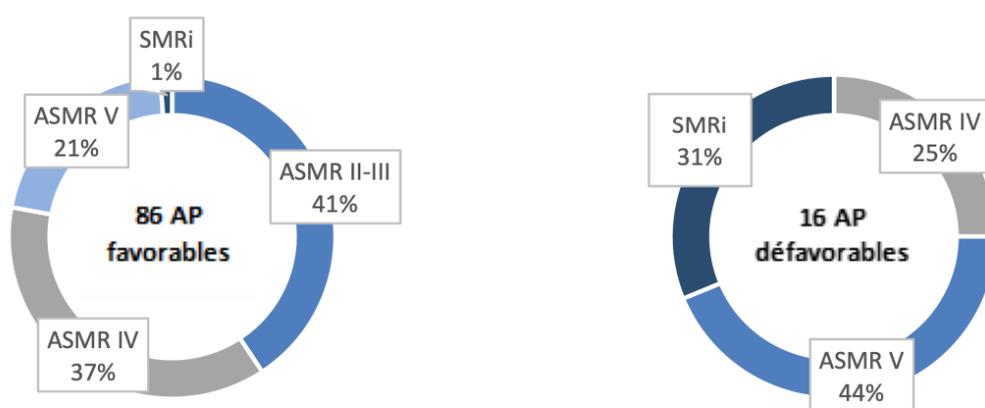


Figure 11. Répartition des ASMR des premières demandes d'AP ayant fait l'objet d'un avis de droit commun entre le 1^{er} juillet 2021 et le 30 juin 2023

Les autorités étant soucieuses du maintien de l'accès aux innovations aux patients traités, la LFSS 2024 est venue compléter les dispositifs de prise en charge (PEC) des spécialités qui, à l'issue de la période d'AP pour une indication, obtiendraient un SMR modéré ou faible ou un ASMR V en l'attente des données supplémentaires. En effet, dans ces conditions, les médicaments concernés ne peuvent pas être inscrits sur la liste en sus, et donc bénéficier d'une prise en charge intégrale par la sécurité sociale en sus de la tarification à l'activité (T2A). Les hôpitaux peuvent généralement difficilement se procurer des produits innovants et onéreux présents sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, sans PEC financière complémentaire. Afin d'éviter le risque d'une rupture d'accès au traitement, une PEC dérogatoire a été établie par l'article 76 de la LFSS 2024, dans l'attente de la provision des données supplémentaires par le laboratoire. Cette PEC dérogatoire est associée à un système de remise annuelle et des majorations reconductibles dans certaines conditions. Cette décision a été appuyée par le fait qu'en 2022, 58% des dossiers de spécialités ré-évaluées par la HAS, à la suite de la présentation des données complémentaires, ont vu l'ASMR et le SMR redéfinis à la hausse. (105)

iii. Le recueil de données

En outre, la mise en place et le renouvellement des AP sont conditionnés pour l'industriel à la collecte de données selon un PUT-RD s'agissant de l'AP, de l'AC très précoce et du CPC. Le titulaire est responsable du recueil de données et doit en assurer le financement. Les établissements de santé et plus particulièrement les prescripteurs et les pharmaciens doivent recueillir les données et les transmettre aux laboratoires. Ces recueils de données sont encadrés par des conventions entre les deux parties, selon un modèle défini par l'arrêté du 23 avril 2022 relatif au modèle de convention prévu aux articles R. 5121-70, R. 5121-74-5 et R. 5121-76-6 du CSP.(95) La mauvaise qualité et le faible nombre de données collectées étaient reprochés au précédent système. Le HAS déplorait le fait que ces données ne puissent enrichir son évaluation, notamment dans le traitement des MR où les données issues des EC sont limitées. Dans son rapport d'octobre 2023, elle indique que le recueil de données des AP a pu être fait sous la forme de fiche de suivi ou de questionnaires patients au travers de 98 PUT-RD. Il est intéressant de constater que pour 6 AP, ce recueil s'est adossé au registre national DESCAR-T concernant les patients souffrants d'une hémophilie et éligibles à un traitement par CAR-T (ex : Yescarta®). L'utilisation des bases de données existantes comme base de collecte de données permet d'éviter aux prescripteurs une double saisie et d'augmenter l'observance de ce recueil. La HAS collabore également avec la Banque Nationale de Données des MR (BNDMR), que nous détaillerons par la suite, afin de définir un set de données minimum à collecter dans le cas des traitements des MR, via la plateforme BaMaRa.

iv. L'impact sur les dépenses de l'AM

Toutefois, depuis plusieurs années, le gouvernement tente de réguler les dépenses de l'AM liées aux dispositifs dérogatoires. En effet, l'article 48 de la LFSS 2014 prévoyait le paiement de remises au moment de la fixation du prix par le CEPS de la spécialité, sur la base du prix de l'indemnité déclarée au comité. Puis, l'article 51 de la LFSS 2017 complétait ce dispositif en imposant la rétroactivité du prix net et en limitant le coût du traitement par patient sous ATU à 10 000€ si le chiffre d'affaires était supérieur à 30 millions d'euros. Ces mesures faisaient suite aux augmentations des dépenses des traitements sous ATU avec l'arrivée des médicaments contre l'hépatite C et des nouveaux anti-cancéreux. (104) L'impact de la prise en charge des MTI sur les dépenses de santé a incité le gouvernement à penser à de nouvelles mesures de régulation des coûts de ces accès dérogatoires plus échelonnées dans le temps, en mettant en place un système de remises basé sur le chiffre d'affaires hors taxe annuel. Toutefois, il semble aujourd'hui difficile de tirer des conclusions sur l'impact de cette nouvelle réglementation, selon le rapport des comptes de la Sécurité Sociale de mai 2024. En effet, depuis 2021, il est observé une hausse des dépenses des médicaments ex-ATU/AP/AC. Cette hausse n'est pas spécifiquement liée à la transition vers le nouveau système dérogatoire. Les autorités ont observé un accroissement du nombre d'AP au regard de l'arrivée de plus en plus précoce des molécules, de l'intégration des extensions d'indication dans le système (il n'existait que depuis 2019 pour le dispositif des ATU) et une hausse des revendications tarifaires par les industriels.(106) Concernant les TG sous AP/AC, les indemnités maximales les plus importantes ont été fixées pour Zolgensma®, Libmeldy® et Upstaza® (voir Annexe II) dépassant dans les trois cas, le milliard d'euros par unité.

Le dispositif d'AP et d'AC est entré en vigueur le 1^{er} juillet 2021 et remplace le dispositif des ATU / RTU en place depuis 1992, ce dernier ayant montré ses limites face à l'émergence d'innovations de plus en plus coûteuses et la complexité des multiples évolutions juridiques. Deux ans après sa mise en place, la HAS émet ses premières conclusions et pistes d'amélioration. A l'aune de l'expérience acquise avec ce nouveau dispositif, de nouveaux ajustements tels que celui prévu par l'article 76 de la LFSS 2024 peuvent être à prévoir. Un recul additionnel est nécessaire pour évaluer l'impact de ce dispositif sur les dépenses de l'AM. L'analyse des coûts engendrés et des démarches nécessaires par les industriels serait également intéressante pour évaluer l'impact du système dérogatoire. Par ailleurs, ce dispositif demande une grande collaboration entre les différents acteurs afin de recueillir les données de suivi des patients de manière exhaustive et complète. Le tableau en annexe II présente les précédents et actuels accès dérogatoires octroyés aux médicaments de TG dans les MR (c'est-à-dire ayant obtenu une désignation orpheline par l'EMA). Ce tableau nous montre que la plupart de ces spécialités ont eu recours à ces dispositifs, permettant d'assurer un accès au patient de manière précoce et jusqu'à la fin de la conclusion des négociations du prix et du remboursement du produit.

3. La fixation du prix et du taux de remboursement en France

Dans cette troisième partie, nous présenterons les principes de l'évaluation par la HAS du SMR, de l'ASMR et de l'efficacité des spécialités pharmaceutiques (a). Puis, nous expliquerons les étapes de fixation du prix par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) (b). Enfin, nous ferons état des principales limites du système actuel (c) et des nouveaux modèles d'évaluation applicables aux TG (d).

a. L'évaluation par la HAS

La Haute Autorité de Santé (HAS) a la charge de l'évaluation clinique des médicaments, en vue de la fixation de leurs prix et leurs remboursements. Comme indiqué sur la figure 12, deux commissions de la HAS interviennent :

- La commission de la transparence (CT) rend un avis sur le SMR, permettant de refléter le niveau d'intérêt clinique du produit qui justifierait sa prise en charge par la solidarité nationale. Le SMR peut être considéré comme important, modéré, faible ou insuffisant. Il sert de base à la fixation du taux de remboursement du médicament par l'AM. Par ailleurs, la CT évaluera également le progrès apporté par le médicament au regard des alternatives disponibles (comparateurs cliniquement pertinents), afin de définir un niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR). L'ASMR peut être majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou inexistante (V). Elle est un des critères pris en compte lors de la négociation du prix entre le titulaire d'AMM et le CEPS.
- La commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) évalue l'efficacité du produit par rapport aux thérapeutiques et à la prise en charge actuelles des patients, pour une indication. Cette évaluation est réalisée pour

les médicaments se revendiquant innovants (ASMR I à III) et pouvant présenter un impact significatif sur les dépenses de l'AM. Depuis janvier 2023, cette évaluation est systématique pour les MTI, indépendamment du niveau d'ASMR revendiqué. L'analyse de la commission se base sur les critères médico-économiques : le coût par année de vie gagnée en bonne santé (c'est-à-dire le ratio différentiel coût / résultat, RDCR), les conditions de l'efficacité du produit et l'analyse de l'impact budgétaire (AIB) sur le système de santé.

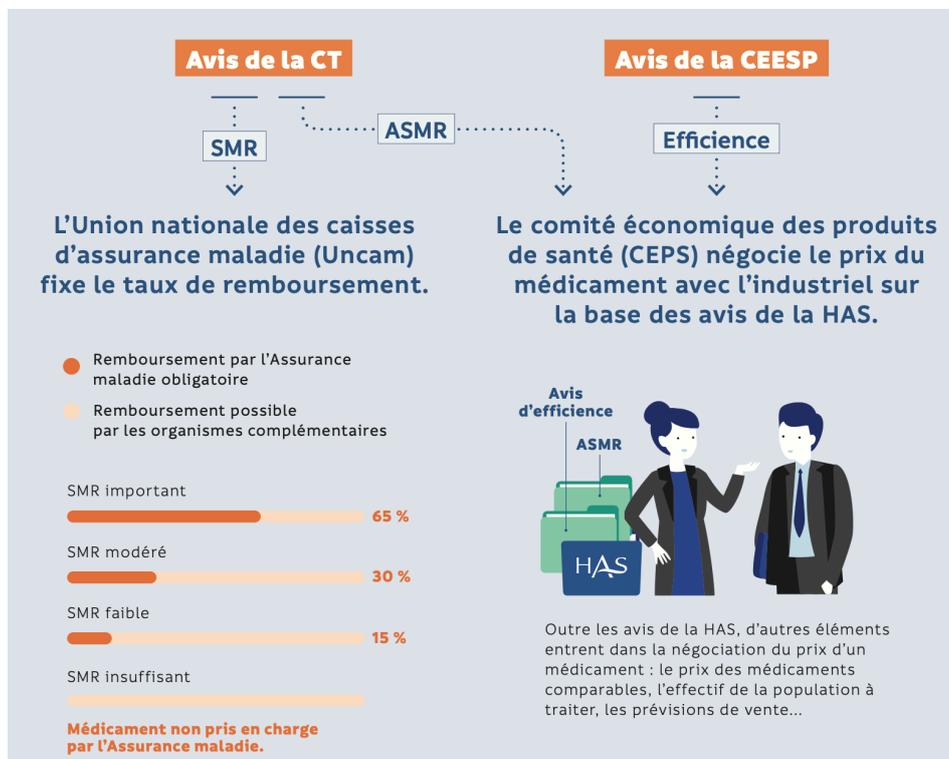


Figure 12. L'évaluation par la HAS en vue de la fixation du prix et du remboursement du médicament (107)

Le tableau ci-dessous présente le résumé des conclusions de l'évaluation par la CT et la CEESP des TG avec désignation orpheline. Le tableau met également en évidence les avis de la CT ayant été accompagnés d'une demande de réévaluation sur la base d'une étude en vie réelle ou de la mise en place d'un registre, afin d'accompagner l'incertitude associée aux promesses d'efficacité, suite à l'administration unique des TG.

Tableau 6. Conclusion d'évaluation des SMR et ASMR des produits de TG ayant une désignation orpheline (87,108) (tableau réalisé par l'auteur)

Nom commercial	SMR	ASMR	Prix facial en € (droit commun)	Demande de réévaluation sur la base d'étude en vie réelle
Glybera	Insuffisant	Sans objet	Non applicable (NA)	NA
Strimvelis	Non déposé	Non déposé	Non déposé	Non déposé
Yescarta	Important	III	299 500 ou 327 000 (selon indication thérapeutique)	Oui
Kymriah	Important	IV (Lymphome diffus à grandes cellules B) III (Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B) V (Lymphome folliculaire)	297 666 ou 251 750 (selon indication thérapeutique)	Oui
Luxturna	Important	II	290 000	Oui
Zynteglo	Important	III	NA - Retrait du dossier.	Oui
Libmeldy	Important	III	Non publié au Journal Officiel de la République Française (JORF)	Oui
Tecartus	Important	III (Lymphome manteau) V (Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B)	360 000 ou 271 000 (selon indication thérapeutique)	Oui

Zolgensma	<p>Important (Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I ou II et patients pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2)</p> <p>Insuffisant en 2020 puis réévaluée en Important en 2023 (Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type III)</p>	<p>III (Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I)</p> <p>V (Patients pré-symptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et 1 à 2 copies du gène SMN2)</p> <p>III (Patients pré-symptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et 1 à 2 copies du gène SMN2)</p> <p>V (Patients pré-symptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et 3 copies du gène SMN2)</p>		Oui
Skysona	Retrait du dossier	Retrait du dossier	Retrait du dossier	Retrait du dossier
Abecma	Important	V en 2021, et ré-évalué en IV en 2023	Non publié au JORF	Oui
Carvykti	Important	V	Non publié au JORF	Oui
Upstaza	Important	II	Non publié au JORF	Oui
Roctavian	Important	V	Non publié au JORF	Oui
Hemgenix	Important	IV	Non publié au JORF	Oui
Casgevy	Pas encore évalué	Pas encore évalué	Pas encore évalué	Pas encore évalué

b. La fixation du prix par le CEPS

Le Comité interministériel placé sous l'autorité conjointe du Ministère de la Santé et des Solidarité (MSS) et celui de l'Économie, contribue à la politique de santé et met en œuvre les orientations que le Président du CEPS reçoit par Lettres de mission des Ministres concernés. Les actions prises par le CEPS vont dans le sens de l'accomplissement de l'Objectif National des Dépenses de l'AM (ONDAM). Dans ce cadre, le CEPS confie qu'une attention particulière devait être portée aux MTI, dans son rapport publié en 2022. Le Comité fixe les prix des produits de santé dans le cadre des négociations entre les industriels. L'évaluation du CEPS se base sur l'ASMR, l'évaluation de l'efficacité par la CEESP, le volume de vente prévu ou attendu et le coût de référence au regard du ou des comparateurs retenu(s). Le titulaire d'AMM dépose donc une note d'intérêt économique résumant l'ensemble de ces informations et mentionnant le prix revendiqué. Pour les produits hospitaliers (produits qui nous intéressent ici pour les TG), et lorsque le niveau d'ASMR est compris entre I et III, l'évaluation ne peut débuter que lorsque l'avis positif du MSS au regard de l'inscription sur la liste en sus est disponible. Le délai d'évaluation du dossier est de 180 jours.(109)

Abordons tout d'abord le choix du comparateur dans l'évaluation du CEPS. Il est généralement basé sur les comparateurs considérés cliniquement pertinents et pris en compte pour l'évaluation de l'ASMR, tels que listés dans l'avis final de la CT. Ne seront pas considérés comme comparateurs pour le CEPS, les produits utilisés hors AMM, sauf si aucune autre alternative n'est identifiée, les produits non utilisés en pratique courante, ainsi que les produits de santé autres que des médicaments.

Puis, il est important de distinguer le prix facial du prix net. Pour les médicaments présentant un ASMR I à III, il est possible d'avoir recours à des remises sur le prix facial. Cela se fait plus rarement sur les produits avec une ASMR IV. Le prix facial sera rendu public tandis que le prix net, défini après accords sur les remises, ne sera connu que du CEPS et du titulaire d'AMM.

- Pour les médicaments ayant une ASMR I à III, le ***prix facial*** est fondé sur le coût du traitement de référence associé à une surcote. Il est garanti non-inférieur au prix Européen, c'est-à-dire le prix le plus bas des pays de référence qui sont : l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie et le Royaume-Uni. Le dernier accord-cadre 2021-2024 entre le LEEM et le CEPS indique que le prix européen devrait se lire comme un niveau de prix associé ou non à une durée de stabilité, afin de donner une meilleure lisibilité économique aux entreprises qui investissent sur le marché européen et français. Pour le CEPS, cette durée de stabilité doit s'appuyer sur l'évaluation de la CEESP et la potentielle incertitude de l'effet.
- Le ***prix net*** est basé sur les coûts nets du comparateur. Si la CT identifie plusieurs comparateurs dans son avis, le coût de référence sera une pondération des coûts nets de ces traitements. Pour atteindre le prix net à partir du prix facial, des mécanismes de remise sont appliqués selon des avenants conventionnels. Ceux-ci, tout comme la potentielle pondération, font également partie des négociations avec l'entreprise. D'après l'article L.162-18 du Code de la Sécurité Sociale (CSS), ces remises doivent être exceptionnelles et temporaires. Il est donc attendu une baisse de prix à long terme. Il existe plusieurs mécanismes de remise :
 - Remise à la première unité (sur chaque vente d'une boîte de médicaments,

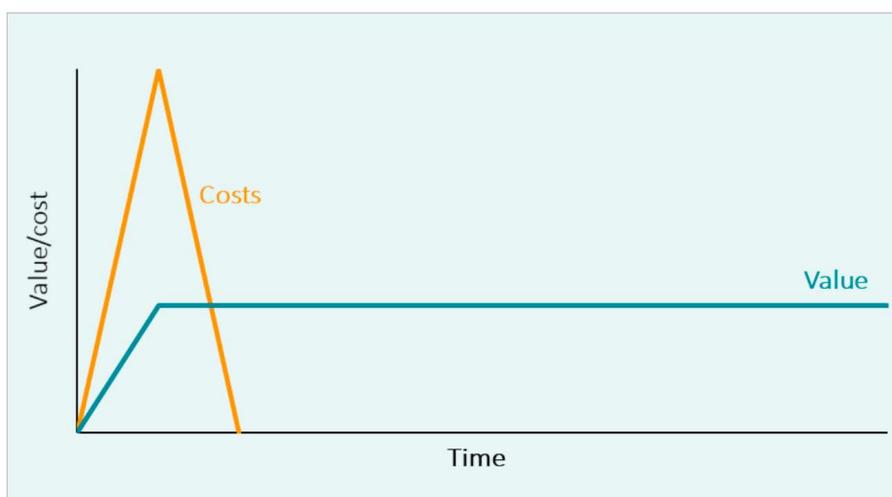
le titulaire reverse un montant défini conventionnellement). Elles sont considérées comme une option à privilégier notamment en vue d'une arrivée potentielle de génériques ou biosimilaires,

- Clause prix-volume (le prix diminue plus le volume de vente augmente permettant de prendre en compte des valeurs différenciées selon les indications et d'affecter des volumes de ventes prévisibles dans les populations cibles respectives).
- Clause de coût de traitement journalier (CTJ), de posologie ou de durée de traitement (se déclenche uniquement si la situation de référence clinique définie n'est pas respectée),
- Clause de bon usage (se déclenche uniquement lorsque le périmètre de l'inscription n'est pas respecté),
- Clause de capping ou financement forfaitaire (versement à 100% du chiffre d'affaires au-delà d'un montant fixé),
- Clause de performance ou de résultat (le montant de remise repose sur un résultat clinique individuel). (109)

c. Les principales limites du système actuel

L'arrivée des MTI sur le marché fait appel à deux changements de paradigme : le premier, la promesse d'un apport de bénéfice long terme, sans précédent, pour les patients et la société ; le deuxième, un coût important non étalé dans le temps pour les systèmes de santé. Les premières expériences des TG ont montré une nécessité d'adapter le système de remboursement et de perception de la valeur ajoutée, pour ne pas retarder ou limiter l'accès des patients à ces produits.

La promesse portée par les TG est d'apporter une amélioration de la condition voire une guérison complète du patient en une seule administration. En parallèle, les laboratoires pharmaceutiques revendiquent des niveaux de prix élevés pour ces médicaments à administration unique. Ceci est illustré par le graphique ci-dessous (figure 13) :



Légende : Value : valeur / cost : coût / Time : Temps

Figure 13. Conception de la valeur et du coût des MTI au cours du temps(110)

Ce changement de paradigme et les premières évaluations des TG dans les MR par les HTA mettent en avant de potentielles limites du système actuel, notamment au vu des données fournies par le titulaire d'AMM par rapport aux requis attendus (i) et de l'interprétation de la valeur ajoutée par rapport au coût pour la société (ii).

i. Les données fournies démontrant l'efficacité et la sécurité du produit

La première difficulté pour la CT est d'évaluer ces produits sur la base des données fournies par les industriels. En effet, sa doctrine précise que la démonstration de l'innovation thérapeutique doit reposer prioritairement sur des études contrôlées et randomisées en double aveugle. Cela reste le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout médicament, y compris les thérapies ciblées, pour lesquelles les critères d'évaluation ne pourraient différer des autres médicaments. Toutefois, la HAS précise que l'absence de bras comparateur peut être désormais acceptée mais doit rester exceptionnelle dans le cas de « situations d'impasse thérapeutique, de population particulière pour lesquelles une extrapolation de l'efficacité peut être réalisée sur la base de données de PK ou de données en vie réelle, les maladies rares, etc. ». (111) Nous avons expliqué en partie II de ce travail que les designs des EC des TG dans les MR sont souvent adaptés pour des raisons éthiques et pratiques au regard notamment du nombre de patients à traiter. Ce prérequis de la HAS, bien qu'une flexibilité semble se profiler, est donc critique pour les TG indiquées dans les MR.

La doctrine de la HAS mentionne également les conditions pour qu'une comparaison indirecte puisse être acceptée pour son évaluation. Elle précise, d'une part, que l'appréciation de la valeur ajoutée peut être basée sur une « réponse univoque d'un critère cliniquement pertinent, là où une évolution péjorative quasi certaine était attendue », d'autre part, que les bras de contrôle externe ou autre comparaison

indirecte ne seront pris en compte que si les comparaisons sont de bonne qualité méthodologique, selon les standards de la HAS ou de l'EUnetHTA.

Nous mentionnions précédemment dans ce travail la possibilité d'utiliser un critère de substitution pour la démonstration de l'efficacité du produit, selon certaines situations pour les TG ou les MR en général. La sélection d'un critère d'efficacité validé, bien établi et reflétant les effets longs termes de la TG, n'est pas toujours possible, pour les MR. Toutefois, les critères de substitution qui ne sont pas validés de manière extensive ou qui peuvent être considérés comme subjectifs, sont difficilement acceptés par les HTA en Europe.(110) En France, la HAS informe qu'elle ne prendra en compte les critères de substitution utilisés et notamment les biomarqueurs, uniquement s'ils sont validés. Elle indique également que lorsqu'un critère de jugement principal n'est pas un critère cliniquement pertinent, une justification de son utilisation devra être apportée. La doctrine mentionne à titre d'exemple pour les MR : « *un biomarqueur fidèlement corrélé à l'évolution d'un critère clinique peut être retenu* ». (111) L'absence de précisions claires sur les méthodologies attendues de validation de ces critères peut être considérée comme un frein pour les industriels.

En outre, pour les HTA, les preuves requises pour la démonstration de l'efficacité du produit à long-terme, ne sont pas apportées de façon robuste, par les industriels. Sur la base de l'article R 163-18 du CSS, la CT peut demander la mise en place d'études post-inscriptions, notamment lorsqu'une incertitude demeure quant aux données cliniques fournies. Le recours aux études associées au PGR du produit est possible afin de limiter les demandes additionnelles pour le demandeur.(112) Les résultats sont attendus, le plus souvent sous un délai maximum de 5 ans, tandis que les études de suivi prévues par le PGR des TG peuvent avoir une contrainte de temps plus longue, obligeant les industriels à extraire les données des patients français et à les faire analyser séparément. (111) L'EFPIA encourage l'utilisation des registres au niveau européen, notamment dans le cadre des MR ou des indications en faible population, afin de limiter les potentiels biais dans l'analyse des données et de réduire la lourdeur administrative. En cela, l'organisation reconnaît l'intérêt de la base de données DARWIN, mise en place au niveau européen, mais regrette l'absence de fiches électroniques standardisées de recueil de données.(110) De son côté, la HAS valorise les registres existants au niveau national, en proposant aux titulaires d'intégrer les patients traités par les TG, dans ces registres nationaux. La difficulté dans ce genre de situation est de respecter à la fois les requis de la HAS et les potentiels requis des registres européens ou internationaux, en évitant les duplications.(111) En analysant le Tableau 6 ci-dessus, nous observons parmi les TG évaluées par la CT, que toutes ont fait l'objet d'une demande de mise en place d'étude en vie réelle, à l'exception de deux spécialités. Afin de sécuriser et de spécifier l'évaluation, la CT réévalue la valeur du produit sur la base des données complémentaires. Ces évaluations itératives sont reconnues par l'EFPIA dans le cadre d'une grande incertitude clinique et économique. Elles ont par exemple été appliquées aux CAR-T, avec une fréquence annuelle. (110)

L'ensemble des éléments ci-dessus ont permis de mettre en évidence, par l'EFPIA, la différence de perception entre l'EMA et les HTA européennes. Celle-ci peut être expliquée par le fait que l'Agence européenne évaluera un ratio bénéfice / risque et prendra en compte le niveau du besoin médical, tandis que les autorités des technologies de santé comparent l'efficacité, l'impact budgétaire et le ratio coût/efficacité par rapport aux produits déjà sur le marché. L'EFPIA recommande une harmonisation des preuves attendues par les Agences et la possibilité d'engager des

discussions précoces.(110) Dans ce contexte, la mise en place de l'HTAR peut être bénéfique à la fois aux industriels et aux systèmes de santé.

ii. L'appréciation de la valeur ajoutée par rapport au coût

La deuxième difficulté majeure dans l'évaluation des TG par les autorités d'accès, repose sur l'appréciation de la valeur ajoutée par rapport au coût. Le titulaire d'AMM propose son évaluation médico-économique à la CEESP, qui en évaluera la méthodologie, la crédibilité de la démonstration et émettra, le cas échéant, des réserves méthodologiques mineures, importantes ou majeures. La quantification de l'efficacité se base sur la comparaison des RDCR afin de déterminer un différentiel entre la situation actuelle de la PEC du patient dans la MR et la situation proposée par la TG, en termes de coûts et de bénéfice. Le RDCR s'exprimera en coût pour le système de santé par année de vie supplémentaire du patient en bonne santé (QALY, *Quality-adjusted life year*). La HAS valorise l'analyse coût-résultat (ACR) car elle considère que les méthodologies sont les plus abouties. Deux méthodologies sont d'ailleurs reconnues par la Commission :

- L'analyse coût-utilité qui permet de mesurer le coût associé au gain de la qualité de vie en QALY ;
- L'analyse coût-efficacité qui exprime un coût supplémentaire à payer pour une année de vie gagnée.(113)

Selon la HAS, l'interprétation des résultats est évidente lorsque le produit est plus efficace mais moins cher que les comparateurs. Dans le cas d'un produit plus cher, l'interprétation devrait se fonder sur une valeur de référence. En France, à ce jour, aucune valeur de référence n'est définie, contrairement à la Grande Bretagne.(114) Cette valeur de référence permettrait de définir la valeur que la société est prête à payer pour un gain de QALY. Aujourd'hui, la CEESP évalue la crédibilité du RDCR proposé par l'industriel. Toutefois, il serait nécessaire d'associer à ce concept, une qualification du RDCR par rapport à une valeur de référence. L'absence de valeur de référence a amené la CEESP à qualifier le RDCR comme « élevé », « très élevé », « extrêmement élevé » et à considérer le niveau d'incertitude de l'efficacité. S'agissant des MR, l'EFPIA recommande que la sévérité et la rareté de la maladie soient prises en compte pour définir le seuil de référence.(114) Par ailleurs, cette définition de seuil au-delà duquel un remboursement serait compromis pose des questions éthiques d'équité des soins.(87)

En outre, la comparaison des coûts des TG par rapport aux comparateurs se heurte à des différences conceptuelles de prise en charge médicale, notamment pour les produits indiqués dans les MR chroniques : d'un côté nous considérons l'ensemble des dépenses liées au traitement et à la PEC d'une maladie chronique dans un horizon temporel, de l'autre, nous envisageons le coût du traitement unique avec un effet attendu à vie.(109) Ainsi, pour réaliser son évaluation, le titulaire d'AMM doit simuler des résultats à long terme et synthétiser l'ensemble des données disponibles.(113) A ce jour, les HTA évaluent l'impact du produit sur l'amélioration du traitement, la survie, la morbidité, la qualité de vie et les coûts pour le système de santé, afin de déterminer la valeur d'un produit pour la société. L'EFPIA recommande la prise en compte d'une valeur holistique du produit. Elle demande notamment la prise en compte des gains de productivité pour le patient et donc l'impact sur son activité professionnelle, la

réallocation du temps des pds à d'autres PEC suite à la rémission long terme de leurs patients, ou encore l'amélioration de l'observance des patients. Selon l'organisation européenne, l'utilisation des TG évite de nombreux soins qui *in fine* s'avèreraient, cumulés, plus onéreux que le prix unique de la TG. (110)

L'évaluation médico-économique considère également la part d'incertitude des résultats attendus. D'une part, la CEESP émet des réserves sur la qualité des données fournies pour prouver l'efficacité et la sécurité du traitement. D'autre part, elle critique la démonstration de la durée de l'effet thérapeutique, considérant la prise unique attendue de ce type de thérapeutiques. La commission souhaite que l'évaluation du prix des MTI par le CEPS tienne compte de l'impact de ces deux éléments d'incertitudes au regard de la participation de la solidarité nationale et de la soutenabilité des budgets du système de santé.(109)

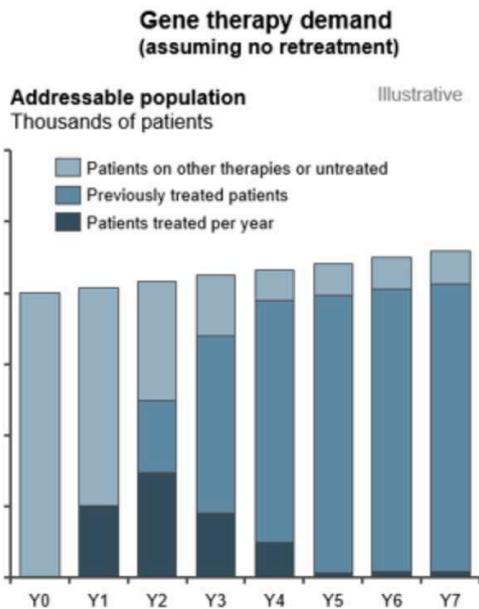
La HAS maintient que les TG dans les MR seront évaluées de la même façon que tous autres médicaments, malgré leurs profils spécifiques et leurs coûts associés de production. Certains requis représentent néanmoins les limites du système actuel. Tandis que l'EMA met en place des schémas adaptés d'AMM pour promouvoir un accès rapide des TG sur le sol communautaire, les requis associés à ces schémas ne permettent pas toujours de répondre correctement aux besoins des HTA. Ceci peut retarder ou limiter l'accès au marché.

d. L'accès au marché : la nécessité d'un nouveau modèle économique ?

Les prix des médicaments impactent directement le budget de la santé en France. Afin de limiter leur impact, les autorités ont mis en place plusieurs moyens de régulation. Nous présenterons dans un premier temps les deux paradigmes de la négociation des prix des TG (i), puis le cadre général de réduction des dépenses de santé soutenu par les entreprises du médicament (ii). Ensuite, nous aborderons les options de micro-régulation des prix pour les médicaments orphelins (iii) et les contrats de performance dans le cadre des MTI (iv). Enfin, nous concluons cette partie en résumant les différentes dimensions associées à la négociation du prix du médicament et notamment la dimension éthique (v).

i. Les deux paradigmes

Les modalités de remises sur les prix faciaux des produits de santé contribuent au contrôle des dépenses de santé par l'AM. Lors de la détermination du prix du médicament, le CEPS doit trouver une balance entre le respect de l'ONDAM et les revendications de prix de plus en plus importantes de la part des titulaires lorsqu'il s'agit des TG, notamment dans les MR. Les industriels l'expliquent par le fait qu'ils cherchent à rentabiliser les coûts de production et de développement ou le potentiel coût d'acquisition du produit. Par ailleurs, il est attendu que la population traitée décline au fur et à mesure que le pool initial de patients à traiter ait reçu sa TG, à administration unique. C'est ce qu'illustre la figure ci-dessous.



Légende :

Gene therapy demand (assuming no retreatment): Demande en thérapie génique (administration unique)

Addressable population (thousands of patients) : Population cible (en milliers de patients)

Patients on other therapies or untreated: patients sous autres thérapies ou non traités

Previously treated patients : Patients précédemment traités

Patients treated per year : Patients traités par an

Y (year) : A (année)

Figure 14. Illustration des demandes en TG dans les MR(52)

Toutefois, il est nécessaire de nuancer cette illustration, qui pourra différer selon la prévalence de la maladie rare (amyotrophie spinale *versus* drépanocytose ou hémophilie). En outre, certains produits pourront être indiqués dans plusieurs maladies rares *via* plusieurs extensions d’indications, notamment en oncologie. La TG serait alors indiquée dans une ou plusieurs MR et ciblerait une population générale que l’on qualifierait presque d’incidente. (52)

Chaque partie tend à atteindre son objectif : les entreprises souhaitent réaliser des profits et rester dynamiques dans la stratégie d’innovation pour continuer d’être soutenues par les marchés financiers ; et les systèmes de santé veulent préserver l’accès aux traitements à l’ensemble de la population dans une enveloppe définie. Par ailleurs, grâce aux avancées médicales et à l’amélioration de la qualité de vie, la population vit de plus en plus longtemps et fait face à de plus en plus de maladies chroniques. Ceci a bien entendu un poids sur les dépenses de santé. C’est dans ces conditions que les évaluations et les négociations, entre les entreprises et le CEPS, se déroulent. (87)

ii. Une régulation des dépenses au-delà des remises

A titre liminaire de la présentation des modalités de micro-régulations de prix selon les schémas de remises listés précédemment, il est important de revenir sur le cadre général de régulation des dépenses de santé. En France, les entreprises doivent contribuer à la limitation des dépenses de santé dans le cadre de la clause de sauvegarde aussi appelée « contribution M ». Ce dispositif est régulé par l’article L.138 du CSS. Lorsque le chiffre d’affaires hors taxes et net de remises des médicaments remboursés (ville et hôpital) des entreprises dépasse un Montant M, défini chaque année dans la LFSS, la loi impose à ces entreprises le versement d’une contribution au *pro rata* de leur CA afin de combler cette différence. Le seuil limite de cette

contribution est fixé à 10% du CA de l'entreprise (réduite temporairement au CA du périmètre de la contribution M). Certaines exonérations sont possibles selon des contrats signés entre le CEPS et le laboratoire exploitant. Le montant M de 2022 était de 24,6 milliards d'euros, et le montant de la clause de sauvegarde de 1,1 milliards d'euros. Depuis 2014, la clause de sauvegarde a été déclenchée de façon quasi systématique, car le tendancier anticipé par les LFSS est en deçà de la dynamique de marché. Bien qu'initialement considérée comme un « garde-fou », un objectif de rendement a clairement été indiqué en Annexe du PLFSS 2022.

A la suite des travaux du conseil stratégique (CSIS) en 2021 ayant amené au projet Santé 2030, le chef de l'État s'était engagé à un taux d'évolution des produits de santé de 2,4% sur trois ans. Toutefois, la fixation du Montant M en 2024 n'a pas fait l'objet d'une transparence absolue considérant que le CAHT serait supérieur au 2,4% annoncé par le Président. Ainsi, entre 2022 et 2023, le LEEM estime que la clause de sauvegarde à payer par les entreprises serait doublée. En 2023, le LEEM dénonçait la forte régulation de la croissance du marché pharmaceutique par la clause de sauvegarde, entraînant une baisse de l'attractivité du domaine en France. L'organisation recommandait une révision de la politique fiscale afin que celle-ci soit simplifiée, stabilisée, allégée et adaptée aux différentes catégories d'entreprises.(115)

En outre, dans un contexte d'inflammation et de délocalisation de la production, liées aux coûts de revient trop faibles, voire parfois négatifs, une commission d'enquête du Sénat a été saisie en 2023 et a auditionné toutes les parties prenantes sur la question de la pénurie des médicaments et indirectement de l'attractivité de la France. Lors du rendu de son évaluation, elle recommandait notamment une révision des modalités de régulation des prix comme outil de sécurisation de l'approvisionnement et une adaptation de la clause de sauvegarde.(116)

Par ailleurs, depuis le 1^{er} janvier 2024, le périmètre de la contribution M est élargi aux médicaments en fin de prise en charge d'AP et bénéficiant d'une prise en charge dérogatoire et temporaire ainsi qu'aux médicaments achetés par santé publique France dans le cadre d'une crise sanitaire. D'autres évolutions sont à venir. En effet, à partir du 1^{er} janvier 2026, il serait également attendu que la contribution M soit plafonnée à 12 % du montant total remboursé par l'AM. (117)

iii. Les particularités pour les médicaments orphelins

Outre les macro-régulations des dépenses de l'AM, le CEPS peut également définir certaines remises sur les prix faciaux publiés. Certains des mécanismes de remise, cités précédemment, ciblent particulièrement les TG dans les MR. L'avenant à l'accord-cadre 2021-2024, signé entre le CEPS et le LEEM, précise les conditions de fixation du prix relatif aux médicaments orphelins, comme suit :

« 1- Pour les indications d'ASMR 1 à 4 délivrées dans la stratégie thérapeutique, les comparateurs servant à déterminer le prix selon les dispositions de l'article 10 doivent posséder une AMM dans l'indication, et être : s'il s'agit de médicaments chimiques, des princeps non génériques ; s'il s'agit de médicaments biologiques : des biologiques de référence non biosimularisés.

2- Pour les indications d'ASMR 5, l'application de l'article R-163-5 du Code de la sécurité sociale porte sur le prix net

A défaut d'accord conventionnel sur la base des règles précitées et si le coût annualisé revendiqué par patient excède le montant seuil de 50 K€, le Comité ou l'entreprise peuvent proposer, qu'en contrepartie d'un prix facial cohérent avec ceux pratiqués internationalement, l'entreprise s'engage à fournir le médicament à l'ensemble des patients éligibles au traitement sans aucune restriction pour un montant de chiffre d'affaires total forfaitairement limité négocié conventionnellement. L'avenant conventionnel peut définir, le cas échéant, les conditions dans lesquelles les conditions de prix pourront être revues au regard du volume des ventes constatées dans l'indication remboursée. »

Ainsi, pour les médicaments orphelins, le prix international, non pas européen, est pris en référence pour la définition du prix facial. S'agissant des mécanismes de remise, les clauses de caping (financement forfaitaire) sont notamment appliquées pour ce type de médicaments, en contrepartie d'un prix international ; ou pour des produits onéreux et innovants pour lesquels une extension d'indication thérapeutique attendue pourrait être anticipée par les pds.(109). Toutefois, ces clauses ne sont pas nécessairement les seules appliquées au produit.

iv. Le contrat de performance

S'agissant des MTI, les négociations des prix se basent sur la prise du risque du payeur face à l'incertitude de résultats. Les contrats de performance font partie des contrats de partage de risques. Ils sont conditionnés à l'observation en vie réelle d'un critère de jugement, souvent équivalent à celui des EC de phase pivot. La prise en charge du produit de santé sera alors dictée par la satisfaction en vie réelle de ce critère, sur la base de nouvelles données déposées auprès des instances. Ces contrats de performance sont discutés depuis plusieurs années pour des médicaments onéreux dont la démonstration des résultats attendus en vie réelle n'est pas satisfaisante pour le CEPS. Cependant, ils n'ont été introduits qu'en 2015, spécifiquement pour les MTI, dans l'Accord-cadre LEEM/CEPS du 31 décembre 2015, prévoyant leur application sans condition de SMR ou d'ASMR. Le LEEM réaffirme l'importance de l'évaluation médico-économique dans la détermination des prix de ces produits. Pour les entreprises du médicament, ces contrats permettraient de prendre en compte un degré d'innovation ou un intérêt de santé publique qui n'aurait pas été mesuré au moment de l'évaluation initiale. Il prévoit une évolution des prix sur la base de données confirmatoires d'efficacité en vie réelle.(118) La Lettre des Ministres du 17 août 2016 précise que ces contrats doivent être utilisés « *à bon escient, lorsque des garanties de bonne exécution* » seront réunis, pour des médicaments répondant à des besoins thérapeutiques non couverts et sans faire porter de risque financier sur l'AM.(115) Toutefois, dans son rapport de 2016, le CEPS concluait que l'hypothèse favorable associée au contrat de performance ne s'était pas vérifiée pour la quasi-totalité des accords signés entre les entreprises et le Comité, spécifiquement lorsqu'il s'agissait d'une réévaluation à la hausse de l'ASMR. En outre, le CEPS regrettait que des produits présentant des ASMR IV ou V aient pu bénéficier de l'alignement sur les prix européens, occasionnant des difficultés dans la négociation des baisses de prix. Les contrats de performance de type « satisfaits ou remboursés » ont une conclusion plus positive pour le Comité et permettent une plus grande sécurité pour l'AM.(119) Par ailleurs, les contrats conditionnant des potentielles baisses de prix au regard

d'hypothèses définies par convention, n'ont pas fait l'objet de résultats probant par la Cour des Comptes en 2017. L'idée de définir un cadre de révision des prix selon la démonstration de l'efficacité du traitement en vie réelle a alors été avancée.(104)

Ainsi, l'article 16 de l'Accord-cadre 2021-2024 vient préciser les modalités de ces contrats de performance en contrat de gestion de l'incertitude. Leur mise en place est circonscrite aux MTI pour lesquels la HAS aurait une incertitude sur la base des données fournies ou lorsque l'entreprise peut optimiser la performance d'un produit. Le contrat entre le CEPS et le titulaire doit définir des objectifs clairs et mesurables. Il mentionne notamment :

- La variable principale sur laquelle porte l'incertitude qui doit être levée ;
- Le support d'analyse qui servira à produire les données ;
- La date à laquelle l'entreprise s'engage à soumettre au Comité les données attendues ;
- Les conditions de prix (net et facial) durant la période de commercialisation précédant la prise en compte des résultats de l'analyse ;
- Les conditions de prix (net et facial) qui résulteront des résultats de l'analyse. (120)

Ces contrats de type « satisfaits ou remboursés » sont un « *outil de prise en compte d'un éventuel décalage entre la vie réelle et l'efficacité anticipée lors de l'évaluation* », selon le CEPS. Ils sont souvent complémentaires aux autres dispositifs de remise conclus entre l'industriel et le Comité. Deux contrats de ce type ont été conclus en 2020, et à la suite d'un défaut de données ou d'un écart plus important qu'escompté, les clauses de sécurité ont été déclenchées et ont conduit à une remise forfaitaire. Le CEPS reste prudent sur la conclusion de ce type de contrat et aucun n'a été signé ni en 2021, ni en 2022.(109)

Toutefois, ce mécanisme ne constitue pas une solution à la problématique de l'étalement des dépenses. Pour répondre à la nécessité de maîtrise des dépenses, l'article 54 de la LFSS 2023 a introduit la notion de paiement à la performance pour les MTI. Ce modèle est corrélé au suivi de l'efficacité du produit sur une période d'au moins 5 ans par le biais d'un recueil de données en vie réelle des patients traités. Ce suivi est à la charge du laboratoire et effectué par les pds. Afin d'alléger les contraintes pesant sur la trésorerie des hôpitaux et pour maîtriser le risque financier attaché au financement de ces médicaments, la LFSS pour 2023 a mis en place des modalités de financement dérogatoires des MTI permettant de faire porter une partie des flux financiers directement par l'AM et de subordonner le paiement aux résultats obtenus en vie réelle. Désormais, lorsque le prix revendiqué d'un MTI, inscrit sur la liste en sus, est au-delà d'un montant fixé par arrêté des Ministres, le coût du traitement est déterminé par convention ou, à défaut, par décision du CEPS. De plus, si le coût défini conventionnellement ou par décision du CEPS est supérieur au seuil défini par arrêté et appelé « *forfait de thérapie innovante* », le paiement se fait directement par l'AM en un ou plusieurs virements annuels successifs dont les conditions et les échéances seront définies par convention entre le titulaire et le CEPS ou par décision du Comité. Les modalités de ces paiements seront définies dans le contrat entre le CEPS et le titulaire. Les paiements tiennent compte des données d'efficacité en vie réelle du

médicament concerné et sont interrompus en cas d'échec du traitement.(105) Les décrets d'application relatifs à cet article n'ont pas encore été publiés.

Un des points de discussion majeure entre l'entreprise et le CEPS est la question du non-achèvement du traitement pouvant résulter d'un défaut d'observance ou d'une intolérance, qui conclurait à un échec dans les contrats de performance. Aucune des deux parties n'est disposée à prendre en charge ce risque.

Pour les industriels, ces contrats induisent des dépenses non négligeables dans la mise en place des registres nécessaires à la collecte des données. De plus, ces démarches peuvent nécessiter un délai conséquent à leur mise en place. En outre, l'observance des patients et leur compréhension de l'importance des modalités de suivi sont des éléments déterminants dans le recueil des données. En effet, un patient qui *in fine* ressent les bénéfices d'un traitement et se considère « guéri » peut être moins enclin à un suivi au long terme. Par ailleurs, les obligations de suivi et de registre définies par les conditions de l'AMM et par les payeurs devraient être le plus possible harmonisées, afin d'éviter les duplications d'examens et d'entrées des données pour les laboratoires, les pds et les patients.

Nous pouvons nous attendre à d'autres évolutions sur ce modèle, comme le montre la tentative proposée par le gouvernement dans l'article 34 bis du PLFSS 2024 visant à clarifier les modalités de recueil des données en vie réelle et à permettre l'utilisation de bases de données publiques par les exploitants. Bien qu'approuvées par l'Assemblée Nationale et le Sénat, ces dispositions ont été déclarées non conformes à la constitution par Décision du Conseil constitutionnel et n'ont donc pas été maintenues dans la version finale de la LFSS 2024.(105)

v. Les dimensions associées à la fixation des prix

Les négociations de prix entre l'industriel et le CEPS et la mise en place de contrats de performance reposent sur plusieurs dimensions :

- Une dimension médicale dans laquelle le laboratoire doit apporter la preuve tangible de l'efficacité de son produit en levant toute incertitude pour les payeurs.
- Une dimension matérielle, liée directement à la dimension médicale, en s'assurant que les moyens et les outils sont disponibles pour apporter la validation de l'hypothèse des contrats de performance.
- Une dimension politique et économique qui impose au CEPS une prise en compte de l'ONDAM et des missions interministérielles pour la régulation des dépenses de santé.
- Une dimension éthique dans la recherche du « prix juste » permettant un accès aux soins à tous.

Cette dernière dimension a été discutée par le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE).

Au regard du principe éthique d'égalité, la vision des citoyens est claire et indique que la société doit être disposée à payer sans limite. Ainsi, l'exigence de répondre aux besoins de soins non couverts et la très grande difficulté politique et morale de refuser une innovation en raison de son prix rentrent en conflit avec la nécessité d'atteindre l'ONDAM lors des évaluations par la HAS et le CEPS.

Il est demandé que l'évaluation médico-économique soit une modalité prise en compte dans la négociation des prix avec les industriels. Toutefois, l'évaluation de l'efficacité, c'est-à-dire « *l'adéquation, mesurée à l'échelle de la collectivité, entre les bénéfices apportés par rapport à la stratégie de référence et les coûts engendrés* », peut amener à une priorisation des patients. Ce principe s'opposerait, à première vue, à l'impérativité de donner à chaque patient l'accès aux innovations thérapeutiques. Toutefois, la CCNE indique que cette réflexion amène à une volonté d'apporter le meilleur traitement au patient selon leur singularité, mettant en avant le principe éthique d'équité. D'après le CCNE, la HAS ne semble pas dotée de moyens suffisants et des compétences nécessaires à la réalisation d'évaluations médico-économiques de grande ampleur et de qualité. En outre, d'après la HAS, le manque de robustesse des données fournies rend l'évaluation complexe. Par ailleurs, comme mentionné précédemment, la fixation d'une valeur de référence de RDCR au-delà duquel un remboursement ne serait pas admis entre en contradiction avec le principe éthique d'équité à l'accessibilité aux traitements innovants.

Dans l'optique de rendre accessible les médicaments innovants aux patients, une réflexion autour de la détermination d'un « prix juste » et faisant écho à la volonté de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'avoir une grande transparence sur la construction des prix des médicaments, laisse place à de nombreux sujets de discussion. L'instauration d'une clause de « prix raisonnable » devrait-elle être incorporée aux contrats de transfert entre académique, *start-up* puis industrie ? En 1989, cela avait temporairement été mis en place par le National Institute of Health (NIH) aux Etats-Unis. Par ailleurs, la question de la rémunération plus juste de la contribution académique est également en discussion. En outre, en se basant sur l'expérience de la crise sanitaire de 2019, certains acteurs se demandent si les négociations des prix ne devraient pas se faire au niveau européen afin de donner plus de poids aux négociations publiques, au regard de la taille du marché européen.

Considérant l'argument de rentabilité des industries au vue du prix de développement et de fabrication des produits, une étude de faisabilité au niveau européen pourrait être lancée pour évaluer la mise en place de plateformes de production à but non lucratif, sur la base d'un investissement public initial complété par des fondations privées.

Le gouvernement souhaite, d'une part, encourager l'innovation et, d'autre part, préserver l'activité pharmaceutique en France, tout en assurant la soutenabilité du financement de la santé. D'après le CCNE, l'émergence des MTI avec des coûts de PEC associées très élevés, doit conduire à la mise en place d'un cadre général de régulation du flux de ces nouvelles innovations, et la récente expérience de la crise sanitaire liée au COVID-19 doit permettre au gouvernement de mettre en place des premiers éléments de réponse ou d'expérimentations.(87)

Les éléments d'évaluation de la HAS sont cruciaux dans la détermination du prix par le CEPS. En effet, la CT recommande la place dans la stratégie thérapeutique, tandis que la CEESP apporte un éclairage sur les conditions d'efficacité (prix de référence, régulation des coûts, population de remboursement, etc.) et alerte les payeurs sur des surcoûts potentiels au regard des gains de santé limités ou de l'incertitude des données. Le CEPS et la HAS ont tous deux vivement critiqué l'incertitude d'effet et d'efficacité des TG dans les MR, sur la base des données fournies par les titulaires. Cette critique met en avant les différences de perception et d'évaluation entre l'EMA

et les payeurs. Ces derniers doivent faire face à l'arrivée d'un nouveau paradigme d'administration unique faisant la promesse d'un effet long terme. Pour les entreprises du médicament, leur évaluation médico-économique devrait tenir compte d'une approche holistique, pour apprécier les potentiels bénéfiques pour l'AM au long terme. Il sera intéressant d'observer les conséquences des JCA et JSC, mis en place par le HTAR au niveau européen. Ces dialogues précoces pourraient amener des évaluations plus simples pour la CT et la CEESP et améliorer les conditions de négociations des prix. Les payeurs, dans une volonté de respecter l'ONDAM, définissent des micro-régulations des prix des TG, en sus de la clause de sauvegarde. Historiquement, plusieurs schémas existent, mais ceux-ci nécessitent selon les différentes parties d'être adaptés. En conséquence, nous avons observé l'émergence du concept de contrat de performance (satisfaits ou remboursés), qui permet de répondre en partie à l'incertitude reprochée aux TG lors de l'évaluation initiale. Afin de faire face à la problématique des dépenses « one shot » pour ces TG par l'AM, les contrats pourraient être assortis de conditions d'étalement des dépenses des médicaments les plus onéreux, dépassant le seuil imposé par le forfait innovation. Nonobstant les différents ajustements proposés par les récentes LFSS et l'Accord-cadre 2021-2024, il n'en ait pas moins important de considérer l'aspect éthique d'égalité et d'équité d'accès aux soins.

4. Le parcours patient dans les maladies rares

En 1994 était mis en avant le retard de l'Europe par rapport aux Etats-Unis et au Japon dans la mise en place d'un cadre législatif des médicaments orphelins. Les documents de l'époque faisaient écho de « *désorganisation flagrante* » et d'un « *manque d'information et de connaissance* ». (121) A la suite de la rédaction d'un rapport officiel sur les médicaments orphelins en 1994 au Ministre des affaires sociales, la « *mission des médicaments orphelins* » est créée par Simone Veil en 1995. Les MR deviennent alors une préoccupation de santé publique majeure. Avec 7000 MR identifiées et 3 millions de Français impactés (4,5% de la population), il est important de pouvoir identifier et orienter ces patients au sein du système de santé. (122) Dans cette partie, nous présenterons les différentes composantes du parcours patient dans les MR, notamment les réseaux (a) et filières MR (b) puis le diagnostic patient (c). Enfin, nous aborderons l'importance des registres nationaux dans ce parcours patient (d) et l'accès aux soins pour des patients transfrontaliers (e).

a. Le réseau maladies rares

Au cours des 30 dernières années, une multitude de structures se sont créées et mobilisées tant au niveau européen qu'au niveau national, afin de faire connaître les MR auprès des politiques et de les sensibiliser aux problématiques associées. Ces structures ont aussi permis de créer des réseaux de patients, d'associations de patients et d'acteurs de la recherche. Ces réseaux nationaux et européens ont pour vocation à donner plus de poids dans les définitions des politiques de santé et de visibilité au sein du monde médical.

Les structures Françaises ont été parmi les premières à motiver les initiatives Européennes. En effet, au niveau européen, l'organisation EURORDIS-Rare Diseases

Europe est créée par 4 associations françaises en 1997. La frise chronologique ci-dessous permet de détailler les grandes étapes et actions entreprises ou auxquelles a contribué cette organisation rassemblant aujourd'hui plus de 1000 associations de patients dans 74 pays.(123)

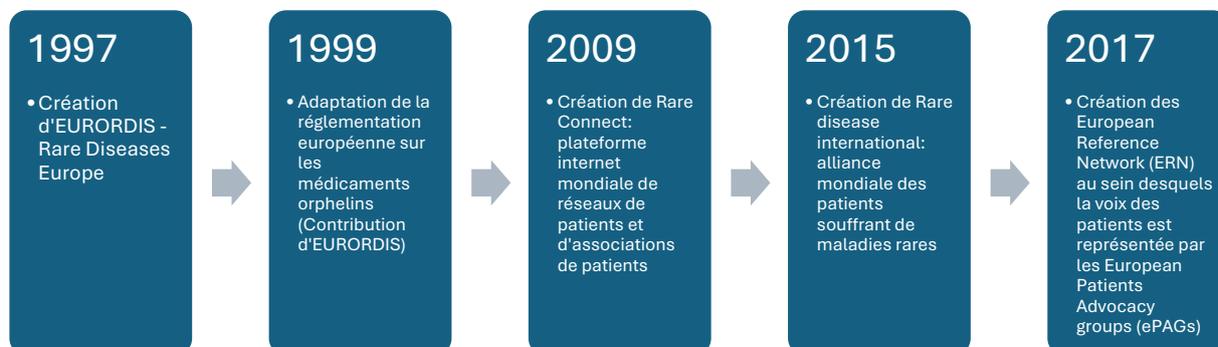


Figure 15. Étapes importantes européennes dans la création des réseaux MR(123) (illustration réalisée par l'auteur)

La publication du Règlement européen des médicaments orphelins montre une réelle prise de conscience des politiques de santé européennes et nationales quant aux problématiques associées à ces maladies. Puis, la Directive 2011/24/EU sur les droits de soins transfrontaliers des patients crée les réseaux de référence européens (*European Reference Network, ERN*). Il existe aujourd'hui 24 réseaux couvrant différentes pathologies et permettant à plus de 1500 pds issus de 382 hôpitaux dans l'UE et en Norvège, d'échanger sur la prise en charge, le suivi et l'état des connaissances des patients affectés par les MR. Cette initiative permet également de favoriser l'échange des connaissances et de faciliter la communication entre les experts de la maladie.

Au sein de ces réseaux, les patients sont représentés par le biais des ePAGs, créés par EURORDIS. Ces représentants de patients sont également présents dans différents comités de l'EMA et participent aux consultations des HTA. Cela leur confère une place stratégique au regard de l'évolution des connaissances et des modalités de traitement des maladies. Il est important de noter que le projet de réforme de la réglementation pharmaceutique de la CE prévoit que des représentants de patients intègrent, à l'avenir, le CHMP, afin de renforcer la voix des patients au sein de cette instance.(20)

Dans les EM de l'UE, des organisations nationales se font aussi le relai de la voix des patients et de la collaboration des professionnels de santé et des chercheurs. En France, il existe plus de 200 associations de malades et les acteurs listés ci-dessous jouent un rôle crucial pour les patients atteints de MR :

- L'AFM-téléthon créée en 1958 est une association de malades et de familles de patients, pionnière en matière de recherche génétique dans les maladies rares

grâce à son propre laboratoire (le Généthon) et à l'origine de la plateforme maladie rare datant de 2001.

- L'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) créé en 1964 et à l'origine notamment d'Orphanet, portail européen d'information en ligne, reconnu mondialement comme la source la plus complète concernant les maladies rares.(124)
- L'Alliance maladies rares créée en 2000 et regroupant un ensemble d'associations de patients.
- La fondation maladie rare créée en 2012 par le gouvernement et regroupant des acteurs de la recherche et du soin.

Une maladie rare atteint un nombre restreint de patients. *A contrario*, au regard du nombre de malades en France, nous comprenons que la diversité des nombreuses MR rend complexe la prise en charge des malades et des aidants. L'absence de parcours patient adapté engendre un suivi irrégulier, tant pour les malades en cours de diagnostic, que pour ceux ayant un diagnostic posé, avec ou sans traitement disponible, et ceux en impasse diagnostique. Sur le territoire national, le gouvernement a intégré les MR comme l'une des cinq grandes priorités de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Celle-ci prévoyait notamment la mise en place du premier plan national des maladies rares (PNMR) et avait pour objectif d'assurer l'équité d'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes souffrant d'une MR.(125) Cette avancée politique a offert un nouvel espoir pour les malades en France. Depuis 2004, trois PNMR ont été déployés, permettant la mise en place de mesures pour lutter contre l'errance diagnostique et améliorer la coordination des multiples intervenants.

b. Les filières maladies rares en France

En parallèle de la création des 20 ERN, les PNMR ont créé, en France, 23 filières maladies rares qui rassemblent et coordonnent un ensemble d'acteurs impliqués dans les MR et leur prise en charge. Comme indiqué sur la Figure 16, celles-ci regroupent des centres de référence (CRM) et de compétence MR (CCMR), des centres de ressources, des laboratoires de diagnostic et de recherche, des sociétés savantes, des structures éducatives, sociales et médico-sociales, des universités, des associations de patients, des organismes européens comme les ERN, etc.

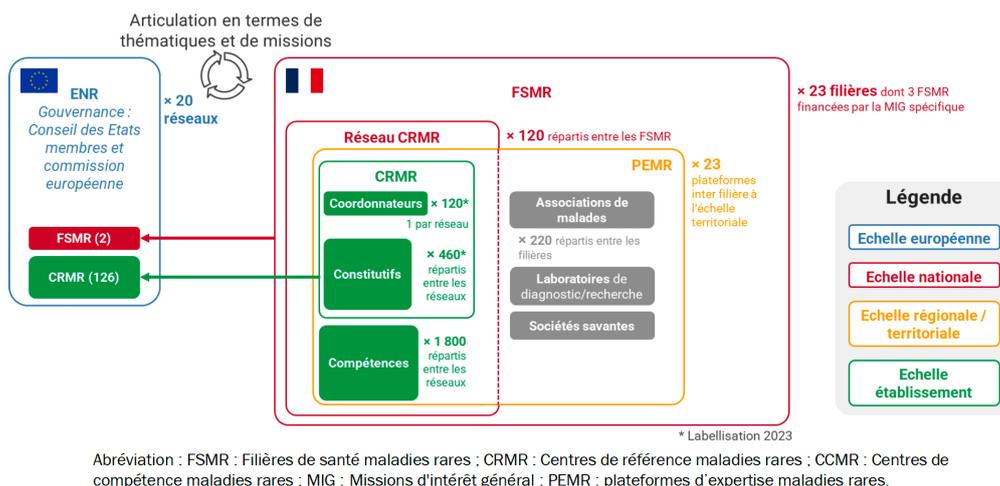


Figure 16. Structure et organisation des Filières de soin maladies rares en France (125)

Nous expliquions précédemment que les connaissances autour des MR au sein de la communauté médicale et les expertises sont limitées. Afin d'orienter au mieux les patients vers des centres experts, les CRMR et les CCMR ont été créés. Ils jouent un rôle central dans la prise en charge des patients mais également dans la recherche et l'enseignement. En effet, les CRMR rassemblent des compétences pluridisciplinaires hospitalières organisées autour d'une équipe médicale hautement spécialisée ayant une expertise avérée pour une MR ou un groupe de MR. Les CCMR viennent compléter le maillage territorial afin d'assurer la prise en charge et le suivi des patients en région pour une MR ou un groupe de MR.

Dans la récente enquête d'Alliance maladies rares, les délais d'orientation vers un hôpital et de prise en charge hospitalière semblent également avoir diminué au cours des dernières années. La création de ces centres, tout comme l'information et la formation des pds, a permis de réorienter les patients au cœur d'un parcours de soins structuré sur l'ensemble du territoire. (124)

c. Le diagnostic génétique en France

Nous l'avons abordé précédemment, de nombreuses MR sont d'origine génétique et donc causées par une anomalie génétique. Ainsi, le diagnostic génétique a toute son importance dans le parcours de soins du patient, notamment lorsque des traitements sont disponibles ou en cours de développement. Ce diagnostic est important pour orienter les patients vers le spécialiste expert de la pathologie. Dans cette partie, nous présenterons tout d'abord les bonnes pratiques de diagnostic génétique en France (i), puis ferons un constat de la situation actuelle (ii). Nous verrons que certains leviers ont été récemment mis en place pour pallier certaines problématiques persistantes, tels que l'évolution politique du dépistage néonatal (iii), l'accès au séquençage haut début (iv) et les dispositifs de financement des examens diagnostiques (v).

i. Les bonnes pratiques de diagnostic génétique

En France, les examens de diagnostic génétique sont encadrés par la loi de bioéthique. L'annexe de l'Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales, définit notamment les bonnes pratiques en termes de prescription et de réalisation d'un examen à visée de diagnostic génétique. Elles indiquent qu'il est nécessaire qu'une information claire et loyale sur l'intérêt du test et sur les conséquences éventuelles de son résultat soit fournie au patient, lors d'une consultation de conseil génétique préalable. Par ailleurs, le prescripteur d'un test de diagnostic génétique ne peut être qu'un médecin généticien ou un médecin non-généticien travaillant avec une équipe de génétique clinique et connaissant la situation clinique, les conséquences familiales et capable d'en interpréter le résultat. La prescription doit notamment respecter les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS). Avant la réalisation de l'examen génétique, le patient doit fournir son consentement libre, éclairé, exprès, par écrit. Ce consentement est révocable à tout moment.(126)

Les laboratoires de biologie médicale réalisent les examens pour lesquels ils ont acquis une expertise suffisante. Seuls les biologistes médicaux agréés par l'Agence de la biomédecine (ABM) peuvent valider le résultat. Toutefois, par dérogation à l'article L. 6211-2 du CSP, le résultat de l'examen doit être communiqué au patient par le prescripteur et non par le laboratoire de biologie médicale. En outre, le patient peut être orienté vers une consultation de conseil génétique complémentaire ou vers un praticien spécialiste de la maladie considérée, notamment dans les CRMR ou CCMR.(127)

La loi prévoit, depuis 2014, un devoir d'information de la parentèle du patient vis-à-vis d'une maladie génétique et d'un risque familial auprès des apparentés à risque. Pour accompagner les pds dans cette démarche, un Arrêté du 8 décembre 2014 définit les règles de bonnes pratiques relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.(128)

Les étapes de diagnostic génétique, d'information et d'accompagnement des patients ont été définies depuis une dizaine d'années dans les textes de Loi en France. Dans le cadre des MR, les généticiens et des conseillers en génétique seront souvent impliqués dans les décisions de PEC des patients dans les Réunions Pluridisciplinaires de Professionnels de santé (RCP).

ii. Le constat actuel lié au diagnostic génétique

Une grande majorité des patients rencontre des difficultés au cours de leur parcours de soin et cela intervient dès le diagnostic génétique. En effet, deux problématiques majeures ont été identifiées en France :

- L'errance diagnostique : période séparant l'apparition des premiers symptômes de la date à laquelle un diagnostic précis est posé. D'après le PNMR 3, la recherche du diagnostic dépasse 5 ans pour plus d'un quart des personnes.
- L'impasse diagnostique : l'échec de l'ensemble des investigations disponibles en l'état de l'art, à définir la cause précise de la maladie. Cela peut concerner

des patients atteints d'une forme atypique d'une maladie connue, ou d'une maladie dont la cause génétique ou autre n'a pas encore été reconnue. D'après le PNMR 3, une seule personne atteinte de maladie rare sur deux bénéficie d'un diagnostic précis.(124)

Les pds s'accordent à dire que la méconnaissance des MR est une des causes de l'errance diagnostique. En 2020, Maladies Rares Info Services et les FSMR mettaient en avant que « *près de la moitié des pds estime ne pas avoir une connaissance suffisante de ce type de pathologies et plus de 35 % des médecins n'ont pas l'automatisme d'évoquer un diagnostic de maladie rare lorsqu'ils sont confrontés à des symptômes inhabituels* ». (129)

iii. L'évolution de la politique de dépistage néonatal

Afin de travailler sur cette première problématique, l'organisation diagnostique des MR en France se met progressivement en place. Dans le cadre de la révision des lois de bioéthique, le 1^{er} août 2020, l'Assemblée nationale a adopté un amendement autorisant le recours à un test génétique en plus des recherches de marqueurs biochimiques (test de Guthrie) pour le dépistage néonatal (DNN), rendant possible le dépistage des MR monogéniques induites par la mutation d'un gène spécifique et pour lesquelles aucun marqueur n'était reconnu (par exemple, l'acidurie isovalérique).(130) Aujourd'hui, le DNN prévoit la détection et la prise en charge de 13 maladies graves. Ce programme fait néanmoins partie des moins larges d'Europe, l'Italie ayant un programme de dépistage de 40 maladies.(131) Le DNN est réalisé par des centres régionaux de DN (CRDN) et coordonné au niveau national par le CNDN rattaché au CHU de Tour. Il est aussi à noter que le processus est très long et n'est parfois pas assez rapide, notamment lorsque de nouveaux traitements sont disponibles. Par ailleurs, le LEEM et EURORDIS encouragent une prise de position européenne en définissant une liste de maladies à détecter dans les programmes nationaux, afin d'harmoniser les programmes de dépistages. Cette liste ne devrait être qu'une recommandation car les prévalences des maladies peuvent être très différentes selon les EM.(129)

iv. L'accès au Séquençage à Très Haut Débit

Par ailleurs, en complément des techniques utilisées en routine dans les laboratoires de génétique, il est désormais possible d'avoir recours au Séquençage à Très Haut Débit selon une liste de 60 pré-indications. Les préindications ont été sélectionnées par la HAS et validées par le comité opérationnel du Plan France Médecine Génomique 2025. Une RCP en lien avec les CCRM et CCMR doit être mise en place afin de discuter de l'éligibilité d'accès au diagnostic génomique selon des critères définis pour chaque pré-indication. En lien avec le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG), deux plateformes techniques de diagnostic ont été créées : SeqOIA et AURAGEN. Ces plateformes font l'objet d'un financement indépendant permettant leur mise en place opérationnelle et la réalisation des tests, pendant 5 ans.(132) Néanmoins, leur répartition géographique et non thématique ne permet pas de faire correspondre, de façon optimale, les plateformes aux experts de la maladie, occasionnant des délais dans l'obtention des résultats.(131)

v. Le financement des examens diagnostiques

En dépit des progrès réalisés dans l'organisation du diagnostic des MR et la diminution de l'errance diagnostique, grâce à l'apparition des FSMR, la question du financement des examens reste aujourd'hui une problématique car ces examens diagnostiques sont de plus en plus nombreux et onéreux. En soutien à l'innovation, la direction générale de l'offre de soins (DGOS) a mis en place, en 2015, le référentiel des actes innovants hors nomenclatures (RIHN), un mécanisme de prise en charge conditionnelle. Les actes n'ont pas vocation à rester dans la liste des RIHN car ils sont associés à un recueil de données qui sont évaluées au bout de trois ans par la HAS au regard de l'efficacité et l'utilité clinique de l'acte. Cette évaluation permet de statuer sur leur prise en charge par l'AM et leur inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) ou à la classification commune des actes médicaux (CCAM). Toutefois, certains actes initialement innovants mais désormais utilisés en pratique courante et non remboursés ne répondaient pas aux critères du RIHN. Afin de ne pas générer de perte de chance pour le patient, une liste complémentaire d'actes (LC) a été créée en 2015. Ces actes sont susceptibles de faire l'objet d'une évaluation par la HAS, puis, le cas échéant, d'une prise en charge par l'AM. Des actes de diagnostic prénatal et postnatal sont listés dans le RIHN et la LC. Ces deux dispositifs bénéficient d'une enveloppe budgétaire commune qui reste cependant stable au fil des années. (133) Par conséquent, seuls certains établissements de santé peuvent, une fois l'enveloppe nationale consommée, prendre en charge de tels actes sur leur propre budget, occasionnant une problématique d'équité d'accès aux actes inscrits.

Au-delà d'une problématique budgétaire ne prenant pas en compte l'augmentation des coûts réels des tests, ces listes ne sont pas dynamiques comme initialement prévu (les nouveaux actes n'entrent plus et peu d'actes sortent de ces listes). En effet, la HAS indique que très peu de recueils de données ont été mis en œuvre depuis l'instauration du référentiel en 2015, ce qui a "fortement limité les évaluations" en vue d'un remboursement par l'AM. La DGOS a été saisie en octobre 2021 afin d'évaluer les onze actes les plus onéreux inscrits au référentiel en vue d'un remboursement de droit commun. Un programme pluriannuel de 127 évaluations d'actes de biologie moléculaire couvrant près de 900 situations cliniques a été déployé suite à un état des lieux des pratiques en soins courants en 2021-2022 et des concertations entre 2022 et 2023 afin de prioriser les évaluations. Celles-ci ont débuté en juillet 2023 et sont regroupées en trois catégories :

- les cancers (séquençage haut débit ciblé de panels de gènes en génétique somatique)
- les maladies rares (séquençage haut débit de panels de gènes en génétique constitutionnelle)
- les maladies infectieuses (tests par amplification des acides nucléiques, dont les PCR)

Le 02 août 2024, la HAS a publié sa première série de trois avis favorables au remboursement de droit commun de l'acte de séquençage à haut débit ciblé de panels de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon, des tumeurs stromales gastro-intestinales et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC). En perspective, la HAS informe qu'elle publiera les trois premières évaluations de tests d'amplification des acides nucléiques pour la détection d'agents infectieux en octobre

/ novembre 2024 puis trois premières évaluations des actes de séquençage haut débit en génétique constitutionnelle fin 2024/début 2025.

Ce travail de la HAS fait aussi écho à l'article 51 de la LFSS 2023. Celui-ci confère une base légale au RIHN en vue, d'une part de sécuriser les procédures d'inscription et de radiation par l'implication de la HAS dans le dispositif d'évaluation, et, d'autre part, d'accélérer la tarification et la procédure de remboursement dans le droit commun. Le Décret n° 2024-290 du 29 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclature a fixé les critères d'éligibilité, ainsi que les modalités d'inscription et d'actualisation de la liste. Il statue également sur le rôle clé de la HAS à l'inscription et à l'évaluation au bout de 5 ans de l'inscription de l'acte dans le droit commun.(134)

Le diagnostic génétique est l'une des premières étapes majeures dans le parcours du patient lui permettant d'intégrer un parcours adapté et d'être dirigé vers des CNMR ou des CRMR. Cela lui permet également de bénéficier de l'accès à des PEC médicales et paramédicales, lorsqu'elles existent ou d'être identifié afin d'intégrer un potentiel EC, un AC ou un AP par exemple. L'organisation du diagnostic se met peu à peu en place en France, mais la lourdeur administrative et la problématique budgétaire freinent la réduction de l'errance diagnostique.

d. Les bases de données et registres nationaux

Les instances ont déployé, depuis 2016, le Système National des Données de Santé (SNDS) qui est alimenté par des données hospitalières (PMSI) et des données de remboursements de l'ensemble des régimes d'AM. En revanche, il n'est pas aisé d'identifier des patients atteints de MR au sein de cette base de données.

Par ailleurs, le rapport du premier PNMR faisait état d'une diversité et d'une complexité des bases de données, registres et cohortes des centres d'experts des MR. Une multiplicité d'outils était déployée et une problématique de financement avancée par les centres de soins. Par conséquent, le premier PNMR a permis de structurer une base de données nationale concernant ces MR (BNDMR, aussi appelé BeMaRa). L'objectif est de rassembler les données biologiques et thérapeutiques sur les MR à partir des données recueillies par les CRMR ou CCMR et à partir des autres registres de MR existants au sein de centres experts labellisés par la DGOS. A terme, il y a un souhait de le chaîner aux données du SNDS. Toutefois, la mise en œuvre de la BNDMR nécessite du temps, de l'argent et un cadre réglementaire. Le rapport du troisième PNMR se félicite du déploiement de la base dans l'ensemble des CRMR et de l'harmonisation des données par la création d'un set de données minimales (ayant inspiré celui défini par les ERN). Toutefois, le bilan est plus mitigé au niveau des CCMR par manque de moyen humain et financier. Le jumelage au Dossier Patient Informatisé ou aux données du PMSI dans le but d'études médico-économiques n'est pas opérationnel. Les solutions initialement proposées font face à un blocage de la CNIL.

Afin d'accompagner les hôpitaux dans la collecte de données de qualité, il est nécessaire de leur fournir les moyens adéquats. Faisant suite à certains appels à projets, les Centres Hospitaliers Universitaires de Strasbourg et de Bordeaux ont pu financer des attachés de recherches cliniques (ARC) et des techniciens d'études cliniques (TEC) dédiés à la saisie des informations dans BeMaRa.

De plus, la HAS, dans son guide méthodologique « *études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux* » de juin 2021, rappelle que des partenariats public/privé peuvent permettre la mise en place de registres dans les MR. Il est important aussi de rappeler que ces collectes de données de qualité sont cruciales dans le cadre des AC et AP car une exigence de collecte de 90% des données est fixée aux industriels. Ces données jouent aussi un rôle dans les potentielles évaluations futures par la HAS des produits sur le marché. Dans le cadre des AC et AP, le financement de la collecte des données par les pds est à la charge de l'industriel. Certaines problématiques tendent à complexifier et retarder la mise en place de ces registres puisque le cadre réglementaire ne permet pas aux industriels de financer directement les établissements de santé pour leur mettre à disposition des ARC ou TEC. La mise en place de contrat de collaboration avec une structure dite « tampon », organisation à but non-lucratif comme la Fondation Maladies Rares par exemple, est nécessaire. C'est un dispositif qui est mis en place en oncologie dans le cadre du programme ESME (Épidémiologie-Stratégie Médico-Economique). Toutefois, il n'existe pas de plateforme centralisée pour encadrer ce type d'initiatives, obligeant les industriels et les établissements de santé à multiplier les initiatives.(129)

Puisque cette logique de base de collecte de données a été développée en France et que presque un tiers du réseau MR des ERN est en France, le LEEM encourage l'inscription de cette démarche dans un continuum européen. Ceci pourrait également permettre de répondre plus facilement aux obligations nationales et européennes de suivi des patients d'une TG ayant une AMM dans une MR. Le rapport du troisième PNMR déplore, encore une fois, la lourdeur administrative occasionnant la limitation de l'intégration des données de BeMaRa aux registres des ERN. Ceci pourrait cependant évoluer grâce à la création par la CE d'une nouvelle base de données destinée à recueillir les données de santé européennes (EHDS).

La mise en place de registres et de banques de données de diagnostic, de traitement et de suivi des patients atteints de MR en France et au niveau européen peut favoriser le diagnostic et améliorer l'accès aux soins. En France, de nombreuses initiatives ont été déployées au niveau des FSMR mais les points de blocages administratifs et financiers n'ont pas permis d'atteindre les objectifs du troisième PNMR. Cette ambition sera très certainement reprise dans un quatrième PNMR.

e. Les patients étrangers transfrontaliers (« *cross border* »)

En UE, les patients ont un droit d'accès transfrontalier au traitement, diagnostic et à la prescription des médicaments dans un pays de l'UE/EEA. Ceci est encadré par la Directive 2011/24/EU du Parlement Européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers et les Règlements (CE) 884/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 29 avril 2004 portant sur la coordination des systèmes de sécurité sociale et 987/2009 du 16 septembre 2009 fixant les modalités d'application du précédent règlement. Les différences entre ces deux législations d'accès transfrontaliers sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7. Les principales différences entre les Règlements 884/2004 et 987/2009 et la Directive 2011/24/EU(135) (tableau réalisé par l'auteur)

	Règlements 884/2004 et 987/2009	Directive 2011/24/EU
Principes généraux	Assistance directe : le traitement est pris en charge sans frais avancé par le patient	Assistance indirecte : le patient doit payer son traitement, puis demander le remboursement auprès des systèmes de PEC de son pays d'origine.
Variabilité d'application entre les pays	Non	Oui
Autorisation préalable	Autorisation du pays d'origine requise via le formulaire S2 (<i>ne peut être refusé si le traitement ne peut avoir lieu dans le pays d'origine sous un délai médical justifiable</i>)	Non, sauf cas particulier de prise en charge des frais de séjour et de voyage.
Coûts pris en charge	Traitement et examens cliniques sur la base des tarifs appliqués dans le pays de traitement <i>(les frais de déplacement ou de logement ne sont généralement pas pris en charge)</i>	Traitement pris en charge selon les tarifs du pays d'origine <i>(les frais de suivi long terme, de transplantations d'organe, de déplacement ou de logement ne sont généralement pas pris en charge)</i>
Périmètre de prise en charge	Généralement, soins publics	Soins privés ou publics

En Europe, des points de contacts locaux ont été mis en place afin de conseiller les patients et les différentes parties prenantes sur ces deux législations. En France, le Centre des Liaisons Européennes et Internationales de Sécurité Sociale (CLEISS) joue ce rôle.

Dans le cadre des MTI, le régime instauré par la directive semble peu applicable au regard des prix des produits. Par conséquent, le régime des Règlements s'applique généralement.

Cette nécessité des traitements transfrontaliers a pu se faire ressentir pour les médicaments de TG indiqués dans des maladies très rares, voire ultra-rares, nécessitant la PEC de patients dans des centres de traitement spécialisés. En effet, ce type d'expertise n'est pas nécessairement disponible dans tous les pays de l'UE. Par ailleurs, les titulaires d'AMM doivent, dans le cadre du plan de gestion de risque du produit, s'assurer de formations spécifiques pour les pds, sans préjudice de l'expertise du centre hospitalier, pour manipuler et administrer la TG.(135) Les entreprises du médicament sont également attentives à l'expertise des HTA locales et à la mise en place d'un cadre législatif relatif au prix et au remboursement des TG. Lorsqu'il s'agit de PME, leurs ressources internes ne permettront pas de mettre à disposition la TG sur l'ensemble du territoire européen dans un court laps de temps, entraînant une priorisation de certains pays. (136) En février 2022, le titulaire de Libmeldy® indiquait que les patients seraient à même, malgré le BREXIT, de profiter

des traitements transfrontaliers à partir d'un site au Royaume-Uni (un des cinq sites qualifiés, à cette date, en Europe).(137)

Toutefois, certaines problématiques peuvent émerger vis-à-vis de ce type d'accès transfrontaliers, notamment lorsque la TG n'a pas fait l'objet d'accord prix / remboursement dans le pays d'origine du patient. Dans certains cas, les discussions sur le prix et le remboursement ne peuvent être conclues, si le traitement n'est pas disponible dans le pays d'origine. En outre, ce schéma n'est pas compatible avec les modèles de remises de prix définis de manière confidentielle entre le payeur et le titulaire dans le pays de traitement. (135) De plus, les modalités de suivi des patients, parfois floues, limitent également le recours à ce type d'accès.

Ces mécanismes transfrontaliers sont encore peu utilisés à ce jour. Ainsi, les gouvernements sont prudents sur la mise en place d'accords transfrontaliers à large échelle. Le HTAR encourage la collaboration européenne pour favoriser l'accès des patients aux traitements innovants. Dans ce contexte, de nouvelles initiatives pourraient voir le jour, et les payeurs pourraient y voir une opportunité pour ajuster les législations nationales, en définissant un régime et une enveloppe dédiés au traitement de ces patients transfrontaliers, indépendamment des remises et modalités de paiement du médicament, définis au niveau national. En contrepartie, les entreprises pourraient définir une stratégie d'accès au marché européen, en dehors des 5 grands pays européens, en privilégiant les pays présentant des initiatives de collaboration telle que BeNeLuxA (Belgique, Pays-Bas, Luxembourg, Autriche) ou Visegrad (République Tchèque, Hongrie, Pologne et Slovaquie).(136) Par ailleurs, nous pouvons également nous demander si les ERN ne sauraient être impliqués dans l'accompagnement des patients afin de renforcer la coordination européenne dans les MR entre les différents EM.

Les politiques de santé ont défini les MR comme une des priorités au niveau européen mais également national. Cela a permis de nombreux progrès dans la structuration du parcours de soins des patients, le partage de connaissances et de compétences au niveau européen, et le développement des examens diagnostique. Le malade peut désormais être un acteur majeur dans sa prise en charge. Nous pouvons noter une amélioration dans la structuration du parcours de soins, en France, depuis la mise en place des PNMR. Associée à une prise de conscience des problématiques d'accès aux actes innovants de diagnostic, l'identification des malades et leur orientation vers un centre expert a pu se faire dans un délai plus restreint. Ceci est essentiel afin de limiter la progression de la maladie et l'impact sur la qualité de vie des malades et des aidants. La figure ci-dessous illustre l'articulation de l'ensemble des acteurs de soins MR dans le parcours patient en France, aujourd'hui. Cela révèle la complexité de la PEC par la multitude d'acteurs et l'expertise demandée pour chacune des pathologies ou groupes de maladies.

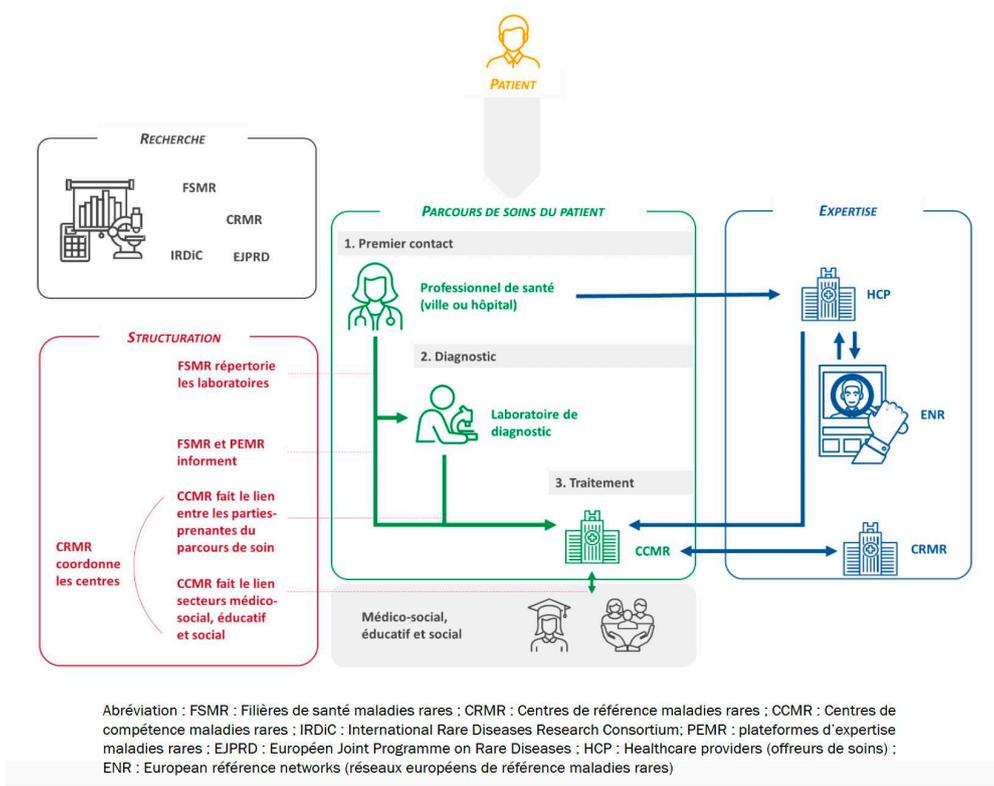


Figure 17. Organisation du parcours patient maladie rare en France(131)

Néanmoins, le rapport du PNMR 3 indique que la qualité du parcours de soins doit être consolidée et s'inscrire dans un processus d'amélioration continue. De plus, il semble également nécessaire de clarifier le rôle et les responsabilités de chacun des différents acteurs. Enfin, le schéma de traitement et de PEC transfrontalière pourrait se développer de plus en plus dans les années à venir. Il pourrait donc être nécessaire d'encourager les collaborations européennes au travers des ERN afin d'engager les pds experts, les ePAGs et les systèmes de santé.

5. L'éducation des professionnels de santé

Après avoir décrit les composantes organisationnelles et de diagnostic du parcours patient dans les MR, nous présenterons dans cette section, les particularités de formation et de réglementation pour les pds afin de traiter les patients par TG. Nous aborderons la formation sur les maladies rares (a) et les thérapies géniques (b). Ensuite, nous présenterons l'aspect réglementaire relatif au TG pour les établissements de santé. Enfin, nous introduirons les spécificités liées au caractère OGM pour les pds(c).

a. L'information et l'éducation sur les maladies rares

Il y a encore quelques années, la connaissance des professionnels de santé sur les maladies rares était considérée insuffisante et participait à l'errance diagnostique et à

une prise en charge inadaptée des patients et de leur famille. Par l'impulsion des PNMR, le gouvernement a mis en place différentes mesures afin d'améliorer la connaissance et la formation des professionnels de santé :

- Mise en place de plus de 120 PNDS permettant d'assurer une prise en charge dérogatoires des patients atteints de maladies orphelines. Les PNDS sont des référentiels de bonnes pratiques de PEC diagnostique et thérapeutique d'un patient pour une maladie rare donnée. Cela a permis d'uniformiser l'approche médicale et d'en partager une synthèse au médecin traitant.
- Intégration de la connaissance et de la PEC des MR au cours des études de santé et paramédicales.
- Amélioration de la prise en charge médico-psycho-sociale des patients et de leur famille par l'intermédiaire de structures spécialisées.

En parallèle, les CRMR et CCMR se sont engagés dans la mise en place d'une banque de la BNDMR, afin de contribuer à des programmes de recherche ou diverses études nationales pour générer de nouvelles connaissances dans les MR.

De plus, la plateforme ORPHANET, pilotée par l'INSERM, héberge 5 millions de données mondiales, permettant de développer les connaissances et de générer des données réutilisables pour la recherche.

Depuis 2005, des avancées ont été réalisées dans le domaine de la formation des pds et des professionnels paramédicaux impliqués dans le parcours de soins des malades, bien que des perspectives d'évolution sur ces domaines ont été mis en évidence dans le rapport du PNMR 3.

b. L'information et l'éducation sur le traitement de TG

Dans le cadre notamment des autorisations de mise sur le marché des produits de TG, des mesures additionnelles de réduction des risques (MARRs), dont des formations et des guides destinés aux pds, peuvent être mis en place.

Les recommandations de l'EMA sur le suivi de la sécurité et de l'efficacité et la gestion du risque pour les MTI encouragent le titulaire d'AMM à :

- Limiter l'utilisation du produit à des centres hospitaliers spécialisés avec des professionnels de santé formés (par exemple, CRMR ou CCMR en France). Une accréditation du centre hospitalier peut-être mise en place.
- Communiquer sur les risques spécifiques associés via des cartes d'alerte patient indiquant que celui-ci a reçu un traitement par TG, des guides d'informations, etc.
- Introduire des mesures de réduction des erreurs en instaurant une double identification du patient, des résumés des caractéristiques du produit, etc.
- Former les professionnels de santé amenés à manipuler la TG au regard de son stockage, sa reconstitution, son administration, le suivi des patients et la gestion des déchets OGM.

Le tableau ci-dessous résume les différentes MARRs prises par les titulaires d'AMM pour les différentes TG ayant une désignation orpheline, autorisées dans l'UE.

Tableau 8. MARRs des différentes TG autorisées dans l'UE (75) (tableau réalisé par l'auteur)

MARRs				
TG	Guide patients / aidant	Carte d'alerte patient	Guide pour professionnels de santé (prescripteurs, chirurgiens, pharmaciens, etc.)	Qualification du centre (formation, procédures, logistiques, matériels, etc.)
Glybera®	X	X	X	
Strimvelis®	X		X	
Yescarta®		X	X	X
Kymriah®			X	X
Luxturna®	X	X	X	X
Zinteglo®	X	X	X	X
Zolgesma®	X		X	
Libmeldy®	X		X	
Tecartus®		X	X	X
Skysona®	X	X	X	X
Abecma®		X	X	X
Carvykti®	X		X	X
Upstaza®			X	X
Roctavian®	X	X	X	
Hemgenix®	X		X	X
Casgevy®	X	X	X	X
Vyjuvek®	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation

A ce jour, toutes les TG autorisées en UE ont proposé des MARRs pour les patients et/ou les pds. Ces mesures sont adaptées aux risques identifiés pour le produit. Sans exception, des guides d'information et de formation aux professionnels de santé sont fournis et la plupart des titulaires mettent en place une formation des professionnels de santé amenés à manipuler le produit ainsi qu'une qualification du centre de traitement. Ces mesures, déterminées au niveau européen, sont adaptées au niveau

national et approuvées par les autorités de santé de chaque EM où le produit sera commercialisé.(138) Certains titulaires d'AMM mettent également en place des procédures de qualification des établissements de santé afin de s'assurer qu'ils aient les certifications, le personnel qualifié et les équipements nécessaires au stockage, à la préparation et à l'administration de la TG. Cette qualification s'ajoute, en France, à la qualification CRMR ou CCMR des hôpitaux.

Certains EM peuvent également demander aux titulaires d'AMM de mettre en place des mesures additionnelles : par exemple, l'ANSM a autorisé des cartes d'alerte patient pour les produits Kymriah®, Libmeldy®, Carvykti® et Upstaza® alors que celles-ci ne sont pas prévues au niveau européen. La France applique également ce type de MARRs aux AP (ou anciennes ATU).

Les MARRs montrent également l'importance des pharmaciens dans le circuit du médicament, car il est important de noter que la programmation de l'administration de la TG fait intervenir les médecins, les chirurgiens, les pharmaciens et les unités de thérapie cellulaire, le cas échéant. La bonne communication et planification du circuit du produit est essentielle à la bonne administration du produit. Les MARRs imposées au niveau européen et déclinées dans chacun des EM permettent, d'une part de sécuriser l'emploi des TG au sein des établissements de santé ayant un personnel et des locaux qualifiés, d'autre part, de participer à la formation des pds sur la manipulation et l'administration de la TG.

c. Les aspects réglementaires des établissements de santé relatifs aux TG

L'information spécifique fournie sur la TG, par le titulaire d'AMM, ne se substitue pas aux requis réglementaires. Dans cette partie, nous présenterons les critères d'éligibilité réglementaires des établissements de santé au regard des TG (i), les autorisations requises par les PUI (ii) et celles nécessaires aux activités relatives aux TG *ex vivo* autologues (iii).

i. Les établissements de santé

Le PGR européen des TG peut définir, pour certaines TG, des critères d'éligibilité des centres de traitement, qui servent de base à la qualification des établissements de santé en Europe, par les titulaires d'AMM.

En France, outre cette disposition européenne, l'article L. 1151-1 du CSP modifié par la Loi n°2023-171 du 9 mars 2023 indique :

« La pratique des actes, procédés, techniques et méthodes à visée diagnostique ou thérapeutique, ainsi que la prescription de certains dispositifs médicaux, de leurs accessoires, et l'utilisation de médicaments nécessitant un encadrement spécifique pour des raisons de santé publique ou susceptibles d'entraîner des dépenses injustifiées peuvent être soumises à des règles relatives :

- à la formation et la qualification des professionnels pouvant les prescrire, les pratiquer, les utiliser ou les mettre en œuvre sans préjudice, le cas échéant, du respect du code de déontologie médicale ;

- aux conditions techniques de leur réalisation.

Elles peuvent également être soumises à des règles de bonne pratique.

Ces règles sont fixées par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la Haute Autorité de santé. »

La majorité des TG nécessite un cadre d'utilisation spécifique, onéreux pour les systèmes de soins. Ainsi, selon l'article L.1151-1 du CSP, la DGOS et la DSS peuvent limiter le périmètre d'utilisation de ces médicaments par arrêté et après avis à la HAS.

S'agissant des TG commercialisées sur le marché Français, plusieurs arrêtés ont déjà été publiés :

- L'Arrêté du 19 mai 2021 modifié par l'arrêté du 28 juin 2024 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du CSP. Il définit des critères à respecter s'agissant des locaux, les équipements, de l'expertise et la qualification des pds et du personnel de santé. Cet arrêté concerne notamment Yescarta[®], Kymriah[®], ou encore Tecartus[®].
- L'Arrêté du 4 août 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement de la dystrophie rétinienne héréditaire à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du CSP. De même que ci-dessus explicité, cet arrêté définit des critères d'éligibilité des établissements de santé. Il concerne Luxturna[®].
- L'Arrêté du 4 juillet 2023 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement des enfants atteints de déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du CSP. Cet arrêté concerne Upstaza[®] et ne listent que deux hôpitaux accrédités à utiliser ce médicament.

Ces textes réglementaires, généralement alignés aux requis du PGR, supplémentent le périmètre réglementaire d'accès des TG, cloisonnant leur utilisation à certains établissements de santé.

ii. Les pharmacies à usage intérieur

Les pharmacies à usage intérieur (PUI) sont impliquées dans le circuit de la TG au sein de l'hôpital. Selon l'*European association of hospital pharmacists* (EAHP), les pharmaciens sont responsables de la gestion des MTI au sein des établissements de santé. Leur expertise doit être un élément central de la coordination des soins par TG.

En France, le Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux PUI a redéfini leur périmètre réglementaire. Il vient en application de l'ordonnance du 15 décembre 2016 relative aux PUI, prise elle-même en application de la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (LMSS). Pour accompagner les PUI dans les démarches de demande d'autorisations, la section H de l'ordre des pharmaciens a publié un référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de PUI.(139)

Ainsi, afin de réaliser des activités relatives aux MTI, la PUI doit, tout d'abord, détenir une autorisation d'activités délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS) selon le 4° de l'article R.5126-9 du CSP, ainsi définies :

« la reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les médicaments de thérapie innovante 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 et modifiant la directive 2001/83/ CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, et celle concernant les médicaments expérimentaux de thérapie innovante »(140)

Une étude, publiée dans les Annales Pharmaceutiques Françaises en 2023, soulève la diversité des autorisations délivrées par les ARS : certaines autorisations limitent le périmètre de la PUI à certaines classes de confinement OGM ; d'autres ne spécifient pas les classes couvertes par l'autorisation.(141)

Au terme d'une période de 5 ans, l'autorisation de l'activité mentionnée ci-dessus devient caduque. Le renouvellement de cette autorisation est considéré comme une modification substantielle de l'autorisation de la PUI en application du 1° du II de l'article R.5126-32 du CSP.

Par ailleurs, les activités relatives aux TG, au niveau de la PUI, sont encadrées par :

- Les BPF des MTI édités par l'EMA et transposés en France par l'ANSM ;
- Les BP de préparations définis par l'ANSM conformément à l'article L. 5121-5 du CSP ;
- Les Directives 2001/18/CE et 2009/41/CE relatives aux OGM ;
- Le manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'OGM (version du 4 juillet 2019) (142);
- Les recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique sur le circuit hospitalier des MTI, pour les produits indiqués en oncologie uniquement.(143)

L'EHP affirme que lorsque des standards de bonnes pratiques au niveau national ou international existent, il ne devrait pas y avoir de requis additionnels imposés par le titulaire d'AMM.(144) Toutefois, si ces requis (locaux, équipements, recommandations de manipulations, etc.) sont indiqués dans le PGR de l'AMM européenne, le titulaire doit s'assurer de leurs mises en œuvre. C'est pourquoi il est important, lorsqu'un développement clinique d'une TG a été mis en place en dehors de l'UE, que le titulaire s'assure de l'applicabilité de ces requis au sein de l'UE.

iii. Les particularités des TG ex-vivo autologues

Par ailleurs, comme mentionné en première partie de ce travail, les TG *ex vivo* autologues requièrent un prélèvement de cellules du patient (aphérèse) en amont de la fabrication du produit fini. Les PUI peuvent, dans le cadre des TG *ex-vivo*, travailler avec une Unité de thérapie cellulaire (UTC) autorisée dans le même établissement de santé ou dans un Établissement Français du Sang (EFS) pour la conservation, la reconstitution ou la mise sous forme appropriée. Cette collaboration doit être encadrée par une convention conclue en application de l'article R. 5126-25 et transmise aux

directeurs généraux de l'ARS et de l'ABM pour information. Au préalable, les UTC ou l'EFS doivent être autorisés à prélever des cellules à des fins thérapeutiques conformément aux articles R. 1242-8 et suivants du CSP. En application de l'article R. 1233-2 du CSP, l'autorisation est délivrée pour cinq ans par le directeur général de l'ARS, après avis du directeur général de l'ABM. (145–147)

En outre, par décision du 07 février 2020, l'ANSM a mis à disposition les règles mises à jour de BP relatives au prélèvement de tissus et de cellules issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques (BPPTC). Ces BPPTC constituent le référentiel réglementaire applicable aux établissements ou organismes impliqués dans ces activités et ont pour but de « *renforcer la maîtrise de la sécurité des donneurs et de la qualité des tissus et cellules prélevées* ». (148)

Les BPPTC sont beaucoup inspirées des caractéristiques de l'organisation des programmes de greffes des cellules hématopoïétiques. En effet, les infrastructures cliniques doivent disposer de locaux et d'équipements adaptés au prélèvement, à la conservation et au stockage du produit cellulaire. Un système de gestion de la qualité doit également être mis en place au sein de ces entités.

Faisant suite au prélèvement des cellules du patient, l'UTC ou l'EFS stocke le produit afin de réaliser un contrôle qualité du produit d'aphérèse. Puis, les cellules doivent être transportées vers le site de production du fabricant. Dans ce contexte, l'UTC ou l'EFS est dans l'obligation de détenir une autorisation d'exportation des produits cellulaires. Conformément à l'article L.1245-5 du CSP, l'autorisation est délivrée par l'ANSM sur avis de l'ABM, après évaluation d'un dossier déposé en application des articles L. 1245-5 et R. 1245-1 et suivants du CSP. (149,150)

En sus de ces autorisations, certains titulaires demandent que le centre soit accrédité selon le référentiel FACT-JACIE du programme de greffes de cellules souches hématopoïétiques (*Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, FACT - Joint Accreditation Committee of the International Society for Cell Therapy and EBMT, JACIE*). Ces standards ne couvrent pas la production mais la logistique, les transferts de responsabilité entre tiers, et le système de gestion de la qualité qui assure notamment la traçabilité des substances biologiques. (151)

De nombreuses réglementations et régimes d'autorisation nationaux s'appliquent aux établissements de santé. Ces mesures ont pour objectifs de limiter la manipulation et l'administration des produits d'aphérèse et de TG aux seules entités qualifiées et expertes, afin de sécuriser leur utilisation. Toutefois, ces démarches administratives peuvent nécessiter du temps et des moyens financiers. Il est recommandé aux établissements de santé, d'anticiper ces étapes, en coordination, si applicable, avec les titulaires des TG, pour limiter le délai de mise à disposition des TG aux patients.

d. L'information et l'éducation sur les OGM

Les acteurs de santé amenés à manipuler ou administrer la TG doivent également être formés aux recommandations et aux risques associés aux OGM. En effet, les TG étant composés en tout ou partie d'OGM, cela demande aux hôpitaux de se conformer aux spécificités de la réglementation OGM européenne et aux requis nationaux, exposés en partie I.

La figure ci-dessous illustre les différentes étapes du circuit du médicament et la coordination entre les acteurs de santé au sein d'un établissement de santé et avec les industriels.

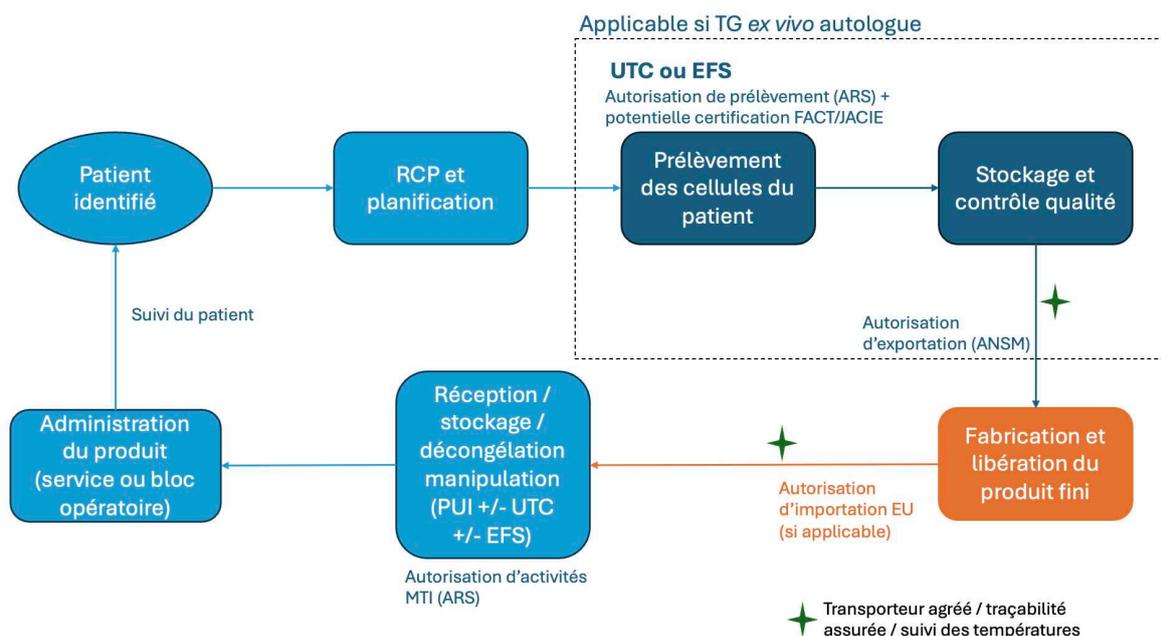


Figure 18. Représentation schématique du circuit du produit de TG (représentation personnelle de l'auteur)

Le fait que les TG soient composées en tout ou partie d'OGM demande au PUI de mettre en place des protocoles adaptés à ces produits. Par ailleurs, tout au long du parcours de la TG, il sera nécessaire, d'une part, d'en assurer la traçabilité, notamment dans le cas d'une TG ex vivo autologue et, d'autre part, d'y apposer l'étiquetage adapté faisant écho aux potentiels risques associés aux OGM. L'informatisation de la traçabilité des TG et notamment des TG autologues reste à améliorer. La plupart des étapes de traçabilité se font par des méthodes non informatisées à ce jour.(141)

Tout d'abord, les conditions de conservation des TG sont très strictes et requièrent des conditions ultra basses de températures, notamment pour les cellules génétiquement modifiées. Lors de la livraison de la TG à la pharmacie, les conditions de température au cours du transport doivent être vérifiées et validées. Le produit est manipulé par un personnel formé, qualifié et dans un équipement de protection individuelle adapté. Le stockage à l'azote est le plus souvent utilisé. C'est généralement celui recommandé pour les TG commercialisées. Toutefois, ces équipements ne sont pas toujours disponibles au sein des PUI. Elles doivent alors travailler avec des UTC ou d'autres organismes ayant les équipements de conservation adaptés. Cette organisation ne peut être que transitoire. Mais il apparaît qu'elle est souvent nécessaire pour les pharmacies interrogées dans l'enquête de Fabri et al. pour satisfaire au stockage cryogénique. D'autres PUI ont fait le choix d'investir dans des congélateurs pouvant conserver à -150°C, bien que ces conditions ne soient pas nécessairement validées par les titulaires d'AMM. Ces lieux de stockage sont hautement sécurisés et surveillés. Les pharmacies prévoient également un lieu de stockage de secours, dans la majorité

des cas, en dehors de la PUI, pour pallier tout problème technique impactant les équipements.

Ensuite, la reconstitution de la TG se fait, soit complètement à la PUI, soit en collaboration avec les UTC ou EFS lorsque des activités de type filtration, dénombrement ou lavage de cellules doivent être réalisées. Dès lors que la reconstitution est faite à la PUI, elle se fait essentiellement dans les services de préparation des préparations de chimiothérapie ou au cœur des secteurs EC. Ces services ont à disposition des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) de classe B et C, qui sont majoritairement utilisées pour cette activité, selon les recommandations du HCB. Les pharmaciens interrogés mentionnent l'utilisation de bain-marie humides, de postes de sécurité microbiologique (PSM) de classe 2B ou encore d'isolateurs à flux turbulent ou à flux laminaire au sein de ces ZAC. Bien que les isolateurs aient pu être validés par certains titulaires d'AMM, leur utilisation est parfois controversée car cela pourrait induire un stress oxydatif et une dégradation des produits biologiques. En effet, l'utilisation d'isolateur nécessite le passage par un sas de décontamination dans lequel les produits et matériel de préparation sont exposés, pendant 10 à 15 minutes, à des agents oxydants.(141) Par ailleurs, les BPP de l'ANSM précisent que la reconstitution doit avoir lieu dans une pièce dédiée et que la décongélation n'est possible en dehors d'un PSM de classe IIB ou d'un isolateur qu'en cas d'OGM de classe I, si le contenant n'est pas ouvert.(141) De plus, la S.P.F.O recommande aux PUIs de dédier une zone d'activité aux MTI.(143) En considérant les produits en développement, les MTI commercialisés et les produits arrivant prochainement sur le marché, les PUI pourraient éventuellement considérer la mise en place de locaux spécifiques aux MTI avec un personnel dédié et qualifié.

Le flux de transport entre les unités et dans l'établissement de santé doit être défini et organisé. D'une part, les temps de stabilité de la TG décongelée et reconstituée sont relativement courts, demandant une planification précise de l'heure de décongélation, de préparation et d'administration. D'autre part, le HCB et la S.F.P.O émettent des recommandations quant aux transports de substance OGM : le contenant doit être adapté, fermé et étiqueté selon la classe du produit. De plus, la TG reconstituée doit être remise en main propre au personnel en charge du patient, avec une traçabilité.(142,143)

Il paraît important de rappeler que les TG commercialisées sont, pour la plupart, des OGM de classe I, la plus faible classification d'OGM. Un accompagnement et une éducation des pds sur les OGM et les recommandations de manipulation paraissent importantes, au regard de la perception commune négative du terme OGM. Généralement, la manipulation des TG fait appel à des procédures similaires à celles en place pour la gestion des substances dangereuses, comme les agents toxiques par exemple.(144)

Enfin, que ce soit au sein de la PUI ou après administration de la TG au patient, la gestion et l'élimination des déchets impliquent une étape d'inactivation virale par eau de javel, peroxyde d'hydrogène ou autoclavage. Une seconde étape de vérification de l'inactivation est fréquemment effectuée par le test de Bowie et Dick ou par intégrateur prion. Les déchets sont ensuite éliminés *via* la filière DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux).(141)

Le circuit de la TG tel que décrit ci-dessus met en lumière l'importance de la coordination de l'ensemble des acteurs au sein de l'hôpital. Le caractère OGM des TG

impose aux professionnels impliqués de mettre en place des mesures spécifiques et adaptées de traçabilité, de suivi et d'élimination des déchets. Les activités se mettent progressivement en place à l'hôpital et de plus en plus de personnel est qualifié à la manipulation de ces produits. Toutefois, au regard du nombre de produits en EC ou commercialisés à venir, des modifications d'organisation pourraient être proposées.

L'amélioration de la connaissance des MR par les pds et les paramédicaux permet de mieux appréhender la PEC des patients et de réduire l'errance diagnostique, notamment au travers des initiatives qui émanent, soit du gouvernement, soit du réseau national MR. Par ailleurs, chaque TG peut présenter des spécialités de manipulation, de précaution d'emploi ou de technique d'administration. Par conséquent, les autorités européennes ont imposé pour l'ensemble des TG des MARRs qui informent à la fois les prescripteurs, les chirurgiens, les pharmaciens et les patients. La bonne compréhension des spécificités du produit et des recommandations imposées par l'AMM est vérifiée, en partie, au travers des qualifications des centres de traitement par les titulaires d'AMM. Cette qualification est également une préoccupation des systèmes d'organisation de santé en France, puisque plusieurs arrêtés ont été publiés afin de lister les critères d'éligibilité des établissements de soins adaptés à la PEC du patient pour ladite TG. En outre, ces informations et formations sont essentielles à la manipulation et l'administration appropriées de la TG. Toutefois, la présence d'OGM dans ces produits complexifie parfois les différentes activités pour les hôpitaux qui doivent alors s'équiper de locaux et de matériels adaptés. Le circuit du produit au niveau de l'établissement de santé met aussi en évidence l'importance de la coordination de l'ensemble des acteurs, notamment s'agissant des TG *ex vivo* autologues. Les BP au sein des hôpitaux se sont mis en place progressivement mais le nombre croissant de TG pourrait nécessiter des adaptations de l'organisation interne afin de sécuriser des ressources financières et humaines.

De l'octroi d'AMM à l'administration de la TG au 1^{er} patient atteint d'une MR, dans les conditions commerciales, un temps conséquent peut s'écouler. La première difficulté pour les fabricants est de mettre au point un procédé de fabrication des TG qui permettra d'augmenter l'échelle de production et maintenir les coûts associés à un niveau acceptable, tout en assurant la qualité du produit. Les spécificités des TG impactent ainsi à la fois l'industriel mais également les acteurs de bout de chaîne, comme les hôpitaux qui ont dû adapter leur organisation et intégrer ces nouvelles méthodes de traitement dans leur routine de travail. Par ailleurs, la France a été l'un des pays pionnier en Europe dans les mises en place d'accès dérogatoires et dans les politiques de santé des MR. Même si de nombreuses avancées ont été reconnues par les différents acteurs, les TG présentent un changement de paradigme pour les HTA et les payeurs, qui soulève beaucoup de questions. Le gouvernement français a mis en place de nouvelles modalités d'accès dérogatoires, faisant intervenir les HTA et visant à recueillir des données complémentaires pouvant aider à lever certaines incertitudes au moment des évaluations par la HAS et le CEPS. De nouvelles réglementations visant à améliorer et faciliter l'accès aux diagnostics des patients dans les MR sont également en cours de mise en œuvre. Il sera donc intéressant d'analyser l'impact de ces changements sur la prise en charge des patients. Les acteurs de santé

sont également de plus en plus nombreux à être impliqués dans l'évaluation et la gestion de ces thérapies ciblées ainsi que dans le parcours de soins des patients. Cette coordination et cette collaboration de l'ensemble des parties prenantes : autorités, payeurs, soignants, patients, industriels et gouvernement, est nécessaire afin d'apporter des solutions innovantes de traitement aux patients atteints de MR pour lesquels peu ou pas de traitements sont disponibles.

Conclusion

L'identification et la compréhension du génome ont été une révolution pour le monde scientifique. Cela a ouvert le champ des possibles mais a très rapidement amené des problématiques éthiques. Un nouveau champ d'espoirs pour les malades, notamment atteints de MR, s'ouvrait, avec la mise en place des premiers EC et l'approbation de la première TG. Toutefois, cela présentait également un défi à la fois pour les autorités de santé et pour les payeurs.

Les TG autorisées aujourd'hui dans les MR ciblent plusieurs domaines thérapeutiques, comme l'oncologie, l'ophtalmologie, la neurologie, l'hématologie, et les maladies métaboliques. En 2022, selon l'AFM-Téléthon, plus de deux milles EC de TG étaient en cours ou en préparation dans le monde.(152) Cette thérapie porte l'espoir aujourd'hui de remplacer un gène défectueux (Zolgensma®), d'apporter un gène thérapeutique pour protéger les cellules atteintes, de réguler l'expression des protéines en la fabriquant (Luxturna® ou Upstaza®) ou en diminuant sa formation, de moduler l'épissage du génome (Spinraza®) ou encore de corriger une anomalie génétique (Casgevy®). De nouvelles générations de vecteurs viraux permettent d'apporter de nouvelles solutions, d'améliorer la sécurité de ces produits et d'en limiter les réactions immunitaires associées.

Les MR ont longtemps été les oubliées de la société. Les gouvernements ont progressivement mis en place des politiques de santé accordant une priorité aux MR, notamment en France, puis en Europe. En découle aujourd'hui une amélioration du parcours de soins et une meilleure organisation de la PEC des patients. Conscientes du besoin médical non couvert pour les MR et de l'apport attendu de ces TG, les autorités de santé ont mis en place différents dispositifs afin de favoriser la recherche et accélérer la mise à disposition de ces médicaments. Cela s'illustre, non seulement par une volonté d'accompagner des développeurs, souvent à profil académique ou de petites et moyennes entreprises, dans les phases précoces, mais aussi par la fourniture de recommandations aux entreprises afin de mettre en place un plan de développement adaptés et innovants (par l'intermédiaire des avis scientifiques, des dispositifs PRIME, etc.), ou encore par l'octroi d'AMM conditionnelles et sous circonstances exceptionnelles, en contrepartie d'engagement des titulaires à fournir des données complémentaires confirmatoires de la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit.

Les données cliniques exceptionnelles et uniques s'appuyant sur des preuves d'efficacité sans précédent, des designs d'études innovants et le concept d'administration unique d'une thérapie ciblée, ont également été un défi d'évaluation pour les autorités de santé. Par ailleurs, ces produits peuvent être associés à des risques nécessitant un encadrement de la PEC, une formation des acteurs de santé et des patients, et la fourniture de données complémentaires long-terme. Les résultats de ces suivis long-terme sont très attendus par les autorités, les payeurs mais aussi la communauté scientifique, dans le but de confirmer les promesses d'administration unique des TG.

La complexité de développement de ces médicaments réside également dans la multiplicité des réglementations qui leurs sont applicables : OGM, SoHO, BTC, au-delà de la réglementation pharmaceutique. Ces législations additionnelles sont souvent

différentes en fonction des pays et des régions du monde. Les recommandations ICH étant parfois trop peu précises, une plus grande collaboration entre les autorités de santé dans un but d'harmonisation et de simplification pourrait être bénéfique.

Cette hétérogénéité des requis est aussi marquée lors de l'évaluation des prix et du remboursement. Bien que l'analyse médico-économique soit devenue obligatoire en France, afin de déterminer l'efficacité des TG, les représentants des industriels regrettent qu'une approche plus holistique ne soit pas encore considérée. De plus, les prix revendiqués pour ces TG, associés à leur plan de développement innovant, bouleverse les schémas d'évaluation standards des HTA et des payeurs, qui ne souhaitent cependant pas s'en écarter. Ces étapes peuvent entraîner un retard de mise à disposition des TG sur le marché et différentes solutions sont proposées. En s'inspirant des outils réglementaires mis en place par l'EMA, la nouvelle réglementation HTAR tend à anticiper les besoins des HTA et leurs éventuelles demandes de données complémentaires pour limiter le niveau d'incertitude, en instaurant des avis précoces parallèles à ceux de l'Agence Européenne. Toutefois, il est regrettable que les moyens ne soient pas mis à disposition pour répondre à la demande et que les critères de leur évaluation restent opaques. Par ailleurs, de nouveaux modèles économiques de remises, comme outil de prise en compte d'un éventuel décalage entre la vie réelle et l'efficacité anticipée sur la base des données d'EC, ont été proposés. Toutefois, nous notons que peu de contrats de ce type ont été signés depuis 2020. Nous pouvons donc nous demander si la volonté des instances est réelle quant à leur instauration et si de tels contrats représentent effectivement une des solutions à ces problématiques économiques. L'objectif des payeurs est aussi d'assurer une égalité et une équité d'accès aux soins tout en respectant l'ONDAM. Dans ce contexte, un nouveau dispositif d'étalement des dépenses devrait être déployé, par l'instauration d'un paiement direct de l'AM à l'industriel et une sécurisation du budget hospitalier par le « forfait innovation ». Les industriels cherchent également à trouver des solutions de limitation des dépenses, pouvant influencer des baisses des prix revendiqués, en développant le concept de plateforme de développement et de fabrication, et en essayant de réduire le coût des matières premières biologiques.

Les négociations de prix et de remboursement sont très souvent conflictuelles et peuvent prendre un temps notable. Les objectifs des différentes parties semblent parfois entrer en opposition, malgré la volonté d'apporter une innovation aux patients. Dans ce cadre, les accès dérogatoires peuvent permettre un accès précoce à la TG. Ces accès ont fait l'objet, en France, d'une refonte qui a pour vocation à simplifier le précédent système, de collecter des données de vie réelle de façon exhaustive, et d'appuyer sur l'aspect d'apport thérapeutique par rapport à la stratégie actuelle, en plus de l'évaluation positive de la balance bénéfique / risque du médicament. Cette volonté de mise à disposition rapide des TG doit s'accompagner d'un procédé de fabrication commerciale adapté et reproductible, un système de logistique robuste de traçabilité et une coordination avec les centres de soins. Cela nécessite également au préalable de toute administration, une qualification des établissements de santé, une formation des pds, d'une part, en accord avec les requis de l'AMM, et d'autre part, selon les limites imposées par le Ministère de la Santé et l'organisation des FSMR.

L'organisation de réseaux MR nationaux, européens voir internationaux permet, outre l'amélioration des connaissances, une meilleure prise en compte de la voix des patients atteints de MR. Les législateurs les rendent de plus en plus acteurs de leur santé, et reconnaissent leur expertise au sein des différentes instances. Les MR ayant

une prévalence faible, leur méconnaissance a pu retarder leur reconnaissance mais également la PEC adéquate des patients, au profil très varié. La priorité des MR considérée par la CE dans le cadre de son projet d'évolution de la réglementation pharmaceutique, met en avant une volonté de dynamique européenne dans ce domaine, et une influence positive des représentants de patients et des experts de ces MR.

Les dernières années ont été marquées par les progrès scientifiques fulgurants qui ont permis d'impulser le développement de ces produits innovants et d'apporter un souffle d'espoir aux patients atteints de MR génétiques. Certains produits ont cependant échoué dans leur développement, au moment de l'évaluation de l'AMM ou lors des évaluation prix et remboursement. Les TG dans les MR confrontent plusieurs points de paradigmes tendant à s'opposer. Nous pouvons par exemple citer :

- Un nombre conséquent de malades atteints de MR à l'échelle mondiale *versus* une prévalence faible voir extrêmement faible par MR ;
- Une administration unique pour une efficacité long terme promettant une guérison *versus* une PEC chronique pour limiter l'impact sur la qualité de vie ;
- Un prix initial renversant *versus* une politique de limite des dépenses des médicaments ;
- Une médecine personnalisée par thérapie ciblée *versus* une égalité des soins.

Les acteurs du secteur apprennent les uns des autres, et presque en parallèle. Les autorités ont tenté, dans un premier temps, d'adapter les réglementations existantes, avant d'instaurer un nouveau cadre réglementaire spécifique.

Des défis scientifiques, règlementaires, économiques et éthiques restent encore à relever. L'évaluation, d'une part, des dispositifs récents, d'autre part, des changements à venir, que ce soit le projet de réglementation pharmaceutique ou les différents dispositifs nationaux, mais également des données long terme à l'échelle d'une vie humaine, nous permettront de mesurer la réponse quant à l'espoir de guérison des patients atteints de MR, bien souvent jusqu'alors, en impasse thérapeutique. A l'échelle mondiale et à plus long terme, il serait également intéressant de se pencher sur les principes de faisabilité et d'équité d'accès à ces traitements, notamment dans les pays en développement ou les pays les moins avancés.

Annex I : Vue d'ensemble des TG évaluées par l'EMA et ayant obtenu une désignation orpheline en UE (tableau réalisé par l'auteur)

(30,59,75,153,154)

Nom commercial	Nom international (INN)	Titulaire d'AMM EU	Aire thérapeutique / indication	Vecteur	Type de TG	EC pivot	EC en tant que conditions d'AMM	Classification ATMP (O/N)	Scientifique advice / Protocol assistance (O/N)	PRIME (O/N)	Type d'AMM	Date d'octroi par la CE	Commercialisée en France (O/N)	Commentaire(s)
Glybera	alipogene tiparvovec	UniQure biopharma B.V	Hyperlipoprotéinémie de Type I	AAV1	<i>in-vivo</i>	3 phases II/III	Registre	N	O	N	Sous circonstance exceptionnelle	25/10/2012	N	<p><u>Jun 2011</u>: le CHMP adopte un avis négatif en vue de l'AMM pour l'indication demandée.</p> <p><u>Octobre 2011</u> : le laboratoire conteste l'avis mais après ré-évaluation celui-ci rest négative.</p> <p><u>Janvier 2012</u> : la CE demande une ré-évaluation dans une indication restreinte</p> <p><u>Juillet 2012</u> : Le CHMP adopte un avis positif pour l'AMM.</p> <p>Sous surveillance additionnelle</p> <p>Octobre 2017: pas de renouvellement de l'AMM sur décision du titulaire suite à des difficultés d'accès au marché</p>
Strimvelis	autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence	Fondazione Telethon ETS	Immunodéficience sévère combinée	RV	<i>ex-vivo autologue</i>	I/II (Historical Control, HC)	Registre + Etude de méthodologie pour évaluer les zones d'insertion du RV	N	O	N	standard	26/05/2016	N	<p>Sous surveillance additionnelle</p> <p>AMM transférée en 2023 de GSK à Fondazione Telethon ETS</p>

Nom commercial	Nom international (INN)	Titulaire d'AMM EU	Aire thérapeutique / indication	Vecteur	Type de TG	EC pivot	EC en tant que conditions d'AMM	Classification ATMP (O/N)	Scientifique advice / Protocol assistance (O/N)	PRIME (O/N)	Type d'AMM	Date d'octroi par la CE	Commercialisée en France (O/N)	Commentaire(s)
Yescarta	axicabtagene ciloleucel	Kite	lymphome diffus à grandes cellules B / Lymphome médiastinal à grandes cellules B	gamma RV	<i>ex-vivo autologue</i>	I / II (HC)	Etude post-autorisation de sécurité (PASS)	O	O	O	standard	23/08/2018	O	Sous surveillance additionnelle
Kymriah	tisagenlecleucel	Novartis	lymphome diffus à grandes cellules B / leucémie aiguë lymphoblastique	LWV	<i>ex-vivo autologue</i>	II (HC)	Etude post-autorisation de sécurité (PASS) + suivi long terme (LT) phase II	O	O	O	standard	23/08/2018	O	Sous surveillance additionnelle
Luxtuma	voretigene neparvovec	Novartis	Dystrophies rétiniennes héréditaires (RPE65)	AAV2	<i>in-vivo</i>	III	PASS + suivi LT phase III	O	O	O	standard	22/11/2018	O	Sous surveillance additionnelle Le COMP a ré-évalué les 2 désignations orphelines initiales sous une seule désignation "Dystrophie rétinienne héréditaire" Exemption temporaire accordée pour l'étiquetage primaire (flacons US en anglais) Transfert d'AMM de Spark Therapeutics à Novartis en 2018

Nom commercial	Nom International (INN)	Titulaire d'AMM EU	Aire thérapeutique / indication	Vecteur	Type de TG	EC pivot	EC en tant que conditions d'AMM	Classification ATP (O/N)	Scientifique advice / Protocol assistance (O/N)	PRIME (O/N)	Type d'AMM	Date d'octroi par la CE	Commercialisée en France (O/N)	Commentaire(s)
Zynteglo	betibeglogene autotemcel	Bluebird Bio	β-thalassémie	LW	ex-vivo autologue	I/II et III	Registre + 2 phases III + suivi LT phase 3	O	O	O	Conditionnelle	29/05/2019	N	Evaluée par une procédure d'AMM accélérée Sous surveillance additionnelle AMM retirée en mars 2022 suite à des difficultés d'accès au marché
Zolgensma	onasemnogene abeparvovec	Novartis	Amyotrophie spinale type I	AAV9	in-vivo	III (HC)	Registre + suivi LT des EC	N	O	O	Conditionnelle	18/05/2020	O	Evaluée par une procédure d'AMM accélérée Sous surveillance additionnelle
Libmeldy	atidarsagene autotemcel	Orchard Therapeutics	Leucodystrophie métrichromatique	LW	ex-vivo autologue	I/II (HC)	Registre + suivi LT des phases I/II	N	O	N	Standard	17/12/2020	O	Evaluée par une procédure d'AMM accélérée Sous surveillance additionnelle
Tecartus	autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing antiCD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured	Kite Pharma	Lymphome à cellules du manteau	RV	ex-vivo autologue	II	Registre + Suivi LT phases I/II + Etude d'efficacité des MARR	O	O	O	Conditionnelle	14/12/2020	O	Procédure d'AMM accélérée ré-évaluée en calendrier standard en cours de procédure Sous surveillance additionnelle

Nom commercial	Nom international (INN)	Titulaire d'AMM EU	Aire thérapeutique / indication	Vecteur	Type de TG	EC pivot	EC en tant que conditions d'AMM	Classification ATMP (O/N)	Scientifique advice / Protocol assistance (O/N)	PRIME (O/N)	Type d'AMM	Date d'octroi par la CE	Commercialisée en France (O/N)	Commentaire(s)
Skysona	elivaldogene autotemcel	Bluebird Bio	adrénoleucodystrophie	Lenti-D LW		II/III (HC)	Registre + suivi LT phase II/III	N	O	O	Standard	16/07/2021	N	Procédure d'AMM selon un calendrier accéléré Sous surveillance additionnelle AMM retirée en Novembre 2021 suite à des difficultés d'accès au marché
Abecma	idecabtagene vicleucel	Celgene / Bristol-Myers Squibb	Myélome multiple	LW	<i>ex-vivo autologue</i>	II (HC)	PASS + Etude post-autorisation de sécurité (PAES)	O	O	O	Conditionnelle	19/08/2021	O	Procédure d'AMM selon un calendrier accéléré Exemption pour la fiche de libération accompagnant le produit (anglais uniquement) Sous surveillance additionnelle
Carvykti	ciltacabtagene autoleucel	Janssen-Cilag	Myélome multiple	LW	<i>ex-vivo autologue</i>	I/II	Registres + suivi LT phase I/II	O	O	O	Conditionnelle puis standard	25/05/2022	N	Procédure d'AMM selon un calendrier accéléré Le titulaire a déposé un dossier pour une AMM standard mais au cours de l'évaluation, le CHMP a reconsidéré le dossier pour une AMM conditionnelle. Depuis le 19/04/2024, elle est considérée comme standard. Exemption pour l'étiquetage primaire et secondaire (anglais uniquement)

Nom commercial	Nom international (INN)	Titulaire d'AMM EU	Aire thérapeutique / indication	Vecteur	Type de TG	EC pivot	EC en tant que conditions d'AMM	Classification ATMP (O/N)	Scientifique advice / Protocol assistance (O/N)	PRIME (O/N)	Type d'AMM	Date d'octroi par la CE	Commercialisée en France (O/N)	Commentaire(s)
Upstaza	eladocagene exuparovec	PTC Therapeutics	déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (AADC)	AAV	<i>in vivo</i>	Essai observationnelle (utilisation compassionnelle) + I/II en cours (HC)	Registre (histoire naturelle et suivi LT)	N	O	N	Sous circonstance exceptionnelle	18/07/2022	O	Sous surveillance additionnelle Exemption pour l'étiquetage primaire (anglais uniquement) et secondaire (anglais et allemand uniquement)
Roctavian	voalococogene roxaparovec	BioMarin	Hémophilie A	AAV5	<i>in vivo</i>	III	Registres + EC LT phase II + phase III et IIIb	N	O	O	Conditionnelle	24/08/2022	N	Le laboratoire a déposé une 1ère demande d'AMM en 2020 avant de la retirer et de redéposé un dossier en 2021. Procédure d'AMM accélérée ré-évaluée en calendrier standard en cours de procédure Demande d'AMM initialement standard. AMM conditionnelle octroyée en fin de procédure Exemption pour l'étiquetage primaire (anglais uniquement) et secondaire (anglais et allemand uniquement) Sous surveillance additionnelle

Nom commercial	Nom international (INN)	Titulaire d'AMM EU	Aire thérapeutique / Indication	Vecteur	Type de TG	EC pivot	EC en tant que conditions d'AMM		Scientifique advice / Protocot assistance (O/N)	PRIME (O/N)	Type d'AMM	Date d'octroi par la CE	Commercialisée en France (O/N)	Commentaire(s)
							Classification ATMP (O/N)							
Hemgenix	etranacogene dezaparvovec	CSL Behring	Hémophilie B	AAV5	<i>in vivo</i>	III	Registre + phases IIB et III	O	O	O	Conditionnelle	20/02/2023	O	Procédure d'AMM selon un calendrier accéléré Exemption pour l'étiquetage primaire et la notice (anglais uniquement) et secondaire (anglais et allemand uniquement) Sous surveillance additionelle
Casgevy	exagamglogene autotemcel	Vertex Pharmaceuticals	β-thalassémie drépanocytose	Non applicable (NA)	<i>ex-vivo autologue</i>	I/II/III	PASS + EC suivi LT phase I/II/III + EC en population spécifique	N	O	O	Conditionnelle	09/02/2024	N	Utilisant le système CRISPR-Cas9 Sous surveillance additionelle
Vyjuvek	beremagene geparavec	Krystal Biotech	Epidermolyse dystrophique bulleuse	VHS-1	<i>in vivo</i>	III	Evaluation en cours	Evaluation en cours	Evaluation en cours	O	Evaluation en cours	Evaluation en cours	NA	Avis du CHMP attendue fin 2024
Advexin	contusugene ladenovec	Gendux Molecular Limited	syndrome de Li-Fraumeni	adenovirus	<i>in vivo</i>	EC sur 1 patient	Information non disponible	Information non disponible	Information non disponible	Information non disponible	Information non disponible	NA	NA	Dossier d'AMM retiré le 17/12/2008 en cours de revue par le CHMP, pour raison de stratégie marketing et de manque de ressources

Nom commercial	Nom international (INN)	Titulaire d'AMM EU	Aire thérapeutique / Indication	Vecteur	Type de TG	EC pivot	EC en tant que conditions d'AMM	Classification ATMP (O/N)	Scientifique advice / Protocot assistance (O/N)	PRIME (O/N)	Type d'AMM	Date d'octroi par la CE	Commercialisée en France (O/N)	Commentaire(s)
Cerepro	sitimagene ceradenovec	Ark Therapeutics	Gliome de haut grade	adenovirus	<i>in vivo</i>	III	Information non disponible	Information non disponible	O	Information non disponible	Demande d'AMM retirée	NA	NA	Après un premier avis négatif du CHMP en décembre 2009, le titulaire a retiré sa demande d'AMM en mars 2010.
Lumevoq	madogene nolparvov	Gensight-Biologics	Neuropathie optique héréditaire de Leber	AAV2	<i>in-vivo</i>	2 phases III	Information non disponible	Information non disponible	O	Information non disponible	Demande d'AMM retirée	NA	NA	Retiré le 26 avril 2023 pour cause de données insuffisantes permettant de soutenir l'efficacité du produit.

Note: Imlygic® n'est pas listé dans ce tableau car il n'a pas obtenu de désignation orpheline en Europe.

Légende :

N : Non

O : Oui

HC : bras de contrôle historique

LVV : vecteur lentivirus

ANNEXE II - Vue d'ensemble des ATU / AC / AP des TG dans les MR (tableau réalisé par l'auteur)

(95,155,156)

Laboratoire titulaire de l'AP/AMM	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Statut antérieur du médicament	Date de début de la PEC au titre du post-ATU (pour les ex-post-ATU uniquement)	Statut du médicament (au 17/08/2024)	Indication thérapeutique concernée	Date d'octroi de l'AP/AC	Date d'échéance de l'AP et de la PEC associée	Date d'octroi de l'AMM	Date de fin de l'AP / AC / ATUn et de la PEC associée	Motif de l'arrêt de l'AAP / AAC et de la PEC associée	Montant maximal de l'indemnité par UCD (€)
CELGENE FRANCE	Idecabtagene vicleucel	ABECMA	ATUn	Non communiqué	AP Post-AMM	Non communiqué	NA	NA	18/08/2021	30/10/2021	NA	350 000
BRISTOL MYERS SQUIBB			ATUc	NA		Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une concertation pluridisciplinaire (RCP) - 4ème ligne	02/12/2021 (AP)	20/02/2025	18/08/2021	Non communiqué	NA	
			NA	NA		Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement - 3ème ligne	25/07/2024	25/07/2025	21/03/2024	Non communiqué	NA	
Gilead Sciences	axicabtagene ciloleucel	YESCARTA	NA	NA	Commercialisé	Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique	14/04/2022 (AP)	03/04/2025	21/06/2022	24/04/2024	Inscription au remboursement	350 000
JANSEN CILAG	ciltacabtagene autoleucel	CARVYKTI	NA	NA	Non commercialisé	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une RCP	23/06/2022 (AP)	22/06/2023	25/05/2022	01/06/2023	Retrait de demande d'inscription	420 000
VERTEX PHARMACEUTICALS France	exagamglogene autotemcel	CASGEVY	NA	NA	AP Pré-AMM / Non commercialisé	Traitement de la β thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans à 35 ans éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible	18/01/2024 (AP)	17/01/2025	09/02/2024	Non communiqué		1 900 000

Laboratoire titulaire de l'AP/AMM	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Statut antérieur du médicament	Date de début de la PEC au titre du post-ATU (pour les ex-post-ATU uniquement)	Statut du médicament (au 17/08/2024)	Indication thérapeutique concernée	Date d'octroi de l'AP/AC	Date d'échéance de l'AP et de la PEC associée	Date d'octroi de l'AMM	Date de fin de l'AP / AC / ATUn et de la PEC associée	Motif de l'arrêt de l'AAP / AAC et de la PEC associée	Montant maximal de l'indemnité par UCD (€)
NOVARTIS PHARMA	tisagenlecleucel-T	KYMRIAH	ATUn	NA	Non communiqué	Non communiqué	Non communiqué	NA	30/10/2021 14/09/2021	Non communiqué	NA	320 000
			ATUc puis Post-ATUc	24/03/2019	commercialisé	Traitement du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.	NA	NA	22/08/2018	27/12/2019 (post-ATUc)	inscription au remboursement	
			NA	NA		Leucémie lymphoblastique aiguë	09/06/2022 (AC)	Non communiqué		Non communiqué		
			ATUc et Post-ATUc	24/03/2019		Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.	NA	NA		27/12/2019 (pour le post-ATUc)	inscription au remboursement	
			EIT-ATUc	NA		Traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui Présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées sur l'avis d'une réunion de RCP.	23/06/2022	05/07/2024	29/04/2022	15/09/2023	inscription au remboursement	
PHARMA BLUE	Atidarsagène autotemcel	LIBMELDY	SO	NA	AP Post-AMM	Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) .	26/10/2021	26/09/2024	17/12/2020	Non communiqué	2 875 000	

Laboratoire titulaire de l'AP/AMM	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Statut antérieur du médicament	Date de début de la PEC au titre du post-ATU (pour les ex-post-ATU uniquement)	Statut du médicament (au 17/08/2024)	Indication thérapeutique concernée	Date d'octroi de l'AP/AC	Date d'échéance de l'AP et de la PEC associée	Date d'octroi de l'AMM	Date de fin de l'AP / AC / ATUn et de la PEC associée	Motif de l'arrêt de l'AAP / AAC et de la PEC associée	Montant maximal de l'indemnité par UCD (€)
NOVARTIS PHARMA	voretigène néparovec	LUXTURNA	Post-ATUC	29/04/2019	commercialisé	Traitement des patients pédiatriques et adultes, présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétinienne viables, ayant été diagnostiqués dans l'enfance comme atteints d'amaurose congénitale de Leber ou de rétinite pigmentaire.	01/07/2021 (AP)	NA	22/11/2018	07/08/2021	Inscription au remboursement	345 000
GENSIGHT-BIOLOGICS	lenadogène noiparovec	LUMEVOQ	NA	NA	Demande d'AMM retirée	Atrophie optique (Leber)	01/07/2021 (AC)	NA	NA	Non communiqué		350 000
BLUEBIRD BIO (FR) SAS	elivaldogène autotemcel	SKYSONA	NA	NA	AMM retirée	Adrénoleucodystrophie cérébrale	01/07/2021 (AC)	NA	16/07/2021	16/02/2022 (AC) 01/09/2022 (PEC)	Arrêt de la mise à disposition	2 100 000
Novartis Gene Therapies EU Limited	onasemnogène abeparovec	ZOLGENSMA	ATUn	NA	Non communiqué	Non communiqué	Non communiqué	NA	18/05/2020	25/06/2021 30/06/2021 14/09/2021 30/10/2021	Non communiqué	1 945 000
			Post-ATUC	20/05/2021	AP Post-AMM	- d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou - des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2.	01/07/2021	NA		Non communiqué	Non communiqué	

Laboratoire titulaire de l'AP/AMM	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Statut antérieur du médicament	Date de début de la PEC au titre du post-ATU (pour les ex-post-ATU uniquement)	Statut du médicament (au 17/08/2024)	Indication thérapeutique concernée	Date d'octroi de l'AP/AC	Date d'échéance de l'AP et de la PEC associée	Date d'octroi de l'AMM	Date de fin de l'AP / AC / ATUn et de la PEC associée	Motif de l'arrêt de l'AAP / AAC et de la PEC associée	Montant maximal de l'indemnité par UCD (€)
Gilead Sciences	brexucabtagene autoleucel	TECARTUS (KTE-X19)	ATUn	NA	commercialisé	Non communiqué	NA	NA	NA	30/06/2021	Non communiqué	360 000 et 380 000
			Post-ATUc	01/04/2021		Traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).	01/07/2021 (AP)	Non communiqué	14/12/2020	03/08/2022	Inscription au remboursement	
			Post-ATUn	Non communiqué		Patients adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs B en rechute ou réfractaire	Non communiqué	Non communiqué	02/09/22	27/01/2022	AMM obtenue	
			ATUn	NA		leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rechute ou réfractaire chez l'adulte	01/07/2021 (AC très précoce)	NA	02/09/22	03/03/2023	AMM obtenue	
			ATUn	NA		Leucémie aigüe lymphoblastique	01/07/2021 (AC)	NA	02/09/22	03/03/2023	AMM obtenue	
			ATUn	NA		traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à précurseurs de cellules B en rechute ou réfractaire	20/09/2022 (AC)	NA	02/09/22	03/03/2023	AMM obtenue	
			NA	NA		Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de la lignée B réfractaire ou en rechute en dernier recours : - Phi + après au moins deux lignes de traitement - Phi - après au moins deux lignes de traitement et en échec ou non éligibles au blinatumomab et à l'inozumab	05/01/2023 (AP)	20/12/2024	02/09/2022	05/07/2024	Inscription au remboursement	

Laboratoire titulaire de l'AP/AMM	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Statut antérieur du médicament	Date de début de la PEC au titre du post-ATU (pour les ex-post-ATU uniquement)	Statut du médicament (au 17/08/2024)	Indication thérapeutique concernée	Date d'octroi de l'AP/AC	Date d'échéance de l'AP et de la PEC associée	Date d'octroi de l'AMM	Date de fin de l'AP / AC / ATUn et de la PEC associée	Motif de l'arrêt de l'AAP / AAC et de la PEC associée	Montant maximal de l'indemnité par UCD (€)
PTC THERAPEUTICS FRANCE	éladocagène exuparvovec	UPSTAZA	ATUn	NA	AP Post-AMM	Traitement de patients atteints de déficit en AADC avec validation préalable par une RCP.	NA	NA	18/07/2022	30/06/2021	NA	3 500 000
			ATUn	NA		Au cas par cas pour le traitement des patients atteints d'un déficit en protéine appelée décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) après validation par une RCP	01/07/2021 (AC très précoce)	NA		15/12/2022	AAP	
			ATUn	NA		Déficit en aromatic L amino acid décarboxylase	24/01/2022 (AC)	NA		01/02/2023	AMM obtenue	
			AC très précoce	NA		Traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (aromatic L amino acid decarboxylase, AADC) associé à un phénotype sévère	15/12/2022 (AP)	13/12/2024		Non communiqué		
Gilead Sciences	axicabtagene ciloleucel	YESCARTA	NA	NA	commercialisé	Traitement des patients adultes atteints de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, et les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et LHGCB et non éligibles à une stratégie d'autogreffe de CSH, ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires	16/02/2022 (AP)	17/03/2025	14/10/2022	24/04/2024	Inscription au remboursement	350 000
			NA	NA	commercialisé	Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	13/07/2022 (AP)	19/07/2024	14/10/2022	24/04/2024	Inscription au remboursement	

Légende :

NA : non applicable

AP / AC : accès précoce / accès compassionnel

AAP : Autorisation d'accès précoce

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

Bibliographie

1. National Human Genome Research Institute. Human Genome Project Fact Sheet [Internet]. Disponible sur: <https://www.genome.gov/about-genomics/educational-resources/fact-sheets/human-genome-project>
2. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, et al. T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA SCID: Initial Trial Results After 4 Years. *Science*. 1995;270(5235):475-80.
3. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Thérapie génique du déficit immunitaire combiné sévère lié à l’X: Efficacité et complications. *médecine/sciences*. janv 2004;20(1):115-7.
4. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends first gene therapy for approval - EMA/CHMP/474664/2012 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-first-gene-therapy-approval>
5. Larousse. Définitions : génotype - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/g%C3%A9notype/36598>
6. Sarah A. Bates, M.S., M.A. National Human Genome Research Institute. Deoxyribonucleic Acid (DNA). Disponible sur: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Deoxyribonucleic-Acid>
7. Shurjo K. Sen, Ph.D. National Human Genome Research Institute. [cité 18 juill 2024]. Ribonucleic Acid (RNA). Disponible sur: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/RNA-Ribonucleic-Acid>
8. Lamoril J, Ameziane N, Deybach JC, Bouizegarène P, Bogard M. Notions de génétique moléculaire pour comprendre l’hérédité. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 déc 2008;23(6):331-52.
9. Agence de biomédecine. Génétique médicale : ADN, hérédité, tests - Agence biomédecine. Les notions-clés de la génétique médicale. Disponible sur: <https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-l-essentiel/les-notions-cles-de-la-genetique/article/les-notions-cles-de-la-genetique-medicale>
10. Parlement Européen. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
11. Comité Consultatif National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis n° 22 sur le thérapie génique [Internet]. 1990 déc. Disponible sur: <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis022.pdf>
12. Comité Consultatif National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis n°36 sur l’application des procédés de thérapie génique somatique. Rapport [Internet]. 1993 juin. Disponible sur: <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis036.pdf>
13. Image - Les deux voies de la Thérapie génique [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: http://www2.cnrs.fr/image.php?id_media=1366&id_site=18
14. European Medicines Agency. Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) no 1394/2007 - EMA/CAT/99623/2009 Rev.2 [Internet]. 2021 [cité 18 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/advanced-therapies-marketing-authorisation/advanced->

therapy-classification

15. European Medicines Agency. European Medicines Agency. 2024 [cité 18 juill 2024]. Scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/advanced-therapies-marketing-authorisation/scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products>
16. Directive 2009/41/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (refonte) Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. mai 6, 2009.
17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM. Médicaments composés d'OGM - déclarations d'utilisation confinée ou demande d'autorisation de dissémination volontaire. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/medicaments-composes-dogm-declarations-dutilisation-confinee-ou-demande-dautorisation-de-dissemination-volontaire>
18. Règlement (UE) 2020/1043 du Parlement Européen et du Conseil du 15 juillet 2020 relatif à la conduite d'essais cliniques avec des médicaments à usage humain contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes et destinés à traiter ou prévenir la maladie à coronavirus (COVID-19), ainsi qu'à la fourniture de ces médicaments [Internet]. OJ L juill 15, 2020. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2020/1043/oj/fra>
19. Alliance for Regenerative Medicine, EFPIA, EuropaBio. Call for more effective EU regulation of clinical trials with Advanced Therapy Medicinal Products consisting of or containing Genetically Modified Organisms [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/media/580554/call-for-more-effective-eu-regulation-of-clinical-trials-with-advanced-therapy-medicinal-products-consisting-of-or-containing-genetically-modified-organisms.pdf>
20. Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency, amending Regulation (EC) No 1394/2007 and Regulation (EU) No 536/2014 and repealing Regulation (EC) No 726/2004, Regulation (EC) No 141/2000 and Regulation (EC) No 1901/2006 [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52023PC0193>
21. Orphanet : Diseases [Internet]. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/en/disease>
22. EMA. Procedural advice orphan medicinal product designation guidance sponsors [Internet]. 2024 [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/orphan-designation-research-development/applying-orphan-designation/orphans-regulatory-procedural-guidance-forms>
23. European Medicines Agency - orphan-medicines-figures-2000-2023_en.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2023_en.pdf
24. Evaluation of the medicines for rare diseases and children legislation - European Commission [Internet]. 2024. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/medicines-children/evaluation-medicines-rare-diseases-and-children-legislation_en
25. Gene Therapy Workflow from Production to Quality Control [Internet]. 2020 [cité 26 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=hn-VCthxdPc>
26. Antoine D. CRISPR-Cas 9- De la biotechnologie d'aujourd'hui aux applications cliniques de demain [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille.fr>

27. European Medicines Agency. Good manufacturing practices for advanced therapies [Internet]. 2017 [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-guidelines-good-manufacturing-practices-advanced-therapies>
28. Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products - Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/quality-preclinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products-scientific-guideline>
29. Lannoy N, Hermans C. Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives. 2017;
30. Shchaslyvyi AY, Antonenko SV, Tesliuk MG, Telegeev GD. Current State of Human Gene Therapy: Approved Products and Vectors. *Pharmaceuticals*. 5 oct 2023;16(10):1416.
31. Khabou H, Dalkara D. La conception de vecteurs adaptés à la thérapie génique oculaire. *médecine/sciences*. 1 mai 2015;31(5):529-37.
32. Patil S, Gao YG, Lin X, Li Y, Dang K, Tian Y, et al. The Development of Functional Non-Viral Vectors for Gene Delivery. *Int J Mol Sci*. janv 2019;20(21):5491.
33. Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells - Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cité 26 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/quality-non-clinical-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-scientific-guideline>
34. Wang K, Wang L, Wang Y, Xiao L, Wei J, Hu Y, et al. Reprogramming natural killer cells for cancer therapy. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 24 janv 2024;S1525-0016(24)00027-3.
35. European Commission - European Commission [Internet]. [cité 9 août 2024]. Q&A on the new legislation on Substances of Human Origin. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/QANDA_24_2281
36. Regulation (EU) 2024/1938 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application and repealing Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC (Text with EEA relevance) [Internet]. juin 13, 2024. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj/eng>
37. Gonzalez-Lamuno JM Eleri Williams, Ana. BioSlice Blog. 2024 [cité 9 août 2024]. European Parliament adopts Regulation on substances of human origin (SoHO). Disponible sur: <https://www.biosliceblog.com/2024/06/european-parliament-adopts-regulation-on-substances-of-human-origin-soho/>
38. Bird, Martens BLM, Arifagic L. Lexology. 2024 [cité 9 août 2024]. SOHO ALERT: A Comprehensive Guide to the Proposed Regulation on Substances of Human Origin - interplay with the Advanced Therapy Medicinal Products ('ATMP') Legislation. Disponible sur: <https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=24a108ba-547e-4cdb-b876-b43bac5e8557>
39. Alliance for Regenerative Medicine. ARM feedback on proposed SoHO Regulation.pdf [Internet]. 2022 [cité 9 août 2024]. Disponible sur: <https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2022/09/ARM-feedback-on-proposed-SoHO-Regulation-8-September-2022.pdf>
40. Jordan B. CRISPR-Cas9, une nouvelle donne pour la thérapie génique: Chroniques génomiques. *médecine/sciences*. nov 2015;31(11):1035-8.
41. enseignementsup-recherche.gouv.fr [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Le prix Nobel de chimie 2020 décerné à la chercheuse française Emmanuelle Charpentier. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/le-prix-nobel-de-chimie-2020-decerne-la-chercheuse-francaise-emmanuelle-charpentier-46700>
42. Addgene: CRISPR Guide [Internet]. [cité 26 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.addgene.org/guides/crispr/>

43. Fu Y, Foden JA, Khayter C, Maeder ML, Reyon D, Joung JK, et al. High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol.* sept 2013;31(9):822-6.
44. LEEM, les entreprises du médicament. Santé 2030 une analyse prospective de l'innovation en santé [Internet]. 2020 [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2019-12/LEEM_Plateforme_Sante2030_FR_EXE_Nov2019.pdf
45. Dupret B, Angrand PO. L'ingénierie des génomes par les TALEN. *médecine/sciences.* 1 févr 2014;30(02):186-93.
46. Bachelard N. La Fondation Droit Animal, Ethique et Sciences. 2020 [cité 31 juill 2024]. Expérimentation animale: les 3R, un concept dépassé ? Disponible sur: <https://www.fondation-droit-animal.org/107-experimentation-animale-les-3r-un-concept-depasse/>
47. Inserm [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Qu'est-ce que la règle des 3 R ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/modeles-animaux/qu-est-regle-3-r/>
48. Inserm [Internet]. [cité 1 août 2024]. Cellules souches pluripotentes induites (IPS) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/cellules-souches-pluripotentes-induites-ips/>
49. Call-Text-Models-2023.pdf [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://fondation-maladiesrares.org/wp-content/uploads/2023/11/Call-Text-Models-2023.pdf>
50. Lei Y, Yong Z, Junzhi W. Development and application of potency assays based on genetically modified cells for biological products. *J Pharm Biomed Anal.* 15 juin 2023;230:115397.
51. Lorenz C, Khatwani S, White M, Naik S. The Future Of Cell And Gene Therapy: Expert Perspectives [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cellandgene.com/doc/the-future-of-cell-and-gene-therapy-expert-perspectives-0001>
52. Brau R, Jacquet P. Gene Therapy: Commercial Challenges And Strategic Choices [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.cellandgene.com/doc/gene-therapy-commercial-challenges-and-strategic-choices-0001>
53. Salmikangas P, Carlsson B, Klumb C, Reimer T, Thirstrup S. Potency testing of cell and gene therapy products. *Front Med.* 5 mai 2023;10:1190016.
54. How To Overcome Potency Assay Development Challenges For Gene Therapies [Internet]. [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cellandgene.com/doc/how-to-overcome-potency-assay-development-challenges-for-gene-therapies-0001>
55. ICH guideline e8 r1 general considerations clinical studies | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2021 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-e8-r1-general-considerations-clinical-studies_en.pdf
56. Food and Drug Administration F. Human Gene Therapy for Rare Diseases; Guidance for Industry. janv 2020;
57. Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials-scientific-guideline>
58. Research C for DE and. Rare Diseases: Considerations for the Development of Drugs and Biological Products. *Rare Dis* [Internet]. 2023; Disponible sur:

- <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-considerations-development-drugs-and-biological-products>
59. Iglesias-Lopez C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 11 nov 2021;23:606-18.
 60. guideline clinical trials small populations | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2007 [cité 6 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf
 61. Day S, Jonker AH, Lau LPL, Hilgers RD, Irony I, Larsson K, et al. Recommendations for the design of small population clinical trials. *Orphanet J Rare Dis.* 6 nov 2018;13(1):195.
 62. Alliance for Regenerative medicines. CLINICAL TRIALS IN EUROPE: RECENT TRENDS IN ATMP DEVELOPMENT [Internet]. 2019 [cité 4 août 2024]. Disponible sur: https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/10/Trends-in-Clinical-Trials-2019-Final_Digital.pdf
 63. 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 [Internet]. OPOCE; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32001L0020>
 64. CTIS training program evaluation : CTIS timelines [Internet]. 2024 [cité 10 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/clinical-trial-information-system-ctis-evaluation-timelines_en.pdf
 65. Scientific advice and protocol assistance | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [cité 8 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>
 66. Règlement (UE) 2021/2282 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2021 concernant l'évaluation des technologies de la santé et modifiant la directive 2011/24/UE [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=OJ%3AL%3A2021%3A458%3ATOC>
 67. Guidance on Parallel EMA/HTA body (HTAb) Scientific Advice for the Interim Period.
 68. Desmet T, Brijs M, Vanderdonck F, Tops S, Simoens S, Huys I. Implementing the EU HTA regulation: Insights from semi-structured interviews on patient expectations, Belgian and European institutional perspectives, and industry outlooks. *Front Pharmacol.* 10 avr 2024;15:1369508.
 69. GENERAL PRINCIPLES EMA-FDA PARALLEL SCIENTIFIC ADVICE (HUMAN MEDICINAL PRODUCTS) [Internet]. 2021 [cité 8 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/general-principles-european-medicines-agency-food-and-drug-administration-parallel-scientific-advice_en.pdf
 70. Procedural advice on the certification of quality and non-clinical data for small and medium sized enterprises developing advanced therapy medicinal products | European Medicines Agency (EMA).
 71. guideline on minimum quality and non clinical for data certification of advanced therapy medicinal products | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2010 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-minimum-quality-and-non-clinical-data-certification-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf
 72. PRIME: priority medicines | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2016

- [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>
73. Procedural advice on the evaluation of advanced therapy medicinal product in accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007. (1394).
 74. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>
 75. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
 76. Recommendations for the implementation of the exemptions to the labelling and package leaflet obligations in the centralised procedure.
 77. GUIDELINE ON SAFETY AND EFFICACY FOLLOW-UP - RISK MANAGEMENT OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS. 2008;
 78. Abecma / Breyanzi / Carvykti / Kymriah / Tecartus / Yescarta - direct healthcare professional communication (DHPC) | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/abecma-breyanzi-carvykti-kymriah-tecartus-yescarta>
 79. Schüssler-Lenz M. EMA CAT perspective: the European Union regulatory landscape for ATMPs. *Cell Gene Ther Insights*. 22 sept 2020;6(7):1127-34.
 80. Ministère de la santé et des sports. Plan National Maladies Rares - 2005-2008 - Bilan de la mise en oeuvre des 10 axes stratégiques et propositions [Internet]. Disponible sur: https://www.maladiesraresinfo.org/assets/pdf/evaluation_plan_maladies_rares_2005-2008.pdf
 81. Pink Sheet [Internet]. 2022 [cité 10 août 2024]. The Implications Of The New EU HTA Regulation For Companies. Disponible sur: <http://pink.citeline.com/PS145943/The-Implications-Of-The-New-EU-HTA-Regulation-For-Companies>
 82. Commission Implementing Regulation (EU) 2024/1381 of 23 May 2024 laying down, pursuant to Regulation (EU) 2021/2282 on health technology assessment, procedural rules for the interaction during, exchange of information on, and participation in, the preparation and update of joint clinical assessments of medicinal products for human use at Union level, as well as templates for those joint clinical assessments [Internet]. mai 23, 2024. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/1381/oj/eng
 83. D5.4 - EUnetHTA - PICO exercice [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.eunetha.eu/d5-4/>
 84. Questions and answers on comparability considerations for advanced therapy medicinal products (ATMP) - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/questions-and-answers-comparability-considerations-advanced-therapy-medicinal-products-atmp-scientific-guideline>
 85. PricewaterhouseCoopers. PwC. 2024 [cité 16 août 2024]. Cell & gene therapies: how to overcome manufacturing challenges. Disponible sur: <https://www.pwc.ch/en/insights/health-industries/how-to-overcome-manufacturing-challenges.html>
 86. Biopharma from Technology Networks [Internet]. [cité 16 août 2024]. Affordable Decentralized Cell Therapies? Next-Gen Technologies Make It Possible. Disponible sur: <http://www.technologynetworks.com/biopharma/articles/affordable-decentralized-cell-therapies-next-gen-technologies-make-it-possible-378982>
 87. Postel-Vinay G. Réalités industrielles - Biothérapies et bioproduction - Annales des Mines [Internet]. 2023 [cité 16 août 2024]. Disponible sur:

- <https://www.annales.org/ri/2023/ri-novembre-2023.pdf>
88. Staff GEN. GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News. 2020 [cité 16 août 2024]. Insights from an Industry Forum: Reducing Cost of Goods for Gene Therapy. Disponible sur: <https://www.genengnews.com/topics/genome-editing/insights-from-an-industry-forum-reducing-cost-of-goods-for-gene-therapy/>
 89. Ravault V, Laroudie N. Platform optimization for efficient AAV purification: insights from a CDMO. *Cell Gene Ther Insights*. 2 févr 2022;08(01):145-58.
 90. Ellison S, McCoy R, Bell M, Friend K, Ward S. Logistics by design: a framework for advanced therapy developers to create optimal Logistics Platforms. *Cell Gene Ther Insights*. 20 nov 2018;4(10):1019-40.
 91. Staff GEN. GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News. 2022 [cité 17 août 2024]. The Promise of AI in Gene and Cell Therapy Operations. Disponible sur: <https://www.genengnews.com/insights/the-promise-of-ai-in-gene-and-cell-therapy-operations/>
 92. Compassionate use | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2010 [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compassionate-use>
 93. Tarantola A, Otto MH, Armeni P, Costa F, Malandrini F, Jommi C. Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case. *J Pharm Policy Pract*. 17 mai 2023;16(1):67.
 94. Urbinati D, Toumi M. PHP147 Early Access Programmes (EAPs): Review of the European System. *Value Health*. 1 nov 2012;15(7):A315.
 95. DGOS ;DGS. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 17 août 2024]. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
 96. LEEM, les entreprises du médicament. Thérapie génique : les traitements du futur ? [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/therapie-genique-les-traitements-du-futur>
 97. Article L5121-12 - Code de la santé publique - version en vigueur depuis le 28 décembre 2023 [Internet]. Code de la Santé Publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048703237
 98. Haute Autorité de Santé. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS - Version 2 adoptée par le collège le 27 avril 2022. 2022.
 99. fiche explicative des remises et majorations pour l'accès précoce et l'accès compassionnel [Internet]. 2021 [cité 17 août 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_remises_et_majoration_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf
 100. fiche_procedures_-_remises_et_majoration_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_remises_et_majoration_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf
 101. Articles R5121-74 à R5121-74-11 - Code de la santé publique - version en vigueur au 17 août 2024 [Internet]. Code de la Santé Publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000025850213/
 102. Dispositions transitoires AC - AP - Ministère du travail de le santé et des solidarités [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/aap-aac_dispositions_transitoiresv300621_v2.pdf

103. Haute Autorité de Santé. Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif. 2023.
104. Les Comptes de la Sécurité Sociale - septembre 2017.
105. Sénat [Internet]. [cité 18 août 2024]. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2024 : Examen des articles. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/123-084-2/123-084-2.html>
106. Charoze C (DSS/SD6/6A). Les Comptes de la Sécurité Sociale - mai 2024. 2023;
107. Le parcours du médicament en France. HAS [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parcours_du_medicaments_en_france.pdf
108. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 24 août 2024]. HAS - Professionnels. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
109. Rapport d'activité 2022 - CEPS [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2022.pdf
110. EFPIA. Shifting the paradigm for ATMP [Internet]. 2022 janv [cité 10 juill 2024]. Disponible sur: https://www.efpia.eu/media/636632/atmps-white-paper-cell-and-gene-therapies-related-market-access-issues.pdf?fbclid=IwAR2MDg8G1lnDluqGCcl6pXTqjLhjwgiLc2EnmKB_nI-ZIQk-ZYakNxtL5Fc
111. Doctrine de la commission de la transparence (CT) Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement - HAS [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf
112. Article R163-18 - Code de la sécurité sociale [Internet]. CSS. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042270966
113. Anne-Line CP. Doctrine de la Commission d'évaluation économique et de santé publique. 2021.
114. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 22 août 2024]. Valeurs de référence pour l'évaluation économique en santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2000884/fr/valeurs-de-reference-pour-l-evaluation-economique-en-sante
115. LEEM, les entreprises du médicament. PLFSS et Médicaments - décryptage - 2023 [Internet]. 2023 sept [cité 23 août 2024]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2023-09/Kit-PLFSS_092023.pdf
116. Sénat [Internet]. [cité 23 août 2024]. Pénurie de médicaments : Trouver d'urgence le bon remède - Rapport. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-1.html>
117. Loi de financement de la sécurité sociale 2024 - Principales mesures intéressant les entreprises du secteur de la santé [Internet]. 2023 [cité 23 août 2024]. Disponible sur: <https://kpmg.com/av/fr/avocats/eclairages/2024/01/loi-de-financement-de-la-securite-sociale-2024.html>
118. Accord cadre - LEEM-CEPS - 31 décembre 2015 [Internet]. [cité 24 août 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231-2.pdf
119. CEPS. Rapport d'activité 2016 - CEPS [Internet]. 2016 [cité 24 août 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_2016_medicaments_2.pdf
120. Accord cadre 2021 - 2024 - LEEM-CEPS - 05 mars 2021 [Internet]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf
121. Philipon P. Les orphelins de la santé. Biofutur. 1 janv 1995;1995(141):18-22.
122. enseignementsup-recherche.gouv.fr [Internet]. [cité 25 août 2024]. Maladies rares : enjeux et perspectives pour la recherche en France. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/maladies-rares-enjeux-et-perspectives->

pour-la-recherche-en-france-49206

123. EURORDIS [Internet]. [cité 25 août 2024]. EURORDIS - Rare Diseases Europe. Disponible sur: <https://www.eurordis.org/>
124. Plan National Maladies rares - 2018-2022 [Internet]. [cité 10 juill 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf
125. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000787078/>
126. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.
127. Article L6211-2 - Code de la santé publique [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021708778/2024-08-25/
128. Arrêté du 8 décembre 2014 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029921462/2024-08-25/>
129. LEEM, les entreprises du médicament. Rapport d'Horizon Scanning sur les Maladies Rares - LEEM [Internet]. 2022 avr [cité 25 août 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2022-06/Rapport-maladies-rares-240522.pdf>
130. LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique. août 3, 178apr. J.-C.
131. HCSP. Rapport conjoint HCSP/HCERES Évaluation du plan national maladies rares 3 (2018-2023) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2023 nov [cité 24 août 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1357>
132. LEEM, les entreprises du médicament. Les besoins en tests moléculaires pour les patients français atteints d'un cancer - LEEM et AliraHealth [Internet]. [cité 25 août 2024]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2023-09/Testing-complet_DEC22_Leem.pdf
133. DGOS. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 25 août 2024]. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/rihn>
134. Décret n° 2024-290 du 29 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclatures. JORF n°0077 du 31 mars 2024 mars 29, 2024.
135. Alliance for Regenerative Medicine. ARM recommendations on cross-border and regional access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe - ARM [Internet]. [cité 24 août 2024]. Disponible sur: <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2020/01/ARM-cross-border-final-230120.pdf>
136. Angelillo L, van Steen C, Ross-Stewart K, Dehnen J, Colasante W. Viability of European cross-border access opportunities to streamline access to ATMPs. *Health Policy Technol.* 1 sept 2023;12(3):100752.
137. Gene therapies for prevalent diseases in Europe – the perfect storm of economic sustainability? [Internet]. *pharmaphorum*. [cité 24 août 2024]. Disponible sur: <https://deep-dive.pharmaphorum.com/magazine/communications-and-commercialisation-2/gene-therapies-europe-economic-sustainability/>
138. EMA. Good pharmacovigilance practices (GVP) | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [cité 25 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices-gvp>
139. Martin P. Référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacie à usage

- intérieur. *Actual Pharm Hosp.* août 2009;5(19):42.
140. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489, *JORF* n°0119 du 23 mai 2019 mai 21, 2019.
141. Fabri B, Sicard G, Gauthier-Villano L, Pourroy B. Circuit pharmaceutique du médicament de thérapie innovante (MTI) en France : état des lieux et perspectives. *Ann Pharm Fr.* 1 nov 2023;81(6):1038-53.
142. Haut Conseil des Biotechnologies. manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés [Internet]. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2023-02/manuel-du-hcb-pour-l-utilisation-confinee-d-organismes-g-n-tiquement-modifi-s-26450.pdf>
143. Carvalho M, Pinturaud M, Devys C, Pourroy B, Escalup L, Madeleine I, et al. Recommandations S.F.P.O. sur le circuit hospitalier des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) - édition n°2. 2023.
144. l'European association of hospital pharmacists. Position paper on advanced therapy medicinal products - EAHP [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_position_paper_on_advanced_therapy_medicinal_products.pdf
145. Articles R1242-8 à R1242-13 - Code de la santé publique [Internet]. Code de la santé publique. Sect. Section 2 : Etablissements autorisés à prélever des cellules à des fins thérapeutiques (août 25, 2024. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA00006190265/2024-08-25/
146. Article R1233-2 - Code de la Santé Publique - Version en vigueur depuis le 01 avril 2010 [Internet]. Code de la Santé Publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000022049630
147. Article R5126-25 - Code de la santé publique [Internet]. Code de la santé publique mai 24, 2019. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597826
148. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques - Tissus et Cellules [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-tissus-et-cellules>
149. Articles R1245-1 à R1245-3 - Code de la santé publique - Version en vigueur au 25 août 2024 [Internet]. Code de la santé publique. Sect. Section 1 : Dispositions générales. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA00006190273/#LEGISCTA000034288068
150. Article L1245-5 - Code de la santé publique - Version en vigueur depuis le 25 février 2017 [Internet]. Code de la Santé Publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034079655
151. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* févr 2020;105(2):297-316.
152. Thérapie génique | AFM Téléthon [Internet]. 2019 [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/fr/termes/therapie-genique>
153. Répertoire des spécialités pharmaceutiques - ANSM [Internet]. [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
154. Kohn DB, Chen YY, Spencer MJ. Successes and challenges in clinical gene therapy.

Gene Ther. 2023;30(10-11):738-46.

155. Référentiel des ATU nominatives - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/\(offset\)/4](https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/(offset)/4)

156. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 17 août 2024]. Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : montants des indemnités maximales. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/autorisations-d-acces-precoce-ex-atu-montants-des-indemnite-maximales>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Camerlynck
Prénom : Claire

Titre de la thèse : La thérapie génique, un espoir pour les maladies rares nuancé par les défis liés à leur développement et à leur mise sur le marché

Mots-clés : Thérapie génique, Médicaments de thérapie innovante, Organismes génétiquement modifiés, Tissus et cellules, Maladies rares, Maladies génétiques, Europe, France, Développement, Vecteurs, CRISPR-Cas9, TALEN, Essais cliniques, Réglementation, EMA, Accès dérogatoire, Accès précoce, Accès compassionnel, Accès au marché, HAS, CEPS, Parcours patient, Hôpitaux, PUI, Réseau maladie rare, Filière maladie rare, Centre de référence maladie rare, Centre de compétence maladie rare, Mesures de réduction du risque.

Résumé : La thérapie génique est apparue grâce à l'avènement du génie génétique et au développement des organismes génétiquement modifiés. Elle a été considérée très rapidement comme une solution probable à la lutte contre les déserts thérapeutiques pour lesquels il existe un besoin médical non couvert dont font partie les maladies génétiques rares. La prévalence de ces maladies a contraint les entreprises à adapter leur plan de développement. La nécessité d'encourager la recherche dans les maladies rares a amené les autorités de santé, les autorités d'évaluation des technologies de santé et les payeurs à mettre en place des dialogues précoces, des accès dérogatoires et des dispositifs d'accompagnement du développement de ces médicaments. La complexité de fabrication des thérapies géniques, leurs données issues des plans de développement innovants, leurs prix revendiqués, et l'importante logistique à déployer sont des points pouvant limiter ou retarder leurs accès au marché. Bien que des avancées ont été réalisées, des nouvelles évolutions réglementaires, économiques scientifiques sont encore nécessaires.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric Sergheraert, Professeur des Universités, Laboratoire Droit et Économie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur et directrice de thèse : Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy, Professeur des Universités, Laboratoire Droit et Économie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame Martine Gutierrez, Regulatory affairs head, RA-Development, Novartis Pharma SAS, France

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Camerlynck
Prénom : Claire

Titre de la thèse : La thérapie génique, un espoir pour les maladies rares nuancé par les défis liés à leur développement et à leur mise sur le marché

Mots-clés : Thérapie génique, Médicaments de thérapie innovante, Organismes génétiquement modifiés, Tissus et cellules, Maladies rares, Maladies génétiques, Europe, France, Développement, Vecteurs, CRISPR-Cas9, TALEN, Essais cliniques, Réglementation, EMA, Accès dérogatoire, Accès précoce, Accès compassionnel, Accès au marché, HAS, CEPS, Parcours patient, Hôpitaux, PUI, Réseau maladie rare, Filière maladie rare, Centre de référence maladie rare, Centre de compétence maladie rare, Mesures de réduction du risque.

Résumé : La thérapie génique est apparue grâce à l'avènement du génie génétique et au développement des organismes génétiquement modifiés. Elle a été considérée très rapidement comme une solution probable à la lutte contre les déserts thérapeutiques pour lesquels il existe un besoin médical non couvert dont font partie les maladies génétiques rares. La prévalence de ces maladies a contraint les entreprises à adapter leur plan de développement. La nécessité d'encourager la recherche dans les maladies rares a amené les autorités de santé, les autorités d'évaluation des technologies de santé et les payeurs à mettre en place des dialogues précoces, des accès dérogatoires et des dispositifs d'accompagnement du développement de ces médicaments. La complexité de fabrication des thérapies géniques, leurs données issues des plans de développement innovants, leurs prix revendiqués, et l'importante logistique à déployer sont des points pouvant limiter ou retarder leurs accès au marché. Bien que des avancées ont été réalisées, des nouvelles évolutions réglementaires, économiques scientifiques sont encore nécessaires.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric Sergheraert, Professeur des Universités, Laboratoire Droit et Économie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur et directrice de thèse : Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy, Professeur des Universités, Laboratoire Droit et Économie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame Martine Gutierrez, Regulatory affairs head, RA-Development, Novartis Pharma SAS, France