

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

CARINE MATHE

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2009

**Les Médicaments de Thérapies Innovantes: Etat des lieux et
présentation du cadre réglementaire avec le Règlement Européen
n° 1394/2007 du 13 novembre 2007.**

Président : M. Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique

Directeur du jury :

M. Gael GRIMANDI, Professeur Associé, Praticien Hospitalier

Membres du jury :

M. Didier GERBAUD, Directeur Qualité et Affaires Réglementaires

Mlle Dominique RANNAUD, Adjointe responsable Affaires Réglementaires

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANR: Agence Nationale de la Recherche

CAT : Committee Advanced Therapy (= Comité des Thérapies Innovantes)

CBE : Convention Européenne sur les Brevets

CGB : Commission de Génie Biomoléculaire

CGG : Commission de Génie Génétique

CHMP : Committee for Human Medicinal Product (Comité pour les Médicaments à Usage Humain)

CHSF : Centre Hospitalier du Sud Francilien

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSE : Cellules Souches Embryonnaires

DDAC : Diverses Dispositions d'applications communautaires

EMA: European Medicine Agency

EPO: Erythropoïétine

GIE : Groupement d'Intérêt Economique

NIH: National Institute of Health

OEB: Office Européen des Brevets

OGM: Organisme Génétiquement Modifié

PCR: Polymerase Chain Reaction

PMOA: Primary Mode Of Action

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

USTPO: United States Patent and Trademark Office

VHP: Voluntary Harmonisation Procedure

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	2
SOMMAIRE	4
Introduction:	5
1. Présentation des Produits Innovants	7
1.1 Définitions et applications.....	7
1.1.1 Thérapie génique.....	7
1.1.2 Thérapie cellulaire.....	11
1.1.3 Ingénierie tissulaire	15
1.1.4 Les médicaments combinés de thérapie innovante	20
1.1.5 Les PTA Produits Thérapeutiques Annexes	22
1.1.6. Les biosimilaires	23
1.2. Les entreprises de biotechnologie en France et dans le monde	25
1.2.1 Les entreprises au niveau mondial [13].....	25
1.2.2 Les entreprises de biotechnologie en France [13].....	29
2. Réglementation avant la Mise sur le marché	39
2.1. Encadrement réglementaire de la recherche et problèmes éthiques	39
2.1.1 La recherche sur les embryons et les CSE en France.....	39
2.1.2 La recherche ailleurs qu'en France sur les embryons et les CSE	41
2.1.3 Avis du Comité National d'Ethique [24]	45
2.2. Brevetabilité des Médicaments Innovants.....	46
2.2.1 Les brevets des Médicaments Innovants en Europe	47
2.2.2 Les brevets en dehors de l'Europe	51
2.3. Les essais cliniques	53
2.3.1 La réglementation des essais cliniques.....	53
2.3.2 Particularité des essais cliniques pour les médicaments de thérapie innovante :	55
2.3.3 Etat des lieux des essais cliniques en cours en France pour les médicaments de thérapie innovantes [35]:.....	57
2.3.4 Harmonisation européenne:	59
3. Enregistrement des Médicaments Innovants.....	61
3.1. Règlement Européen n° 1394/2007 du 13 novembre 2007	62
3.1.1. Définitions et Mise sur le Marché	63
3.1.2 Dispositions post-AMM	66
3.1.3. Comité de Thérapies Innovantes.....	68
3.2. Application du Règlement en France.....	70
3.3. La mise en place du Règlement Européen	72
CONCLUSION :	74
BIBLIOGRAPHIE	76
ANNEXES :	79

Introduction:

Les recherches dans le domaine du médicament sont nombreuses et suivent différentes voies : la synthèse chimique, la recherche sur les animaux et sur les végétaux. Depuis quelques années les mécanismes des maladies sont mieux connus. Face à l'offre technologique de plus en plus forte on observe un changement des comportements avec de nouveaux acteurs arrivant sur le marché de la santé et des patients mieux informés et plus exigeants.

Une nouvelle voie de recherche fait l'objet de nombreuses communications et publications depuis quelques années. L'utilisation de cellules souches et de la génétique semble être l'avenir de la médecine. Plusieurs définitions de la biotechnologie existent, nous retiendrons la définition générale de l'OCDE : il s'agit de la «mise en œuvre de matériel biologique pour la production de biens et de services». Dans le domaine des sciences du vivant, la biotechnologie est définie comme l'ensemble des méthodes ou des techniques pour rechercher, produire ou modifier des éléments ou organismes d'origine animale ou végétale.

Ces thérapies innovantes ne rentraient pas dans les réglementations déjà en vigueur, à cause des problèmes éthiques particuliers posés par l'utilisation des éléments du corps humain (cellules, tissus), et de la iatrogénie encore méconnue qui pourrait en découler. La législation devait donc suivre les avancées technologiques.

Il fallait donc trouver une réglementation encadrant ces nouveaux médicaments qui ont été dénommés médicaments de thérapie innovante et sont préparés en avance et de manière industrielle. Ils s'inscrivent dans un contexte différent des préparations destinées à un patient particulier, et qui peuvent être préparées à l'hôpital, sous l'ordre d'une prescription d'un médecin.

La réglementation européenne pour les médicaments de thérapies innovantes a vu le jour en novembre 2007, avec une application le 30 décembre 2008. Cette réglementation permet de définir les produits issus de l'ingénierie tissulaire, mettre un cadre législatif à l'enregistrement des médicaments de thérapies innovantes et d'harmoniser les réglementations nationales en vigueur dans la Communauté Européenne.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des thérapies innovantes, de la recherche à la mise sur le marché.

Cette dernière est complexe car ces médicaments sont soumis aux réglementations habituelles des médicaments mais doivent également répondre à de nombreuses contraintes techniques et biologiques. Après une présentation des produits concernés et des entreprises œuvrant dans ce domaine, nous tenterons de faire le point sur l'ensemble des réglementations auxquelles sont soumis les produits issus des thérapies innovantes et ce que va apporter le règlement européen sur l'enregistrement de ces médicaments.

1. Présentation des Produits Innovants

1.1 Définitions et applications

Il faut distinguer les différentes situations de ces produits en fonction de leur lieu de production. En effet une préparation de thérapie génique ou de thérapie cellulaire est une préparation réalisée dans un hôpital, suivant une prescription déterminée pour un patient donné. Un médicament est défini comme une préparation fabriquée en avance et de manière industrielle, dans un établissement pharmaceutique. Nous ne nous intéresserons ici qu'aux médicaments de thérapie innovante, puisque les préparations font l'objet d'un statut particulier et d'une autorisation particulière d'utilisation donnée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) pour une indication thérapeutique donnée. (Article L 5121-1 alinéa 2 du Code de la Santé Publique).

1.1.1 Thérapie génique

➤ Définition :

Selon la partie IV de l'annexe I de la directive 2001/83/CE, et introduite en droit français par l'article L 5121-1 du Code de la Santé Publique, on entend par médicament de thérapie génique tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant à transférer, *in vivo* ou *ex vivo*, d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique (à savoir un morceau d'acide nucléique), vers des cellules humaines/animales et son expression consécutive *in vivo*.

Un médicament de thérapie génique est destiné à transmettre du matériel génétique. Pour ce transfert il y a nécessité d'intervention d'un vecteur. Le vecteur peut être d'origine virale ou non virale, et son système d'expression génique va servir de système d'administration pour le transfert du système génique. Les vecteurs viraux sont des virus transformés (retrovirus et adenovirus). Les virus sont particulièrement efficaces pour délivrer de l'information génétique

dans les cellules-hôtes car ils ont la particularité de pouvoir intégrer leur système génétique dans celui de la cellule-hôte qui va l'exprimer comme étant le sien. Les vecteurs non-viraux peuvent être de l'ADN plasmidique ou des vecteurs synthétiques, ils ont l'avantage d'être peu immunogènes et n'ont pas de limite théorique dans la taille possible de l'expression génique.

➤ Présentation :

La thérapie génique est née dans les années 80 avec le développement du génie génétique et la mise au point d'une technologie révolutionnaire, la PCR (Polymérase Chain Reaction). La technique de la PCR permet de réaliser une amplification d'un fragment d'ADN spécifique et de longueur définie en plusieurs millions de copies en seulement quelques heures.

Les médicaments issus de la thérapie génique sont pour la plupart à l'état d'essais cliniques et dans des domaines de pathologies variés : les cancers (notamment les tumeurs gynécologiques, les tumeurs du système nerveux, de la peau ou du système gastro-duodéal) ; les maladies monogénétiques (hémophilie, myopathie, mucoviscidose), les maladies infectieuses et virales (le SIDA notamment)...

La première « réussite » de la thérapie génique a été réalisée à l'hôpital Necker, à Paris, en 2000, en traitant des « bébés bulles », qui sont des enfants ayant un Déficit Immunitaire Combiné Sévère (DICS). Cette maladie génétique est due à une anomalie récessive sur le chromosome X, et touche environ 1 bébé sur 200 000 (soit en France environ 5 enfants par an qui naissent atteints de cette maladie génétique). L'anomalie du gène entraîne un déficit total des cellules immunitaires : les lymphocytes T et les cellules NK (Natural Killer). En conséquence, ces enfants ne peuvent pas sortir d'un environnement stérile sans contracter les maladies transmises par les virus et bactéries environnementaux. La durée de vie d'un enfant atteint de cette maladie est de moins de 18 mois. Le traitement de référence est la greffe de moelle osseuse allogénique provenant d'un donneur de la même famille, mais seulement 20 pour cent des patients atteints possèdent un donneur compatible. Pour les autres patients, la possibilité d'une greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur n'étant pas de la même famille n'est pas sans risque (restauration incomplète d'immunité, maladie du greffon contre l'hôte, et déficit de l'immunité à plus ou moins long terme). Les recherches réalisées pour un nouveau traitement de cette maladie ont été réalisées grâce au séquençage du chromosome X

qui a permis de définir un traitement temporaire : il s'agit de prélever des cellules souches de la moelle osseuse précurseurs de la lignée défectueuse des patients, d'y introduire un gène fonctionnel qui permettra de produire les cellules déficientes, et une fois les cellules réinjectées dans l'organisme du patient, de produire une réponse immunitaire. Néanmoins, en 2002, les essais cliniques sur ces enfants ont été suspendus en raison de la découverte chez un enfant d'un excès de lymphocytes T qui s'apparentait à une leucémie en raison du caractère prolifératif non contrôlé des lymphocytes. En 2004, les essais sur cette maladie ont repris car le rapport bénéfice/risque a été démontré positif, avec sur 10 enfants traités, deux atteints d'une leucémie dont un décédé. Le peu de recul acquis sur ce traitement, notamment sur la durée de vie potentielle des enfants traités, et les possibilités que propose ce traitement ont incité l'AFSSAPS à revoir sa suspension des essais cliniques et ces derniers ont ainsi pu reprendre.

La thérapie génique est la thérapie innovante la plus connue du grand public, notamment grâce à l'association AFM (Association Française de Myopathie) qui a lancé le programme Téléthon afin de faire connaître les maladies dites orphelines génétiques et de recueillir des dons destinés à la recherche de traitements de ces maladies. La thérapie génique serait plus facile à mettre en œuvre pour des maladies déterminées par un seul gène.

➤ Les limites et risques de la thérapie génique :

Les limites de la thérapie génique se situent avec les problèmes éthiques qui se posent : peut-on introduire un gène dans une cellule germinale, modifiant ainsi le patrimoine génétique de sa descendance ? Si en théorie cette méthode est possible, en pratique les embryons dont le patrimoine génétique est modifié ne sont pas considérés comme viables dans l'état actuel des réglementations.

La thérapie génique pose également problème avec le contrôle de la prolifération génique après implantation des cellules génétiquement modifiées.

Exemple de Cerepro® [1]:

Cerepro® est un médicament issu de la thérapie génique, fabriqué et commercialisé par le groupe finlandais Ark.

Ce médicament est utilisé dans le traitement des gliomes de haut grade. Les gliomes sont des tumeurs solides du cerveau. Cerepro® est utilisé dans le traitement de ces gliomes, en complément d'une chirurgie et d'un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

Le médicament est composé d'un gène encapsidé dans un virus qui va servir de vecteur. Le virus, administré par voie intraveineuse, va transférer le gène dans la cellule cible par transfection. La cellule cible va utiliser ce nouveau matériel génétique afin d'exprimer une protéine, la thymidine kinase. La thymidine kinase permet la réplication de l'ADN lors de la division cellulaire. Les cellules neuronales ne se divisant pas, à la différence des cellules tumorales, ce sont les cellules tumorales qui vont donc être la cible du virus vecteur pendant la phase de division cellulaire et qui vont exprimer la protéine permettant la production de thymidine kinase.

Cerepro® est administré au patient après la chirurgie standard du protocole du traitement des tumeurs solides du cerveau. Cinq jours après l'administration, le protocole instaure une administration de ganciclovir. La thymidine kinase va agir en prodrogue et phosphoryler la ganciclovir qui alors détruit les cellules tumorales. L'association du ganciclovir et de la thymidine kinase est indispensable pour provoquer la mort des cellules tumorales.

La dernière étude clinique de phase III [2] (*pour la définition des phases des essais cliniques, voir 2.3.1 La Réglementation des Essais Cliniques*) a été clôturée pendant l'été 2008. Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique qui a inclut 236 patients. L'objectif primaire était de démontrer le taux de survie des patients, défini par le délai de décès du patient ou le délai de réintervention chirurgicale. Le bras de l'étude qui comparait des patients sous Cerepro® à des patients sous traitement classique (chirurgie et chimiothérapie) a montré une amélioration de la survie des patients avec un délai de réintervention chirurgicale qui est passé de 268 jours pour les patients sous traitement classique à 310 jours pour les patients recevant du Cerepro®. Le second bras de l'étude incluait des patients recevant du Cerepro® et du Temozolomide (agent alkylant utilisé dans le traitement des gliomes) et des patients qui recevaient un traitement classique (chirurgie et chimiothérapie) avec une administration de Temozolomide.

Dans ce bras de l'étude le délai de réintervention chirurgicale est de 350 jours pour les patients recevant du Cerepro® contre 208 jours pour les patients recevant un traitement classique.

En 2005, le médicament Cerepro® a obtenu le statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis. Un médicament orphelin est un statut particulier de médicament qui est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie entraînant une menace pour la vie, ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de 5 personnes sur 10 000 en Europe. Le laboratoire pharmaceutique peut demander également le statut de médicament orphelin s'il estime que le retour sur investissement sera trop faible en raison du trop peu de patients concernés par le traitement. Si le médicament n'a pas encore d'AMM et est au stade des essais cliniques, un patient peut avoir accès à un médicament orphelin en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation). Les ATU sont nominatives (pour un patient donné) ou de cohorte (pour un groupe de patients) et les médicaments concernés sont uniquement délivrés au sein d'une pharmacie à usage intérieure (c'est-à-dire dans un hôpital).

En février 2009 la France a octroyé une ATU pour Cerepro®, suivi par la Finlande en mai 2009. Parallèlement à ces statuts d'autorisations, le dossier de soumission pour l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché en Europe a été accepté par l'EMA. Il s'agit d'un des premiers dossiers entrant dans le cadre de la procédure européenne centralisée pour les thérapies innovantes.

1.1.2 Thérapie cellulaire

➤ Définition :

Un médicament de thérapie cellulaire est défini par la partie IV de l'annexe I de la directive 2001/83/CE et l'article L 5121-1 du Code de la Santé Publique. Il s'agit de tout médicament autre que les spécialités pharmaceutiques et les médicaments fabriqués industriellement mentionnés à l'article L. 5121-8, consistant en des cellules d'origine animale et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques, y compris les cellules servant à transférer du matériel génétique, quel que soit leur niveau de transformation. Ces préparations sont préparées à l'avance et dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. Elles font l'objet

d'une autorisation de l'AFSSAPS pour une indication thérapeutique donnée. Cette autorisation peut être assortie de conditions particulières ou de restrictions d'utilisation. Elle peut être modifiée, suspendue ou retirée.

De façon plus générale, la thérapie cellulaire peut être définie comme étant l'administration de cellules autologues (c'est-à-dire des cellules appartenant au patient lui-même), allogéniques (c'est-à-dire des cellules provenant d'un autre organisme humain), voir xénogéniques (c'est-à-dire des cellules provenant d'un organisme appartenant à une autre espèce), à l'homme dans le but de traiter, de prévenir ou d'atténuer une maladie .[3]

➤ Présentation

La thérapie cellulaire peut s'orienter selon deux voies :

- Utilisation de cellules souches pouvant se substituer aux cellules cibles.
- Utilisation de cellules saines pouvant produire une substance dont a besoin l'organisme.

Trois types de cellules interviennent dans la thérapie cellulaire (*voir annexe 3*):

- Les cellules différenciées qui proviennent d'un organe. Ces cellules sont déjà fonctionnelles, il n'est pas possible de les modifier en un autre type de cellules.
- Les cellules précurseurs : ces cellules sont issues de cellules souches, elles ont déjà atteints un certain degré de différenciation et sont fonctionnelles.
- Les cellules souches : ces cellules sont capables de se multiplier et de se différencier en plusieurs types cellulaires spécialisés. On peut séparer les cellules souches unipotentes capables de ne se différencier qu'en un seul type de cellules, et les cellules souches multipotentes capables de se différencier en plusieurs types de cellules.

Les cellules souches peuvent être de différents types :

- Les cellules souches de l'adulte : un mammifère possède une vingtaine de types de cellules souches permettant à la régénération des différents tissus de l'organisme. La moelle osseuse est l'organe le principal à fournir des cellules souches. Elles ont un potentiel de division plus limité que les cellules souches embryonnaires et sont principalement des cellules unipotentes. L'avantage de ces cellules est qu'elles sont disponibles chez le patient lui-même.
- Les cellules souches d'origine foétale : elles sont extrêmement multipotentes et peuvent être obtenues par deux procédés:
 - Les cellules souches hématopoïétiques qui peuvent être isolées à partir du sang du cordon ombilical ou du tissu foetal recueilli lors d'une interruption de grossesse.
 - Les cellules souches d'origine embryonnaire: ces cellules sont obtenues à partir du stade embryonnaire blastomère, c'est-à-dire au stade embryonnaire le plus précoce, avant la différenciation cellulaire.

Les embryons utilisés pour l'utilisation des cellules souches embryonnaires (CSE) peuvent être d'origine différente :

- Il peut s'agir d'embryons provenant d'une fécondation in vitro. Ce sont des embryons qui ont été créés à des fins de procréation et qui sont dits surnuméraires quand il y a un abandon du projet parental. Les embryons peuvent également être obtenus lors d'une interruption thérapeutique de grossesse. Ou bien ce sont des embryons qui sont créés spécialement à des fins de recherche ou à des fins thérapeutiques. La particularité de ces embryons est qu'ils sont viables, c'est-à-dire que s'ils avaient été implantés dans un utérus ils auraient pu conduire à une naissance.

- Il peut s'agir d'embryons créés par une technique de clonage ou par parthénogenèse. La réglementation européenne interdisant le clonage reproductif, ces embryons ne sont pas considérés comme viables, c'est-à-dire qu'en théorie ils ne conduiraient pas à une naissance s'ils étaient implantés dans un utérus. En pratique ces embryons sont potentiellement fonctionnels mais l'interdiction de leur création et de leur utilisation les rend non viables d'un point de vue juridique.

La thérapie cellulaire peut intervenir dans de nombreux domaines car il n'y a en théorie aucun domaine thérapeutique où elle ne peut trouver d'application :

C'est dans le domaine de la cardiologie que la thérapie cellulaire est la plus avancée, notamment dans le traitement de l'infarctus du myocarde où les cellules utilisées doivent être disponibles et "opérationnelles" tout de suite. Des cellules médullaires (après biopsie de la moelle osseuse du patient) sont aujourd'hui utilisées, après pose d'une endoprothèse cardiaque et après revascularisation par angioplastie. Néanmoins les résultats sur le suivi du patient ne sont pas ceux attendus et les recherches actuelles portent sur l'utilisation de cellules souches embryonnaires, qui apparaissent être les seules cellules disponibles capables de devenir des cellules myocardiques.

Les recherches actuelles portent également sur des domaines très variés tels que le domaine du cancer, des immunodéficiences, les greffes de peau chez les grands brûlés, les maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer), le diabète...

- Les limites :

Les limites de la thérapie cellulaire sont techniques avec la maîtrise de la culture cellulaire, il est en effet difficile d'apporter les éléments nécessaires à l'induction d'une angiogénèse qui apportera les nutriments et l'oxygène nécessaires à la croissance des cellules et à leur différenciation [4]. Les limites sont également les difficultés de contrôle de l'implantation des cellules modifiées aux endroits cibles, les difficultés éthiques du prélèvement des cellules chez les patients et les difficultés de maîtrise du devenir des cellules modifiées dans l'organisme. Les risques critiques proviennent des différentes origines possibles des cellules,

de la capacité des cellules à se différencier et/ou à proliférer, et de leur capacité à initier une réponse immunitaire [5].

Certaines études [6] ont démontré des risques après la transformation des cellules issues de la moelle osseuse d'un patient en cellules tumorales, c'est-à-dire qu'elles acquièrent un potentiel de multiplication illimitée. De plus ces cellules présentent les protéines HLA (Human Leukocyte Antigen) de reconnaissance cellulaire, et peuvent provoquer une réaction immunitaire si le donneur est différent du receveur. Les cellules souches embryonnaires sont immatures et donc peuvent s'adapter aux différents organismes, le taux de réaction immunitaire et la transformation tumorale chez le receveur seront donc moins fréquents.

1.1.3 Ingénierie tissulaire

➤ Définition :

Le règlement européen n° 1394/2007 définit un produit issu de l'ingénierie tissulaire comme étant un produit :

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

➤ Présentation :

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine, d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices.

Sont considérés comme « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » les cellules ou tissus qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- Les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés.
- Les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur.

L'ingénierie tissulaire fait appel à de nombreuses compétences scientifiques, ce qui explique en partie pourquoi l'ingénierie tissulaire constitue encore une niche dans les thérapies innovantes :

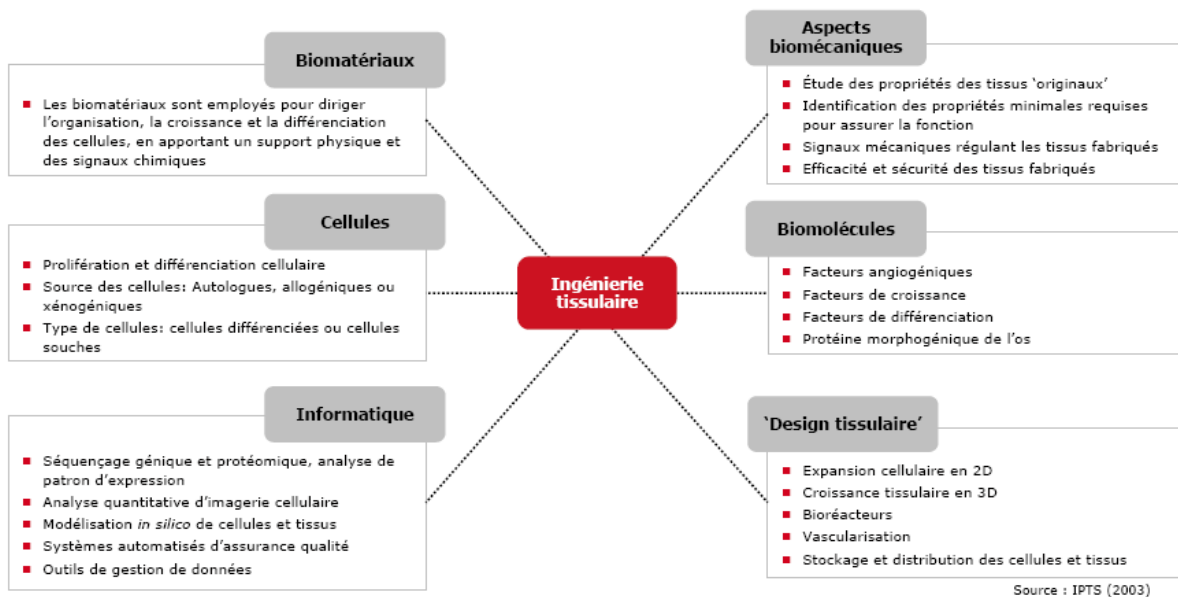


Figure 1: Les 6 domaines technologiques qui interviennent dans le domaine de l'ingénierie tissulaire (source : Thérapie cellulaire et ingénierie tissulaire : attractivité et compétitivité de la France, étude du LEEM et Bionest Partners, Février 2007)

Les produits issus de l'ingénierie tissulaire sont une association entre des cellules animales ou humaines et une matrice (aussi appelée scaffold). Celle-ci permet soit de favoriser la différenciation soit de la maintenir. Cette association forme un tissu ex-vivo qui va intégrer et remplacer le tissu endommagé dans l'organisme afin de le réparer ou de le détruire au besoin.

Les produits issus de l'ingénierie tissulaire sont formés pour la plupart avec des biomatériaux injectables *in vivo* qui vont jouer le rôle de la matrice intégratrice des cellules. Un biomatériau (défini pour la première fois en 1986 lors de la Conférence de la Société Européenne des Biomateriaux) est un matériau non vivant utilisé dans un autre système (type dispositif médical) et destiné à interagir avec les systèmes biologiques. La définition a été complétée en 1991 par le fait que les biomatériaux sont employés pour évaluer, traiter, modifier les formes ou remplacer tout tissu, organe ou fonction du corps. Ces matériaux font appels à des compétences extérieures aux sciences du vivant. Leur rôle est de diriger l'organisation, la croissance et la différenciation des cellules en apportant un support physique et des signaux chimiques. Les biomatériaux peuvent avoir des statuts réglementaires différents selon la revendication de l'industriel : ils peuvent être soumis aux mêmes contraintes réglementaires que les dispositifs médicaux, et sont alors classés comme des dispositifs médicaux de classe III (c'est-à-dire des dispositifs médicaux qui présentent un risque potentiel critique et qui sont

implantables sur une longue durée ou qui sont résorbables). Ils peuvent également être enregistrés comme médicament, s'ils répondent à la définition du médicament, c'est-à-dire s'ils présentent une action pharmacologique, métabolique ou immunologique (article L 5111-1 du code de la santé publique). Si les biomatériaux ne présentent aucune action, ils peuvent également être enregistrés comme excipients.

Les produits issus de l'ingénierie tissulaire vont donc présenter les risques inhérents à l'utilisation de cellules animales ou humaines et à l'utilisation des biomatériaux. Les biomatériaux utilisés lors de la mise au point de produits issus de l'ingénierie tissulaire peuvent être par exemple des poly saccharidiques (hydrogels d'alginate), ou des substituts osseux synthétiques ou naturels. Ils peuvent être bioactifs afin d'éviter les réactions inflammatoires de l'organisme hôte ou ils peuvent être inertes [7]. Tout comme la thérapie cellulaire, l'ingénierie tissulaire utilise la manipulation de cellules vivantes (des cellules souches ou des cellules différenciées). L'interaction de ces cellules avec des substrats et des biomolécules dans des conditions particulières peut entraîner des possibilités de contamination, des erreurs de procédés et des interactions non connues qui peuvent avoir des conséquences chez le patient. L'analyse des bénéfices et des risques sur les produits issus de l'ingénierie tissulaire doit être particulièrement développée.

Actuellement l'ingénierie tissulaire possède des applications thérapeutiques essentiellement dans les pathologies liées à la dégénération osseuse, comme l'ostéoporose, le tassement vertébral et dans les pathologies liées à la dégénération cartilagineuse. Des applications sont également nombreuses dans le traitement des pathologies cardiovasculaires, ou ophtalmologiques avec la constitution d'une cornée artificielle.

L'ingénierie tissulaire est la technique innovante la moins développée aujourd'hui pour de nombreuses raisons: les techniques utilisées sont très novatrices et demandent un degré d'excellence technique élevé, la biocompatibilité des biomatériaux utilisés peut poser des problèmes lors de l'utilisation médicale... Néanmoins de nombreuses recherches vont dans le sens de l'ingénierie tissulaire qui semble présenter des possibilités infinies d'applications.

Exemple de la transplantation de chondrocytes dans les pathologies osseuses :

La méthode de référence pour le traitement du cartilage osseux défectueux a été publiée par Brittberg en 1994 [8]. On appelle aussi cette technique ACI (Autologous Chondrocyte Implantation ou Implantation de Chondrocytes Autologues).

La technique consiste à prélever sur des patients présentant un traumatisme du condyle fémoral des échantillons de cartilages sains (d'un poids entre 300 et 500 milligrammes) par une arthroscopie (chirurgie non invasive du genou). Les chondrocytes sont séparés du reste du cartilage et mis dans un milieu de culture enrichi qui va favoriser leur croissance. Après filtration et comptage, les cellules sont suspendues dans un milieu de culture supplémenté avec du sérum du patient. On obtient des flacons avec une densité cellulaire entre 5000 et 10000 cellules par centimètres carrés.

Entre deux et trois semaines après la première intervention, les chondrocytes sont réimplantés dans la zone endommagée du genou du patient par une chirurgie ouverte du genou.

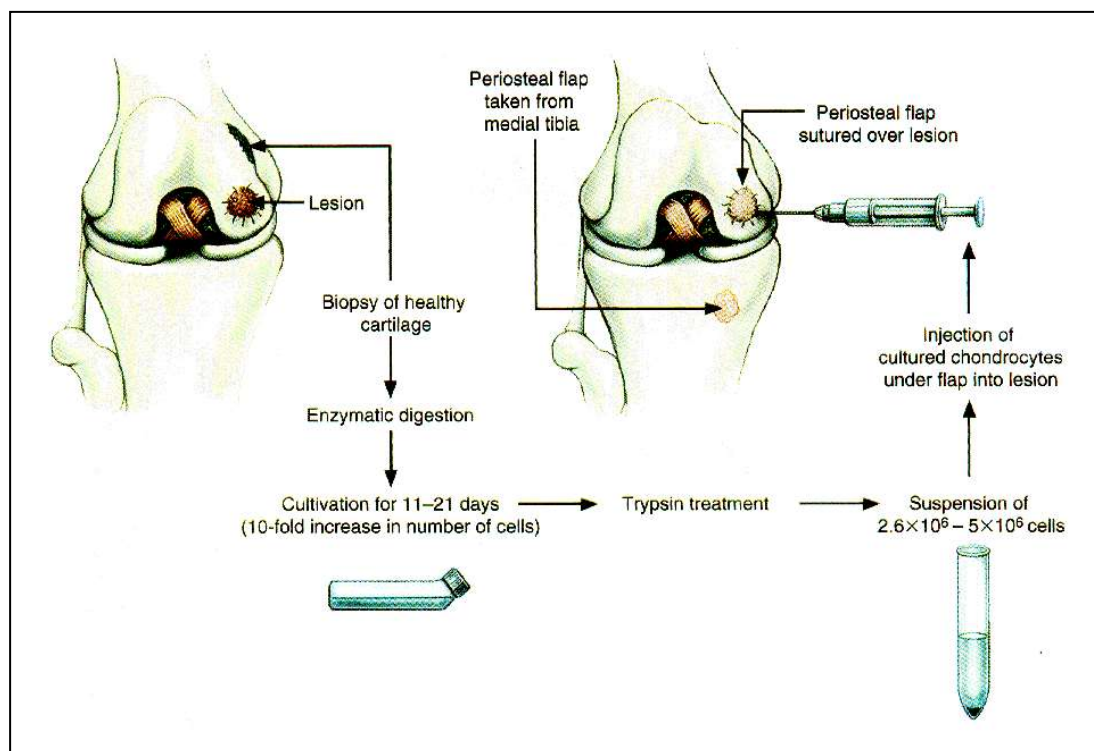


Figure 2 : Schéma de transplantation de chondrocytes autologues sur un condyle fémoral droit [7]

Une des applications de cette technique est le médicament Carticel® [10]. Il s'agit d'un médicament approuvé aux Etats-Unis en 1997 pour le traitement symptomatique de cartilages

défectueux du condyle fémoral causé par un traumatisme aigu ou répété en seconde intention de traitement après échec des thérapies chirurgicales classiques. La méthode de traitement est celle décrite ci-dessus, c'est-à-dire prélèvement de cartilage sain sur le patient, puis après une mise en culture dans un milieu enrichi en facteurs de croissances, les cellules sont transplantées au niveau du cartilage défectueux du patient. Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont une inflammation post opératoire du cartilage et une fibrose articulaire.

Ce médicament est commercialisé par une entreprise américaine Genzyme Biosurgery. Cette société créée en 1978 a aujourd'hui développé d'autres produits d'ingénierie tissulaire notamment Epicel® qui permet la régénération du tissu cutané dans le traitement des grands brûlés.

On peut constater qu'avec la réglementation actuelle, le médicament Carticel® ne répond plus à la définition de l'ingénierie tissulaire. Sur les deux critères qui caractérisent un produit issu de l'ingénierie tissulaire, comme décrits ci-dessus, Carticel® ne répond qu'au critère « Les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur. », si effectivement le donneur est différent du receveur. En effet on ne peut pas considérer que les cellules utilisées dans le produit Carticel® subissent des manipulations qui modifient leurs fonctions. Le médicament ne répond donc pas au critère de manipulations substantielles.

1.1.4 Les médicaments combinés de thérapie innovante

La frontière entre le médicament et le dispositif médical peut se poser dès lors que dans la composition du produit concerné il y a des produits qui répondent aux deux définitions.

Selon la directive 2001/83/CE et le règlement n° 1394/2007 les produits qui associent un dispositif médical et un médicament sont catégorisés selon l'action principale du produit combiné.

Ainsi les produits seront soumis à la réglementation des médicaments innovants ou à la réglementation des dispositifs médicaux selon les critères suivants :

- Le critère de la viabilité : les produits seront classés comme médicaments de thérapie innovante s'ils contiennent des cellules viables. En effet il est considéré que si les produits contiennent des cellules ou du tissu, ils vont avoir une action métabolique, immunologique ou pharmacologique. On rentre alors dans la définition du médicament par fonction.
- Au critère de la viabilité il faut associer le critère de l'accessoire et du principal. C'est-à-dire qu'il faut savoir quel élément du dispositif médical et du médicament est l'élément principal du produit, c'est la règle du PMOA (Primary Mode of Action).

Si le dispositif médical est l'élément principal du produit combiné, le médicament est alors dit ancillaire et la réglementation qui s'applique est celle du dispositif médical. Le dispositif médical qui entre dans la composition du médicament combiné de thérapie innovante doit répondre aux exigences de l'annexe I de la directive 93/42/CE modifiée par la directive 2007/47/CE. Si le dispositif médical est un dispositif médical implantable actif, il doit répondre aux exigences de l'annexe I de la directive 90/385/CE modifiée par la directive 2007/47/CE du 05 septembre 2007 (*voir Annexe 1*).

Un organisme notifié va alors procéder au marquage CE selon la procédure qui concerne les dispositifs médicaux de classe III. Néanmoins pour la partie médicament, l'organisme notifié doit recueillir l'avis scientifique de l'autorité compétente européenne (EMA) pour les médicaments enregistrés selon une procédure européenne centralisée, ou une autorité compétente nationale dans l'Etat membre de l'Union Européenne de son choix. L'Agence Européenne est l'autorité qui a le dernier mot en cas de conflit sur l'évaluation du produit, et dans le cas particulier où le médicament est un dérivé du sang.

Si le médicament est l'élément principal du produit, le dispositif médical ne sert alors que de support au médicament, c'est la réglementation du médicament qui va s'appliquer. Etant donné que le règlement européen de 2007 pose le principe que les médicaments de thérapie innovante sont enregistrés uniquement en procédure centralisée (*voir chapitre 3*), l'autorité compétente pour évaluer les médicaments combinés de thérapie innovante est donc l'EMA.

Cette dernière va évaluer l'ensemble du produit, c'est-à-dire à la fois la partie médicament mais aussi la partie dispositif médical.

1.1.5 Les PTA Produits Thérapeutiques Annexes

Il s'agit d'un statut de produit uniquement français. Ce statut n'existe pas dans les autres pays, les PTA y sont enregistrés en tant que dispositifs médicaux ou réactifs alors qu'en France une autorisation de mise sur le marché doit être octroyée par l'AFSSAPS avant la commercialisation du produit.

Les Produits Thérapeutiques Annexes [10] sont définis comme tout produit, à l'exclusion des dispositifs médicaux, entrant en contact avec des organes, des tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale. Cette mise en contact peut intervenir au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme. Les produits entrant en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation sont également des PTA.

Il peut exister des PTA aujourd'hui sur le marché qui sont des dispositifs médicaux. Cela dépend du choix de l'enregistrement par le fabricant. S'ils ont été qualifiés comme des dispositifs médicaux, les produits comportent un marquage CE délivrés par un organisme notifié.

En 2008, 19 Produits Thérapeutiques Annexes ont été autorisés sur le marché par l'AFSSAPS. L'autorisation sur le marché français est valable 5 ans, Le renouvellement est réalisé sur demande du titulaire de l'AMM, qui doit fournir les données relatives aux effets indésirables susceptibles d'être imputables au produit.

Les Produits Thérapeutiques Annexes ne sont pas des médicaments innovants mais leur statut et leur utilisation particulière les font rentrer dans le processus de fabrication et de commercialisation des médicaments innovants. Le dossier de demande de mise sur le marché d'un PTA est constitué de 5 modules qui comportent les renseignements administratifs du demandeur, les renseignements relatifs aux principes actifs du produit ainsi que ceux

concernant le produit fini. On y trouve également les renseignements relatifs à l'innocuité du produit ainsi qu'à son efficacité in-vitro. Pour plus de renseignements, le site de l'AFSSAPS fournit tous les documents relatifs aux PTA (www.afssaps.fr).

Exemple du DMSO fabriqué par le laboratoire B.BRAUN MEDICAL [11] :

Le Diméthyl Sulfoxyde est utilisé dans la cryoconservation des tissus humains à usage thérapeutique. L'autorisation de mise sur le marché a été obtenue le 01 mars 2005.

Ce produit agit comme agent de cryoprotection destiné à protéger les cellules de la lyse cellulaire provoquée par le froid au cours du processus de congélation. C'est un cryoprotecteur intracellulaire de faible poids moléculaire. Il pénètre rapidement dans la cellule par les pores de la membrane cellulaire et se lie aux molécules d'eau intracellulaires par formation de liaisons hydrogène bloquant ainsi la formation de cristaux intracellulaires.

Le suivi du produit entre dans le cadre de la Biovigilance. La biovigilance est gérée, comme toutes les vigilances, par l'AFSSAPS et a pour but de prévenir les risques liés à l'utilisation des organes, des tissus et des cellules du corps humain, et des produits qui en découlent et qui sont utilisées à des fins thérapeutiques.

1.1.6. Les biosimilaires

Les premiers médicaments issus des thérapies innovantes arrivent à expiration de leur protection juridique, le brevet. Ils tombent donc dans le domaine public et deviennent alors exploitables par n'importe quelle entreprise pharmaceutique.

La loi n°2007/248 du 26 février 2007 qui transpose la directive européenne 2004/27/CE définit un médicament biosimilaire comme étant un médicament qui a un profil de qualité, d'efficacité et de sécurité similaire à un médicament produit par procédé biotechnologique de référence.

Les médicaments biologiques similaires ne sont pas encadrés par le règlement européen n° 1394/2007 car ils sont déjà définis dans la réglementation européenne. Néanmoins, vu leur rapport avec les médicaments de thérapies innovantes, il apparaît important de développer leur présence sur le marché des biotechnologies.

A l'heure actuelle les médicaments les plus concernés par le développement des biosimilaires [12] sont les médicaments biologiques (c'est-à-dire un « produit dont la substance active est biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou qui en est extraite » définition de la directive 2003/63/CE). Les médicaments biologiques dont les brevets arrivent à expiration sont notamment les hormones de croissance, les facteurs de croissance comme l'EPO, ou l'insuline pour le traitement du diabète insulino-dépendant, et les protéines osseuses morphogénétiques (BMP : Bone Morphogenetic Protein) utilisées dans les processus de régénération osseuse.

La particularité des médicaments biosimilaires est l'intervention d'organismes vivants ou de produits issus du vivant dans les procédés de fabrication. Les biosimilaires ne peuvent pas être identiques aux médicaments de référence.

L'enregistrement des biosimilaires se fait selon une procédure européenne centralisée. L'autorisation est octroyée par l'EMA. Par rapport à un médicament de référence, le dossier de demande de mise sur le marché du biosimilaire est simplifié, néanmoins le requérant doit démontrer par des études non-cliniques et des études cliniques si besoin la bioéquivalence avec le médicament de référence. Un biosimilaire sera bioéquivalent s'il a les mêmes caractéristiques de vitesse, d'absorption, de biodisponibilité que le médicament de référence.

L'arrivée sur le marché des biosimilaires va ouvrir de nouveaux horizons. Plusieurs entreprises vont produire le même produit et ainsi offrir plus de choix au thérapeute. Les bénéfices espérés sont donc une baisse de prix, une quantité de médicaments disponibles plus importante et ainsi un plus grand nombre de patients soignés. Mais des problèmes techniques se posent encore, notamment au niveau de la production. En effet la production de ces médicaments est extrêmement coûteuse et est donc encore réservée à des entreprises pharmaceutiques qui disposent des équipements nécessaires et des moyens financiers suffisants.

1.2. Les entreprises de biotechnologie en France et dans le monde

Les entreprises de biotechnologie ont commencé à émerger dans les années 70, avec notamment la société Genetech qui a été fondée en 1978. L'âge d'or des entreprises de biotechnologies a été les années 80 avec l'évolution des techniques de recherches, de diagnostics et la découverte de l'ADN. Aujourd'hui réparties dans le monde entier, la concurrence avec les grandes entreprises pharmaceutiques est dure et la plupart des petites entreprises n'ont pas d'autre choix pour survivre financièrement que de revendre leurs produits ou leurs brevets aux grandes entreprises pharmaceutiques.

1.2.1 Les entreprises au niveau mondial [13]

En 2007, les entreprises de biotechnologie (pas uniquement dans le domaine de la santé, mais dans les biotechnologies au sens large) sont réparties dans le monde entier.

En effet sur un marché mondial qui représente 95,1 milliards de dollars US, les Etats-Unis détiennent 68 % des parts de marché contre 21% pour les pays de l'Europe, pour un nombre d'entreprises égal. On observe l'émergence des pays de la zone Asie-Pacifique qui détiennent 4% du chiffre d'affaire mondial car le marché potentiel est présent et les coûts de main d'œuvre et de production sont inférieurs à ceux des pays occidentaux.

En Europe, on dénombre en 2007, 1744 entreprises de biotechnologie avec 81947 employés. La différence du chiffre d'affaires par rapport au marché américain s'explique par la maturité et les financements dans le domaine de la Recherche et le Développement qui sont plus importants aux Etats-Unis.

Au sein même de l'Europe, c'est le Royaume Uni qui tire son épingle du jeu : 37% des investissements totaux européens sont destinés à des entreprises situées au Royaume Uni. On y recense 400 entreprises de biotechnologies œuvrant dans le domaine des sciences de la vie, avec 19 000 personnes qui y travaillent. En Allemagne ce sont 360 entreprises de

biotechnologie qui sont comptabilisées, avec 13 500 employés au total. La France clos le trio de tête avec 260 entreprises de biotechnologie et 4500 personnes [14].

Dans le domaine de la santé, le marché potentiel des nouveaux médicaments [15] (anticorps monoclonaux, protéines recombinantes...) représente entre 735 et 745 milliards de dollars US. La croissance des entreprises est estimée entre 5 et 6 % pour l'année 2008. Les grandes industries pharmaceutiques investissent donc beaucoup dans la Recherche et le Développement et rachètent de plus en plus des petites entreprises de biotechnologie (voir figure n°3), d'autant plus que de nombreux brevets de médicaments arrivent à terme de leur protection de 20 ans, les géants industriels essayent donc de renouveler leurs portefeuilles produits.

De part les avancées qu'il promet (médecine personnalisée notamment) et le marché financier attendu, le domaine de la santé est en pleine expansion. Parmi les 10 premières transactions mondiales réalisées, les laboratoires pharmaceutiques occupent les 5 premières places. On peut ainsi souligner le rachat de MedImmune par AstraZeneca pour un montant de 15,6 milliards de dollars US, ou l'entreprise Sereno rachetée par le groupe Merck KGaA pour 14,5 milliards de dollars US (voir Figure n°3).

Les alliances réalisées entre les groupes industriels et les entreprises de biotechnologie ou entre les entreprises de biotechnologie elles-mêmes sont des rachats ou des fusions. Dans le premier cas la société rachetée perd tout patrimoine pour faire partie intégrante de la société acheteuse. Dans le second cas, la fusion consiste en la mise en commun des patrimoines pour former une nouvelle entreprise. Les alliances peuvent être également des contrats de licence sur les brevets, des partenariats de co-développement, de co-production ou de commercialisation. Cela permet d'augmenter le potentiel des entreprises et de les voir cotées en bourses.

CLASSEMENT TOP 10 M&A 2006	ENTREPRISES (acquéreur / acquis)	LOCALISATION	VALEUR (US\$m)
1	Abbott / KOS	US - US	3700
2	Gilead Sciences / Myogen	US - US	2500
3	Lilly / ICOS	US - US	2100
4	Danaher / Sybron Dental	US - US	2000
5	Watson / Andrx	US - US	1900
6	Merck / Sima	US - US	1100
7	Genentech / Tanox	US - US	919
8	AstraZeneca / CAT	UE - UE	852
9	Stiefel Laboratories / Conectixs	US - US	640
10	Genzyme / AnorMED	US - US	584

Figure 3: Top 10 des fusions/ acquisitions dans le secteur des biotechnologies en 2006 (Ernest&Young 2007)

On constate que les acquisitions se font surtout entre des entreprises américaines. En 2006 il n'y a eu aucune fusion d'entreprises (entre entreprises de biotechnologies ou entre un grand laboratoire industriel et une entreprise de biotechnologie). L'accroissement de la taille de certaines entreprises de biotechnologie les met en concurrence avec les grandes industries pharmaceutiques pour le rachat des petites entreprises. Il s'agit d'une véritable course au rachat d'entreprises, les industries cherchant à racheter les sociétés cibles afin d'enrichir leur portefeuilles produits ou de se positionner sur un marché spécifique.

Spécialité	Investissements en 2007 (US \$)	Investissements en 2008 (US \$)	Croissance %
ADMET	2 808 540	4 522 360	61.02
Transplantation	57 884 799	91 426 600	57.95
Génomique fonctionnelle	49 027 015	58 000 000	18.30
Ophtalmologie	363 525 317	391 639 776	7.73
Anticorps	347 354 717	294 270 378	-15.28
Maladies autoimmunes	1 303 262 012	1 095 512 539	-15.94
Protéomique	68 780 404	54 618 200	-20.59
Pharmacogénétique	197 971 600	134 760 400	-31.93
Maladies inflammatoires	893 556 558	535 201 113	-40.10
Maladies infectieuses	2 513 738 549	1 397 661 247	-44.40
Cancérologie	4 394 702 031	2 427 632 064	-44.76
Drug delivery	885 530 598	416 773 350	-52.94
Génomique	713 126 876	327 399 474	-54.09
Orthopédie	382 509 500	155 291 540	-59.40
Pneumologie	850 044 700	303 999 716	-64.24
Chimie	197 117 900	67 335 000	-65.84
Bioinformatique	46 881 837	13 821 700	-70.52
Services	1 135 372 471	328 966 042	-71.03
Thérapies cellulaires et géniques	567 214 698	160 349 646	-71.73
Diagnostic	985 964 902	267 157 396	-72.90

Figure 4: Classement des 20 premières spécialités financées suivant la croissance des financements entre 2007 et 2008 dans le domaine des biotechnologies (BioCentury 24 juillet 2008)

En faisant la somme totale des investissements on obtient en 2007 un montant de plus de 16 milliards de dollars US et pour 2008 un montant de plus de 8 milliards de dollars US. On observait donc une diminution d'environ 50 % des investissements réalisées, ce qui correspond à la période de crise des « sub-primes » américaines, mais ce rapport ayant été publié au milieu de l'année 2008, il est difficile d'effectuer des comparaisons.

Les spécialités pour lesquelles les investissements restent les plus importants sont les maladies auto-immunes et les maladies infectieuses, en effet ces deux spécialités représentent le plus fort marché potentiel, avec des maladies telles que le VIH ou la sclérose en plaques qui touchent de plus en plus de patients.

La spécialité ADMET (Absorption – Distribution- Métabolisation- Elimination et Toxicité) a vu ses investissements doubler sur les deux années. Cette spécialité a pour objectif de mieux contrôler l'administration d'un médicament et de limiter les effets secondaires des traitements. La meilleure tolérance d'un traitement est un des objectifs principaux des grandes industries pharmaceutiques. Il s'agit donc d'améliorer les médicaments déjà sur le marché.

Inversement les domaines des thérapies cellulaires et les thérapies géniques ont vu leurs investissements fortement réduits, la raison est certainement que les entreprises travaillant sur ces spécialités sont des entreprises de biotechnologie et leur statut précaire les rend fragiles

face aux investisseurs. On peut supposer que les montants non investis dans la première moitié de l'année 2008 ont eu lieu dans la seconde moitié de l'année.

1.2.2 Les entreprises de biotechnologie en France [13]

Les entreprises de biotechnologie sont importantes par leur nombre en France, pays de la petite et moyenne entreprise historiquement et culturellement. Néanmoins les entreprises de biotechnologie en France ne sont pas suffisamment puissantes pour exercer une concurrence européenne ou mondiale, elles forment un tissu d'entreprises émergentes. Le problème actuel des entreprises de biotechnologie en France est la multiplicité des entreprises et donc l'éclatement des compétences (voir figure n°5). En 2007, on comptait un total de 155 médicaments issus des entreprises françaises de biotechnologie en phase de développement, dont 65 médicaments sont en phase de recherche clinique.

Les voies de recherche sont définies pour la plupart par des programmes cadres de recherche au niveau européen, qui seront appliqués au niveau français par l'Agence Nationale de la Recherche [14]. Ainsi sur des appels à projets, l'Agence Nationale de la Recherche a pu, en 2008, financer la recherche à hauteur de 955 millions d'euros. Les projets sont pour la plupart académiques ou industriels. Ces projets doivent être innovants, à fort potentiel de valorisation et déjà avancés d'un point de vue recherche.

Quand un chercheur, travaillant dans le domaine public, fait une découverte et qu'il décide de l'exploiter il existe alors deux méthodes de valorisation de son projet :

- La valorisation directe : c'est la vente des brevets (ou cession de licences) et donc une collaboration directe ou indirecte avec l'industrie pharmaceutique. L'entrepreneur devient alors dépendant d'une autre entreprise.
- La valorisation par création d'entreprises, le chercheur peut créer sa propre entreprise et rester indépendant.

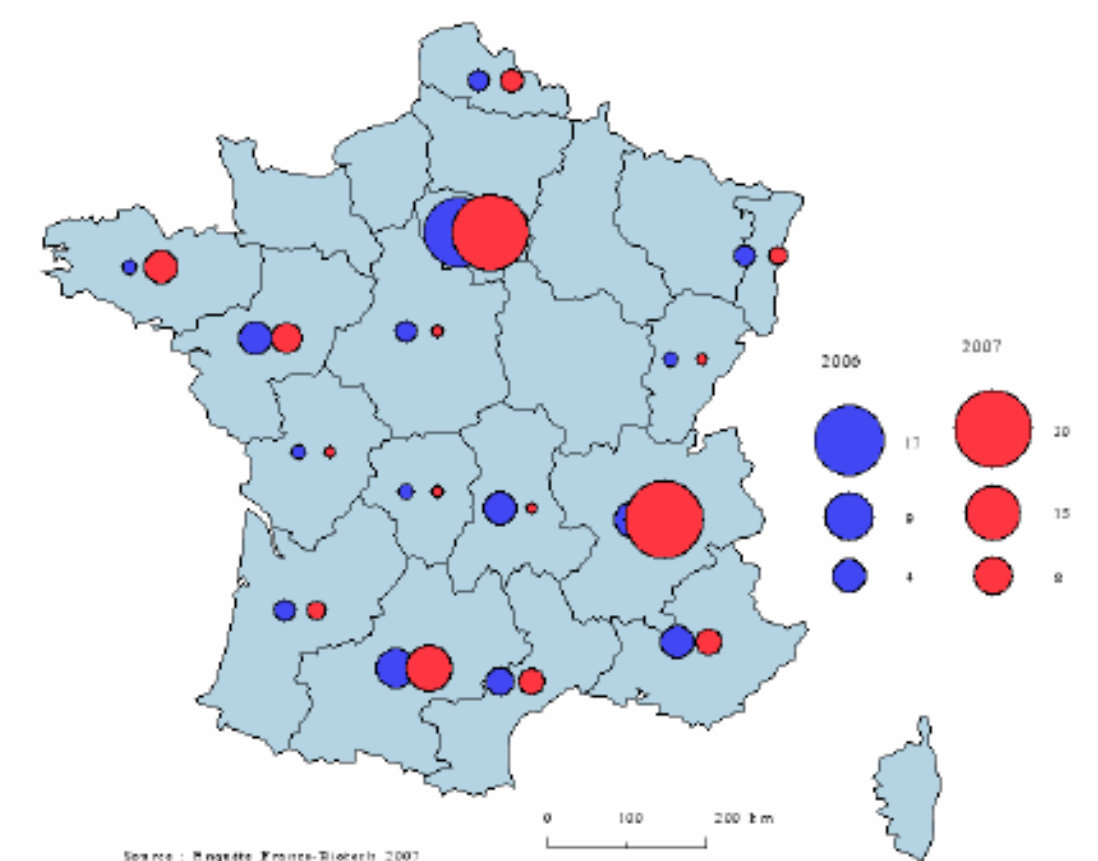


Figure 5 : Implantation géographique des entreprises de biotechnologie en France. France Biotech : Panorama 2007/2008 des biotechnologies de France Biotech ; février 2009

Il est à noter que plus de la moitié des entreprises travaillent sur au moins deux sites géographiques.

Les entreprises de biotechnologie sont regroupées pour la plupart dans des pôles de compétitivité ou des incubateurs :

➤ Les incubateurs d'entreprises :

Un incubateur d'entreprises va, comme son nom l'indique, aider des entrepreneurs à créer leur entreprise et leur apporter les expertises nécessaires à la maturation et au développement des projets industriels. La Loi Allègre relative à l'innovation et à la recherche du 12 juillet 1999 a mis en place la création de ces incubateurs. Ils regroupent des laboratoires de recherche, des universités et des entreprises de biotechnologie. A la différence des pôles de compétitivité, les incubateurs (ou bioparcs) accompagnent les chercheurs dans la création d'entreprises en leur proposant des locaux, du matériel, du personnel et des expertises notamment dans le domaine de la gestion d'entreprise. Un incubateur peut aussi être un Groupement d'Intérêt Public (GIE), intermédiaire entre la société et l'association et qui permet un regroupement de professionnels.

Exemple du Genopole® [15]: le Genopole® est un incubateur d'entreprises de biotechnologie situé dans le sud de la région parisienne, à Evry. Créé en 1998, il regroupe aujourd'hui 68 entreprises de biotechnologie. Juridiquement un incubateur est un groupement d'intérêt public mais de droit privé. L'incubateur trouve ses financements dans la Région d'Ile de France, le département de l'Essonne, les appels à projets du Ministère de la Recherche et les partenariats privés. Le développement du Genopole® est important et l'ambition de cet incubateur pour 2010 est de devenir le premier incubateur de France et le septième d'Europe. Pour cela les projets pour la période 2007-2010 sont la construction d'un Centre Hospitalier du Sud Francilien (CHSF), avec une capacité d'accueil de 1000 lits et d'un Centre de recherche clinique et translationnelle en collaboration directe avec les centres de recherche. Le second projet est la construction d'un site de bioproduction qui permettra de rendre indépendantes les entreprises de biotechnologies dont les produits sont en phase de production pour les essais cliniques ou pour la commercialisation. En effet aujourd'hui la production des médicaments de thérapie innovante s'effectue en sous-traitance sur les sites de production des grosses entreprises pharmaceutiques.

➤ Les pôles de compétitivité :

Un pôle de compétitivité [16] regroupe sur un territoire des entreprises de petite et de moyenne taille. Il s'agit d'une association à but non lucratif, régit par la loi de 1901. Les objectifs des pôles de compétitivité sont de promouvoir la recherche et d'assurer la représentation des entreprises au niveau national ou au niveau mondial, le suivi et la valorisation des projets.

Prenons l'exemple d'Atlantic biothérapies [17] qui regroupe sur la Région de Nantes et d'Angers 44 entreprises spécialisées dans les biotechnologies de santé. Le regroupement des entreprises à proximité des laboratoires institutionnels, des laboratoires de recherches universitaires et des hôpitaux permet une mutualisation des compétences. Les entreprises, ayant un âge moyen de trois ans, sont déjà pour la plupart rentables financièrement et indépendantes. Des projets de recherche et développement transversaux sont également mis en place, permettant d'assurer un projet global de recherche. Atlantic Biothérapies est un pôle de compétitivité qui aujourd'hui est visible au niveau mondial avec notamment des entreprises comme Vivalis, qui est une société qui dispose de licences sur des lignées cellulaires aviaires pour la production de vaccins viraux et de protéines recombinantes (un service de production à façon est aussi disponible) et Biomatlante, qui est une société qui développe et commercialise des céramiques osseuses destinées à des pathologies qui nécessitent des comblements osseux

.

➤ Classement des entreprises pharmaceutiques :

Source : Panorama 2006-2007 des entreprises de biotechnologies en France, publié par France Biotech en Septembre 2007 [18]

Chiffre d'affaires (m€)	2006	Rang
LFB	270	1
ETHYPHARM	118,6	2
CEREP	52,8	3
FLAMEL TECHNOLOGIES	19	4
GENFIT	11,4	5
NICOX	9,6	6
CAYLA INVIVOGEN	6,5	7
INNATE PHARMA	6,2	8
TRANSGENE	5,5	9
VIVALIS	4,8	10
ARGENE	3,9	11
HYBRIGENICS	3,7	12
DOSISOFT	2,6	13
TEXINFINE	2,5	14
GENOWAY	2,4	15

Figure 6 : Classement des entreprises par leur chiffre d'affaires

Dépenses R&D (m€)	2006	Rang
FLAMEL TECHNOLOGIES	38	1
NICOX	28,6	2
LFB	28	3
TRANSGENE	24,2	4
CEREP	12,8	5
INNATE PHARMA	12,6	6
GENFIT	12	7
EXONHIT THERAPEUTICS	6,6	8
CYTHERIS	5,3	9
CELLECTIS	5	10
ENDOTIS PHARMA	3,1	11
DIATOS	3,1	12
MUTABILIS	2,8	13
INTEGRAGEN	2,7	14
HYBRIGENICS	2,6	15

Figure 7 : Classement des entreprises en fonction de leurs investissements dans la R&D.

Nombre de produits en développement (phases II et III)	2006	Rang
FLAMEL TECHNOLOGIES	9	1
IDM	7	2
TRANSGENE	6	3
NICOX	5	4
NOVEXEL	4	5
BIOALLIANCE PHARMA	3	7
IMMUTEP	3	
NOVAGALI	3	
DIATOS	3	
CYTHERIS	3	
FAUST PHARMACEUTICALS	2	8
GENFIT	2	9
NEOVACS	2	13

Figure 8: Classement des entreprises en fonction du nombre de produits dans leurs portefeuilles en phase de recherche clinique.

Les entreprises de biotechnologies dégagant le plus de chiffre d'affaires sont des entreprises « anciens » et spécialisées dans le service : ainsi EthyPharm a été créée en 1977, c'est une société qui travaille en collaboration avec des grandes entreprises pharmaceutiques en développant des technologies de libération des médicaments. La société Cerep qui a été créée en 1989, est une société spécialisée dans le service sur la recherche et développement avec notamment des technologies mises au point pour la découverte de nouvelles molécules et des services de gestion des essais cliniques. Le LFB (Laboratoire de Fractionnement et de Biotechnologie) a été créé en 1994 et a un statut particulier, puisqu'il s'agit d'un laboratoire français d'Etat et le seul laboratoire habilité à pratiquer le fractionnement des protéines plasmatiques issues du plasma prélevé lors des dons de sang dans les Etablissements Français du Sang. Cela lui confère une place particulière et explique pourquoi le LFB est la première entreprise en France par chiffre d'affaires. Les premières entreprises par chiffres d'affaires sont toutes cotées en bourse, de plus leur orientation vers les services explique pourquoi on ne les retrouve pas pour la plupart dans les autres classements, selon les dépenses R&D et les produits en développement.

On retrouve notamment deux entreprises dans la tête des trois classements présentés ici : Flamel Technologies et Nicox. Flamel Technologies est une entreprise née en 1990 qui a développé une technologie dans la libération contrôlée des médicaments, elle a développé de nombreux produits dérivés de ces technologies et réalisé de nombreux partenariats avec les

grands laboratoires pharmaceutiques ce qui explique sa bonne place dans ce classement. Nicox est une société qui développe ses propres médicaments dans deux domaines principaux : l'inflammation et les maladies cardiométaboliques. Cette société est également cotée en bourse.

On constate donc que selon ce classement les entreprises de biotechnologies qui produisent des médicaments ne sont pas bien classées, surtout en terme de chiffre d'affaires. Les sociétés de services peuvent dégager un chiffre d'affaires plus importants et plus rapidement que les sociétés mettant en développement des médicaments. Néanmoins d'une façon logique, on retrouve peu les entreprises de services dans le classement des entreprises selon leurs produits en développement. On peut donc penser que les entreprises cherchant à développer des médicaments vont peu à peu rejoindre les entreprises de services dès que les médicaments seront sur le marché.

➤ Financement des entreprises :

Le financement de ces entreprises, qui sont très coûteuses de part l'utilisation de technologies innovantes et par le coût élevé des problématiques administratives (dépôt de brevets, essais cliniques, enregistrement du produit) est difficile. Aussi les entreprises trouvent leurs financements à la fois dans le domaine public et dans le domaine privé:

- Les capitaux risques :

Un capital risque est un fond d'investissement qui va apporter de l'argent dans le capital d'une société start-up ayant un fort potentiel de développement et en devient ainsi actionnaire. Le capital risqueur récupérera ses fonds investis en fonction du chiffre d'affaires de l'entreprise. Il intervient essentiellement dans les premiers stades de développement de l'entreprise.

Ce système finance aussi bien des entreprises qui ne se développeront jamais que des entreprises qui vont réaliser un fort retour sur investissement. Ce sont ces dernières qui permettent d'équilibrer les comptes.

Actuellement les sociétés qui investissent sont principalement des départements ou des filiales des principales banques (telles que la BNP Paribas, le Crédit Mutuel). Elles investissent dans trois domaines à forte valeur ajoutée : les technologies de l'information, les biotechnologies, et depuis peu de temps les technologies de développement durable. Ces sociétés visent à investir dans des sociétés qui offrent un fort potentiel de croissance, et vont les assister en leur apportant leur expertise pour leur permettre une croissance rapide et un retour sur investissement rapide.

- Les fonds d'amorçage:

Les fonds d'amorçage sont des investissements publics ou privés qui interviennent au tout départ de la création de l'entreprise, alors que celle-ci ne génère pas encore de chiffre d'affaire significatif.

Exemple du fond d'amorçage des hôpitaux de Paris [19]: L'AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris) propose des financements à hauteur de 100 000 euros pour des essais cliniques en phase I ou II pour des projets de biothérapie qui vont évoluer sur des essais cliniques à plus grande échelle.

- Les partenariats avec des industries pharmaceutiques :

Les entreprises pharmaceutiques peuvent décider d'investir dans les entreprises de biotechnologie afin d'enrichir leurs portefeuilles produits.

Elles interviennent surtout dans les dernières phases du projet de l'entreprise de biotechnologie. Ainsi elles rachètent les brevets ou acquièrent une licence sur les brevets au moment des phases I et II des essais cliniques. En effet si le médicament arrive à ce stade c'est que le projet est bien avancé et l'entreprise pharmaceutique prend moins de risques en investissant dans le projet.

Au niveau européen, un plan Initiative Médicaments Innovants (IMI) [20] a été mis en place pour permettre des partenariats publics-privés. D'ici 2013 ce sont 2 milliards d'euros qui seront investis dans la recherche (pour la moitié le budget est apporté par la Commission européenne et pour l'autre moitié par les entreprises partenaires). Il s'agit d'un projet immense qui a pour but de mutualiser les compétences européennes afin de faire de l'Europe un concurrent des Etats Unis au niveau de la recherche biomédicale.

En mai 2009 15 projets de recherche ont été sélectionnés pour un investissement total de 246 millions d'euros, financés à hauteur de 110 millions d'euros par la Commission européenne et 136 millions d'euros par les industries pharmaceutiques partenaires. Les projets sélectionnés portent sur des domaines comme le diabète, la douleur, les désordres psychiatriques ou les désordres neurologiques. Un second appel à projet aura lieu dans le courant de l'automne 2009 avec des propositions de projets dans les domaines de la cancérologie, des maladies métaboliques ou des maladies inflammatoires chroniques.

- La cotation en bourse

Certaines plateformes de transactions boursières sont spécialisées dans les petites et moyennes entreprises, notamment la plateforme Alternext. La plate forme Alternext appartient au groupe mondial de places boursières NYSE Euronext, et est destinée aux petites et moyennes entreprises par des conditions d'admission et des règles de négociations simplifiées. Pour pouvoir lever des fonds boursiers sur la plateforme Alternext, une société doit pouvoir justifier une capitalisation flottante de 2,5 millions d'euros (ce qui correspond à la part des actions susceptibles d'être échangée en bourse, on ne prend pas en compte la part fixe du capital que peut détenir l'Etat ou les actionnaires), et une existence de plus de deux ans.

Dans la pratique, en 2007 [18] 13 entreprises françaises de biotechnologie sont cotées en bourse. Le marché boursier a un rôle très important pour les entreprises car il permet aux investisseurs qui interviennent au début de la création de l'entreprise, de récupérer leurs capitaux investis afin de les réinvestir dans d'autres entreprises.

Conclusion :

Les entreprises de biotechnologies ont de l'ambition et de l'avenir si leur projet présente un fort potentiel et une forte valeur ajoutée. Le gouvernement français l'a bien compris et a mis en place des dispositions pour favoriser la création d'entreprise : un statut particulier (Jeune Entreprise Innovante, statut créé en 2004 par la Loi des Finances) qui accorde des exonérations d'impôts pendant les huit premières années de la vie de l'entreprise et des Crédits d'Impôts Recherche (CIR créé en 1983 puis révisé en 2004 et 2006) qui permettent des exonérations d'impôts sur les dépenses engagées en Recherche et Développement. L'objectif à terme du gouvernement est de permettre la croissance et la maturation des entreprises françaises de biotechnologie afin de développer la compétitivité des entreprises françaises au niveau européen et au niveau mondial.

2. Réglementation avant la Mise sur le marché

2.1. Encadrement réglementaire de la recherche et problèmes éthiques

2.1.1 La recherche sur les embryons et les CSE en France

Le principe posé par la réglementation française est l'interdiction de toute recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires. Ce principe a été réaffirmé dans la loi de 2004 relative à la bioéthique [21]. Néanmoins, après constatation dans les pays étrangers que les travaux réalisés sur les cellules souches embryonnaires ouvrent un intérêt thérapeutique, il existe une dérogation d'une durée de 5 ans (arrivant donc à échéance dans le courant de l'année 2009) pour la recherche sur des cellules souches embryonnaires humaines ayant pour but une indication thérapeutique.

Plus particulièrement, tout projet de recherche sur les embryons ou les cellules souches embryonnaires doit être approuvé par l'Agence de la Biomédecine (créée par l'application de la loi de 2004). C'est l'autorité française de référence dans les domaines du prélèvement et de la greffe, de la procréation médicalement assistée, de l'embryologie et de la génétique humaine.

Elle approuve notamment un projet de recherche sous plusieurs conditions définies par la loi relative à la bioéthique de 2004 :

- Les recherches entreprises doivent être susceptibles d'apporter un progrès thérapeutique, notamment dans les affections sur les embryons ou les cellules embryonnaires.
- Les recherches ne doivent pas pouvoir être réalisées par des méthodes alternatives d'efficacité comparable dans l'état actuel des connaissances scientifiques.

- Les recherches doivent être réalisées sur des embryons surnuméraires, conçus dans le cadre d'une aide médicale à la procréation et ne faisant plus l'objet d'un projet parental. Le consentement des parents est donné deux fois, à trois mois d'intervalle comme délai de réflexion. Les embryons issus des projets de recherche ne peuvent plus être transférés à des fins de gestation.

En juillet 2008 l'Agence de la Biomédecine a reçu 106 demandes d'autorisation pour des projets de recherche portant sur des embryons ou sur des cellules embryonnaires :

- 18 autorisations de conservations d'embryons ou de cellules embryonnaires
- 26 autorisations d'importations
- 52 autorisations de recherches
- 8 demandes ont été refusées

Comme les protocoles de recherches, les protocoles d'études sur des embryons ou des cellules embryonnaires sont soumis à autorisation par l'Agence de la Biomédecine selon plusieurs conditions : Ces études ne doivent pas porter atteinte au patrimoine génétique de l'embryon et ne doivent pas être susceptibles d'altérer les capacités de développement potentiel de l'embryon, dans l'hypothèse où cet embryon serait réimplanté dans un utérus afin de conduire à une naissance.

Aujourd'hui les discussions sur la levée de l'interdiction des recherches sont toujours d'actualité.

L'Agence de la Biomédecine tient deux registres de données : un registre sur les embryons utilisés à des fins de recherche et un registre sur les lignées des cellules souches embryonnaires dérivées.

Concernant les opérations d'importation et d'exportation des cellules souches embryonnaires et des embryons, elles sont soumises à autorisation de l'AFSSAPS. Un dossier doit être rempli et de nombreux renseignements doivent être donnés pour assurer la traçabilité des produits. Ainsi le type de cellule ou de produit concerné doit être spécifié précisément, ainsi que leur origine (autologue, allénique, ou xénogénique). Il est également renseigné

l'organisme fournisseur ou destinataire. Cet organisme est obligatoirement certifié par les autorités nationales. Les conditions d'ouverture des organismes et des autorisations d'utilisation portant sur les tissus, les préparations de thérapie cellulaire et génique et de thérapie cellulaire xénogénique sont définies par le Décret n°2008-968 du 16 septembre 2008 [22].

2.1.2 La recherche ailleurs qu'en France sur les embryons et les CSE

Il existe différents niveaux d'autorisations de recherches selon les pays concernés [23]. On peut ainsi distinguer quatre niveaux de réglementation : les régimes permissifs, permissifs avec restriction, restrictifs et interdiction (voir figure n°9).

Il est seulement admis depuis la Convention d'Oviedo en 1997 (Convention d'Oviedo pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine) de manière universelle que le clonage reproductif est interdit et qu'il ne peut y avoir de modifications sur le génome humain si cela induit une modification génétique de la descendance.

Il est à noter que les différences des législations sur les recherches sur les embryons dépendent souvent du statut accordé à l'embryon. Ainsi les pays qui différencient le statut d'embryon préimplantatoire (généralement fixé à 14 jours après la fusion des gamètes) et l'embryon plus avancé (jusqu'au stade du fœtus) seront plus souples avec les autorisations de recherches que les pays ne faisant pas de distinction entre les différents stades de l'embryon.

- Pays qui ont un régime permissif :

Le Royaume Uni est le principal pays concerné par ce régime, suivi de la Belgique, l'Espagne et la Suède.

Ces pays autorisent la majorité des techniques concernant la recherche sur l'embryon, c'est-à-dire les recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires (CSE), la dérivation de nouvelles lignées de CSE, la création d'embryons pour la recherche et le transfert nucléaire.

Le Royaume Uni a été le premier pays à encourager la recherche sur les embryons et les CSE en signant en 1990 le Human Fertilization and Embryology Act et en créant une autorité compétente, la Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA). Ce cadre réglementaire a évolué depuis et en 2007 la HFEA a lancé une grande campagne pour le don d'ovocytes en vue de la création d'embryons pour la création de lignées cellulaires.

S'alignant sur le Royaume Uni, la Suède a posé les bases de la législation sur la recherche sur l'embryon dès 1991. En revanche les autres pays européens inclus dans le régime permissif, c'est-à-dire la Belgique et l'Espagne, ont attendu 2003 pour autoriser les recherches sur les embryons, avant le 14ème jour de leur développement. L'Espagne interdit néanmoins la création d'embryons.

Hors de l'Europe, on note surtout que c'est l'Asie qui présente une législation permissive pour les recherches sur les embryons et les CSE. Les pays concernés sont la Chine, Singapour et le Japon, allant dans le sens de la politique actuelle volontariste de recherche et de développement scientifique.

- Pays qui ont un régime permissif avec des restrictions :

Par rapport aux pays ayant un régime permissif, ces pays autorisent les recherches sur l'embryon et les lignées de CSE, ainsi que la dérivation de lignées cellulaires à partir d'embryons surnuméraires. Néanmoins la création d'embryons et la technique de transfert nucléaire sont interdites.

Ce régime est appliqué par la plupart des pays européens. Pour obtenir des fonds de recherches, les organismes concernés doivent passer devant un Conseil de programme européen qui accordera ou non des financements pour ces recherches.

En dehors de l'Europe, c'est au Canada que l'on retrouve également ce type de législation. En Australie, au Brésil et en Inde c'est également ce type de législation qui s'applique.

- Pays avec un régime restrictif :

Dans ces pays, les législations interdisent la recherche sur les embryons, et par conséquent sur les lignées cellulaires dérivées. Les recherches sont autorisées uniquement pour les lignées cellulaires importées.

L'Allemagne est le premier pays à avoir instauré ce type de restriction, dès 1990, en interdisant toute création et toute utilisation d'embryons à des fins autres que procréatives. Depuis la loi du 28 juin 2002, les recherches sur les lignées cellulaires importées sont autorisées sous la condition que ces lignées aient été dérivées avant le 1er février 2002.

En Europe, la Hongrie et l'Italie ont suivies la législation allemande en interdisant toute recherche sur l'embryon sauf, pour l'Italie, s'il y a un bénéfice thérapeutique direct pour l'embryon.

Aux Etats-Unis, jusqu'au mois de mars 2009, il existait deux cas de figures selon le mode de financement de la recherche : si les fonds de la recherche n'étaient pas fédéraux (par exemple des fonds de recherche privés) la recherche et le clonage de cellules souches humaines étaient autorisés. En revanche si les fonds de recherche étaient fédéraux, seule la recherche sur les cellules souches listées par le NIH (National Institut of Health) était autorisée. Certains états comme la Californie ont choisi une législation libérale, soutenue par la population et la recherche y est autorisée et financée par les fonds fédéraux. Ce mode de financement a été imposé par le président Bush lors de son entrée aux fonctions de président en 2001.

Le 09 mars 2009, Barack Obama a autorisé de nouveau le financement public pour la recherche sur les cellules souches embryonnaires et des lignées dérivées nouvellement créées. Des fonds de financement seront attribués sur des projets choisis par l'Etat.

- Pays avec un régime d'interdiction

Dans ces pays, le régime législatif est strict et sous le principe de l'interdiction pour les recherches à la fois sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires.

Les pays qui ont adopté ce régime sont notamment la Pologne, l'Irlande, la Slovaquie, de nombreux pays d'Asie (Vietnam, Taiwan...) ainsi que la majorité des pays d'Amérique du Sud.

Recherche sur des lignées de cellules souches humaines créées à partir d'embryons surnuméraires issus de la fécondation in vitro		
<i>Recherche autorisée</i> <i>Clonage autorisé</i>	<i>Recherche autorisée</i> <i>Clonage interdit*</i>	<i>Recherche limitée</i>
Etats-Unis (avec fonds non fédéraux) Chine Inde Israël Singapour Corée du Sud Royaume-Uni	Australie Brésil Canada France (dispositif dérogatoire) Japon Suisse Taïwan	Etats-Unis (avec fonds fédéraux)** Allemagne (seulement sur les cellules souches embryonnaires importées, dispositif dérogatoire)

* Les dispositions législatives sont plus ou moins restrictives selon les pays.

** Des recherches sont néanmoins possibles sur des lignées de cellules souches dérivées avant août 2001.

Figure 9 : Etat des lieux des législations dans le monde sur la recherche sur les cellules souches humaines (Agence de la Biomédecine, 2005)

2.1.3 Avis du Comité National d’Ethique [24]

Le Comité Consultatif National d’Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé a publié un avis (avis n°93) sur « La commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires ».

Le Comité National d’Ethique pose d’abord le problème de la commercialisation des éléments du corps humain. En effet, le corps humain est indivisible (article 16-1 du Code Civil : « le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l’objet d’un droit patrimonial »), il n’est donc pas possible de commercialiser une partie du corps humain, comme l’ont rappelé plusieurs jurisprudences (notamment la réglementation actuelle sur la maternité de substitution, les femmes « louent » une partie de leur organisme, ce qui est aujourd’hui interdit en France).

Néanmoins, une constatation est faite: de nombreux produits issus du corps humains sont commercialisés. On peut penser notamment aux produits sanguins qui sont facturés par l’Etablissement Français du Sang aux hôpitaux ou lors d’une insémination médicale en vue de procréation, les paillettes de sperme valant environ 50 euros chacune.

Le fait de payer pour l’obtention de ces produits, ainsi que des produits issus du corps humains en vue de recherche ou de traitement, les cellules souches humaines par exemple, s’explique par les nombreuses opérations effectuées sur ces produits. Le coût des opérations de prélèvement, de conditionnement et de transformation, notamment sur les lignées cellulaires, expliquent les tarifs très élevés des thérapies cellulaires ou tissulaires.

La non-commercialisation de ces produits s’applique donc uniquement au recueil des produits issus du corps humain. Il est interdit de rémunérer un donneur, quel que soit son don (don d’organe, don d’embryons, don de sang, don de cellules souches embryonnaires ou adultes). Il faut préciser qu’en Europe plusieurs pays, notamment l’Autriche, rémunèrent les dons de sang. D’autres pays, comme l’Allemagne et le Royaume-Uni offrent une indemnisation aux donneurs de sang. Un débat a lieu en France actuellement sur la rémunération des dons à l’occasion de la révision de la loi de Bioéthique [21].

2.2. Brevetabilité des Médicaments Innovants

La propriété intellectuelle est protégée par un brevet. Le brevet est un droit exclusif qui permet sur un temps donné et un territoire défini, la jouissance exclusive d'une invention par son titulaire.

L'objectif d'un brevet est double:

- Encourager la mise sur le marché de nouvelles inventions, en assurant un contexte de non-concurrence.
- Faciliter la diffusion des techniques et des sciences, par le rendu public de l'invention.

Un brevet est délivré sous conditions de trois critères réunis:

- La nouveauté: une invention doit être nouvelle. La nouveauté est définie différemment selon l'organisme enregistreur du brevet, néanmoins il faut retenir qu'aucune diffusion au public ne doit avoir été réalisée avant le dépôt de la demande d'un brevet, sous risque de voir la demande annulée. La nouveauté est également définie par le fait que l'invention ne doit pas être comprise dans l'état actuel de la technique.
- L'invention: l'invention doit être technique. La définition de l'invention varie également selon le lieu du dépôt de la demande du brevet. Ainsi en Europe, il est impossible de breveter une méthode chirurgicale ou une méthode de calcul. De même ne sont pas brevetables les races animales ou végétales. A l'inverse aux Etats-Unis, il est possible de breveter une méthode (par exemple une méthode de calcul dans le milieu de la finance).
- L'application industrielle: l'objectif de l'invention doit être une application industrielle, suivie d'une commercialisation probable.

Les inventions biotechnologiques destinées à entrer dans la composition des médicaments innovants peuvent être brevetées. Mais, de part leur composition (cellules ou tissus humains, cellules souches, cellules animales) des restrictions de brevetabilités sont imposées. Les différences entre les pays (notamment l'Europe et les Etats-Unis) sont marquées par les différences de politique dans le domaine de la recherche actuelle. L'émergence de certains pays, tels que la Chine ou Singapour, ayant une politique très libérale sur la recherche biomédicale augmente également les différences de propriété intellectuelle. Aujourd'hui il n'est pas prévu d'harmonisation internationale sur cette problématique.

D'un point de vue qualitatif [25], les statistiques montrent que dans le domaine des biotechnologies (dont le domaine de la santé représente environ la moitié des entreprises au niveau européen [26]), l'Europe (27 états membres) a déposé 2 576 demandes de brevets auprès de l'Office Européen des Brevets en 2003. Comparativement les Etats-Unis ont déposés 3 331 demandes de brevets auprès de l'USPTO (United States Patent Trademark Office) et le Japon a déposé 1 035 demandes de brevets, dans le domaine des biotechnologies.

Au sein de l'Europe des 27, c'est l'Allemagne qui arrive en tête avec 901 demandes de brevets, suivie par l'Angleterre avec 416 demandes de brevets. La France se place en troisième position avec un recensement de 370 demandes de brevets pour des produits issus des biotechnologies.

2.2.1 Les brevets des Médicaments Innovants en Europe

Le Brevet Européen existe depuis la Convention sur le brevet européen qui date du 5 octobre 1973. La couverture du brevet européen regroupe 35 Etats membres [27], et environ 50 Etats se sont alignés sur ce modèle de brevet.

La question de la protection juridique des médicaments innovants est définie par la directive européenne 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques [28]. La transposition dans chaque Etat membre fut longue à mettre en place, les questions éthiques nationales freinent de nombreux pays à appliquer la directive en droit national, le dernier pays européen à mettre en œuvre cette directive a été la Bulgarie [29] en novembre 2006.

La directive reprend les principes de la Convention Européenne des Brevets (CBE) et indique notamment que ni un gène, ou partie d'un gène, ni le génome humain ne peut être breveté, en effet il ne s'agit pas d'une invention mais d'une découverte.

Paradoxalement, la directive indique qu'un élément isolé du corps humain ou produit par un procédé technique, et qui est susceptible d'application industrielle, n'est pas exclu de la brevetabilité, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel. La nuance réside dans le fait qu'ici il s'agit de l'isolement d'un gène dans le cadre d'une utilisation spécifique potentielle avec une adaptation industrielle.

En effet, on ne peut pas breveter un gène mais on peut breveter l'utilisation thérapeutique de ce gène. Une application industrielle peut être par exemple un système de dépistage pour le diagnostic de maladies génétiques. Cela peut également s'appliquer aux autres protéines disponibles, tels que les vecteurs d'expression ou les protéines promotrices.

Il est stipulé qu'une invention n'est pas brevetable si elle est contraire aux bonnes mœurs ou à l'ordre public. Par conséquent, il est actuellement impossible de breveter en Europe:

- Un procédé qui porterait atteinte à la dignité humaine (exemple de la création d'être hybride, c'est-à-dire un produit mélange d'éléments provenant d'un organisme humain et d'éléments provenant d'un organisme animal ou végétal).
- Une intervention génique germinale sur l'homme (en effet cette intervention pourrait avoir des conséquences sur la descendance de l'individu).
- Le clonage humain.
- L'utilisation d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales.
- Un procédé de modification génétique sur l'animal si cela entraîne des souffrances.

Cette directive ne se substitue pas aux réglementations nationales des Etats membres. Le droit des brevets national reste la référence pour les conditions de brevetabilité.

➤ Exemple du Brevet d'Edimbourg [29]:

Ce brevet, dont le titulaire est l'Université d'Edimbourg, a été déposé sous le titre « Isolation, sélection et propagation des cellules souches provenant des animaux transgéniques » à l'Office Européen des Brevets en 1999. La revendication portait sur une modification génétique de cellules souches animales afin de permettre la séparation de cellules différenciées indésirables. La modification génétique effectuée permet de mettre en avant la croissance plus lente des cellules souches et d'éliminer ainsi facilement les cellules non souhaitées dans la culture cellulaire.

La polémique est venue du fait que la revendication du brevet portait sur des cellules animales sans précision si ces cellules étaient issues d'un organisme humain ou non. Des opposants ont commencé à se manifester dès l'année suivante de la délivrance du brevet, mettant en avant des problèmes éthiques qui peuvent se manifester avec ce brevet et l'élargissement potentiel des revendications à des cellules souches humaines.

L'Université d'Edimbourg a donc été obligée de limiter son brevet en reformulant les revendications aux seules cellules animales et non issues d'un organisme humain.

Cet exemple illustre bien le fait que chaque terme d'un brevet doit être spécifié, et que dès que les revendications font appel à des cellules, ou tout autre partie d'un organisme, les oppositions sont nombreuses. Les oppositions sont le plus souvent de l'ordre éthique, et la procédure standard d'opposition est mise en œuvre pour 6% des brevets délivrés chaque année par l'Office Européen des Brevets.

➤ Les différences entre les pays européens:

Les différences intraeuropéennes viennent surtout du fait que les réglementations sur la recherche biomédicale diffèrent d'un pays à l'autre.

Ainsi, l'Office Britannique des Brevets [30] accepte les brevets portant sur des cellules souches embryonnaires humaines. En effet, au Royaume-Uni les recherches portant sur les CSE humaines ainsi que le clonage humain est autorisé.

Une notice a été publiée par l'Office Britannique des Brevets relative à la question de la brevetabilité des cellules souches embryonnaires humaines. Cette notice contraste avec la directive européenne de 1998.

En effet, au Royaume Uni il est possible de breveter certains types de cellules souches embryonnaires humaines :

- Les cellules souches embryonnaires humaines totipotentes (c'est-à-dire des cellules capables de se différencier en n'importe quel type de cellule) ne peuvent pas être brevetées car elles peuvent potentiellement se multiplier en cellules différenciées du corps humain. Or le corps humain ou une de ses parties sont interdits à l'obtention d'un brevet.
- Les cellules souches embryonnaires humaines pluripotentes (c'est-à-dire des cellules capables de se différencier en un type cellulaire particulier) peuvent faire l'objet d'un brevet.

Par ailleurs, l'Office Britannique des Brevets ne s'oppose pas à la commercialisation des inventions provenant de cellules souches embryonnaires humaines, estimant qu'elles ne sont pas contraires à l'ordre public ou à la morale.

En France, la législation sur les brevets pour la protection des inventions biotechnologies est issue de la réglementation européenne avec la directive 98/44/CE. Cette directive a été transposée en deux temps : la transposition a eu lieu par la loi de la Bioéthique n°2004-800 du 06 août 2004 et par la loi n° 2004-1338 du 08 décembre 2004 relative à la protection des inventions biotechnologiques.

Le législateur français a quasiment repris à l'identique les articles de la directive européenne pour les transposer en droit français. Ainsi la réglementation française sur la protection juridique des inventions biotechnologiques est la même que la réglementation européenne.

2.2.2 Les brevets en dehors de l'Europe

Aux Etats-Unis les brevets portant sur le vivant sont apparus dans les années 1930 avec le Plant Patent Act. Puis en 1980, une nouvelle jurisprudence permet la brevetabilité du vivant. Ainsi une entreprise a obtenu un brevet sur une bactérie génétiquement modifiée, *Escherichia Coli*. Peu de temps après Chakrabarty [31] a obtenu un brevet pour une bactérie de la famille des *Pseudomonas* capable de dégrader le pétrole.

L'énorme différence entre les réglementations européennes et américaines se situe sur la notion de découverte. En effet, aux Etats Unis une découverte est brevetable au même titre qu'une invention. Seule son application industrielle doit être prouvée.

La problématique a été montrée au grand jour au moment du Projet Génome Humain, initié en 1989 avec pour objectif de séquencer tous les gènes du génome humain. De nombreuses conventions du G8 (réunissant les 8 plus grandes puissances économiques mondiales) ont tenté d'harmoniser les brevets mondiaux.

En effet est-il possible de breveter le gène en entier? Il a été admis que seules les protéines qui sont considérées comme des produits du gène, et donc utilisables potentiellement industriellement sont tout à fait brevetables. Devant les multitudes de possibilités d'application avec la découverte des gènes (dans le domaine de dépistage notamment) les enjeux financiers sont immenses.

Exemple de la société Myriad Genetics : Cette société américaine a développé un test de dépistage d'oncogénétique pour détecter si une femme est porteuse de mutations sur les gènes BRCA1 ou BRCA2. Les femmes qui présentent des mutations sur un de ces gènes, ou sur les deux ont un risque accru de développer un cancer du sein ou un cancer des ovaires. La société Myriad Genetics détient les droits de propriété industrielle sur le gène BRCA1, ce qui lui confère un monopole sur toute utilisation de ce gène. Un tiers, pour des travaux de recherches ou pour des applications industrielles ne peut pas utiliser ces séquences, sans payer une redevance à Myriad Genetics. Les entreprises européennes ont posé un recours devant l'Office Européen des Brevets, qui a statué sur la modification du brevet en Europe. La société Myriad Genetics ne possède donc plus le monopole sur ce gène en Europe, certaines mutations du gène sont accessibles à n'importe quelle entreprise ou laboratoire de recherche

souhaitant les exploiter pour une application de recherche ou pour une application industrielle. Néanmoins le problème est complexe car aujourd'hui c'est l'Université de l'Utah qui est propriétaire des brevets de la société Myriad Genetics, cette dernière possède une licence exclusive d'exploitation. Devant l'absence de l'annulation totale du brevet, et avec des oppositions européennes qui durent depuis 2001, le problème reste encore présent et les recours juridiques ne sont pas terminés.

2.3. Les essais cliniques

2.3.1 La réglementation des essais cliniques

La réglementation des essais cliniques en Europe est nationale. Chaque Etat fixe ses propres règles concernant l'organisation et l'encadrement des essais cliniques. Une tentative d'harmonisation européenne est en cours, et une directive européenne a été votée en 2001 mais l'application en lois nationales est difficile en raison des problèmes éthiques posés.

En France, l'encadrement des essais cliniques a été la première en Europe. Les essais cliniques sur les médicaments suivent la législation française de la Loi Huriet-Sérusclat, mise en place sur le territoire français en 1988, qui a été revue en 2001 avec l'introduction de la directive européenne transposée en droit français (directive 2001/20/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain). La directive européenne a été transposée en France par la loi de Bioéthique de 2004 et complétée par un décret d'application concernant les recherches biomédicales parut le 26 avril 2006 [32] (Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales).

La Loi Huriet-Sérusclat [33] a mis en place les piliers de la recherche biomédicale chez l'homme. Ces principes ont été repris par les différentes législations ultérieures en France et ailleurs :

- La recherche doit se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré-clinique suffisante. L'expérimentation pré clinique se fait principalement sur deux types d'animaux, une race de rongeur et une race de non rongeur.
- La recherche doit viser à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition. Pour évaluer les conséquences sur la personne on fait appel à la notion de risques.

Le critère principal de l'évaluation de la recherche est la balance bénéfice/risque pour la personne qui se prête à la recherche.

La loi de 2004 relative à la bioéthique et le décret d'application concernant les recherches biomédicales de 2006 renforce le principe de protection du volontaire qui se livre à des recherches biomédicales [34]. Il y a une obligation de réaliser un protocole écrit préalablement à la mise en place de la recherche biomédicale afin de permettre son évaluation par un organisme compétent et indépendant (le CPP : Comité de Protection des Personne) et par le Ministre de la Santé ou l'AFSSAPS. Le consentement du patient est également renforcé avec le développement d'une meilleure information communiquée au volontaire qui se prête aux essais cliniques.

Les essais cliniques permettent de mettre en évidence l'innocuité et l'efficacité d'un traitement ou d'une méthode diagnostique.

Les essais cliniques se divisent en quatre phases :

- Phase 1 : ce sont les essais chez le volontaire sain. Ils permettent de déterminer les doses de tolérance dans l'organisme et de visualiser l'activité pharmacologique.
- Phase II : ces essais sont réalisés sur un petit nombre de volontaires malades. Ils permettent de déterminer les doses optimales de traitement pour le moins d'effets indésirables.
- Phase III : ces essais sont dits de cohorte car ils englobent un grand nombre de volontaires malades. Ce sont les essais qui ont lieu juste avant la mise sur le marché, ils sont réalisés au maximum dans les conditions usuelles d'administration. Ils vont notamment permettre de mettre en évidence les interactions médicamenteuses et les effets indésirables les plus fréquents.
- Phase IV : ces essais sont réalisés après la mise sur le marché du médicament. Ils permettent sur la durée de mettre en évidence des effets indésirables non détectés au moment des phases précédentes.

Les essais cliniques peuvent se dérouler selon plusieurs méthodes afin d'éviter les biais lors des résultats. Ainsi l'essai peut se faire en comparaison avec un traitement ou une méthode de référence, afin d'évaluer l'amélioration du service rendu. En absence de référence, l'essai d'un traitement peut se faire en comparaison avec un placebo (c'est-à-dire une substance supposée neutre, non pharmacologiquement active).

Quand le patient ne sait pas ce qu'il reçoit (traitement à l'essai ou placebo) on parle d'étude en simple aveugle. Quand l'expérimentateur ne connaît pas non plus le traitement administré au patient, on parle alors d'étude en double aveugle.

2.3.2 Particularité des essais cliniques pour les médicaments de thérapie innovante :

Les médicaments de thérapie innovante sont destinés à un petit nombre de patients.

Les particularités sur l'encadrement des essais cliniques sur les médicaments de thérapie innovante, notamment les médicaments de thérapie cellulaire et les médicaments de thérapie génique qui sont les médicaments les plus décrits aujourd'hui, viennent de plusieurs éléments.

Tout d'abord les médicaments de thérapie innovante sont jeunes. Il y a donc peu de recul sur les risques et les bénéfices apportés à long terme par ces médicaments. Il y a très peu de médicaments innovants sur le marché, et donc autant qui seraient en phase IV de développement.

Cette absence de recul entraîne une prise de risque de la part des autorités compétentes, qui vont donc évaluer les protocoles de recherche biomédicale de façon très détaillée afin de limiter les risques encourus par les patients lors de leur participation aux recherches.

Par définition les médicaments de thérapie innovante sont issus d'une recherche récente et avec un haut degré d'excellence, il n'y a pas de comparaison possible avec des médicaments qui pourraient servir de référence lors des essais cliniques. Les essais cliniques dits versus placebo ne sont pas utilisés non plus.

Les essais cliniques pour les études cliniques des médicaments de thérapie innovante sont débutés pour la plupart en phase II, c'est-à-dire sur un petit nombre de personnes atteintes de la maladie. Les essais cliniques de phase I, sur des volontaires sains ne sont quasiment pas réalisés à cause des coûts des médicaments, des difficultés de recrutement des patients et des risques potentiels chez le patient.

Le recrutement des volontaires est difficile et exige des conditions de sélection drastiques. Pour cela, les essais cliniques concernés sont réalisés dans un petit nombre de centres qui répondent aux exigences requises par les autorités nationales [32]. Un pharmacien doit notamment être présent pour réaliser les opérations nécessaires au bon suivi de l'essai clinique et il doit y avoir également tous les moyens matériels et techniques pour assurer la sécurité des personnes. L'autorisation d'ouverture du centre de recherches biomédicales est accordée par le préfet de la région concernée.

Pour cette raison, les autorités compétentes exigent un niveau très élevé de sécurité lors de la rédaction du protocole de l'essai clinique.

En France, pour mettre en place des essais cliniques seule l'AFSSAPS a autorité compétente. Celle-ci est saisie par le promoteur, qui est le plus souvent un industriel ou un établissement de recherche publique (les hôpitaux sont très présents pour la recherche clinique, de part la proximité avec les patients et le rôle défini de l'hôpital de réaliser des projets de recherche). Le dossier de demande d'essai clinique passe tout d'abord devant le CPP (Comité de Protection des Personnes) qui émet un avis sur l'organisation de l'essai clinique. Le CPP est composé de personnalités exerçant dans le domaine de l'éthique, notamment des médecins, des pharmaciens, des représentants du comité national d'éthique, des représentants des différentes religions... Il ne s'agit que d'un avis mais l'AFSSAPS en tient compte pour donner ou non son accord pour l'essai clinique.

2.3.3 Etat des lieux des essais cliniques en cours en France pour les médicaments de thérapie innovantes [35]:

Au total en 2007, 1000 demandes d'autorisations de demande d'essais cliniques ont été envoyées à l'AFSSAPS.

- la thérapie cellulaire:

Concernant les préparations de thérapie cellulaire, les essais cliniques nécessitent une demande d'autorisation spécifique. Ici nous nous intéresserons uniquement aux médicaments issus de la thérapie cellulaire, qui entrent dans le cadre de la législation issue de la directive 2001/20/CE.

Il y a eu en 2007 19 demandes d'autorisation d'essais cliniques, et sur l'ensemble des demandes traitées il y a eu 12 autorisations d'essais cliniques octroyées et 2 refus. Sur les 19 demandes, 18 concernent des phases I/II et seulement une demande concerne un essai clinique en phase III.

Les domaines thérapeutiques concernés sont surtout l'oncologie et l'oncohématologie (qui représentent 58% des demandes), suivis à part égales par les maladies métaboliques et le domaine de la reconstruction (ophtalmologie, dermatologie...)

- la thérapie génique

Dans ce cas, à la fois les préparations et les spécialités de thérapie génique suivent la directive 2001/20/CE pour l'encadrement des essais cliniques. Deux commissions interviennent dans l'évaluation des demandes d'essais cliniques, en plus de la commission habilitée de l'AFSSAPS. Il s'agit de la CGG (Commission de Génie Génétique, qui dépend du Ministère

de la Recherche) et CGB (Commission du Génie Biomoléculaire, qui dépend du Ministère de l'Agriculture). Ces commissions interviennent pour l'évaluation des risques environnementaux qui peuvent être imputables aux OGM (Organismes Génétiquement Modifiés).

Le dossier de demande d'essais cliniques pour des produits issus de la thérapie génique va contenir de nombreux éléments : l'OGM (nature, construction et protection), les locaux et le personnel relatifs au projet (on les définit comme les conditions de confinement), les incidences sur l'environnement, la stratégie adoptée pour le transfert de gène, les conditions de production, de stockage et de contrôle du produit fini, les données toxicologiques et pharmacologiques recueillies au cours de la phase d'études pré cliniques. De plus le promoteur doit exposer le rationnel de l'essai, les objectifs de l'essai, résumer le protocole en indiquant les conditions d'inclusion et d'exclusion des patients, les critères d'évaluation de l'activité et la tolérance du produit, les conditions de suivi à court et à long terme.

En 2007, l'AFSSAPS a reçu 4 demandes d'autorisation d'essais cliniques. Sur les demandes reçues en 2006 l'AFSSAPS a octroyée 5 autorisations d'essais cliniques et n'a refusé aucune demande d'essais cliniques.

Les domaines thérapeutiques concernés par ces essais cliniques sont pour un quart le domaine de la neurologie, pour un autre quart le domaine de l'oncologie et de l'oncohématologie, et le reste des essais cliniques concerne différents domaines thérapeutiques comme l'immunologie ou la cardiologie.

- l'ingénierie tissulaire

Aucune demande d'essais cliniques n'a été adressée à l'AFSSAPS en 2007. Ce domaine est encore très restreint.

2.3.4 Harmonisation européenne:

Environ soixante pour cent des essais cliniques en Europe sont multicentriques, c'est-à-dire des essais cliniques réalisés sur plusieurs centres, dans un ou plusieurs pays. Devant la différence des réglementations nationales des essais cliniques, il a été mis en place un comité d'harmonisation transnational pour une pré-évaluation européenne des essais cliniques, avant de laisser l'organisation des essais cliniques aux législations nationales.

Le VHP (Voluntary Harmonisation Procedure) émet un avis avec comme objectifs les points suivants [36]:

- la protection des personnes qui se prêtent à des essais cliniques
- assurer une recherche de haute qualité en Europe
- contribuer à un environnement de recherche favorable
- apporter les médicaments de thérapies innovantes le plus rapidement possible aux patients.

La consultation de cette commission est réservée pour certains types d'essais cliniques multicentriques:

- Les essais cliniques multicentriques incluant un médicament innovant qui ne dispose pas encore d'AMM en Europe. Le médicament peut avoir une AMM dans un pays hors Union Européenne ou être encore à l'état de développement.
- Les essais cliniques multicentriques FIH (First In Human, c'est-à-dire les premiers essais cliniques réalisés sur l'homme) avec des médicaments qui ont des facteurs de risques connus ou anticipés, décrits dans une ligne directrice européenne spécifique.
- Les essais cliniques qui concernent un médicament «critique», c'est-à-dire dans la limite de l'expertise communautaire sur un nouveau mode d'action, un nouveau procédé de fabrication, une nouvelle administration ou des conditions de stockage particuliers. Ou des essais cliniques « critiques », c'est-à-dire les essais cliniques qui

portent sur des maladies orphelines, des types de cancers peu fréquents, maladies pédiatriques...

- Les essais cliniques multicentriques qui concernent une très large population sur un territoire qui représente plusieurs Etats membres et qui nécessitent une harmonisation.

Conclusion :

Devant les difficultés des essais cliniques pour les médicaments de thérapie innovante, les entreprises élargissent le territoire sur lequel les expérimentations ont lieu. Les législations étant différentes d'un Etat Membre à l'autre, il semble nécessaire d'élargir l'harmonisation européenne à la réglementation des essais cliniques. Le problème vient des différences culturelles et historiques des Etats Membres sur les questions éthiques relatives au corps humain. L'impact religieux étant encore important dans certains pays européens, il apparaît difficile de résoudre les questions éthiques dans un avenir proche pour espérer voir naître une réglementation harmonisée.

3. Enregistrement des Médicaments Innovants

L'idée d'un règlement européen pour une harmonisation des législations européennes sur les médicaments de thérapie innovante est née à Lisbonne en 2002. Les chefs du gouvernement européen ont alors adopté une « Stratégie pour l'Europe sur les Sciences du Vivant et de la biotechnologie » avec pour objectif de recentrer les compétences des différents pays européens vers le même but, d'être concurrentiel au niveau mondial.

Le règlement européen n° 1394/2007 donne un cadre réglementaire pour des produits thérapeutiques innovants qui ne rentraient pas dans la réglementation du médicament déjà en vigueur sur le territoire de l'Union Européenne. En raison de leur caractère particulier les enjeux de santé publique sont importants et devaient être encadrés.

De plus ce règlement européen n° 1394/2007 veut aider les petites et moyennes entreprises de biotechnologies à mettre sur le marché leurs médicaments innovants en leur permettant d'accéder à des niveaux d'expertise élevés.

L'objectif de ce règlement est triple :

- Faciliter l'accès aux patients des médicaments de thérapie innovante
- Donner un cadre réglementaire pour faciliter le développement des entreprises européennes de biotechnologie travaillant dans le domaine des Sciences du vivant.
- Harmoniser la mise sur le marché européenne en établissant des lignes réglementaires pour l'enregistrement des médicaments des thérapies innovantes.

3.1. Règlement Européen n° 1394/2007 du 13 novembre 2007

Le règlement européen n° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante est entré en vigueur le 30 décembre 2008. Il modifie la directive 2001/83/CE portant sur les médicaments à usage humain et le règlement européen n°726/2004 qui pose un code communautaire sur l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire.

Une directive doit être transposée dans les Etats Membres pour être effective. Dans le cas d'un règlement, les applications dans les Etats Membres sont effectives dès la date d'application. Il n'y a pas de transposition nationale, et chaque Etat Membre est soumis à la même réglementation, cela permet une mise en place rapide de la législation et évite ainsi les disparités nationales qui étaient alors très présentes pour les médicaments de thérapie innovante.

Le règlement encadre la mise sur le marché et le suivi après la mise sur le marché des nouveaux médicaments, les médicaments dits de thérapie innovante.

Le règlement s'applique pour les médicaments, c'est-à-dire les produits qui répondent à la définition du médicament (« présentés comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou comme pouvant être utilisés chez l'homme ou administrés à celui-ci en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action principalement pharmacologique, immunologique ou métaboliques. » définition donnée par la Directive 2001/83/CE à l'article 1). Ces médicaments doivent être préparés selon un procédé industriel ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel.

Les médicaments de thérapie innovante sont enregistrés selon une procédure centralisée, c'est-à-dire qu'ils vont se soumettre à une seule évaluation et autorisation de mise sur le marché pour l'ensemble des pays de l'Union Européenne.

3.1.1. Définitions et Mise sur le Marché

➤ Champ d'application du règlement :

Les produits concernés par le règlement européen sont les produits de thérapie cellulaire, les produits de thérapie génique, les produits issus de l'ingénierie tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante.

Les produits de thérapie cellulaire et les produits de thérapie génique ont déjà été définis dans l'annexe I de la directive 2001/83/CE. Les produits issus de l'ingénierie tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante sont définis par le présent règlement (cf première partie). Ainsi quasiment tous les produits thérapeutiques pouvant être mis sur le marché actuellement répondent à une définition dans la réglementation.

Concernant les produits qui pourraient entrer dans deux définitions (aussi appelés « produits frontières »), le règlement dit :

- Pour les produits qui peuvent répondre à la fois à la définition du produit issu de l'ingénierie tissulaire et à la définition du médicament de thérapie cellulaire somatique, la définition applicable sera celle du produit issu de l'ingénierie tissulaire.
- Pour les produits qui peuvent répondre à la fois à la définition du produit issu de l'ingénierie tissulaire ou du médicament de thérapie cellulaire somatique et à la définition du médicament de thérapie génique, la définition applicable sera celle du médicament de thérapie génique.

Le règlement ne s'applique pas aux préparations, qui sont des médicaments ponctuels, c'est-à-dire aux médicaments préparés dans un hôpital, sur prescription médicale déterminée pour un patient déterminé.

Le règlement ne se substitue pas aux réglementations nationales pour :

- Les demandes d'importations ou d'utilisation des cellules souches humaines ou animales ou des embryons.
- Les problèmes éthiques : chaque Etat-Membre possède sa propre législation et ses propres lois éthiques, le règlement n'émet aucun avis éthique concernant le prélèvement, le don et les recherches sur les cellules souches, les embryons et les tissus d'origine humaine.

Néanmoins le règlement exclut quand même toute autorisation de produits dérivés d'hybrides ou de chimères (humains-animaux). Il est tout de même possible d'effectuer des transplantations de cellules ou de tissus somatiques animaux dans le corps humain s'il n'y a pas atteinte à la lignée germinale.

➤ Mise sur le marché :

Le règlement européen rappelle les directives et règlements européens (cf annexe 1) applicables pour tout médicament qui fait l'objet d'une demande de mise sur le marché communautaire.

Ainsi le recueil des cellules ou des tissus humains doit répondre à la directive 2004/23/CE relative aux dons de cellules ou de tissus humains.

Les essais cliniques et la production des médicaments sont également définis.

Concernant spécifiquement les médicaments de thérapie innovante, l'Agence Européenne du Médicament prévoit de publier des lignes directrices dans le courant de l'année 2009.

Des particularités sont portées sur les étiquettes et notices des médicaments de thérapie innovante, le règlement européen prévoyant que chaque patient receveur du médicament doit pouvoir connaître l'origine du produit, notamment quand le médicament contient des cellules d'origine humaine ou animale ou des tissus (l'anonymat des donneurs est toujours conservé).

Le conditionnement extérieur devra porter un code spécifique du don, indiquant l'origine des cellules et/ou des tissus contenus dans le médicament. Spécifiquement pour les produits

destinés à un usage autologue, la mention « Usage autologue uniquement » devra être inscrite sur le conditionnement extérieur.

L'étude de la demande de la mise sur le marché est effectuée par le Comité de Thérapies Innovantes. Ce dernier émet un avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de chaque produit. Il travaille en collaboration avec les autres groupes de travail de l'EMA (notamment le groupe de travail sur les médicaments humains, les médicaments orphelins ou les dispositifs médicaux).

Si un médicament de thérapie innovante contient un dispositif médical (ou un dispositif médical implantable actif), ce dernier doit faire l'objet d'un agrément par un organisme notifié. Cette procédure est valable pour tous les dispositifs médicaux mis sur le marché, suivant la directive 93/42/CEE et la directive 90/385/CEE.

L'avis du Comité de Thérapies Innovantes est transmis au Comité pour les Médicaments à Usage Humain (CHMP). Le CHMP va adopter une recommandation sur l'autorisation de mise sur le marché. Cette recommandation sera enfin envoyée à la Commission Européenne pour un avis définitif.

La décision sur l'autorisation de mise sur le marché s'appuie également sur les informations fournies par l'organisme notifié si le médicament de thérapie innovante contient un dispositif médical ou un dispositif médical implantable actif, pour les parties concernées du médicament.

➤ Redevances

Afin de soutenir les petites et moyennes entreprises, le règlement européen prévoit des réductions des redevances demandées pour le dépôt des demandes. Par exemple une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament humain coûte 251 600 euros :

- Demande d'avis scientifique sur un médicament de thérapie innovante : les petites et moyennes entreprises bénéficient d'une réduction de 90% sur la redevance concernée et les autres demandeurs (hôpitaux ou grandes entreprises) bénéficient d'une réduction de 65% sur la même

redevance. Il faut savoir qu'une demande d'avis scientifique coûte 75 000 euros.

- Pour la demande d'autorisation de mise sur le marché : si le demandeur est un hôpital ou une petite entreprise, le coût de la redevance sera réduit de 50%. Cette réduction est applicable pendant la première année suivant l'autorisation de mise sur le marché pour toute activité relative à cette mise sur le marché.

3.1.2 Dispositions post-AMM

Les médicaments de thérapie innovante pouvant potentiellement présenter un risque pour la santé publique, le règlement européen n° 1394/2007 prévoit des dispositions particulières pour assurer le bon suivi de la mise sur le marché.

➤ Pharmacovigilance et gestion des risques

L'entreprise titulaire de l'autorisation de mise sur le marché se doit de mettre en place un système performant de pharmacovigilance afin de suivre les effets indésirables, les erreurs médicamenteuses ou les problèmes de posologie.

Ces informations sont transmises à l'Agence européenne du médicament. Cette dernière transmettra les informations nécessaires aux autorités nationales concernées qui prendront toutes les dispositions relatives aux rappels de lots si nécessaire, et peut également décider de suspendre ou de retirer l'autorisation de mise sur le marché si la santé publique est mise en jeu.

Dans le cas d'un médicament de thérapie innovante, un plan de gestion des risques « qui a pour but de déceler, caractériser, prévenir ou réduire au minimum des risques liés aux médicaments de thérapie innovante » (chapitre 5, article 14, paragraphe 2 du règlement n°1394/2007) sera mis en place. Il s'agit d'essayer d'anticiper au maximum les risques que peut présenter le médicament et la mise en place du système de pharmacovigilance par l'entreprise exploitant le produit.

➤ La traçabilité

La traçabilité des médicaments de thérapie innovante est très importante. Du fait que ces médicaments ne sont pas pour l'instant destinés à un marché en ville, la traçabilité est assurée par les destinataires administrant le médicament (hôpitaux, institution ou cabinet de consultation) et par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La traçabilité concerne tous les éléments entrant dans la composition et la production du médicament : les matières premières, les différents produits qui ont pu être en contact avec le médicament pendant la préparation des cellules ou des tissus ou pendant la production, le conditionnement, le stockage, le transport et la distribution.

La traçabilité du produit fini administré et du patient receveur du médicament est assurée par l'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation administrant le médicament. Les données doivent être conservées pendant 30 ans après la date de péremption du produit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, même si l'autorisation de mise sur le marché du médicament a été retirée, si l'entreprise fait faillite ou est en liquidation judiciaire. Dans ces cas où l'entreprise ne peut plus assurer la conservation des données, elle transmet les différentes informations à l'EMA, à qui revient la tâche de recueillir et de conserver les données.

La mise en œuvre de la traçabilité suit les dispositions mises en place par les directives 2004/23/CE et 2002/98/CE (voir annexe 1).

3.1.3. Comité de Thérapies Innovantes

Le Comité de Thérapies Innovantes mis en place par le règlement a un rôle très important dans la procédure de mise sur le marché d'un médicament innovant.

Ce comité est composé de membres mixtes, titulaires et suppléants en cas d'impossibilité des membres titulaires :

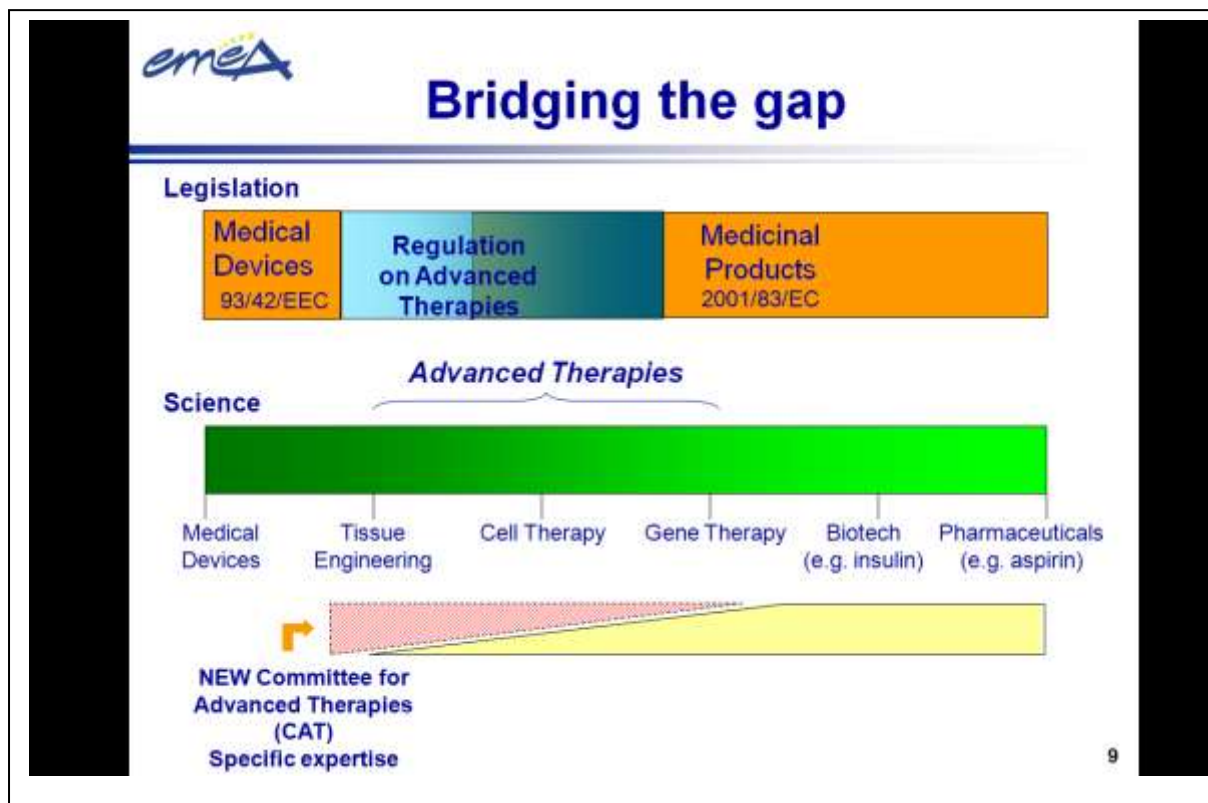
- 5 membres nommés et issus du Comité des Médicaments à Usage Humain.
- 1 membre nommé représentant chaque Etat Membre, sauf si l'Etat Membre est déjà représenté dans les 5 membres issus du Comité des Médicaments à Usage Humain.
- 2 membres nommés par la Commission Européenne et représentants les praticiens.
- 2 membres nommés par la Commission Européenne et représentants les associations de patients.

Les membres ont été nommés au printemps 2009, le président du Comité est Christian Schneider, qui travaille également pour l'autorité compétente allemande. La vice présidente est Paula Salmikangas qui travaille pour l'autorité compétente finlandaise. La liste des membres du comité est disponible sur le site internet de l'EMA.

Le comité doit avoir les expertises dans les domaines de thérapie innovante, c'est-à-dire : les dispositifs médicaux, l'ingénierie tissulaire, la thérapie génique, la thérapie cellulaire, la biotechnologie ; la chirurgie, la pharmacovigilance, la gestion de risques et l'éthique.

Il s'agit donc d'un comité multidisciplinaire qui va regrouper des experts européens afin d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments de thérapie innovante.

Figure 10 : Compétences du Comité de Thérapies Innovantes (www.emea.com)



On peut voir sur ce schéma que les compétences d'expertise scientifique du Comité de Thérapies Innovantes (Comittee for Advanced Therapy CAT) sont complémentaires des compétences du CHMP notamment sur les médicaments de thérapie innovante. Le CHMP a des compétences plus axées sur les médicaments chimiques, et les biotechnologies déjà bien connues (l'insuline par exemple, est sur le marché depuis plus de 20 ans)

Le Comité de thérapies innovantes est chargé de (chapitre 7, article 23 du règlement n°1394/2007) :

- Formuler des recommandations sur la classification des médicaments de thérapie innovante.
- Formuler un avis sur la fabrication et les essais pré-cliniques (essais de phase I, et essais pré cliniques sur les animaux) réalisés par les petites entreprises.
- Prodiguer des avis scientifiques, sur demande du Comité des Médicaments à Usage Humain, de la Commission Européenne ou du demandeur.

Ce comité de thérapies innovantes a donc un rôle majeur dans l'appréciation du produit soumis à la procédure centralisée de mise sur le marché.

3.2. Application du Règlement en France

En France l'Agence responsable de l'application du règlement européen et plus généralement de la mise sur le marché des médicaments est l'AFSSAPS.

L'AFSSAPS a mis en place un référent innovation et un réseau interne multidisciplinaire transversal au sein de l'Agence.

Le suivi de l'innovation est essentiellement destiné pour les petites et moyennes entreprises (PME), pour les produits qui sont très innovants, les produits qui peuvent également présenter un risque nouveau, et qui présentent un fort intérêt de santé publique ayant une problématique réglementaire.

Durant l'année qui a précédé la mise en place du règlement et durant l'année qui suit cette mise en place (soit les années 2008-2009), l'AFSSAPS a organisé des rencontres avec les acteurs qui ont besoin de ce suivi (c'est-à-dire les industriels et les organisations académiques) et qui ont besoin d'avoir accès aux compétences disponibles des experts et des rencontres avec l'EMA.

Les industriels qui souhaitent un suivi de l'innovation avec l'AFSSAPS doivent se faire connaître auprès de l'Agence, et selon leurs besoins, cette dernière essaiera d'y répondre.

Le suivi de l'innovation se présente en quatre temps [37] :

- Dans un premier temps il s'agit de définir la qualification du produit (produit thérapeutique annexe, médicament de thérapie innovante, ou préparation de thérapie cellulaire ou génique), d'identifier et d'expliquer le cadre réglementaire qui s'applique alors, et de définir le programme non-clinique indispensable avec le passage des études chez l'homme
- Dans un deuxième temps, l'objectif du suivi est de sécuriser le passage chez l'homme en évaluant si la qualité du produit est satisfaisante, si les études non-

cliniques sont suffisantes ou si des études complémentaires doivent être réalisées et enfin en établissant un protocole de phase I si cela est nécessaire.

- Dans un troisième temps, l'objectif est d'optimiser le développement clinique en suivant les études cliniques et en établissant des protocoles au fur et à mesure de l'état d'avancement des études cliniques de phase II, puis de phase III.
- Dans un quatrième temps, l'objectif est d'aider le demandeur en optimisant son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, en vérifiant si le dossier est complet, si des études complémentaires sont nécessaires...

En novembre 2008, 49 demandes ont été déposées au référent innovation. Sur ces 49 demandes, 9 n'ont pas abouties car ne concernaient pas le service d'aide à l'innovation mis en place par l'AFSSAPS, 11 concernaient spécifiquement des rencontres avec des fabricants de dispositifs médicaux, 19 concernaient des questions réglementaires et des soumissions de projet innovants, 4 prises de rendez-vous, et 6 concernaient des organisations de rencontres scientifiques ou réglementaires.

L'AFSSAPS a souhaité mettre en place une véritable aide pour soutenir les petites et moyennes entreprises et les organisations institutionnelles dans leur démarche de développement de produits qui présentent un fort intérêt. Ces petites et moyennes entreprises n'ont souvent que peu de connaissances réglementaires et c'est pour les aider tout en maintenant un niveau de protection de la santé publique élevé que l'AFSSAPS intervient. C'est l'interlocuteur privilégié entre la réglementation européenne et les industriels.

3.3. La mise en place du Règlement Européen

Aujourd'hui les petites et moyennes entreprises sont encore en phase de réflexion et de conseil vis-à-vis de l'enregistrement de leurs produits.

On peut penser qu'une fois les recherches suffisamment avancées pour que les produits arrivent sur le marché, le problème des entreprises de biotechnologie sera différent. En effet il existe la problématique de la production.

Actuellement en France, seuls six sites de production sont capables de produire des médicaments issus des thérapies innovantes. Ces sites de production sont conformes aux exigences des bonnes pratiques de fabrication, mais ils appartiennent à des grandes entreprises pharmaceutiques (Sanofi Aventis et Novartis notamment). On peut donc se poser plusieurs questions et s'interroger pour savoir si les entreprises de biotechnologie auront suffisamment de moyens pour construire des sites de bioproduction indépendants ou si les relations avec les grandes entreprises pharmaceutiques seront encore des relations de dépendance.

Le règlement européen instaure un cadre législatif à la mise sur le marché des médicaments de thérapie innovante, mais la mise en place sera longue. Le règlement inclut une période transitoire pour permettre aux entreprises de se mettre en conformité :

- Pour les médicaments issus de la thérapie cellulaire, les médicaments issus de la thérapie génique et les médicaments combinés qui étaient déjà sur le marché sur le territoire de l'Union Européenne avant la mise en place du règlement, les entreprises devront se mettre en conformité réglementaire avant le 30 décembre 2011.
- Pour les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire qui étaient déjà sur le marché sur le territoire de l'Union Européenne avant la mise en place du règlement, les entreprises devront se mettre en conformité réglementaire avant le 30 décembre 2012.

On peut noter que les entreprises qui doivent donc faire un deuxième enregistrement de leurs médicaments, sont exemptées de redevance pour leur demande de mise sur le marché européenne. Cette dérogation va permettre aux entreprises de ne pas retirer leur médicament du marché par manque de moyens financiers.

Conclusion :

La législation européenne semble, par ce règlement vouloir aider les petites et moyennes entreprises de biotechnologie à accéder à un marché réservé jusqu'ici aux grandes entreprises pharmaceutiques, qui sont les seules à avoir les moyens financiers pour la mise sur le marché d'un médicament. De plus, ce règlement permet une législation harmonisée et va favoriser l'accès des patients aux médicaments les plus innovants.

On peut maintenant se demander si les assurances maladies nationales vont suivre et permettre une commercialisation des médicaments à des tarifs suffisamment raisonnables, malgré le coût très élevé de la recherche de ces médicaments.

CONCLUSION :

Les biotechnologies ont connu ces dernières années un grand développement. Les progrès des connaissances et des techniques ont ouverts des voies de recherches qui jusqu'alors n'étaient que des rêves pour la communauté scientifique. Ces bouleversements ont conduit l'industrie pharmaceutique et les législateurs à s'adapter, pour les premiers en investissant massivement dans des nouveaux domaines de recherches et en rachetant les petites entreprises de biotechnologies, les seconds en adaptant la législation et les règlements aux problèmes d'éthique ,aux risques de débordements soulevés par ces nouvelles technologies et en essayant d'anticiper les problèmes sanitaires encore inconnus à cause du manque de recul des biotechnologies.

L'industrie pharmaceutique investie lourdement dans ces nouvelles thérapies car elles représentent un marché au potentiel immense. Mais ce nouveau marché n'est pas sans risque. De nombreuses inconnues subsistent du fait de la jeunesse de ces thérapies. En effet, la plupart des médicaments de thérapie innovante sont encore en phase d'essais cliniques et il reste beaucoup de travail avant de les voir accessibles au plus grand nombre. De plus, les laboratoires doivent se conformer à toutes les nouvelles lois qui tentent d'encadrer le développement de ces technologies, ce qui amène de nombreuses contraintes administratives, financières et matérielles.

En effet, la vitesse des progrès réalisés en matière de biotechnologies a provoqué une évolution tout aussi rapide des législations. Il en résulte des problèmes d'harmonisation aux niveaux européen et international et il est fort probable que ces nouvelles lois évoluent encore dans les prochaines années pour suivre l'évolution des techniques qui continuent à progresser rapidement et s'adapter à des problèmes que nous ne voyons pas encore mais qui ne manqueront pas de se poser.

Mais les progrès en matière de biotechnologies n'intéressent pas que l'industrie pharmaceutique et de nombreux autres domaines tels que l'armement, la cosmétique ou encore l'agro-alimentaire attendent beaucoup de ces techniques qui feront d'ici quelques années partie de notre quotidien. La réglementation devra certainement ne plus se cantonner à la santé publique mais encadrer tous les domaines d'activité où les biotechnologies peuvent intervenir.

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Les 6 domaines technologiques qui interviennent dans le domaine de l'ingénierie tissulaire (source : Thérapie cellulaire et ingénierie tissulaire : attractivité et compétitivité de la France, étude du LEEM et Bionest Partners, Février 2007)</i>	<i>17</i>
<i>Figure 2 : Schéma de transplantation de chondrocytes autologues sur un condyle fémoral droit [7]</i>	<i>19</i>
<i>Figure 3: Top 10 des fusions/ acquisitions dans le secteur des biotechnologies en 2006 (Ernest&Young 2007).....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 4: Classement des 20 premières spécialités financées suivant la croissance des financements entre 2007 et 2008 dans le domaine des biotechnologies (BioCentury 24 juillet 2008).....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 5 : Implantation géographique des entreprises de biotechnologie en France. France Biotech : Panorama 2007/2008 des biotechnologies de France Biotech ; février 2009.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 6 : Classement des entreprises par leur chiffre d'affaires</i>	<i>33</i>
<i>Figure 7 : Classement des entreprises en fonction de leurs investissements dans la R&D.....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 8: Classement des entreprises en fonction du nombre de produits dans leurs portefeuilles en phase de recherche clinique.</i>	<i>34</i>
<i>Figure 9 : Etat des lieux des législations dans le monde sur la recherche sur les cellules souches humaines (Agence de la Biomédecine, 2005)</i>	<i>44</i>
<i>Figure 10 : Compétences du Comité de Thérapies Innovantes (www.emea.com)</i>	<i>69</i>

BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Cerepro® Application For Marketing Autorisation Accepted by EMEA, Europe » Medical News Today, 07 janvier 2009.
- [2] www.fiercebiotech.com/press-release/Preliminary-Cerepro-r-Phase-III-results-meet-primary-endpoint.html (consulté le 21 mai 2009).
- [3] S.Moussaoui, S.Lucas et al. « Cadre réglementaire de la Thérapie cellulaire » Bull Cancer 2003 ; 90(8-9) :779-88.
- [4] Tabata Y. « Biomaterial technology for tissue engineering applications » J.R. Soc. Interface; 2009, vol 6, S.311- S.324.
- [5] Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products, Doc Ref EMEA/CHMP/410869/2006, disponible sur www.emea.eu.
- [6] Dosquet C, Moreau M. « Cellules souches mésenchymateuses et immunomodulation : intérêt en thérapie cellulaire et risques potentiels » Hématologie 2008 ; vol.14, n°3 p. 189-193.
- [7] Brittberg M, Lindahl A et al. « Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation » N Engl J Med. 1994 Oct 6; 331 (14):889-95.
- [8] M. Roinet Arnaud « Les biomatériaux de substitution osseuse en chirurgie orale : connaissances actuelle » 175p. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en chirurgie dentaire, 2005 (p.8), disponible à la Bibliothèque Universitaire section Santé de Nantes.
- [9] Summary Product Information Carticel®, disponible sur www.carticel.com (consulté le 01 juin 2009)
- [10] Décret n° 2004-829 du 19 août 2004 relatif aux conditions d'autorisation de mise sur le marché des produits thérapeutiques annexes et modifiant le code de la santé publique.
- [11] Résumé des Caractéristiques du Produit Thérapeutique Annexe (DMSO de la société B.Braun Médical).
- [12] Biotech perspectives « lettre de veille stratégique trimestrielle n°2 » mars 2007.
- [13] France Biotech « Panorama 2007/2008 des biotechnologies de France Biotech » ; février 2009.
- [14] www.agence-nationale-recherche.fr

- [15] Conférence de Eric Lameignière, président de Genopole® entreprises, le 19 mars 2009, faculté Jean Monnet, Sceaux.
- [16] www.competitivite.gouv.fr
- [17] www.atlantic-biotherapies.com
- [18] France Biotech « Panorama 2006-2007 des entreprises de biotechnologies en France » Septembre 2007.
- [19] Charte de fonctionnement du fond d'amorçage des hôpitaux de Paris (AP-HP), disponible sur <http://www.drrc.aphp.fr>.
- [20] www.imi.europa.eu
- [21] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
- [22] Décret n°2008-968 du 16 septembre 2008 relatif aux conditions d'autorisation des activités portant sur les tissus et leurs dérivés, les préparations de thérapie cellulaire, de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique, et aux conditions d'autorisation de ces produits.
- [23] Agence de la Biomédecine « Etude comparative de l'encadrement juridique international » octobre 2008.
- [24] Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé « Commercialisation des cellules souches humaines et autres lignées cellulaires ». Avis n°93, 17 novembre 2006, disponible sur www.ccne-ethique.fr (consulté le 13 janvier 2009).
- [25] Bernard Felix « la Biotechnologie en Europe, Brevets et investissements en R&D » Statistiques en Bref Sciences et Technologies 100/2007 ; 09 août 2007.
- [26] Brigitte Van Beuzekom and Anthony Arundel « OECD Biotechnology statistics 2006 » page 26, disponible sur www.oecd.org (consulté le 12 mars 2009).
- [27] www.epo.org/about-us/epo_fr.html (consulté le 22 mai 2009).
- [28] Directive 98/44/CE du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques.
- [29] Office Européen des brevets, cahier de presse, juillet 2000.
- [30] Ewan Nettleton « Patenting Stem Cell Technologies in the UK and EPO »; 06/06/2007, disponible sur www.bristows.com (consulté le 20 février 2009).
- [31] Kevles D.J. « Ananda Chakrabarty wins a patent: biotechnology, law, and society » University of California Press, Berkeley, CA, ETATS-UNIS, 1994, vol. 25, n°1, pp. 111-135.
- [32] Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires).

[33] Loi n° 88-1138 du 30 décembre 1988 relative aux recherches biomédicales, dite loi Huriet-Sérusclat.

[34] Article L 1121-13 du Code de la Santé Publique.

[35] AFSSAPS Rapport Annuel 2007.

[36] Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure for the assessment of multinational clinical Trial Application, disponible sur www.hma.eu .

[37] Sophie Lucas, AFSSAPS « Accompagnement des médicaments de thérapies innovantes », 2eme rencontre avec les PME innovant dans le domaine de la santé, 19 novembre 2008, disponible sur www.afssaps.fr .

ANNEXES :

ANNEXE 1 : Les directives et règlements européens applicables indirectement aux médicaments de thérapie innovantes et leurs transpositions françaises.

ANNEXE 2 : Présentation des domaines de la médecine régénératrice et des cellules avec leurs applications (p.64/65 de l'étude Bionest /LEEM).

ANNEXE 3 : Origines des cellules utilisées dans les techniques de thérapie cellulaire.

ANNEXE 3 : Organigramme décisionnel pour le statut réglementaire des produits issus de cellules humaines ou animales ou de tissus.

ANNEXE 1 : Liste des directives et règlements européens qui interviennent dans la mise sur le marché des médicaments de thérapie innovante et leur transposition française :

Recherche et développement :

Directive 98/44/CE : protection juridique des inventions biotechnologiques.

Directive 2004/23/CE : établit des normes de qualité et de sécurité sur le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et des cellules humains.

Recherche biomédicale :

Directive 2001/20/CE : relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Transposition en partie par le décret n°2006-477 du 26 avril 2006.

Loi n°2004-800 du 06 août 2004 relative à la bioéthique.

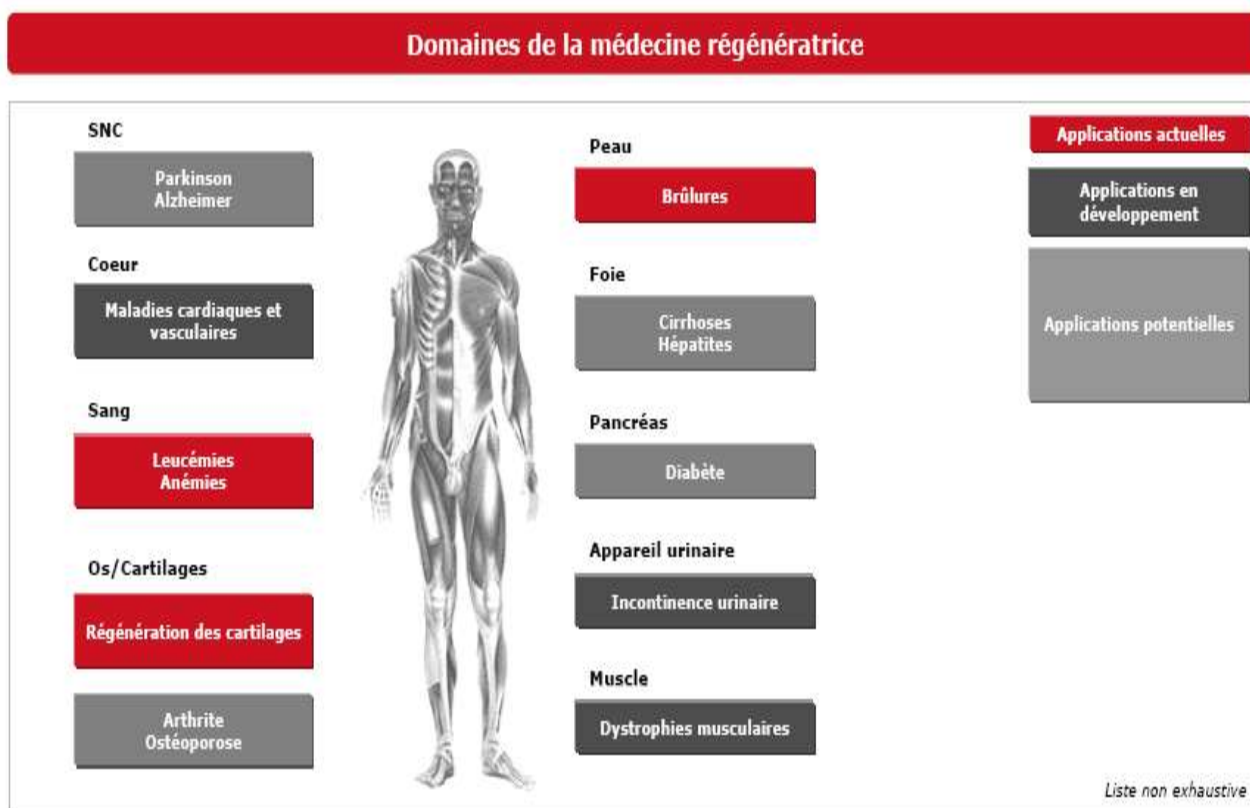
Mise sur le marché :

Directive 2007/4/CE modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats Membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides.

Directive 2004/27/CE : modifie la directive Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire pour la mise sur le marché et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Cette directive a été transposée en droit français par la DDAC du 26 février 2007 et les décrets du 06 mai 2008.

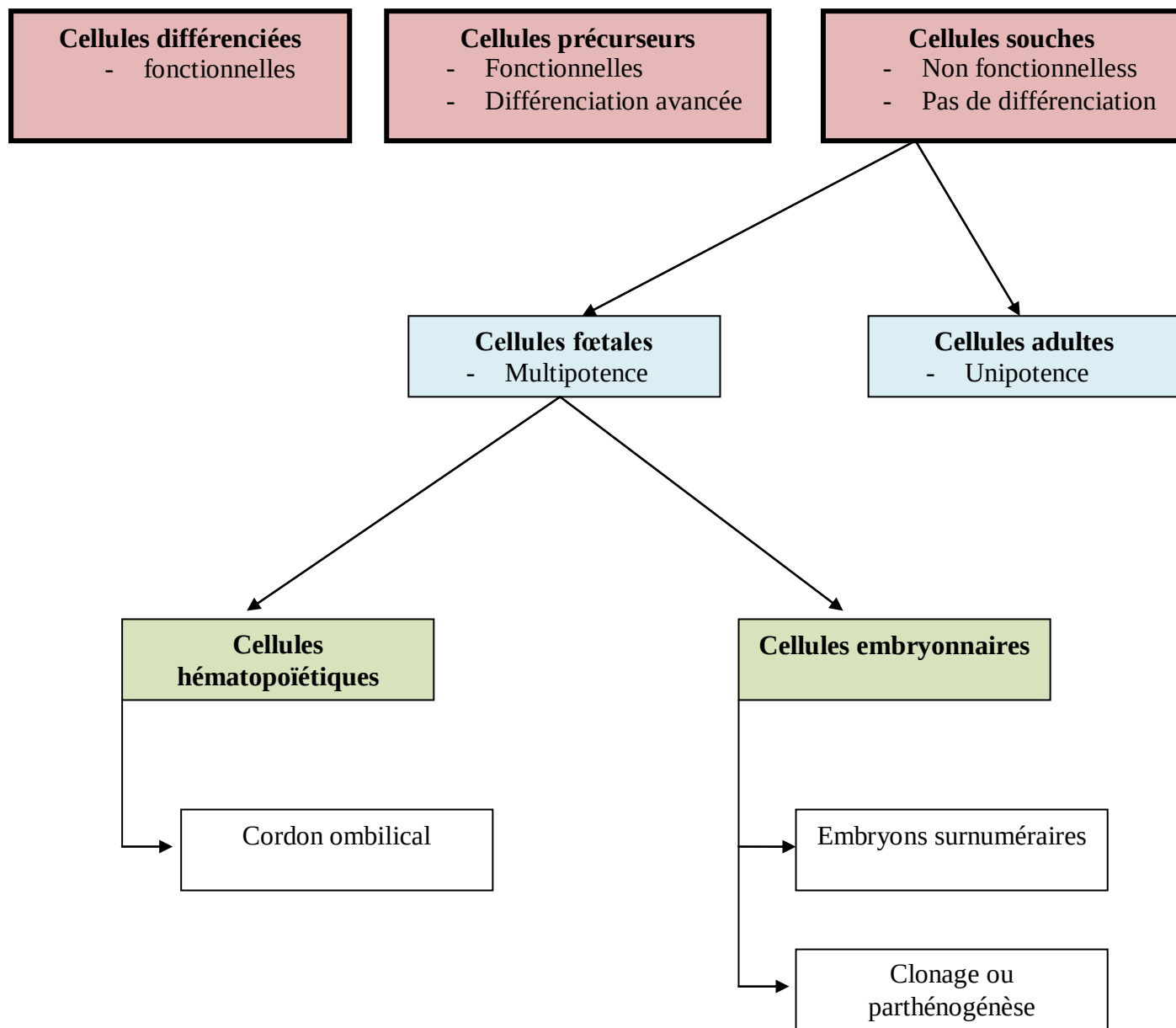
Règlement 726/2004 sur l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments.

ANNEXE 2 : Présentation des domaines de la médecine régénératrice et des cellules avec leurs applications (p.64/65 de l'étude Bionest /LEEM).

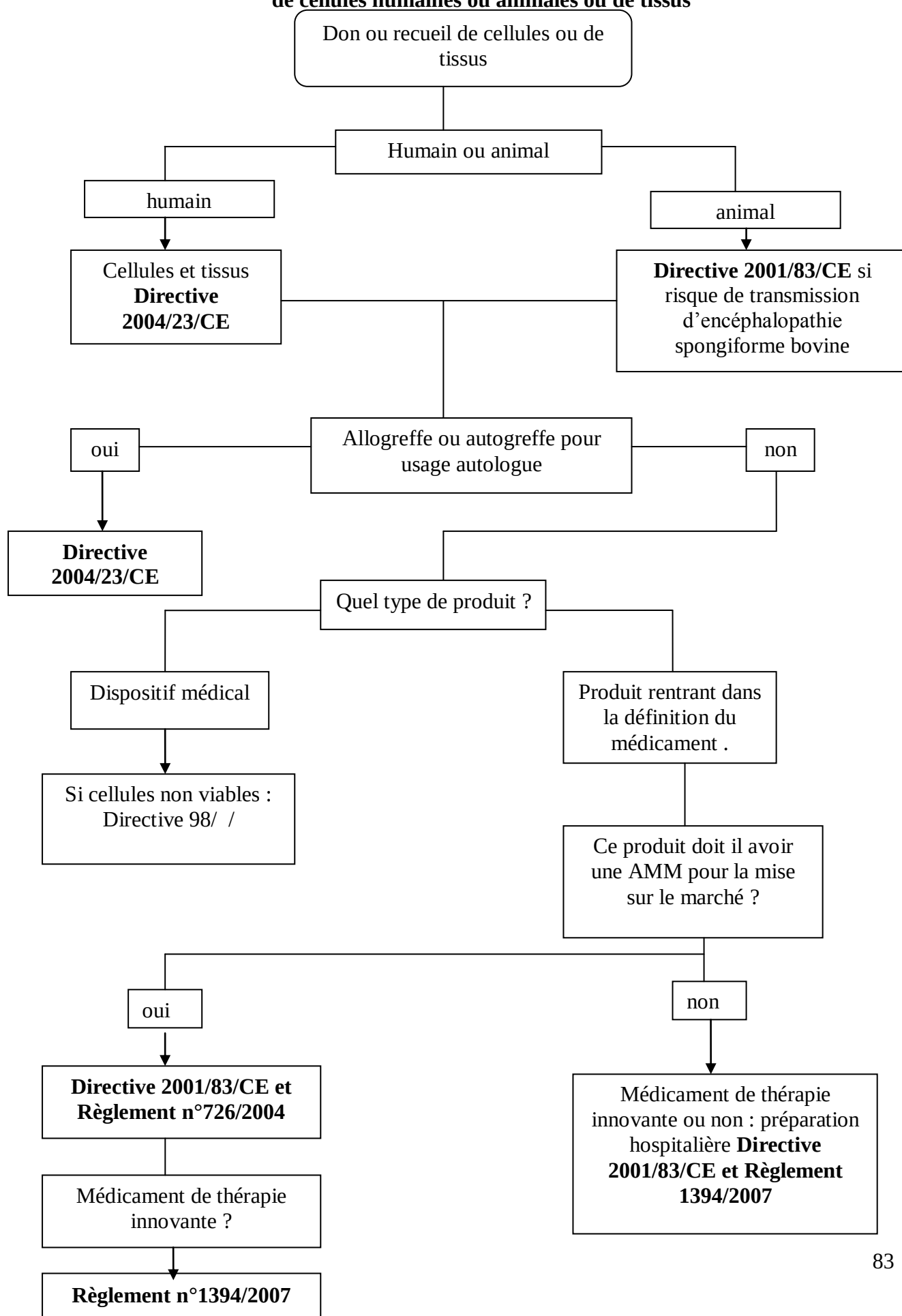


Source : NIH stem cell 2001, Jain 2006

ANNEXE 3 : Origines des cellules utilisées dans les techniques de thérapie cellulaire



ANNEXE 4 : Organigramme décisionnel pour le statut réglementaire des produits issus de cellules humaines ou animales ou de tissus



MATHE Carine

Les Médicaments de Thérapies Innovantes: Etat des lieux et présentation du cadre réglementaire avec le Règlement Européen n° 1394/2007 du 13 novembre 2007

Résumé

Ce document a pour objectif de réaliser un état des lieux des différentes réglementations actuellement en vigueur pour une mise sur le marché d'un médicament issu des thérapies innovantes ainsi qu'une présentation du règlement européen n°1394/2007 qui instaure des nouvelles modalités d'enregistrement pour ces médicaments particuliers.

Après une définition des produits concernés, et une présentation des entreprises qui œuvrent dans le domaine des biotechnologies, un chapitre est consacré aux différentes réglementations applicables à ces médicaments avant leur mise sur le marché.

Les médicaments issus des thérapies innovantes sont sujets à de nombreuses interrogations de la part du législateur et du public mais leur place au sein du marché de la santé est de plus en plus importante. Ils font partie de l'avenir de la médecine et de la pharmacie.

MOTS CLEFS

Thérapie génique – thérapie cellulaire – ingénierie tissulaire – réglementation- mise sur le marché

JURY :

PRESIDENT : M. Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique,
Faculté de Pharmacie de Nantes

DIRECTEUR : M. Gael GRIMANDI, Professeur Associé, Praticien Hospitalier,
CHU de Nantes

MEMBRES : M. Didier GERBAUD, Directeur Qualité et Affaires Réglementaires
BBRAUN MEDICAL SAS

Mlle Dominique RANNAUD, Adjointe responsable Affaires Réglementaires
BBRAUN MEDICAL SAS

Carine MATHE – 8 rue André Neyts – 92 260 Fontenay aux Roses