



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°29

T H E S E

Pour le DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 14 mars 2025 par

Mme Cassandre ALLEMAND

Née le 25 novembre 1996

A Voiron (38500)

**ETUDE DES PRATIQUES MANAGERIALES ADAPTEES AUX EVOLUTIONS
REGLEMENTAIRES DU MARCHE ACTUEL ET FUTUR DES MEDICAMENTS DE
THERAPIE INNOVANTE**

JURY

Présidente du jury et Directrice de thèse : Mme MOUMJID-FERDJAOUI Nora, Professeur des Universités

Autres membres du jury : Mme AUXENFANS Céline, Praticien Hospitalier Docteur en Pharmacie – Mme MUKENYI Sarah, Docteur en Pharmacie – M. GIMET Paul, Docteur en Management

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président Recherche, partenariats, innovation et ingénierie	Philippe CASSAGNAU
Vice-Président du Conseil d'Administration	Philippe CHEVALIER
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des
Procédés (GEP)

Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique

Saida BOUAZAK
BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique

Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (PR)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH-HDR)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
Monsieur Thomas BRIOT (MCU-PH)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)
Madame Sarah CHAIB (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
Monsieur Hojjat VAHIDI (ATER)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (PU)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (PU-PH)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Monsieur Matthieu LEBRAT (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU-HDR)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Madame Francesca ANGILERI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Monsieur Sylvain BERTRAND (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Aurélie SANDRE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)

Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
Madame Floriane LAUMAY (MCU)
Monsieur Matthieu CURTIL DIT GALIN (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (PU-PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

*En présence des Maitres de la Faculté, je
fais le serment :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans
les préceptes de mon art et de leur témoigner
ma reconnaissance en restant fidèle aux
principes qui m'ont été enseignés et
d'actualiser mes connaissances*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé
publique, ma profession avec conscience et
de respecter non seulement la législation en
vigueur, mais aussi les règles de
Déontologie, de l'honneur, de la probité et
du désintéressement*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et
mes devoirs envers la personne humaine et
sa dignité*
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser
mes connaissances et mon état pour
corrompre les mœurs et favoriser des actes
criminels.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui
m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu
connaissance dans l'exercice de ma
profession*
- De faire preuve de loyauté et de solidarité
envers mes collègues pharmaciens*
- De coopérer avec les autres professionnels
de santé.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si
je suis fidèle à mes promesses. Que je sois
couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes
confrères si j'y manque.*



L'Apothicaire

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

Remerciements

A l'issue de mon travail de recherche, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

Tout d'abord, je souhaite remercier ma directrice de thèse, Nora Moumjid-Ferdjaoui, pour son encadrement, ses conseils ainsi que son exigence scientifique. Son accompagnement a été déterminant dans l'aboutissement de ce travail.

Je remercie également Céline Auxenfans et Sarah Mukenyi, dont la présence dans ce jury revêt une signification toute particulière. En effet, c'est au sein de l'Hôpital Edouard Herriot lors de mon stage en Banque de Tissus et Cellules, que j'ai eu l'opportunité de travailler à leurs côtés. Lors de ce stage, j'ai pu contribuer à un projet de recherche dans le domaine des Médicaments de Thérapie Innovante, qui a ensuite inspiré ma thèse. J'exprime une gratitude particulière à Céline Auxenfans, qui, en plus de son rôle dans ce jury, m'a encadrée avec rigueur et bienveillance durant ce projet initial et dont les conseils ont contribué à ma formation.

Mes remerciements s'adressent aussi à Paul Gimet, qui m'a accompagnée tout au long de ce travail. Son soutien dans l'intégration des dimensions managériales au sein du marché des Médicaments de Thérapie Innovante a largement contribué à nourrir ma réflexion et à structurer mon approche.

Je tiens également à adresser mes remerciements aux personnes ayant participé aux entretiens exploratoires, dont les contributions ont apporté une dimension humaine et concrète à cette étude. Leur volonté de partager leurs expériences et leurs connaissances a été essentielle pour la réalisation de mon travail.

Enfin, je tiens à remercier chaleureusement ma famille et mes proches pour leur encouragement constant et particulièrement mon mari, dont le soutien a été un pilier essentiel dans la poursuite et l'achèvement de cette thèse.

Résumé

Le marché des médicaments de thérapie innovante représente un secteur émergent et complexe, contraint de faire face aux avancées technologiques, aux contraintes budgétaires, à la pénurie de main-d'œuvre et aux évolutions réglementaires. Bien que ce marché en plein essor requière une organisation optimale, il est à noter que les pratiques de management spécifiques à ce domaine ne sont pas développées à notre connaissance.

Vingt-six entretiens exploratoires ont été réalisés auprès d'experts en thérapie cellulaire et génique pour étudier les pratiques managériales adaptées aux évolutions réglementaires du marché actuel et futur des médicaments de thérapie innovante en France.

Les résultats obtenus soulèvent plusieurs problématiques, mettant en évidence la nécessité de réformes majeures et la remise en question du système actuel de gestion de ce marché. Il est essentiel de faire évoluer l'écosystème en favorisant la collaboration entre les acteurs du marché des médicaments de thérapie innovante, plutôt que de simplement coexister. Pour ce faire, un nouvel écosystème formant une seule et même unité doit adopter une approche salutogène et privilégier un style de management « Leagile », combinant l'efficacité avec la réactivité face aux changements, pour mieux anticiper les évolutions à venir.

Mots-clés : Médicaments de Thérapie Innovante, Evolution Réglementaire, Management, Innovation Organisationnelle

Table des matières

Remerciements.....	10
Résumé.....	11
INTRODUCTION	15
PARTIE 1 – PRESENTATION DES THERAPIES CELLULAIRES INNOVANTES.....	17
1. La thérapie cellulaire	17
1.1. Les cellules souches humaines.....	17
1.1.1. Découverte et caractéristiques	17
1.1.2. Les différents types de cellules souches.....	18
1.2. Les cellules souches pluripotentes	20
1.2.1. Les cellules souches embryonnaires.....	20
1.2.2. Les cellules souches induites à la pluripotence.....	22
1.3. Les caractéristiques des cellules souches pluripotentes humaines	24
1.3.1. Le maintien de la pluripotence.....	24
1.4.2. Le potentiel de différenciation.....	27
1.4.3. La culture des CSP	28
1.5. Application biomédicale des cellules souches pluripotentes	30
1.5.1. Modélisation pathologique	32
1.5.2. Thérapie cellulaire à partir de cellules souches pluripotentes humaines	33
1.6. Les cellules différenciées : exemple des lymphocytes T	37
1.6.1. Les cellules lymphocytaires T et la reconnaissance de l'antigène	38
1.6.2. Fonction et différenciation des lymphocytes CD4.....	39
1.6.3. Fonction et différenciation des lymphocytes CD8.....	42
1.6.4. Activation des lymphocytes T.....	43
1.6.5. Différenciation des lymphocytes T.....	44
2. La thérapie cellulaire associée à la thérapie génique : les cellules CAR-T	46
2.1. La technologie CAR	46
2.2. Structure des CAR.....	47
2.2.1. Domaine extracellulaire	49
2.2.2. Domaine transmembranaire.....	52
2.2.3. Domaine intracellulaire	52
2.3. Transfert du gène codant pour le CAR.....	54
2.4. Etapes de production de cellules CAR-T pour le traitement des patients	58
2.5. Essais cliniques des cellules CAR-T dans les hémopathies malignes	60
2.5.1. Les CAR-T ciblant CD19.....	60

2.5.2.	Les CAR-T ciblant BCMA	62
2.5.3.	Les autres CAR-T en cours de développement dans les autres cancers	64
2.6.	Limites et challenges des cellules CAR-T	67
2.6.1.	Toxicité des cellules CAR-T.....	68
2.6.2.	Stratégies pour pallier à la toxicité des cellules CAR-T.....	70
3.	Les Médicaments de Thérapie Innovante et leur réglementation.....	76
3.1.	Les essais cliniques et leur réglementation	76
3.1.1.	Différentes phases	76
3.1.2.	Nouvelles réglementations européenne en vigueur	78
3.2.	Production de cellules génétiquement modifiées pour les essais cliniques	80
3.2.1.	Les normes de fabrication et la classification des locaux.....	80
3.2.2.	Développement clinique de cellules génétiquement modifiées.....	81
3.3.	Acteurs clés dans le domaine des Médicaments à Thérapie Innovante	82
PARTIE 2 - ÉTUDE EXPERIMENTALE		84
1.	Objectifs.....	86
2.	Méthodes	86
2.1.	Entretiens exploratoires	86
2.2.	Sélection des participants.....	87
2.2.1.	Population cible.....	87
2.2.2.	Stratégie de sélection.....	88
2.3.	Guide d'entretien exploratoire	90
2.3.1.	La conception du guide d'entretien.....	90
2.3.2.	Procédure de collecte et d'analyse des données	91
2.4.	Limites des entretiens exploratoires.....	92
3.	Résultats.....	94
3.1.	Population.....	94
3.2.	Les perceptions positives et négatives de la réglementation des MTI	96
3.3.	Les changements possibles dans la réglementation des MTI et leurs conséquences sur le marché.....	98
3.4.	L'anticipation de ces changements et la mise en place de pratiques managériales.....	100
4.	Discussion	104
4.1.	La réglementation et ses évolutions	104
4.1.1.	La réglementation actuelle des MTI.....	104
4.1.2.	Vision de la réglementation par les professionnels dans le domaine des MTI	105
4.1.3.	Les perspectives d'évolution de la réglementation	113
4.2.	Adaptabilité et agilité du management face aux évolutions réglementaires.....	123

4.2.1. Besoin d'anticipation face aux éventuels changements réglementaires	123
4.2.2. Veille réglementaire et anticipation des changements	124
4.2.3. Interaction avec les instances régulatrices	125
4.2.4. Management stratégique.....	126
4.2.5. Formation et sensibilisation des équipes.....	129
4.2.6. Communication & Collaboration	131
4.2.7. Gestion des ressources	133
4.2.8. Management de données & Digitalisation.....	134
4.2.9. Equipes.....	135
4.2.10. Connaissances et Compétences des Managers pour faire face aux évolutions réglementaires	136
4.2.11. Évolution du Management Hospitalier : Cultiver un Nouvel Etat d'Esprit.....	139
4.2.12. Evolution de l'Ecosystème pour bâtir la thérapie de demain	141
4.2.13. Réorganisation Réglementaire pour Accélérer l'Innovation Médicale.....	143
4.3. Forces et limites de l'étude.....	144
Conclusion & Recommandations.....	147
Références Bibliographiques.....	149
Liste des figures	170
Liste des tableaux	171
Annexes	172

INTRODUCTION

Le marché de la thérapie cellulaire et ses médicaments innovants – nommé scientifiquement Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) - est un marché en pleine croissance. Initialement, les industries pharmaceutiques étaient faiblement investies dans ce marché. Après l'établissement de partenariats avec des centres de recherche et des entreprises de biotechnologies, l'objectif était de développer des modèles cellulaires prédictifs qui reproduisaient diverses pathologies. Cela permettait de comprendre davantage les mécanismes moléculaires associés à ces pathologies mais aussi de mettre au point de nouveaux traitements (Pascal, 2019). Suite à des succès cliniques concluants, au cours des dernières années, il y a eu une amplification de l'intérêt porté pour ces thérapies à des fins thérapeutiques. Cela se traduit par des investissements des « Big Pharma » dans l'acquisition de sociétés de thérapies innovantes. Les entreprises développant des produits cellulaires allogéniques intéressent particulièrement les industriels. En effet, on retrouve un modèle économique se rapprochant de celui des industries pharmaceutiques grâce à une distribution large et simplifiée (Pascal, 2019).

En 2017, le marché mondial de la thérapie cellulaire était de 2,7 milliards de dollars. Il devrait atteindre en 2025, 8,2 milliards de dollars suite à un taux de croissance annuel estimé à 14,9% (biopharma-reporter.com, 2019). Les investissements élevés des industries pharmaceutiques dans ce marché expliquent principalement cette expansion (Pascal, 2019). En 2018, on observe par rapport à 2017 une augmentation de 73% de l'investissement dans les thérapies cellulaires et géniques (*Regenerative Medicine*, 2021). En 2021, cet investissement a plus que triplé par rapport à 2017 avec 22,7 milliards de dollars contre 7,5 milliards en 2017 (*Regenerative Medicine*, 2021).

Au cours de la dernière décennie, les MTI représentent en médecine la rupture technologique la plus remarquable selon Jorgensen et Khoury (2023). Les avancées dans cette thérapie pourraient entraîner une transformation profonde dans le traitement des patients dans tous les secteurs de la médecine. Ceci induirait ainsi des changements majeurs dans les pratiques médicales et pourrait modifier l'organisation des soins ainsi que l'accès aux traitements pour la société (Jorgensen, 2023). Plusieurs études de marché se sont penchées sur le marché de la thérapie cellulaire et des médicaments innovants. On retrouve par exemple Mordor Intelligence, Exactitude, Consultancy ou encore Market Research Future. Cependant, il est intéressant de

noter que ces analyses mettent l'accent sur les aspects marketing – tels que la segmentation du marché ou encore la concurrence - et économiques – comme la taille et la croissance du marché - sans donner une attention particulière au volet du management. Dans la littérature spécialisée de ce domaine en plein essor, on trouve des articles qui abordent le management de la toxicité (Castaneda-Puglianini & Chavez, 2021; Neelapu, 2019), des effets secondaires de ces innovations particulièrement des cellules CAR-T (Schubert et al., 2021) ainsi que la prise en charge thérapeutique des patients (Souchet et al., 2023). De plus, certains travaux se concentrent sur les démarches de management de la qualité appliquée à la greffe de cellules souches (Caunday et al., 2010) et au management global des risques, telle que celle mise en place à l’Etablissement Français du Sang (Fialaire-Legendre et al., 2015). Cependant, il est intéressant de constater le manque d'analyses approfondies des pratiques managériales associées à ce marché dynamique, notamment en ce qui concerne les changements futurs. Cette lacune représente un point d'intérêt que nous allons étudier.

L’essor du marché des MTI ouvre donc de nouvelles perspectives médicales, économiques et stratégiques. Cependant, cet environnement complexe ainsi que son devenir, sont étroitement liés à une réglementation spécifique qui évolue pour s’adapter au mieux aux avancées scientifiques. **Ainsi, en prenant l’exemple de la France, nous allons explorer les pratiques managériales à mettre en place pour anticiper l’évolution de la réglementation dans le marché des MTI et de ce fait s’adapter au mieux aux changements futurs.**

Pour cela nous allons nous intéresser en premier lieu à la thérapie cellulaire, en explorant les cellules souches, en particulier les cellules souches pluripotentes présentant un fort potentiel innovant. Nous nous concentrerons ensuite sur les cellules CAR-T et nous aborderons plus en détails les MTI et leur réglementation. Enfin dans notre partie expérimentale, nous présenterons notre étude analysant les pratiques managériales adaptées aux évolutions réglementaires du marché actuel et futur des MTI.

PARTIE 1 – PRESENTATION DES THERAPIES CELLULAIRES INNOVANTES

1. La thérapie cellulaire

Selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM, 2015), la thérapie cellulaire est une approche thérapeutique qui utilise des cellules pour traiter ou prévenir des maladies. Cela peut inclure l'injection, la transplantation ou l'administration de cellules vivantes dans le corps d'un patient dans le but de réparer, remplacer ou améliorer la fonction de tissus ou d'organes endommagés. Pour obtenir des cellules fonctionnelles et différenciées, plusieurs types de cellules souches peuvent être utilisés.

1.1. Les cellules souches humaines

1.1.1. Découverte et caractéristiques

Les cellules souches (CS) humaines ont été initialement identifiées en 1961 par le biophysicien James Till et son collègue Ernest McCulloch. Leur recherche sur la réponse des cellules de moelle osseuse de souris à l'exposition aux radiations a révélé leur capacité de régénération, marquant ainsi un tournant majeur dans le domaine de la médecine moderne (Jarrige, 2023). Cette découverte a permis de caractériser deux propriétés fondamentales des cellules souches : leur capacité à s'auto-renouveler indéfiniment (c'est-à-dire à se reproduire à l'identique de manière infinie) et leur aptitude à se différencier en divers types cellulaires de l'organisme (Figure 1). Les cellules souches peuvent se diviser de manière asymétrique, générant une cellule différenciée et une cellule immature, ou de manière symétrique, produisant deux cellules immatures. Cette capacité assure le maintien d'un pool de cellules non spécialisées, dites indifférenciées, tout au long de la vie (Jarrige, 2023).

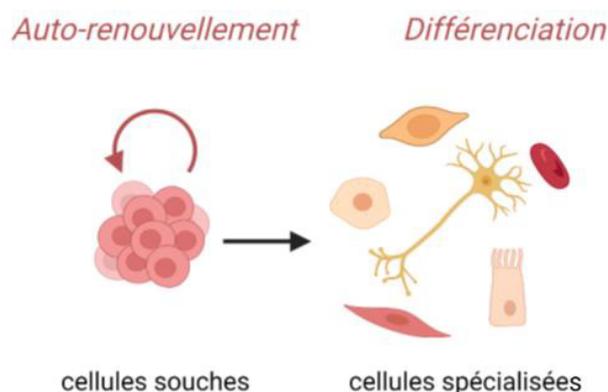


Figure 1 : Les principales caractéristiques des cellules souches : auto-renouvellement et différenciation en plusieurs types cellulaires (Jarrige, 2023)

1.1.2. Les différents types de cellules souches

Actuellement, divers types de cellules souches sont utilisés pour générer des cellules spécialisées et fonctionnelles, classées en fonction de leur capacité de différenciation allant de la totipotence à l'unipotence. On distingue ainsi quatre catégories de cellules souches : les cellules totipotentes, pluripotentes, multipotentes et unipotentes (Figure 2).

Les cellules souches totipotentes sont capables de donner naissance à un embryon complet ainsi qu'au placenta et au cordon ombilical. Elles possèdent la capacité de se spécialiser en n'importe quel type cellulaire et de s'organiser pour former un organisme entier. Seul le zygote (l'œuf fécondé) et les cellules issues du zygote quelques jours après la fécondation correspondent à cette catégorie.

Après les divisions cellulaires et jusqu'au stade blastocyste, les cellules perdent progressivement leur plasticité pour devenir des **cellules souches pluripotentes (CSP)**. La pluripotence se définit par la capacité à se différencier en cellules provenant des trois feuillets embryonnaires : endoderme, mésoderme et ectoderme. Nous aborderons plus en détail deux sous-catégories de CSP dans la suite du document : les cellules souches embryonnaires (ESC) et les cellules souches induites à la pluripotence (iPSC).

La troisième catégorie de cellules souches concerne **les cellules souches multipotentes**, caractérisées par leur capacité à se différencier en un nombre restreint de types cellulaires. Elles jouent un rôle important dans l'organisme en assurant le maintien physiologique des organes et des tissus, en remplaçant les cellules et en régénérant ainsi le tissu tout au long de la vie de

l'individu. Ces cellules sont présentes dans le corps, principalement localisées dans des niches tissulaires spécifiques. Il existe plusieurs catégories de cellules multipotentes, chacune nommée selon le tissu où elles sont originaires. Un exemple bien connu est celui des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces cellules, présentes dans la moelle osseuse, peuvent se différencier en divers types de cellules sanguines, telles que les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Malgré les avancées récentes en thérapie cellulaire, les cellules souches hématopoïétiques, notamment utilisées pour le traitement de maladies comme les leucémies et les lymphomes, restent la thérapie cellulaire de référence. Un autre exemple de cellules multipotentes est celui des cellules souches mésenchymateuses, découvertes pour la première fois par Friedenstein et ses collègues en 1976 dans la moelle osseuse, qui sont à l'origine des futures cellules osseuses, adipeuses, cartilagineuses et musculaires (Friedenstein et al., 1970).

Enfin, **les cellules souches unipotentes** sont des cellules capables de se différencier uniquement en un type cellulaire spécifique. Bien qu'elles conservent la capacité de s'auto-renouveler, garantissant ainsi le renouvellement continu du tissu dans lequel elles résident, leur potentiel de différenciation est plus limité que celui des CSP. Ces cellules sont localisées dans les tissus adultes tels que les muscles, le foie et certains épithéliums. Toutefois, en raison de leur capacité de différenciation plus restreinte, leur utilisation dans la recherche scientifique est moins répandue (Jarrige, 2023).

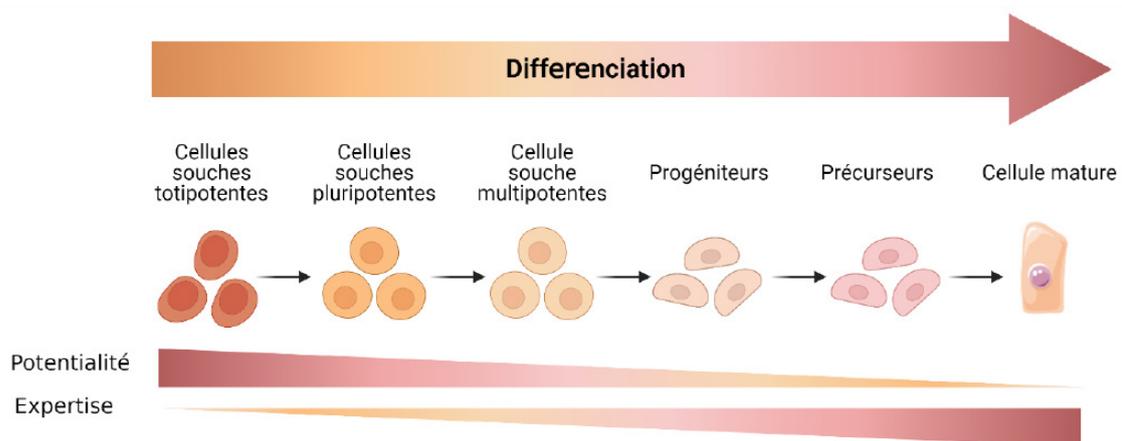


Figure 2 : Les variétés de cellules souches et leur potentiel de différenciation (Jarrige, 2023)

Les cellules souches constituent un outil précieux pour l'étude de la biologie cellulaire et du développement embryonnaire. Bien que tous les types de cellules souches suscitent un vif intérêt dans la recherche médicale et scientifique, la suite du document se concentrera particulièrement sur les cellules souches pluripotentes, qui ont un fort potentiel innovant.

1.2. Les cellules souches pluripotentes

La capacité d'auto-renouvellement des CSP leur permet de produire d'importantes quantités de matériel cellulaire. Ces cellules offrent notamment la possibilité de travailler sur des tissus ou des organes normalement difficilement accessibles chez les patients, comme la rétine, le cerveau ou les muscles (Jarrige, 2023). Deux principaux types de CSP sont largement utilisés dans la recherche médicale à l'échelle mondiale : les cellules souches embryonnaires (CSE) et les cellules souches induites à la pluripotence (iPS). Bien qu'elles partagent en principe les mêmes capacités d'auto-renouvellement et de différenciation, leur origine diffère fondamentalement, comme cela sera expliqué dans les paragraphes suivants (Takahashi & Yamanaka, 2006).

1.2.1. Les cellules souches embryonnaires

C'est en 1981, à partir d'embryons de souris que les premières lignées de CSE ont été obtenues grâce aux travaux d'Evans et Kaufman (Evans & Kaufman, 1981; Kaufman et al., 1983). Ce n'est qu'en 1998 qu'une équipe de chercheurs américains a réussi à démontrer l'existence de CSE humaines (Thomson et al., 1998). Dans leurs travaux, les chercheurs ont réussi par fécondation in vitro à isoler et à cultiver ces cellules à partir de la masse interne d'un embryon humain ayant entre 5 et 7 jours. A partir de l'embryon au stade blastocyste, la lignée cellulaire ainsi obtenue présentait un caryotype normal ainsi que la capacité de se différencier dans les trois feuilletts embryonnaires. De sorte, l'analyse de l'embryon humain a permis l'isolement des premières lignées de cellules souches embryonnaires, ce qui a valu à Evans, Kaufman et Martin en 2007 le prix Nobel de médecine pour leurs travaux au sein de ce domaine.

Durant l'embryogenèse, les cellules embryonnaires perdent progressivement leur capacité de différenciation afin de donner naissance à des lignées de cellules distinctes fonctionnellement (Chazaud, 2008). Quatre jours après la fécondation, l'œuf ou zygote se divise pour former le

stade morula (Figure 3). Les cellules le composant sont dites totipotentes, puisqu'elles peuvent donner naissance à la fois à des tissus embryonnaires et extra-embryonnaires. Ensuite, lors de la phase de compaction de l'embryon, deux populations de cellules distinctes sont produites, ce qui conduit à la formation du blastocyste. A partir de ce stade, des résultats de traçage cellulaire ont montré que les cellules les plus externes acquièrent progressivement leur identité de lignée trophoblastique (Johnson & McConnell, 2004). Parallèlement, les cellules qui sont les plus compactes et localisées au centre forment ce qu'on appelle la masse cellulaire interne du blastocyste (MCI). Ce sont précisément ces dernières qui sont qualifiées de pluripotentes et qui donnent naissance aux CSE une fois isolées (Figure 3).

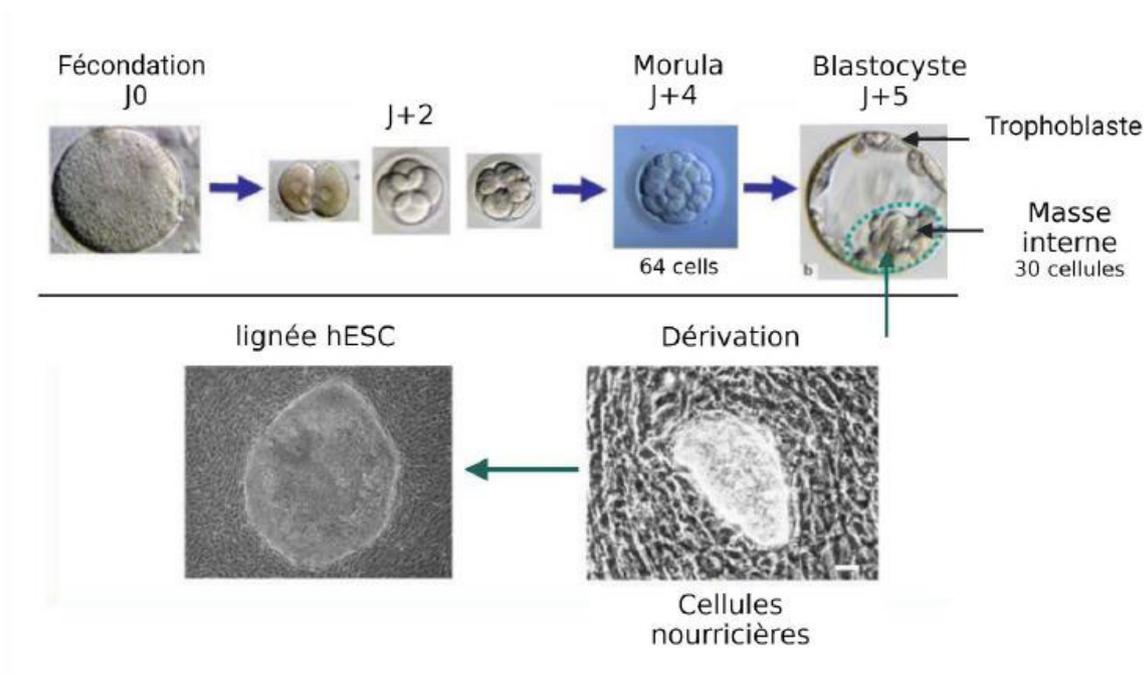


Figure 3 : La dérivation des cellules souches embryonnaires humaines (Jarrige, 2023)

Après la fécondation de l'œuf, à ce que l'on appelle J0, les cellules entament leur processus de division. Lorsqu'il atteint le stade de blastocyste, l'embryon se compose de deux structures bien définies : le trophoblaste et la masse interne. Le trophoblaste est à l'origine des tissus extra-embryonnaires, alors que les cellules de la masse interne se spécialisent en trois feuillets embryonnaires et leurs dérivés.

Les CSE sont prélevées puis placées en co-culture avec des cellules nourricières, appelées fibroblastes. Ce processus permet aux cellules souches embryonnaires d'acquérir la capacité de

se reproduire indéfiniment et de manière identique en conditions *in vivo* (Jarrige, 2023). Au fil du temps, les techniques d'isolement et de culture ont été améliorées grâce à l'ajout de facteurs et de molécules spécifiques, comme mentionné par Karumbayaram et al. (2009). De plus, plusieurs méthodes ont été développées pour dériver les CSE dans des conditions compatibles avec des applications cliniques, en réduisant l'utilisation de composants d'origine animale, tels que les fibroblastes de souris immortalisés, comme discuté par Tannenbaum et al. (2012).

L'accès et la manipulation des CSE humaines sont strictement réglementés en raison de leur origine à partir d'embryons humains excédentaires issus de la fécondation *in vitro* (FIV). Dans le cadre des techniques de procréation médicalement assistée, les couples qui n'ont plus de projet parental peuvent consentir à ce que leurs embryons excédentaires soient utilisés à des fins de recherche scientifique. En France, le don d'embryons est encadré par trois principes fondamentaux énoncés dans la loi de bioéthique de 2021 : la gratuité, le volontariat et l'anonymat. Aujourd'hui, plus de 300 lignées de CSE humaines sont disponibles de manière universelle, en provenance de cinq pays majoritairement : les États-Unis, la France, le Royaume-Uni, l'Espagne et la Suède (Jarrige, 2023). De plus, le dépistage pré-implantatoire réalisé dans de nombreux pays, dont la France, a permis l'obtention de lignées de CSE humaines dérivées d'embryons porteurs de mutations génétiques, comme souligné par Mateizel et al. (2006). Bien que cette approche soit encore limitée, elle offre la possibilité de modéliser diverses pathologies génétiques humaines, avec environ 150 lignées de CSE humaines portant des mutations identifiées jusqu'à présent (Jarrige, 2023).

1.2.2. Les cellules souches induites à la pluripotence

Pendant de nombreuses années, les cellules souches embryonnaires humaines étaient la seule source de cellules pluripotentes disponibles. Toutefois, suite à la découverte majeure du professeur Yamanaka et de son équipe en 2007, le domaine des cellules souches pluripotentes s'est rapidement complexifié. Ils ont démontré que les cellules matures peuvent être reprogrammées pour acquérir un état pluripotent. Pour résumer, ils ont créé les premières lignées de cellules souches induites pluripotentes (iPS).

Cette avancée fait écho à une étude antérieure menée par John B. Gurdon en 1962, qui a remis en question le dogme selon lequel la différenciation cellulaire était irréversible. Gurdon a démontré, à partir d'une cellule dérivée de l'intestin de têtard, que le noyau d'une cellule mature,

lorsqu'il est transplanté dans un ovule énucléé, peut conduire au développement d'un organisme fonctionnel. Cette découverte a ouvert la voie au développement de techniques de clonage.

En 2006, les recherches du Professeur Yamanaka ont révélé que les cellules somatiques adultes, à la fois murines et humaines, peuvent être reprogrammées pour acquérir un état pluripotent. Les cellules résultantes de cette reprogrammation sont moléculairement et fonctionnellement similaires aux cellules souches embryonnaires humaines (Takahashi and Yamanaka, 2006). Yamanaka a identifié une liste de 24 gènes impliqués dans le maintien de la pluripotence, démontrant que la surexpression de quatre de ces gènes - Oct4, Sox2, Klf4 et c-Myc - était suffisante pour induire la pluripotence chez une petite proportion de fibroblastes murins. Des équipes ultérieures ont reproduit ces résultats sur des fibroblastes humains (Jaenisch and Young, 2008). Toutefois, pour obtenir ces résultats semblables, un cocktail de facteurs distincts a été utilisé par Thomson et son équipe : c-Myc et Klf4 ont été remplacés par Lin28 et Nanog.

Les travaux de Gurdon et de Yamanaka ont catalysé la recherche sur les cellules souches pluripotentes et ont été récompensés par le prix Nobel de médecine en 2012. Cette avancée a nécessité plusieurs années de recherche et le développement concomitant de diverses techniques d'ingénierie cellulaire (Yamanaka and Blau, 2010). Suite à cette première démonstration en 2006, des avancées technologiques significatives ont été effectuées, avec plusieurs méthodes de reprogrammation disponibles, intégratives et non intégratives (Figure 4). En revanche, pour une utilisation clinique, l'accent est mis sur la minimisation de l'intégration des facteurs de reprogrammation, souvent réalisée en utilisant des vecteurs non intégratifs comme le virus Sendaï ou les épisomes (Karagiannis et al., 2019).

Initialement, les fibroblastes cutanés étaient largement utilisés comme source cellulaire pour la reprogrammation (Jarrige, 2023). Cependant, d'autres types de cellules somatiques, tels que les kératinocytes, les adipocytes ou les hépatocytes, ont également été exploités, bien que leur efficacité varie entre 0,1 et 1% selon le type cellulaire (Cai et al., 2010 ; Eminli et al., 2008 ; Malik and Rao, 2013). L'obtention de ces diverses sources cellulaires peut souvent nécessiter des procédures chirurgicales invasives. Heureusement, des méthodes de différenciation à partir de cellules sanguines ou urinaires offrent aujourd'hui des alternatives moins invasives pour les patients (Bento et al., 2020 ; Loh et al., 2010 ; Staerk et al., 2010) (Figure 4).

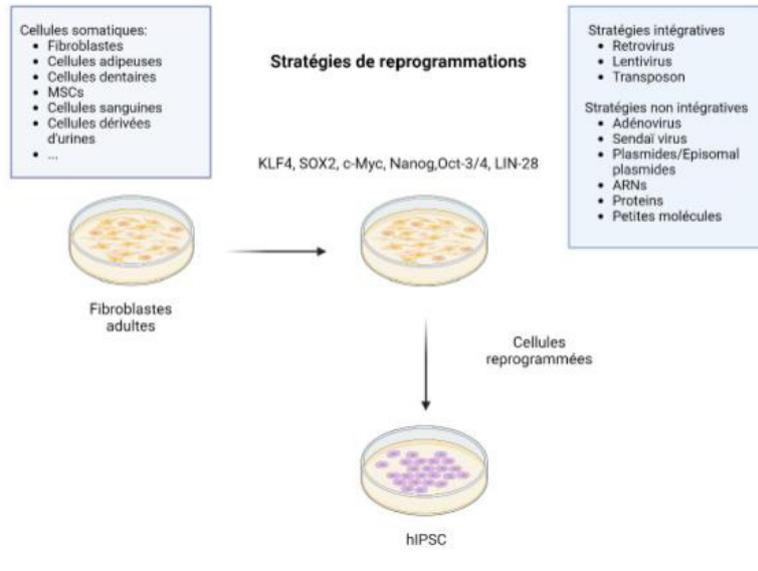


Figure 4 : Les principales techniques de reprogrammation ainsi que les diverses sources de cellules somatiques utilisées pour produire des hiPSC (Jarrige, 2023)

1.3. Les caractéristiques des cellules souches pluripotentes humaines

1.3.1. Le maintien de la pluripotence

La pluripotence constitue l'une des caractéristiques fondamentales des CSP, leur permettant de se renouveler et de maintenir un état indifférencié. Cette propriété cellulaire est régulée par un réseau complexe de facteurs génétiques, épigénétiques et de voies de signalisation.

Au niveau génétique, ce réseau est principalement contrôlé par un trio de facteurs de transcription : NANOG, OCT4 et SOX2 (Hay et al., 2004; Navarro et al., 2012; Rodda et al., 2005; Zaehres et al., 2005). Ces trois gènes jouent un rôle crucial dans l'établissement et le maintien de la pluripotence. Leur expression est observée à la fois dans les cellules induites à la pluripotence et dans la masse cellulaire interne du blastocyste, à partir de laquelle les cellules souches embryonnaires humaines sont dérivées (Thomson et al., 1998). Des études ont démontré que la modulation de l'expression de ces gènes, voire leur perte d'expression, peut induire la différenciation cellulaire (Hay et al., 2004; Zaehres et al., 2005).

Parallèlement, l'identification des gènes cibles de OCT4, SOX2 et NANOG à travers des analyses d'immunoprécipitation de la chromatine a permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à leur action dans la pluripotence (Boyer et al., 2005;

Loh et al., 2006). Ces expériences ont révélé, entre autres, que OCT4, NANOG et SOX2 régulent leur propre expression en formant une boucle d'autorégulation. De plus, ils activent l'expression d'une première catégorie de gènes participant au maintien de la pluripotence tout en réprimant fortement une seconde catégorie de gènes associés à la différenciation cellulaire (Figure 5).

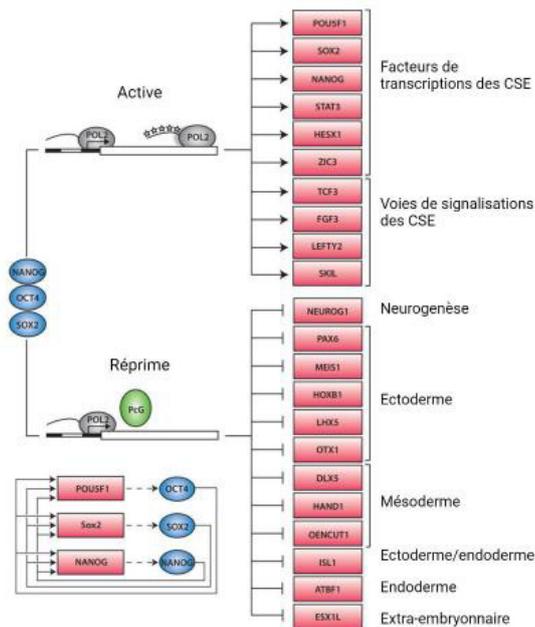


Figure 5 : Système de régulation génique de la pluripotence cellulaire (Jaenisch and Young, 2008)

Nanog, Oct4 et Sox2 activent l'expression des gènes essentiels au maintien de l'état pluripotent des CSP. Ces trois facteurs de transcription inhibent également l'expression des gènes codant pour d'autres facteurs de transcription impliqués dans la différenciation cellulaire. Au sein de ce dernier groupe de gènes, l'ARN polymérase II amorce la transcription mais ne produit pas de transcrits complets en raison de l'action inhibitrice des protéines Polycomb (PcG). La boucle d'autorégulation, où Oct4, Sox2 et Nanog interagissent conjointement avec leurs propres promoteurs, est illustrée dans le coin inférieur gauche de la figure.

Outre ces facteurs de transcription, l'activation de voies de signalisation moléculaire est également nécessaire pour maintenir la pluripotence (voir figure 6). Dans les cellules souches pluripotentes humaines, les principales voies de signalisation impliquées dans la pluripotence

et l'auto-renouvellement sont TGF- β , FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor), et la voie Wnt/ β -caténine. Plusieurs molécules jouent un rôle dans l'activation de ces voies, comme le FGF2 (Fibroblast Growth Factor 2) pour la voie FGFR ou l'activine A et le TGF- β pour la voie TGF- β , induisant ainsi l'expression des gènes tels que OCT4 et NANOG (Eiselleova et al., 2008) (voir Figure 6).

Bien que le rôle de la voie Wnt dans cette régulation soit encore mal compris, elle semble impliquer l'inhibition de la dégradation de la β -caténine, un co-activateur de la transcription des gènes OCT4 et NANOG. Cependant, maintenir la pluripotence via la voie Wnt repose sur une balance difficile entre l'activation et la répression de la dégradation de la β -caténine. En effet, des études ont également montré qu'une concentration élevée de β -caténine dans le cytoplasme pouvait induire la différenciation vers le mésoderme (Singh et al., 2012).

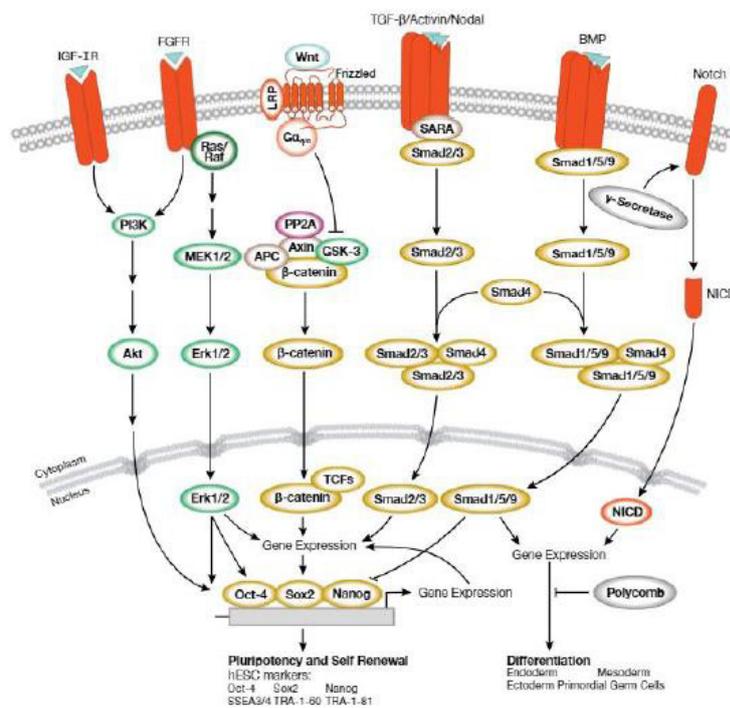


Figure 6 : Les voies de signalisation associées aux deux caractéristiques distinctives des CSP : le maintien de la pluripotence et l'auto-renouvellement (Jarrige, 2023)

De multiples voies de signalisation cellulaires régulent la pluripotence et l'auto-renouvellement des CSP. Les voies de signalisation principales impliquées dans ces deux caractéristiques comprennent le TGF- β qui utilise les voies Smad2/3/4, FGFR activant les voies MAPK et Akt, ainsi que la voie WNT/ β -caténine (Jarrige, 2023).

1.4.2. Le potentiel de différenciation

La seconde caractéristique des CSP réside dans leur capacité à se différencier en une variété étendue de types cellulaires issus des trois feuilletts embryonnaires : l'endoderme, le mésoderme et l'ectoderme (Itskovitz-Eldor et al., 2000; Smith, 2001). Par la suite, l'objectif des chercheurs a été de guider et de contrôler cette différenciation en culture vers des lignages cellulaires spécifiques tels que les kératinocytes (Guenou et al., 2009), les hépatocytes (Si-Tayeb et al., 2010), les neurones moteurs (Karumbayaram et al., 2009) ou encore les cellules musculaires squelettiques (Maffioletti et al., 2015). Ces méthodes de différenciation appliquées aux cellules souches pluripotentes humaines ont été développées en étudiant l'embryogénèse et les voies de signalisation régissant la différenciation cellulaire. L'éventail et la croissance du nombre de protocoles élaborés chaque année témoignent de l'intérêt croissant de la communauté scientifique pour ce domaine (Zakrzewski et al., 2019).

Cependant, diriger la différenciation cellulaire vers des types cellulaires spécifiques requiert une compréhension approfondie des mécanismes moléculaires de spécialisation ainsi qu'une optimisation des techniques de culture. Au cours du développement embryonnaire, la différenciation des cellules est orchestrée par l'activation et la répression séquentielle d'un réseau de gènes, modifiant ainsi leur fonction, leur taille et leur activité métabolique. En culture *in vitro*, deux méthodes de différenciation ont été proposées à partir des CSP : la différenciation par surexpression de facteurs intrinsèques ou par ajout de petites molécules (Jarrige, 2023). Bien que ces deux approches soient efficaces, elles présentent chacune des avantages et des inconvénients spécifiques.

L'objectif de la surexpression est de stimuler l'expression de facteurs de transcription individuels ou combinés, impliqués dans la différenciation terminale et conduisant à la reprogrammation du destin cellulaire (Chanda et al., 2014; Hammelman et al., 2022). Cependant, ce processus rencontre encore plusieurs défis, notamment la nécessité de déterminer les facteurs de transcription adéquats pour obtenir les lignages cellulaires souhaités. Néanmoins, de plus en plus de recherches exploitent des technologies de criblage à haut débit pour créer des atlas de facteurs de transcription et explorer le rôle des différents gènes dans le développement embryonnaire (Ng et al., 2021). L'utilisation de vecteurs intégratifs pour la surexpression des facteurs d'intérêt est une deuxième limitation majeure puisqu'elle rend cette méthode incompatible avec des applications cliniques (Jarrige, 2023).

En revanche, la différenciation guidée ne nécessite pas l'introduction de transgènes, mais elle consiste à induire la différenciation en ajoutant séquentiellement une combinaison contrôlée et spécifique de cytokines et/ou de petites molécules. Ces composés, préalablement identifiés en se basant sur les connaissances de l'ontogenèse embryonnaire, sont directement ajoutés aux milieux de culture des cellules *in vitro*. Bien que de nombreux protocoles de différenciation aient été développés et optimisés en suivant cette approche, cette méthode présente encore plusieurs inconvénients. La plupart des protocoles actuellement utilisés reproduisent le programme de développement embryonnaire, ce qui nécessite du temps avant d'obtenir les cellules d'intérêt. Par ailleurs, la difficulté à établir des protocoles reproductibles permettant d'obtenir des populations pures de cellules différenciées est également un autre défi de cette méthode. Toutefois, la combinaison de ces protocoles de différenciation avec des stratégies de sélection est actuellement possible pour isoler les populations cellulaires d'intérêt (Jarrige, 2023).

1.4.3. La culture des CSP

Après avoir isolé les CSP, l'objectif est de les maintenir dans des conditions de culture qui préservent leurs deux caractéristiques essentielles, à savoir la pluripotence et l'auto-renouvellement. Il est également indispensable d'amplifier considérablement ces CSP afin d'obtenir un nombre suffisant de cellules. Ainsi, au fil des années, les méthodes de culture ont évolué progressivement pour concilier la préservation des caractéristiques des CSP avec les exigences de sécurité pour des applications cliniques.

La première méthode qui a été employée avec succès pour établir des lignées de CSP est la coculture avec des fibroblastes embryonnaires de souris (MEF) (Reubinoff et al., 2000; Thomson et al., 1998). Les facteurs de croissance et les cytokines sécrétés par les MEF se sont avérés indispensables pour maintenir l'état de pluripotence des cellules souches au fil du temps et à travers les passages répétés. Ces premières démonstrations de dérivation de lignées à partir de fibroblastes de souris ont jeté les bases de la compréhension de la biologie des cellules souches et des exigences en matière de culture pour préserver la pluripotence. En revanche, la transmission d'agents pathogènes d'origine animale associés aux MEF constitue un problème majeur limitant l'usage de ces cellules à des fins de transplantation clinique (Cobo et al., 2008).

Par la suite, les chercheurs se sont intéressés aux cellules nourricières humaines comme première étape vers l'objectif final de développer des modèles de culture exempts de xénogènes. Dans cette optique, différents types de cellules, tels que la moelle osseuse, le prépuce foetal et le cordon ombilical, ont été évalués pour leur capacité à favoriser le renouvellement des cellules souches (Cho et al., 2010). Cependant, les cellules nourricières nécessitent un entretien intensif et présentent souvent des variations entre les lots. Ces variations peuvent donc influencer les capacités des cellules souches ainsi que leur différenciation en types cellulaires terminaux (Jarrige, 2023).

Actuellement, la recherche sur les CSP se concentre en partie sur le développement de procédés de culture basés sur des formulations de milieux et de matrices chimiquement définies. Une approche initiale consiste à utiliser des protéines de la matrice extracellulaire combinées à des facteurs de croissance pour créer un microenvironnement *in vitro* favorable au renouvellement des CSP. Par exemple, la Matrigel, une matrice extracellulaire dérivée de cellules de tératocarcinome de souris, a été utilisée pour la première fois par Xu et ses collègues comme alternative aux cellules nourricières pour la culture des CSP (Xu et al., 2001). D'autres travaux ont ensuite permis l'extraction de la matrice extracellulaire des corps embryonnaires dérivés de lignées CSE (Fu et al., 2010). Cette matrice extracellulaire humaine, composée de laminine, de fibronectine et de collagène de type IV, s'est avérée efficace pour la propagation des CSP. Pour passer à des systèmes de culture sans xénogènes, de nouveaux milieux adaptés à la culture des CSP dans des conditions sans sérum sont nécessaires (Y. Li et al., 2005). Des milieux tels que le DMEM/F12 contenant dans une solution saline du glucose, des vitamines, des acides aminés et du sélénium ont servi de base à de nombreux milieux de culture. En outre, des composants tels que le GABA, le cholestérol, le β -mercaptoéthanol et l'acide ascorbique sont souvent inclus. Le développement de technologies de culture cellulaire en 3D est également un domaine émergent (Liu et al., 2020). Par exemple, les CSP cultivées en sphéroïdes se différencient efficacement en cellules du mésoderme en présence d'une fraction d'environ un douzième seulement des facteurs de croissance nécessaires dans les cultures CSP traditionnelles (Bratt-Leal et al., 2013). Les systèmes de culture en 3D favorisent les interactions cellule-cellule et cellule-matrice, essentielles à la prolifération et au fonctionnement des cellules (Han et al., 2014; Kraehenbuehl et al., 2011). De plus, ces plateformes offrent plus d'espace pour la prolifération cellulaire, permettant ainsi d'augmenter l'expansion des CSP et d'obtenir des rendements cellulaires plus importants (McDevitt, 2013).

En conclusion, l'utilisation de matrices extracellulaires, de surfaces biosynthétiques et de milieux chimiquement définis pour cultiver des CSP de qualité thérapeutique représente un défi primordial pour le développement de thérapies basées sur les cellules pluripotentes humaines (Desai et al., 2015).

1.5. Application biomédicale des cellules souches pluripotentes

L'apport des CSP revêt une importance majeure dans la médecine contemporaine, tant pour leur utilisation répandue en recherche fondamentale que pour les opportunités qu'elles ouvrent en termes de développement de nouvelles stratégies thérapeutiques (Daley, 2010). À l'heure actuelle, de nombreux chercheurs, issus de divers domaines scientifiques, explorent les applications des CSP humaines dans la recherche fondamentale, la médecine régénérative, la découverte de nouveaux traitements et la modélisation de pathologies (Kolios and Moodley, 2013) (Figure 7).

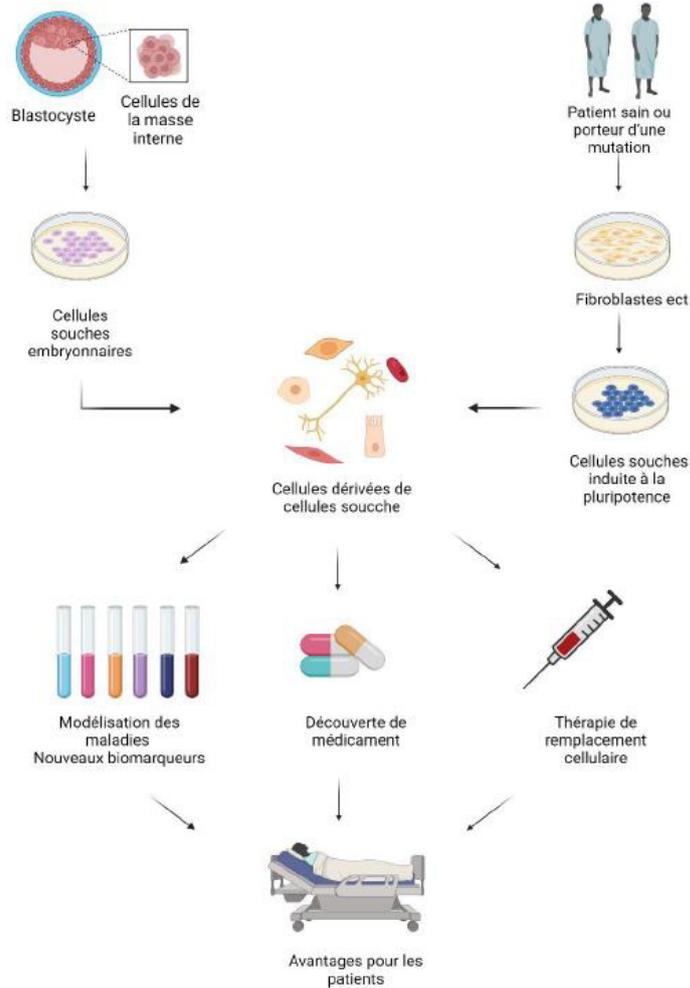


Figure 7 : Production et utilisations des cellules souches pluripotentes humaines (Jarrige, 2023)

Les cellules souches embryonnaires ou les cellules somatiques reprogrammées de patients offrent diverses applications telles que la modélisation de maladies, la découverte de médicaments et la thérapie cellulaire. En culture, les cellules souches pluripotentes peuvent être amplifiées et dirigées vers différents types cellulaires. Ces derniers permettent, entre autres, de reproduire la physiopathologie in vitro, identifiant ainsi de nouveaux biomarqueurs. Ils servent également à découvrir des composés thérapeutiques capables d'atténuer les phénotypes pathologiques observés in vitro, offrant ainsi des perspectives pour le développement de nouveaux médicaments. Les cellules dérivées de cellules souches sont également utilisées dans le domaine de la médecine régénérative.

1.5.1. Modélisation pathologique

Plus de 10 000 maladies monogéniques distinctes touchant des millions de personnes sont estimées dans le monde (Grandy et al., 2019). La compréhension de la physiopathologie d'une maladie est une étape fondamentale pour développer de nouvelles thérapies. Étant donné que les cellules primaires des patients ne sont présentes qu'en faible quantité, ces recherches passent généralement par l'utilisation d'animaux transgéniques. Toutefois, les modèles d'origine animale disponibles sont limités pour modéliser toutes les caractéristiques des troubles complexes humains (Sterneckert et al., 2014). Par exemple, malgré la création de nombreux modèles de souris transgéniques pour la maladie d'Alzheimer, aucun n'a réussi à reproduire l'intégralité du spectre de la pathologie, y compris une perte neuronale significative (Puzzo et al., 2015). La capacité des CSP humaines à proliférer et à se différencier les rend idéales pour étudier les causes, les manifestations pathologiques et les mécanismes de diverses maladies (Bai, 2020). De plus, ces cellules permettent d'explorer des tissus ou des organes normalement difficiles à atteindre chez les patients, tels que les cardiomyocytes ou les neurones.

La modélisation pathologique basée sur les cellules pluripotentes offre une double opportunité : comprendre les mécanismes sous-jacents des pathologies et identifier des phénotypes ainsi que des biomarqueurs pertinents (Figure 8). Ces marqueurs moléculaires sont souvent trouvés en comparant les cellules pathologiques à celles qui sont saines, puis utilisés pour évaluer l'impact de composés chimiques ou pour élaborer de nouveaux outils de diagnostic clinique (Jarrige, 2023). De ce fait, les cellules souches ont été largement exploitées pour reproduire diverses maladies, qu'elles soient génétiques ou dues à des facteurs de stress environnementaux. En laboratoire, ces cellules peuvent être obtenues soit en culture monocouche, soit en culture tridimensionnelle, ce qui permet d'étudier les interactions entre cellules ainsi que l'impact du microenvironnement sur le développement des maladies.

En dernier lieu, grâce à l'émergence de nouveaux systèmes d'édition du génome tels que CRISPR/Cas9, il est aujourd'hui envisageable de rectifier ou d'introduire de nouvelles mutations génétiques dans les modèles de cellules iPS dérivés de patients (Jarrige, 2023). Cette avancée technologique devrait nous permettre d'approfondir notre compréhension des mécanismes moléculaires et des voies de signalisation impliquées dans l'apparition d'un phénotype pathologique (Shi et al., 2017) (Figure 8).

Utilisation de cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients pour la modélisation des maladies

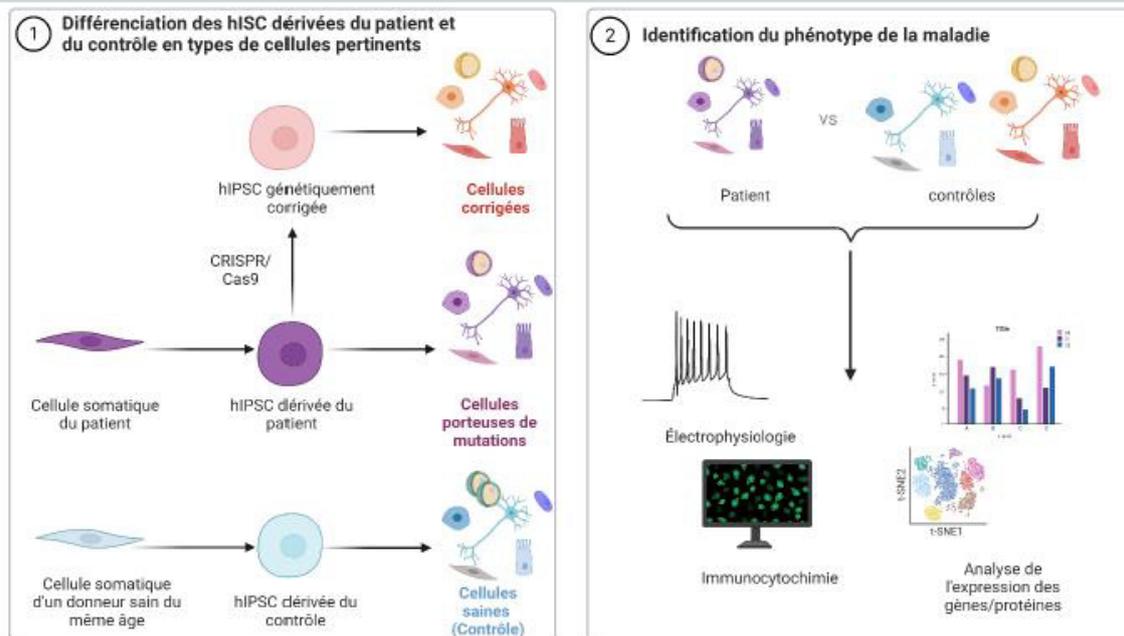


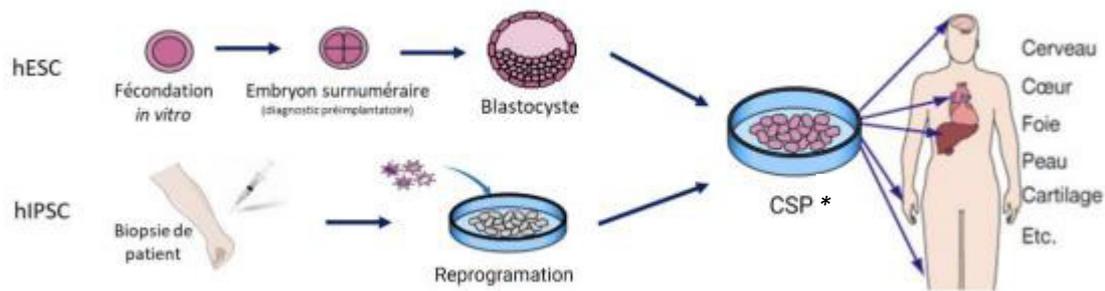
Figure 8 : Modélisation pathologique à partir de cellules souches pluripotentes (Jarrige, 2023)

Les cellules hiPSC (« human induced pluripotent stem cells » ou iPS) sont obtenues à partir de patients individuels et dirigées vers des types cellulaires particuliers. Ces cellules résultantes sont exploitées dans le développement de nouvelles thérapies afin d'observer les phénotypes spécifiques à la maladie et de découvrir de nouveaux mécanismes pathologiques.

1.5.2. Thérapie cellulaire à partir de cellules souches pluripotentes humaines

La thérapie cellulaire (TC) a pour objectif de restaurer les cellules endommagées d'un tissu ou d'un organe, souvent affectés par la maladie ou le vieillissement. Elle s'appuie sur la transplantation de cellules saines pour remplacer les cellules dysfonctionnelles ou perdues, que ce soit en raison d'une pathologie ou d'une lésion grave (Kim, 2013). Les CSP sont particulièrement prometteuses pour ce type d'approche en raison de leur capacité de prolifération, permettant leur production en grand nombre pour la transplantation. Ensuite, elles sont différenciées en progéniteurs ou en cellules spécialisées afin d'être transplantées chez le patient. Aujourd'hui, deux stratégies principales sont envisagées : soit l'injection de cellules saines différenciées au préalable à partir de cellules embryonnaires humaines, soit l'injection de cellules du patient reprogrammées génétiquement avant leur différenciation et réimplantation.

(Figure 9) (Jarrige, 2023). Cette dernière méthode permet d'éviter les rejets de greffe et de réduire l'usage d'immunosuppresseurs. Cependant, elle reste coûteuse et nécessite une culture cellulaire prolongée de plusieurs semaines. Cette injection unique de cellules a pour objectif d'offrir une thérapie durable et permanente au patient.



*Différenciation des CSP avant l'utilisation potentielle chez l'homme

Figure 9 : Le principe de la thérapie cellulaire à partir de cellules souches pluripotentes (Jarrige, 2023)

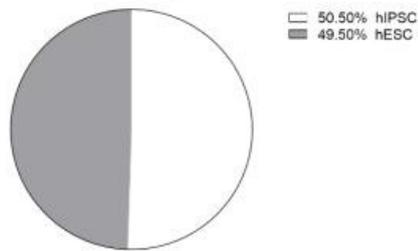
hESC : “human Embryonic Stem Cells” (CSE) ; *hiPSC* : “human induced Pluripotent Stem Cells” (iPS)

Le premier essai clinique mené par la société Geron Corporation, autorisé par la FDA (« Food and Drug Administration ») en 2009, a marqué le début de l'utilisation des cellules dérivées de CSP dans le traitement des lésions de la moelle épinière (Alper, 2009). Pour obtenir l'approbation, la société a dû fournir une demande exhaustive de 22 000 pages démontrant la sécurité, l'efficacité et la qualité de leurs progéniteurs oligodendrocytaires issus de CSE. Cette première phase d'essai clinique de phase I a malheureusement été interrompue de manière prématurée pour raison économique (Scott et Magnus, 2014). Toutefois, Asterias Biotherapeutics, ultérieurement acquise par Lineage Cell Therapeutics, a repris le développement de cette thérapie cellulaire avec un nouvel essai clinique de phase I/IIa. En 2019, ils ont rapporté des signes d'amélioration de la motricité chez les 25 patients traités après 12 mois, sans soulever de préoccupations en matière de sécurité (Desgres et Menasché, 2019). Dès lors, plusieurs indications ont été étudiées, notamment le diabète, les pathologies oculaires et les cardiopathies ischémiques (Figure 10 et tableau 1). La société TreeFrog Therapeutics propose une base de données identifiant en 2023, 102 essais cliniques à travers le monde utilisant des CSP humaines qui étaient en cours ou planifiés (Jarrige, 2023).

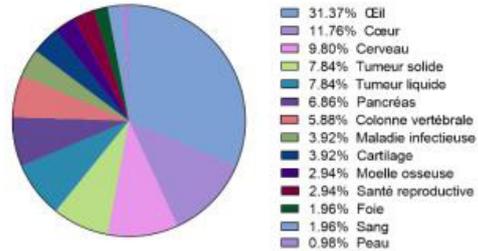
Depuis 2018, une évolution progressive est constatée concernant la source des cellules utilisées dans les essais cliniques. En effet, on observe une augmentation du nombre d'essais basés sur les cellules iPS humaines, totalisant 51 essais cliniques, par rapport à ceux basés sur les cellules souches embryonnaires humaines, qui sont au nombre de 50 (Figure 10). Une grande partie de ces essais cliniques - 30 d'entre eux - se concentrent sur l'utilisation de progéniteurs de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE) dérivés de cellules iPS. Ces essais visent à traiter la dégénérescence maculaire, certaines formes de rétinite pigmentaire et la maladie de Stargardt (Ben M'Barek et Monville, 2019; Kobold et al., 2020). Des études ont démontré la sécurité des RPE dérivées des CSE humaines, initialement administrées sous forme de suspension cellulaire, chez un total de 38 patients (Qiu, 2019). Aucun cas de tératome ou de dispersion cellulaire vers d'autres organes, principaux risques associés à la thérapie par CSP, n'a été signalé. Malgré des résultats encourageants, leur interprétation doit être prudente en raison du nombre limité de patients étudiés.

En ce qui concerne les applications cutanées, un seul essai clinique est planifié en Australie (NCT05165628, <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05165628>). Cet essai vise à évaluer la sécurité, la tolérabilité et l'efficacité du produit CYP-006TK chez des adultes atteints d'ulcères du pied diabétique. Le CYP-006TK contient des cellules souches mésenchymateuses dérivées de cellules iPS humaines qui sont ensemencées sur un pansement en silicone revêtu de plasma de heptylamine.

Répartition des essais cliniques par source de cellule



Répartition des essais cliniques par organe cible



Répartition des essais cliniques par type cellulaires

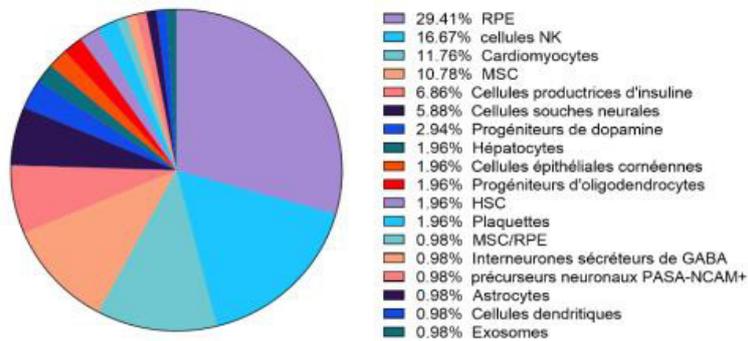


Figure 10 : Répartition des essais cliniques de thérapie cellulaire à partir de cellules souches pluripotentes selon les sources, organes cibles ou types cellulaires (Jarrige, 2023)

Données extraites de <https://treefrog.fr/stemcelljungle/list-of-cell-therapy-clinical-trials-based-on-pluripotent-stem-cells-es-ips-cells>

HSC : cellules souches hématopoïétiques ; MSC : Cellules souches mésenchymateuses ; cellules NK : cellules tueuses naturelles ; RPE : cellules pigmentées rétinienne

Tableau 1 : Nombre d'essais cliniques par organe cible à partir de cellules souches pluripotentes en cours ou passés en 2023 (Jarrige, 2023)

organe	nb d'essai clinique	source de cellules	type cellulaire	indication
Œil	32	hESC/iPSC	RPE, MSC, Cellules épithéliales cornéennes	AMD, SMD, Maladies sévères de la surface oculaire, dégénérescences de la rétine externe, rétinite pigmentaire, déficience des cellules souches limbaux, maladies liées à un dysfonctionnement des RPE, kératopathie bulleuse
Cerveau	10	hESC/iPSC	Cellules souches neurales Progéniteurs Dopa, interneurons sécréteurs de GABA	Maladie de Parkinson, accident vasculaire cérébral, épilepsie
Colonne vertébrale	6	hESC/iPSC	Progéniteurs d'oligodendrocytes, astrocytes, cellules souches neurales, MSC, cellules précurseurs neuronaux: PSA-NCAM+	Lésion de la moelle épinière, sclérose latérale amyotrophique, sclérose en plaques
Foie	2	hESC	Hépatocytes	Trouble du cycle de l'urée, insuffisance hépatique aiguë, ACLF
Cœur	12	hESC/iPSC	Cardiomyocytes	Maladie cardiaque ischémique, insuffisance cardiaque chronique
Pancréas	7	hESC/iPSC	Insulin-producing cells	Diabète de type 1
Moelle osseuse	3	hPSC	HSC, MSC	Bêta-thalassémie, GvHD
Sang	2	hPSC	Plaquettes	Anémie aplasique, thrombocytopénie
Tumeur solide	8	hESC/iPSC	Cellules dendritiques, cellules NK	Cancer du poumon, cancer du sein, cancer de l'ovaire
Tumeur liquide	8	hPSC	cellules NK	Leucémie myéloïde aiguë, lymphome à cellules B, lymphome non hodgkinien, Myélome multiple
Maladie infectieuse	4	hESC/iPSC	cellules NK, MSC	COVIDS, HIV
Cartilage	4	hESC/iPSC	MSC, exosome	Lésion du ménisque, ostéoarthritis (arthrose), dégénérescences de la rétine externe
Santé reproductive	3	hESC	MSC	Insuffisance ovarienne primaire, adhérences intra-utérines, cystite interstitielle
Peau	1	hPSC	MSC	Ulcère du pied diabétique

Données extraites à partir de <https://treefrog.fr/stemcelljungle/list-of-cell-therapy-clinical-trials-based-on-pluripotent-stem-cells-es-ips-cells>

ACLF: insuffisance hépatique aiguë sur insuffisance hépatique chronique ; AMD : dégénérescence maculaire liée à l'âge ; HIV : Virus de l'immunodéficience humaine ; HSC : Cellules souches hématopoïétiques ; MSC : cellules souches mésenchymateuses ; cellules NK : Cellules tueuses naturelles ; RPE : cellules pigmentées rétinienne ; SMD : dégénérescence maculaire sévère

1.6. Les cellules différenciées : exemple des lymphocytes T

L'efficacité clinique des cellules souches – qu'elles soient pluripotentes, multipotentes ou unipotentes – dépend de leur capacité à produire des cellules différenciées fonctionnelles. Les cellules les plus utilisées en clinique aujourd'hui sont des cellules différenciées : les lymphocytes T. Ces cellules immunitaires, issues des cellules souches hématopoïétiques, interviennent dans la défense de l'organisme contre les infections et les cellules tumorales.

1.6.1. Les cellules lymphocytaires T et la reconnaissance de l'antigène

Les lymphocytes T proviennent de la moelle osseuse, mais leur maturation et différenciation s'effectuent dans le thymus. Ce dernier produit des lymphocytes T matures qui migrent vers la périphérie et colonisent les organes lymphoïdes secondaires, tels que la rate, les ganglions lymphatiques et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses. La maturation thymique est caractérisée par une succession d'événements impliquant l'expression et la suppression de certains récepteurs membranaires et antigènes spécifiques, ainsi que le réarrangement des gènes codant les chaînes des récepteurs T (Savino, 2006).

Le principal marqueur des lymphocytes T est le récepteur des cellules T (TCR, T Cell Receptor), qui est intimement associé au complexe moléculaire CD3 à la surface du lymphocyte (Bentley & Mariuzza, 1996). L'interaction entre le complexe TCR/CD3 et un antigène présenté par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) déclenche la transduction des signaux d'activation, initiant ainsi la réponse immunitaire (Grakoui, Bromley et al., 1999).

Les lymphocytes T matures se divisent en deux populations principales, distinguées par l'expression exclusive de l'un des deux co-récepteurs membranaires : CD4 ou CD8 (Rothenberg, 2008).

- Les lymphocytes T CD4⁺ (lymphocytes auxiliaires) : jouent un rôle central dans l'activation et la coordination des réponses immunitaires adaptatives.
- Les lymphocytes T CD8⁺ (lymphocytes cytotoxiques) : assurent la destruction ciblée des cellules infectées ou tumorales.

Ces cellules interagissent préférentiellement avec des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles, qui assurent la capture, le traitement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Parmi ces CPA, on retrouve :

- Les cellules dendritiques : localisées dans les tissus, elles capturent les antigènes et les présentent aux lymphocytes T naïfs.
- Les macrophages : responsables de l'élimination des micro-organismes par phagocytose, tout en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires.
- Les lymphocytes B : qui ont pour rôle principal la production d'anticorps et qui sont présents dans les tissus lymphoïdes (Mellman, Turley et al., 1998).

Les CPA expriment constitutivement les molécules du CMH de classe II (CMH-II), en plus des molécules du CMH de classe I (CMH-I). Elles remplissent deux fonctions essentielles (Alberola-Ila, Takaki et al., 1997) :

1. Capturer et traiter l'antigène (Ag) : ce processus implique plusieurs mécanismes, tels que la phagocytose, l'endocytose clathrine-dépendante, ou encore l'entrée passive de l'antigène.
2. Présenter l'antigène aux lymphocytes T : après capture, l'antigène est dégradé en fragments (épitopes T), qui sont ensuite associés aux molécules du CMH pour être exposés à la surface cellulaire.

Les épitopes T sont des fragments peptidiques issus de protéines dégradées par la cellule hôte. Ils sont ensuite associés aux complexes CMH, qui assurent leur présentation aux cellules immunitaires (Parham, 1996). Deux types de molécules du CMH participent à cette présentation (Stern, Brown et al., 1994) :

- Le CMH-II, qui présente des antigènes d'origine exogène (capturés par endocytose ou phagocytose) aux lymphocytes T CD4⁺ (Ackerman & Cresswell, 2004).
- Le CMH-I, qui présente des antigènes endogènes, généralement issus de protéines synthétisées par la cellule elle-même, comme lors d'une infection ou d'une tumeur. Dans certains cas, les CPA peuvent aussi présenter des antigènes exogènes via le CMH-I, notamment lors de la phagocytose de cellules infectées par un pathogène intracellulaire, un phénomène appelé présentation croisée (Lehner & Cresswell, 2004).

Ce mécanisme de présentation des antigènes est essentiel à l'activation des lymphocytes T, leur permettant de reconnaître et d'éliminer les cellules anormales, intervenant dans l'immunité adaptative (Ackerman & Cresswell, 2004).

1.6.2. Fonction et différenciation des lymphocytes CD4

Les lymphocytes T auxiliaires, ou T helper (Th), sont essentiels pour initier et développer les réponses immunitaires adaptatives contre des infections ou des tumeurs. Leur rôle principal est de produire des cytokines qui favorisent le développement des différentes réponses effectrices. Les cellules T CD4⁺ participent également à la différenciation des cellules T CD8⁺

cytotoxiques et des lymphocytes B, ainsi qu'au recrutement et à l'activation des cellules dendritiques dans le site infectieux (BACH JF, 2008).

La réponse cellulaire adaptative médiée par les lymphocytes T CD4 commence dans la zone marginale des tissus lymphoïdes secondaires, où le TCR des lymphocytes T CD4 interagit avec une molécule CMH classe II chargée en antigène à la surface des CPA (Nelson et Fremont, 1999). La molécule CMH classe II est un hétérodimère composé de deux glycoprotéines transmembranaires de type I, appelées chaîne α (34 kDa) et chaîne β (29 kDa). Chaque chaîne se plie en deux domaines, et ensemble, elles forment une structure similaire à celle des molécules CMH classe I (Bjorkman et Parham, 1990). Les domaines amino-terminaux des chaînes α et β forment une structure où le peptide se fixe. Ces peptides, d'origine exogène, sont présentés par les CPA ayant un CMH de classe II à leur surface. Ils sont apportés par un organisme étranger, entrent dans le milieu intracellulaire par endocytose et sont découpés en polypeptides (de 11 à 25 acides aminés) dans les endosomes. Ces cellules peuvent donc présenter un antigène natif au TCR (Nelson et Fremont, 1999). La cellule dendritique délivre un co-signal influençant la différenciation de la cellule T CD4. En fonction des signaux captés en périphérie, les cellules dendritiques peuvent sécréter différentes cytokines qui orienteront les lymphocytes T CD4 vers un profil de différenciation spécifique (BACH JF, 2008).

Schématiquement, il existe un signal de type Th1 : en réponse à la sécrétion d'IL-12 par les cellules dendritiques, les cellules T CD4⁺ naïves se différencient en cellules Th1 productrices d'IFN- γ et d'IL-2. Ces cellules assurent plusieurs fonctions associées à la toxicité et aux réactions inflammatoires locales, ce qui explique leur importance pour combattre les cellules anormales et les pathogènes, éliminés par une réponse cytotoxique permise par le help CD4 de type Th1 (Mosmann et Sad, 1996).

Les lymphocytes Th2 coopèrent avec les lymphocytes B et favorisent leur différenciation en plasmocytes, la maturation d'affinité des immunoglobulines et la commutation de classe. L'initiation de cette différenciation pourrait reposer essentiellement sur l'absence de cytokines de la famille des IL-12 et de l'IFN- γ (BACH JF, 2008). Les cellules NKT sont un type de lymphocytes présentant des marqueurs de cellule T CD3 et des marqueurs de cellules NK (Godfrey, Pellicci et al., 2004). Elles font le lien entre le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Contrairement aux lymphocytes T conventionnels, dont le TCR reconnaît un peptide présenté par le CMH, les NKT reconnaissent un glycolipide présenté par une molécule appelée CD1d, structurellement proche du CMH de classe I (Porcelli, Segelke et al., 1998). Une fois activées, les NKT peuvent lyser les cibles et sécréter des cytokines. Elles

produisent également des quantités importantes d'IL-4, indispensable à cette différenciation. Les lymphocytes produisent aussi, au cours de cette différenciation Th2, de l'IL-13, IL-5 et IL-10 (Mosmann et Sad, 1996).

En plus des cellules Th1 et Th2, plusieurs autres populations fonctionnelles de cellules T CD4 ont été identifiées :

- **Lymphocytes Th17** : Cette sous-population de cellules T CD4 auxiliaires, appelée Th17, produit principalement les cytokines IL-17A, IL-17F, et IL-22, ainsi que l'IL-26 et le TNF α . Elles favorisent le recrutement et l'activation des neutrophiles. Les Th17 jouent un rôle bénéfique dans la défense contre certains pathogènes grâce à leurs propriétés pro-inflammatoires. Les cytokines IL-17A et IL-17F induisent la production d'autres cytokines (IL-6, IL-8, GM-CSF, G-CSF), de chémokines (CXCL1, CXCL10) et de métalloprotéinases (Bertelli E, Nature 2006).
- **Lymphocytes Th22** : Ces cellules produisent exclusivement de l'IL-22, ce qui induit l'inflammation, la réponse immunitaire innée et l'hyperplasie kératinocytaire. L'expression du récepteur de chimiokines CCR10 favorise la migration des cellules Th22 vers la peau. Bien que leur rôle inflammatoire soit principalement observé dans la peau, leur action dans d'autres tissus ne doit pas être écartée (Homey, Alenius et al. 2002).
- **Lymphocytes T folliculaires helper (Tfh)** : Ces cellules T auxiliaires expriment notamment le CXCR5 et se trouvent dans les follicules des cellules B. Après s'être différenciées au contact de cellules dendritiques activées, les Tfh migrent vers les follicules et acquièrent des propriétés distinctes des sous-populations Th effectrices périphériques, notamment la sécrétion d'IL-21, une cytokine cruciale pour la différenciation des cellules B (Vinuesa, Tangye et al. 2005).
- **Lymphocytes T régulateurs (Treg)** : Cette sous-population de lymphocytes T CD4 a la capacité d'inhiber la prolifération des autres lymphocytes T effecteurs ou de les induire en apoptose. Les Treg participent à la tolérance immunitaire en régulant les lymphocytes T effecteurs par leur action immunosuppressive. Ils ne sécrètent pas d'IL-2 et prolifèrent peu lorsqu'ils sont activés par leur récepteur des cellules T après la rencontre avec leur antigène, mais ils inhibent les réponses des autres lymphocytes T CD4 et CD8 (Fontenot, Rasmussen et al. 2005).

1.6.3. Fonction et différenciation des lymphocytes CD8

Les cellules CD8 se différencient en cellules T cytotoxiques (CTL), capables de détruire les cellules anormales ou infectées grâce à leur TCR et à la reconnaissance du complexe CMH I-peptide (Stern et Wiley, 1994). Les molécules CMH de classe I, présentes dans presque toutes les cellules de l'organisme, permettent de présenter des épitopes issus de protéines endogènes, c'est-à-dire codées et produites par le génome de la cellule, puis dégradées en peptides de 9 acides aminés par le protéasome (Rodriguez, Regnault et al., 1999). Ces épitopes sont exclusivement de type séquentiel. Les CMH I présentent ces épitopes aux TCR des lymphocytes T CD8 (Bjorkman, Saper et al., 1987).

Si la protéine à l'origine d'un épitope particulier est exogène, c'est-à-dire produite suite à l'infection de la cellule par un pathogène, l'épitope sera reconnu par les cellules immunitaires comme étranger, entraînant une réaction immunitaire qui aboutira à la lyse de la cellule par les lymphocytes CD8, également appelés lymphocytes cytotoxiques (Lehner et Trowsdale, 1998). Si la protéine est une protéine du "soi", l'épitope correspondant sera reconnu comme tel, empêchant ainsi l'activation d'une réaction immunitaire contre cette cellule. L'épitope, issu de l'activité intracellulaire, représente les protéines de la cellule et est essentiel pour l'immunité à médiation cellulaire (Sloan-Lancaster et Allen, 1996).

La surveillance anti-infectieuse et anti-tumorale assurée par les cellules T est hautement sélective et très efficace. Les cellules T cytotoxiques CD8⁺, restreintes par les molécules du CMH de classe I, se concentrent dans le site de réplication du pathogène intracellulaire ou dans le site tumoral et détruisent les cellules affectées. Les peptides présentés par les CMH I proviennent uniquement de la synthèse endogène de protéines de la cellule ou étrangères, sauf dans les cellules dendritiques (Stern et Wiley, 1994). La présentation de peptides étrangers en surface indique que la cellule est devenue étrangère, sauf dans les cellules dendritiques où le mécanisme de présentation croisée lui permet de présenter l'antigène aux CD8 naïfs sans être elle-même infectée (Bell, Young et al., 1999). En raison de l'importance du CMH de classe I dans le ciblage des cellules anormales par les cellules T CD8⁺, certains pathogènes et cellules tumorales ont développé des stratégies d'échappement, soit par mutation des épitopes pour empêcher leur liaison aux molécules de classe I ou II, soit en inhibant l'expression du CMH de classe I pour éviter la reconnaissance par les cellules T et favoriser leur persistance.

Les cellules CD8+ éliminent les cellules anormales par divers mécanismes de cytotoxicité (BACH JF, 2008) :

- **Mécanismes sécrétoires (perforine-granzyme)** : Le principal mécanisme consiste en la libération du contenu de granules spécialisés lors de la reconnaissance antigénique dans la synapse immunologique. Ces granules lytiques, qui sont des lysosomes modifiés, contiennent diverses protéines cytotoxiques synthétisées durant la différenciation. Ces protéines, stockées sous forme inactive, deviennent fonctionnelles après leur sécrétion. Les deux principales protéines sont la perforine, qui polymérise dans la membrane cible pour former un pore, et les granzymes, des protéases à sérine qui induisent l'apoptose. Ces deux protéines sont nécessaires simultanément pour la cytotoxicité. Le mécanisme d'action classique implique la formation d'un pore dans la membrane cellulaire par la perforine, permettant aux granzymes de pénétrer dans la cellule cible.
- **Mécanismes non sécrétoires (FasLigand)** : Les lymphocytes T cytotoxiques peuvent également tuer des cellules cibles par des mécanismes non sécrétoires. Ce processus implique la liaison du FasL, exprimé à la surface des lymphocytes T, au Fas exprimé par la cellule cible. Cette interaction induit l'apoptose de la cellule cible en activant la voie des caspases.

Les lymphocytes T cytotoxiques produisent également de l'IFN γ et du TNF α , qui jouent un rôle dans la réponse anti-infectieuse :

- **IFN γ** : Inhibe la réplication du pathogène, augmente l'expression des molécules de classe I du CMH et active les macrophages.
- **TNF α** : Peut activer les macrophages et exercer une activité cytotoxique directe sur certaines cellules.

1.6.4. Activation des lymphocytes T

L'activation des lymphocytes T se déroule généralement dans le ganglion lymphatique le plus proche du site affecté. Ce processus repose sur trois signaux principaux (Dustin, 2008) :

- **Signal 1** : Une interaction entre le TCR des cellules T et le complexe CMH-peptide sur les cellules dendritiques, ce qui active la cellule T.

- **Signal 2** : Des molécules de co-stimulation interviennent, notamment :
 - L'interaction entre le CD28 des cellules T et le CD80-CD86 (ou B7.1-B7.2) des cellules dendritiques ou des cellules B. La stimulation du CD28 entraîne des effets directs tels que le remodelage de la chromatine, la déméthylation de l'ADN, l'activation de la voie NF- κ B, la progression dans le cycle cellulaire, un effet anti-apoptotique, l'expression de gènes de cytokines et une deuxième vague d'expression de molécules de co-stimulation.
 - L'interaction entre le CD40 des cellules dendritiques ou des cellules B et le CD40L des cellules T permet une activation puissante des cellules T CD8 naïves, favorisant leur différenciation en cellules cytotoxiques, ou des cellules B, les incitant à se diviser et à commencer la commutation isotypique. La transduction des signaux par CD40 augmente la densité de CD80/CD86, fournissant ainsi des signaux de co-stimulation supplémentaires aux cellules T concernées. Ces effets augmentent la survie des lymphocytes T.
- **Signal 3** : Des cytokines sécrétées par les CPA induisent la prolifération et la différenciation des cellules T CD4 (IL-2, IL-6, TGF- β). L'IL-2, produite par les lymphocytes T naïfs, joue un rôle autocrine dans l'activation des lymphocytes T. Les cellules T au repos expriment un récepteur à l'IL-2 de faible affinité (chaîne $\beta\gamma$). L'activation des cellules T entraîne l'expression de la chaîne α (CD25) du récepteur à l'IL-2 et la sécrétion d'IL-2. La liaison de l'IL-2 au récepteur de haute affinité déclenche l'entrée dans le cycle cellulaire et induit la prolifération des lymphocytes T.

1.6.5. Différenciation des lymphocytes T

Pour participer à la réponse immunitaire adaptative, une cellule T naïve CD8 ou CD4 doit d'abord rencontrer son antigène, ce qui se produit dans les organes lymphoïdes secondaires situés près du site affecté initial. Cette rencontre induit la prolifération et la différenciation de la cellule en une cellule capable de répondre à l'antigène et de détruire la cellule infectée ou tumorale. Après avoir rencontré son antigène spécifique, une cellule T activée transcrit de nombreux gènes et exprime à sa surface des molécules d'activation. Parmi ces marqueurs d'activation figurent le CD25 (cf signal 3), un marqueur d'activation précoce apparaissant dès 24 heures, HLA-DR, une molécule du CMH de classe II apparaissant environ à 48 heures et

permettant une certaine présentation antigénique par la cellule T même si elle n'est pas une CPA professionnelle, et le CD38, une glycoprotéine de surface avec une activité d'ectoenzyme (Grakoui, Bromley et al., 1999).

Lors d'une première réponse immunitaire, les cellules T CD8 et CD4 naïves se différencient en lymphocytes T CD8 cytotoxiques ou en lymphocytes T CD4, qui possèdent une grande capacité proliférative et sécrètent rapidement des cytokines dès leur activation. Les cellules T matures naïves ont un phénotype CD45RA⁺CCR7⁺CD27⁺CD28⁺. La molécule CCR7 leur permet de migrer vers les ganglions pour rencontrer les antigènes présentés par les cellules dendritiques (Ohl, Mohaupt et al., 2004). Les molécules CD28 et CD27 fournissent les signaux nécessaires pour induire l'activation et l'expansion clonale des lymphocytes T naïfs. Une fois différenciées en cellules effectrices ou mémoires, ces cellules migrent rapidement vers le site affecté, où la plupart mourront en quelques jours. Seule une fraction persistera sous forme de cellules centrales mémoires (Appay, van Lier et al., 2008).

Les cellules T centrales mémoires ont un phénotype CD45RA⁺CCR7⁺CD27⁺CD28⁺ et persistent en l'absence de stimulation antigénique. Elles peuvent répondre aux chimiokines CCL19 et CCL21, leur permettant de migrer vers les ganglions lymphatiques (Sallusto, 1999) après une réponse immunitaire primaire. Les cellules centrales mémoires circulantes peuvent retourner dans les organes lymphoïdes secondaires, où elles interagissent rapidement avec les cellules présentatrices d'antigènes lors d'une réexposition à l'antigène. Elles montrent des capacités prolifératives importantes et peuvent se différencier en cellules effectrices dans les sites affectés s'il y a un antigène à éliminer. Les cellules T effectrices se divisent en deux sous-populations : les cellules T transitionnelles mémoires, qui sont CD45RA⁻CCR7⁻CD27⁺CD28⁺ et expriment des récepteurs aux chimiokines et certaines molécules d'adhésion (CCR5 et CD11b), leur permettant de migrer vers différents tissus périphériques (Sallusto, Lenig et al., 1999), et les cellules T effectrices-mémoires, qui sont CD45RA⁻CCR7⁻CD27⁻CD28⁻ et en différenciation terminale, retrouvant l'expression du CD45 : CD45RA⁺CCR7⁻CD27⁻CD28⁻. Ces dernières cellules ont un fort pouvoir cytotoxique mais ont perdu leur potentiel de prolifération (Hamann, Baars et al., 1997).

Grâce aux avancées en immunothérapie, il est désormais possible de modifier ces cellules lymphocytaires pour améliorer leur capacité à combattre les cellules anormales et plus particulièrement les cellules tumorales. C'est ainsi qu'ont été développées les cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cells).

2. La thérapie cellulaire associée à la thérapie génique : les cellules CAR-T

L'émergence des thérapies cellulaires est directement attribuable aux récents progrès scientifiques et technologiques. En effet, les avancées dans l'isolement et la culture des cellules primaires, la compréhension des anticorps monoclonaux thérapeutiques, l'amélioration de la conception et de l'assemblage des récepteurs chimériques, ainsi que les progrès technologiques en matière de transfert de gènes, ont placé ces approches au cœur de l'innovation médicale.

Combinées à la thérapie génique, les cellules CAR-T représentent une technologie de rupture par rapport aux thérapies existantes jusqu'alors. Elles constituent une immense avancée pour des patients qui étaient en impasse thérapeutique, avec une efficacité démontrée et remarquable dans le traitement des hémopathies lymphoïdes malignes.

2.1. La technologie CAR

Pour améliorer la spécificité antitumorale et la fonctionnalité des cellules effectrices, de nouvelles approches utilisant des lymphocytes T modifiés par thérapie génique ont émergé ces dernières années. Ces méthodes consistent à modifier les lymphocytes T pour qu'ils expriment un récepteur antitumoral spécifique. Parmi ces innovations, l'induction de l'expression d'un TCR de haute affinité pour un antigène tumoral (TCR transgénique : TCR Tg) a marqué une avancée significative (Schumacher, 2002). Bien que prometteuses sur les plans scientifique et thérapeutique, les premières données obtenues par l'équipe du Pr Rosenberg ont été plutôt décevantes. En effet, dans des essais cliniques injectant des lymphocytes T avec un TCR Tg chez des patients atteints de mélanome, seulement 13 % (2 sur 15) ont montré une réponse objective, malgré une persistance des lymphocytes T transgéniques *in vivo* (Morgan et al., 2006). De nombreux essais ont été menés depuis, mais les réponses objectives restent limitées à quelques tumeurs, car la majorité des cancers sont peu immunogènes (Fredon, 2023).

Les principales limites de cette approche résident dans la restriction au HLA (« Human Leukocyte Antigen »), ce qui limite son application à une partie de la population exprimant le HLA approprié, et dans le fait que le TCR cible un seul antigène, permettant ainsi à la tumeur de s'échapper (contrairement aux lymphocytes T infiltrant la tumeur) (Fredon, 2023). Toutefois, cette stratégie mérite d'être poursuivie étant donné le nombre plus important d'antigènes

intracellulaires qu'elle peut cibler, et les meilleurs résultats obtenus dans certains cancers solides (Oppermans et al., 2020).

De cette observation est née une alternative : le transfert adoptif de lymphocytes T dotés d'un récepteur chimérique à antigène (CAR : Chimeric Antigen Receptor). Contrairement aux lymphocytes T avec un TCR transgénique, qui ne peuvent reconnaître que des antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes T équipés d'un CAR peuvent reconnaître leur cible indépendamment du CMH (Figure 11). Au début des années 1990, les équipes du Pr Eshhar ont démontré que la combinaison des régions variables d'un anticorps avec les régions constantes des chaînes ζ du TCR produisait des protéines chimériques. Ces protéines confèrent aux lymphocytes T la spécificité antigénique de l'anticorps et une fonctionnalité cytotoxique médiée par les chaînes intracytoplasmiques des lymphocytes T (Eshhar et al., 1993, 1996).

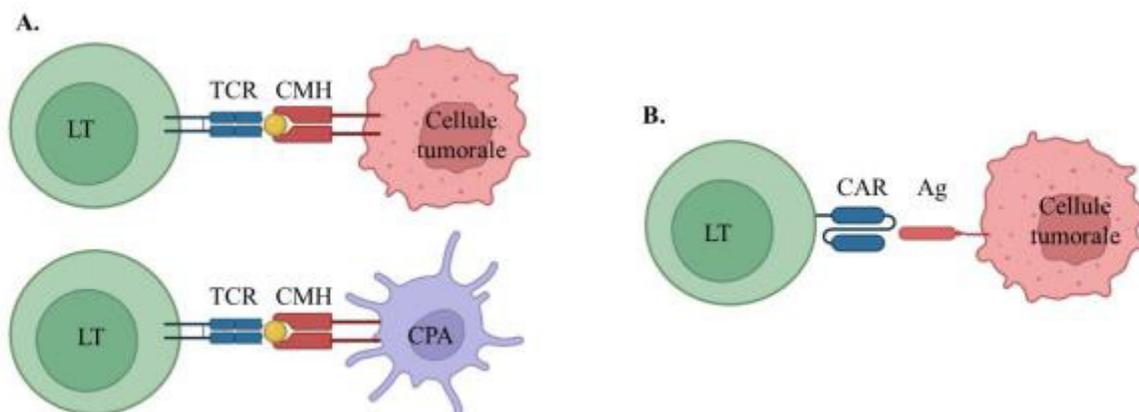


Figure 11 : Lymphocytes T génétiquement modifiés : comparaison TCR versus CAR (Fredon, 2023)

2.2. Structure des CAR

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T qui ont été modifiés génétiquement pour exprimer un récepteur chimérique dirigé contre un antigène spécifique (Sadelain et al., 2017). Ce récepteur permet aux lymphocytes T de reconnaître et de cibler des antigènes indépendamment du CMH et du peptide. Un récepteur CAR est composé de domaines de liaison extracellulaires

qui se fixent à l'antigène cible, ainsi que de domaines de signalisation intracellulaires provenant du TCR, le tout étant connecté par un domaine transmembranaire (voir Figure 12).

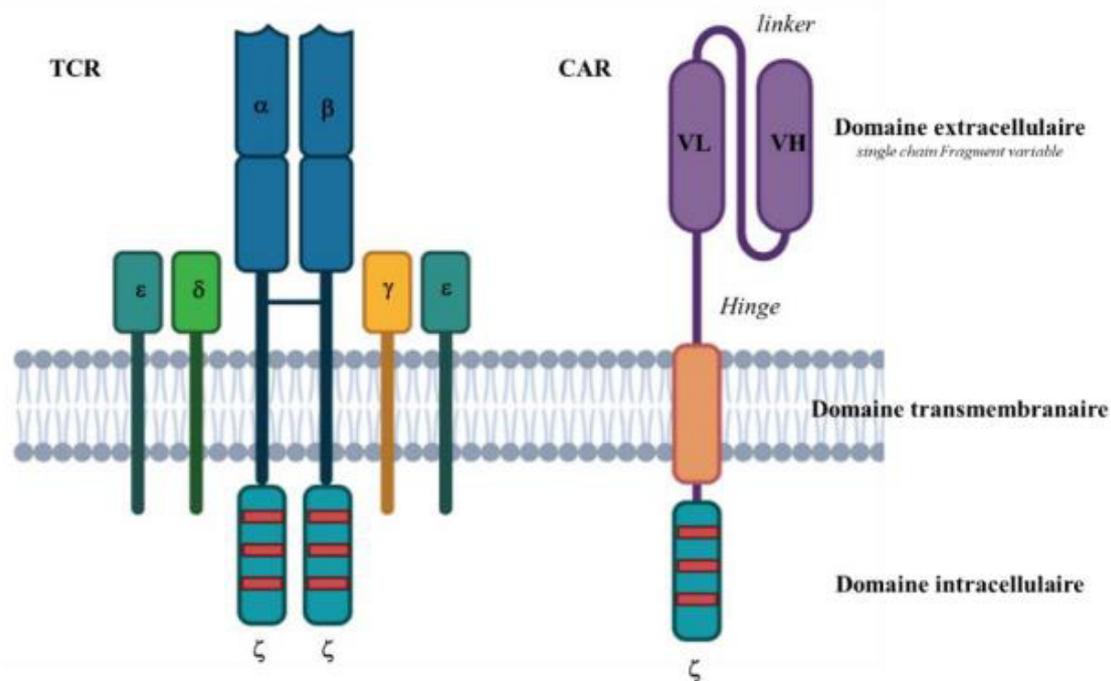


Figure 12 : Schéma comparatif des différents composants d'un TCR et d'un CAR (June et al, 2018)

Le TCR est constitué de chaînes α et β associées au complexe CD3 ζ , ainsi qu'aux chaînes γ , δ et ϵ . En revanche, le CAR se compose de trois domaines : un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire. Une séquence linker sépare les deux fragments du fragment variable à chaîne unique (scFv), qui comprend le domaine variable de la chaîne légère (VL) et le domaine variable de la chaîne lourde (VH) de l'anticorps d'origine. Une séquence spacer relie le domaine extracellulaire au domaine transmembranaire, qui est connecté au complexe CD3 ζ (June et al, 2018).

Grâce à leur capacité à reconnaître les cibles tumorales indépendamment de l'expression du CMH, les récepteurs chimériques permettent aux cellules CAR-T de maintenir leur fonction cytotoxique même lorsque les cellules tumorales perdent l'expression du CMH, un phénomène courant lors de l'échappement tumoral (Fredon, 2023). Cela leur confère un avantage significatif par rapport à la reconnaissance via le TCR. Cependant, les CAR-T ne peuvent cibler que des antigènes membranaires exprimés à la surface des cellules tumorales (Sadelain et al.,

2013), limitant ainsi le choix des antigènes cibles, car la majorité des peptides se trouve à l'intérieur des cellules.

2.2.1. Domaine extracellulaire

Le domaine extracellulaire est essentiel dans le développement des cellules CAR-T, car il permet de reconnaître l'antigène cible et oriente ainsi les lymphocytes T vers les cellules tumorales.

2.2.1.1. Fragment variable à chaîne unique (scFv)

Ce domaine est généralement constitué de l'association de la partie variable de la chaîne légère (VL) et de la partie variable de la chaîne lourde (VH) d'un anticorps monoclonal, formant ce qu'on appelle un fragment variable à chaîne unique (scFv). Ce fragment variable est composé de quatre régions cadres (FR : Framework Regions) et de trois régions hypervariables (CDR : Complementary Determining Regions) (voir Figure 13).

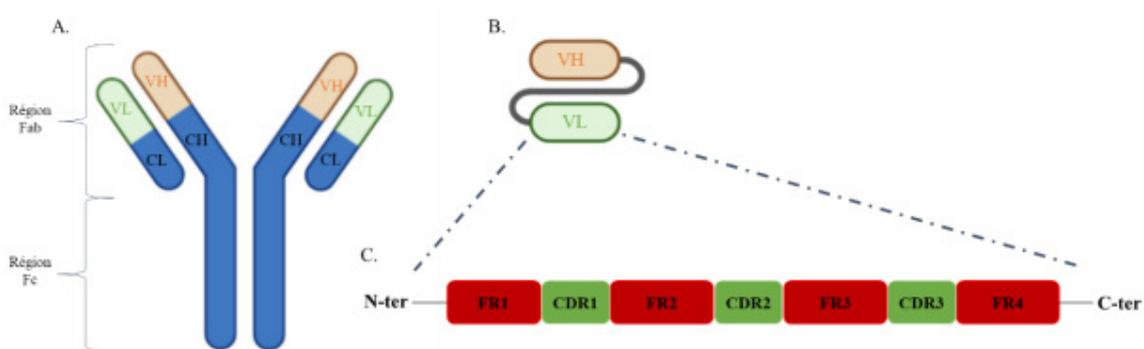


Figure 13 : Schéma de la structure d'un anticorps et d'un scFv (Fredon, 2023)

Schéma d'un anticorps montrant une région constante (Fc : fragment cristallisable) et une région de liaison à l'antigène (Fab : fragment de liaison à l'antigène). La région Fab est constituée de deux chaînes, l'une légère (L) et l'autre lourde (H), chacune ayant une région constante (CL/CH) et une région variable (VL/VH). (B) Structure d'un fragment variable à chaîne unique (scFv). (C) Les domaines variables (VL et VH) du scFv sont composés de régions hypervariables (CDR) et de régions cadres (FR).

Les régions cadres (FR) ont pour rôle de maintenir la structure globale des scFv, tandis que les régions hypervariables (CDR) interagissent directement avec l'antigène (Ag), contribuant ainsi à la liaison et à l'affinité pour cet antigène. L'interaction entre le CAR et l'Ag dépend de plusieurs facteurs : la densité antigénique sur la cellule cible, l'affinité du scFv, ainsi que l'avidité de l'interaction avec l'Ag. Les scFv couramment utilisés possèdent une forte affinité pour l'épitope cible, ce qui peut conduire à une spécificité élevée. L'avidité, définie comme l'ensemble des forces d'interactions non covalentes entre le scFv et l'Ag, est cruciale pour la fonctionnalité et la persistance des cellules CAR-T (Greenman et al., 2021).

La majorité des scFv utilisés dans le développement des CAR reconnaissent des antigènes de surface. Cependant, certains sont conçus pour se lier à des facteurs solubles présents dans le microenvironnement tumoral, tels que le TGF- β (Tumor Growth Factor- β) (Chang et al., 2018), ou à des antigènes spécifiques des tumeurs comme HLA-G, qui joue un rôle de point de contrôle immunitaire (Anna et al., 2021b). Les chaînes légères et lourdes du scFv sont reliées par un peptide linker flexible, souvent composé de la séquence (Gly4Ser)₃ : GGGSGGGSGGGGS, qui maintient les extrémités C-terminales et N-terminales des domaines variables à une distance optimale, favorisant ainsi le repliement correct du scFv et la formation d'un site de liaison à haute affinité tout en limitant l'oligomérisation des scFv (Monnier et al., 2013; Stoiber et al., 2019).

La configuration de cette zone de liaison est essentielle pour une activation efficace des cellules CAR-T. Contrairement aux anticorps complets qui possèdent des régions constantes offrant stabilité et repliement approprié, les scFv « nus » sont plus petits et susceptibles de s'oligomériser et de s'activer indépendamment de la présence de l'Ag. Cela pourrait entraîner un signal tonique indépendant de la cible, potentiellement nuisible pour la fonctionnalité des CAR-T (Myers et al., 2017), et provoquer un encombrement stérique empêchant la fixation de l'Ag cible (Wörn & Plückthun, 2001; Ajina & Maher, 2018). Il est donc primordial de déterminer une taille de linker appropriée pour chaque CAR afin de minimiser l'oligomérisation. De plus, le linker est une cible pour la détection des CAR à la surface des lymphocytes T via des anticorps anti-linker développés par Cell Signaling Technology®. Deux anticorps sont disponibles, l'un (E702V) ciblant la séquence (Gly4Ser)₃ et l'autre (E3U7Q) ciblant la séquence GSTSGSGKPGSGEGSTKG. Ces outils permettent de détecter rapidement la présence du CAR à la membrane des lymphocytes T sans nécessiter des marquages protéiques longs et complexes.

2.2.1.2. Région charnière

Au niveau extracellulaire, en plus du scFv, les cellules CAR-T possèdent un domaine charnière (hinge) qui relie le scFv au domaine transmembranaire. Bien que de petite taille, ce domaine confère aux CAR-T une flexibilité qui améliore la reconnaissance de l'antigène. Sa taille et sa composition doivent être soigneusement adaptées en fonction de l'antigène cible pour garantir une efficacité optimale.

On distingue deux principales familles de domaines hinge : ceux basés sur des immunoglobulines (IgG1, IgG2 ou IgG4) et ceux dérivés de molécules des lymphocytes T (CD4, CD28, CD8) (voir Figure 14). La majorité des CAR-T en développement actuellement utilisent un domaine hinge dérivé d'une immunoglobuline.

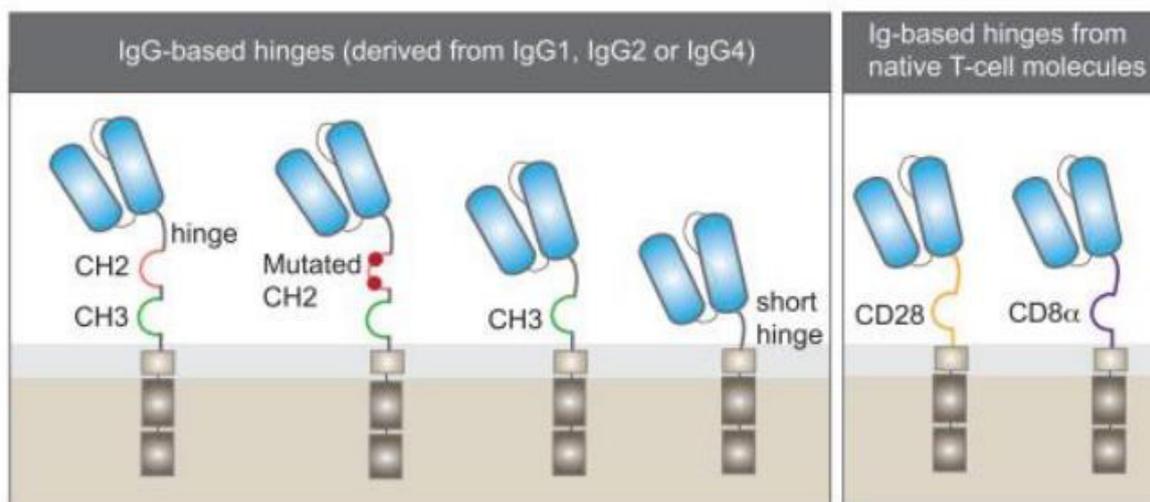


Figure 14 : Les deux familles de domaine charnière (Guedan et al, 2019)

Les domaines charnières (hinge) dérivés des IgG apportent une flexibilité au scFv du CAR, facilitant la reconnaissance des épitopes tumoraux proches. Ces domaines peuvent être associés à des séquences CH2-CH3, qui peuvent être soit classiques, soit mutées, ou bien se limiter à un seul domaine CH3. En revanche, les domaines hinge provenant de CD28 ou CD8α sont conçus pour cibler des épitopes tumoraux plus éloignés.

2.2.2. Domaine transmembranaire

Le domaine transmembranaire (TM) relie le domaine extracellulaire aux domaines intracellulaires du CAR. Il sert à la fois de stabilisateur du CAR à la membrane et contribue à un signal tonique. La composition de ce domaine peut varier en fonction du type de récepteur transmembranaire utilisé (CD8 α , CD28, ICOS), et ce choix influence la transduction du signal vers les domaines intracellulaires.

Par exemple, les CAR-T équipés d'un domaine TM CD28 montrent une prolifération *in vitro* plus élevée que ceux avec un domaine TM CD8 α , ce qui est attribué à l'hétérodimérisation du CD28 chimérique avec le CD28 endogène et à un signal tonique activateur plus fort (Frigault et al., 2015; Muller et al., 2021). De plus, le domaine TM ICOS a été associé à une meilleure expansion, persistance et efficacité antitumorale des CAR-T ciblant la mésothéline dans un modèle murin, par rapport aux domaines TM CD28 et/ou CD8 (Guedan et al., 2018). Dans un modèle ciblant VEGFR-2, il a été démontré que le domaine TM permet de réguler les signaux d'activation médiés par le CAR, influençant l'expression du CAR et l'avidité de l'interaction (Fujiwara et al., 2020).

Par conséquent, lors du développement d'un CAR-T, il est essentiel de considérer l'impact de la structure du hinge et du domaine TM, car leurs modifications peuvent optimiser l'activation et le nombre de molécules CAR sans compromettre la spécificité.

2.2.3. Domaine intracellulaire

Le domaine intracellulaire des CAR-T est directement lié au domaine transmembranaire et se compose de deux parties : les domaines de costimulation et le domaine d'activation.

2.2.3.1. *Domaine de costimulation*

Après les performances limitées des CAR-T de première génération, qui manquaient de domaine de costimulation, il est devenu essentiel d'ajouter des domaines pour renforcer l'activation des lymphocytes T. Les CAR-T de deuxième et troisième générations incluent respectivement un ou deux domaines de costimulation (Van der Stegen et al., 2015). Les modifications de ces domaines ont conduit au développement des CAR-T de quatrième et

cinquième générations, qui favorisent une plus grande prolifération et une meilleure persistance des cellules CAR-T (voir Figure 15).

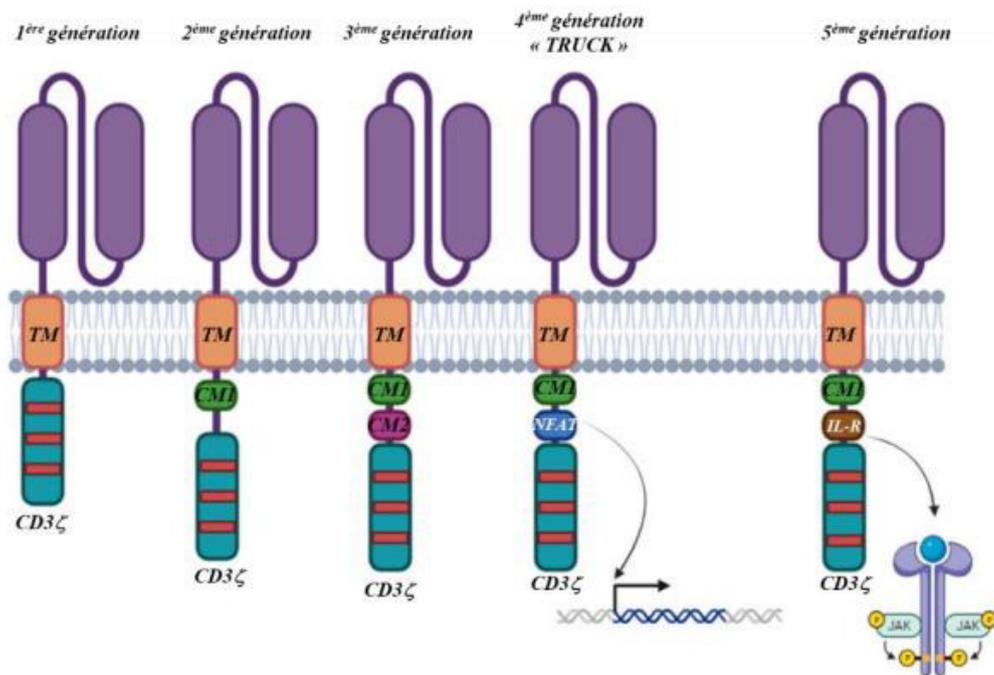


Figure 15 : Structure des diverses générations de CAR-T (Chmielewski & Abken, 2015; Tokarew et al, 2019)

Les CAR de première génération se composent d'un scFv, d'un domaine hinge, d'un domaine transmembranaire (TM) et de la chaîne d'activation CD3 ζ . Les CAR de deuxième et troisième générations intègrent en plus un ou deux domaines de costimulation (CM). La quatrième génération, appelée TRUCK, inclut également une cassette d'expression constitutive ou inducible permettant la production de protéines transgéniques telles que des cytokines (via NFAT). Enfin, les CAR-T de cinquième génération possèdent un récepteur pour l'IL-2, qui permet l'activation des voies JAK/STAT de manière dépendante de l'antigène.

2.2.3.2. Domaine d'activation

Le domaine d'activation des CAR-T est dérivé des trois motifs ITAM du CD3 ζ physiologique (Love & Hayes, 2010), qui sont essentiels pour la transduction du signal, comme dans les lymphocytes T naturels. Lors de l'activation, les résidus tyrosine de ces motifs sont phosphorylés, induisant un changement de conformation et orientant les lymphocytes T vers diverses voies de différenciation. Les CAR-T de première génération, qui ne comportaient que

ce domaine intracellulaire, ont montré une activation insuffisante des lymphocytes T (Eshhar et al., 1993, 1996). Cependant, dans les CAR-T de générations ultérieures, intégrant des domaines de costimulation, il faut considérer le nombre de motifs ITAM sur la chaîne CD3 ζ , leur emplacement, et leur proximité avec le domaine transmembranaire, car ces éléments peuvent influencer l'activité des CAR-T (Fredon, 2023).

2.3. Transfert du gène codant pour le CAR

Les cellules CAR-T sont une thérapie cellulaire innovante, qui combine également la thérapie génique grâce au processus de transgénèse.

En thérapie génique, la transgénèse est l'acte de transférer un acide nucléique (ADN ou ARN) dans une cellule hôte, qui lui est étranger (Trad, 2021). Les vecteurs géniques facilitent la livraison de l'acide nucléique en raison de sa charge négative et de sa taille considérablement plus grande. Différents systèmes de transfert, tels que les systèmes viraux, les transposons, les systèmes CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9) et l'électroporation, sont fréquemment utilisés pour transférer le transgène CAR dans les cellules effectrices immunitaires (cellules T, cellules NK) (Figure 16).

Les vecteurs viraux ont été utilisés comme virus modifiés dans plus des deux tiers des essais cliniques, en raison de leur avantage de haute transfection génique (Trad, 2021). Les rétrovirus γ , les lentivirus, le virus adéno-associé (AAV), l'adénovirus (Ad) et le virus spumeux (FV) restent la référence à ce jour, fournissant un outil stable et efficace pour délivrer le matériel génétique à différents types de cellules et tissus, pour une expression transitoire ou persistante (Piscopo et al. 2018 ; Tumaini et al. 2013).

Récemment, de nouvelles technologies utilisant des systèmes non viraux ont été développées afin de réduire les coûts, le temps de production et les risques associés aux vecteurs viraux, tels que les insertions aléatoires possibles ou les dommages à l'ADN. Les systèmes de transposons Sleeping Beauty (SB) et PiggyBac ont montré une efficacité anti-tumorale clinique et une persistance des cellules CAR-T, tout en produisant un ratio plus élevé de cellules T mémoire centrale (T_{cm}) (Clauss et al. 2018 ; Bishop et al. 2019). Les cellules CAR-T modifiées par SB

ont également démontré des résultats puissants *in vitro* et *in vivo* dans des xénogreffes dérivées de patients atteints de LMA chimiorésistante (PDX) (Rotiroti et al. 2020).

Parmi les évolutions de la technologie de fabrication, des méthodes d'édition génique telles que les nucléases à doigt de zinc (ZFNs) et les nucléases effectrices de type activateur de transcription (TALENs) ont été développées et utilisées dans la thérapie CAR (Qasim et al. 2017). La percée dans l'« édition » génétique a été la technologie CRISPR/Cas9. En utilisant un court ARN guide (gRNA) pour diriger toute région souhaitée dans le génome, cette technologie fournit un outil puissant pour améliorer la capacité des cellules T modifiées à combattre les cellules cancéreuses et à réduire l'immunogénicité. Les cellules CAR-T avec interruption de PD-1 dans les tumeurs solides utilisant le système CRISPR/Cas9 ont montré une efficacité préclinique de destruction des tumeurs (Hu et al. 2019 ; H. Zhu et al. 2020). Dans la LMA, le système CRISPR/Cas9 a récemment été utilisé pour cibler la protéine IL-1RAP, offrant ainsi une stratégie efficace pour améliorer la thérapie de la LMA (Ho et al. 2021). De plus, ce système est actuellement utilisé pour améliorer l'efficacité des cellules CAR-T par la suppression des facteurs immunosuppresseurs (Giuffrida et al. 2021).

L'électroporation de l'ARNm CAR dans les cellules NK et T a été décrite comme suffisamment efficace, avec une faible apoptose liée à l'électroporation. Elle a démontré des effets cliniques anti-tumoraux réussis dans les tumeurs solides (Beatty et al. 2014). Malgré la courte durée de vie et la transience de son expression, la dégradation de l'ARNm CAR au fil du temps permet une élimination complète du CAR chez le patient sans avoir besoin de gènes suicides (Angel et Yanik 2010). Ce système fait actuellement l'objet d'études dans des essais cliniques précoces. Cependant, certaines limites sont également décrites, telles que le long temps de culture *ex vivo* nécessaire pour générer des doses thérapeutiques de lymphocytes T génétiquement modifiés et les dommages cellulaires sévères suivant l'électroporation (Trad, 2021).

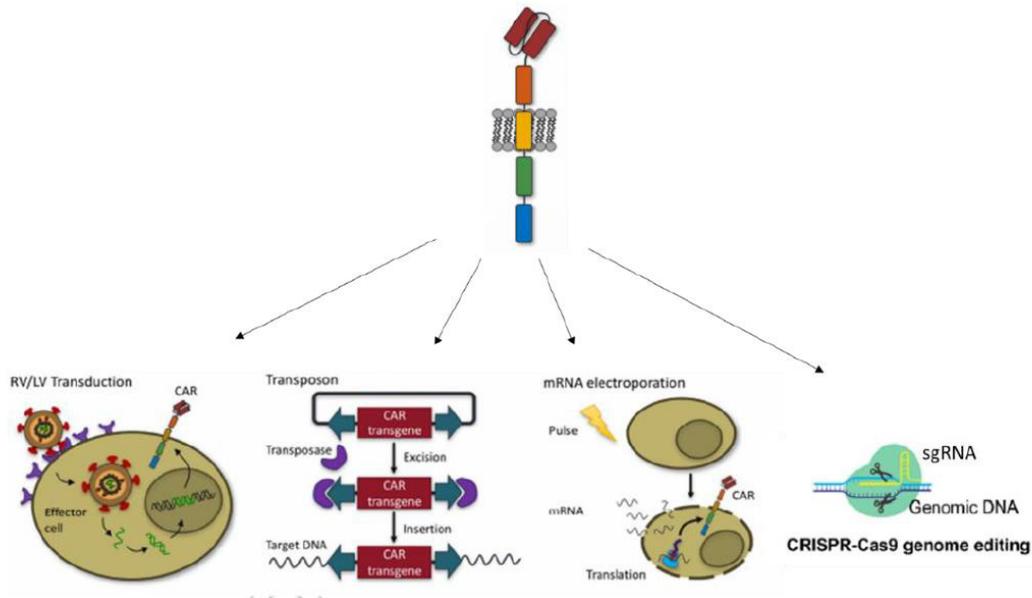


Figure 16 : Différents mécanismes d'ingénierie des cellules effectrices immunitaires avec le transgène CAR (Oldham et Medin 2017)

Le lentivirus est un membre de la famille des Retroviridae, tout comme les rétrovirus γ . Les vecteurs lentiviraux les plus couramment utilisés sont basés sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Figure 17). L'acide nucléique de ces virus s'intègre dans les gènes transcrits plutôt que dans les gènes régulateurs de la cellule hôte, permettant ainsi une expression prolongée, de plus longue durée que celle obtenue avec les rétrovirus. Les lentivirus sont capables d'infecter les cellules au repos avec une grande efficacité. En effet, la présence de divisions cellulaires facilite la pénétration de l'acide nucléique à travers les pores nucléaires (Trad, 2021).

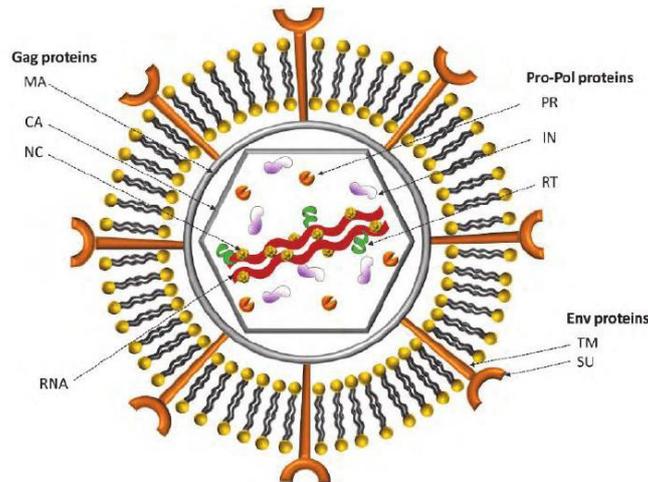


Figure 17 : Structure d'un lentivirus (Rodrigues, M., and Coroadinh 2011)

Les gènes essentiels gag, pol et env sont supprimés de la structure de base du virus et sont fournis dans des plasmides auxiliaires pour la production virale. Le transgène CAR est introduit à la place des gènes éliminés dans la structure virale initiale. Les lignées cellulaires peuvent ensuite être transfectées avec le vecteur du transgène CAR et les plasmides auxiliaires, afin de générer des lignées cellulaires produisant de manière stable des virus contenant le transgène CAR (Durand et Cimarelli 2011) (Figure 18).

- Le plasmide psPAX2 : contient la séquence codant pour le gène GAG (antigène de groupe spécifique) qui permettra la traduction de la polyprotéine structurale du virus, et celle codant pour le gène POL (polymérase) qui codera pour la transcriptase inverse (RT rétrotranscriptase). Ce plasmide contient également la protéine régulatrice d'expression du virion (REV) et les gènes de transactivation de la transcription (TAT). La protéine REV permet le transport nucleo-cytoplasmique des ARNm viraux qui ne sont pas complètement épissés (codant pour les protéines structurales). La protéine TAT, quant à elle, agit comme un facteur de transcription.
- Le plasmide pMDG : code pour l'enveloppe du virus. Il encode le gène de la glycoprotéine du virus de la stomatite vésiculaire (VSV-G). Cette enveloppe permet au virus de se lier aux récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL) de la cellule.

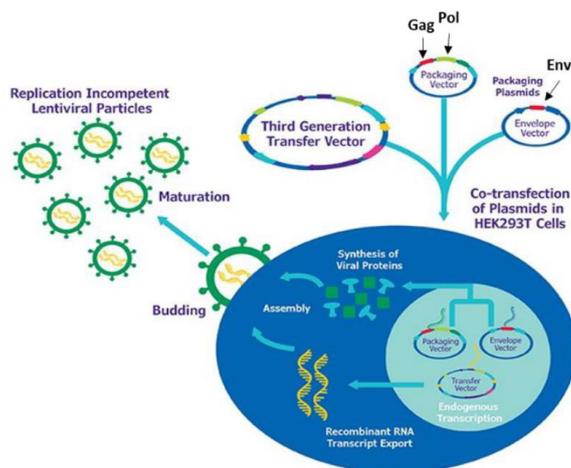


Figure 18 : Production de lentivirus contenant le transgène CAR (Durand et Cimarelli 2011)

2.4. Etapes de production de cellules CAR-T pour le traitement des patients

La production des CAR-T comprend plusieurs étapes. Elle commence par une leucaphérèse, réalisée en collaboration étroite entre l'équipe hospitalière et l'unité de thérapie cellulaire. Cette procédure consiste à séparer les lymphocytes T (LT) du sang périphérique du patient. Elle tient compte des caractéristiques biologiques et des antécédents du patient (comme la lymphocytose sanguine, la charge tumorale et la date du dernier traitement de chimiothérapie) afin de garantir une qualité optimale pour la fabrication du traitement (Carnoy et al., 2021).

Les lymphocytes T recueillis lors de la leucaphérèse sont ensuite sélectionnés par tri cellulaire et activés. Ceci se fait à l'aide de billes magnétiques recouvertes d'un anticorps spécifique pour CD3/CD28, en présence de doses élevées de cytokine IL-2 pour augmenter la prolifération des LT (Trad, 2021). Par ailleurs, d'autres méthodes ont été développées pour isoler les LT, comme l'utilisation de billes magnétiques CD4/CD8 (Turtle et al. 2016), ou pour induire la différenciation des LT en certains phénotypes afin de réduire la toxicité (Ramos et al. 2016)

Après l'activation et la prolifération des LT, ceux-ci sont transduits, dans la plupart des essais cliniques, par des vecteurs lentiviraux, afin d'exprimer le CAR à leur surface. Les LT modifiés génétiquement (cellules CAR-T) sont ensuite amplifiés *in vitro* dans un milieu approprié contenant des cytokines (Harrison et al. 2019).

Des contrôles de qualité sont effectués pour valider l'efficacité et la sécurité du traitement par cellules CAR-T. Une fois le volume nécessaire obtenu pour être appliqué au patient, les cellules CAR-T autologues sont réinjectées au patient en tant qu'agent thérapeutique, 48 à 96 heures après l'achèvement de la chimiothérapie lymphodéplétive (Turtle et al. 2012) (Figure 19). L'ensemble du processus d'administration des cellules CAR-T dure environ 3 semaines.

Les patients reçoivent les cellules CAR-T par perfusion intraveineuse, le mécanisme standard, sur une période de 1 à 2 semaines (Trad, 2021). Cependant, le type de cancer détermine le type d'injection. Ainsi, les cellules CAR-T peuvent être injectées par voie intratumorale (You et al. 2016), intracrânienne (Brown et al. 2015), intrapéritonéale (Koneru et al. 2015), ou dans l'artère hépatique (Katz et al. 2015).

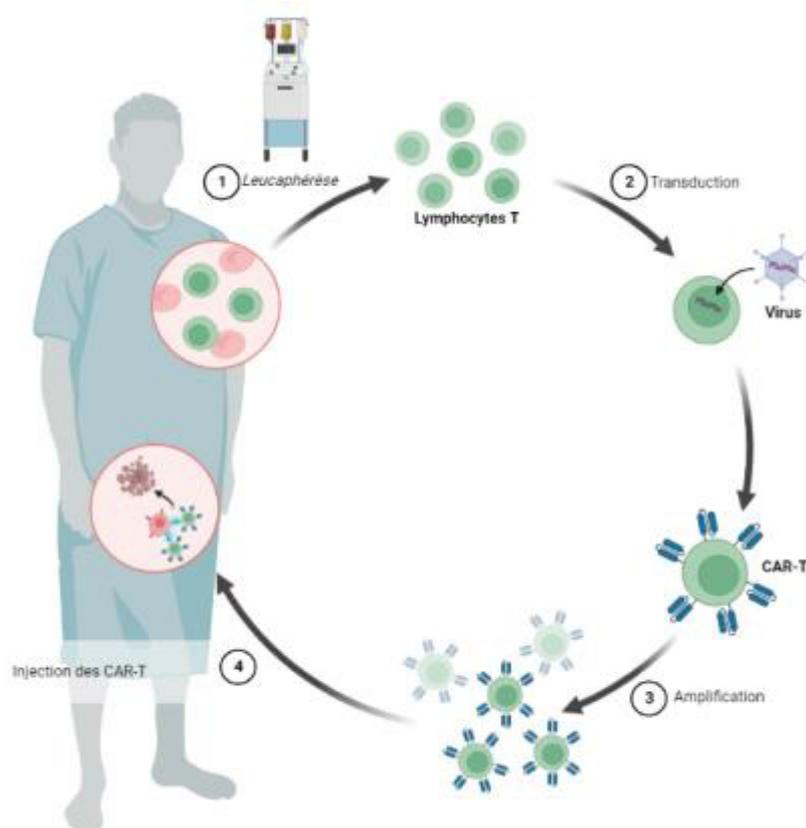


Figure 19 : Étapes de production clinique des cellules CAR-T (Maus & June, 2016)

Les lymphocytes T sont d'abord isolés et activés suite à une leucaphérèse du patient. Ensuite, ils sont transduits avec le transgène codant pour le CAR, puis amplifiés ex vivo. Une fois que la quantité nécessaire de CAR-T est atteinte et que les contrôles qualité sont validés, les cellules CAR-T peuvent être réinjectées au patient.

2.5. Essais cliniques des cellules CAR-T dans les hémopathies malignes

Les patients atteints d'hémopathies malignes sont confrontés à la possibilité de rechute de la maladie après l'application de la chimiothérapie et de l'immunothérapie conventionnelles. La thérapie utilisant des cellules CAR-T autologues reste l'une des formes les plus avancées et prometteuses de thérapie par récepteur antigénique chimérique pour le traitement de certaines maladies hématologiques, telles que la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), la leucémie lymphoïde chronique (LLC), le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), le lymphome non hodgkinien (LNH) et le myélome multiple (MM) (June et al. 2018 ; Rohaan, Wilgenhof, et Haanen 2019)

Il existe plusieurs types de cellules CAR-T, chacune ciblant des antigènes spécifiques : les CAR-T ciblant le CD19 – qui sont les majoritaires -, les CAR-T ciblant le BCMA, et d'autres CAR-T en cours de développement pour le traitement de divers cancers.

2.5.1. Les CAR-T ciblant CD19

Les cellules CAR-T ciblant le CD19 ont été les premières à être testées en clinique chez des patients atteints de maladies lymphoïdes B réfractaires ou en rechute. On trouve par exemple la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL-B), les lymphomes non hodgkiniens B de haut grade (notamment les lymphomes B diffus à grandes cellules, LBDGC), ainsi que d'autres types de lymphomes non hodgkiniens B comme le lymphome du manteau (LM), le lymphome folliculaire (LF) et la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (Fredon, 2023). Actuellement, quatre thérapies CAR-T ciblant le CD19 sont approuvées par la FDA et l'Agence européenne des médicaments (EMA) (voir Figure 20).

2.5.1.1. *Tisagenlecleucel (Tisa-cel) Kymriah®*

Développé par l'Université de Pennsylvanie et commercialisé par Novartis, Tisa-cel est une thérapie CAR-T de deuxième génération (4-1BB/CD3ζ) qui utilise le scFv FMC63, une charnière CD8α et un domaine transmembranaire CD8α (Figure 20). Les essais cliniques ont montré des rémissions chez deux patients pédiatriques atteints de LAL réfractaire ou en rechute (Grupp et al., 2013). Le cas d'Emily Whitehead, âgée de 7 ans, la première patiente à recevoir des cellules CAR-T ciblant le CD19 en 2012 et qui est toujours en rémission 12 ans après l'infusion, a suscité de grands espoirs pour cette thérapie. Tisa-cel a été le premier CAR-T

approuvé par la FDA en 2017 et par l'EMA en 2018, initialement pour traiter la LAL-B (Maude et al., 2018), puis pour le LBDGC (Schuster et al., 2019), et plus récemment pour les jeunes adultes atteints de LF (Fowler et al., 2022).

2.5.1.2. Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) Yescarta®

Développé et commercialisé par Kite/Gilead, Axi-cel est une thérapie CAR-T de deuxième génération (CD28/CD3 ζ) qui comprend une charnière CD28, un domaine transmembranaire CD28 et le même scFv FMC63 que Tisa-cel (Figure 20). Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la FDA en 2017 et de l'EMA en 2018 pour le traitement du LBDGC (Neelapu et al., 2017; Locke et al., 2019), du lymphome primitif à grandes cellules du médiastin (LMPGCB) (Locke et al., 2022; Neelapu et al., 2017), ainsi que pour le LF (Bouchkouj et al., 2022) (Roberts et al., 2018). Depuis près de 10 ans sur le marché, Axi-cel et Tisa-cel sont régulièrement comparés en termes de performances thérapeutiques. Les données cliniques des études multicentriques de phase I et II (ZUMA-1, NCT02348216) d'Axi-cel chez des patients atteints de LBDGC montrent un taux de réponse objective de 74%, avec 60% des patients encore en vie 12 mois après l'infusion, contre un taux de réponse objective de 52% pour Tisa-cel et une survie à 12 mois de 48%. Toutefois, la durée médiane de survie était similaire dans les deux études : 39,1 mois pour Axi-cel contre 33 mois pour Tisa-cel (Oluwole et al., 2020).

2.5.1.3. Brexucabtagene autoleucel (Kte-x19) Tecartus®

Développé et commercialisé par Kite/Gilead, Kte-x19 a été le troisième CAR-T approuvé par la FDA et l'EMA en 2020 pour le traitement des patients atteints de LM (Wang et al., 2020) et, plus récemment, pour les LAL-B chez les patients de 26 ans et plus (Shah et al., 2021a). Kte-x19 est identique à Axi-cel (Figure 20), mais son processus de production a été modifié pour inclure un tri CD4/CD8, ce qui permet de sélectionner les cellules T et d'éviter la contamination de la matière première (leucaphérèse) par des cellules leucémiques, un risque courant dans ces deux pathologies où les cellules anormales circulent fréquemment dans le sang.

2.5.1.4. Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel) Breyanzi®

Développé et commercialisé par Bristol Myers Squibb (BMS), Liso-cel est le dernier CAR-T ciblant le CD19 à être approuvé par la FDA en 2021 et par l'EMA en 2022 pour le LBDGC, le LMPGCB (Abramson et al., 2020) et les lymphomes folliculaires de grade 3B. Comme les trois

autres CAR-T ciblant le CD19, Liso-cel est un CAR-T de deuxième génération (4-1BB/CD3 ζ) utilisant le même scFv (FMC63). Toutefois, il se distingue par une charnière IgG4 et un domaine transmembranaire CD28 (Figure 20).

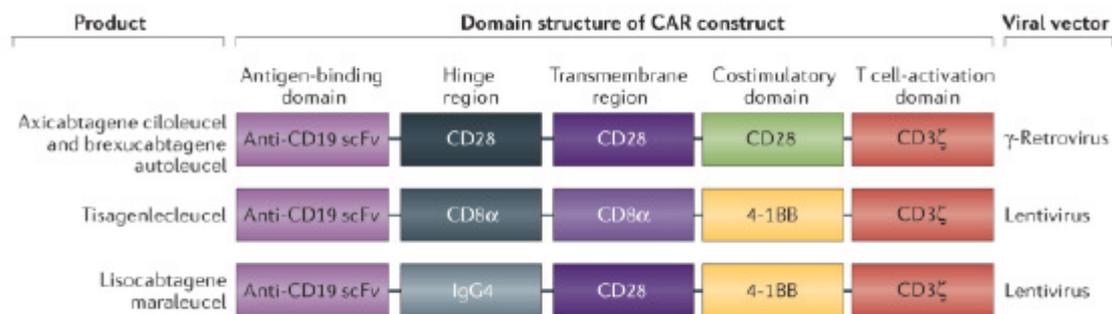


Figure 20 : Structure des différents CAR-T ciblant le CD19 (Cappell & Kochenderfer, 2021)

Les quatre CAR-T CD19 appartiennent à la deuxième génération (avec un seul domaine de costimulation). Tous les scFv proviennent du même anticorps monoclonal murin, FMC63. Les variations résident dans le domaine hinge, la région transmembranaire et le choix du module de costimulation. Kite/Gilead utilise une transduction rétrovirale gamma, tandis que Novartis et BMS optent pour une transduction lentivirale.

2.5.2. Les CAR-T ciblant BCMA

L'antigène BCMA (B cell maturation antigen), également connu sous les noms de TNFRS17 ou CD269, fait partie de la superfamille des récepteurs du TNF. Ses ligands comprennent le facteur d'activation des lymphocytes B (BAFF) et le ligand APRIL, qui induit la prolifération. L'interaction avec ces ligands favorise la survie et la prolifération des cellules en activant les voies AKT, ERK1/2, et NF- κ B, ce qui conduit à l'expression de protéines anti-apoptotiques telles que Bcl-2 et Bcl-xL (Fredon, 2023). BCMA est principalement exprimé sur les lymphocytes B matures, avec une faible expression sur les progéniteurs hématopoïétiques, et il est essentiel pour la survie des plasmocytes à longue durée de vie dans la moelle osseuse. Il est également fortement exprimé à la surface des plasmocytes tumoraux responsables du développement du myélome (Shah et al., 2020).

2.5.2.1. *Idecabtagene vicleucel (ide-cel), Abecma®*

Développé et commercialisé par Bristol Myers Squibb (BMS), Ide-cel est une thérapie CAR-T de deuxième génération (4-1BB/CD3 ζ) comprenant un domaine hinge et un domaine transmembranaire CD8 α (Oriol et al., 2021) (voir Figure 21). Il s'agit du premier CAR-T ciblant BCMA à être approuvé par la FDA et l'EMA en 2021 pour le traitement des patients atteints de myélomes réfractaires ou en rechute après au moins quatre lignes de traitement, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome, et un anticorps monoclonal anti-CD38 (Raje et al., 2019; Munshi et al., 2021).

2.5.2.2. *Ciltacabtagene autoleucel (ilta-cel), Carvykti®*

Développé et commercialisé par Janssen, Cilta-cel est le deuxième CAR-T ciblant BCMA. Il s'agit également d'une thérapie CAR-T de deuxième génération (4-1BB/CD3 ζ) avec un domaine transmembranaire dérivé du CD8 α (Chekol Abebe et al., 2022) (voir Figure 21). Approuvé par la FDA en 2022 pour les patients atteints de myélomes réfractaires ou en rechute après quatre lignes de traitement antérieures (Berdeja et al., 2021; Martin et al., 2023), Cilta-cel a également reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de l'EMA en 2022.

Bien que ces deux CAR-T anti-BCMA partagent une structure cytoplasmique similaire (Figure X), ils diffèrent par leurs scFv. Celui de Cilta-cel se compose de deux anticorps monoclonaux à domaine unique (deux chaînes lourdes de lama), capables de se lier à deux épitopes distincts de BCMA, lui conférant une grande avidité pour cet antigène (Chekol Abebe et al., 2022). Une étude comparant l'efficacité clinique de ces deux CAR-T a montré une meilleure performance de Cilta-cel par rapport à Ide-cel chez les patients atteints de myélomes réfractaires ou en rechute après trois lignes de traitement (Martin et al., 2021)

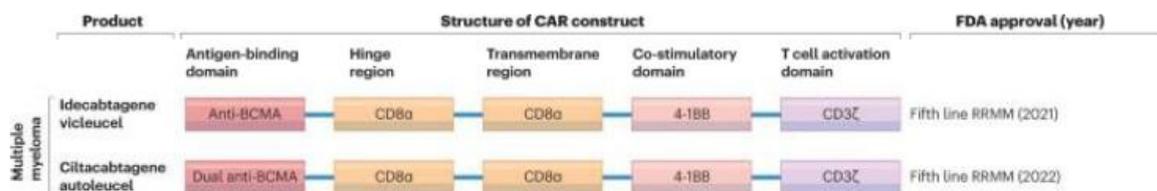


Figure 21 : Structure des différents CAR-T ciblant le BCMA (Cappell & Kochenderfer, 2023)

Les deux CAR-T ciblant le BCMA appartiennent à la deuxième génération et sont équipés d'un domaine de co-stimulation 4-1BB. Ils partagent les mêmes domaines hinge et transmembranaire (CD8 α). Le scFv d'ide-cel est conçu pour cibler un seul épitope, tandis que celui de cilta-cel a la capacité de se lier à deux épitopes différents.

2.5.3. Les autres CAR-T en cours de développement dans les autres cancers

Le succès thérapeutique des CAR-T ciblant CD19 et BCMA dans le traitement des hémopathies B incite à étendre cette approche à d'autres cibles antigéniques afin d'élargir les indications thérapeutiques. Un antigène idéal est caractérisé par une expression spécifique sur les cellules tumorales, sans présence sur les cellules ou tissus sains, afin d'éviter leur destruction. Des analyses de cohortes de patients à l'aide de diverses approches permettent de raffiner la sélection des antigènes les plus spécifiques aux cellules tumorales, tout en minimisant leur expression sur les cellules saines (Fredon, 2023).

2.5.3.1. Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)

Les leucémies aiguës myéloïdes, les plus courantes chez l'adulte, restent difficiles à traiter en raison de taux de rechute élevés. Cette complexité est due à la présence de cellules souches leucémiques (CSL) résistantes aux chimiothérapies, qui entretiennent la maladie. Des cibles antigéniques prometteuses, telles que CD123, CD33, CD70, IL1-RAP, ou CLL-1, sont à l'étude (Roussel et al, 2020). Après avoir démontré l'efficacité des CAR-T ciblant IL1-RAP dans des modèles de leucémie myéloïde chronique (LMC) (Warda et al, 2019), l'équipe du Dr Ferrand a montré une activité antitumorale de ces CAR-T dans des modèles in vitro et in vivo de LAM (Trad et al, 2022).

CD33, exprimé dans 85 à 90 % des cas de LAM, représente une autre cible potentielle, notamment sur les CSL. Cependant, un patient traité par un CAR-T ciblant CD33 a présenté une rechute rapide après une régression initiale (Wang et al, 2015). L'essai clinique de phase I (NCT03126864) incluant trois patients atteints de LAM réfractaire ou en rechute n'a pas permis d'éliminer la maladie, et les patients sont décédés en raison de la progression de la maladie (Tambaro et al, 2021).

Les CAR-T ciblant CLL-1 ont été évalués dans un essai clinique de phase I/II (NCT03222674) chez des patients atteints de LAM réfractaire ou en rechute, avec un taux de survie globale à un an de 57,1 % pour sept patients (Pei et al, 2023).

2.5.3.2. Leucémies aigües lymphoblastiques T (LAL-T)

Les LAL-T résultent de la prolifération de précurseurs lymphoïdes T et sont associées à un pronostic sombre, sans option curative autre que la chimiothérapie avec allogreffe. L'expression de CD5 sur les blastes T, couplée à son absence sur la plupart des cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques saines, en fait une cible prometteuse pour le développement des CAR-T dans ces pathologies. L'efficacité de ces CAR-T a été démontrée dans des modèles précliniques in vitro et in vivo (Dai et al, 2021), et un essai clinique de phase I (NCT05032599) a confirmé leur sécurité et leur efficacité (Pan et al, 2022). Cependant, l'expression de CD5 sur les lymphocytes T sains et sur les CAR-T eux-mêmes peut entraîner un phénomène d'autodestruction (effet fratricide). Des techniques d'édition génique ont été développées pour éliminer l'expression de CD5 sur les CAR-T, réduisant ainsi cet effet. De même, les CAR-T ciblant CD7, exprimé par les blastes T et les lymphocytes T, ont montré des résultats prometteurs dans un essai clinique de phase I chez des patients atteints de LAL-T (NCT04938115), avec des taux de réponse élevés et une absence d'effets secondaires graves (Pan et al, 2021).

2.5.3.3. Leucémies lymphoïdes chroniques B (LLC-B)

Les LLC-B, hémopathies chroniques marquées par une prolifération de lymphocytes B matures, peuvent être ciblées par les CAR-T dirigés contre CD19. Toutefois, les taux de rémissions complètes ou partielles restent relativement bas comparé aux autres hémopathies lymphoïdes B. Cette résistance pourrait être due à une dysfonction des lymphocytes T, exacerbée par les traitements antérieurs. Cibler siglec-6 (CD33L) avec un CAR-T a permis d'éliminer les cellules LLC dans des modèles in vitro et in vivo (Jetani et al, 2021). L'expression de siglec-6 étant limitée aux cellules placentaires, cette cible présente un fort potentiel de sécurité (Kovalovsky et al, 2021). Une autre cible prometteuse est CD23 (FcεRII), dont l'expression est associée à un phénotype plus agressif dans les LLC. Les CAR-T ciblant CD23 ont démontré une activation

et une cytotoxicité importantes contre les cellules LLC tout en épargnant les lymphocytes B sains, évitant ainsi les lymphopénies observées avec les CAR-T anti-CD19 (Giordano Attianese et al, 2011).

2.5.3.4. Tumeurs solides

Les cellules des tumeurs solides se distinguent des cellules leucémiques par leur présence dans un tissu solide, et non circulant dans le sang, ainsi que par leur grande hétérogénéité, avec des profils morphologiques et phénotypiques variés, même au sein d'un même patient. Cette diversité limite l'efficacité de l'immunothérapie, car la cible antigénique peut n'être présente que sur une fraction des cellules tumorales. Parmi les antigènes potentiels, l'EGFRvIII (Epithelial Growth Factor Receptor variant III) se distingue par son expression exclusive sur les cellules tumorales (Li & Wong, 2008). Un essai clinique de phase I (NCT02209376) a montré que les CAR-T ciblant EGFRvIII n'entraînaient aucune réactivité croisée avec les tissus sains. Toutefois, cette étude n'a pas pu démontrer une efficacité clinique significative chez les patients atteints de glioblastome, en raison de l'environnement immunosuppresseur (O'Rourke et al, 2017).

De nombreuses études sur les tumeurs solides sont en cours. Parmi les cibles antigéniques potentielles pour les CAR-T, certaines se révèlent particulièrement prometteuses : HER2 dans les cancers du côlon métastatique (Xu et al, 2021) ou du sein, GPC3 (glypican-3) dans les carcinomes hépatocellulaires (Xie et al, 2023), PSMA (Prostate-specific membrane antigen) dans le cancer de la prostate (Gonzalez-Valdivieso et al, 2022), et GD2 (Ganglioside-2) dans le neuroblastome (Del Bufalo et al, 2023) et le glioblastome (Prapa et al, 2021). En septembre 2024, plus d'une centaine d'essais cliniques de CAR-T dans les tumeurs solides étaient en cours selon les données de clinicaltrials.gov.

Bien que le développement des CAR-T pour les tumeurs solides progresse rapidement, l'environnement immunosuppresseur de ces tumeurs reste un obstacle majeur à leur efficacité (Fredon, 2023).

2.6. Limites et challenges des cellules CAR-T

La thérapie utilisant les cellules CAR-T a produit des réponses anti-tumorales impressionnantes pour traiter les tumeurs malignes ou les tumeurs solides, mais certaines limitations existent et restreignent l'utilisation de cette thérapie.

Les taux de rechute après traitement demeurent relativement élevés. Les recherches actuelles se concentrent sur l'identification et le contournement des mécanismes responsables de ces rechutes pour optimiser cette approche en oncologie (Fredon, 2023).

Un facteur limitant majeur est le coût élevé et la disponibilité du traitement. Jusqu'à présent, les cellules CAR-T ne sont pas universelles et il n'est pas possible de les produire en quantités massives comme d'autres approches basées sur l'immunothérapie existantes. De plus, la génération de cellules CAR-T autologues nécessite des technologies avancées et coûteuses comme les vecteurs viraux ou les outils d'édition génétique, en plus de l'équipement nécessaire pour prévenir les infections chez les patients recevant des cellules CAR-T (Hettle et al. 2017). Par conséquent, le développement de produits allogéniques "prêts à l'emploi" efficaces et persistants pourrait réduire les coûts de fabrication. Cette stratégie consiste à inactiver le TCR endogène ou les gènes codant pour les molécules HLA associées des cellules CAR-T, afin de prévenir la réactivité allogénique potentielle, grâce aux technologies TALEN ou CRISPR/Cas9 (Poirot et al. 2015).

Le risque de développer une résistance à la thérapie par CAR-T est également un facteur limitant important. En effet, l'insuffisance de l'expansion ou la persistance limitée des cellules CAR-T, la perte ou la régulation à la baisse de l'antigène tumoral dans les maladies récidivantes, tous ces facteurs peuvent induire une résistance au traitement (N. N. Shah et Fry 2019). Par conséquent, l'administration de combinaisons de CARs ciblant plusieurs cibles permettrait de surmonter les rechutes dues aux cellules tumorales négatives pour l'antigène (Orlando et al. 2018) ou de combiner la thérapie par cellules CAR-T avec le blocage des anticorps inhibiteurs tels que l'anti-PD-1 mAb (Chong et al. 2017).

L'état de santé des patients suivant une thérapie par cellules CAR-T est également crucial. Avant l'administration des cellules T, la chimiothérapie de lymphodéplétion peut exposer les patients vulnérables à des infections (S. D. Smith et al. 2019).

2.6.1. Toxicité des cellules CAR-T

Bien que la thérapie par cellules CAR-T ait révolutionné le traitement des cancers, elle reste associée à plusieurs toxicités et problèmes de sécurité. L'application des cellules CAR-T présente des effets secondaires toxiques fréquents avec des risques significatifs (Miliotou et Papadopoulou 2018). Il serait plus simple de classer ces toxicités en cinq catégories : toxicité on-target on-tumor, on-target off-tumor, off-target, neurotoxicité et autres toxicités (Figure 22) (Sun et al. 2018).

Toxicité On-Target On-Tumor (a) : La toxicité la plus courante spécifique à l'administration des cellules CAR-T est la toxicité on-target on-tumor, c'est-à-dire « sur les cellules cibles dans la tumeur ». Elle est caractérisée par une libération excessive de cytokines ou par la nécrose des cellules tumorales. La libération excessive de cytokines peut entraîner un syndrome de relargage cytokinique ou CRS (Cytokine Release Syndrome), qui peut varier de formes légères à modérées, à des formes graves potentiellement fatales. Le CRS est souvent déclenché au cours de la première semaine suivant l'infusion des cellules CAR-T, en tant que première réaction immunitaire rapide d'activation et de prolifération des cellules CAR-T injectées, conduisant à une sécrétion massive de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-6, IL-10 et IFN- γ (Hay et al. 2017). De plus, la destruction rapide d'une grande quantité de cellules tumorales peut entraîner un syndrome de lyse tumorale (Howard, Jones, et Pui 2011).

Dans de rares cas, le CRS peut évoluer vers d'autres toxicités liées au système immunitaire, telles que des cytopénies prolongées, un syndrome d'activation des macrophages (A. R. Shah et al. 2016), ou un syndrome encéphalopathique lié à la libération de cytokines (Sattva S. Neelapu et al. 2017).

Toxicité On-Target Off-Tumor (b) : Cette toxicité (« sur les cellules cibles hors tumeur ») la plus néfaste survient lorsque les cellules CAR-T injectées attaquent des tissus normaux qui expriment également l'antigène cible de la tumeur. Cette toxicité on-target off-tumor des cellules CAR-T sur des tissus non pathogènes exprimant de faibles niveaux du même antigène que celui exprimé sur les cellules tumorales peut être fatale dans de nombreux cas (C. H. Lamers et al. 2013) (A. Hombach, Hombach, et Abken 2010). Ainsi, le choix de l'antigène cible qui doit être strictement spécifique à la tumeur, ou la génération de cellules CAR-T avec une affinité plus faible pour l'antigène ciblé et moins de reconnaissance des cellules normales exprimant de faibles niveaux de cet antigène (Song et al. 2015), en plus de l'administration de doses plus

faibles de cellules CAR-T aux patients, pourraient aider à atténuer cette toxicité (Ahmed et al. 2015).

Toxicité Off-Target (c) : La toxicité off-target (« hors cible ») se produit lorsque les cellules CAR-T infusées attaquent un autre antigène que celui qu'elles ciblent ou s'activent indépendamment de la reconnaissance de l'antigène, parfois en raison de leur conception synthétique. Par exemple, les cellules CAR-T anti-HER2/neu (trastuzumab) portant le domaine CH2CH3 dérivé d'IgG1 dans le domaine extracellulaire de l'espaceur peuvent interagir avec le récepteur Fc exprimé sur les cellules immunitaires innées telles que les macrophages et les cellules NK, entraînant une activation indépendante de l'antigène (A. Hombach, Hombach, et Abken 2010). À ce jour, cette toxicité croisée d'antigène n'a pas été mise en évidence dans les essais cliniques sur les cellules CAR-T. Cependant, une toxicité off-target fatale a été signalée avec les cellules tgTCR T (Kötter, Andresen, et Krüger 2014).

Neurotoxicité (d) : Dans la plupart des cas, le CRS est associé au syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires couramment appelé ICANS (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) chez les patients recevant une thérapie par cellules CAR-T CD19. La neurotoxicité peut apparaître dans les jours à semaines suivant la transfusion chez les patients atteints de différents types de cancers (Rubin et al. 2019). Chez la plupart des patients présentant une neurotoxicité, des cellules CAR-T ont été retrouvées dans le liquide céphalorachidien (LCR) sans qu'une expression claire de CD19 n'ait été rapportée dans les zones cérébrales touchées. Il est suggéré que cette infiltration pourrait être causée par l'hyperthermie et l'IL-6, libérées pendant le CRS (Prudent et Breitbart 2017).

Autres toxicités (e-f) : D'autres toxicités sont également déclenchées par l'infusion de cellules CAR-T, telles que (1) l'immunosuppression : causée par le régime lymphodéplétif et non myéloablatif avant l'infusion. Elle s'accompagne d'anémie, de coagulopathie et de sepsis neutropénique (Dudley et al. 2008). (2) L'immunogénicité : due à une réaction immunitaire contre le scFv, qui dérive d'un anticorps monoclonal de souris, conduisant à une anaphylaxie sévère (C. H. J. Lamers et al. 2011) (Gorovits et Koren 2019). (3) La génotoxicité : peut résulter de l'utilisation de vecteurs viraux intégrant pour les cellules T modifiées, ce qui peut poser un risque potentiel de mutagenèse insertionnelle oncogénique, y compris des modifications de l'expression et de la fonction des gènes normaux (Hacein-Bey-Abina et al. 2008).

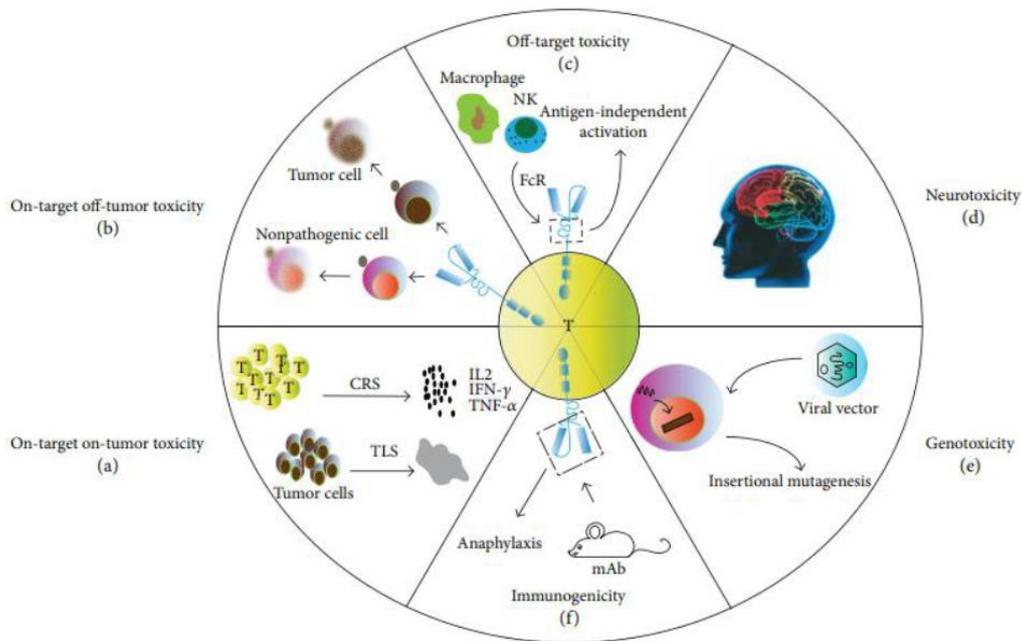


Figure 22 : Différents types de toxicité associés au traitement par cellules CAR-T (Sun et al. 2018)

2.6.2. Stratégies pour pallier à la toxicité des cellules CAR-T

Il reste très important de trouver un équilibre entre l'élimination tumorale et les toxicités inattendues et indésirables des cellules CAR-T. En conséquence, des stratégies innovantes ont été mises en place pour offrir de nouvelles opportunités.

2.6.2.1. Améliorer la sécurité de la thérapie par cellules CAR-T

Tout comme les médicaments traditionnels contre le cancer (tels que les petites molécules et les anticorps) agissent par ciblage passif, les agents thérapeutiques basés sur les cellules T peuvent se diriger activement vers les sites de la maladie et déclencher une forte réponse immunitaire grâce à leur capacité de renouvellement, d'amplification et de différenciation en différents sous-ensembles d'effecteurs. Ainsi, des systèmes de contrôle par rétroaction et des modules de sécurité ont été étudiés pour moduler l'activité des CARs.

Systèmes de commutation suicidaire : Compte tenu des toxicités liées à la persistance des CARs, un mécanisme d'ablation rapide via une commutation suicidaire a été inclus dans la construction du CAR (Figure 23) (Sun et al. 2018).

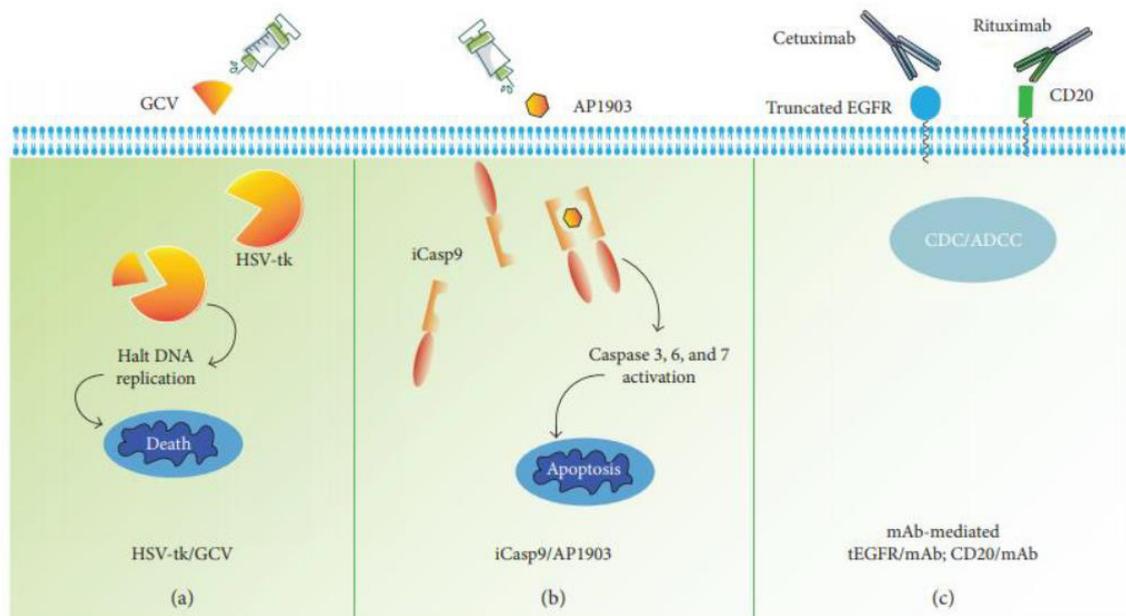


Figure 23 : La co-expression de gènes suicides dans les cellules CAR-T (Sun et al. 2018)

GCV : ganciclovir, *HSV-tk* : thymidine kinase du virus de l'herpès simplex, *iCasp9* : caspase 9 inductible, *EGFR* : récepteur du facteur de croissance épidermique, *tEGFR* : EGFR tronqué, *CDC* : cytotoxicité dépendante du complément, *ADCC* : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.

HSV-tk/GCV (a) : Un gène suicide, la thymidine kinase du virus de l'herpès simplex (HSV-TK), exprimé sur les cellules CAR-T, convertit le promédicament Ganciclovir (GCV) en une molécule cytotoxique entraînant l'apoptose des cellules T (Jones et al. 2014). Par exemple, ce système a été utilisé pour contrôler la réaction du greffon contre la leucémie (GvL) chez des patients ayant rechuté ou développé un lymphome induit par le virus Epstein-Barr après une greffe de moelle osseuse appauvrie en cellules T (Bonini et al. 1997). Néanmoins, ce système est limité par l'immunogénicité engendrée par les enzymes virales et le temps long (plusieurs jours) nécessaire pour parvenir à une élimination complète (Chalmers et al. 2001).

iCasp9/AP1903 (b) : Grâce à l'ajout d'un petit médicament qui dimérise et active la caspase 9 inductible (*iCasp9*) exprimée par les cellules CAR-T, cela induit l'élimination des cellules CAR-T par mort cellulaire programmée (apoptose) (Diaconu et al. 2017). L'efficacité et la sécurité de ce système ont d'abord été démontrées dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques avec réversion de la maladie du greffon contre l'hôte, conduisant

à l'élimination de 90 % des cellules T exprimant iCasp9 en 30 minutes (Di Stasi et al. 2011) (Zhou et al. 2015).

tEGFR/mAb médié par des mAb (c) : D'autres dispositifs de sécurité alternatifs reposent sur le ciblage d'un antigène de surface spécifique exprimé par les cellules CAR-T, tel que le CD20 et le récepteur épidermique tronqué (EGFR). Ces étiquettes épitopiques sont reconnues par des anticorps monoclonaux approuvés par la FDA tels que le cetuximab (Paszkiwicz et al. 2016) et le rituximab (Tasian et al. 2017a), permettant l'apoptose des cellules CAR-T par cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et ADCC.

2.6.2.2. Optimiser l'efficacité de la thérapie CAR-T

Les interrupteurs suicides sont efficaces pour stopper la toxicité des cellules CART, mais ils entraînent l'arrêt irréversible du traitement. Par ailleurs, des systèmes réversibles non cytotoxiques peuvent être pratiques pour contrôler la toxicité indésirable sans limiter les effets thérapeutiques.

- 1- **Cibler deux antigènes associés à la tumeur (TAA) :** Cette approche consiste à utiliser des cellules CAR-T dont l'activation peut être guidée par une activation combinatoire des antigènes avec des signaux séparés, tels que le CAR double, le CAR tandem (Tan-CAR), le CAR inhibiteur (iCAR) et le synNotch (Figure 24) (Sun et al. 2018).

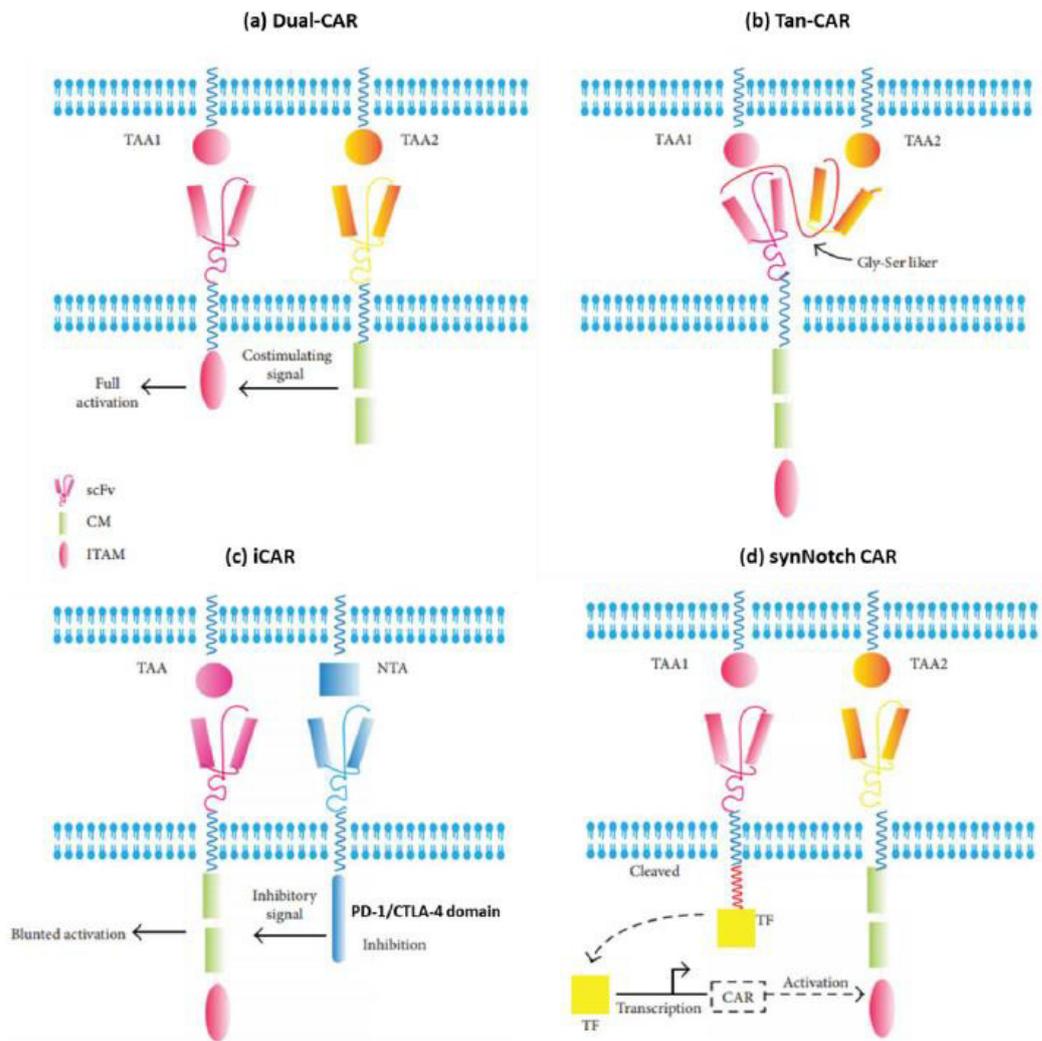


Figure 24 : Stratégies d'activation ciblée pour lutter contre les toxicités (Sun et al. 2018)

ScFV : fragment variable d'anticorps à chaîne unique, *CM* : molécule de co-stimulation, *ITAM* : motif d'activation basé sur la tyrosine du récepteur immunitaire, *TAA* : antigène associé à la tumeur, *NTA* : antigène des tissus normaux, *CAR* : récepteur antigénique chimérique, *iCAR* : *CAR* inhibiteur, *TanCAR* : *CAR* en tandem, *synNotch CAR* : *CAR* à notch synthétique, *TF* : facteur de transcription.

- **CAR double (a)** : Un *CAR* double est un *CAR* bispécifique, généré en modifiant les cellules T en "scindant" le signal d'activation et le signal endo-costimulateur en deux constructions *CAR* distinctes pour exprimer deux *CARs* ciblant différents TAA,

garantissant ainsi qu'ils ne s'activent que contre les cellules tumorales (Kloss et al. 2013).

- **Tan-CAR (b) :** Un autre CAR bispécifique, le CAR Tandem, est un seul CAR spécifique à deux antigènes grâce à l'expression de deux ScFv arrangés en tandem, combinés au même domaine de signalisation (Grada et al. 2013).
- **CARs inhibiteurs (iCARs) (c) :** La construction iCAR comprend un ScFv spécifique à un antigène exprimé sur les tissus normaux. Ce ScFv est couplé au domaine de signalisation intracellulaire d'un récepteur inhibiteur tel qu'une molécule de checkpoint (PD-1 ou CTLA-4) (Ok and Young 2017). Ainsi, lorsque l'iCAR se lie à son antigène sur les cellules normales, il inhibe la fonction des cellules CAR-T, permettant de réduire les effets secondaires indésirables et de cibler exclusivement les cellules tumorales (Fedorov, Themeli, et Sadelain 2013).
- **Notch synthétique (synNotch) (d) :** Le synNotch est un nouveau CAR à double récepteur de type AND-gate. Il est constitué d'un ScFv ciblant un antigène spécifique, d'un noyau Notch, et d'un facteur de transcription artificiel (TF). Lors de la liaison du TAA par le récepteur Notch, un TF orthogonal est clivé du domaine cytoplasmique de ce récepteur et permet la transcription du récepteur CAR qui se liera à un second antigène. Par conséquent, le synNotch est activé uniquement en présence des deux antigènes sur les cellules tumorales, sans affecter les cellules normales exprimant l'un de ces antigènes (Roybal et al. 2016).

2- **CAR commutable (sCAR) :** Des stratégies prometteuses ont été développées pour améliorer la spécificité des cellules CAR-T et réduire leur toxicité. L'activation des cellules CAR-T via un système de commutateur "on-off" inclus dans la conception des CAR permet de contrôler et de réguler précisément la localisation, la durée et l'intensité des activités thérapeutiques (Figure 25) (Labanieh, Majzner, et Mackall 2018).

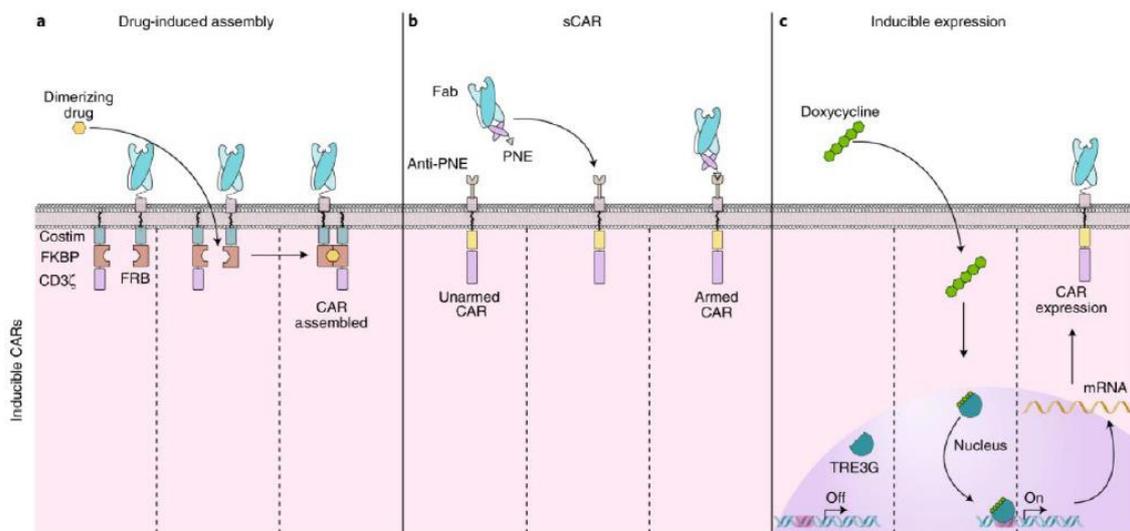


Figure 25 : Stratégies de CAR commutables pour lutter contre les toxicités (Labanieh, Majzner, et Mackall 2018)

FKBP : protéine de liaison FK506, FRB : domaine de liaison FKBP12-rapamycine, TRE3G : élément de réponse à la tétracycline 3G.

- CAR avec commutateur On (a) :** Le CAR avec commutateur On consiste à séparer le domaine extracellulaire de liaison à l'antigène (ScFv) et le domaine de signalisation intracellulaire du CAR conventionnel en deux parties distinctes, et seul l'ajout d'une molécule hétérodimérisée peut réassembler le récepteur CAR et l'activer (Wu et al. 2015). Une autre méthode pour une stratégie de CAR divisé est l'utilisation de cellules CAR-T "transitoires" directement dimérisées au niveau du domaine charnière avec l'ajout d'une petite molécule (Juillerat et al. 2016). Ces deux procédures transforment les cellules CAR-T conventionnelles en cellules CAR-T intelligentes, plus sûres, plus précises et plus efficaces (E. Zhang et Xu 2017).
- CAR commutable utilisant des Abs recombinants (b) :** En outre, un autre type de CAR commutable a été créé en utilisant un système de deux fragments d'anticorps (Fab) en tant que molécules bifonctionnelles. Dans ce système, une molécule Fab spécifique à l'antigène tumoral est greffée avec le peptide néoépitopique (PNE) ou FITC (isothiocyanate de fluorescéine) qui se lie au récepteur CAR contenant le ScFv spécifique de l'antigène anti-PNE ou anti-FITC (M. S. Kim et al. 2015).

- **CAR inductible (c)** : L'expression du CAR peut être induite par l'ajout d'une petite molécule telle que la doxycycline ou la tétracycline. Cette molécule induit un changement conformationnel dans l'élément de réponse à la tétracycline 3G (TRE3G), permettant ainsi la transcription de l'ARNm du CAR et l'expression du CAR (Sakemura et al. 2016).

3. Les Médicaments de Thérapie Innovante et leur réglementation

En France, la gestion et l'évaluation des recherches biomédicales relèvent de la compétence de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Créée en 2012 pour succéder à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afsaps), l'ANSM prend des décisions de police sanitaire au nom de l'État français, notamment en ce qui concerne l'autorisation des essais cliniques.

3.1. Les essais cliniques et leur réglementation

Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et menée sur l'Homme dans le but d'accroître les connaissances en biologie ou en médecine.

3.1.1. Différentes phases

Le développement d'un médicament se déroule en plusieurs étapes (Figure 26):

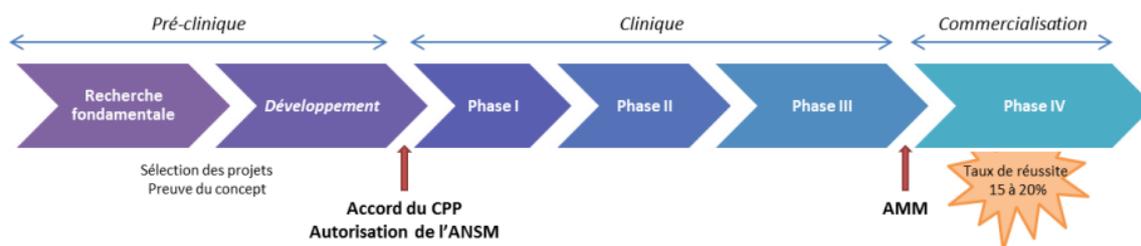


Figure 26 : : Les étapes du développement d'un médicament (Bole-Richard, 2016)

Pour initier un essai clinique, le promoteur, c'est-à-dire la personne qui en prend l'initiative, doit d'abord obtenir un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP). Si le CPP ne rend pas un avis favorable, l'essai ne peut pas être réalisé. En effet, le CPP s'assure que les participants à la recherche biomédicale sont protégés et que l'étude présente un intérêt scientifique pertinent. Il évalue également la balance bénéfique/risque de l'essai (Bole-Richard, 2016).

Parallèlement, le promoteur soumet une demande d'autorisation d'essai clinique à l'ANSM. Ce dossier permet à l'ANSM d'évaluer la sécurité et la qualité des produits utilisés dans l'étude, ainsi que les sites où l'essai sera mené. Une fois que ces autorisations sont obtenues, l'essai clinique peut débuter.

Un essai clinique se déroule en quatre phases (Bole-Richard, 2016) :

- **Phase I** : Elle évalue la tolérance et la dose optimale sur un petit groupe de volontaires sains.
- **Phase II** : Elle examine l'efficacité thérapeutique et les propriétés pharmacodynamiques de la molécule. On distingue la phase IIA, menée sur un petit nombre de volontaires sains, de la phase IIB, réalisée sur des patients atteints de la maladie ciblée. Cette phase permet de déterminer si des essais à plus grande échelle sont justifiés.
- **Phase III** : Elle confirme l'efficacité thérapeutique et l'innocuité sur un plus grand groupe de patients. Cette phase peut conduire à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

- **Phase IV** : Menée après la commercialisation, elle détecte d'éventuels effets indésirables rares non observés lors des phases précédentes (pharmacovigilance) et ajuste les conditions d'utilisation.

L'investigateur de l'essai clinique supervise et contrôle son bon déroulement. Pendant toute la durée de l'essai, il doit informer l'ANSM des effets indésirables graves et inattendus liés au médicament testé, ainsi que de tout événement pouvant compromettre la sécurité des participants. En cas de problème sérieux, l'ANSM peut prendre des mesures adaptées, allant de la suspension temporaire à l'interdiction de l'essai si nécessaire (Bole-Richard, 2016).

3.1.2. Nouvelles réglementations européenne en vigueur

Un grand nombre de produits de thérapie cellulaire et génique sont en cours de développement en France et en Europe. La thérapie génique, la thérapie cellulaire et l'ingénierie tissulaire marquent des progrès significatifs dans le traitement de maladies telles que le cancer. Ces « candidats médicaments » sont soumis à un cadre réglementaire strict pour les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), défini par le règlement européen n°1394/2007.

3.1.2.1. Qu'est-ce qu'un MTI ?

Le règlement CE n°1394/2007 a créé la catégorie des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) afin d'assurer une protection optimale de la santé des patients tout en établissant un cadre légal et harmonisé à l'échelle de l'Union Européenne. Ce cadre vise également à renforcer la compétitivité européenne.

Un MTI est un produit de thérapie cellulaire avec usage non homologué et/ou transformation substantielle et/ou combiné à un dispositif médical. Les textes européens définissent aujourd'hui quatre types de MTI :

1. **Médicaments de thérapie génique** : Ce sont des médicaments biologiques dont la substance active contient ou est constituée d'acide nucléique recombinant, et dont l'effet dépend directement de la séquence d'acide nucléique ou de son expression. Ils sont administrés à un patient dans le but de réguler, remplacer, ajouter ou supprimer une

séquence génétique. Par exemple, les cellules souches hématopoïétiques sont utilisées pour traiter le déficit immunitaire congénital lié à l'X (Cavazzana-Calvo et al., 2000).

2. **Médicaments de thérapie cellulaire somatique** : Ils contiennent ou sont constitués de cellules ou tissus ayant subi une manipulation substantielle pour modifier leurs caractéristiques biologiques, fonctions physiologiques ou propriétés structurelles par rapport à leur usage clinique prévu. Cela inclut également les cellules ou tissus utilisés à des fins différentes chez le donneur et le receveur, comme la production de cellules souches mésenchymateuses pour l'onco-hématologie (Le Blanc et al., 2007).
3. **Médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire** : Ces produits contiennent des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, et possèdent des propriétés permettant de régénérer, réparer ou remplacer des tissus humains. Par exemple, la production de kératinocytes pour traiter les grands brûlés ou les ulcères chez les patients diabétiques relève de cette catégorie.
4. **Médicaments combinés de thérapie innovante** : Ces médicaments intègrent un ou plusieurs dispositifs médicaux combinés à des cellules ou tissus ayant une action essentielle.

Il existe également des **Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement (MTI-PP)**, définis par le règlement n°1394/2007 et intégrés dans la loi du 22 mars 2011. Ces médicaments sont préparés ponctuellement en France, doivent suivre les Bonnes Pratiques de Fabrication MTI, et sont utilisés dans un hôpital sous la responsabilité d'un médecin, sur prescription médicale. Un MTI-PP est conçu spécifiquement pour un patient déterminé (Bole-Richard, 2016).

3.1.2.2. Mise en place de la réglementation

Le cadre réglementaire des thérapies cellulaires et géniques a pris un tournant décisif en 2011 avec l'entrée en vigueur du règlement européen n°1394/2007. En France, ce texte a été transposé à travers trois lois : la loi du 22 mars 2011, le décret du 6 novembre 2012 et le décret du 4 février 2013. Il est à noter que ces décrets sont spécifiques des MTI-PP.

3.2. Production de cellules génétiquement modifiées pour les essais cliniques

3.2.1. Les normes de fabrication et la classification des locaux

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont définies en Europe par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et transposées en France par l'ANSM. Aux États-Unis, ces règles sont établies par la FDA. Ces directives visent à garantir la sécurité et le respect des normes de qualité des produits, en termes d'efficacité, de pureté, de stérilité et de traçabilité. Dès la phase I des essais cliniques, des tests de sécurité tels que le contrôle de la stérilité ainsi que la détection de mycoplasmes et d'endotoxines sont nécessaires pour permettre la délivrance d'un médicament (Bole-Richard, 2016).

Concernant le vecteur rétroviral utilisé, les fabricants doivent fournir une description complète, incluant sa carte et son séquençage. Le surnageant rétroviral est produit dans des conditions environnementales strictes avec un contrôle continu des particules. Des contrôles microbiologiques sont effectués avant, pendant et après la production de chaque lot, conformément à la norme NF EN ISO 14-644. La qualification du surnageant suit les recommandations de la pharmacopée européenne.

La norme NF EN ISO 14 644 est une norme internationale de référence pour la classification des zones de production en fonction du nombre de particules présentes dans l'air. Elle définit le nombre maximal de particules admises selon leur taille et leur classe. En complément de ces classes de contamination particulière, des classes de biocontamination ont été spécifiées pour le secteur pharmaceutique (Bole-Richard, 2016) :

- **Zones de classe A** : où sont réalisées les opérations à haut risque, telles que les postes à flux laminaire et les isolateurs utilisés pour la préparation de produits injectables.
- **Zones de classe B** : atmosphère contrôlée entourant les zones de classe A.
- **Zones de classe C et D** : réservées aux étapes moins critiques, mais toujours sous atmosphère contrôlée.

À titre d'exemple, le surnageant rétroviral doit être produit conformément aux normes de classe A dans une zone de classe B, c'est-à-dire sous une hotte à flux laminaire installée dans une salle de type B.

3.2.2. Développement clinique de cellules génétiquement modifiées

Comme nous l'avons mentionné, la production de cellules génétiquement modifiées pour exprimer par exemple un récepteur antigénique chimérique (CAR) ou encore un gène suicide implique plusieurs phases.

Divers systèmes de culture ont été mis au point pour réaliser ces étapes à grande échelle, tout en respectant les réglementations en vigueur (Kaiser et al., 2015). En effet, les flacons de culture et systèmes ouverts ne conviennent pas à la production clinique. Plusieurs entreprises, telles que GE Healthcare, Miltenyi, Terumo BCT et Biosafe, commercialisent des automates spécifiques pour effectuer ces étapes en système clos. Ces systèmes permettent notamment de minimiser les risques de contamination, d'augmenter la reproductibilité et de réduire les coûts (Bole-Richard, 2016).

A titre illustratif, le besoin excessif de cellules CAR-T en quantités adaptées aux applications cliniques a conduit au développement d'un système automatisé fermé de grade Good Manufacturing Process (GMP) permettant une production reproductible et rapide des cellules CAR-T.

Un exemple est le CliniMACS Prodigy® (Figure 28) (Miltenyi Biotec). Le CliniMACS Prodigy automatisé a été utilisé pour de nombreuses productions de cellules CAR-T, permettant l'activation, des rendements de transduction élevés, l'amplification et la récolte des cellules CAR-T (Köhl et al. 2018). Il a été utilisé pour la production de cellules CAR-T anti-CD19 (Mock et al. 2016), de cellules T mémoire CAR NKG2D (Fernández et al. 2019), de cellules CAR-T anti-CD19 et ciblées simultanément contre les antigènes CD20/CD19 (F. Zhu et al. 2018), ainsi que de cellules CAR-T anti-CD20 (Aleksandrova et al. 2019).



Figure 27 : Un système de production automatisé fermé pour la production de cellules CAR-T de qualité GMP (Miltenyi Biotec)

Un autre exemple de cela est le système de culture cellulaire et d'ingénierie tissulaire “Octane Cocoon™” (Octane), qui est une plateforme de thérapie cellulaire à l'échelle des patients comme noyau central d'une série de systèmes de production de thérapies cellulaires et tissulaires avec la possibilité de faire fonctionner différents processus de fabrication en parallèle (Trad, 2021).

3.3. Acteurs clés dans le domaine des Médicaments à Thérapie Innovante

Plusieurs acteurs participent au fonctionnement du système de santé pour répondre aux besoins de la population. Cependant, il apparaît que ces acteurs poursuivent des objectifs différents, notamment en ce qui concerne le développement des MTI.

Tout d'abord, **les institutions publiques**, qui organisent le système de santé aux niveaux national, régional et local, jouent un rôle clé. Elles conseillent, contrôlent et orientent les politiques via l'adoption de lois, de stratégies et de réformes. Elles doivent équilibrer la

protection des citoyens avec la promotion des MTI, en vue de renforcer l'attractivité et la compétitivité de l'État tout en assurant l'accès à ces traitements innovants pour les patients. La France s'engage ainsi depuis plusieurs années dans le développement des thérapies innovantes (Pichereau, 2021).

En second lieu, **les producteurs de biens et services de santé**, comme l'industrie pharmaceutique, visent à fournir des médicaments aux professionnels de santé, suivant une logique économique. Ce groupe d'acteurs regroupent de nombreuses entités, publiques comme privées. Cependant, leur engagement dans les MTI reste limité en raison des incertitudes sur les retours sur investissement et du coût élevé de leur développement. Même si ce secteur comprend aussi bien des grandes entreprises que des start-ups, il est davantage pris en charge par les petites et moyennes entreprises (PME), qui sont souvent à l'origine des innovations, comme le montre l'exemple de nombreuses start-ups prometteuses (Pichereau, 2021). Pour les cellules CAR-T en revanche, il s'agit majoritairement de grandes entreprises pharmaceutiques telles que Novartis ou encore Gilead.

Par ailleurs, **les professionnels de santé et les établissements médicaux**, appelés "offreurs de soins", sont également impliqués. Ils administrent ces MTI et doivent être formés à cet effet. Certains vont produire ces thérapies pour des indications de niche, non couvertes par les industriels.

D'autre part, **les financeurs publics** jouent un rôle important dans la fixation des prix et le remboursement des MTI, veillant à la durabilité du système de santé et à l'égalité d'accès aux soins pour tous, conformément aux principes constitutionnels.

Enfin, **les patients** sont des acteurs de plus en plus influents. Ils expriment clairement leur volonté d'accéder rapidement à ces thérapies, en particulier lorsqu'ils n'ont pas d'autres options thérapeutiques. Les thérapies innovantes représentent un immense espoir pour ces patients, souvent confrontés à des situations de détresse médicale.

L'ensemble de ces acteurs, aux intérêts variés, complexifie le développement des MTI et constitue un défi majeur pour le système de santé. Le caractère novateur de ces produits engendre des répercussions significatives sur leur intégration dans ce système (Pichereau, 2021).

PARTIE 2- ÉTUDE EXPERIMENTALE

Bien que les MTI aient un fort potentiel, leur déploiement à grande échelle reste freiné par différents facteurs, limitant leur accessibilité et l'étendue de leur application. Ces obstacles sont de nature économique – notamment en raison du coût élevé de ces thérapies - mais aussi éthique et infrastructurel. En effet, la modification du génome humain ou encore l'utilisation de cellules souches embryonnaires soulèvent des questions bioéthiques. De plus, ces thérapies nécessitent des équipements et locaux spécialisés, tels que des salles blanches et des installations de bioproduction dédiées. Parmi les obstacles, la réglementation peut aussi être citée.

En effet, le marché des MTI est soumis à une réglementation en constante évolution, en raison des enjeux scientifiques, éthiques et économiques qu'il engendre. Cette dynamique réglementaire peut avoir un impact significatif sur les entreprises et les acteurs de ce marché en pleine expansion.

Le soutien de l'innovation thérapeutique constitue l'un des objectifs majeurs de la santé publique en France. Il mobilise plusieurs dimensions, incluant notamment l'accompagnement humain. La problématique centrale de notre travail se concentre sur les pratiques managériales nécessaires pour anticiper et s'adapter aux évolutions réglementaires. En effet, la capacité des entreprises à naviguer efficacement dans ce paysage complexe et en mutation rapide peut faire la différence entre le succès et l'échec.

Le terme « pratiques managériales » fait référence à l'ensemble des méthodes, des techniques, des stratégies et des approches mises en œuvre par les managers et les dirigeants au sein d'une organisation pour atteindre les objectifs fixés. Ces pratiques englobent un large éventail d'activités liées à la planification, à l'organisation, à la coordination, à la communication, à la direction et au contrôle des ressources et des activités de l'entreprise. Celles-ci peuvent varier en fonction de la taille et de la nature de l'organisation, ainsi que du secteur d'activité. Elles sont essentielles pour assurer le bon fonctionnement et la performance durable d'une entreprise ou d'une organisation.

Dans cette étude, les pratiques managériales sont étroitement liées à la réglementation et au marché des MTI (Figure 29).

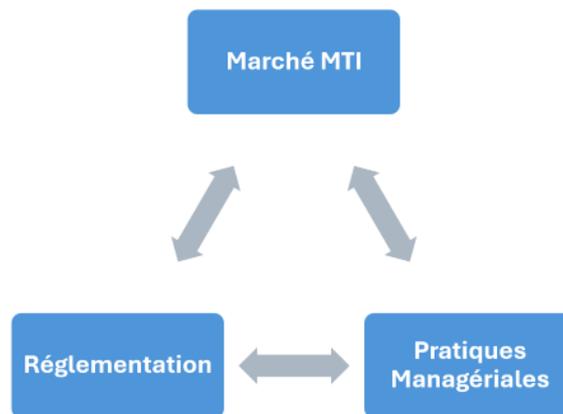


Figure 28 : Relations entre les concepts de pratiques managériales, réglementation et marché des MTI

En effet, elles doivent être adaptées en fonction des contraintes et des exigences réglementaires spécifiques aux MTI. Elles sont le moteur opérationnel qui guide les entreprises sur le marché des MTI. Les managers doivent élaborer des stratégies qui garantissent la conformité totale avec les lois et les normes en vigueur.

La réglementation définit, quant à elle, les conditions et les critères d'autorisation pour le développement, la production et la commercialisation des MTI. Elle garantit la sécurité, l'efficacité et la qualité des traitements proposés sur le marché. La réglementation peut également influencer la dynamique concurrentielle du marché en imposant des normes strictes ou plus souples pouvant servir de barrière ou de porte d'entrée pour de nouvelles entreprises ou technologies.

En retour, le marché des MTI exerce des pressions et des opportunités qui vont influencer les pratiques managériales et la manière dont la réglementation est respectée et mise en œuvre.

1. Objectif

L'objectif primaire de cette thèse est d'explorer quelles sont les pratiques managériales à mettre en place pour anticiper l'évolution de la réglementation des MTI. L'enjeu est d'appréhender l'un des principaux facteurs limitants du développement de ce secteur, à savoir la réglementation, afin de faciliter l'accès des patients aux MTI. Ainsi, notre travail s'attache à analyser les stratégies et démarches managériales qui permettent aux entreprises opérant dans le domaine des MTI de rester à la pointe des exigences réglementaires, tout en répondant aux besoins croissants d'innovation et en anticipant d'éventuelles transformations futures de ce marché.

L'objectif secondaire est de fournir des propositions concrètes et applicables aux professionnels du secteur des MTI, afin de les aider à proactivement intégrer les évolutions réglementaires dans leur stratégie de gestion, favorisant ainsi la durabilité et la compétitivité à long terme.

2. Méthodes

2.1. Entretiens exploratoires

Pour identifier les défis rencontrés, les leçons tirées de l'expérience du terrain et les meilleures pratiques qui peuvent être mises en place, notre travail a été mené par le biais d'entretiens exploratoires avec des acteurs clés du marché.

Les entretiens exploratoires représentent la méthodologie la plus appropriée pour répondre à la problématique sur les pratiques managériales visant à anticiper l'évolution de la réglementation dans le marché des MTI. En effet, ils sont une méthode efficace pour obtenir des informations détaillées et pertinentes directement auprès des experts du domaine. Ils permettent d'aller au-delà des données purement factuelles et d'explorer les nuances et les subtilités qui peuvent être nécessaires pour répondre à la problématique de recherche.

De manière plus détaillée, ils permettent à la fois de :

- Répondre à la problématique complexe et au sujet spécialisé
- Recueillir l'expertise de participants

- Collecter des données qualitatives
- Adapter les questions : pouvoir les personnaliser et avoir des réponses à des questions complexes
- Identifier des tendances émergentes et des challenges
- Anticiper des évolutions réglementaires
- Contextualiser les résultats

Les entretiens offrent la possibilité d'interagir avec des acteurs clés de l'industrie des MTI, tels que des managers, des professionnels de santé, des experts dans la réglementation, le marketing ou même des dirigeants (directeur général et directeurs de service). Leur expertise et leur expérience peuvent fournir des perspectives intéressantes sur les meilleures pratiques en matière de management et d'adaptation à la réglementation.

Grâce aux entretiens, il y a la possibilité d'adapter les questions en fonction des réponses fournies par chaque participant. Cela permet d'approfondir certains aspects spécifiques ou de clarifier des points qui pourraient être essentiels pour la recherche.

Les entretiens exploratoires sont idéaux pour recueillir des données qualitatives riches. Ils permettent d'obtenir des informations détaillées sur les stratégies, les défis, les succès et les échecs des pratiques managériales dans le domaine des MTI. Ces données qualitatives peuvent fournir des informations nuancées et approfondies.

Les entretiens exploratoires peuvent aider à identifier des tendances ou des problématiques émergentes dans le domaine des MTI. Cela peut être particulièrement utile pour anticiper les futurs changements réglementaires.

Enfin, les entretiens permettent de contextualiser les données recueillies, en intégrant des informations sur les spécificités de l'industrie des MTI et les pratiques managériales.

2.2. Sélection des participants

2.2.1. Population cible

La population cible des entretiens exploratoires sur les pratiques managériales dans le marché des MTI repose sur des professionnels et des experts directement impliqués dans ce domaine spécifique. Bien qu'il soit important qu'ils aient des notions de management, leur profil doit être varié, aussi bien en termes de responsabilités que d'organisations.

Par responsabilités, nous entendons non seulement les différents postes occupés, mais également les divers domaines d'expertise. Il peut s'agir de cadres dirigeants, de managers, de chercheurs et scientifiques, de régulateurs ou experts en réglementation, de responsables des affaires réglementaires, d'experts en gestion de projets de recherche ou de développement, d'académiciens et universitaires ou encore d'experts en économie de la santé, en stratégie d'entreprise, en marketing ou en études de marché. Dans le cadre de ces entretiens exploratoires, il est essentiel de recueillir des perspectives variées, en impliquant également des experts issus de la production, des ressources humaines, de la pharmacovigilance ou encore de la qualité.

Concernant les organisations, il est important d'échanger avec plusieurs acteurs clés du marché des MTI. Il peut s'agir de personnes travaillant ou ayant travaillé dans des entreprises de thérapie cellulaire et génique, que ce soit « Big Pharma » et startup, dans des Unités de Thérapie Cellulaire et MTI au sein des hôpitaux ou encore à l'Etablissement Français du Sang (EFS), au sein d'Agences de Santé, en Centres de Recherche et d'Innovation, dans des établissements fournisseurs ou de distribution.

L'idéal est de rassembler une diversité de visions complémentaires pour donner une image complète et nuancée. Il est particulièrement important que les participants apportent une expérience variée, chacune couvrant généralement diverses responsabilités et/ou organisations parmi celles mentionnées précédemment. Cette diversité d'expériences confère une richesse de recul et de compréhension, permettant d'appréhender les pratiques managériales dans le marché des MTI sous des angles multiples. Chaque participant détient une expérience unique, offrant ainsi une contribution singulière et indispensable à la compréhension globale de la problématique étudiée.

2.2.2. Stratégie de sélection

Pour cette sélection, des critères d'inclusion et d'exclusion ont été établis.

Les critères d'inclusion :

- Expérience pertinente
- Diversité des rôles
- Diversité des organisations

Les critères d'exclusion :

- Manque de pertinence ou niveau d'expertise inapproprié
- Manque de disponibilité
- Manque de connaissances du marché français

La stratégie de sélection s'est déployée en deux phases distinctes, chacune apportant une contribution importante à la richesse de l'étude. Dans un premier temps, la combinaison de la sélection aléatoire et théorique a offert une approche équilibrée et rigoureuse. Avec la **sélection aléatoire**, les participants issus de la population cible ont été choisis au hasard sur LinkedIn via des mots-clés spécifiques liés aux MTI. Ceci a permis de maximiser les chances d'inclure un large éventail de prospects, avec des responsabilités et organisations variées, offrant ainsi une diversité de perspectives. Parallèlement, l'ajout de la **sélection théorique**, grâce à l'utilisation de la recherche avancée de Sales Navigator accessible via LinkedIn Premium, a offert la possibilité de cibler spécifiquement des experts et des professionnels ayant une expertise pointue (tels que des cadres dirigeants ou fondateurs de startup par exemple) dans le domaine des MTI. Cet affinage des critères de sélection s'est fait en fonction de paramètres tels que des mots-clés mais aussi le secteur d'activité, la localisation ou encore le niveau d'expérience. La contribution de ces acteurs a été importante pour apporter des idées spécialisées et approfondies sur les pratiques managériales en lien avec les exigences réglementaires. Cette première phase, combinant les approches de sélections aléatoire et théorique, a ainsi assuré une profondeur d'analyse et une diversité d'expertise.

Dans un second temps, la **sélection en réseau** s'est appuyée sur les recommandations des prospects et participants, permettant d'identifier de nouvelles personnes pertinentes grâce à leur expertise et leurs connexions dans le domaine des MTI. Ceci a ainsi élargi la portée des connaissances et du réseau autour de cette thématique et a offert une opportunité importante d'engager des experts et des professionnels hautement qualifiés.

2.3. Guide d'entretien exploratoire

Un guide d'entretien semi-directif a été élaboré (Annexe 1) afin de structurer les échanges avec les participants, tout en laissant une marge de flexibilité pour explorer des sujets émergents. Ce guide a été conçu autour de plusieurs thématiques clés, en lien direct avec les objectifs de l'étude. Il a permis d'orienter les discussions sur des aspects spécifiques tels que les changements possibles de réglementation et leurs impacts sur le marché, comment anticiper ces changements et les pratiques managériales pouvant intervenir dans cette anticipation. Les questions ont été formulées de manière à encourager une réflexion approfondie et à recueillir des informations qualitatives pertinentes.

2.3.1. La conception du guide d'entretien

Afin de générer des données qualitatives exploitables, plusieurs étapes clés ont été suivies dans la conception du guide d'entretien. Tout d'abord, une introduction élaborée a été mise en place pour instaurer un climat de confiance, assurant ainsi des échanges fluides au sein des interviews. La structure de l'introduction est détaillée dans l'Annexe 1.

Les objectifs de l'étude sont définis pour donner le contexte aux participants. En revanche, le véritable objet d'étude n'est pas dévoilé initialement. Au début des entretiens, il est mentionné que la thèse porte sur l'impact de la réglementation sur le marché de la thérapie cellulaire et ses innovations (MTI) en France. Ceci permet d'explorer plus librement différents aspects liés au sujet de l'étude. C'est dans la dernière partie seulement que nous nous intéressons davantage aux pratiques managériales.

Pour assurer une structure uniforme dans la collecte des données, chaque entretien commence avec la même question au sujet des effets positifs et négatifs de la réglementation sur le marché des MTI. Les questions ont été rédigées de manière à être ouvertes, permettant aux participants d'exprimer librement leurs expériences et opinions. En dehors de la question d'ouverture sur les points positifs et négatifs de la réglementation, les questions ont ensuite été divisées en trois sections séquentielles principales :

- **Changements possibles de réglementation et leurs conséquences sur le marché**
- **L'anticipation des changements**
- **Les apports managériaux pour l'anticipation**

Chaque section est constituée de questions spécifiques visant à explorer les perceptions et les pratiques des participants dans ces domaines. La liste des questions est détaillée dans l'Annexe 1.

Un pré-test du guide a été réalisé avec deux participants pilotes afin d'évaluer la clarté, la cohérence et la pertinence des questions. Les retours obtenus ont permis d'affiner certaines formulations et d'adapter la structure du guide pour s'assurer qu'il couvre efficacement les sujets ciblés. Ce pré-test a aussi permis d'ajuster le temps moyen consacré à chaque partie de l'entretien. Bien que le guide soit structuré, une marge de flexibilité a été laissée afin de permettre aux participants de développer leurs réponses et d'explorer des sujets émergents au cours des entretiens. Cette approche semi-directive a été adoptée pour favoriser des échanges plus riches et approfondis.

2.3.2. Procédure de collecte et d'analyse des données

L'objectif était de mener environ vingt entretiens exploratoires, avec chaque entretien ayant une durée cible de trente à quarante-cinq minutes. Les entretiens peuvent être réalisés de deux manières principales : par le biais d'échanges téléphoniques ou de visioconférences, selon la préférence des participants. Cette flexibilité de format vise à garantir la participation d'un maximum de personnes.

Pendant chaque entretien, une prise de notes détaillée est effectuée pour documenter les réponses des participants, les éléments clés et les points saillants de la discussion. Cela permet de capturer les informations pertinentes en temps réel et d'assurer une analyse précise des données par la suite. De plus, dans le cas des entretiens menés via la plateforme Teams, avec le consentement préalable des participants, un enregistrement vidéo des échanges est réalisé. Cette méthode garantit une documentation complète et fidèle des entretiens. Les enregistrements sont également transcrits pour obtenir une version écrite précise des discussions (Annexe 3).

Treize échanges ne sont pas disponibles de manière textuelle suite à des refus d'enregistrement, des oublis de demande, des retranscriptions automatiques non qualitatives ou encore à des conversations téléphoniques. Il convient de signaler que ces transcriptions, effectuées de manière automatique par Teams, peuvent présenter des passages moins cohérents.

Ces entretiens exploratoires sont ensuite soumis à une **analyse comparative constante**. Cela implique un processus itératif de codage ouvert pour identifier les idées et thèmes émergents à partir des données des entretiens. Suite aux codes générés, des concepts plus larges sont développés, représentant les relations et les similitudes entre les idées. Les données nouvellement collectées sont constamment comparées avec les précédentes déjà examinées. Cela permet d'affiner les théories émergentes. En parallèle, la méthode encourage un retour fréquent aux données originales pour vérifier ces théories en cours de développement, garantissant que ces entretiens soient la source des résultats.

L'analyse comparative constante se poursuit jusqu'à atteindre un point de saturation théorique, où plus aucune nouvelle information ne peut être identifiée dans les données. Ceci indique alors que les données qualitatives ont été explorées et comprises en profondeur. Dans notre étude, c'est à partir du vingt-et-unième participant que nous avons commencé à atteindre un point de saturation, bien que les propos de ce dernier étaient approfondis. Le vingt-troisième, travaillant dans une société de service au sein du marché des MTI, nous a apporté des informations supplémentaires en termes de nouvelles technologies. Le point de saturation s'est toutefois confirmé avec les trois derniers échanges. Nous pouvons donc, grâce à cet échantillon diversifié de participants, généraliser les résultats de notre étude.

2.4. Limites des entretiens exploratoires

La méthodologie des entretiens exploratoires, bien qu'offrant de nombreux avantages, comporte également certaines limites qu'il est important de prendre en considération.

Dans notre étude, on retrouve entre autres :

- Les biais de sélection
- La subjectivité des réponses
- La limite de généralisation

- La possibilité de biais de confirmation
- Le coût en temps
- La dépendance vis-à-vis des participants
- La nécessité d'expertise en entretien
- La sensibilité des sujets abordés
- Les biais de l'intervieweur

En effet, la sélection des participants, qu'elle soit aléatoire, théorique ou basée sur des recommandations de réseau, peut introduire des biais. Certains groupes ou perspectives peuvent être sous-représentés, ce qui pourrait influencer les conclusions de l'étude. Étant donné que les entretiens exploratoires sont souvent menés avec un nombre restreint de participants, il peut être difficile de généraliser les résultats à une population plus large.

Par ailleurs, les réponses des participants peuvent être influencées par leur propre perception et interprétation des sujets abordés. Cela peut conduire à une certaine subjectivité dans les données recueillies. En outre, les entretiens peuvent parfois mener à des réponses qui confirment les hypothèses préalables plutôt que de fournir de nouvelles perspectives. Ils sont chronophages, de par la durée de ces derniers mais également par l'intermédiaire de la prospection nécessaire. La qualité des entretiens dépend en partie des compétences de l'intervieweur pour poser des questions pertinentes, écouter activement et encourager les participants à approfondir leurs réponses. Par ailleurs, l'attitude, le langage corporel ou les préjugés de l'intervieweur peuvent influencer les réponses obtenues.

Le succès de l'étude repose en grande partie sur la coopération et l'engagement des participants. Si certains d'entre eux ne sont pas disponibles ou refusent de participer, cela peut influencer la qualité des données collectées. Certains sujets, en particulier ceux liés à la réglementation, au marché des MTI et aux pratiques managériales, peuvent être sensibles et les participants pourraient être réticents à partager des informations confidentielles.

3. Résultats

Les résultats obtenus dans notre étude sont de nature qualitative. Ceci signifie que les réponses ont été regroupées en fonction de leur similarité. Les participants ayant exprimé des idées proches ou complémentaires ont été classés ensemble, permettant ainsi de dégager des tendances communes et de mieux comprendre les perceptions partagées. Les réponses qui suivent ont émergé de manière spontanée, puisque les questions associées étaient ouvertes. Il est à noter, dans nos résultats, que bien qu'un terme ne soit pas explicitement mentionné, cela ne signifie pas que l'idée sous-jacente ne soit pas partagée par les participants.

Les résultats suivent la structure du guide d'entretien et sont ainsi présentés en trois grandes parties :

- 1- Les perceptions positives et négatives de la réglementation
- 2- Les changements possibles de réglementation et leurs conséquences sur le marché
- 3- L'anticipation de ces changements et la mise en place de pratiques managériales

3.1. Population

Pour notre travail, une vingtaine d'entretiens était ciblée. Vingt-six participants ont été sélectionnés après avoir prospecté plus de cent trente personnes. Les non-réponses ou l'insuffisance perçue de qualifications pour prendre part à cette étude ont été des raisons évoquées par certains prospects. La certitude que seuls des professionnels compétents dans leur domaine ont contribué à cette étude garantit la qualité de cet échantillonnage.

Le tableau ci-dessous (Tableau 2) présente les caractéristiques principales des vingt-six participants, telles que leur secteur d'activité, leur fonction, le type d'entreprise ou d'organisation dans laquelle ils opèrent, ainsi que leur nombre d'années d'expérience dans le domaine de la thérapie cellulaire et/ou génique.

Tableau 2 : Profil des participants de l'échantillon par secteur d'activité

Secteur d'Activité	ID Participant	Fonction	Type d'Entreprise/Organisation	Secteur d'activité spécifique de l'entreprise/organisation (optionnel)	Années d'Expérience en Thérapie Cellulaire/Génique
Ventes & Marketing	P1	Directeur Europe	Grande Biotech	Production	15-20
	P7	Responsable	Grande Biotech	Contrôle Qualité	2-5
	P9	Responsable	Grande Biotech	Contrôle Qualité	>20
	P10	Responsable	Grande Biotech	Fournisseur Solutions	2-5
	P20	Responsable	Grande Biotech		15-20
	P21	Directeur	Grande Biotech	Contrôle Qualité	>20
	P25	Responsable Développement Commercial	Grande Biotech	Contrôle Qualité	>20
R&D	P2	Directeur Scientifique	Big Pharma		>20
	P4	Etudiant PhD	Institut de Recherche		2-5
	P13	Chirurgien-Chercheur	Hôpital / Institut de Recherche		5-10
	P14	Directeur Scientifique	Grande Biotech	Contrôle Qualité	>20
	P24	Maitre de Conférence - Praticien Hospitalier	Hôpital	Département Thérapie Cellulaire	10-15
Direction Générale	P3	Président de Direction Générale	Start-Up	R&D	10-15
	P16	Responsable	Etablissement Français du Sang		>20
	P19	Directeur	Hôpital	Banque de Tissus et Cellules	>20
	P23	Co-fondateur	Start-Up	Transformation digitale	5-10
Production	P8	Responsable	Hôpital	Banque de Tissus et Cellules	2-5
	P15	Responsable	Hôpital	Banque de Tissus et Cellules	10-15
	P22	Responsable	Hôpital	Banque de Tissus et Cellules	>20
Affaires Réglementaires	P12	Responsable	Etablissement Français du Sang		>20
	P18	Responsable	Etablissement Français du Sang		>20
Qualité	P17	Chef de Projet	CDMO	Production	15-20
Market Access	P5	Directeur	Big Pharma		>20
Affaires Cliniques	P6	Chef de Projet	Institut de Recherche		5-10
Affaires Médicales	P11	Directeur	Grande Biotech		15-20

CDMO (« Contract Development and Manufacturing Organizations ») : Entreprise de sous-traitance pharmaceutique ; R&D : Recherche & Développement

Les quatre secteurs d'activité majoritaires des personnes interrogées sont les Ventes & Marketing (31%), la Recherche & Développement (19%), la Direction Générale (15%) et la Production (12%). Cinq autres secteurs ont été définis : les Affaires Réglementaires, la Qualité, le Market Access, les Affaires Cliniques et les Affaires Médicales. Les fonctions occupées par les participants sont variées à différents niveaux hiérarchiques. 35% d'entre eux ont des positions de Directeur. Les autres postes représentés dans notre échantillon sont à des niveaux de responsabilité, garantissant ainsi des contributions éclairées à cette étude. 42% de nos participants ont une expérience dans la thérapie cellulaire et/ou génique supérieure à vingt ans.

Treize participants proviennent, au moment où ils sont interrogés, du domaine de l'Industrie, huit du domaine Académique, trois de l'Etablissement Français du Sang et deux de la catégorie Support. Cette dernière typologie englobe les industries interagissant avec le secteur des MTI sans en faire partie ; néanmoins, leur intervention dans ce marché les oblige à s'adapter aux évolutions et aux exigences spécifiques de ce domaine. Dans notre étude, il s'agit d'une grande

entreprise biotechnologique qui fournit des solutions innovantes à ses clients et d'une start-up spécialisée dans la transformation digitale, offrant toutes deux des services adaptés aux besoins de ce secteur. Dans le domaine Industrie, le tableau distingue différents types d'entreprises dont les « Big Pharma », les Grandes Biotech, les Start-ups ou encore CDMO (« Contract Development Manufacturing Organisations »). Au total les Grandes Biotech représentent 38% des organisations de cet échantillon. Dans le secteur Académique, nous avons des participants travaillant en Institut de Recherche ou encore à l'Hôpital, le plus souvent au sein des Banques de Tissus et Cellules.

Il est à noter que chacun de nos interlocuteurs dispose généralement de plusieurs expériences complémentaires, qui peuvent être dans différents secteurs (hospitalier, industriel, ...) ou même dans plusieurs régions du monde, ce qui enrichi nos recherches.

La liste complète des participants est annexée au rapport (Annexe 2). Cette liste fournit une typologie des personnes interviewées (industrie, académique, EFS, support), précise leur fonction, indique le type d'entretien, la durée, la date et spécifie si une transcription est disponible ou non en Annexe 3.

3.2. Les perceptions positives et négatives de la réglementation des MTI

Concernant les perceptions positives de la réglementation, environ un tiers des participants l'a associée à des notions de sécurité, de cadre légal, ou encore à une approche centrée sur le patient. 20 % ont spontanément répondu qu'elle était nécessaire. Des opinions positives variées ont été regroupées sous la catégorie « Autre », représentant 38% de notre échantillon (voir Figure 30).

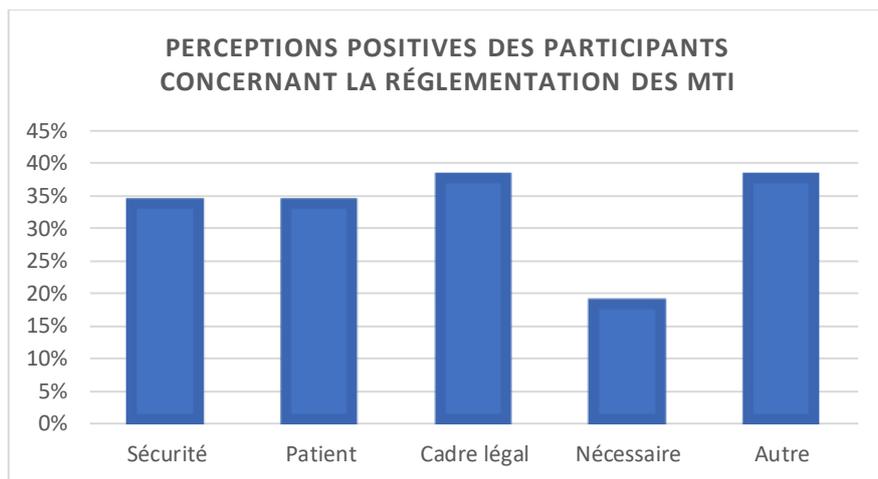


Figure 29 : Perceptions positives des participants concernant la réglementation des MTI

Concernant les perceptions négatives de la réglementation, elles ont été divisées en huit catégories distinctes (Figure 31). Près de 40 % des personnes interrogées évoquent les coûts ou les délais associés à cette réglementation. Un tiers la considère comme contraignante, complexe ou excessive. De plus, 27 % estiment qu'elle constitue un frein à l'innovation, tandis que 19 % évoquent la charge de travail qu'elle engendre, ainsi que les retards de réglementation constatés en France. Enfin, 46 % des participants ont mentionné d'autres critiques non spécifiées.

Outre la vision positive et négative de cette réglementation, il a été aussi mentionné, dans moins de 10% des cas, que la réglementation n'est pas composée d'aspects positifs et négatifs directement.

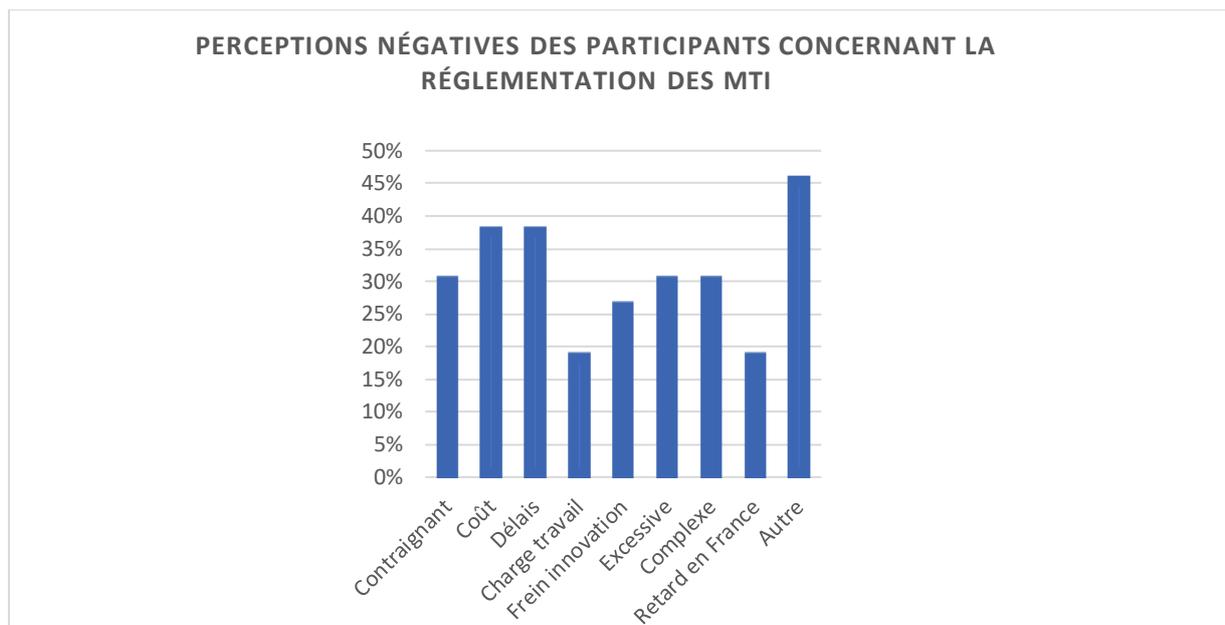


Figure 30 : Perceptions négatives des participants concernant la réglementation des MTI

3.3. Les changements possibles dans la réglementation des MTI et leurs conséquences sur le marché

Concernant les changements possibles de réglementation des MTI, tous niveaux de probabilité confondus, neuf idées communes ont émergé dans cette étude (voir Figure 32). Les quatre changements les plus mentionnés sont :

- **La décentralisation de la production des cellules CAR-T**, citée par 31 % des participants
- **La transition des cellules CAR-T autologues vers des cellules allogéniques** pour 27 %
- **Les réformes autour de la libération des MTI** et les tests associés, en particulier ceux relatifs à la stérilité, pour 27 %
- **Les modifications concernant les essais cliniques** pour 23%

D'autres suggestions incluent l'expansion des activités liées aux MTI-PP hors de l'hôpital (12 %), des changements relatifs à la réglementation SoHO (« Substances of Human Origin ») et/ou au package pharmaceutique, qui est un ensemble de réglementations européennes encadrant les MTI (12 %). Un pourcentage identique de 8% des participants a évoqué la mise en place de contrats innovants, les changements autour des réactifs et matières premières, ou encore les

modifications de la réglementation OGM. Enfin, 42 % des changements potentiels évoqués ont été regroupés dans la catégorie « Autres ».

Dans cette dernière, deux grandes idées ont émergé concernant les perspectives de réglementation : l'hypothèse d'une **réglementation plus souple** d'une part, et celle d'une **réglementation plus stricte** d'autre part. Certains participants ont exprimé la possibilité d'assouplir le cadre réglementaire en établissant un référentiel intermédiaire entre les bonnes pratiques des tissus (BPT) et les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Ils ont également suggéré une réduction des contrôles qualité pour alléger les procédures, ainsi que l'ouverture de la production des MTI à l'hôpital pour renforcer la flexibilité du processus. D'autres ont envisagé une réglementation plus stricte, qui pourrait être justifiée par la survenue d'un accident. Les règles de stérilité pourraient ainsi être renforcées, et de nouvelles exigences, telles que des contrôles pour détecter d'éventuelles maladies génétiques dans les cellules initiales, pourraient être imposées. Des ajustements réglementaires pourraient également découler de problématiques éthiques émergentes. D'autre part, le participant P5, travaillant dans le Market Access, a mentionné le "Joint Clinical Assessment", une initiative de l'Union européenne visant à harmoniser l'évaluation clinique des médicaments dans les États membres.

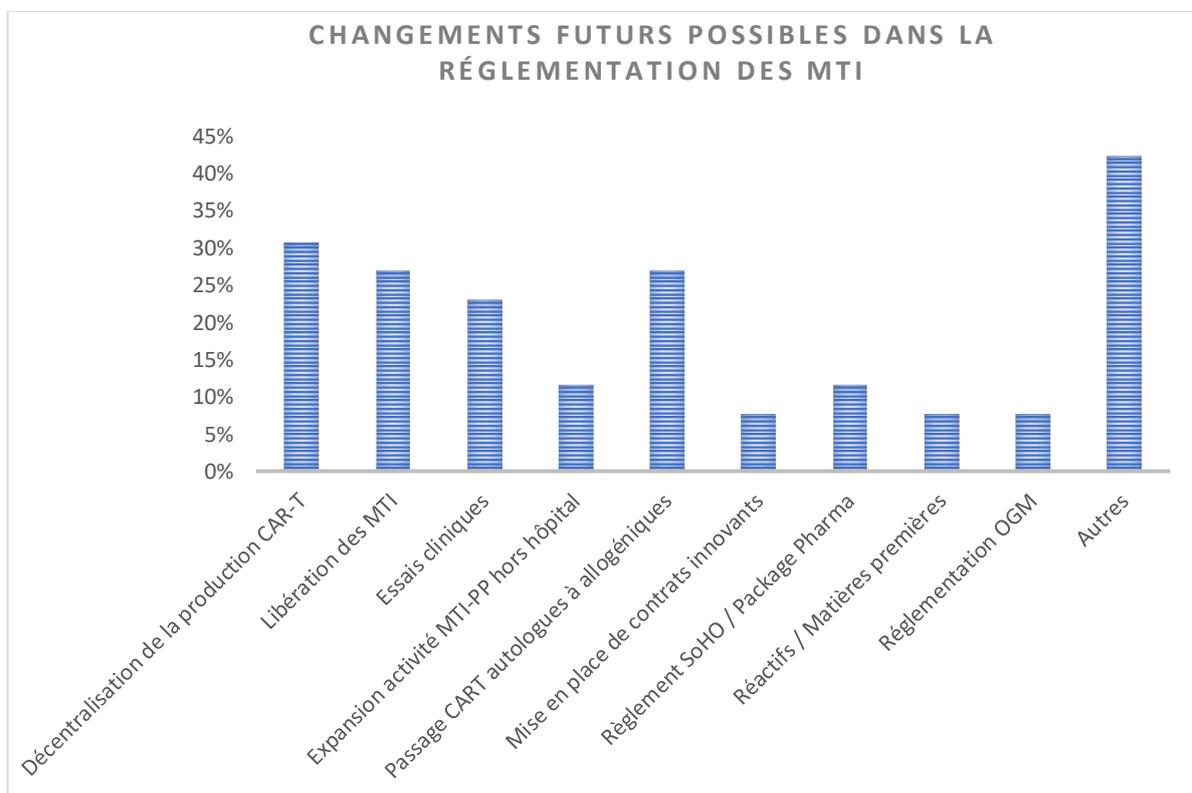


Figure 31 : Changements possibles dans la réglementation des MTI

Les conséquences de ces changements ont été, quant à elles, divisées en huit catégories (voir Figure 33) : **réduction des coûts (50 %)**, **augmentation de l'accessibilité de ces traitements (46 %)**, **simplification (42 %)**, **promotion du développement en France (38 %)**, **réduction des délais (35 %)**, **impact administratif (23 %)**, **impact commercial sur les acteurs (23 %)**. Par ailleurs, 42 % des participants ont mentionné des **conséquences négatives sur le marché**, reflétant majoritairement l'opposé des aspects positifs précédemment cités, et 23 % ont évoqué d'autres effets divers.

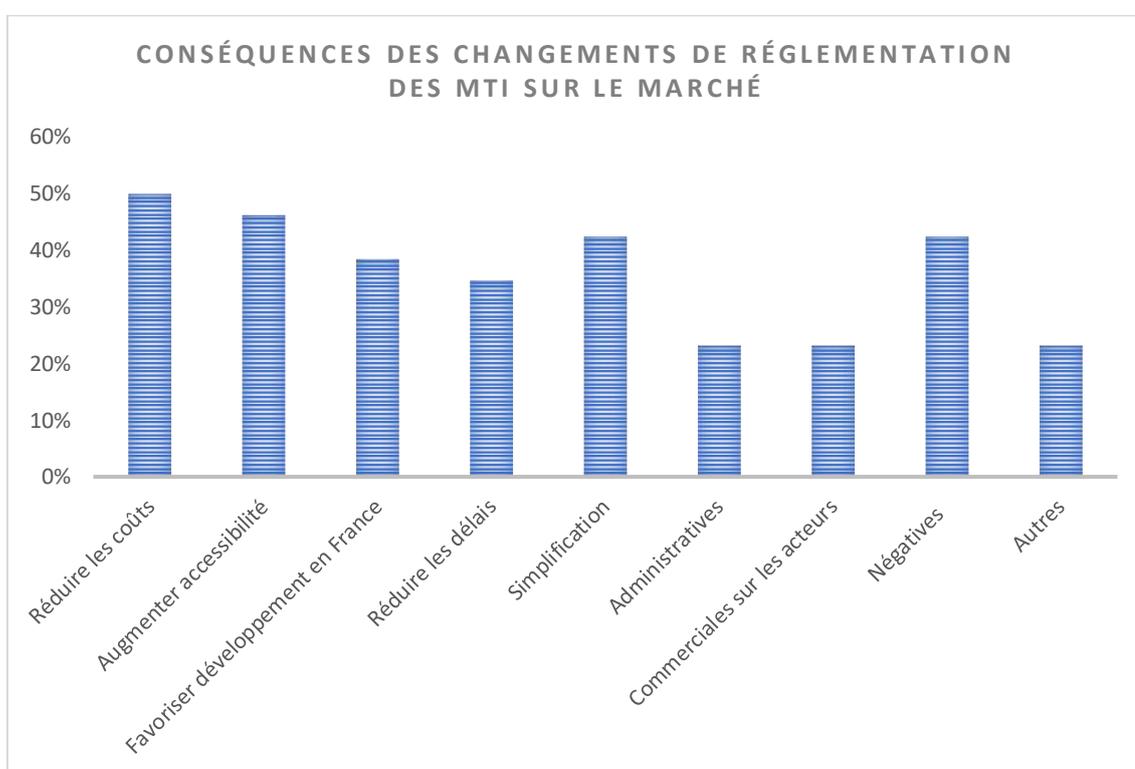


Figure 32 : Conséquences des changements de réglementation des MTI sur le marché

3.4. L'anticipation de ces changements et la mise en place de pratiques managériales

Tous les participants ont été explicitement questionnés sur le besoin d'anticiper un éventuel changement, selon leur point de vue, par une question fermée nécessitant une réponse par oui

ou non. **85% ont déclaré « Oui » tandis que les 15% restants ont répondu négativement** (voir Figure 34), toutefois sous conditions.

Il a été mentionné « Non » par quatre participants – P6, P15, P19 et P22 - tous du secteur académique, avec les précisions suivantes : « *Non, si l'évolution est négative* », « *Non, tant qu'il n'y a pas d'alerte des autorités de santé* », « *Non, s'il y a un allègement de la réglementation* », « *Non, on fait ce qu'on nous dit de faire* ».

Il est à noter que 27% des participants ont spontanément mentionné que **l'anticipation était difficile**.

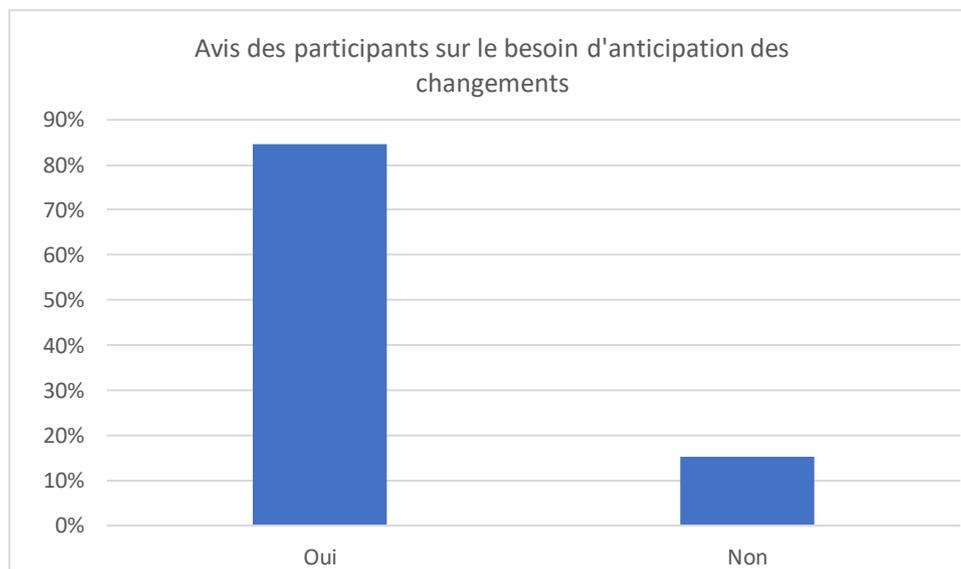


Figure 33 : Avis des participants sur le besoin d'anticipation des changements

Concernant les solutions proposées par les vingt-six participants pour anticiper au mieux ces éventuels changements, nos résultats ont révélé une diversité de réponses. Les plus fréquentes sont : **l'adaptabilité** (54 %), **la formation du personnel**, qu'il s'agisse de compétences techniques ou de connaissances (50 %), **la collaboration** à travers des groupes de travail (50 %), **la communication** (42 %), **la veille scientifique, documentaire ou réglementaire** (38 %), **le recrutement** (38 %), ainsi que **l'investissement financier** (35 %). Dans la majorité des cas, ce dernier a été qualifié de compliqué en raison des montants financiers importants en jeu.

Parmi toutes les solutions présentes dans la figure 35, sept appartiennent à une même catégorie que l'on peut nommer « Interrelations humaines ». Il s'agit de :

- **Contact avec les experts** (19%)
- **Participation aux réunions avec l'ANSM** (19%)
- **Communication** (42%)
- **Lobbying scientifique** (19%)
- **Participation aux congrès et/ou conférences** (12%)
- **Collaboration via la création de groupes de travail** (50%)
- **Formation du personnel** (50%)

Il est important de souligner que lors de nos entretiens, **88 % des participants ont mentionné au moins une fois l'une de ces sept solutions, toutes liées aux interrelations humaines.**

La mise en place de matériel et équipement pour anticiper ces changements a été évoqué par près d'un tiers des participants (27%), tout **comme la mise en place et la gestion des procédures**. Parmi les solutions d'anticipation, **la création ou l'adaptation de locaux conformes** aux potentielles nouvelles réglementations a été mentionnée par 15 % des participants.

Les résultats révèlent également le besoin de compétences essentielles, telles que **la proactivité** (27 %) et **des compétences en management** (23 %). **L'établissement d'un plan stratégique** représente 19 % des réponses, tandis que l'orientation vers **l'autonomie** est mentionnée par 8 % des participants. Par ailleurs, 12 % de ces derniers évoquent **la réorganisation des équipes** pour anticiper un changement. 12% des participants soulignent également qu'il existe **un besoin d'intervention politique** pour gérer les changements futurs dans le marché des MTI.

Il convient de noter que 50 % des personnes interrogées ont suggéré diverses idées regroupées dans la catégorie "Autres". Certaines solutions sont ressorties telles que la prospection de futurs marchés qu'on ne connaît pas encore, la « *réinvention des choses en France* », l'accompagnement des acteurs, la sensibilisation des start-ups, le management des données (« data integrity »), ou encore la simulation de processus en amont du développement grâce aux outils digitaux tels que la réalité virtuelle.

Au sujet du management, plusieurs idées ont émergé : le management transversal, le management de la performance, le Lean Management, le management agile, ainsi que le management hospitalier, qui a été jugé « insuffisant » ou encore « déficient » par quatre participants travaillant ou ayant travaillé dans le secteur académique (15%). Ces 15 % de l'ensemble des participants représentent la moitié des participants issus du secteur académique.

SOLUTIONS INCLUANT DES PRATIQUES MANAGÉRIALES PROPOSÉES PAR LES PARTICIPANTS POUR ANTICIPER AU MIEUX CES ÉVENTUELS CHANGEMENTS

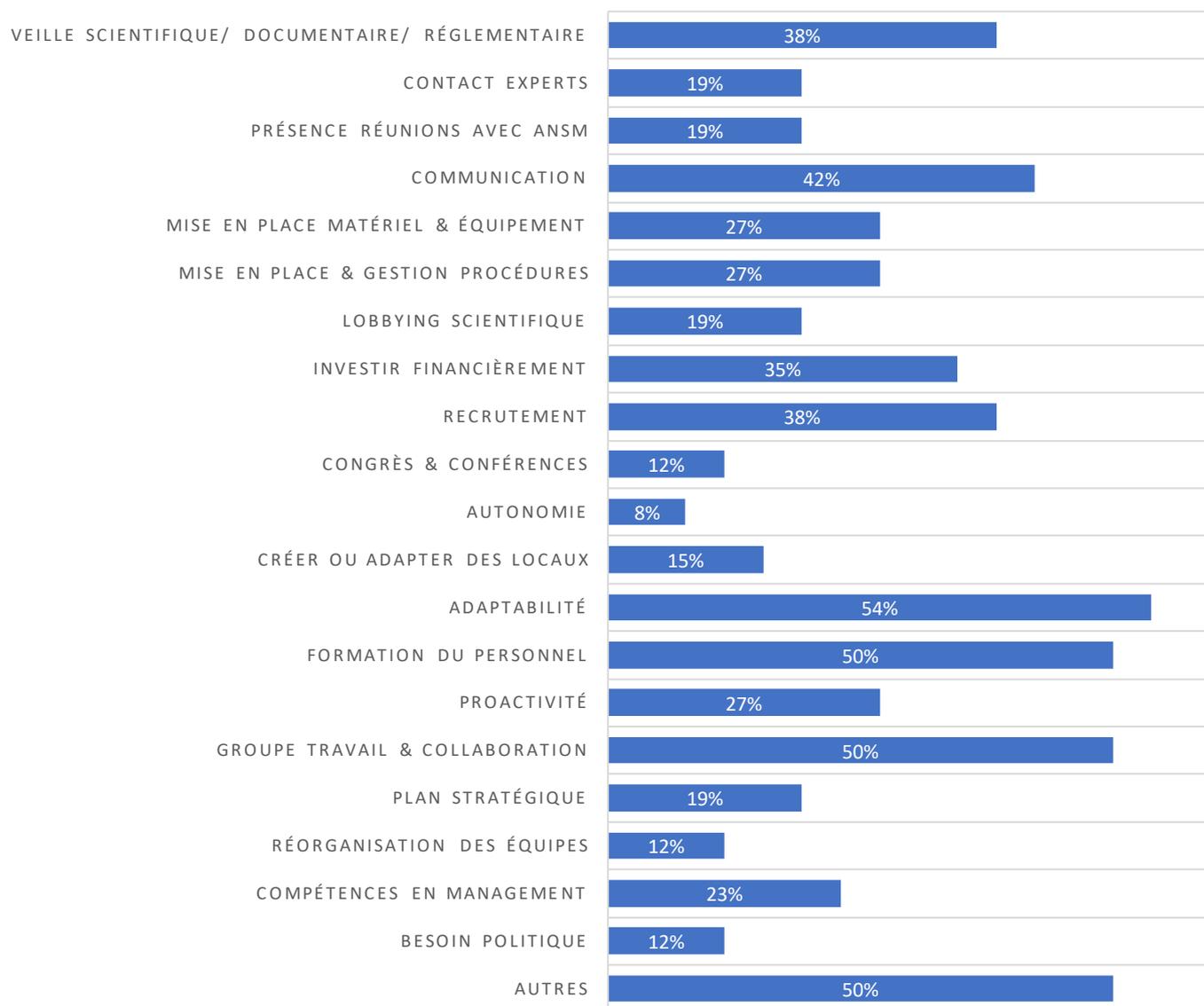


Figure 34 : Solutions incluant des pratiques managériales proposées par les participants pour anticiper au mieux ces éventuels changements

Les résultats sont interprétés dans le contexte plus large du marché des MTI. Cela inclut la prise en compte des réglementations en vigueur, des pratiques industrielles courantes et des tendances du marché. Les conclusions sont comparées avec les connaissances existantes sur le management et son évolution dans le marché des MTI. Ceci permet de situer les résultats de l'étude par rapport à l'état actuel de la recherche.

4. Discussion

4.1. La réglementation et ses évolutions

4.1.1. La réglementation actuelle des MTI

En Europe, les MTI sont réglementés par le Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT), une organisation qui fait partie de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (*A Market Analysis of Companies Conducting Gene and Cell Therapy Product Development*, s. d.). Le CAT évalue la qualité, efficacité et sécurité des médicaments de thérapie innovante (MTI). Cette nouvelle classe de médicaments a été définie en 2007 par la réglementation européenne (Pascal, 2019). Les MTI sont également appelés « Advanced-Therapy Medicinal Products » (ATMP). Ils comprennent les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire ainsi que les médicaments combinés de thérapie innovante (Pascal, 2019).

Ce règlement européen a été adopté en France par la loi n°2011-302 du 22 mars 2011 (Pascal, 2019). En revanche, il exclut dans son champ d'application « l'exemption hospitalière », introduite en France par la loi du 22 mars 2011, qui correspond aux MTI préparés de façon ponctuelle à l'hôpital (MTI-PP) (Pascal, 2019). Elle est utilisée lorsque la production de thérapie innovante ne peut être réalisée à l'échelle industrielle. Les MTI-PP ont une fabrication dérogatoire et ne sont pas réservés au monopole pharmaceutique, plusieurs établissements de santé sont alors autorisés à les produire en France par la loi du 22 mars 2011 (Pascal, 2019). Ces MTI-PP n'ont pas pour finalité d'être exportés ni même importés au sein de l'Union Européenne. De ce fait, leur application ne peut pas passer par des procédures d'autorisation centralisées mais seulement par des conditions d'autorisation nationale (Pascal, 2019). En France, les MTI ont une réglementation similaire aux produits pharmaceutiques contrairement aux thérapies cellulaires où les référentiels s'appliquent à des produits issus du vivant.

4.1.2. Vision de la réglementation par les professionnels dans le domaine des MTI

4.1.2.1. Aspect négatif de la réglementation

La réglementation des MTI, bien qu'essentielle pour assurer la sécurité des patients, est souvent perçue comme **contraignante**. Son évolution se fait sur plusieurs mois voire années, ce qui peut créer un décalage entre les avancées technologiques et les réponses des agences réglementaires. Cette situation engendre un ralentissement notable des industries et de leurs activités, qui a été particulièrement accentué pendant la période de la pandémie COVID-19 où de nombreux dossiers ont été accumulés. Les délais de réponse lors des demandes d'autorisation à l'ANSM sont souvent bien au-delà des attentes initiales. Par exemple pour les MTI, les retours dépassent parfois 1 an au lieu des 4 mois prévus. De plus, les contraintes imposées par la réglementation sur les matières premières et les fournisseurs peuvent entraver la production de ces thérapies, notamment en cas d'arrêt de fabrication de matériel et réactifs ou de retrait d'un produit du marché pour se conformer aux normes en vigueur. Il est alors nécessaire de valider de nouveaux fournisseurs de matières premières. Or en culture cellulaire, suite à la réglementation et aux coûts élevés, une des problématiques est la réduction du nombre de fabricants. Cette situation, plus particulièrement lorsque la réglementation est trop stricte et non adaptée, peut parfois conduire à une certaine réticence à innover, privant ainsi les patients de potentiels bénéfices.

La réglementation actuelle impacte le développement des thérapies innovantes, notamment avec **les coûts et les délais** qu'elle entraîne. L'obtention d'une autorisation nécessite des validations approfondies, couvrant des aspects tels que le contrôle qualité, les conditions aseptiques ou encore les tests sur des animaux. A l'hôpital, pour la production de feuillets épidermiques, plus de 70% du coût est lié spécifiquement aux contrôles qualité et non à la production elle-même.

La complexité de la réglementation représente un défi supplémentaire. Sa stricte application peut parfois sembler presque impossible à modifier, ce qui peut créer un sentiment d'enfermement pour les acteurs de ce marché. **Les contrôles et exigences sont parfois jugés excessifs**, et cela particulièrement pour les personnes travaillant dans le domaine académique. Par exemple à l'hôpital, la libération de MTI-PP, qui sont donc des produits vivants, est soumise à des contrôles avec résultats a posteriori. Ces contrôles pourtant stricts en Banque de Tissus et

Cellules ne sont ensuite pas suivis au bloc opératoire, créant ainsi un décalage entre les procédures. Le désir d'une régulation plus souple se fait ressentir par de nombreux acteurs, et particulièrement pour ceux du secteur académique. Les exigences actuelles, similaires à celles imposées aux médicaments pour les MTI, peuvent s'avérer difficiles à appliquer dans le contexte de l'hôpital. De plus, le manque de services de gestion adéquats constitue un frein supplémentaire. Il est important de trouver un équilibre entre les contraintes réglementaires et les avantages pour les laboratoires.

L'alourdissement des procédures et la charge de travail accrue pour les techniciens et l'équipe encadrante ont un impact sur l'innovation et la recherche. Par exemple, dans le cas d'un projet impliquant des cellules NK de souris pour traiter la leucémie, la technique utilisant des cellules cancéreuses à des fins de support ne peut être appliquée en France en raison du risque de transfert de cellules cancéreuses. Cela entraîne un ralentissement significatif des recherches et des projets en cours. Les contraintes réglementaires jouent un rôle déterminant dans la difficulté que rencontre la France à s'imposer dans le domaine des thérapies innovantes. Les prix et les procédures administratives complexes constituent des freins à l'essor de ce secteur.

Des questions légitimes se posent également concernant ces thérapies innovantes, à l'instar du TrophiPatch, qui est un pansement biologique régénérateur. Bien que des normes de bonnes pratiques de fabrication soient nécessaires pour leur production, leur application sur des plaies déjà infectées interroge sur la pertinence d'une réglementation aussi stricte en matière de stérilité.

Les essais cliniques peuvent également se révéler être des points bloquants, notamment en deuxième ligne de phase 2, où les comparaisons sont souvent limitées. De plus, les médicaments en phase 3 peuvent parfois ne pas aboutir, soulignant ainsi l'importance de la vigilance lors de cette étape clé. Si un traitement est approuvé, cela constitue un signal fort pour les différents acteurs du marché, attestant de son efficacité et de sa fiabilité.

Les contraintes réglementaires, notamment celles liées à la **mise en place d'infrastructures conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication, représentent un investissement financier considérable**, nécessitant parfois plusieurs millions d'euros. Cela peut constituer un obstacle majeur pour de nombreux laboratoires, limitant ainsi leur capacité à mener à bien leurs projets

de recherche et développement. En effet, la recherche de financements pour ces projets peut se révéler particulièrement difficile.

Pour favoriser l'avancement des recherches, il est nécessaire de débloquer des fonds et de trouver des financements adéquats. Actuellement, le processus pour mener des essais cliniques est onéreux et prend du temps, ce qui peut freiner les progrès. De plus, les industries sont souvent contraintes de produire ces traitements presque à perte, puisque les prix régulés auxquels elles doivent vendre leurs traitements ne sont pas toujours suffisants pour couvrir leurs investissements. Cela soulève la question d'une solution viable pour soutenir financièrement le développement de ces thérapies. L'académie de médecine promeut une production publique de cellules CAR-T au sein d'un réseau français, franco-espagnol voire européen. Elle recommande la création d'une structure à but non-lucratif réalisant le développement jusqu'à l'acquisition des médicaments anti-cancéreux en garantissant un approvisionnement à un prix pré établi auprès des établissements de santé (hôpitaux, centre anticancéreux et cliniques) (Académie Nationale de Médecine, 2024).

Au-delà des défis financiers, il s'agit également d'un enjeu politique. **La France doit faire face à une certaine inertie et se positionne parfois en retrait par rapport à des pays** tels que la Chine, le Japon et les États-Unis, qui sont en pointe dans le domaine des thérapies innovantes. La situation actuelle du pays dans ce marché émergent n'est pas satisfaisante en termes de souveraineté nationale. Aujourd'hui par exemple une grande partie des cellules CAR-T utilisées en France sont encore importées des Etats-Unis. Des initiatives comme France BioLead jouent un rôle important pour stimuler l'innovation et renforcer la compétitivité de la recherche française dans ce domaine.

L'absence de réglementation adéquate pourrait potentiellement entraver la réalisation d'essais cliniques et la mise sur le marché de produits innovants. En l'absence de normes et de directives réglementaires claires, il serait difficile, voire impossible, de garantir la qualité et la sécurité des produits. Cela pourrait aboutir à une situation où des traitements prometteurs ne pourraient pas être mis à disposition des patients, faute de pouvoir les contrôler de manière appropriée.

L'arrivée des cellules CAR-T marque un tournant dans le secteur, mais la réglementation peine à suivre le rythme effréné de l'innovation technologique. Ce décalage limite l'utilisation de ces traitements, malgré leur potentiel révolutionnaire. Le marché des MTI est en pleine

effervescence, avec une intensité de travail considérable. D'autre part, une réglementation excessive et trop stricte peut également présenter des défis dans le cas de l'utilisation des cellules CAR-T. Bien que des tests rigoureux soient nécessaires pour garantir l'efficacité et la sécurité de ces traitements, un excès de contraintes peut entraîner des délais considérables dans le développement. Dans des situations critiques, malgré le passage des autorisations temporaires d'utilisation à l'accès précoce depuis 2021, ceci peut entraîner des pertes de chance pour les patients, qui pourraient décéder avant même de pouvoir recevoir le traitement. Il est essentiel de trouver un équilibre, en veillant à ce que la réglementation soit robuste tout en permettant aux patients d'accéder rapidement aux thérapies dont ils ont besoin.

Il est également souligné qu'un schéma de fonctionnement classique peut parfois ne pas être adapté aux spécificités des MTI. Une structuration adéquate, soutenue par une réglementation appropriée, est essentielle pour garantir que ces avancées médicales puissent bénéficier efficacement aux patients. Cela implique de mettre en place des directives claires et flexibles qui permettent à la fois l'innovation et la sécurité des traitements.

4.1.2.2. Aspect positif de la réglementation

Bien que contraignante, la réglementation est néanmoins perçue comme **nécessaire** dans le domaine des MTI. Elle assure une **sécurité** essentielle en établissant un **cadre légal solide**, garantissant ainsi la **protection des patients**. Il s'agit de l'idée majoritairement ressortie de nos entretiens. Cette réglementation offre la certitude que les procédures sont menées dans des conditions optimales, minimisant ainsi tout risque pour les patients. Elle pose un cadre éthique qui veille à ce que les acteurs agissent de manière responsable et sécurisée. De plus, elle favorise un suivi attentif des patients et une traçabilité poussée des procédures, offrant ainsi une assurance supplémentaire quant à la qualité des soins dispensés.

La mise en place d'un cadre légal pour l'ensemble des acteurs du secteur permet à chacun de connaître sa position et offre des chances équitables à toutes les entités de lancer des thérapies innovantes sur le marché. Cela évite les dérives potentielles et garantit un contrôle rigoureux pour maintenir les pratiques dans les normes établies. La priorité de cette régulation est de préserver les patients et d'assurer leur sécurité.

Il est également important de rassurer les industriels qui développent de nouveaux produits en assurant la sécurisation de leur mise sur le marché et de leur commercialisation. Ces réglementations permettent de cadrer les indications des produits, assurant ainsi que ceux-ci sont utilisés de manière adéquate et sécurisée.

Il est intéressant de noter que les autorités participent activement à des congrès pour adapter au mieux la réglementation, en tenant compte des pratiques et des besoins émergents. De plus, l'obligation de simplifier les protocoles pousse à l'innovation, encourageant par exemple l'adoption de méthodes de recherche en trois dimensions, comme les cultures cellulaires 3D, qui reproduisent mieux l'environnement biologique.

Avec la montée en puissance des thérapies allogéniques, telles que les cellules CAR-T, il est à noter que les directives actuelles ne sont pas toujours claires. Toutefois, elles sont appelées à évoluer en fonction de ce qui est mis sur le marché. Par exemple, le projet de loi sur le financement de la sécurité sociale pour 2025 vise à étaler les dépenses sur plusieurs années et prévoit la mise en place de contrats de performance pour financer l'arrivée de ces nouveaux traitements.

4.1.2.3. Une perspective neutre de la réglementation

La réglementation est également vue de manière neutre par certains professionnels de ce domaine, c'est-à-dire qu'elle n'est pas composée selon eux d'aspects positifs et négatifs directement. Elle est perçue comme un élément clé imposé aux acteurs de la santé, visant à garantir la sécurité des médicaments. Bien que la priorité soit de protéger les patients, il est nécessaire aujourd'hui d'harmoniser les normes réglementaires pour assurer une standardisation efficace. Cependant, la complexité réside dans le domaine de la thérapie innovante, où la réglementation doit évoluer en parallèle avec les progrès technologiques. Cette nécessité peut parfois se révéler être une contrainte, d'autant plus que le marché des MTI est en constante évolution. La réglementation exerce également une influence immédiate sur les choix technologiques opérés. Elle a un impact direct sur l'efficacité thérapeutique, notamment en ce qui concerne la rapidité de libération des produits.

Dans le domaine hospitalier, avec une vision axée sur la réglementation, il a été rapporté que la réglementation est très limitée en termes de contenu que ce soit sur les bonnes pratiques, les mesures de sécurité ou même les recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique concernant l'usage des MTI, malgré les retours significatifs soulignant des exigences jugées trop strictes. Ce manque de réglementation s'accompagne aussi d'un défaut de sanction en cas de non-conformité d'après une personne travaillant dans le secteur académique. Le manque de supports tels que les équipements, la séparation des activités ou encore leur mise en place a également été signalée. L'autorisation réglementaire des MTI s'exerce à la fois par les Agences Régionales de Santé mais aussi par les industriels, qui sont quant à eux plus strictes sur la réglementation. Cette double démarche crée une redondance responsable d'une perte de temps sur le plan administratif au sein des hôpitaux.

En outre, on observe régulièrement de petits changements réglementaires dans le domaine des tissus par exemple, affectant les exigences de qualité et la production. Ces évolutions - telles que la possibilité de stocker les tissus au plus près des patients sans passer par des demandes spécifiques - ont tendance à simplifier la gestion des stocks, permettant ainsi d'avoir des produits disponibles localement, ce qui accélère les processus de greffe. Dans l'ensemble, la réglementation se présente comme un cadre complexe, hétérogène et multifacette qui encadre l'ensemble des MTI.

4.1.2.4. Différentes approches possibles de la réglementation

Les approches actuelles de la réglementation de l'innovation en matière de thérapie à base de cellules souches ne reconnaissent guère le rôle du choix du consommateur de soins de santé dans le statut de ce marché mondial émergent (Salter et al., 2014). Au lieu de cela, l'accent est mis sur les rôles des scientifiques, des cliniciens et des bioéthiciens pour déterminer quelle réglementation doit être mise en place, quand et par qui. On part du principe que les consommateurs de soins de santé – c'est-à-dire les patients - doivent être protégés par une réglementation rendant le choix du consommateur superflu car le système gouvernemental ou institutionnel garanti que les traitements disponibles sont fiables et efficaces. Une telle approche de la réglementation est dépassée et inefficace. En effet, le respect des droits des patients en matière d'information et de participation aux décisions de santé qui les concernent est attesté en France depuis la loi du 4 mars 2002. L'implication des consommateurs dans la démocratie

en santé démontre leur motivation sur le marché mondial des MTI. Ils ont besoin d'un équilibre entre l'information leur permettant de faire des choix rationnels et la garantie que la réglementation des organismes est adaptée à leur utilisation (Salter et al., 2014).

L'approche orthodoxe de la réglementation fonctionne tant que l'autorité de la science, de la médecine et, dans une moindre mesure, de la bioéthique est en mesure de contrôler le fonctionnement du marché des soins de santé (Salter et al., 2014). Ceci en convainquant les consommateurs que leurs choix de traitements doivent correspondre à ce que la science, la médecine et la bioéthique disent qu'ils devraient être. La logique de cette interprétation du marché est que la demande des consommateurs pour les thérapies à base de cellules souches devrait s'ajuster à l'offre disponible générée par le modèle scientifique orthodoxe. Dans le cas des thérapies à base de cellules souches, cette approche de la réglementation du marché a clairement échoué (Salter et al., 2014). L'expansion rapide et continue d'un marché mondial de traitements innovants, mesuré en termes de centaines de cliniques traitant des milliers de patients, s'est produite indépendamment du très petit marché des thérapies à base de cellules souches alimenté par les résultats du modèle orthodoxe (Salter et al., 2013). D'autres modèles d'innovation en matière de cellules souches, fondés sur la pratique, sont apparus et répondent à la demande des consommateurs beaucoup plus facilement que le modèle orthodoxe, posant des problèmes de réglementation du côté de la demande qu'il convient de reconnaître et de résoudre. Par exemple, avec le modèle d'innovation par usage compassionnel, certains centres hospitaliers et instituts de recherche testent des traitements à base de cellules souches en dehors des circuits classiques d'essais cliniques, sous des cadres d'accès compassionnel ou précoce. Ceci offre une solution flexible et individualisée adaptée à la situation médicale critique des patients sans leur imposer un traitement standardisé ou une attente excessive, tout en restant encadré par les autorités de santé. Dans certains pays où la réglementation est plus souple, des cliniques privées proposent directement des thérapies à base de cellules souches aux patients, souvent sans validation rigoureuse par des essais cliniques classiques. On parle alors du modèle clinique « direct-to-consumer ». Les patients peuvent ainsi avoir accès rapidement aux traitements bien qu'il y ait une absence de preuves solides sur l'efficacité et la sécurité de ces thérapies.

La demande des consommateurs de soins de santé pour les thérapies à base de cellules souches ne peut pas être facilement infléchie selon les autorités sanitaires. Il faut particulièrement prendre en compte l'importante « poussée » de la demande créée par la rencontre entre l'état de

santé d'un consommateur et l'offre de soins de santé disponible dans le pays (Salter et al., 2014). De plus, lorsque les associations de patients sont bien organisées, cette demande de traitement ne se limite pas à un enjeu économique, mais peut aussi se transformer en une revendication politique, visant à remettre en question le modèle médical traditionnel et sa réglementation. C'est ce qui s'est produit, par exemple, avec les luttes menées dans le cadre du SIDA (Epstein, 1996) ou encore avec des maladies neuromusculaires (Woods & McCormack, 2013).

Alors que le modèle scientifique orthodoxe d'innovation en matière de cellules souches est relativement imperméable à la demande des consommateurs de soins de santé, les modèles d'innovation fondés sur la pratique se sont révélés plus réactifs. Leur caractéristique commune est qu'il s'agit d'exemples d'innovation médicale, où l'objectif est le bénéfice du patient individuel, par opposition à l'innovation scientifique du modèle orthodoxe, où l'objectif est d'obtenir des résultats scientifiquement généralisables (Lindvall & Hyun, 2009). L'innovation médicale en matière de thérapie cellulaire peut ainsi être définie comme l'utilisation, par des professionnels de santé qualifiés, d'une thérapie cellulaire non encore approuvée, de manière éthique et légitime, dans le cadre de leur pratique médicale (Gunter, 2010).

Selon les résultats de notre étude, il apparaît clairement que cette observation de « bénéfice du patient individuel » est récurrente. En effet, le défi avec les MTI réside dans le fait qu'ils sont régis par une réglementation conçue pour les médicaments, qui peuvent être généralisés, alors qu'il s'agit de tissus vivants administrables qu'à un seul patient.

Cette complexité réglementaire impacte également la façon dont ces thérapies innovantes sont perçues et intégrées dans les systèmes de santé. A cet égard, six facteurs clés ont été identifiés comme déterminants dans la prise en compte de ces innovations par les décideurs (Faulkner et al., 2019). On retrouve la nature de la maladie, ce qui est évalué (effets cliniques, économiques, centrés sur le patient ou autres), qui est le décideur et quelles sont ses motivations pour l'acceptation et l'adoption de la technologie. L'adaptation de la technologie aux systèmes de remboursement et de paiement est aussi prise en compte, tout comme la source de financement de la thérapie et l'accessibilité financière (Faulkner et al., 2019). C'est d'ailleurs au fil des entretiens exploratoires que la question des finances a été fréquemment soulevée, que ce soit en ce qui concerne le coût de la thérapie, son accessibilité pour les individus aisés ainsi que les moins fortunés ou encore le système de remboursement. Il est clair que les enjeux financiers sont considérables.

Plus le choix des patients sera explicitement pris en compte dans les discussions sur la réglementation de l'innovation, plus l'innovation médicale sera susceptible de gagner en légitimité et en reconnaissance (Salter et al., 2014). Le défi de la réglementation réside dans le fait que ce marché a émergé en grande partie en dehors des juridictions des puissances occidentales dominantes en matière d'innovation biomédicale. Ces composantes de plus en plus puissantes de la bioéconomie peuvent voir un avantage concurrentiel à mener une réforme réglementaire afin d'encourager le développement de secteurs de soins de santé plus novateurs, d'abord pour leurs vastes marchés intérieurs de plus en plus riches, et peut-être aussi pour encourager le changement dans les systèmes réglementaires des États-Unis et de l'Europe (Tait et al., 2007).

4.1.3. Les perspectives d'évolution de la réglementation

Les perspectives d'évolution de la réglementation dans le domaine des thérapies innovantes suscitent aujourd'hui un intérêt croissant. Le besoin de faire évoluer les cadres réglementaires se fait de plus en plus ressentir, en réponse aux avancées technologiques et aux nouvelles approches médicales. En effet, différentes évolutions sont envisageables, certaines font actuellement l'objet de discussions approfondies, tandis que d'autres représentent l'idéal ou à l'inverse incarnent le pire scénario pour les différents acteurs du domaine. L'ensemble de ces perspectives, résumé dans le Tableau 3 ci-dessous, joue un rôle majeur dans la manière dont les thérapies innovantes seront développées, régulées et, en fin de compte, mises à disposition des patients.

Tableau 3 : Synthèse des perspectives d'évolution de la réglementation des MTI

Réglementation plus souple	Référentiel intermédiaire entre les BP tissus et les BPF Diminution des contrôles qualité Simplification des formalités administratives des essais cliniques Ouverture de la production de MTI à l'hôpital Textes régissant la libération des MTI
Réglementation plus stricte	En cas de survenue d'un accident Alourdissement des règles de stérilité Contrôle de potentielles maladies génétiques sur les cellules initiales Problème éthique
Réglementation des cellules CAR-T	Décentralisation de la production des cellules CAR-T autologues Industrialisation des cellules CAR-T allogéniques
Réglementation européenne	Réglementation SoHO Package Pharmaceutique Joint clinical Assessment Innovative Contracting

4.1.3.1. Une réglementation plus souple

4.1.3.1.1. Référentiel intermédiaire entre les BP tissus et les BPF et diminution des contrôles qualité

Une réglementation plus souple dans le domaine des thérapies innovantes serait une avancée significative. Actuellement, il est essentiel de simplifier les processus pour les MTI en tirant parti de l'expérience acquise. En comparaison, la réglementation concernant les thérapies cellulaires, plus spécifiquement les tissus et les cellules, s'avère déjà très adaptée à leur nature biologique. Toutefois, il est clair que les MTI nécessitent une réglementation mieux adaptée à leur particularité, même si des progrès ont été accomplis avec l'introduction d'une partie MTI dédiée. En effet, il est indispensable de concevoir les règles en prenant en compte la nature vivante des produits, ce qui représente un défi considérable par rapport à la réglementation des composés chimiques classiques. Pour les MTI-PP plus particulièrement, l'instauration d'un référentiel intermédiaire entre les Bonnes Pratiques pour les tissus et les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les médicaments, prenant en compte l'environnement spécifique des structures hospitalières, serait idéale. Cette flexibilité réglementaire permettrait également un allègement des processus de validation préalable à l'autorisation, démontrant ainsi une plus grande confiance dans les pratiques mises en œuvre au sein des Unités de Thérapie Cellulaire et des hôpitaux. Une réglementation plus souple aurait un impact différent dans ce contexte, puisqu'elle s'applique à la production pour un unique patient, marquant ainsi un changement fondamental par rapport à la production pharmaceutique qui est distincte.

4.1.3.1.2. Essais cliniques

De plus, un autre objectif souhaitable serait d'instaurer une procédure où, une fois qu'une validation est obtenue de la part des fournisseurs, l'aspect administratif serait considérablement simplifié et mieux intégré dans le processus global. Cela aurait des conséquences indirectes positives. Tout d'abord, cela simplifierait la mise en place des essais cliniques. En réduisant les formalités administratives, les chercheurs et les professionnels de la santé pourraient consacrer davantage de temps et d'efforts à la recherche et au développement de thérapies innovantes. Cette simplification pourrait également entraîner une augmentation du nombre d'essais cliniques, offrant ainsi plus d'opportunités pour tester de nouvelles approches thérapeutiques.

4.1.3.1.3. Ouvrir la production de MTI à l'hôpital

Comme soutenu par l'Académie Nationale de Médecine en 2024, il serait très bénéfique d'encourager l'ouverture de la production de MTI à l'hôpital. En France, il existe actuellement des barrières qui restreignent la production hospitalière et limitent l'exportation des produits. Par exemple, une demande de feuillets épidermiques en Grèce s'est vue refusée par les autorités françaises. À contrario, la Suisse s'est occupée de cette production, bénéficiant du droit de le faire. Si on prend l'exemple de l'Espagne, les produits élaborés dans les hôpitaux peuvent obtenir un statut de médicament à part entière et être exportés en France. Cependant, dans les hôpitaux français, les MTI sont soumis à un statut spécifique (MTI-PP) qui ne permet pas l'exportation, bien que ces hôpitaux puissent recevoir des produits similaires d'autres pays de l'Union Européenne.

Avec un allègement des contrôles, les avantages qui en découleraient seraient considérables : un processus plus rapide et moins coûteux, permettant d'apporter plus rapidement des innovations aux patients et de traiter un plus grand nombre de personnes.

Il est également important, d'un point de vue médical, de rendre accessible la technologie des feuillets épidermiques à un plus grand nombre de patients. Actuellement, en France, cette technologie est réservée aux patients brûlés au troisième degré à plus de 70% de la surface

corporelle. D'autres pays ont déjà élargi son utilisation à des brûlures moins étendues (sur des surfaces de 40 à 50% du corps), permettant ainsi de traiter un plus grand nombre de patients. Un changement réglementaire est en cours pour le financement des MTI-PP, avec une participation financière de l'État. Auparavant, cette responsabilité incombait aux hôpitaux sans retour de l'État, mais un décret a été adopté pour changer cette dynamique. Le remboursement est en cours d'évaluation et la somme allouée reste à définir dans l'attente de clarifications supplémentaires.

4.1.3.1.4. Une réglementation régissant la libération des MTI plus souple

Une évolution vers une réglementation plus souple concernant la libération des MTI pourrait avoir un impact significatif sur ce marché et notamment pour les industries travaillant sur le contrôle qualité pharmaceutique. En effet, les textes régissant cette libération peuvent être modifiés pour favoriser certaines technologies et simplifier la mise en place chez les utilisateurs, c'est-à-dire les industries pharmaceutiques. Lorsque la méthode concernée est intégrée dans les textes officiels, l'approche client est alors simplifiée. Cependant, il est important de noter que de tels changements pourraient également entraîner des défis, notamment en termes de conformité du produit ou de compétitivité. Le marché évoluant rapidement, il est indispensable d'adapter les textes qui, pour certains, n'ont pas connu de modifications depuis des années. Par exemple, le test de stérilité avec une incubation de 14 jours peut sembler excessif. En effet, le processus de production de cellules CAR-T prend à lui seul trois semaines. Il apparaît illogique que les patients doivent attendre 14 jours de plus pour ce test alors que des résultats pourraient être obtenus en 7 jours voire même en 48 heures. Cette situation peut entraîner des retards inutiles pour les patients. Une réglementation plus flexible pourrait non seulement réduire ces délais de disponibilité et donc être plus bénéfique pour les patients, mais aussi permettrait d'accélérer les procédures de soumission de dossier en allégeant les contraintes administratives. On aurait également une utilisation réduite de la main-d'œuvre, diminuant ainsi les coûts de revient ou encore de stockage. En fin de compte, cela permettrait à un plus grand nombre de patients d'avoir accès à ces traitements novateurs, avec des délais plus rapides et des coûts réduits.

4.1.3.2. Une réglementation plus stricte

4.1.3.2.1. Survenue d'un accident

Afin de garantir la sécurité des patients et la fiabilité des traitements proposés, il est possible d'observer au cours de l'évolution constante des thérapies innovantes, une réglementation de plus en plus stricte. Cela peut se produire par exemple lorsqu'un accident survient. Si malgré les essais cliniques réalisés, des cas de cancers, à titre d'illustration, sont par la suite recensés à cause des traitements administrés, cela peut engendrer une évolution réglementaire majeure au sein de ce marché. Ce type d'évolution se traduit souvent par une caractérisation beaucoup plus précise des composants utilisés. De nombreux essais impliquent l'usage de gènes suicides, une stratégie provoquant la mort de cellules par apoptose. Cependant, il est important de noter que la construction génomique peut éventuellement poser des problèmes, même si cela reste relativement rare. Des difficultés peuvent survenir en raison de la complexité et de la spécificité des modifications apportées, ce qui nécessite une attention particulière dans la planification et l'exécution de ces interventions.

4.1.3.2.2. Alourdissement des règles de stérilité

Un changement potentiel qui pourrait être contraignant concerne la réglementation relative à la Banque de Tissus et de Cellules ou même à l'EFS. En effet, tous les produits régis par les Bonnes Pratiques pour les tissus et les cellules pourraient passer, dans le pire des cas, sous la même réglementation que les MTI. Plus particulièrement, ceci impliquant pour les tissus, un passage de zone à atmosphère contrôlée classe C à B, avec des règles de stérilité par conséquent plus strictes. Cette transition serait plus contraignante, nécessitant davantage de personnel et de nouvelles installations. Le coût de production serait alors plus élevé. Il serait également nécessaire de revoir la structure des salles pour se conformer à ces nouvelles exigences. En outre, il est à prévoir qu'un jour les thérapies cellulaires de classe D passeront en classe C, ce qui engendrera des coûts supplémentaires en termes de construction et d'entretien, entre autres. Il a été rapporté, par un participant travaillant actuellement comme responsable qualité et auparavant responsable sécurité et hygiène, qu'il est à prévoir que la réglementation va s'alourdir dans les années à venir. Ce durcissement de la réglementation va principalement impacter le contrôle qualité, avec des exigences accrues. En conséquence, les industriels

devront se conformer rigoureusement à toutes les nouvelles applications établies par la réglementation.

4.1.3.2.3. Contrôle de potentielles maladies génétiques sur les cellules initiales

Le contrôle de potentielles maladies génétiques, en particulier lors de la reprogrammation cellulaire, constitue un sujet important dans le processus de production de cellules souches pluripotentes induites (iPS). En l'absence de réglementation appropriée, il existe le risque que des produits ne puissent pas être commercialisés faute de moyens de contrôle. Il est essentiel de noter que le contrôle des thérapies cellulaires pose des défis spécifiques du fait de la nature vivante des cellules, ce qui les distingue nettement des médicaments classiques de l'industrie pharmaceutique. Actuellement, il n'existe pas de réglementation concernant les futurs projets de production, notamment en ce qui concerne le suivi de l'historique des lignées cellulaires et les risques potentiels liés à l'introduction de virus humains. Il est donc essentiel de déterminer comment contrôler les potentielles maladies génétiques présentes dans les cellules de départ. Une solution envisageable serait d'effectuer des tests ADN, à l'instar des pratiques aux États-Unis, en ciblant les maladies spécifiques. La mise en place de cartes à puces permettant de tester un grand nombre de cellules pourrait également s'avérer bénéfique. Ces mesures auraient des répercussions positives tant pour les patients que pour l'industrie, en évitant d'éventuels scandales et en garantissant la sécurité des thérapies cellulaires.

4.1.3.2.4. Problème éthique

Le problème éthique se pose avec la politique suisse notamment, une situation à laquelle la France peut être confrontée au cours des prochaines années. Cette politique préconise une réduction des tests sur les animaux, ce qui complique les démarches. Il en découle que même un partenariat d'expérimentation animale avec différents pays au sein de l'Union Européenne n'est pas envisageable dans ces circonstances. Pour pallier à cela, il est impératif de constituer un dossier solide. Une tendance émerge en Suisse vers les tests in vitro, une approche qui pourrait également être adoptée en France à l'avenir. Cependant, il est à noter que recourir uniquement à des tests in vitro sans passer par l'expérimentation animale est perçue comme une démarche complexe qui freine l'innovation.

4.1.3.3. Une réglementation qui s'adapte à la production décentralisée des cellules CAR-T autologues et à l'arrivée des cellules CAR-T allogéniques

4.1.3.3.1. Décentralisation de la production des cellules CAR-T autologues

L'évolution anticipée des cellules CAR-T tend vers une fabrication plus locale, à proximité voire au chevet du patient, en comparaison de la production actuelle qui est largement centralisée au sein des industries. La production décentralisée sera supervisée par un établissement européen agréé, grâce à une réglementation qui dispense les sites hospitaliers de l'obligation d'obtenir une autorisation de fabrication directement auprès des autorités compétentes. Actuellement, avec les contraintes logistiques, le processus de fabrication et le transport, il faut plusieurs semaines pour que le traitement parvienne au patient. La proposition d'avoir plusieurs sites professionnels au sein des hôpitaux, supervisés par un établissement de l'UE, représente une avancée significative, avec des exigences d'autorisation moins contraignantes. Cela se traduira par une meilleure disponibilité des traitements, un accès facilité pour les patients ainsi qu'une réduction des coûts notamment grâce à l'utilisation de dispositifs médicaux clos tout-en-un. Concernant les cellules CAR-T, il est également envisagé à l'avenir de modifier ces cellules directement *in vivo* chez le patient, mais ceci représente aujourd'hui un challenge clinique.

4.1.3.3.2. Industrialisation des cellules CAR-T allogéniques

Le marché actuel des cellules CAR-T est exclusivement autologue. Cependant, travailler avec ce type de cellules présente des défis en termes d'industrialisation. Pour surmonter cette contrainte, il serait nécessaire de passer à l'utilisation de cellules allogéniques, bien que cela implique une complexité due à l'immunogénicité. Cette transition de l'autologue à l'allogénique pour les cellules CAR-T permettrait une réduction des coûts, bien que cela représente également un défi médical et technologique. Avec des cellules allogéniques, il n'y aurait plus besoin de prélever des échantillons pour chaque patient, simplifiant ainsi tout le processus de production. On aurait un donneur pour plusieurs patients. Cette approche serait particulièrement bénéfique pour cette thérapie coûteuse. Le fait de se diriger vers les premières lignes de traitement pourrait permettre à l'avenir d'élargir l'accès à un plus grand nombre de patients, en commençant, après les cancers sanguins, par les cancers solides, les maladies rares, pour finalement inclure les maladies prévalentes. L'industrialisation des cellules CAR-T via l'allogénisation faciliterait leur

production et réduirait les coûts. En conséquence, cela entraînerait une augmentation de l'offre et de la concurrence sur le marché.

4.1.3.3.3. Challenge financier

L'accessibilité aux traitements soulève en revanche des questions importantes. Quel pourcentage de patients pourrait effectivement recevoir ces traitements ? Serai-ils accessibles à tous ou réservés à certains patients ? Doit-il s'agir d'une médecine destinée uniquement aux plus fortunés ? Peut-elle être accessible indépendamment des moyens financiers ? Actuellement, les cellules CAR-T représentent un coût de 300 000 à 400 000 euros par poche, ce qui les rend très onéreuses et leur remboursement est par conséquent difficile à obtenir. Il est intéressant de noter qu'à l'Hôpital de Barcelone, le prix des cellules CAR-T se situe entre 80 000 et 100 000 euros, soit considérablement moins cher qu'en France. Malgré ce coût moindre, les résultats obtenus sont similaires, ce qui souligne la nécessité de revoir les prix pratiqués et la réglementation associée pour ces thérapies en France. C'est un défi majeur que de parvenir à réduire les coûts de production tout en maintenant la qualité et l'efficacité des traitements.

Toutefois, si la population bénéficiant de ces thérapies s'élargit, les coûts pour les laboratoires augmenteront fortement, mettant en péril leur capacité à les soutenir. Actuellement, plusieurs semaines s'écoulent entre le début du traitement, la préparation et la mise en chambre stérile, un processus extrêmement coûteux. Il faut également considérer en plus du prix des poches, les frais que cela implique pour la société (notamment l'hospitalisation). Le modèle actuel semble difficilement durable à long terme. Il est impératif de trouver des solutions pour réduire les coûts des poches de traitement. Cela peut s'effectuer notamment via des partenariats avec des fournisseurs spécialisés dans le développement de composants spécifiques. Actuellement, la fabrication des poches se fait principalement aux États-Unis, mais la mise en place de sous-traitants locaux, tels que des organisations de recherche clinique (CRO), pourrait contribuer à diminuer les coûts.

De plus, des restrictions commencent à être mises en place dans certains pays, comme l'Allemagne, concernant le remboursement de ces thérapies. Par exemple, si un patient ne survit pas au-delà d'un an et demi après le traitement, le remboursement des laboratoires est remis en question. Ces restrictions risquent de constituer un obstacle significatif au développement et à

l'accessibilité de ces thérapies. Aux États-Unis, le système de remboursement est notablement différent, offrant un environnement plus favorable à l'innovation médicale.

4.1.3.4. Une réglementation qui va devenir européenne

Plusieurs législations sont en cours de discussion afin d'obtenir une harmonisation de ces thérapies au sein de l'Union Européenne.

4.1.3.4.1. Réglementation SoHO

La réglementation SoHO, qui concerne les substances d'origine humaine telles que les tissus et les cellules entre autres, est entrée en vigueur en juillet 2024. Cette réglementation était vivement attendue et abordée par plusieurs participants lors de l'étude menée fin 2023. Ce nouveau règlement vise à harmoniser les normes de qualité et de sécurité de ces substances à l'échelle européenne. Il simplifie l'approvisionnement en cellules, facilite la mise en place des essais cliniques et apporte un soutien accru aux différents acteurs du domaine. Cette modification européenne contribue également à limiter les problèmes de pénurie de médicaments.

Cette importante évolution réglementaire simplifie les processus en éliminant les redondances souvent présentes dans les réglementations précédentes. En adoptant une approche pragmatique, l'Europe évite de passer par de multiples organismes nationaux avec des niveaux d'exigence différents, favorisant ainsi la fluidité des procédures. L'objectif ultime est de réduire les coûts liés au développement et à la production, tout en améliorant la sécurité et la qualité des substances d'origine humaine.

4.1.3.4.2. Package Pharmaceutique

Les MTI, contrairement aux tissus et cellules, sont régis par le package pharmaceutique. Ce dernier vise à harmoniser le statut des MTI-PP à l'échelle européenne et représente une avancée significative en matière de réglementation. Il facilite notamment la production décentralisée des cellules CAR-T, ouvrant ainsi une nouvelle voie. Cependant, l'harmonisation européenne introduite par le package pharmaceutique soulève des questions financières importantes. Par exemple avec ce nouveau système, si la Bulgarie dispose de prix bas, la France peut demander

des tarifs similaires, ce qui pourrait poser des problèmes aux laboratoires pharmaceutiques en termes de ventes et d'incitation à l'innovation.

4.1.3.4.3. Joint Clinical Assessment

La réglementation en cours en Europe inclut la mise en place d'une évaluation clinique conjointe nommée « Joint Clinical Assessment ». Bien que l'Agence Européenne des Médicaments ait normalement un rôle central dans les décisions et que ce soit une organisation européenne qui gère ensuite les remboursements, ici le concept est différent. Chaque pays évalue et attribue une « note » pour déterminer le taux de remboursement ainsi que la capacité de l'entreprise à fixer un prix approprié. Les entreprises peuvent obtenir un accord européen pour la mise sur le marché, cependant, les remboursements se font tout de même au cas par cas dans chacun des pays. Pour l'Allemagne, l'avis européen est consultatif, car il existe des différences notables de Produit Intérieur Brut entre les pays européens. Ce système veut offrir une vision unifiée de la mise sur le marché des MTI en Europe. Au final, cela conduirait à l'établissement d'un prix unique pour ces traitements innovants dans toute l'Europe. Si l'Allemagne approuve cette approche, cela pourrait avoir un impact sur d'autres pays, y compris la France, où les prix risquent de changer au fil des années.

4.1.3.4.4. Innovative Contracting

Le principal défi réside dans le coût des traitements innovants. Pour faciliter cette appréhension, il est envisagé d'imposer aux entreprises pharmaceutiques et laboratoires la mise en place d'un système de « reward evidence », c'est-à-dire de récompense des preuves. Ce dispositif aurait pour objectif de rassurer les autorités de santé ainsi que les patients quant à l'efficacité réelle de ces traitements. Il serait ainsi question de créer pour les entreprises une reconnaissance conditionnée à la qualité des données issues de la vie réelle. En cas de résultats décevants, l'entreprise serait alors tenue de rembourser la somme perçue. Cette démarche s'inscrit dans la logique de l'« Innovative Contracting ». Bien que cette pratique existe déjà de manière sporadique à l'initiative des entreprises, elle pourrait devenir une norme. Elle implique d'adapter et même de personnaliser l'offre en fonction du système de santé spécifique à chaque pays, en prenant en compte leurs priorités et préoccupations.

Il est à noter que ce principe d'« Innovative Contracting », paraissant pourtant être un système révolutionnaire dans les thérapies de demain, est similaire aux restrictions de remboursement qui ont été abordées précédemment pour les cellules CAR-T. On peut alors en déduire que ce concept peut faire débat. Mais est-ce que le questionnement doit porter sur ce contrat en lui-même ou bien plutôt sur les défis financiers auxquels nous devons faire face ?

4.2. Adaptabilité et agilité du management face aux évolutions réglementaires

4.2.1. Besoin d'anticipation face aux éventuels changements réglementaires

Suite aux entretiens de cette étude, on peut clairement affirmer que l'anticipation des éventuels changements réglementaires est essentielle. Cette nécessité est d'autant plus importante pour les industries, car ces modifications peuvent avoir un impact considérable sur leur modèle économique. Dans le secteur académique, la réactivité est souvent plus lente, ce qui pourrait potentiellement mettre en péril certains projets s'ils ne sont pas préparés à de futurs changements. Le passé a déjà démontré que le manque d'anticipation a entraîné la fermeture de certaines unités hospitalières en raison de modifications réglementaires pour les MTI. Anticiper ces évolutions permet de palier à de nombreux problèmes mais aussi de favoriser l'adoption de nouvelles technologies.

Cette étude a permis de mettre en avant deux idées principales. D'une part, il est parfois difficile de savoir comment anticiper ces évolutions. En effet, celle-ci se fait souvent dans l'incertitude et a tendance à être perçue comme subi par les acteurs concernés. D'autre part, l'anticipation est risquée puisqu'elle représente un investissement important. Dans ce contexte, les grosses structures sont ainsi mieux préparées aux évolutions, disposant de moyens financiers plus conséquents pour faire face à ces défis.

L'un des participants, responsable de production, a souligné qu'actuellement il n'y a pas de besoin d'anticipation à l'hôpital tant qu'il n'y a pas d'alerte émanant des autorités de santé. Cette réponse justifie le manque de moyens à disposition de l'hôpital, ainsi que la centralisation des contrôles sous la direction. Même les responsables de service se trouvent limités dans leur capacité à prendre des initiatives et se contentent d'exécuter les tâches qui leur sont assignées.

Ceci soulève d'autres problématiques au sein des établissements hospitaliers qui ont malheureusement un impact sur l'anticipation des évolutions.

L'ensemble des participants a mentionné plusieurs moyens d'adaptabilité, qui sont synthétisés dans le Tableau 4 ci-dessous, et seront ensuite étudiés plus en détail.

Tableau 4 : Synthèse des pratiques managériales adaptées aux évolutions réglementaires des MTI

Méthodes classiques	Veille réglementaire Interaction avec les instances régulatrices
Management stratégique	Autonomie Prospection de différents marchés Lean Management Management Agile "Leagile" Management
Formation et sensibilisation des équipes	Formation technique et managériale Sensibilisation des startups Digitalisation et utilisation de nouvelles technologies
Gestion des ressources	Recrutement Optimisation des infrastructures et équipements Investissement Management des données
Organisation & Interactions humaines	Structuration d'équipes Communication Collaboration Compétences des managers
Transformation des systèmes de santé	Evolution du management hospitalier Evolution de l'écosystème Réorganisation réglementaire

4.2.2. Veille réglementaire et anticipation des changements

L'une des méthodes d'anticipation classique et presque systématiquement abordée durant les échanges est la veille réglementaire. Cela englobe la surveillance des publications et un suivi particulier des changements réglementaires. Il s'agit ensuite d'analyser l'impact de ces modifications et de déterminer ce qui doit être ajusté en conséquence. Les veilles scientifique et documentaire viennent compléter cela. Au sein des grosses structures, les départements des affaires scientifiques prennent en charge cette tâche en testant les tendances et en surveillant les évolutions du marché. Ils sont attentifs aux différences entre les pays et à leur variation, notamment aux États-Unis, en Chine et au Japon.

Une connaissance approfondie des tendances émergentes est essentielle pour anticiper les évolutions réglementaires. Cela passe notamment par la lecture attentive des orientations et directives émises par les autorités compétentes. Cela permet de mener des analyses pertinentes et, dans la mesure du possible, d'appliquer ces recommandations en amont. L'élaboration d'études spécifiques est également une démarche proactive.

Pour une anticipation efficace, il est primordial de disposer en interne de professionnels possédant une expertise pointue dans le domaine de la réglementation. Ces experts sont en mesure de repérer les modifications à un stade précoce, notamment au sein des instances réglementaires et des conseils d'administration. Cette vigilance constante permet d'ajuster les stratégies en temps opportun et d'adopter une approche proactive face aux évolutions réglementaires.

4.2.3. Interaction avec les instances régulatrices

Les interactions avec les instances régulatrices sont importantes dans la gestion des enjeux réglementaires. Cela se traduit par une participation active à des comités d'experts de l'EMA ou de l'ANSM et par des activités de lobbying auprès des commissions françaises et de l'Union Européenne. Les rencontres du comité d'interface des MTI sur les pratiques industrielles, des opérateurs du secteur, du LEEM, ainsi que des structures hospitalières avec l'ANSM sont autant d'opportunités pour remonter les problématiques liées aux textes réglementaires et ainsi influencer les autorités compétentes. Il est primordial de leur fournir des arguments solides pour garantir la sécurité et la qualité des produits. Ceci implique également de démontrer la nécessité des contraintes imposées. La communication directe avec les représentants de l'ANSM étant limitée, des entretiens sont parfois réalisés avec des personnes ayant auparavant travaillé dans cette agence nationale pour éviter tout conflit. Concernant les échanges avec les autorités de remboursement, les arguments sont quant à eux plutôt d'ordre économique. Par ailleurs, la création de groupes de travail en contact avec l'EMA ou l'ANSM, comme c'est le cas avec France BioTech pour les MTI, permet de favoriser ces interactions. Des comptes rendus sont ensuite rédigés et accessibles sur le site de l'ANSM, permettant d'assurer une communication constructive avec partage de l'information.

4.2.4. Management stratégique

4.2.4.1. Autonomie

Les entreprises peuvent chercher à se distinguer en développant leurs propres processus de manière autonome. Cette autonomie leur offre la possibilité, par exemple, de déployer par la suite ces méthodes pour la production décentralisée dans le cas des cellules CAR-T, ce qui ouvre de nouvelles opportunités. Cette quête de maîtrise est également présente chez les startups, qui visent à contrôler au maximum leur flux de travail pour ne pas dépendre d'un tiers, constituant ainsi un atout considérable. De la même manière, les unités hospitalières s'efforcent d'accroître leur autonomie en cherchant, par exemple, à produire elles-mêmes leurs milieux, réduisant ainsi leur dépendance vis-à-vis des fournisseurs.

Par ailleurs pour anticiper, certaines industries développent leurs propres outils, comme les « Business Model ». Ceci concerne principalement les sociétés disposant de ressources conséquentes, telles que les « Big Pharma ». Cette approche est plus rare pour le secteur académique, qui dispose de moyens financiers plus limités. De plus, les structures de taille réduite – incluant les unités hospitalières possédant un faible effectif - n'ont en général pas besoin d'outils particuliers. Ceci a été affirmé à plusieurs reprises au cours des entretiens.

Concernant le « Business Model », son élaboration doit être envisagée dans le futur, en vue entre autres de la décentralisation de la production des cellules CAR-T. La nécessité de concevoir un écosystème adéquat en va de pair. Ces propos ont été mentionnés plusieurs fois dans les entretiens. Il est également essentiel de réfléchir à certaines procédures, comme les principes de validation et de facturation. En effet, dans cette situation, il est primordial de déterminer qui sera en charge de la validation du produit final avant son administration au patient (le centre de thérapie local ou la société pharmaceutique). De même, la question de la facturation doit être clarifiée, à savoir si elle sera gérée par le centre de thérapie cellulaire, l'entreprise qui a mis au point le processus, ou bien l'entreprise qui l'a validé.

4.2.4.2. Prospection de différents marchés

Dans le management stratégique, on retrouve aussi la possibilité d'anticiper les évolutions technologiques afin d'être préparé aux changements réglementaires qui en découleront. Une autre voie à explorer pour l'anticipation consiste à prospecter les futurs marchés qui ne sont pas encore pleinement définis voire inconnus à l'heure actuelle. Cependant, un obstacle majeur réside dans le fait que ces nouveaux prospects ne sont pas encore sensibilisés aux enjeux qui les concernent et ainsi pas à l'écoute.

De plus, dans le cas des industries, il est souvent plus avantageux de concentrer l'énergie et les ressources dans les pays où les autorisations sont déjà établies, plutôt que de chercher à mettre en place de nouvelles autorisations en France. En effet, l'aval de l'ANSM est indispensable pour la France, or il représente une procédure complexe et exigeante. Ceci soulève un problème dans l'accroissement du marché français car le développement de ces thérapies innovantes est ainsi privilégié dans d'autres pays.

4.2.4.3. Lean Management

L'approche du Lean Management peut être une stratégie précieuse pour anticiper d'éventuels changements. Certaines entreprises choisissent de centraliser leur production dans une seule unité afin d'avoir l'ensemble de la chaîne d'équipement au même endroit, ce qui permet de réduire le nombre d'étapes et d'accroître l'efficacité globale du processus. En regroupant l'ensemble des processus, cette approche a pour avantage de raccourcir les délais de mise sur le marché, tout en minimisant au maximum le taux d'échec en cas de changement réglementaire. De plus, cette centralisation implique la mise en place d'un unique service qualité, facilitant ainsi la coordination et le suivi des standards de qualité. En outre, l'emplacement du site de production à proximité des clients principaux permet de renforcer la relation avec eux.

Dans le domaine de la santé le Lean Management est également nommé Lean Healthcare ou Lean Santé. Son but est de « faire mieux avec moins » grâce à l'optimisation de l'usage des ressources disponibles (Neybuch, 2021). Ce nouveau modèle d'organisation a d'abord émergé dans l'industrie automobile avant de se généraliser à l'ensemble du monde entrepreneurial. Des questions se posent aujourd'hui, quant à son utilisation, pour faire face aux défis présents et futurs dans le domaine de la santé. Il a été démontré qu'il s'agit d'un concept bénéfique pour

faire face à plusieurs problèmes dans la santé tels que la situation financière des établissements de soin, le déficit en ressources humaines, ainsi que l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins de santé (Neybuch, 2021). En revanche, c'est un type de management qui est limité dans notre contexte puisqu'il présente des difficultés à gérer les situations avec un niveau d'incertitude élevé (Neybuch, 2021). De plus, le Lean Management se concentre uniquement sur l'efficacité des processus internes, sans prendre en considération les contraintes externes (Neybuch, 2021).

4.2.4.4. Management Agile

Dans cette situation, le Lean Management ne constitue donc pas la solution idéale pour faire face aux changements réglementaires. En revanche, un modèle managérial axé sur une adaptation continue aux exigences du marché, mettant en avant la flexibilité, pourrait apporter la réponse adéquate. C'est là qu'intervient le management Agile, qui semble mieux correspondre aux besoins du secteur de la santé (Neybuch, 2021).

Ce management nous a été mentionné par un participant. Plus précisément, il parlait du « schéma d'agilité de la réglementation ». C'est-à-dire qu'au vu des contraintes actuelles, le schéma de fonctionnement classique n'est pas forcément adapté. Des méthodes d'agilité permettraient dès lors de structurer ce marché en constante évolution. Ceci représenterait un gros travail d'évolution des textes, de la conception à la commercialisation des thérapies innovantes. L'agilité serait probablement le changement idéal pour faire avancer le développement et faciliter les approches de contrôles qualité. Cela est possible en fonction des enjeux et de la valeur médicale. A titre d'illustration, le COVID-19 nous a montré que pour un vaccin il est possible de raccourcir les délais en passant de 10 ans à une année pour sa mise sur le marché.

4.2.4.5. « Leagile »

Plusieurs théories divergent quant au modèle le mieux adapté aux soins de santé. D'après certains experts (Putnik et al., 2012), les organisations complexes comme les hôpitaux requièrent une souplesse maximale basée sur l'agilité, considérant ainsi le Lean et l'agilité comme mutuellement exclusifs. D'autres chercheurs (Towill et al., 2014) soutiennent que la spécificité des hôpitaux requiert une standardisation des processus pour améliorer leur

efficacité, un domaine où le Lean Management excelle. Toutefois, compte tenu de l'incertitude des demandes et de la nécessité de pouvoir y répondre en permanence, l'agilité demeure également cruciale (Neybuch, 2021).

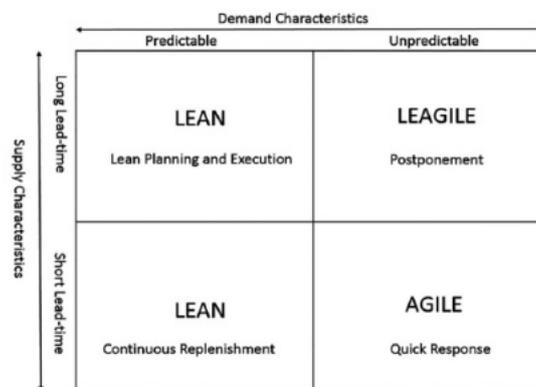


Figure 35 : Matrice comparative Lean versus Agile en fonction de la demande et de l'organisation (d'après Purvis et al, 2014)

Ainsi, une approche hybride de type « Leagile » qui fusionne les deux modèles au sein d'une structure de type « Assemble-to-Order » (Purvis et al., 2014 ; Mishra et al., 2018) est encouragée (Neybuch, 2021). La majeure partie du processus est prévisible et peut être organisée selon un schéma standard. Cependant, il est essentiel de prévoir des procédures d'urgence en dehors de ce schéma standard afin de faire face à d'éventuels imprévus (Neybuch, 2021).

Par exemple, il nous a été rapporté qu'à l'hôpital des procédures de « change control » sont instaurées. Elles visent à encadrer l'intégration des changements et à mesurer leur impact. Ces procédures englobent divers aspects, notamment l'efficacité réglementaire, la qualité, la sécurité, la documentation de référence, le personnel, l'environnement, la logistique, l'équipement, les fournisseurs, les clients, les achats et l'emballage.

4.2.5. Formation et sensibilisation des équipes

4.2.5.1. Formation technique et managériale

La formation et le partage d'expertise en interne sont des piliers essentiels pour assurer la réussite des projets. Cela passe par la mise en place de programmes de formation au sein de l'organisation, ainsi que par la fourniture d'outils adéquats pour faciliter la présentation des

connaissances. Il est important de laisser le temps aux collaborateurs pour maîtriser ces outils. De plus, la création d'un cursus de formation dédié aux nouvelles technologies est fortement recommandée pour assurer une transition fluide vers ces nouvelles méthodes. Participer à des congrès et s'engager auprès d'associations professionnelles comme la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire et l'European Group for Blood and Marrow Transplantation permet également d'échanger des compétences et de se tenir informé des dernières avancées. Néanmoins, il ressort que dans les hôpitaux, les formations techniques et managériales ne sont souvent pas suffisantes, et leur renforcement représente un défi. Il est primordial d'investir dans l'éducation et de mettre en place des programmes de coaching en management, notamment pour les chefs de service et les équipes administratives. Enfin, accorder davantage de pouvoir décisionnel aux employés peut contribuer à revitaliser l'attractivité des hôpitaux et à améliorer la situation globale. Un défi majeur réside cependant dans la disponibilité limitée de professionnels formés spécifiquement à la thérapie cellulaire et aux techniques analytiques, qui sont parfois complexes. Ainsi, le besoin en personnel qualifié se fait ressentir de manière significative.

4.2.5.2. Sensibilisation des startups

La dynamique du marché des biotechnologies impose des défis complexes à ces entreprises. En effet, elles doivent faire face à une multitude de paramètres et il arrive que la partie liée au contrôle qualité soit mise en second plan, ce qui peut constituer une problématique majeure. Souvent, les biotechs prennent conscience de l'importance du contrôle qualité uniquement lorsqu'elles y sont contraintes par les exigences réglementaires. Il est dès lors essentiel de sensibiliser les acteurs du secteur aux enjeux du développement de leurs produits, en mettant l'accent sur les différentes phases cliniques ainsi que sur l'aspect du contrôle qualité associé. Les initiatives visant à encourager le développement économique, telles que les partenariats entre les industries et des acteurs comme France Biolead et MabDesign, témoignent de la volonté d'accompagner les entreprises du secteur. Pour favoriser cette sensibilisation, des programmes de formation et des webinaires sont mis en place afin de toucher un maximum d'acteurs. Parallèlement, une attention particulière est portée aux coûts de production et aux solutions d'ingénierie disponibles, dans le but d'optimiser les process et d'encourager l'innovation.

4.2.5.3. Digitalisation et utilisation de nouvelles technologies

L'usage de nouvelles technologies en amont du développement des procédés offre la possibilité d'anticiper et de simuler le processus de production. Cette approche vise à envisager dès le début du développement une vision plus globale et stratégique. Cette démarche concerne tant le secteur industriel que celui hospitalier, dans le but d'optimiser leur organisation et leurs pratiques. Les outils digitaux se révèlent être des atouts majeurs pour accroître la souplesse de la production. Cela s'applique particulièrement sur les machines et les équipements de production, tels que les bioréacteurs, permettant ainsi de simplifier le processus de production, de favoriser l'automatisation et de standardiser les opérations. La simulation virtuelle des usines et du processus de production offre la possibilité d'évaluer en amont les coûts, la capacité de production, et d'identifier les éventuels points de blocage (également appelés « goulot d'étranglement »). Cela contribue à optimiser la production, en veillant à développer une thérapie viable et efficace. La formation en réalité virtuelle constitue également une avancée majeure, permettant de mieux préparer et former les professionnels, réduisant ainsi les risques d'erreurs et de pertes. Par ailleurs, dans un souci de qualité et de conformité aux normes BPF, l'utilisation des outils digitaux facilite la mise en œuvre d'un système qualité plus efficace et simple à gérer.

4.2.6. Communication & Collaboration

4.2.6.1. Communication

Améliorer la communication avec chaque acteur du marché des MTI est essentiel pour anticiper les changements réglementaires. En effet, il est important d'établir une synergie entre les différents intervenants et d'assurer une présence constante lors des réunions avec les régulateurs. Il est également essentiel d'améliorer la communication entre les entreprises pharmaceutiques et les hôpitaux, ainsi qu'avec les leaders d'opinion. Trouver des moyens efficaces pour échanger avec les régulateurs et les acteurs en affaires réglementaires est également indispensable. Il est aussi primordial d'encourager la discussion entre la recherche académique et la recherche clinique. Participer à des congrès et favoriser l'éducation scientifique sont des moyens efficaces pour encourager ces échanges. La mise en place de

groupes de travail et de consortiums permettant de discuter des stratégies de contrôle des produits innovants entre autres est une étape importante.

Cette amélioration de communication s'applique avec les parties prenantes mais également au sein de chaque structure. Pour les petites équipes, la communication interne peut être satisfaisante, mais pour les structures plus importantes, des améliorations sont nécessaires. Faciliter les échanges entre les opérationnels en salle blanche et les équipes de développement, entre autres, est un aspect à prendre en compte.

4.2.6.2. Collaboration

La collaboration est un pilier fondamental pour favoriser l'innovation et accélérer les avancées. Elle permet d'apporter des compétences supplémentaires et de développer plus rapidement les projets. La coopération entre différents Centres Hospitaliers Universitaires peut contribuer à réduire les coûts et à mutualiser les ressources. Les associations jouent un rôle important en fédérant les acteurs et en stimulant l'innovation. Les établissements pharmaceutiques apportent également leur soutien aux hôpitaux, favorisant ainsi les projets novateurs. De plus, les hôpitaux bénéficient d'un accompagnement de la part d'organismes dédiés et font partie d'un réseau d'entraide, par l'intermédiaire de connaissances professionnelles mais aussi personnelles.

En outre, les industries de la santé collaborent souvent avec d'autres entreprises pour influencer les autorités de santé. En effet, la création de coalitions industrielles, même entre concurrents, permet de renforcer cette influence auprès des agences de régulation. On parle dès lors de coopération.

L'objectif est ici pour une industrie d'améliorer ses opérations et sa rentabilité, tout en conservant son indépendance et son intention stratégique initiale. La notion de coopération implique de considérer une intention stratégique qui dépasse largement l'augmentation de la valeur économique de l'entreprise (Ambroise et al., 2019).

Enfin, il est important pour les hôpitaux d'être proches de ce qu'il se déroule officiellement à Paris et de faire entendre leur voix. En effet, se faire écouter est aujourd'hui, notamment concernant les MTI, une des problématiques de l'hôpital. Dédier des ressources au lobbying est

donc une initiative importante, tout comme la création de fédérations au sein des hôpitaux – pour la production de MTI par exemple - pour mieux faire remonter les problématiques liées aux textes réglementaires, notamment en matière de contrôles.

La collaboration entre les industries, les chercheurs et les professionnels de santé est fondamentale. Il est essentiel d'expliquer les projets dans leur globalité pour les chercheurs, car ils peuvent parfois manquer de vision d'ensemble. Les entreprises pharmaceutiques, quant à elles, cherchent à investir de manière stratégique. Il faut dès lors leur transmettre des données de santé solides, tant sur les maladies que les patients. Les chirurgiens, bien qu'enthousiastes à l'idée de réaliser des greffes, peuvent parfois être réticents à substituer leur expertise par des MTI, notamment dans le cas des greffes de cornées (c'est le cas pour Holoclar®). Renforcer la collaboration entre tous ces acteurs est donc essentiel pour surmonter ces défis et favoriser l'adoption des avancées thérapeutiques.

4.2.7. Gestion des ressources

4.2.7.1. Recrutement

L'anticipation au niveau des ressources humaines est essentielle. Cet élément de réponse est revenu presque de manière systématique au cours des entretiens. Actuellement, la production sur mesure, telle que les CAR-T autologues, exige des compétences pointues, nécessitant donc de trouver des experts. De plus, il est essentiel de recruter pour faire face à l'augmentation de l'activité, en renforçant les équipes techniques et d'encadrement. Le recrutement au sein des établissements hospitaliers est particulièrement nécessaire. Il est important pour améliorer l'efficacité des structures de disposer de « personnes ressources » disponibles et de pérenniser au mieux les équipes pour anticiper une forte augmentation de l'activité. En effet, il est important de retenir les talents et de former davantage de personnes aux technologies de pointe. Toutefois, il est difficile de conserver ces professionnels, car l'offre excède la demande sur le marché.

4.2.7.2. Optimisation des Infrastructures et Équipements

La mise en place d'équipements répondant aux exigences techniques et réglementaires constitue une priorité. Ceci permet entre autres d'assurer une traçabilité rigoureuse des produits. Les entreprises s'efforcent de se doter des outils et équipements adéquats en vue d'anticiper les contrôles à venir. L'adhésion à des consortiums s'avère également essentielle pour développer les outils appropriés, notamment en prévision des nouveaux contrôles qualité. Cette anticipation, par exemple lors de la construction de locaux en zone à atmosphère contrôlée de classe C au lieu de classe D, démontre une approche proactive face aux changements anticipés. Cependant, cela requiert un investissement conséquent.

4.2.7.3. Investissement

L'anticipation présente un défi financier conséquent. Il est impératif d'avoir des fonds disponibles, que ce soit au sein des hôpitaux ou dans le secteur privé. Au sein des hôpitaux, cela implique un rapport détaillé au Directeur Général pour évaluer l'augmentation des coûts et déterminer la poursuite du projet. Cependant, les moyens managériaux sont étroitement liés aux ressources disponibles. Les contraintes en termes de personnel et de budget peuvent limiter les initiatives des managers, même s'ils aspirent à mettre en place des changements novateurs.

Dans le secteur privé, bien que les contraintes soient moindres, la viabilité financière demeure une préoccupation majeure. Les entreprises sont réticentes à investir dans des projets dont le remboursement est incertain. Ainsi, il s'agit avant tout d'une décision commerciale exigeant des ressources financières adéquates.

4.2.8. Management de données & Digitalisation

Au-delà des compétences humaines, il est important d'adopter des solutions et des méthodes modernes dont le management de données fait partie. Actuellement, de nombreux protocoles demeurent largement manuels, ce qui peut entraîner une gestion laborieuse et sujette à des erreurs potentielles. L'intégration de la digitalisation est importante pour pallier à ce problème et pour favoriser l'anticipation de changements réglementaires. Elle offre une réactivité accrue

et facilite grandement la gestion de la conformité. Cette transition se traduit également par l'interrogation des bases de données, amenant une profonde transformation dans la manière dont les données sont exploitées et analysées.

Parallèlement, développer des compétences digitales devient essentiel. Cela inclut la maîtrise des outils digitaux, la gestion des bases de données et des échanges avec les statisticiens. Le remplacement progressif des dossiers de lot en format papier par des versions numériques, offre ainsi un gain de temps considérable, une réduction des risques d'erreur, et facilite grandement la revue des données.

La « data integrity », une notion relativement récente, revêt une importance capitale dans l'amélioration de la traçabilité. Avec la montée en puissance des données informatisées, il est important de garantir leur intégrité, notamment pour s'adapter aux évolutions du marché des MTI. Cela implique de mettre en place des mesures pour prévenir toute perte de données et veiller à ce que les métadonnées associées soient précises et fiables (que ce soit la date, l'heure, les personnes impliquées, l'environnement dans lequel ces données ont été générées, etc).

4.2.9. Equipes

Il est important de remanier les équipes actuelles et de les ajuster en conséquence des changements à venir, notamment en réponse à l'harmonisation européenne en cours.

A titre d'exemple au sein de l'EFS, la mise en place d'un chef de projet spécialisé, fortement impliqué dans la gestion des changements, à l'échelle nationale, est envisageable. Ce chef de projet pourrait être rattaché à la direction de la qualité, par exemple, ce qui favoriserait un management transversal. Il serait ainsi chargé de s'assurer que tous les collaborateurs de chaque unité régionale disposent des ressources nécessaires pour mener à bien leurs missions. Il serait également responsable de garantir la transversalité des informations et de s'assurer que les consignes ont été pleinement assimilées par l'ensemble des équipes. En outre, il serait en mesure de déléguer des responsabilités aux différents membres, ce qui renforcerait l'efficacité du processus de changement.

Par ailleurs, la mise en place d'experts spécialisés dans chaque secteur, avec un renforcement en personnel, apparaît comme une nécessité à l'hôpital. Chaque domaine d'activité devrait disposer d'un référent dédié pour assurer une gestion efficace des changements. En effet, il convient de noter que les multiples casquettes portées par le personnel hospitalier et l'interruption des tâches conduisent à une perte d'efficacité.

Les entreprises, quant à elles, hésitent à se lancer dans le marché tant qu'elles ne sont pas certaines que cela représente une opportunité réelle, en raison des coûts financiers élevés. Par exemple, s'il s'avère que le potentiel est prometteur, il serait envisageable d'opter pour une organisation hybride dans le domaine des MTI. Cela impliquerait de fusionner les aspects industriels et cliniques au sein d'une même unité, favorisant ainsi la communication entre les industriels et les cliniciens, au lieu d'avoir deux unités distinctes.

Encourager une expérience d'immersion en mélangeant les équipes, les amenant ainsi à explorer des marchés inconnus, constitue une approche favorisant l'émergence d'idées novatrices. Toutefois, pour une mise en place efficace d'unités ou de directions dédiées à l'innovation, un investissement conséquent est nécessaire.

La mise en place d'une équipe pluridisciplinaire dédiée à ce marché se caractérise par une forte activité dans l'analyse de données, le suivi des essais cliniques et la participation à des conférences pour rester à l'affût des tendances émergentes. La collaboration des domaines du marketing, du développement commercial, des affaires scientifiques et du market access jouent un rôle essentiel dans l'accélération de ce secteur en plein essor. Il est important de s'intéresser à tous les aspects, qu'ils soient réglementaires, médico-économiques, liés à la recherche ou purement industriels, afin de faire progresser l'ensemble de l'activité de manière cohérente et efficace.

4.2.10. Connaissances et Compétences des Managers pour faire face aux évolutions réglementaires

D'après nos entretiens, l'adaptabilité du management est indispensable face aux évolutions réglementaires qui varient selon les circonstances. Les managers doivent être en mesure de s'adresser efficacement à une diversité de talents, chacun ayant des connaissances et

compétences évolutives différentes. Cela nécessite une curiosité constante, une compréhension technique approfondie et la capacité de proposer des solutions appropriées au bon moment. Être flexible et capable de restructurer l'entreprise en fonction des réglementations changeantes est également important. En effet, d'après les participants, l'évolution est possible d'une semaine à l'autre donc si le manager ne dispose pas de ces atouts, il risque d'être dépassé par les événements.

Un recul sur le plan technique est également nécessaire, notamment grâce aux connaissances du métier que ce soit sur les techniques de bioproduction, de BPF, de qualité ou encore de thérapie cellulaire. Une connaissance approfondie de la réglementation, mise à jour régulièrement, est indispensable. Les managers doivent également développer des compétences digitales pour gérer les outils et les données, ainsi que des compétences en gestion du personnel pour analyser entre autres les besoins en ressources humaines. L'aspect humain est également indispensable à prendre en considération de nos jours, il inclut notamment l'empathie, l'esprit d'équipe ou encore l'optimisme même en situation de difficulté majeure. Être à l'écoute est aussi une compétence essentielle pour les managers de demain.

Une aisance managériale accompagnée d'une forte aptitude à la communication, à la fois avec les équipes de développement et les parties prenantes externes, est essentielle. Les managers doivent sortir de leur routine, chercher la formation et participer à des congrès pour rester à jour avec les derniers développements. Il est essentiel qu'ils adoptent une perspective stratégique plus large. En effet, il a été mentionné que les managers peuvent parfois être trop focalisés sur l'opérationnel, avançant sans prendre le temps d'anticiper les évolutions réglementaires à venir.

Dans ce contexte, l'ouverture d'esprit, la capacité à anticiper les tendances et à agir proactivement, ainsi que l'aisance avec l'incertitude, sont des atouts majeurs. La proactivité se traduit notamment par la recherche d'informations, leur compréhension mais aussi par le développement d'un réseau solide, en établissant des contacts avec des décideurs et des experts du domaine. Prendre des décisions avec une visibilité limitée est souvent incontournable dans un marché émergent et complexe. Il s'agit d'adopter une approche agile, de comprendre comment les nouvelles technologies peuvent faciliter la digitalisation et d'être à l'aise avec les évolutions rapides et les ajustements constants. En somme, les managers doivent avoir une vision stratégique élevée et être prêts à naviguer dans un environnement en constante évolution.

D'après la littérature, les compétences du manager de demain repose sur trois piliers qui sont : les compétences gestionnaires, agiles et relationnelles (Dougados et al., 2023). Les compétences gestionnaires sont basées sur l'organisation, la planification, la gestion, le pilotage, la rationalisation, la budgétisation, la vérification et le contrôle (Dougados et al., 2023). Les compétences agiles s'appuient sur l'adaptation, l'articulation des différentes logiques institutionnelles et la priorisation des tâches (Dougados et al., 2023). Les compétences relationnelles quant à elles consistent à soutenir ses collaborateurs, contribuer à leur évolution professionnelle et faire de la diversité une richesse (Dougados et al., 2023).

Parmi ces trois catégories, les compétences gestionnaires ont été peu discutées au cours de nos entretiens, car elles sont déjà maîtrisées par les managers. En revanche, les compétences d'agilité ont été identifiées comme étant essentielles pour faire face aux évolutions du marché. En plus d'avoir souligné leur importance, nos participants ont même approfondie cette classe. Les compétences « humaines » évoquées entrent dans la catégorie des compétences relationnelles. Elles contribuent à stimuler la motivation au travail et à établir des relations managériales réussies (Dougados et al., 2023). Bien qu'elles aient été mentionnées, elles ont été moins abordées que les compétences d'agilité. Cela peut-il signifier que le secteur des MTI requiert moins de compétences relationnelles que d'agilité ? Ou bien que les compétences relationnelles sont parfois négligées ?

Le leadership des managers de demain est un sujet de plus en plus discuté dans les sphères académiques, professionnelles et médiatiques, reflétant les profondes transformations du monde du travail. Face aux défis de la digitalisation, de l'évolution des attentes des collaborateurs, de la transition écologique et de l'incertitude économique, les experts s'interrogent sur les compétences clés et les postures à adopter pour diriger efficacement. Ce thème est notamment abordé dans des ouvrages comme *Leaders Eat Last* de Simon Sinek ou *Humanocracy* de Gary Hamel et Michele Zanini, mais aussi dans des revues telles que *The Leadership Quarterly* ou *Management & Avenir*. Les réflexions actuelles soulignent que le leadership des managers de demain repose sur une capacité à inspirer, fédérer et accompagner les équipes dans un environnement en constante mutation. Agiles et dotés d'une forte intelligence émotionnelle, ces leaders sauront conjuguer performance, innovation et bien-être au travail. En valorisant la collaboration, l'inclusion et la responsabilité sociétale, ils développeront une culture de confiance et d'adaptabilité, essentielle pour répondre aux défis économiques, technologiques et environnementaux de demain.

4.2.11. Évolution du Management Hospitalier : Cultiver un Nouvel Etat d'Esprit

Les hôpitaux se trouvent actuellement dans une situation complexe, et il a été souligné à maintes reprises qu'il ne faudrait pas ajouter de pression supplémentaire, car ils sont déjà en sous-effectif. Il est important d'établir des normes réglementaires qui aient du sens et de prendre en considération l'impact de ces changements sur la charge de travail des hôpitaux. En ce qui concerne les industries pharmaceutiques, elles ont la flexibilité de définir leur stratégie managériale. Toutefois, la situation est plus complexe dans les hôpitaux. Sur le plan médical, il y a un manque de formation en management, ce qui crée souvent une organisation mal définie. De plus, les nombreux défis auxquels les hôpitaux sont confrontés laissent peu d'énergie disponible pour l'innovation.

La mise en place de formations nécessite également un changement de mentalité au sein des hôpitaux. Il est essentiel d'optimiser l'efficacité du temps, notamment en organisant les laboratoires de recherche de manière à respecter le temps médical et à éviter les interruptions inutiles. Pour ce faire, une procédure interne doit être instaurée. Cela représente un réel besoin en France, où il n'y a actuellement pas de créneau réellement dédié à la recherche, ce qui pose un sérieux problème, notamment en termes d'avancée médicale.

Il est également essentiel de comprendre et d'adapter les pratiques managériales pour répondre aux attentes de la nouvelle génération. Actuellement, certains chefs de service ne parviennent pas à saisir les perspectives nouvelles et refusent de les accepter. Prioriser la qualité de vie et trouver un équilibre entre vie professionnelle et personnelle constitue le fondement d'une collaboration fructueuse. En France, il est nécessaire de promouvoir bienveillance et soutien dans le management, en abandonnant les modèles patriarcaux qui peuvent engendrer des discriminations.

Il est important de favoriser l'échange d'idées et d'être à l'écoute des critiques. Encourager la réussite de ses collaborateurs contribue à la réussite globale. Il est essentiel de rétablir la connexion avec la nouvelle génération. Cette dernière est enthousiaste à l'idée de contribuer à l'avenir de l'hôpital, mais il est primordial de convaincre plutôt que d'imposer ce nouvel état d'esprit. En France, il est important d'adopter une perspective plus globale car il faut aujourd'hui « rentrer dans des cases », alors qu'à l'étranger, la diversité est souvent appréciée et valorisée.

On peut instaurer ce changement en proposant du coaching managérial et en accordant davantage de responsabilités aux employés. Toutefois, ce choix repose uniquement sur une décision de la direction hospitalière ou bien du gouvernement.

En France, le milieu hospitalier est marqué par une culture hiérarchique forte et une reconnaissance insuffisante des soignants. À l'inverse, aux États-Unis, le management hospitalier s'inspire du modèle entrepreneurial, favorisant une approche plus moderne et participative. Les hôpitaux américains intègrent des pratiques issues du secteur privé, telles que des retours réguliers des managers, des programmes axés sur le bien-être et la reconnaissance du personnel, ainsi qu'une plus grande autonomie pour les équipes médicales. De plus, les cadres hospitaliers sont souvent formés à la gestion humaine et au leadership (USAID, 2019). En France, bien que la crise du COVID-19 ait encouragé la mise en place de nouvelles initiatives, comme le soutien psychologique et les groupes de parole pour améliorer le bien-être des soignants, la situation reste préoccupante. Selon le guide 2021 « améliorer le bien-être au travail à l'hôpital » du Réseau des Acheteurs Hospitaliers, 62 % des soignants français estiment que la crise sanitaire a aggravé leur sentiment d'épuisement professionnel, le taux le plus élevé parmi les dix pays sondés, illustrant un mal-être toujours présent dans le secteur hospitalier.

Les caractéristiques de recherche de sens, d'adoption d'une hiérarchie moins marquée (plutôt qu'une suppression totale), de délégation de l'autorité, ainsi que l'autonomie accordée aux équipes et individus, basée sur leurs compétences correspondent étroitement au concept de salutogenèse (Kühne & Schaller, 2019). La salutogenèse, élaborée par Aaron Antonovsky, met l'accent sur les éléments qui favorisent la santé plutôt que sur les causes de la maladie (Kühne & Schaller, 2019). Elle repose sur le concept de sentiment de cohérence, constitué de trois éléments fondamentaux : la compréhension, la capacité d'adaptation et le sens. Des preuves démontrent qu'un sentiment de cohérence solide accroît la probabilité de mobiliser des ressources et des résiliences pour promouvoir la santé (Kühne & Schaller, 2019). Actuellement, de nouvelles structures organisationnelles émergent dans divers secteurs de l'industrie et des services. Elles adoptent des approches dites libérées, agiles, holacratiques ou sociocratiques, et semblent promouvoir une perspective salutogène (Kühne & Schaller, 2019).

4.2.12. Evolution de l'Ecosystème pour bâtir la thérapie de demain

Certains estiment que chaque acteur a sa place dans l'écosystème, sans nécessairement entrer en compétition. Les hôpitaux sont souvent à l'origine de l'innovation, puis ils transfèrent aux industriels si le marché suit. En parallèle, il y a toujours des centres pionniers qui ouvrent la voie pour les autres, et le marché futur des MTI peut continuer ainsi. Ceci est une vision qu'on retrouve davantage dans le secteur académique. Dans le monde de l'industrie en revanche, la vision est plus axée sur un aspect compétitif ainsi que des problématiques qui limitent l'avancement de ce marché.

Un nouveau concept est proposé pour le marché futur des MTI : celui de travailler tous ensemble plutôt que les uns autour des autres. Il s'agit de rassembler les savoir-faire présents sur un même territoire pour apporter une réelle valeur ajoutée. Cette approche nécessite la mise en commun de tous nos moyens pour façonner la santé de demain. Les pouvoirs publics pourraient jouer un rôle important en encourageant la mise en place de ce concept ainsi que l'embauche de personnel et la création de locaux dédiés. Il est indispensable d'instaurer une obligation de collaboration afin de construire la thérapie de demain et faire évoluer l'écosystème. Pour cela, un soutien politique fort est nécessaire. Cependant, il convient de se questionner sur la motivation de l'État à mettre en place ce changement.

Pour concrétiser cette vision, il faut mettre de côté les égos individuels et utiliser judicieusement les fonds publics pour mener à bien un projet commun, plutôt que de disperser le budget total. Ceci est confirmé par l'Académie Nationale de Médecine (2024) qui recommande à l'Etat « d'éviter les dispersions de crédits, de développer la prise de risque et d'encourager les investissements publics et privés portant sur l'innovation française dans le médicament anti cancéreux ».

Parallèlement, une refonte totale du parcours de formation en France est essentielle, car il manque actuellement une structure adéquate pour former les professionnels de santé. Il s'agit de réinventer les pratiques en France en exploitant le cadre réglementaire européen pour simplifier les règles nationales.

En effet, des mutations dans le management des organisations de santé ont déjà été songées en Suisse par exemple (Kühne & Schaller, 2019). Dans cette revue médicale, il est mentionné qu'à

l'heure actuelle, il est impératif de changer nos paradigmes. Tous les signes indiquent que nous atteignons la fin d'un cycle, le point de convergence vers de nouvelles perspectives... Des transformations substantielles sont incontournables (Kühne & Schaller, 2019). En effet, apporter des ajustements mineurs à une structure déjà chancelante ne suffira pas à rétablir la stabilité et la pérennité nécessaires. Les institutions de soins doivent entreprendre une réinvention complète, sortir des sentiers battus, afin de non seulement s'adapter aux évolutions des besoins de la population, mais aussi de redonner aux professionnels de la santé un sentiment de dessein (Kühne & Schaller, 2019).

Ceci est pensé pour les organisations de santé mais notre marché des MTI est encore plus concerné par ces nouvelles perspectives. Selon la revue médicale dans ce contexte, le système de santé doit réorienter ses efforts vers des initiatives qui encouragent le bien-être, le renforcement des compétences individuelles et la prévention. Il sera également essentiel de s'ajuster aux progrès technologiques et aux nouvelles attitudes des patients à l'égard de la maladie (Kühne & Schaller, 2019). Un autre défi, dans un environnement où la majeure partie de la clientèle est captive et où les acteurs sont devenus interdépendants, sera de favoriser l'unité dans un contexte qui a longtemps privilégié les approches cloisonnées. Il faudra passer d'une logique concurrentielle encouragée par l'assurance maladie à une approche coopérative et collaborative essentielle pour assurer la continuité des soins et le suivi des parcours de santé de plus en plus complexes et imprévisibles. Enfin, tous ces changements devront être guidés par une volonté de restaurer une cohérence durable à l'ensemble de l'écosystème de santé (Kühne & Schaller, 2019).

Le changement d'état d'esprit est un enjeu majeur. Un nouvel écosystème de ce type pourrait potentiellement réduire la compétitivité en France. L'écosystème actuel du marché des MTI, composé entre autres de centres de recherche académique, d'hôpitaux, de petites entreprises biotechnologiques et de grandes sociétés pharmaceutiques, est complexe à réorienter. L'État et les acteurs politiques prennent progressivement conscience du retard en France et cherchent à apporter des moyens pour renforcer la recherche. Le contexte économique actuel, marqué par des difficultés à investir, ajoute une couche de complexité. Il est notable que même les nouvelles entreprises françaises préfèrent souvent investir aux États-Unis, comme en témoigne l'exemple de la stratégie de Sequens, qui se tourne en priorité vers le marché américain plutôt que français en raison de l'efficacité de l'avancement avec les États-Unis et de la complexité des procédures en France. De ce fait, il est également essentiel d'aligner les politiques publiques avec les

instances réglementaires. L'ANSM, par exemple, adopte une approche très prudente, ce qui complique davantage le processus de changement.

4.2.13. Réorganisation Réglementaire pour Accélérer l'Innovation Médicale

La communication avec les autorités de santé est difficile. Une barrière existe entre les instances réglementaires et les autres acteurs du marché. Ceci peut être lié à plusieurs facteurs. Des retours ont été particulièrement fournis sur l'ANSM grâce au participant P18, responsable du Service Affaires Réglementaires à l'EFS et ancien employé de l'ANSM. Cette instance réglementaire, fait face à une perte d'efficacité notable, en grande partie due à un manque d'effectif ainsi qu'à des délais réglementaires parfois peu adaptés, amplifiés par le volume conséquent de demandes à traiter. Pour remédier à cette situation, diverses actions peuvent être entreprises, telles que la mise en place de textes pouvant évoluer plus facilement. En effet, bien que les directives actuelles impliquent des démarches complexes pour leur modification, les actes délégués et les normes offrent une voie d'évolution plus accessible et rapide. Une réévaluation de l'organisation des instances réglementaires pourrait également être envisagée afin de gérer de manière plus efficace les demandes, favorisant ainsi une accélération de l'innovation dans le domaine médical. De surcroît, avec l'harmonisation prévue au sein du marché des MTI au niveau européen, la création d'un établissement européen centralisé spécifique des MTI, gérant tous ses aspects - comprenant la réglementation, les essais cliniques et la surveillance post-commercialisation des MTI - représenterait un avantage considérable. Il pourrait améliorer la cohérence et l'efficacité de la gestion des MTI à travers l'Europe. Cela permettrait de soulager l'ANSM et l'EMA de certaines responsabilités et d'instaurer directement une organisation dotée de bonnes pratiques managériales à mettre en œuvre. Cette méthode est plus efficace puisqu'apporter des ajustements mineurs à une tour instable ne suffira pas à restaurer la stabilité et la durabilité recherchées et nécessaires.

Mon travail a permis d'explorer quelles sont les pratiques managériales à mettre en place pour anticiper l'évolution de la réglementation des MTI. Une analyse des stratégies et démarches managériales a été réalisée pour permettre aux entreprises opérant dans le domaine des MTI de rester à la pointe des exigences réglementaires, tout en répondant aux besoins croissants d'innovation et en anticipant d'éventuelles transformations futures de ce marché.

Cette thèse a également fourni des recommandations concrètes et applicables aux professionnels du secteur des MTI, afin de les aider à proactivement intégrer les évolutions réglementaires dans leur stratégie de gestion, favorisant ainsi la durabilité et la compétitivité à long terme.

4.3. Forces et limites de l'étude

4.3.1. Forces

Notre étude menée sur les pratiques managériales pour anticiper les changements de réglementation des MTI présente plusieurs forces significatives. Tout d'abord, la richesse des données recueillies est un atout majeur : en posant des questions ouvertes, nous avons pu approfondir les réponses des participants et explorer des aspects inattendus du sujet. Ces entretiens ont permis d'obtenir une compréhension des perceptions des différents acteurs, en saisissant leurs attitudes, motivations et opinions, et en offrant un aperçu de la dimension humaine et subjective du sujet.

La diversité des profils des participants constitue également un point fort. Pour rappel, dans la revue bibliographique, nous avons mentionné qu'il existe cinq types d'acteurs dans le marché des MTI : les institutions publiques, les producteurs de biens et services de santé, les « offreurs de soin », les financeurs publics et les patients. Nos participants représentent principalement les producteurs de biens et services de santé, que nous avons divisés en plusieurs sous catégories, mais incluent tout de même un participant issu des institutions publiques, un professionnel de santé dans l'offre de soins, et une personne disposant d'une perspective de financeur public. Cette diversité apporte des visions variées et complémentaires, enrichissant notre analyse. Cette approche exploratoire a également permis d'identifier de nouvelles hypothèses et de dégager des pistes pour des recherches plus approfondies, notamment sur l'évolution du management hospitalier et celle de l'écosystème du marché des MTI.

4.3.2. Limites

Malgré leurs nombreux atouts, nos entretiens exploratoires présentent certaines limites. Tout d'abord, les réponses peuvent être influencées par les perceptions et attitudes de l'intervieweur,

ainsi que par le biais de désirabilité sociale de l'interviewé. Ceci peut réduire l'objectivité des données recueillies et introduire des biais dans les réponses. De plus, ces entretiens exploratoires ne suivent pas toujours un cadre strict. Certaines questions ont été posées de manière différente d'un entretien à l'autre, rendant les données moins cohérentes et compliquant l'analyse comparative entre les réponses. L'analyse des données qualitatives est plus subjective et moins systématique que celle des données quantitatives, ce qui peut entraîner des biais d'interprétation et compliquer l'identification de conclusions robustes.

Par ailleurs, bien que nous ayons atteint notre seuil de saturation, l'échantillon reste restreint avec 26 participants, et n'est pas représentatif de l'ensemble des acteurs du marché des MTI. Ceci rend ainsi difficile la généralisation des conclusions à une population plus large. En effet, notre échantillon ne couvre pas l'ensemble des cinq types d'acteurs précédemment évoqués dans le marché des MTI. Aucun patient n'a été interrogé, et seulement 3 participants représentent les perspectives institutionnelle publique, financière publique, et de l'offre de soin. Cette couverture partielle limite la portée des perceptions que nous avons pu obtenir concernant le marché des MTI.

4.3.3. Perspectives

Pour enrichir cette étude, plusieurs perspectives peuvent être envisagées. Tout d'abord, un élargissement des participants aux entretiens pourrait inclure davantage d'acteurs autres que ceux issus des « producteurs de biens et services de santé ». Ceci permettrait d'obtenir une meilleure couverture des différents types de perspectives présents dans le marché des MTI. Par ailleurs, ces entretiens exploratoires pourraient être complétés non seulement en diversifiant les profils des interlocuteurs, mais également par des méthodes d'étude complémentaires.

Ainsi, la réalisation de questionnaires ou sondages auprès d'un large échantillon de professionnels du secteur permettrait de recueillir des données quantitatives sur les pratiques managériales. Ces données offriraient une meilleure généralisation, facilitant les comparaisons des perceptions et des pratiques à plus grande échelle. L'élaboration de ces questionnaires pourrait s'appuyer sur les informations recueillies lors de cette étude, en intégrant les principaux thèmes et hypothèses identifiés au sein de la discussion, afin d'explorer l'évolution de cet écosystème vers la thérapie de demain.

Enfin, pour diffuser et approfondir cette prise de conscience des enjeux réglementaires et managériaux auprès des acteurs concernés, des groupes de discussion pourraient être organisés autour des défis de la thérapie de demain. Ces groupes permettraient d'observer les interactions entre différents experts du secteur et offriraient une vue d'ensemble précieuse sur les attitudes collectives, tout en favorisant l'émergence de stratégies communes pour anticiper les changements futurs.

Conclusion & Recommandations

Le marché des médicaments de thérapie innovante s'inscrit dans un environnement réglementaire en évolution, avec des changements susceptibles d'affecter ce secteur émergent.

Cet écosystème complexe regroupe divers acteurs : entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques, hôpitaux, centres de recherche, fournisseurs, régulateurs, investisseurs, associations de patients et prestataires de services (qualité, logistique, transport, ...). À l'intérieur de ce marché, plusieurs segments se développent, influencés par les avancées technologiques et les réglementations en vigueur. Des évolutions dans ce secteur peuvent entraîner une redéfinition de l'écosystème, mais aussi influencer la diversité des produits ainsi que la dynamique concurrentielle.

Les hôpitaux et l'Etablissement Français du Sang, bien que compétents, peinent à passer à l'échelle industrielle, étape essentielle pour assurer la viabilité de ces traitements à long terme. Un défi majeur consiste à améliorer la communication avec les autorités locales pour aborder les problématiques réglementaires et favoriser l'essor de ce marché. L'innovation est freinée non seulement par la réglementation, mais aussi par le système de remboursement, les coûts élevés des médicaments innovants représentant un obstacle financier majeur pour ce secteur.

Les évolutions réglementaires des médicaments de thérapie innovante influent directement sur les avancées thérapeutiques, en modifiant leur dynamique de recherche et développement et impactant leur mise sur le marché. Ces changements affectent aussi la logistique, la compétitivité et les performances des entreprises. La réglementation et l'organisation du système français agissent comme un frein à l'innovation, accentuant le retard de la France sur le marché des médicaments de thérapie innovante. Ces disparités limitent l'accès des patients aux traitements et posent des enjeux financiers importants.

Pour atténuer les répercussions de ces changements réglementaires, il est important d'adopter une approche anticipative et adaptable. Cela implique non seulement de répondre aux besoins en financement, en personnel et en équipement, mais également de développer les compétences des managers en agilité et en relations interpersonnelles. La formation est un outil indispensable à cela. De plus, il est essentiel d'instaurer un nouvel état d'esprit, impliquant une nouvelle approche du management, particulièrement au sein du secteur public en France. Pour s'adapter efficacement à ce marché, il est nécessaire de dépasser le cadre d'un simple suivi réglementaire.

En effet, une transformation de l'écosystème est essentielle, en France et au sein de l'Union Européenne, pour favoriser la collaboration entre acteurs et former une seule et même unité. Ne plus opérer en silos implique de dépasser l'autonomie des entreprises pour consolider les ressources et accélérer les projets. Adopter le modèle de management « Leagile », alliant organisation standardisée et procédures d'urgence, permet de s'adapter à ce marché en évolution.

La communication pourrait être optimisée grâce à une plateforme dédiée, favorisant la collaboration entre acteurs, y compris les instances réglementaires. Une équipe pluridisciplinaire et un management transversal assureraient la coordination des changements. L'intégration de nouvelles technologies, comme la réalité virtuelle, pourrait également contribuer à optimiser cette nouvelle organisation et à surmonter les obstacles liés à la production, qualité, ressources financières et humaines, favorisant ainsi les avancées thérapeutiques.

L'objectif est d'adopter une organisation de santé salutogène, visant à créer un environnement de travail porteur de sens pour préserver la santé des employés et renforcer leur engagement (Kühne & Schaller, 2019). Cela passe par des programmes de coaching au sein des différentes organisations et des formations pour développer les compétences et les connaissances nécessaires.

Dans ce nouvel écosystème, il est indéniable que la barrière avec les instances réglementaires soit rompue et que des changements significatifs s'opèrent du côté des autorités de santé. Des études pourraient être menées sur les meilleures pratiques managériales à instaurer au sein du nouvel établissement européen chargé de superviser l'autorité du marché des médicaments de thérapie innovante.

Il est intéressant de noter que les études évoquant le besoin de mutations dans le management des organisations de santé proviennent de la Suisse ou encore de la Belgique mais non de la France. Cette observation soulève une question qui nous paraît essentielle : la France serait-elle en décalage face aux évolutions organisationnelles nécessaires dans le domaine de la santé, ou cela reflète-t-il une particularité de son système de gestion et de ses priorités ?

Références Bibliographiques

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, Mehta A, Purev E, Maloney DG, Andreadis C, *et al* (2020) Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet* 396: 839–852

Académie Nationale de Médecine. (2024). Médicaments anti-cancéreux onéreux : Disponibilité et soutenabilité économique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 208(1), 9-24. <https://doi.org/10.1016/j.bamm.2023.11.009>

Ajina A & Maher J (2018) Strategies to Address Chimeric Antigen Receptor Tonic Signaling. *Molecular Cancer Therapeutics* 17: 1795–1815

Alper, J., 2009. Geron gets green light for human trial of ES cell-derived product. *Nat Biotechnol* 27, 213–214. <https://doi.org/10.1038/nbt0309-213a>

Angel, Matthew, and Mehmet Fatih Yanik. 2010. “Innate Immune Suppression Enables Frequent Transfection with RNA Encoding Reprogramming Proteins.” *PLOS ONE* 5 (7): e11756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011756>.

Anna F, Bole-Richard E, Fredon M, Certoux J-M, Souque P, Garnache-Ottou F, Charneau P, Adotevi O, Langlade-Demoyen P, Caumartin J, *et al* (2021a) Promoter’s Choice Drive CAR-T Efficiency. *J Biotechnol Biomed* 04

Anna F, Bole-Richard E, LeMaout J, Escande M, Lecomte M, Certoux J-M, Souque P, Garnache F, Adotevi O, Langlade-Demoyen P, *et al* (2021b) First immunotherapeutic CAR-T cells against the immune checkpoint protein HLA-G. *J Immunother Cancer* 9: e001998

Bai, X., 2020. Stem Cell-Based Disease Modeling and Cell Therapy. *Cells* 9, 2193. <https://doi.org/10.3390/cells9102193>

Beatty, Gregory L., Andrew R. Haas, Marcela V. Maus, Drew A. Torigian, Michael C. Soulen, Gabriela Plesa, Anne Chew, *et al*. 2014. “Mesothelin-Specific Chimeric Antigen Receptor mRNA-Engineered T Cells Induce Anti-Tumor Activity in Solid Malignancies.” *Cancer Immunology Research* 2 (2): 112–20. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0170>.

Ben M'Barek, K., Monville, C., 2019. Cell Therapy for Retinal Dystrophies: From Cell Suspension Formulation to Complex Retinal Tissue Bioengineering. *Stem Cells International* 2019, e4568979. <https://doi.org/10.1155/2019/4568979>

Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, Stewart AK, Hari P, Htut M, Lesokhin A, *et al* (2021) Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *The Lancet* 398: 314–324

biopharma-reporter.com. (2019, mars 4). *Cell therapy market to triple in size by 2025*. Biopharma-Reporter.Com. <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2019/03/04/Cell-therapy-market-to-triple-in-size-by-2025>

Bishop, D. C., L. E. Clancy, J. Burgess, G. Mathew, E. Atkins, S. Advic, K. Maddock, et al. 2019. “Matched Sibling Donor-Derived Piggybac CAR19 T Cells Induce Remission of Relapsed/Refractory CD19+ Malignancy Following Haematopoietic Stem Cell Transplant.” *Cytotherapy* 21 (5, Supplement): S9. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.03.562>.

Bole-Richard, E. (2016). *Développement d'outils innovants et sécurisés de thérapie cellulaire et génique basés sur la reprogrammation de lymphocytes T dans un contexte d'immunothérapie anti-tumorale* [Thèse de doctorat, Université de Franche-Comté]. HAL. https://theses.hal.science/tel-01508651v1/file/these_A_BOLERICHARD_Elodie_2016.pdf

Bouchkouj N, Zimmerman M, Kasamon YL, Wang C, Dai T, Xu Z, Wang X, Theoret M, Purohit-Sheth T & George B (2022) FDA Approval Summary: Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *The Oncologist* 27: 587–594

Boyer, L.A., Lee, T.I., Cole, M.F., Johnstone, S.E., Levine, S.S., Zucker, J.P., Guenther, M.G., Kumar, R.M., Murray, H.L., Jenner, R.G., Gifford, D.K., Melton, D.A., Jaenisch, R., Young, R.A., 2005. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell* 122, 947–956. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.020>

Bratt-Leal, A.M., Nguyen, A.H., Hammersmith, K.A., Singh, A., McDevitt, T.C., 2013. A microparticle approach to morphogen delivery within pluripotent stem cell aggregates. *Biomaterials* 34, 7227–7235. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.05.079>

Cai, W., Zhang, J., de Lange, W.J., Gregorich, Z.R., Karp, H., Farrell, E.T., Mitchell, S.D., Tucholski, T., Lin, Z., Biermann, M., McIlwain, S.J., Ralphe, J.C., Kamp, T.J., Ge, Y.,

2019. An Unbiased Proteomics Method to Assess the Maturation of Human Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Circ Res* 125, 936–953.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315305>

Cappell KM & Kochenderfer JN (2021) A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains. *Nat Rev Clin Oncol* 18: 715–727

Cappell KM & Kochenderfer JN (2023) Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol* 20: 359–371

Carnoy S, Beaumont J-L, Kanouni T, Parquet N, Beauvais D, Hequet O, Kanold J, Ballot C, Mialou V, Reppel L, *et al* (2021) Condition de réalisation de la cytophérèse pour la mise à disposition du matériel biologique nécessaire à la production de CAR T-cells commerciaux : avis d’experts proposé par la SFGM-TC. *Bulletin du Cancer* 108: 295–303

Castaneda-Puglianini, O., & Chavez, J. C. (2021). Assessing and Management of Neurotoxicity After CAR-T Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Blood Medicine*, 12, 775-783. <https://doi.org/10.2147/JBM.S281247>

Caunday, O., Faucher, C., Milpied, N., & Chabannon, C. (2010). JACIE fête son dixième anniversaire—Utilité de la mise en place d’une démarche de management de la qualité appliquée à la greffe de cellules souches. *médecine/sciences*, 26(6-7), Article 6-7. <https://doi.org/10.1051/medsci/2010266-7652>

Cavazzana-Calvo, M., Hacein-Bey, S., de Saint Basile, G., Gross, F., Yvon, E., Nusbaum, P., Selz, F., Hue, C., Certain, S., Casanova, J. L., *et al.* (2000). Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 288, 669-672

Chanda, S., Ang, C.E., Davila, J., Pak, C., Mall, M., Lee, Q.Y., Ahlenius, H., Jung, S.W., Südhof, T.C., Wernig, M., 2014. Generation of induced neuronal cells by the single reprogramming factor ASCL1. *Stem Cell Reports* 3, 282–296. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.05.020>

Chang ZL, Lorenzini MH, Chen X, Tran U, Bangayan NJ & Chen YY (2018) Rewiring T-cell responses to soluble factors with chimeric antigen receptors. *Nat Chem Biol* 14: 317–324

Chazaud, C., 2008. L'embryogenèse précoce des mammifères - Premières différenciations cellulaires et cellules souches. *Med Sci (Paris)* 24, 1043–1048.

<https://doi.org/10.1051/medsci/200824121043>

Chekol Abebe E, Yibeltal Shiferaw M, Tadele Admasu F & Asmamaw Dejenie T (2022) Ciltacabtagene autoleucel: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma. *Front Immunol* 13: 991092

Chmielewski M & Abken H (2012) CAR T cells transform to trucks: chimeric antigen receptor–redirected T cells engineered to deliver inducible IL-12 modulate the tumour stroma to combat cancer. *Cancer Immunol Immunother* 61: 1269–1277

Cho, M., Lee, E.J., Nam, H., Yang, J.-H., Cho, J., Lim, J.M., Lee, G., 2010. Human feeder layer system derived from umbilical cord stromal cells for human embryonic stem cells. *Fertil Steril* 93, 2525–2531. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.027>

Clauss, Julian, Matthias Obenaus, Csaba Miskey, Zoltán Ivics, Zsuzsanna Izsvák, Wolfgang Uckert, and Mario Bunse. 2018. “Efficient Non-Viral T-Cell Engineering by Sleeping Beauty Minicircles Diminishing DNA Toxicity and MiRNAs Silencing the Endogenous T-Cell Receptors.” *Human Gene Therapy* 29 (5): 569–84. <https://doi.org/10.1089/hum.2017.136>.

Cobo, F., Navarro, J.M., Herrera, M.I., Vivo, A., Porcel, D., Hernández, C., Jurado, M., García-Castro, J., Menendez, P., 2008. Electron microscopy reveals the presence of viruses in mouse embryonic fibroblasts but neither in human embryonic fibroblasts nor in human mesenchymal cells used for hESC maintenance: toward an implementation of microbiological quality assurance program in stem cell banks. *Cloning Stem Cells* 10, 65–74. <https://doi.org/10.1089/clo.2007.0020>

Dai Z, Mu W, Zhao Y, Jia X, Liu J, Wei Q, Tan T & Zhou J (2021) The rational development of CD5-targeting biepitopic CARs with fully human heavy-chain-only antigen recognition domains. *Molecular Therapy* 29: 2707–2722

Del Bufalo F, De Angelis B, Caruana I, Del Baldo G, De Ioris MA, Serra A, Mastronuzzi A, Cefalo MG, Pagliara D, Amicucci M, *et al* (2023) GD2-CART01 for Relapsed or Refractory High-Risk Neuroblastoma. *N Engl J Med* 388: 1284–1295

Desai, N., Rambhia, P., Gishto, A., 2015. Human embryonic stem cell cultivation: historical perspective and evolution of xeno-free culture systems. *Reprod Biol Endocrinol* 13, 9. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0005-4>

Desgres, M., Menasché, P., 2019. Clinical Translation of Pluripotent Stem Cell Therapies: Challenges and Considerations. *Cell Stem Cell* 25, 594–606. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.10.001>

Dougados, M., Rivière, A., & Sabouné, K., 2023. *Définir le profil du manager public de demain*.

Eiselleova, L., Peterkova, I., Neradil, J., Slaninova, I., Hampl, A., Dvorak, P., 2008. Comparative study of mouse and human feeder cells for human embryonic stem cells. *Int J Dev Biol* 52, 353–363. <https://doi.org/10.1387/ijdb.082590le>

Epstein S. *Impure science; AIDS, activism, and the politics of knowledge*. Berkeley: University of California Press; 1996.

Eshhar Z, Bach N, Fitzer-Attas CJ, Grosse G, Lustgarten J, Waks T & Schindler DG (1996) The T-body approach: potential for cancer immunotherapy. *Springer Semin Immunopathol* 18: 199–209

Eshhar Z, Waks T, Gross G & Schindler DG (1993) Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 720–724

Evans, M.J., Kaufman, M.H., 1981. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292, 154–156. <https://doi.org/10.1038/292154a0>

Faulkner, E., Spinner, D. S., Ringo, M., & Carroll, M. (2019). Are Global Health Systems Ready for Transformative Therapies? *Value in Health*, 22(6), 627-641. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.1911>

Fialaire-Legendre, A., Bizot-Touzard, E., Sghaier, W., & Hergon, E. (2015). Analyse préliminaire des risques (APR) des processus de thérapie cellulaire et tissulaire. *Transfusion Clinique et Biologique*, 22(4), 196. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.06.237>

Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Popplewell L, Chavez JC, Bachy E, *et al* (2022) Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 28: 325–332

Fredon, M. (2023). *Évaluation de l'impact du scFv sur la fonctionnalité et la sécurité dans le développement préclinique d'un CAR-T cell de troisième génération ciblant CD123* [Doctoral dissertation, Université de Lyon]. HAL Thèses. <https://theses.hal.science/tel-04565790>

Friedman, C.E., Nguyen, Q., Lukowski, S.W., Helfer, A., Chiu, H.S., Miklas, J., Levy, S., Suo, S., Han, J.-D.J., Osteil, P., Peng, G., Jing, N., Baillie, G.J., Senabouth, A., Christ, A.N., Bruxner, T.J., Murry, C.E., Wong, E.S., Ding, J., Wang, Y., Hudson, J., Ruohola-Baker, H., Bar-Joseph, Z., Tam, P.P.L., Powell, J.E., Palpant, N.J., 2018. Single cell transcriptomic analysis of cardiac differentiation from human PSCs reveals HOPX-dependent cardiomyocyte maturation. *Cell Stem Cell* 23, 586-598.e8. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.09.009>

Frigault MJ, Lee J, Basil MC, Carpenito C, Motohashi S, Scholler J, Kawalekar OU, Guedan S, McGettigan SE, Posey AD, *et al* (2015) Identification of Chimeric Antigen Receptors That Mediate Constitutive or Inducible Proliferation of T Cells. *Cancer Immunology Research* 3: 356–367

Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, Wolters P, Martin S, Delbrook C, Yates B, *et al* (2018) CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med* 24: 20–28

Fu, X., Li, J., Sun, X., Sun, T., Sheng, Z., 2005. Epidermal stem cells are the source of sweat glands in human fetal skin: evidence of synergetic development of stem cells, sweat glands, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Wound Repair Regen* 13, 102– 108. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.130113.x>

Fu, X., Toh, W.S., Liu, H., Lu, K., Li, M., Hande, M.P., Cao, T., 2010. Autologous feeder cells from embryoid body outgrowth support the long-term growth of human 224 embryonic stem cells more effectively than those from direct differentiation. *Tissue Eng Part C Methods* 16, 719–733. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2009.0360>

Fujiwara K, Masutani M, Tachibana M & Okada N (2020a) Impact of scFv structure in chimeric antigen receptor on receptor expression efficiency and antigen recognition properties. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 527: 350–357

Fujiwara K, Tsunei A, Kusabuka H, Ogaki E, Tachibana M & Okada N (2020b) Hinge and Transmembrane Domains of Chimeric Antigen Receptor Regulate Receptor Expression and Signaling Threshold. *Cells* 9: 1182

Giordano Attianese GMP, Marin V, Hoyos V, Savoldo B, Pizzitola I, Tettamanti S, Agostoni V, Parma M, Ponzoni M, Bertilaccio MTS, *et al* (2011) In vitro and in vivo model of a novel immunotherapy approach for chronic lymphocytic leukemia by anti-CD23 chimeric antigen receptor. *Blood* 117: 4736–4745

Giuffrida, Lauren, Kevin Sek, Melissa A. Henderson, Junyun Lai, Amanda X. Y. Chen, Deborah Meyran, Kirsten L. Todd, *et al*. 2021. “CRISPR/Cas9 Mediated Deletion of the Adenosine A2A Receptor Enhances CAR T Cell Efficacy.” *Nature Communications* 12 (1): 3236. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23331-5>.

Gonzalez-Valdivieso J, Yang Y, Vedvyas Y, Alcaina Y & Jin MM (2022) Abstract 5577: PSMA targeting CAR T cell immunotherapeutic strategy for prostate cancer. *Cancer Research* 82: 5577–5577

Grandy, R., Tomaz, R.A., Vallier, L., 2019. Modeling Disease with Human Inducible Pluripotent Stem Cells. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 14, 449–468. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043634>

Greenman R, Pizem Y, Haus-Cohen M, Goor A, Horev G, Denkberg G, Sinik K, Elbaz Y, Bronner V, Levin AG, *et al* (2021) Shaping Functional Avidity of CAR T Cells: Affinity, Avidity, and Antigen Density That Regulate Response. *Molecular Cancer Therapeutics* 20: 872–884

Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, Teachey DT, Chew A, Hauck B, Wright JF, *et al* (2013) Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* 368: 1509–1518

Guedan S, Calderon H, Posey AD & Maus MV (2019) Engineering and Design of Chimeric Antigen Receptors. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development* 12: 145–156 201

Guedan S, Chen X, Madar A, Carpenito C, McGettigan SE, Frigault MJ, Lee J, Posey AD, Scholler J, Scholler N, *et al* (2014) ICOS-based chimeric antigen receptors program bipolar TH17/TH1 cells. *Blood* 124: 1070–1080

Guedan S, Posey AD, Shaw C, Wing A, Da T, Patel PR, McGettigan SE, Casado-Medrano V, Kawalekar OU, Uribe-Herranz M, *et al* (2018) Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation. *JCI Insight* 3: e96976

Guenou, H., Nissan, X., Larcher, F., Feteira, J., Lemaitre, G., Saidani, M., Del Rio, M., Barrault, C.C., Bernard, F.-X., Peschanski, M., Baldeschi, C., Waksman, G., 2009. Human embryonic stem-cell derivatives for full reconstruction of the pluristratified epidermis: a preclinical study. *Lancet* 374, 1745–1753. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61496-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61496-3)

Gunter KC. ISCT White Paper—cell therapy medical tourism: time for action. *Cytotherapy*. 2010;12:965–8

Gurdon, J.B., 1962. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol* 10, 622–640

Hammelman, J., Patel, T., Closser, M., Wichterle, H., Gifford, D., 2022. Ranking reprogramming factors for cell differentiation. *Nat Methods* 19, 812–822. <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01522-2>

Han, Y.L., Wang, S., Zhang, X., Li, Yuhui, Huang, G., Qi, H., Pingguan-Murphy, B., Li, Yinghui, Lu, T.J., Xu, F., 2014. Engineering physical microenvironment for stem cell based regenerative medicine. *Drug Discov Today* 19, 763–773. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.01.015>

Hay, D.C., Sutherland, L., Clark, J., Burdon, T., 2004. Oct-4 knockdown induces similar patterns of endoderm and trophoblast differentiation markers in human and mouse embryonic stem cells. *Stem Cells* 22, 225–235. <https://doi.org/10.1634/stemcells.22-2-225>

Ho, Tzu-Chieh, Hye Sung Kim, Yumei Chen, Yamin Li, Mark W. LaMere, Caroline Chen, Hui Wang, *et al*. 2021. “Scaffold-Mediated CRISPR-Cas9 Delivery System for Acute Myeloid Leukemia Therapy.” *Science Advances* 7 (21): eabg3217. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abg3217>.

Hu, Wanghong, Zhenguo Zi, Yanling Jin, Gaoxin Li, Kang Shao, Qiliang Cai, Xiaojing Ma, and Fang Wei. 2019. “CRISPR/Cas9-Mediated PD-1 Disruption Enhances Human

Mesothelin-Targeted CAR T Cell Effector Functions.” *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII* 68 (3): 365–77. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2281-2>.

Itskovitz-Eldor, J., Schuldiner, M., Karsenti, D., Eden, A., Yanuka, O., Amit, M., Soreq, H., Benvenisty, N., 2000. Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies compromising the three embryonic germ layers. *Mol Med* 6, 88–95.

Jaenisch, R., Young, R., 2008. Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. *Cell* 132, 567–582. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.015>

Jarrige, M (2023). Thérapie cellulaire de la peau : Etude des mécanismes moléculaires impliqués dans les procédés de production de peau humaine reconstituée à partir de dérivés de cellules souches pluripotentes (Thèse de doctorat). Université de Paris, France.

Jetani H, Navarro-Bailón A, Maucher M, Frenz S, Verbruggen C, Yeguas A, Vidriales MB, González M, Rial Saborido J, Kraus S, *et al* (2021) Siglec-6 is a novel target for CAR T-cell therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 138: 1830–1842

Johnson, M.H., McConnell, J.M., 2004. Lineage allocation and cell polarity during mouse embryogenesis, in: *Seminars in Cell & Developmental Biology*. Elsevier, pp. 583– 597.

Jorgensen, C., & Khoury, M. (2021). Musculoskeletal Progenitor/Stromal Cell-Derived Mitochondria Modulate Cell Differentiation and Therapeutical Function. *Frontiers in Immunology*, 12, 606781. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606781>

June CH, O’Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S & Milone MC (2018) CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 359: 1361–1365

June, Carl H., Roddy S. O’Connor, Omkar U. Kawalekar, Saba Ghassemi, and Michael C. Milone. 2018. “CAR T Cell Immunotherapy for Human Cancer.” *Science (New York, N.Y.)* 359 (6382): 1361–65. <https://doi.org/10.1126/science.aar6711>

Karagiannis, P., Takahashi, K., Saito, M., Yoshida, Y., Okita, K., Watanabe, A., Inoue, H., Yamashita, J.K., Todani, M., Nakagawa, M., Osawa, M., Yashiro, Y., Yamanaka, S., Osafune, K., 2019. Induced Pluripotent Stem Cells and Their Use in Human Models of Disease and Development. *Physiological Reviews* 99, 79–114. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2017>

Karumbayaram, S., Novitch, B.G., Patterson, M., Umbach, J.A., Richter, L., Lindgren, A., Conway, A.E., Clark, A.T., Goldman, S.A., Plath, K., Wiedau-Pazos, M., Kornblum, H.I.,

Lowry, W.E., 2009. Directed differentiation of human-induced pluripotent stem cells generates active motor neurons. *Stem Cells* 27, 806–811. <https://doi.org/10.1002/stem.31>

Kaufman, M.H., Robertson, E.J., Handyside, A.H., Evans, M.J., 1983. Establishment of pluripotential cell lines from haploid mouse embryos. *Development* 73, 249–261. <https://doi.org/10.1242/dev.73.1.249>

Kim, I., 2013. A brief overview of cell therapy and its product. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 39, 201–202. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2013.39.5.201> Kim, K.L., Song, S.-H., Choi, K.-S., Suh, W., 2013. Cooperation of endothelial and smooth muscle cells derived from human induced pluripotent stem cells enhances neovascularization in dermal wounds. *Tissue Eng Part A* 19, 2478–2485. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2012.0768>

Kobold, S., Guhr, A., Mah, N., Bultjer, N., Seltmann, S., Wulczyn, A.E.M.S., Stacey, G., Jie, H., Liu, W., Löser, P., Kurtz, A., 2020. A Manually Curated Database on Clinical Studies Involving Cell Products Derived from Human Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports* 15, 546–555. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.06.014>

Durand, Stéphanie, and Andrea Cimorelli. 2011. “The inside out of Lentiviral Vectors.” *Viruses* 3 (2): 132–59. <https://doi.org/10.3390/v3020132>

Kolios, G., Moodley, Y., 2013. Introduction to Stem Cells and Regenerative Medicine. *Respiration* 85, 3–10. <https://doi.org/10.1159/000345615>

Kovalovsky D, Yoon JH, Cyr MG, Simon S, Voynova E, Rader C, Wiestner A, Alejo J, Pittaluga S & Gress RE (2021) Siglec-6 is a target for chimeric antigen receptor T-cell treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 35: 2581–2591

Kraehenbuehl, T.P., Langer, R., Ferreira, L.S., 2011. Three-dimensional biomaterials for the study of human pluripotent stem cells. *Nat Methods* 8, 731–736. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1671>

Kühne, Y., & Schaller, P. (2019). Mutations dans le management des organisations de santé : Quelles perspectives ? *Revue Médicale Suisse*, 15(661), 1584-1585. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2019.15.661.1584>

Le Blanc, K., Samuelsson, H., Gustafsson, B., Remberger, M., Sundberg, B., Arvidson, J., Ljungman, P., Lonnie, H., Nava, S., and Ringden, O. (2007). Transplantation of

mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells. *Leukemia* 21, 1733-1738.

Li G & Wong AJ (2008) EGF receptor variant III as a target antigen for tumor immunotherapy. *Expert Review of Vaccines* 7: 977–985

Li, Y., Powell, S., Brunette, E., Lebkowski, J., Mandalam, R., 2005. Expansion of human embryonic stem cells in defined serum-free medium devoid of animal-derived products. *Biotechnol Bioeng* 91, 688–698. <https://doi.org/10.1002/bit.20536>

Lindvall O, Hyun I. Medical innovation versus stem cell tourism. *Science*. 2009;324(5935):1664–5

Liu, G., David, B.T., Trawczynski, M., Fessler, R.G., 2020. Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications. *Stem Cell Rev Rep* 16, 3–32. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09935-x>

Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, *et al* (2019) Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology* 20: 31–42

Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, Ghobadi A, Rapoport AP, McGuirk J, Pagel JM, *et al* (2022) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386: 640–654

Loh, Y.-H., Wu, Q., Chew, J.-L., Vega, V.B., Zhang, W., Chen, X., Bourque, G., George, J., Leong, B., Liu, J., Wong, K.-Y., Sung, K.W., Lee, C.W.H., Zhao, X.-D., Chiu, K.-P., Lipovich, L., Kuznetsov, V.A., Robson, P., Stanton, L.W., Wei, C.-L., Ruan, Y., Lim, B., Ng, H.-H., 2006. The Oct4 and Nanog transcription network regulates pluripotency in mouse embryonic stem cells. *Nat Genet* 38, 431–440. <https://doi.org/10.1038/ng1760>

Love PE & Hayes SM (2010) ITAM-mediated Signaling by the T-Cell Antigen Receptor. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2: a002485–a002485

Maffioletti, S.M., Gerli, M.F.M., Ragazzi, M., Dastidar, S., Benedetti, S., Loperfido, M., VandenDriessche, T., Chuah, M.K., Tedesco, F.S., 2015. Efficient derivation and inducible differentiation of expandable skeletal myogenic cells from human ES and patient-specific iPS cells. *Nat Protoc* 10, 941–958. <https://doi.org/10.1038/nprot.2015.057>

Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, Avigan D, Deol A, Htut M, Lesokhin A, *et al* (2023) Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *JCO* 41: 1265–1274

Martin T, Usmani SZ, Schechter JM, Vogel M, Jackson CC, Deraedt W, Tian H, Yeh T, Banerjee A, Pacaud L, *et al* (2021) Matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Current Medical Research and Opinion* 37: 1779–1788

Mateizel, I., De Temmerman, N., Ullmann, U., Cauffman, G., Sermon, K., Van de Velde, H., De Rycke, M., Degreef, E., Devroey, P., Liebaers, I., Van Steirteghem, A., 2006. Derivation of human embryonic stem cell lines from embryos obtained after IVF and after PGD for monogenic disorders. *Hum Reprod* 21, 503–511.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dei345>

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneris MR, Stefanski HE, Myers GD, *et al* (2018) Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378: 439–448 208

Maude SL, Teachey DT, Rheingold SR, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Barker CS, Callahan C, Frey NV, Nazimuddin F, *et al* (2016) Sustained remissions with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children with relapsed/refractory ALL. *JCO* 34: 3011–3011

Maus MV, Haas AR, Beatty GL, Albelda SM, Levine BL, Liu X, Zhao Y, Kalos M & June CH (2013) T Cells Expressing Chimeric Antigen Receptors Can Cause Anaphylaxis in Humans. *Cancer Immunology Research* 1: 26–31
Maus MV & June CH (2016) Making Better Chimeric Antigen Receptors for Adoptive T-cell Therapy. *Clinical Cancer Research* 22: 1875–1884

McDevitt, T.C., 2013. Scalable culture of human pluripotent stem cells in 3D. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 20852–20853. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320575111>

Miliotou, Androulla N., and Lefkothea C. Papadopoulou. 2018. “CAR T-Cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy.” *Current Pharmaceutical Biotechnology* 19 (1): 5–18.
<https://doi.org/10.2174/1389201019666180418095526>.

Monnier P, Vigouroux R & Tassew N (2013) In Vivo Applications of Single Chain Fv (Variable Domain) (scFv) Fragments. *Antibodies* 2: 193–208

Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, Topalian SL, Kammula US, Restifo NP, *et al* (2006) Cancer Regression in Patients After Transfer of Genetically Engineered Lymphocytes. *Science* 314: 126–129

Muller YD, Nguyen DP, Ferreira LMR, Ho P, Raffin C, Valencia RVB, Congrave-Wilson Z, Roth TL, Eyquem J, Van Gool F, *et al* (2021) The CD28-Transmembrane Domain Mediates Chimeric Antigen Receptor Heterodimerization With CD28. *Front Immunol* 12: 639818

Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, Raje N, Lin Y, Siegel D, Oriol A, *et al* (2021) Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384: 705–716

Myers DR, Zikherman J & Roose JP (2017) Tonic Signals: Why Do Lymphocytes Bother? *Trends in Immunology* 38: 844–857

Navarro, P., Festuccia, N., Colby, D., Gagliardi, A., Mullin, N.P., Zhang, W., KarwackiNeisius, V., Osorno, R., Kelly, D., Robertson, M., Chambers, I., 2012. OCT4/SOX2-independent Nanog autorepression modulates heterogeneous Nanog gene expression in mouse ES cells. *EMBO J* 31, 4547–4562. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.321>

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, *et al* (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 377: 2531–2544

Neelapu, S. S. (2019). Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematological Oncology*, 37(S1), 48-52. <https://doi.org/10.1002/hon.2595>

Neybuch, Y. (2021). *Lean Management et institutions hospitalières : Un mariage idéal ?*

Ng, A.H.M., Khoshakhlagh, P., Rojo Arias, J.E., Pasquini, G., Wang, K., Swiersy, A., Shipman, S.L., Appleton, E., Kiaee, K., Kohman, R.E., Vernet, A., Dysart, M., Leeper, K., Saylor, W., Huang, J.Y., Graveline, A., Taipale, J., Hill, D.E., Vidal, M., Melero-Martin, J.M., Busskamp, V., Church, G.M., 2021. A comprehensive library of human transcription factors

for cell fate engineering. *Nat Biotechnol* 39, 510–519. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0742-6>

Oldham, Robyn A. A., and Jeffrey A. Medin. 2017. “Practical Considerations for Chimeric Antigen Receptor Design and Delivery.” *Expert Opinion on Biological Therapy* 17 (8): 961–78. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1339687>.

Oluwole OO, Jansen JP, Lin VW, Chan K, Keeping S, Navale L & Locke FL (2020) Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 26: 1581–1588

Oppermans N, Kueberuwa G, Hawkins RE & Bridgeman JS (2020) Transgenic T-cell receptor immunotherapy for cancer: building on clinical success. *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy* 8: 251513552093350

Oriol A, Abril L, Torrent A, Ibarra G & Ribera J-M (2021) The role of idecabtagene vicleucel in patients with heavily pretreated refractory multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology* 12: 204062072110196

Orlando EJ, Han X, Tribouley C, Wood PA, Leary RJ, Riester M, Levine JE, Qayed M, Grupp SA, Boyer M, *et al* (2018) Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med* 24: 1504–1506

O’Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrissette JJD, Martinez-Lage M, Brem S, Maloney E, Shen A, *et al* (2017) A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med* 9: eaaa0984

Pan J, Tan Y, Shan L, Deng B, Ling Z, Song W, Feng X & Hu G (2022) Phase I study of donor-derived CD5 CAR T cells in patients with relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia. *JCO* 40: 7028–7028

Pan J, Tan Y, Wang G, Deng B, Ling Z, Song W, Seery S, Zhang Y, Peng S, Xu J, *et al* (2021) Donor-Derived CD7 Chimeric Antigen Receptor T Cells for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: First-in-Human, Phase I Trial. *JCO* 39: 3340–3351

Pascal, P. (2019). *Enjeux de l’industrialisation des thérapies cellulaires*.

Pei K, Xu H, Wang P, Gan W, Hu Z, Su X, Zhang H & He Y (2023) ANTI-CLL1 - based CAR T -cells with 4-1-BB or CD28 / CD27 stimulatory domains in treating childhood refractory/relapsed acute myeloid leukemia. *Cancer Medicine* 12: 9655–9661

Pichereau, D. (2021). *Transformation des cellules humaines, accompagnement juridique et enjeux d'organisation du système de santé* [Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier - Toulouse III]. Thèse en ligne. <http://thesesups.univ-toulouse.fr/5180/1/2021TOU30187.pdf>

Piscopo, Nicole J., Katherine P. Mueller, Amritava Das, Peiman Hematti, William L. Murphy, Sean P. Palecek, Christian M. Capitini, and Krishanu Saha. 2018. “Bioengineering Solutions for Manufacturing Challenges in CAR T Cells.” *Biotechnology Journal* 13 (2). <https://doi.org/10.1002/biot.201700095>

Poirot L, Philip B, Schiffer-Mannioui C, Le Clerre D, Chion-Sotinel I, Derniame S, Potrel P, Bas C, Lemaire L, Galetto R, *et al* (2015) Multiplex Genome-Edited T-cell Manufacturing Platform for “Off-the-Shelf” Adoptive T-cell Immunotherapies. *Cancer Research* 75: 3853–3864

Prapa M, Chiavelli C, Golinelli G, Grisendi G, Bestagno M, Di Tinco R, Dall’Ora M, Neri G, Candini O, Spano C, *et al* (2021) GD2 CAR T cells against human glioblastoma. *npj Precis Onc* 5: 93

Puzzo, D., Gulisano, W., Palmeri, A., Arancio, O., 2015. Rodent models for Alzheimer’s disease drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 10, 703–711. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1041913>

Qasim, Waseem, Hong Zhan, Sujith Samarasinghe, Stuart Adams, Persis Amrolia, Sian Stafford, Katie Butler, *et al*. 2017. “Molecular Remission of Infant B-ALL after Infusion of Universal TALEN Gene-131 Edited CAR T Cells.” *Science Translational Medicine* 9 (374): eaaj2013. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj2013>.

Qiu, T.G., 2019. Transplantation of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells (MA09-hRPE) in macular degeneration. *NPJ Regen Med* 4, 19. <https://doi.org/10.1038/s41536-019-0081-8>

Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, Liedtke M, Rosenblatt J, Maus MV, Turka A, *et al* (2019) Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 380: 1726–1737

Ramos CA, Rouse R, Robertson CS, Reyna A, Narala N, Vyas G, Mehta B, Zhang H, Dakhova O, Carrum G, *et al* (2018) In Vivo Fate and Activity of Second- versus Third-Generation CD19-Specific CAR-T Cells in B Cell Non-Hodgkin's Lymphomas. *Molecular Therapy* 26: 2727–2737

Regenerative Medicine : Disrupting the Status Quo. (s. d.). Alliance for Regenerative Medicine. Consulté 29 mai 2023, à l'adresse <https://alliancerm.org/sector-report/2021-annual-report/>

Reubinoff, B.E., Pera, M.F., Fong, C.Y., Trounson, A., Bongso, A., 2000. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol* 18, 399–404. <https://doi.org/10.1038/74447>

Roberts AW, He S, Bradstock KF, Hertzberg MS, Durrant STS, Ritchie D, Lewis ID, Marlton P, McLachlan AJ, Yeadon TM, *et al* (2008) A Phase 1 and Correlative Biological Study of CSL360 (anti-CD123 mAb) in AML. *Blood* 112: 2956–2956

Roberts AW, He S, Ritchie D, Hertzberg MS, Kerridge I, Durrant ST, Kennedy G, Lewis ID, Marlton P, McLachlan AJ, *et al* (2010) A phase I study of anti-CD123 monoclonal antibody (mAb) CSL360 targeting leukemia stem cells (LSC) in AML. *JCO* 28: e13012–e13012

Roberts ZJ, Better M, Bot A, Roberts MR & Ribas A (2018) Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leukemia & Lymphoma* 59: 1785–1796

Rodda, D.J., Chew, J.-L., Lim, L.-H., Loh, Y.-H., Wang, B., Ng, H.-H., Robson, P., 2005. Transcriptional Regulation of Nanog by OCT4 and SOX2 *. *Journal of Biological Chemistry* 280, 24731–24737. <https://doi.org/10.1074/jbc.M502573200>

Rodrigues, Ana, Paula M., and Ana Coroadinh. 2011. “Production of Retroviral and Lentiviral Gene Therapy Vectors: Challenges in the Manufacturing of Lipid Enveloped Virus.” In *Viral Gene Therapy*, edited by Ke Xu. InTech. <https://doi.org/10.5772/18615>.

Rotiroti, Maria Caterina, Chiara Buracchi, Silvia Arcangeli, Stefania Galimberti, Maria Grazia Valsecchi, Vincenzo Maria Perriello, Tamas Rasko, et al. 2020. “Targeting CD33 in Chemoresistant AML Patient-Derived Xenografts by CAR-CIK Cells Modified with an Improved SB Transposon System.” *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy* 28 (9): 1974–86. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.05.021>.

Roussel X, Daguindau E, Berceanu A, Desbrosses Y, Warda W, Neto da Rocha M, Trad R, Deconinck E, Deschamps M & Ferrand C (2020) Acute Myeloid Leukemia: From Biology to Clinical Practices Through Development and Pre-Clinical Therapeutics. *Front Oncol* 10: 599933

Sadelain M, Brentjens R & Rivière I (2013) The Basic Principles of Chimeric Antigen Receptor Design. *Cancer Discovery* 3: 388–398

Sadelain M, Rivière I & Riddell S (2017) Therapeutic T cell engineering. *Nature* 545: 423–431

Salter, B., Zhou, Y., & Datta, S. (2014). Making Choices : Health Consumers, Regulation and the Global Stem Cell Therapy Market. *BioDrugs*, 28(5), 461-464. <https://doi.org/10.1007/s40259-014-0105-2>

Salter B, Zhou Y, Datta S. The political economy of the global stem cell therapy market. Working paper 39. Global Biopolitics Research Centre, King’s College London (2013)

Schubert, M.-L., Schmitt, M., Wang, L., Ramos, C. A., Jordan, K., Müller-Tidow, C., & Dreger, P. (2021). Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Annals of Oncology*, 32(1), 34-48. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.478>

Schumacher TNM (2002) T-cell-receptor gene therapy. *Nat Rev Immunol* 2: 512–519

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, et al (2019) Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 380: 45–56

Scott, C.T., Magnus, D., 2014. Wrongful Termination: Lessons From the Geron Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med* 3, 1398–1401. <https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0147>

Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, *et al* (2021a) KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet* 398: 491–502

Shah K, Al-Haidari A, Sun J & Kazi JU (2021b) T cell receptor (TCR) signaling in health and disease. *Sig Transduct Target Ther* 6: 412

Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K & Usmani SZ (2020) B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia* 34: 985–1005

Shi, Y., Inoue, H., Wu, J.C., Yamanaka, S., 2017. Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress. *Nat Rev Drug Discov* 16, 115–130.
<https://doi.org/10.1038/nrd.2016.245>

Si-Tayeb, K., Noto, F.K., Nagaoka, M., Li, J., Battle, M.A., Duris, C., North, P.E., Dalton, S., Duncan, S.A., 2010. Highly Efficient Generation of Human Hepatocyte-like Cells from Induced Pluripotent Stem Cells. *Hepatology* 51, 297–305.
<https://doi.org/10.1002/hep.23354>

Smith, A.G., 2001. Embryo-derived stem cells: of mice and men. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17, 435–462. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.17.1.435>

Smith BD, Roboz GJ, Walter RB, Altman JK, Ferguson A, Curcio TJ, Orlowski KF, Garrett L, Busfield SJ, Barnden M, *et al* (2014) First-in Man, Phase 1 Study of CSL362 (Anti-IL3R α / Anti-CD123 Monoclonal Antibody) in Patients with CD123+ Acute Myeloid Leukemia (AML) in CR at High Risk for Early Relapse. *Blood* 124: 120–120

Smith R & Shen R (2023) Complexities in comparing the impact of costimulatory domains on approved CD19 CAR functionality. *J Transl Med* 21: 515

Sternecker, J.L., Reinhardt, P., Schöler, H.R., 2014. Investigating human disease using stem cell models. *Nat Rev Genet* 15, 625–639. <https://doi.org/10.1038/nrg3764>

Stoiber S, Cadilha BL, Benmebarek M-R, Lesch S, Endres S & Kobold S (2019) Limitations in the Design of Chimeric Antigen Receptors for Cancer Therapy. *Cells* 8: 472

Tait J, Wield D, Bruce A, Chataway K. Health biotechnology to 2030. OECD international futures project on the bioeconomy to 2030: designing a policy agenda. Paris: OECD; 2007

Takahashi, K., Yamanaka, S., 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126, 663–676.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>

Tambaro FP, Singh H, Jones E, Rytting M, Mahadeo KM, Thompson P, Daver N, DiNardo C, Kadia T, Garcia-Manero G, *et al* (2021) Autologous CD33-CAR-T cells for treatment of relapsed/refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 35: 3282–3286

Tannenbaum, S.E., Turetsky, T.T., Singer, O., Aizenman, E., Kirshberg, S., Ilouz, N., Gil, Y., Berman-Zaken, Y., Perlman, T.S., Geva, N., Levy, O., Arbell, D., Simon, A., BenMeir, A., Shufaro, Y., Laufer, N., Reubinoff, B.E., 2012. Derivation of xeno-free and GMP-grade human embryonic stem cells--platforms for future clinical applications. *PLoS One* 7, e35325.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035325>

Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., Jones, J.M., 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282, 1145–1147. <https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1145>

Trad R, Warda W, Alcazer V, Neto da Rocha M, Berceanu A, Nicod C, Haderbache R, Roussel X, Desbrosses Y, Daguindau E, *et al* (2022) Chimeric antigen receptor T-cells targeting IL-1RAP: a promising new cellular immunotherapy to treat acute myeloid leukemia. *J Immunother Cancer* 10: e004222

Tumaini, Barbara, Daniel W. Lee, Tasha Lin, Luciano Castiello, David F. Stroncek, Crystal Mackall, Alan Wayne, and Marianna Sabatino. 2013. “Simplified Process for the Production of Anti-CD19-CAR-Engineered T Cells.” *Cytotherapy* 15 (11): 1406–15.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.06.003>.

Van der Stegen SJC, Hamieh M & Sadelain M (2015) The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov* 14: 499–509

Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, *et al* (2020) KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 382: 1331–1342

Wang Q, Wang Y, Lv H, Han Q, Fan H, Guo B, Wang L & Han W (2015) Treatment of CD33-directed Chimeric Antigen Receptor-modified T Cells in One Patient With Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Molecular Therapy* 23: 184–191

Wang, X., et al. (2024). *Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient*. *Cell*, 187(22), 6152-6164.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.022>

Warda W, Da Rocha MN, Trad R, Haderbache R, Salma Y, Bouquet L, Roussel X, Nicod C, Deschamps M & Ferrand C (2021) Overcoming target epitope masking resistance that can occur on low-antigen-expresser AML blasts after IL-1RAP chimeric antigen receptor T cell therapy using the inducible caspase 9 suicide gene safety switch. *Cancer Gene Ther* 28: 1365–1375

Warda W, Larosa F, Neto Da Rocha M, Trad R, Deconinck E, Fajloun Z, Faure C, Caillot D, Moldovan M, Valmary-Degano S, et al (2019) CML Hematopoietic Stem Cells Expressing IL1RAP Can Be Targeted by Chimeric Antigen Receptor–Engineered T Cells. *Cancer Research* 79: 663–675

Wörn A & Plückthun A (2001) Stability engineering of antibody single-chain Fv fragments. *Journal of Molecular Biology* 305: 989–1010

Woods S, McCormack P. Disputing the ethics of research: the challenge from bioethics and patient activism to the interpretation of the Declaration of Helsinki in clinical trials. *Bioethics*. 2013;27(5):243–50

Xie C, Monge B. MC, Mabry-Hrones D, Coffman KL, Hicks S, Redd B, Wood B, Highfill S, Ho M & Greten TF (2023) A phase I study of GPC3 targeted CAR-T cell therapy in advanced GPC3-expressing hepatocellular carcinoma (HCC). *JCO* 41: TPS624–TPS624

Xu, C., Inokuma, M.S., Denham, J., Golds, K., Kundu, P., Gold, J.D., Carpenter, M.K., 2001. Feeder-free growth of undifferentiated human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 19, 971–974. <https://doi.org/10.1038/nbt1001-971>

Yamanaka, S., 2020. Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy—Promise and Challenges. *Cell Stem Cell* 27, 523–531. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.09.014>

Yamanaka, S., Blau, H.M., 2010. Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature* 465, 704–712. <https://doi.org/10.1038/nature09229>

Zaehres, H., Lensch, M.W., Daheron, L., Stewart, S.A., Itskovitz-Eldor, J., Daley, G.Q., 2005. High-efficiency RNA interference in human embryonic stem cells. *Stem Cells* 23, 299–305. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2004-0252>

Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., Rybak, Z., 2019. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* 10, 68. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>

Zhu, Fenlu, Nirav Shah, Huiqing Xu, Dina Schneider, Rimas Orentas, Boro Dropulic, Parameswaran Hari, and Carolyn A. Keever-Taylor. 2018. “Closed-System Manufacturing of CD19 and Dual-Targeted CD20/19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Using the CliniMACS Prodigy Device at an Academic Medical Center.” *Cytotherapy* 20 (3): 394–406. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.09.005>.

Zhu, Haifeng, Yongping You, Zhouming Shen, and Lei Shi. 2020. “EGFRvIII-CAR-T Cells with PD-1 Knockout Have Improved Anti-Glioma Activity.” *Pathology Oncology Research: POR* 26 (4): 2135–41. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00759-1>.

Liste des figures

Figure 1 : Les principales caractéristiques des cellules souches : auto-renouvellement et différenciation en plusieurs types cellulaires (Jarrige, 2023)	18
Figure 2 : Les variétés de cellules souches et leur potentiel de différenciation (Jarrige, 2023).....	19
Figure 3 : La dérivation des cellules souches embryonnaires humaines (Jarrige, 2023).....	21
Figure 4 : Les principales techniques de reprogrammation ainsi que les diverses sources de cellules somatiques utilisées pour produire des hiPSC (Jarrige, 2023)	24
Figure 5 : Système de régulation génique de la pluripotence cellulaire (Jaenisch and Young, 2008) ...	25
Figure 6 : Les voies de signalisation associées aux deux caractéristiques distinctives des CSP : le maintien de la pluripotence et l'auto-renouvellement (Jarrige, 2023)	26
Figure 7 : Production et utilisations des cellules souches pluripotentes humaines (Jarrige, 2023)	31
Figure 8 : Modélisation pathologique à partir de cellules souches pluripotentes (Jarrige, 2023)	33
Figure 9 : Le principe de la thérapie cellulaire à partir de cellules souches pluripotentes (Jarrige, 2023)	34
Figure 10 : Répartition des essais cliniques de thérapie cellulaire à partir de cellules souches pluripotentes selon les sources, organes cibles ou types cellulaires (Jarrige, 2023)	36
Figure 11 : Lymphocytes T génétiquement modifiés : comparaison TCR versus CAR (Fredon, 2023) ...	47
Figure 12 : Schéma comparatif des différents composants d'un TCR et d'un CAR (June et al, 2018) ...	48
Figure 13 : Schéma de la structure d'un anticorps et d'un scFv (Fredon, 2023)	49
Figure 14 : Les deux familles de domaine charnière (Guedan et al, 2019).....	51
Figure 15 : Structure des diverses générations de CAR-T (Chmielewski & Abken, 2015; Tokarew et al, 2019)	53
Figure 16 : Différents mécanismes d'ingénierie des cellules effectrices immunitaires avec le transgène CAR (Oldham et Medin 2017)	56
Figure 17 : Structure d'un lentivirus (Rodrigues, M., and Coroadinh 2011)	57
Figure 18 : Production de lentivirus contenant le transgène CAR (Durand et Cimarelli 2011)	58
Figure 19 : Étapes de production clinique des cellules CAR-T (Maus & June, 2016)	59
Figure 20 : Structure des différents CAR-T ciblant le CD19 (Cappell & Kochenderfer, 2021)	62
Figure 21 : Structure des différents CAR-T ciblant le BCMA (Cappell & Kochenderfer, 2023).....	63
Figure 22 : Différents types de toxicité associés au traitement par cellules CAR-T (Sun et al. 2018)....	70
Figure 23 : La co-expression de gènes suicides dans les cellules CAR-T (Sun et al. 2018).....	71
Figure 24 : Stratégies d'activation ciblée pour lutter contre les toxicités (Sun et al. 2018).....	73
Figure 25 : Stratégies de CAR commutables pour lutter contre les toxicités (Labanieh, Majzner, et Mackall 2018)	75
Figure 26 : Les étapes du développement d'un médicament (Bole-Richard, 2016).....	77
Figure 28 : Un système de production automatisé fermé pour la production de cellules CAR-T de qualité GMP (Miltenyi Biotec)	82
Figure 29 : Relations entre les concepts de pratiques managériales, réglementation et marché des MTI.....	85
Figure 30 : Perceptions positives des participants concernant la réglementation des MTI	97
Figure 31 : Perceptions négatives des participants concernant la réglementation des MTI	98
Figure 32 : Changements possibles dans la réglementation des MTI	99
Figure 33 : Conséquences des changements de réglementation des MTI sur le marché	100
Figure 34 : Avis des participants sur le besoin d'anticipation des changements	101

Figure 35 : Solutions incluant des pratiques managériales proposées par les participants pour anticiper au mieux ces éventuels changements.....	103
Figure 36 : Matrice comparative Lean versus Agile en fonction de la demande et de l'organisation (d'après Purvis et al, 2014)	129

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre d'essais cliniques par organe cible à partir de cellules souches pluripotentes en cours ou passés en 2023 (Jarrige, 2023).....	37
Tableau 2 : Profil des participants de l'échantillon par secteur d'activité	95
Tableau 3 : Synthèse des perspectives d'évolution de la réglementation des MTI	114
Tableau 4 : Synthèse des pratiques managériales adaptées aux évolutions réglementaires des MTI	124

Annexes

Annexe 1 : Guide des entretiens exploratoires

BRISE GLACE & PRESENTATION

Pharmacienne, double diplôme formation management (MSIS)

Dans le cadre de mes études, réalisation de 2 thèses : Thèse PharmD + une thèse professionnelle qui sont liées et portent sur le marché de la thérapie cellulaire et ses innovations (MTI)

POURQUOI LES MTI ?

Stage hospitalier de 5^{ème} année à la Banque de Tissus et Cellules des Hospices Civils de Lyon au Centre des Grands Brûlés

MARCHE MTI

En constante évolution, croissance

Soumis à la réglementation (qui peut changer en fonction des avancées technologiques mais aussi devenir plus souple ou plus stricte)

SUJET THESE

Thèse portant sur l'impact de la réglementation sur le marché de la thérapie cellulaire et ses innovations (MTI) en France

POURQUOI VOUS ?

Présentation de l'interlocuteur

PLUS INFORMATIONS

Entretien exploratoire : enregistrement ok ?

~5'

~5-10'

Question : Selon vous, quels sont les effets positifs/négatifs de la réglementation sur le marché des MTI ?

~10'	CHANGEMENTS POSSIBLES REGLEMENTATION IMPACTS & CONSEQUENCES SUR MARCHÉ
	<ul style="list-style-type: none"> • Et si changement de réglementation ? Vous pensez que ce serait quoi comme changement ? Quelles seraient les conséquences ? • Quotidien/à l'année ? Présent/futur ? Idéal/Ambition ? • Evolution de la réglementation est-ce une nécessité ? Pourquoi ? • Conséquences : Prix / remboursement - Concurrence actuelle ? • Si changement : comment ça se passe ? qui gère ? qui fait quoi ?
~10'	ANTICIPATION
	<ul style="list-style-type: none"> • Est-ce qu'il y a besoin d'anticiper un éventuel changement ? • Qu'avez-vous mis en place ? • Qu'est ce qu'il faudrait faire ?
	APPORTS MANAGERIAUX POUR ANTICIPATION
	<ul style="list-style-type: none"> • Qu'elles seraient les pratiques managériales à mettre en place pour anticiper au mieux ces changements ? Pour améliorer l'efficacité et la performance de l'organisation ? • Quelles sont les compétences et connaissances à avoir pour les managers de demain ? • Que pensez-vous de votre management actuel si demain évolution ?

Annexe 2 : Liste des participants aux entretiens exploratoires

Participant	Typologie	Position	Format	Durée	Date	Transcription
1	Industrie	Sales & Marketing Director Europe / General Manager France - Cell & Gene Therapy Innovative Solutions	Téléphone	40min	05/09/23	Non
2	Industrie	Scientific Director Biotechnology & Bioproduction	Teams	40min	06/09/23	Oui
3	Industrie	Experienced Executive for Innovative challenges	Téléphone	45min	07/09/23	Non
4	Académique	PharmD/PhD Student chez Cell Therapy Center - Institut Paoli Calmettes	Teams	45min	07/09/23	Non
5	Industrie	Global Head of Patient Access Cell and Gene Therapy	Téléphone	45min	08/09/23	Non
6	Académique	Scientist, Biotechnology / Stem cells and Cell therapy lab	Teams	40min	08/09/23	Oui
7	Industrie	Global Segment Marketing Manager, Cell & Gene Therapy	Teams	50min	08/09/23	Oui
8	Académique	Pharmacien Assistant Spécialiste - MTI	Teams	40min	08/09/23	Oui
9	Industrie	Product/Market Manager - Marketing Industry	Teams	30min	11/09/23	Oui
10	Support	Account Manager Genomic Medecine	Teams	35min	11/09/23	Non
11	Industrie	Global Associate Medical Director - Cell and Gene Therapy	Teams	30min	12/09/23	Oui
12	EFS	Pharmacien Responsable et Personne Responsable Thérapie cellulaire	Teams	50min	12/09/23	Non
13	Académique	MD, PhD, Cornea Specialist - Senior Clinician Scientist	Teams	55min	13/09/23	Non
14	Industrie	Scientific Director Pharma Quality Control	Teams	35min	13/09/23	Non
15	Académique	PhD, Responsable de Production MTI-PP Banque de Tissus et Cellules	Téléphone	30min	13/09/23	Non
16	EFS	Responsable national thérapie cellulaire et	Teams	30min	13/09/23	Oui

		medicaments de thérapie innovante				
17	Industrie	Chef de projet Performance Industrielle - Biotechnologie - Thérapie cellulaire et génique	Teams	30min	14/09/23	Non
18	EFS	Responsable du Service Affaires Réglementaires EFS	Téléphone	35min	14/09/23	Non
19	Académique	Pharmacienne Directrice de la Banque de Tissus et Cellules	Teams	40min	15/09/23	Oui
20	Industrie	Market Research Manager - Global Strategic Market Insight	Teams	30min	15/09/23	Oui
21	Industrie	National Marketing Manager - Marketing Industry	Teams	30min	15/09/23	Oui
22	Académique	Ingénieur Responsable Equipements MTI Banque de Tissus et Cellules	Teams	45min	15/09/23	Oui
23	Support	Co-founder startup Anciennement Product Manager et Market Analyst	Téléphone	30min	15/09/23	Non
24	Académique	PharmD PhD specialized in Cell Therapy & Regenerative Medicine	Zoom	25min	18/09/23	Non
25	Industrie	Global Cell and Gene Therapy Business Development Manager	Teams	25min	19/09/23	Oui
26	Industrie	Scientific Affairs Manager - Pharmaceutical - EMEA Industry	Teams	30min	19/09/23	Oui

Annexe 3 : Retranscriptions des entretiens exploratoires

Participant 2 - Scientific Director Biotechnology & Bioproduction [Industrie]

ALLEMAND Cassandre

Selon vous ce serait quoi les effets positifs ainsi que les effets négatifs de la réglementation actuelle sur le marché de la thérapie cellulaire ?

Participant 2

Je dirais que enfin, la thérapie cellulaire, ça passe toujours par des essais cliniques de phase un de phase 2 de les phases pilotables et commerciales.

La réglementation actuelle, on parle de la France, on parle de l'Europe, on parle du monde.

Enfin aussi, vous définissiez ça dans l'étude.

ALLEMAND Cassandre

C'est vrai, ce serait plutôt sur le marché français et européen.

Participant 2

D'accord.

Donc je pense que y a.

C'est assez, enfin c'est.

C'est lourdeur enfin administrative à réglementaire qui va.

Euh quand même impacte la durée, enfin la durée de développement d'un produit.

ALLEMAND Cassandre

D'accord.

Participant 2

Parce qu'il y a des produits. Bon les cartes excellent, ils sont les.

Le premier qui ont été mis sur le marché qui brille à Carta.

Ils ont été commercialisés à peu près 6A un an plus tard en en Europe, puisque les l'autorisation de mise sur le marché, elle est au niveau européenne.

Hein donc, et après chaque État ?

Va négocier le prix.

ALLEMAND Cassandre

D'accord.

Participant 2

Mais c'est pas clair hein ?

ALLEMAND Cassandre

Oui, oui, OK.

Participant 2

Donc on n'avait pas énormément de retard finalement.
Entre les États-Unis et la France pour avoir les autorisations de mise sur le marché.

Ensuite au niveau de l'Europe.
Ce qui prend beaucoup de temps, c'est qu'elle est négociations entre chaque pays pour négocier les prix.

ALLEMAND Cassandre
Donc chaque pays négocié entre eux pour négocier les prix.

Participant 2
Chaque pays négocie avec la société pharmaceutique pour négocier le prix.

ALLEMAND Cassandre
Ah oui, avec la société pharmaceutique, oui, d'accord.

Participant 2
D'accord.
Alors qu'aux États-Unis, il y a, c'est des assurances, mais il y a un prix.
Y a pas ce système là qui peut prendre du temps.

ALLEMAND Cassandre
D'accord.

Participant 2
Et donc vous pouvez prendre l'exemple.
Qui est maintenant très connu, il y a des publications sur le Zintego.
OK, le produit de Blue Bird qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe avant les États-Unis.
Et oui, y a pas eu de d'accord.
Au niveau, ils avaient d'abord l'Allemagne avait pas eu d'accord de prix.
Entre la société et le, le système de remboursement allemand, et donc il y a, il y a jamais été mise sur le il a jamais été rendu accessible aux patients en Allemagne.
Et finalement, la société a décidé de le retirer du marché européen.

ALLEMAND Cassandre
D'accord.

Participant 2
Donc là c'est pas forcément, vous voyez le c'est le réglementaire, il a fonctionné.
Donc ça, ça peut être un un bon exemple dans dans votre thèse c'est y a pas eu de retard finalement ?
Il y a une autorisation au niveau de l'EMA et là c'est plutôt au niveau de la discussion sur le prix donc c'est Zintego et c'est Blue Bird autrefois plein d'art.

ALLEMAND Cassandre
D'accord.

ALLEMAND Cassandre
Zintego, je ne connaissais pas.

Participant 2
Donc c'est pour le l'adresse nocito, la thérapie génique de la drépanocytose.

ALLEMAND Cassandre
D'accord.

Participant 2
Et donc il y a les patients qui sont très remontés puisque le le y avait un traitement curatif qui était approuvé comme médicament en Europe. Et finalement il y a pas eu d'accord et il est pas, il est plus, il sera jamais disponible en Europe.

ALLEMAND Cassandre
D'accord.

Participant 2
D'accord, donc ça prend un problème presque éthique derrière.
Donc ça c'est intéressant à discuter quand même.

ALLEMAND Cassandre
Et aujourd'hui la réglementation sur ce marché, ce serait quoi ces ces points plutôt positifs ?

Participant 2
Bah le point positif d'argumentation c'est toujours pour assurer la la CGT du patient hein. Pourquoi nous pose toutes ces questions ? C'est toujours pour être sûr que y allait assez petit du patient.

ALLEMAND Cassandre
D'accord.
Et les répercussions, quelles peuvent-elles être de manière quotidienne et de manière annuelle ?

Participant 2
Quotidienne et annuelle, je sais pas si c'est parce qu'on a pas des interactions quotidiennes avec les agents en France, d'accord ?
Donc en fait, on doit se conformer au on doit faire des dossiers pour répondre à des soumissions.
Pour répondre aux agences et après il y a des interactions avec des ce qu'on a, c'est pas en France, c'est pas scientifique advice mais y a des des des interactions avec la maintenant il y a une nouvelle.
Un nouveau système en France qui s'appelle le guichet unique de l'innovation.

ALLEMAND Cassandre
Guichet unique de l'innovation.

Participant 2

Oui, au niveau de l'ANSM.

ALLEMAND Cassandra

D'accord.

Participant 2

Donc vous pouvez voir sur Internet l'ANSM a développé un guichet unique pour les petits notamment, pour pouvoir adresser en amont avec une startup.

Tous leurs questions sur leurs produits et comment le faire avancer dans la règle, enfin.

Dans la vie, la soumission et tout ça, donc ça faudrait que vous parliez de ce guichet unique qui a un an, un an et demi de vie, je crois peut-être maintenant 2 ans, ça va vite.

Vous trouverez des informations sur le guichet de l'ANSM.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, je n'avais jamais entendu parler de ça.

Participant 2

Donc ça, ça a été mis en, ça a été mis en place récent. Enfin, on peut dire assez récemment par les simples pour favoriser le développement des MTI en France.

ALLEMAND Cassandra

OK.

Participant 2

Il y a même des statistiques, je crois qu'il y a des en présentation. Combien de dossiers étaient soumis tout ça ? Quoi de l'information intéressante ?

ALLEMAND Cassandra

Et en termes de réglementation sur ce marché, vous pensez qu'il y a quoi ? Qui pourrait évoluer ?

Participant 2

Ben là vous pouvez interroger, peut être vos collègues de biomérieux donc je vous donnerai les noms mais y a des réflexions au niveau des de la stérilité.

Participant 2

Par exemple les tests de stérilité qui sont actuellement à 14 jours. Il y a réflexion pour permettre des tests par PCR pour accélérer les résultats.

Donc ça, mais c'est pas encore réglementairement, c'est pas encore accepté comme test qu'on puisse passer de l'un à l'autre encore.

Donc ça se peut y avoir des avancées dans dans ce dans ce cadre, tout ce qui est organisé, organisé, uniquement modifié les OGM.

Y a une réglementation qui est commune pour la thérapie cellulaire et et pour les céréales, y a peut être à faire évoluer.

La réglementation qui soit spécifique GM pour ans, je crois qu'il y a des choses en cours donc là

faudra faire un petit bémol, faudra bien que vous allez regarder mais.
Il y a une évolution en cours mais bon à voir.

ALLEMAND Cassandra

D'accord.

Donc là réglementation des OGM, il y a une partie qui est commune entre les céréales et la thérapie cellulaire ?

Participant 2

Ouais, en fait c'est des OGM hein tout ça. Donc c'est.

ALLEMAND Cassandra

Oui, oui, dans l'autre, entre ce qu'on mange et ce qu'on fabriqué pour la santé.

Participant 2

Donc là faut bien que vous allez voir parce que je veux pas dire de bêtises mais faut vous allez un petit un peu regarder la biblio là-dessus, mais en tous les cas, c'est en train de peut-être d'évoluer, mais c'était un problème.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et vous savez si y a également d'autres évolutions qui sont en cours ou qui pourraient se produire ?

Participant 2

Alors il y a eu les évolutions là qui s'appellent.

Je recherche sur les essais cliniques eux-mêmes.

Maintenant, il y a des une soumission européenne des essais cliniques.

C'est une évolution récente donc c'est pas c'est pas à venir.

Moi je suis pas réglementaire hein, donc je suis pas.

ALLEMAND Cassandra

Oui, oui.

Participant 2

Alors voilà, le portail, c'est Ice.

C'était hier S Clinical trial information système deviendra l'unique.

Ça vous trouvez au niveau de la SN hein ?

ALLEMAND Cassandra

D'accord.

Participant 2

Ça a été lancé par la janvier 2022 par l'Agence européenne du médicament.

Durant l'unique point d'entrée pour les nouvelles demandes d'autorisation d'essais cliniques pour

l'ensemble des 27 pays. Donc ça c'est une avancée d'harmonisation, hein ? Depuis le 23 20, 31 janvier

2023. Donc là vous allez là, vous avez l'information au niveau de, il y a plein de choses sur le le site de l'ANSM.

Donc on peut dire qu'il y a des avancées réglementaires, il y a toujours des avancées, les faire garder au GM, ce que j'ai dit là.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et est-ce que vous pensez qu'il y a besoin par exemple d'anticiper ? C'est nouvelles avancées réglementaires ?

Participant 2

Ah Ben oui, normalement on essaie de toujours essayer d'anticiper pour pouvoir être au plus. Quand on fait un développement, faut être au courant de ce qui pourrait arriver.

ALLEMAND Cassandra

Et dans ce cas, qu'est ce qu'on pourrait mettre en place pour anticiper au maximum ces avancées réglementaires ?

Participant 2

Bah déjà une bonne connaissance de ce qui arrive donc par exemple quand il y a des kayden sous qui sont en commentaire.

C'est à dire que Ben bien les analyser et faire remonter des commentaires.

Ouais et déjà il faut presque les appliquer puisqu'elles vont être presque applicables dans les années à venir.

ALLEMAND Cassandra

D'accord.

Et ce qui aurait besoin également de de faire autre chose pour pouvoir anticiper ces avancées réglementaires ?

Participant 2

Ben de de participer à des comités, enfin à l'ANSM je suis y a des comités d'experts ou à l'EMA.

Participer à des comités d'experts pour être bien au fait de ce qui évolue.

Et puis aussi regarder les autres pays, parce que quand ça a bien des États-Unis, souvent y a un petit décalage, mais ça peut venir aussi en Europe ou vice et versa.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et c'est particulièrement les US qu'il faudrait regarder en priorité.

Participant 2

Oui, je suis.

Regarder le Japon, tout ça, mais bon, c'est quand même pas.

On parle beaucoup de M à et des US hein, on parle réglementaire sur.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et généralement la durée pour ces avancées réglementaires, elle est d'un délai de combien de temps ?

Participant 2

Souvent les, les, les nouveaux textes, ça prend plusieurs années quand même, hein ?

ALLEMAND Cassandra

Et est-ce que un changement de réglementation par exemple ? Bah là ce que vous m'avez dit qu'il est en cours sur la stérilité ou encore sur les OGM, est ce que ça pourrait avoir un impact sur le prix ou bien sur la concurrence ?

Participant 2

La stérilité.

C'est pas vraiment le prix-là c'est plutôt l'accès et la durée de par exemple à l'idée dirait le pardon. Durée de libération d'un produit, donc l'accès plus rapide de la thérapie aux patients.

Je sais pas si ça en rôle dans le prix, pas tellement.

Un peu parce que ça immobilisé peut-être plus, je le produis, donc on peut imaginer un peu ce traduction du prix.

Les OGM, je pense que là c'est plus de l'administratif, c'est c'est c'est du documentaire.

Ça n'aura pas d'impact sur le prix.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et est-ce que ça pourrait avoir un impact sur d'autres choses dans le dans le marché général de la thérapie cellulaire ?

Participant 2

Bah c'est la lourdeur de la composition des dossiers.

Donc peut-être accélérer une soumission.

Imaginez, c'est comme ça.

ALLEMAND Cassandra

Mais d'un point de vue, par exemple managérial à l'échelle de l'entreprise, quelles sont les pratiques managériales qu'on pourrait mettre en place pour essayer d'anticiper au mieux tous ces changements ?

Participant 2

Mais c'est de la veille scientifique.

Ça la veille, documentaire.

Alors là, je vais prendre l'exemple de l'oxyde de titane, mais c'est pas dans les MTI, mais ça pourrait imaginer l'oxyde de titane y a dans l'alimentation, il y a une réglementation qui est en train de bouger sur l'oxyde de titane, qui est un opacifiant pour les comprimés et donc le M à. De fait une étude pour voir l'impact au niveau des comprimés et potentiellement à terme une interdiction du l'oxyde de titane. Donc c'est la veille scientifique. Et aussi voir ce que l'EMA à quelles sont les études que l'EMA demandé et travailler en symbiose entre guillemets avec l'EMM à pour voir un petit peu dans vers où ils vont, mais je sais pas, c'est managérial, je pense pas que ce soit la vraiment la bonne.

Participant 2

La bonne question.

Je te management, c'est management d'équipe, c'est pas. Enfin c'est pas que je veux pas changer.

ALLEMAND Cassandra

Alors là alors management, c'est pas forcément là dans le management d'équipe. Ce que j'entends par pratique managériale, en fait, ce serait c'est de la gestion, mais ça peut être des outils de gestion, pas forcément au sein de l'équipe, mais c'est des choses à mettre en place pour que tout se passe au mieux si l'on peut dire.

Participant 2

Ouais, c'est la veille réglementaire, hein, dans un dans un grand groupe, il y a une veille réglementaire de voir ce qui va bouger.

Et de faire un en fonction de ce qui peut bouger, mettre en place des des être proactifs sur ce qui pourrait bouger et pour faire des études en amont.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et vous pensez qu'il y a d'autres choses que cette veille scientifique qui pourrait être mis en place.

Participant 2

Enfin je je dirais veille réglementaire. Là, qu'est-ce que scientifique ?

Bah c'est la principale.

Après, c'est être dans des groupes de travail, dans des dans des groupes de travail qui vont en contact avec l'ANSM pour pouvoir discuter.

En France, il y a 10 semaines, y a non y a France Biotech qui a un groupe de travail.

Sur les MTI et qui rencontrent régulièrement l'ANSM.

Il y a les comptes rendus de ces réunions sur le site de l'a NSM.

ALLEMAND Cassandra

Et et par contre là concernant le management d'équipe, si demain y a une évolution, qu'est-ce que vous pensez du management actuel ? Est ce qu'il faudrait par exemple, le changer et l'adapter ou autre chose ?

Participant 2

L'idée, c'est d'avoir une équipe qui fait de la veille réglementaire et qu'il voit quelque chose qui arrive, elle va quand mettre en place une Task force pour travailler sur tel et tel sujet et proposer en interne ?

De travailler sur le sujet qui a un impact sur le produit qu'on entend développer.

Mais ça, c'est au cas par cas.

ALLEMAND Cassandra

Et par exemple, si demain il y a un grand changement qui se produit, je sais pas brutal et inattendu de réglementation que ça perturbé le marché est ce que vous pensez que vous pouvez faire face à cette évolution de la réglementation et pourquoi ?

Participant 2

Alors je dirais-je dirais, c'est que c'est une chanson de réglementation. C'est rarement brutal.

C'est à dire que il y a des informations, par exemple, y a mises de la guidance en commentaire, il y a une information donc ça sort pas de sous le chapeau normal.

ALLEMAND Cassandre

Ah oui donc du coup y aurait pas forcément de problème suite à ça ?

Participant 2

Je suis donc je pense pas que ça soit alors après si il peut y avoir un s'il y a une catastrophe comme le COVID bon un seul coup on peut demander de tester d'un seul coup tout le.

La sérologie COVID, alors qu'avant on le faisait pas. Bon, voilà des choses comme ça, mais.

ALLEMAND Cassandre

Ah oui, c'est juste en situation de crise quoi, d'accord.

Et est-ce que vous pensez que par exemple, dans votre structure soit actuelle ou soit dans une structure passée si demain y a une évolution, est ce que il manque quelque chose ? Ça peut être dans la structure ou de manière générale.

Participant 2

Non, je sais pas, je pense que les grosses structures sont plus préparées que des start-up.

Parce qu'ils ont les moyens d'avoir des équipes justement qui font ce travail là.

Participant 6 - Scientist, Biotechnology / Stem cells and Cell therapy lab [Académique]

ALLEMAND Cassandre

Pour vous, du coup, ce serait quoi les effets positifs et négatifs de la réglementation actuelle sur le marché de la thérapie cellulaire et des MTI ?

Participant 6

Alors ça dépend si on parle que thérapie cellulaire où thérapie génique.

Dans les 2 cas, on va dire, parce que la thérapie cellulaire, elle peut s'envisager aussi avec des cellules qui sont génétiquement modifiées pour apporter soit un effet thérapeutique, soit corriger certains certaines anomalies.

Dans les 2 cas-là réglementation pour tout ce qui est modification, elle est ultra stricte, c'est très complexe de modifier de.

De développer déjà les. Par exemple, les vecteurs, c'est les développer en MP, ça va être très compliqué mais après de qualifier les cellules une fois qu'on les a modifiées comme GMP compatible, c'est juste un enfer quoi. Donc ça déjà c'est un premier frein et peut-être simplifier cette cette réglementation après.

Je suis partagé parce que d'un côté, la réglementation elle est là, c'est pas non plus pour nous embêter, c'est surtout pour éviter toute dérive et et problèmes.

Mais juste pour donner une idée-là mon collègue va faire c'est Trophy patch, il va les faire en salle blanche en grade je crois à ou B.

Donc c'est ultra strict.

On va devoir tout faire sur des normes GMPL ultra drastique.

ALLEMAND Cassandre

Oui, c'est vrai.

Participant 6

Et quand ce patch va être appliqué, il va être appliqué sur une plaie sale dans un environnement classique hein, donc ça va être GMP jusqu'au moment où on ouvre la boîte pour coller le pansement où là il c'est retour on va dire à la vie normale sur une plaie sale et donc y a des fois je me pose la question, c'est ultra stricte et quand on voit l'application c'est en local, c'est pas quelque chose qui est qui vise à être greffé, c'est juste mis comme un pansement quoi.
Donc voilà, je pense pas que les ailes soient là pour nous freiner, elles le font de manière involontaire

ALLEMAND Cassandre

Et ce que ça a d'autres effets négatifs ou d'autres effets positifs ?

Participant 6

Ben par exemple, oui, ça va nous.

On peut voir positif ou négatif, c'est à dire que ça va nous obliger à simplifier les protocoles.

Pour enlever toutes les étapes qu'on inutiles on va dire.

Et d'un autre, donc ça nous pousse à l'innovation quand même parce que on doit réduire par exemple pour tout ce qui va être dopaminergique on on a arrêté le 2, on est passé en 3D. En transfert, on fait des cultures en sphère donc ça nous a obligé à développer des des nouvelles techniques.

Et d'un autre, par exemple, des fois c'est très compliqué de trouver en utilisant certains composés et Ben de trouver la version GMP compatible du composé. Quoi ?

Qui n'est pas forcément disponible quoi. Donc ça c'est c'est assez compliqué quoi.

ALLEMAND Cassandre

Et si demain, par exemple, il devait y avoir un changement dans la réglementation, ça, qu'est-ce que ça pourrait être ?

Participant 6

Ah, qu'est-ce que ça pourrait être ?

ALLEMAND Cassandre

Où qu'est-ce que ça serait l'idéal d'être ?

Participant 6

Pour moi, l'idéal alors ça serait que par exemple les tout ce qui est valide, que ce soit les fournisseurs qui valident leur composé, leur plat, que tout soit soit validé par les, les fournisseurs et une fois que c'est validé, qu'on soit pas obligé de faire des tonnes de paperasse, des dossiers.

Pour valider chaque lot, chaque que ce soit peut être un peu plus on va dire imbriqué et que chacun met sa sa petite Pierre et une fois.

Qu'un qui a validé on est pas obligé de refaire tout le process pour tout le monde quoi.

ALLEMAND Cassandre

D'accord, et ça donc si on enlève tout cet aspect paperasse au final, ce serait quoi les conséquences sur le marché ?

Participant 6

Les conséquences sur le marché, elles sont, elles seront pas directes, mais ça simplifiera peut-être la mise en place des essais cliniques d'un point de vue paperasse et puis.
Plus il y aura des essais cliniques, plus aussi les gens vont faire confiance à la thérapie cellulaire parce que pour l'instant, c'est encore quelque chose qui fait peur pour des problèmes de tumeurs de cellules infectées de de choses comme ça quoi.
Donc dès qu'il y en aura eu quelques-uns de réussite, dès qu'il y aura des produits mis sur le marché, il va y avoir une confiance qui va s'installer et ça sera tout de suite plus facile quoi.
Donc, en multipliant les essais cliniques, je pense que ça va ouvrir un peu d'autres portes aussi.
Après, c'est que des des spéculations, on n'en sait rien hein ? Parce que peut être que un essai clinique aussi raté peut fermer la porte à à d'autres.

ALLEMAND Cassandre

Oui, et ce qui pourrait y avoir d'autres conséquences.

Participant 6

D'autres conséquences ?

Je ouais, j'ai du mal à imaginer parce que pour l'instant ma connaissance il y a pas vraiment de produit sur le marché en thérapie cellulaire.

Il va y avoir, il y a des essais cliniques

Mais y a pas grand chose.

On va peut-être, alors je sais pas si vous êtes peut être plus informés sur ça hein ? Parce que je je te dis pas trop le marché mais si y a des y a déjà des y a déjà des choses qui sont disponibles sur le marché.

ALLEMAND Cassandre

Alors en tout cas sur le marché, je sais que pour les pour les cartes c'est en tout cas c'est pas en France. C'est vrai que en France c'est souvent décalé ce qui est disponible en priorité c'est plus les US.

Et bah là par exemple, si on prend l'exemple dans ce que je faisais à l'hôpital donc c'était je sais pas si ça vous parle, c'était des MTIPP pour tout ce qui est préparation ponctuelle donc en fait c'est tout ce qui doit être bien préparé directement par l'hôpital et c'est soumis. Donc y a des réglementations strictes.

Participant 6

OK.

ALLEMAND Cassandre

Et aujourd'hui, ça, c'est sous le contrôle de l'hôpital ou même de certains centres seulement, mais je sais pas si mais c'est un exemple hein. Mais comme un autre. Mais si demain je sais pas, il y a un changement de réglementation et que finalement le monopole il est plus lié aux hôpitaux.

Et qu'en fait toute industrie, bah peut produire ça, ça peut avoir de lourdes conséquences ou également ça se trouve où ça peut être fait uniquement par des hôpitaux, mais peut-être dans toute l'Europe ou de manière internationale et pas juste sur le marché français. Il est pareil, ça peut aussi avoir des des conséquences.

Participant 6

Oui, c'est sûr. Ouais, après.

Je suis pas, je suis enfin en tout cas pour tout ce qui est thérapie cellulaire, ça se fait en salle blanche.

Je suis pas sûr que chaque hôpital puisse produire son propre.

En tout cas j'ai j'ai pas l'impression que ça soit la démarche de mes collègues quand ils veulent

produire, ils veulent plutôt avoir un centre de production et être capable de congeler ou de préparer le produit pour qu'il puisse être envoyé aux hôpitaux. Quoi.

Plutôt que l'inverse de faire produire dans chaque centre quoi donc ?

Je sais pas si ça répond à la question, mais je sais pas si l'avenir c'est cette produire dans un centre ou de.

Entre guillemets, de donner une licence d'exploitation aux hôpitaux, quoi ?

ALLEMAND Cassandre

D'accord.

Et est-ce qu'il y aurait besoin, par exemple, d'anticiper un éventuel changement à venir ?

Participant 6

Non je pense pas. Honnêtement je ne vois pas trop évoluer.

Le du moins, pas dans le bon sens, la réglementation quoi.

ALLEMAND Cassandre

Ah, ça évoluerait pas dans le bon sens.

Participant 6

Ben par exemple, je sais que nous en Suisse, on est sur la sellette pour tout ce qui va être expérimentation animale quoi, ça devient de plus en plus dur d'avoir des autorisations donc.

Tout est lié parce que si on fait pas de preuve de concept chez l'animal, c'est dur de passer en essai clinique donc.

Je pense que ça devient compliqué, ouais.

ALLEMAND Cassandre

Ah donc les essais chez les animaux sont de plus en plus difficiles à faire. C'est de plus en plus réduit.

Participant 6

Ah nous, c'est réduit. Oui, c'est clairement la politique, c'est de réduire et.

Euh. Surtout pour tout ce qui va être dégradé. Sévère, dégradé. 3, ça devient compliqué d'obtenir des autorisations. On doit faire des dossiers pour prouver qu'on a pas d'autre alternative.

ALLEMAND Cassandre

D'accord.

Participant 6

Donc nous, de notre côté, et sachant que la Suisse on peut pas par exemple faire un partenariat avec la France ?

Pour faire les animaux en France, c'est à dire qu'on est soumis même si on fait les expériences en France à la réglementation Suisse quoi.

ALLEMAND Cassandre

D'accord.

Participant 6

Donc forcément ça limite donc oui.

C'est ça devient compliqué, après c'est pas impossible, c'est à dire que c'est le dossier est bien monté, qu'on a pas d'autre alternative, ils vont pas nous dire non mais il y a régulièrement des votations en Suisse pour interdire l'expérimentation animale. Quoi ?

ALLEMAND Cassandre

Mais du coup, qu'est-ce qu'il faudrait faire pour au sujet de cette expérimentation animale pour pouvoir aider à faire plus d'essais clinique ?

Participant 6

Pour eux, ce qui eux, ce qu'ils veulent, c'est qu'on passe sur.

In vitro qu'on trouve, on a beaucoup de propositions de grandes pour faire des du remplacement, c'est à dire enlever le.

Tout ce qui est expérimentation animale, donc développer des modèles in vitro.

Donc ça c'est très à la mode en Suisse après.

Enfin, faut être réaliste.

Sans passer par l'animal, c'est quand même enfin.

Une boîte, une vitro, ça reste une boîte in vitro, y a pas tout le système complexe pour tester des drogues, on voit bien en tête des drogues, on fait des screens. Et puis déjà juste quand on passe chez la souris, les 3/4 des composés ne marchent plus parce qu'une boîte, c'est pas un être vivant quoi.

ALLEMAND Cassandre

Ah ouais, en plus après il peut y avoir des risques derrière sur bah la sécurité si on fait des tests sur du invitro en fait il y a certains facteurs qu'on a pas pris en compte et en fait on peut s'apercevoir chez l'homme ou bien que ça ça peut avoir d'autres conséquences.

Participant 6

Oui, ça c'est sûr. Après même en passant chez la souris.

Pour l'avoir fait.

La souris, ça reste une souris quoi. J'ai, j'ai des souris, c'est des notes qu'elles sont sans système immunitaire.

Elle devrait mourir au premier contact du virus d'un d'un virus. Je les opère, je leur fais des grèves dans le cerveau à l'air libre, elles sont jamais malades.

ALLEMAND Cassandre

Ah.

Participant 6

Donc voilà, il faut bien remettre dans le contexte qu'une souris reste une souris quoi.

Elles sont beaucoup plus résistantes, beaucoup plus tolérantes. Après, c'est pareil, moi je fais des greffes de neurones dans le cerveau. Moi je me contente de regarder si la souris elle mange et elle boit. Peut-être qu'à l'échelle d'une souris, elle est devenue complètement maboule. La souris quoi. Mais ça je le sais pas quoi.

Et que des des choses nous, on se contente qu'elles mangent et qu'elles soient à peu près bien, mais en

termes d'interaction, il se peut que y.
On est complètement perturbé et ça, c'est des choses qu'on sait pas quoi.

ALLEMAND Cassandre

Et ce serait nécessaire ou pas que la réglementation, elle évolue ?

Participant 6

Oui, pour en tout cas pour l'expérimentation animale. Pour moi, ils font fausse route parce que les règles sont tellement strictes. Par exemple, moi j'ai j'avais demandé une pilote pour pouvoir m'entraîner à la chirurgie.

Et Ben ça m'a été refusé.

C'est à dire que je devais m'inventer chirurgienne greffer, je devais savoir greffer quoi ?

J'avais pas d'animaux destinés à à m'entraîner quoi donc qu'est ce qui se passe ? Ben les gens font sous-marin quoi se cachent et font leur truc de leur côté quoi.

ALLEMAND Cassandre

Ah oui, une chose que du coup la pratique elle est peut être pas fait comme il faudrait exactement vu que. Bah on n'a pas l'expertise.

Participant 6

C'est ça ? Bah après si les gens font quand même comme il faut mais du coup on est obligé de faire ça entre guillemets en cachette quoi de récupérer des animaux qui vont être thanasis et de s'entraîner à faire la chirurgie dessus quoi. Mais on n'est pas dans les règles.

Et en a de plus en plus, y en a de plus en plus le matin à 07h00 du matin. Ce qu'ils font les expériences à 07h00 du matin, c'est parce que ils sont-ils sont un peu limite.

ALLEMAND Cassandre

D'accord.

Participant 6

Ça veut pas dire qu'ils font mal, mais ça veut dire qu'on aura des fois pas laissé le choix pour.

Pouvoir s'entraîner quoi.

Donc oui là réglementation après c'est un tout, c'est à dire que ça englobe l'expérimentation animale, la réglementation.

De ce qui est production de comment c'est classe.

Ça devient très vite et on va dire qu'il y a plusieurs catégories, y a la thérapie cellulaire, on va dire très basique avec des cellules adipeuses. Y a les cellules qui vont être différenciées et puis y a les cellules qui vont être modifiées génétiquement. Et là c'est la dernière catégorie, c'est.

Avec la réglementation actuelle, c'est pas possible.

ALLEMAND Cassandre

D'accord.

Mais bon, même tout ce qui est Ben donc les cellules modifiées génétiquement, c'est notamment les CAR-T cells, c'est bien ça ?

Participant 6

Cart-t cell ouais si c'est modifié, ouais on peut-on peut les classer dans la catégorie des modifier.

Disons qu'elles sont modifiées, mais elles sont pas.
En plus différencier en quelque chose d'autre quoi.

ALLEMAND Cassandra
Oui, oui.

Participant 6

Elles ont juste reçu une modification entre guillemets un, mais oui, par exemple, les artificielle.
Ils, ce qui va vraiment changer les quartiles c'est si on peut passer.
En allogénique.
Là, ça va changer la donne.

ALLEMAND Cassandra
Ça changerait quoi ?

Participant 6

Et Ben ça changerait que on serait plus obligé de de de de prélever chaque patient, de modifier si on peut avoir un batch de cellules et traiter sans patient.
Ça sera beaucoup plus simple parce qu'on n'aura pas à chaque fois à qualifier tout, à refaire tout le process.
Et ça, c'est pareil.
Pour tout ce qui va être, y a aussi des projets de de thérapie génique qui visent à modifier les cartes d'icelles.
In vivo chez le patient quoi.
Donc ça affranchir de cette étape, on prélève, on les met en culture, on les modifie, ça serait de les l'idée, ça serait de les modifier directement chez le patient quoi. Donc ça y a des projets. J'ai des collègues qui travaillent là-dessus, on est très loin, c'est pas pour demain. Mais voilà, c'est d'autres possibilités quoi.

ALLEMAND Cassandra

Mais même ça, tout ça c'est vrai que bah c'est bien tous ces projets, mais d'un point de vue pris sur le marché, c'est peut être un petit peu complexe et également avec les systèmes de remboursement parce que c'est des grosses sommes, c'est bien ça ?

Participant 6

Alors là, ça serait moins compliqué parce que y aurait pas toutes ces étapes de de culture en salle blanche donc idéal normalement c'est censé faire baisser le prix. Mais oui pour l'instant les prix sont pas acceptables.
Disons que le problème de la thérapie cellulaire, c'est qu'on va vers une médecine pour les riches et une médecine pour les pauvres, ça sera pas pour tout le monde.
À moins qu'on puisse faire en allogénique et utiliser une banque pour soigner 1000 patients.
Mais je pense que le ça passera par là pour que ça soit accessible au plus grand nombre. Il faut qu'il y ait déjà malheureusement quelques riches qui mettent de l'argent dedans.
Qu'on fasse la preuve de concept et après qu'on puisse étendre.
En faisant progresser la science à tout le monde, quoi.

ALLEMAND Cassandre
Ouais, d'accord.

Participant 6

Après, il commence à y avoir aussi quelques banques de cellules souches de tissus de. Voilà de de choses qui sont accessibles.
Donc ça aussi, c'est en train d'évoluer.

ALLEMAND Cassandre
Ça évolue dans quel sens ?

Participant 6

Ben ça évolue par exemple, à Grenoble, il y a l' EFS qui est devient spécialisé pour collecter et amplifier des cellules adipeuses en grade MP.

ALLEMAND Cassandre
D'accord.

Participant 6

Donc le problème c'est que là on est dans une phase où eux ils devraient passer on va dire à grande échelle, mais en face, nous on est pas encore prêt quoi.
Donc en fait c'est pour l'instant il faut qu'il faut qu'il y ait des essais qui passent et des produits qui sont mis sur le marché.
Et ça va entraîner un peu tout le monde je pense.

ALLEMAND Cassandre
Mais pourquoi pas encore prêt ? Il qu'est-ce qui manquerait pour être prêt ?

Participant 6

Eh Ben par exemple, là, mon collègue, il va faire un essai clinique, c'est 15 patients donc on a pas besoin d'un bioréacteur pour faire 15 patients quoi.
Mais à la fois pour le F, ça va prendre du temps de passer de de Cell Stack.
De boîte de pétri classique à des bioréacteurs.
Mais pour l'instant, eux, pour eux, c'est délicat de passer un bureau acteur tant qu'ils ont pas de clients en face.
C'est un peu toute la thérapie cellulaire qui est prête, mais qui attend un peu le premier essai avec succès quoi, le premier produit ?

ALLEMAND Cassandre
Oui.

Donc ce qui manque en fait, c'est ça repose sur un nombre d'essais et donc des des patients quoi.

Enfin pas des patients, mais différents clients, les clients, c'est qui ? Ça peut également être des entreprises ?

Participant 6

Ça peut être des entreprises, ouais, ça peut être des entreprises.

Et puis c'est pas des patients, c'est surtout le succès. Une fois qu'il aura la première thérapie cellulaire qui marche, qui a montré ses preuves, qui soignent des gens.

La confiance, elle va s'installer donc.

C'est et les cartes, elles sont un bon exemple hein ? Ils sont en train de se multiplier tous les projets de CART Cell.

ALLEMAND Cassandre

Oui OK, mais par exemple pour pouvoir anticiper quand même au mieux ces changements, faudrait mettre quoi comme pratique managériale en place ?

Participant 6

Ce peut être, discuter un peu plus avec tous ceux qui sont en train de faire ses affaires réglementaires qui sont loin de en fait, j'ai l'impression que ça a été des.

Pour faire les tout ce qui est réglé, réglementation de la thérapie cellulaire. On est parti de la Pharma qui fait des médicaments et on a dériver ça pour la thérapie cellulaire. Sauf que nous on travaille avec du vivant quoi.

Donc forcément on a plus de variations, on a plus.

Donc peut-être penser les règles en fonction du vivant et pas en fonction de de la Pharma quoi.

On fait pas de la chimie quoi. Donc forcément les variations elles sont plus grande.

Donc prendre en compte la complexité, quoi ?

ALLEMAND Cassandre

Ouais.

Et et ce qui aurait besoin d'autres apports managériaux que d'améliorer la discussion.

Participant 6

Je comprends pas trop.

Qu'est ce que vous entendez par apports managériaux ?

ALLEMAND Cassandre

Ça peut être, ça peut être à la fois sur le management au sein d'une équipe, mais ça peut également être pour améliorer la gestion. Donc par exemple au sein d'une équipe ou au sein de l'entreprise via certains outils par exemple.

Participant 6

Nous, à notre échelle, on est des petites équipes, donc non, on échange régulièrement sur.

Sur nos projets, sur comment on les développe, sur les améliorations à faire ça, on fait régulièrement des discussions, donc nous, à notre échelle, on est des petites équipes, hein, donc nous on nous, ça serait pas y a pas grand chose à mettre en place pour l'instant quoi.

ALLEMAND Cassandre

Et si demain votre équipe par exemple, elle s'agrandit ?

Pour améliorer cette communication en interne, ce que vous pouvez mettre en place.

Participant 6

Je pense que le CE qui sera à mettre en place, c'est un échange assez assez fin entre les opérationnels qui sont en salle blanche et qui eux réalisent les opérations de qui réalisent les protocoles et ceux qui les développent, parce que suivant, on va dire le Background, j'ai des collègues qui sont des pures biologistes.

Les règles GMP, ça leur passe par-dessus la tête, donc dans le développement du protocole ils vont pas se soucier que faire une centri décrocher des cellules ça va être compliqué quoi.

Donc plus avoir un échange là-dessus entre les personnes qui développent et les personnes qui produisent quoi ?

ALLEMAND Cassandre

D'accord.

Participant 6

Et ça, je pense que ça sera la clé pour réussir des protocoles assez simple.

Parce que nous imaginer des choses complexes en labo, on est les experts.

Moi je suis dans un labo, on fait des constructions virales, mais c'est digne de la science-fiction, hein, des choses inductif, cibles de couleurs qui s'éteignent, qui s'allume, oui.

Mais en expert là-dedans, donc oui et sauf que on discute souvent de de stratégie.

Et par exemple, quand on met tout plein de de rapporteurs fluorescents.

Bah c'est pas compatible avec la clinique.

Donc voilà, il y a plein de nous, on imagine des stratégies, des fois un peu farfelues qui qui sont pas compatibles avec la clinique, donc on essaie régulièrement de d'avoir des discussions pour faire des preuves de concept. C'est validé mais il faut avoir un plan B pour préparer en clinique.

Donc c'est c'est parfait ça qui manque entre on va dire, la recherche académique et puis la recherche clinique, quoi.

ALLEMAND Cassandre

Ouais, et pour cet échange, cet échange plus précis que vous le disiez, entre les opérationnels et ceux qui développent.

Et qu'est-ce que ça pourrait être pour enfin, qu'est-ce qui pourrait être en place pour améliorer cet échange ?

Participant 6

Moi je pense que il faudrait que les gens qui développent soient aussi et une formation de salle blanche à y voir ce que c'est fasse une production, pas qu'il devienne opérateurs mais qui voient ce que c'est une production et les contraintes de la salle blanche.

Et je pense que ça, c'est un élément clé parce que c'est voir chaque étape qu'on rajoute dans un protocole le temps que ça prend à valider le nombre de contrôle que ça implique.

Et ça, je pense que oui, avoir une formation.

Dans les, dans les, dans l'autre partie dans la partie production, ça serait intéressant quoi.

Participant 7 - Global Segment Marketing Manager, Cell & Gene Therapy [Industriel]

ALLEMAND Cassandre

Tu penses qu'aujourd'hui c'est quoi les effets positifs et les effets négatifs de la réglementation sur ce marché de la thérapie cellulaire ?

Participant 7

Le côté positif, c'est vraiment une tendance, c'est à dire en fait, y a 1000, pardon ? FBA ? Ils ont annoncé qu'ils ont-ils vont mettre plus de ressources humaines pour tu vas pour il va lui dossier des, des, des, des thérapies cellulaires géniques, et ils vont-ils créer aussi de ce genre de on va dire de communication Channel pour faciliter les.

Les échanges entre les biotechs et avec avec eux.

Pour les quitter le plus tôt possible.

Et si on voit une tendance, là si je te partage entre guillemets.

D'un point du réglementaire.

Tu me dis si tu m'as mon écran.

ALLEMAND Cassandre

Oui, je le vois.

Participant 7

OK donc en fait t'as besoin de vue si enfin tu en parles encore une fois, si on parle de CAR-T.

Il y a 1345588, bah 8 produits approuvés par les agences réglementaires enfin, US Europe et aussi la Chine. Parce que en fait là on a un focus sur la Chine parce que t'as un point de vue développement de marché, on voit une tendance en croissance dans ce pays, surtout avec les le nombre de investisseurs, le nombre des vapeurs et aussi nombre d'assez clinique en cours. Donc il y a vraiment focus sur ce marché là. Et puis donc ça s'écarte thérapie.

Et aussi t'as un bonus t'aime tel on a à peu près vingtaine produits hein à prouver par dans 3 régions.

Enfin, ceux qui vont enfin, ceux qui sont censés arriver. Enfin d'ici. Donc cette année, on va bien aussi que il y a, il y a une dizaine de produits qui sont dans le scope d'être approuvés par les agences réglementaires.

Et puis donc là, on a parlé de nombre entre guillemets et puis une autre tendance, c'est ce que cette année on attend donc d'un point de vue technologie, innovation, technologie, on aura la première à Provost de d'une thérapie cellulaire pour traiter, solutionner une première approche basée sur la technologie. Crisper pour c'est une sorte de technologie pour modifier pour la modification génétique. Et puis la première à provo sur un un produit qui est traité, on va dire on.

Une, enfin une, enfin pardon, une indication qui sont pas, enfin qui n'est pas dans dans le scope on va dire oncologie ou ou maladie rare. Et puis aussi en fait ce produit là ça c'est déjà approuvé en Europe- là ce sera FDA qui est censé on va dire approuver ce produit. C'est un produit allogénique qui scellé.

Et puis pour US en au moins 5 produits. Bon par contre là c'est plutôt Jean Therapy.

Sur les maladies rares et aussi on a une force caste de de nombre d'approbations dans sa ligne thérapie vraiment une croissance importante on va dire dans les dans les 10 ans tu vas dans 10 prochaine année donc je pense que vraiment c'est vraiment positif. Et d'un point de vue tendance de marché par contre si on parle de côté, enfin ce qui est négatif c'est ce que je.

C'est toujours, enfin déjà, il y a toujours la même, le même problématique, c'est en fait chez les agences commentaires, ils confrontent ce genre de shortage of Human resource et surtout pendant COVID ils ont accumulé pas mal de dossiers d'approbation. Donc déjà ça va leur prendre un beau temps de reprendre un bon rythme.

Et puis bon, Ben même en fait justement DA et ils ont dit voilà, ils vont mettre un mot, plus de ressources et donc en fait y a toujours ce cap entre le tellement de technologies dans l'entrée et ce que

les on va dire les les réactions faites par l'agence réglementaire pour qu'on puisse enfin pour quitter l'industrie, quitter les les entreprises.
Mais, mais je pense qu'il a quand même, ils ont déjà fait pas mal de choses et et je pense qu'encore une fois, je pense que tu vas le futur reste quand même relativement très positif.

ALLEMAND Cassandra
Oui, c'est quoi CGT ?

Participant 7
Donc, c'est celle en Jean Graphie.

ALLEMAND Cassandra
Ah d'accord, c'est , c'est, c'est une.

Participant 7
Ouais, ça dépend en fait. Ouais, tu fais ça ou des fois tu fais tout ce truc comme ça.

ALLEMAND Cassandra
D'accord.

Participant 7
Comme ça, ouais, en fait on a, on a, on a pris le n donc c'est c'est c'est donc c'est angine thérapie parce qu'en fait chez nous on catégorise.
Alors donc on le catégorise en fait dans le segment, donc on a.
3 contre ce qui me catégorise, on a enfin parce qu'en fait tu enfin on a le côté celle thérapie et Jean thérapie et celui qui est au milieu.
Qui ? Qui, qui, mais qui chevauche les 2, c'est aussi rapide, c'est plutôt ce que, enfin on appelle en fait un mot, giffard. C'est en thérapie ce qu'on soit, on va souvent ce genre de système, c'est à thérapie ou ce que je pense que t'as t'as t'as eu donc t'as vu à l'hôpital là à Lyon ? Donc c'est vraiment le sommet que c'est en thérapie, on fait une sorte culture cellulaire et puis on on injecte où on on, on fasse une sorte transplanté de cellule chez les patients.
Mais ce genre de de sel, t'as pas, tu modifiais pas, tu vas, tu fais pas une sorte de modification génétique.
Mais mais Jean thérapie, c'est vraiment en fait tu vas injecter une sorte de de ce qu'on appelle, c'est une sorte de véhicule. Enfin donc s'appelle vecteur. C'est souvent une sorte de virus qui transporte.
Une, on va dire un morceau de ADN modifié chez les patients et ce qui sont au milieu, le Jean, c'est à dire rapide donc seront la fin de la carte SIM qui a le plus attractive entre guillemets dans le marché.
C'est vraiment qu'il combiné les 2, c'est à dire d'abord tu vas sortir donc.
Donc tu vas sortir en fait les donc les les cellules immunes.

ALLEMAND Cassandra
Oui, je vois ce que c'est.

Participant 7
Je suis patient, tu fais une sorte de modification, tu le mets un Jean, un Jean Engineering pour qu'il puisse avoir sur ce genre de récepteur sur la surface et qui avec ce récepteur le tixel qui était pas

capable, capable identifiait des des, des des cancers, sels.
Deviennent en fait justement des cellules qui sont capables de identifier ça. Et puis derrière tu vas.
Donc tu es le cancer, donc c'est vraiment en fait tu fais une sorte de culture cellulaire en dehors de ton patient, donc c'est pour ça en fait t'as la partie.
Donc celle et Jean, Euh, et c'est pour ça en fait, on appelle Jean modifie le deal therapy ? Ouais.

ALLEMAND Cassandre

Oui OK, et par exemple dans ce marché, si demain il devait y avoir un changement, qu'est-ce que ça pourrait être ?
Un changement dans la réglementation ?

Participant 7

Un changement de réglementation ?

Quand on a vu tout à l'heure, il y a le côté.

Donc technologie donc en fait c'est à dire en fait l'agence réglementaire, ils vont reconnaître les nouvelles technologies qui qui sont très mal payés on va dire pendant ces 5 10 ans 5, 10 dernières années. Donc je pense que ça ça va quand même.

Des plans, quelque chose, c'est à dire ? En fait, tu vois toutes les entreprises qui t'es, qui t'es éloquent avec ce genre de technologie.

Auront, on va dire, reçu 111. Voilà un une consigne en disant d'un point de vue réglementaire en disant que OK.

Ce sera un bon chemin, donc il valide ce qu'on est en train de faire, donc ça va moduler, on va dire l'usure. Et puis il.

Et puis encore une fois, je pense que c'est vraiment la fin. Encore une fois, c'est toujours en tu vois en train de de changer. C'est ce que ils vont créer plus de tunnels de communication avec avec l'industrie, ça c'est très important aussi.

ALLEMAND Cassandre

OK et et si ce genre de changement se met en place, ce serait quoi les conséquences sur le marché, notamment d'un point de vue marketing ?

Participant 7

Moi je dirais que déjà ça va encourager.

Plus de enfin, ça va encourager, on va dire les les entreprises. Ah tu vois qui sont actives, actuelles et aussi.

Et aussi, je pense que aussi tout à l'heure en fait, quand on a parlé de tendance ou quoi que ce soit, c'est parce qu'en fait les les produits qui sont commercialisés sont plutôt pour traiter du cancer liquide.

Ah plutôt donc quand c'est liquide aussi des maladies rares, mais on va quand même en fait une tendance de de de d'aller en fait tu vas aujourd'hui on est si on parle en écologie, c'est vraiment des images ologie et puis voilà, il y a il y a des des approbations, tu vois qui sont qui sont faites avec les produits existants pour aller genre.

Online traitement parce que les concerts tu vas en fait tu peux pas te guillemer appliquer une une thérapie très innovante au premières lignes traitement, tu dois la passer. Tu as déjà plusieurs lignes s'il y a rien qui marche, tu le mets sous quartier thérapie.

Parce que voilà, il y a le côté. Voilà, c'est parce que c'est peut être c'est pas encore très ***** comme produit. Il y a aussi le l'autre côté. C'est parce que ce genre de thérapie innovante sont très chers.

Euh donc en fait tu vas ça ? Ça demande en fait justement plusieurs lignes traitements avant de de de d'appliquer ce genre de thérapie. Mais on voit quand même une tendance que ce genre de thérapie ils vont vers le élier Lines ou comme traitement. Et puis on va aussi une tendance dans les cliniques, les recherches de d'aller dans les solides tumeurs. Donc dans ce cas-là, si on peut, si en fait.

Il aura un support ou un soutien plutôt.

D'un point de vue réglementaire, imagine toutes les les, les, les, les cadences ou encore une fois en fait leur leur soutien. Des fois tu vois, en fait ils créent ce genre de spécifique coups pour aider en industrie à focaliser sur un ou plusieurs sujets.

Et dans ce cas-là, en fait ça va motiver donc les entreprises à aller en fait chercher des des traitements innovantes pour adresser plus de patients donc donc nous seulement les on va dire les enfin donc tu vas anthologie de.

Quand tu conserves liquide ou les maladies rares mais aller à solutionner genre l'encre en sœur Olivier cancer ou même en fait d'aller plus loin adresser les maladies encore plus prévalentes par exemple les auto-immunes dise.

Un loupeuse les ou même en fait les autres genre CNS disent où, mais même les maladies cardiovasculaires tout ça c'est plutôt les pipelines de de recherche et clinique. Mais donc si.

Ces agences réglementaires, ils font ce genre de mouvement, ça va forcément encourager l'industrie à aller plus loin et pour c'est à dire en fait voilà pour que plus de patients puissent bénéficier de ce genre de technologie ou de traitement innovante.

ALLEMAND Cassandre

Mais après, d'un point de vue financier.

Ce serait quoi les conséquences ? Parce que c'est peut-être un peu ça a un coût. C'est ce genre de thérapie.

Participant 7

Alors donc c'est c'est ce que enfin, si on parle le côté financier, on parle pas de la même interlocuteur hein ? Parce que voilà, on a le côté appropriation de mise en marche. C'est chez FDAIME donc c'est c'est ce genre de fin Regulatory Agency. Mais si on parle de du côté remboursement, là que ça marche, ça on parle de payeur.

Donc c'est pas la même chose.

Franchement donc franchement parler les FIME et ils sont toujours très tu as une encourage souvent donc de côté innovation et tout et laisse les entreprises à tester de nouvelles techno. Les nouveaux Tarkett de certaines maladies donc. Par contre pour une entreprise.

Une fois qu'il obtient l'approbation de son produit, c'est pas, c'est pas le, c'est pas la fin justement, c'est le début de l'histoire. C'est parce que en fait après faut qu'il qu'il aille voir une fois qu'il lance leurs produits, ils commercialisent leurs produits pour qu'ils aient être enfin.

Donc c'est pour ça en fait.

C'est ça fait un des challenges que l'on de l'industrie confond surtout avec ce genre de produit très innovante parce que ça coûte super cher.

Même malgré. Enfin parce que t'as toujours le côté on va dire le bénéfice et le coup le connaît.

Bénéfice, c'est ce que quartier ce genre de thérapie en fait ils ont et enfin ils ont entre guillemets vraiment.

Enfin, transformer, on va dire, en fait le monde de, de de de traitement pour les pour pour les cancers.

Donc là cette cancer liquide donc avant donc c'était pas donc c'était pas.

ALLEMAND Cassandre

Ah oui, soignable curable ?

Participant 7

Enfin voilà et mais là en fait avec One shot en général, donc c'est One shot donc t'as pas besoin, tu vas de prendre un médicament tous les jours dans la dans dans le reste de la vie entre guillemets et tu vas pour pour éviter que le la maladie revienne.

Mais là, c'est vraiment une injection.

Et les cellules CART restent actives chez le patient pendant une dizaine d'années, donc qui justement qui empêche que les cancers reviennent ? Donc ça c'est vraiment que donc vraiment une une évolution, enfin une une innovante dans dans ce dans dans le domaine de on va dire cancer de devenu turbo donc ça c'est ça, c'est en fait une vraiment un un même ston très très important.

Mais par contre, comme c'est déjà, donc c'est des technologies innovantes et puis le côté le cou de production est très est très élevé aussi. Donc pour ce genre de thérapie, un quartier en général ça coûte 3 entre 300 et 400000€ ou dollar.

Non, c'est super cher, donc ce sera c'est pour ça en fait, c'est déjà c'est difficile de le faire rembourser par le payeur.

Et c'est pour ça en fait, dans l'industrie donc une confronté à ce genre de de, de de challenge de réduire le coût de production pour que ça soit tu vois entre guillemets pour que plus de patients puissent bénéficier de ce genre, ce genre de innovante.

ALLEMAND Cassandre

Et comment faire pour réduire ce coût de production ?

Participant 7

Donc c'est pour ça en fait, il y a une tendance de.

Alors donc il y a une tendance de le faire de en ce qui met de basculer en qu'on a qu'on a parlé tout à l'heure de.

De Outlook, parce que forcément, quand tu fais juste un lot par patient, ça coûte cher. Si tu veux faire allogénique, si tu prends les cellules d'honneur et tu peux produire plusieurs patchs pour pour traiter plusieurs patients.

Ça relativement, tu vas, tu réduis le coup ?

Donc ça c'est déjà sur cette on va dire cette type de traitement.

Était 2e, c'est vraiment de de d'un point de vue.

Enfin donc production, comment on peut faire pour réduire le coût qui ?

Elle dit à la production, c'est à dire, ça pourrait être imaginé le les ressources humaines, donc les libre cast vas le le le coût que tu vas mettre pour manager un Lab, les techniciens, les les matériels et aussi pour aussi pour accélérer.

Ton où améliorer on va dire ton ton, ton efficiency pendant la production, imagine pendant imagine une enfin une entreprise pharmaceutique aujourd'hui et pour produire imagine 222 100€ par an si en fait on peut améliorer son son efficiency pour pour que tu vas il puisse produire d'ici je sais pas. Dans un an, 300 lots.

Parents, dans ce cas-là, en fait on on, on aide.

On aide en fait nos clients à furieusement le coût de production.

Donc il y a d'un côté, on va dire le le moyen de enfin ou le technologie de traitement, donc à auto locus où allogénique, et puis 2. Donc t'en as, tu serais donc les toutes les entreprises ils sont et enfin toutes les entreprises, surtout les leggings entreprises, ils sont en train de de, on va dire de de vraiment faire beaucoup d'efforts pour réduire le coût de production. Donc par exemple, Crête, vraiment le leader de temps dans quartier et ils ont dit que voilà le.

Va à la manufacturing, c'est vraiment centré, il faut que ça soit rapide et déjà raconté City. Et puis tout ce qu'on peut faire pour réduire le coup.

Nous aide en fait à à voilà Experienced treatment. Enfin plus largement, pour que plus ce patient puisse bénéficier de de ça.

ALLEMAND Cassandre

Et pour essayer d'anticiper au mieux ces changements, ce serait quoi les pratiques managériales à mettre en place ?

Participant 7

Les pratiques managériales pour qui ?

ALLEMAND Cassandre

Pour les différents acteurs, donc ça peut être par exemple pour les industries.

Participant 7

Bah encore une fois, je pense que c'est déjà fait.

Foutez la paix, le process, les technologies si on parle de tu vas de de.

De Allogénique, pardon de Andol Logueuse à allogénique, et puis aussi pour l'industrie, c'est ce que faut qu'il qu'il qu'il carte, toujours aussi le côté innovation, faut qu'il essaye, tu as d'autres, enfin d'autres méthodes ou process pour améliorer leur production.

Par exemple, en fait je les imagine.

Imaginons en fait ce genre de système fermé, on appelle souvent en fait, parce que enfin tu vas ce genre de thérapie, c'est souvent produit dans les dans les salles propres, donc forcément il y a une certaine condition très stricte d'un point de vue contamination. Enfin, comment dire pardon, pas condamnation pour pour éviter le le risque de contamination. Donc forcément tout ça c'est un coût, et quand ça reste ton ça reste un environnement ouvert, t'as le risque que ton produit soit condamné. Condamine, et surtout il y a pas mal de manipulations manuelles pendant tout le process de production donc en fait tu crées ce genre de risque que ce soit contaminé par des opérateurs, des techniciens et là dans l'industrie en fait une sorte de tendance dire OK, est-ce que on peut pas justement utiliser ce genre de système fermé donc forcément dedans donc c'est aseptique pour garantir la production soit exposée à une situation aseptique.

Pour garantir que le produit final soit pas contaminé, donc en fait là on parle par exemple de.

De de le produit de de ni.

Le Montani, ça, c'est une sorte de produit, donc comme ça.

Donc c'est fermé, donc toute ton ton process.

Il est où ? Et là ? Ouais, donc dans tout ton process de production il reste fermé dedans.

Donc ça c'est une tendance. Ouais, ou ce qu'on appelle l'autre dénonça de.

Pareil donc en fait c'est aussi le même on va dire, et les esprits que tu vas, tu peux contrôler vraiment en fait le Patch comme ça ça t'évite enfin ça te réduit le risque de contamination et aussi ça te ça te.

Ça te s'amplifiait entre guillemets le process.

Donc tu peux aller plus vite entre guillemets, enfin tu vois, tu peux faire moins de tests parce que tu sais que comme ça reste aseptique peut-être tu vas, j'aurais pas besoin de faire tel tel test à la fin pour envoyer.

On produit plus gratuit rapidement.

Mais pour l'instant, ça reste encore des choses. Tu vas, ça reste un des une des choses.

Devant PATP par les parlant du stray d'un point de vue technologique, on n'a pas encore assez *****.

ALLEMAND Cassandre

D'accord.

Participant 7

Ouais donc en fait c'est 2 sujets en fait le le côté en fait approbation réglementaire et le côté remboursement est mis en marche.

ALLEMAND Cassandre

OK, et par exemple, si demain il y a une évolution notamment y a ce changement là allogénique. Est-ce que ça aura un impact sur le management des entreprises ? Et et ce serait quoi comme impact ?

Participant 7

Manager.

Dans quel aspect ?

ALLEMAND Cassandre

Là, ce serait plutôt le côté équipe, l'organisation au sein des équipes.

Participant 7

Enfin voilà, du coup on va, c'est un bon large comme question hein ?

Je suppose que oui mais on n'est pas encore là.

Je pense que si tu veux, enfin si une entreprise soit être là déjà faut qu'il envisagé. Enfin faut qu'il se prépare pour on va dire la production une fois que ce sera comme le produit sera commercialisé. Donc si c'est allogénique, ça va, on va dire ça.

Ça ressemble plus à ce qu'on voit plus tempio production, imagine, tu vas les indicis corps. Enfin la production dans un dico. Une chose comme ça, parce que c'est de volume, donc de production plus importante par rapport à aux Logus qui est en général tu as un petit patch comme ça pour un patient. Ce sera plutôt les productions dans les parce que t'auras pas mal de cultures cellulaire à faire, t'auras les bioréacteurs ou des des tu vois les les les gros bioréacteurs et tout. Donc c'est sûr que en fait faut qu'il faut qu'il envisagé d'un point de vue footprint pour leur capacité de de production. Et puis aussi ton point de vue toujours process.

Parce que faut que tu faut que t'assures enfin que t'assures, mais.

C'est bien un rêve en tout guillemets que tu vois, tu prends des cellules, t'as donneur sain et tu fabriques ton produit et derrière ton produit.

Pourra traiter un cancer chez des patients chez plusieurs patients, donc ça encore une fois, c'est comment tu peux toujours garantir que c'est enfin cette consistance entre.

Entre les choses en matière de théorie, enfin pas théorie, mais tu vois en en SCALE SCALE clinique versus quel commercial dans la vraie vie ? Donc je pense que à mon avis pour même ce qu'on va aujourd'hui, ce qu'on appelle enfin quand on regardé les thérapies auto locus, comme c'est les thérapies qui font très cher, les payeurs ont tendance de mettre une sorte de contrat avec les entreprises pharmaceutiques, ce qu'on appelle outre campasse DD priment. C'est vraiment pour dire que okay, je peux renforcer ton produit mais sous condition que ça marche.

Puis le patient.

Donc tu délivrés.

ALLEMAND Cassandre

Et ça s'appelle comment le contrat ?

Participant 7

Ah donc une sorte, je peux mettre dans le dans le chat.

ALLEMAND Cassandre

D'accord, merci.

Participant 7

Ouais, parce que aujourd'hui regarde, imagine que on achète, je sais pas, un doliprane c'est remboursé ? Enfin tu vois en fait on va pas, on va pas évaluer si ce quand tu prends doliprane, est-ce que tu vas t'as moins mal à la tête ou quoi que ce soit ? Tu vois, tu t'évades pas cet effet médical de produire remboursement de produire remboursé mais comme c'est le produit tellement cher, il y a donc il y a dans certains pays où certaines bayers ils mettent ce genre de ils négocient avec le l'entreprise pharmaceutique en disant OK comme d'un produit coûte.

300000€ par traitement, je peux le rembourser mais dans ce cas-là faut que faut que justement il y a un suivi de patients pour évaluer que si le ton thérapie ton produit marche mais si il en fait les si en fait les effets de de traitement sont pas éteints on va pas rembourser ou 30 bourser j'en sais rien moitié tu vas donc il y a une sorte de condition de son genre de remboursement.

Donc je pense que ce sera aussi, on va dire la même. Enfin je veux pas dire la même chose, mais ce sera aussi.

Une situation pour allogénique.

Pas forcément lié au prix parce que comme comme comme David Hein, donc on va dire, il va forcément une réduction de prix parce que tu vas, tu vas pouvoir traiter de plus de patients. Mais encore une fois comment tu peux être sûr que ce genre de technologie ?

Applicable sur plusieurs types de fin, sur plusieurs patients ou même plusieurs types de de d'indication.

Donc ça c'est quelque chose que les entreprises, voilà doivent avoir en tête.

Donc, what autres ?

ALLEMAND Cassandre

Oui, encore beaucoup de recherches à faire sur ce sujet. Quoi ?

Participant 7

Tout à fait, donc c'est on n'est pas encore là encore une fois là, les technologies sont pas ***** de le faire. En tout cas ce qui existe aujourd'hui qui sont commercialisés, donc c'est allogénique. Les entreprises font beaucoup d'espoir pour améliorer leur process, pour que ça soit plus rapide, moins cher, tu vas enfin et ou même plus efficace chez tel type type patient. Mais demain je dire je je peux pas dire dans combien de temps et il y aura une voilà une une tendance de de peut être.

De d'aller à allogénique, mais c'est sûr que le début allogénique, ce sera pas non plus.

Si on va dire, Tu vas, je veux pas dire ça, arrête, mais ce sera pas, ce sera non plus comme ça, il reste toujours et tu vois des choses à améliorer, prendre vraiment au fur et à mesure d'un point de vue majorité de, de, de, de, de technologie ou ou toutes les démarches même dans les hôpitaux hein. Parce que les hôpitaux là en fait ils sont souvent, enfin ils sont beaucoup sollicités dans le Ecosystem pour déjà collecter les échantillons.

De patients et et aussi donc tu vas enfin tu vois quand ? Voilà, c'est au début, à la fin on jette enfin collecter les échantillons de patients et éjecter les thérapies. Mais il y a toute une préparation à faire parce qu'il faut que tu prépares la patient et aussi il faut que tu fasses le Chili. Et si le patient réagit à ta à d'entraînements, tu as faut que t'as tout un protocole à suivre et aussi comme ça dérape, très innovante les les infirmières, les médecins sont pas encore assez.

C'est-à-dire former pour faire ça, mais je pense que une fois que ce marché enfin qui sont enfin ce ce marché qui a plutôt on va dire Allogénique, t'as t'auras la temps pour préparer tout un Nico système dans le contexte en espitalier. Et enfin quand on va, on va aller à allogénique, il va entre guillemets bénéficier de ce qu'on est en train de de de vivre aujourd'hui pour pour sa pour sa future quoi ?

ALLEMAND Cassandre

Et l'information aujourd'hui, du coup elle est pas suffisante, notamment pour les infirmiers et qu'est-ce qu'il faudrait mettre en place pour améliorer cette formation ?

Participant 7

Bah bah après encore une fois ça c'est très, c'est très large comme sujet.

Ces trains là j'ai comme sujet, je pense qu'en fait en ce cas-là sinon ce que si tu veux, enfin je vais te donner une autre, une autre personne dans notre équipe tu peux t'adresser vers elle pour tu vois pour vraiment avoir un peu plus de vision de contexte dans le contexte hospitalier parce que elle c'est XXX qu'il y a un autre médico fears advisor justement pour un challenge thérapie. Donc elle fait partie de l'équipe. Tu vois que lovomètre fears mais en fait elle a aussi un focus travailler avec l'industrie pour pour la challenge Therapy comme c'est vraiment en fait une personne entre tu vas entre clinique et tu serais donc je pense qu'elle pourra c'est de partager la plus de.

Tu vois, c'est c'est visions d'un vendu passion management ou les hôpitaux tu vois, c'est pas tout donner.

Ah ouais, on a assez fait, on a assez fait une étude récemment, tu vas de mieux comprendre un peu le contexte de quartier dans les hôpitaux. Donc je pense que oui. Donc elle elle peut te donner pas mal de choses.

ALLEMAND Cassandre

Mais là, par exemple, les CART cells, là ce que vous faites en industrie ça concerne. Bah c'est notamment pour voir les les autres industries Pharma mais c'est pas du tout focus hôpitaux c'est ça ?

Participant 7

Bah en fait les hôpitaux sont un acteur clé.

Dans toutes les écosystèmes, sauf qu'en fait nous, comme en fait notre client, nos clients sont les pharmas, donc en fait tu vois, t'as à l'hôpital dans un hôpital ? En fait ils vont collecter les échantillons patients et puis ils vont passer donc les tu vois le le le patch on va dire de de, de, de, de de patients il va envoyer ça en fait chez imaginer chez kite chez notre client Crête qui est donc une entreprise pharmaceutique et create va fabriquer ça chez eux.

Et puis une fois que c'est, voilà, c'est bon, c'est fabriqué, c'est contrôlé. Et Kate m'a renvoyé ça à l'hôpital pour que tu vas le médecin puisse injecter chez le patient. Donc en fait les hôpitaux sont très clés.

Dans notre écosystème, mais c'est pas même, c'est pas notre client direct.

On aimerait bien quand même comprendre d'un point de vue en en Fluence du as dans notre dans écosystème là et aussi on voit que il y a certains hôpitaux.

Quitte développés, il m'a il fabriqué leur propre thérapie.

Donc ils sont capables de de tu vois de construire ou de mettre en place des salles propres de de de former leur équipe tout ça. Donc ils ont-ils ont mis ce genre de investissement chez eux et et donc forcément comme ils ont ce genre de tu vois, ils sont prêts de patients et et en plus ils ont toutes les médecins. Enfin je veux dire aussi de médecins qui font les recherches, ils font les techniques, ils ont eu des des franchement des des des données de première main.

Donc ça c'est très important pour nous, donc c'est comprendre Comment ça va se passer, enfin comment ça se passe aujourd'hui, il Comment ça va se passer demain ? Donc les en plus comment on fait les hôpitaux ou les COL sont souvent en lien on va dire étroites avec les pharmas. Donc pour nous d'un point de vue business où marketing ce sera aussi. Il est aussi. Enfin tu vois un on va dire un un enjeu de de comprendre en fait comment ça fonctionne chez eux pour qu'on puisse en fait aider nos clients à se positionner.

Par rapport en fait leur interlocuteur, hein dans le, dans le, dans le baluchon.

ALLEMAND Cassandre

Oui, mais si si, demain par exemple c'est les hôpitaux qui ont le monopole sur ce genre de thérapie, les industries, du coup elles deviennent quoi ?

Participant 7

Je pense pas que ce sera monopole chez les hôpitaux déjà, enfin.

Parce que, en fait un enfin une Pharma et il peut faire imaginer en fait Kate ils ont leur site de production à Amsterdam en fait c'est ce site là qui est responsable de la production des thérapies cellulaires pour toute l'Europe.

C'est à dire ils travaillent avec plein de hôpitaux dans chaque pays.

Mais c'est, mais alors leur production est centralisée.

Chez eux.

Donc imagine en fait en hôpital à Lyon et il va pas faire de business on va dire.

Tu vas chez pour chez pas les patients, j'en sais rien, genre à à Norvège.

Donc forcément, ce sera plus concentré on va dire dans dans sa région, ou peut-être en son pays, mais ce sera pas vraiment, on va dire, d'un point du business.

Ce sera pas. Enfin vraiment, je pense pas que ce sera les hôpitaux qui deviendront en matière des parties dominantes dans ce marché.

Participant 8 - Pharmacien Assistant Spécialiste MTI [Académique]

ALLEMAND Cassandre

Selon toi, c'est quoi les effets positifs et les effets négatifs de la réglementation actuelle sur le marché de la thérapie cellulaire et des MTI ?

Participant 8

Quand tu parles de réglementation, tu parles des arrêtés.

Par exemple pour les quartiers, juste pour être sûr qu'on entende un petit peu la la la même chose hein.

ALLEMAND Cassandre

Alors ça peut être tout ce qui est arrêté, mais décret, la réglementation c'est de manière générale, c'est ce qui est autorisé ou ce qui ne l'est pas. Ça peut être donc sur le marché uniquement en France, mais également ce qui est autorisé par l'EMA.

Participant 8

Ouais, parce que moi en tête quand tu me possèdes question, j'ai l'idée de des arrêtés qui limitent l'utilisation de certains médicaments de thérapie innovante. Je crois qu'il y en a 50. Enfin il y a pour les quartiers, mais y en a d'autres en ophtalmo ou en euro.

C'est un arrêté qui date de 2019 et qui a été mis à jour pas mal de fois depuis.

La rareté du 19 mai 2021. Si tu tapes ça sur légifrance, je pense que tu le trouves assez vite.

T'as pas mal de points qui dit en fait t'es obligé de avoir une réaction place, t'es obligé d'avoir une PI qui soit autorisée. T'es obligé d'avoir d'être un centre de allogreffe. T'es obligé de d'avoir des un service dematos à jeun de 4 un service de neuro, un service de et t'es obligé de.

Ben d'avoir tous ces critères là sur ton centre pour être amené à être autorisé pour faire des quartiers sur ton centre.

Donc moi c'est pas mal ce que j'ai en tête dans les autres dans les arrêtés.

Après dans le coin d'un point de vue très PI, nous, on est autorisé aussi par les ARS. C'est une autorisation particulière pour faire des MTI

Et ça, c'est depuis le décret PI de 2019.

Ça devient une activité à risque pour les pays et du coup, on a tout un dossier.

Les analyses de risques des locaux adaptés, et cetera pour être autorisé à manipuler DMI son sur mon centre donc par exemple à Saint-Louis, on est autorisé et j'ai d'autres centres qui le sont pas en Île-de-France et on peut être amené à faire pour eux dans le cadre de sous-traitance.

T'entends quoi ? Par décret.

ALLEMAND Cassandre

C'est de manière générale, hein, sur la réglementation. Moi j'avoue, je suis pas du tout calée sur la réglementation mais c'est plus en fait un peu un sujet d'imagination pour se dire Ben aujourd'hui il y a un marché de tout ce qui est MTI, mais demain imagine y a un changement qui est brutal ou je sais pas un certain changement mais ce serait quoi les conséquences sur ce marché ? Donc sur la réglementation ? En toute honnêteté moi j'ai pas de connaissance particulière.

Mais c'est essayer d'imaginer plus les conséquences que ça pourrait avoir par la suite sur le marché, ça sera dans un 2nd temps du coup.

Participant 8

Juste demander à mon attente de valider l'annonce de question, c'était plus rapide.

Ouais bah y a déjà en quand même un sacrément un changement qui est en cours.

Je trouve, avec l'arrivée des des CAR-T, la réglementation suit mais suit toujours un petit peu en retard. C'est toujours quand il se passe des choses que là réglementation arrive derrière.

C'est vrai que la limite quand même bien l'utilisation des quartiers à certains centres.

ALLEMAND Cassandre

En quoi il limite l'utilisation ?

Participant 8

En quoi ? Bah avec tous les critères qui sont nécessaires, avec les présences de Read d'être allogreffé, ça limite quand même énormément l'utilisation.

Bientôt, on n'aura pas exemple pour la thérapie, même pour les CAR-T, il arrive dans le solide, donc ça ils sont obligés de se mettre à jour systématiquement et c'est très compliqué.

Donc ils sont-ils arrivent toujours à un petit peu en retard au niveau de à ce niveau-là et euh.

Et du coup, c'est un peu du mal pour c'est très fermé à certains centre et je pense qu'ils ont été obligé d'ouvrir quand même un petit peu plus, d'ouvrir un petit peu plus pour démocratiser un peu les MTI de façon globale.

Et au niveau de l'accès au marché, je sais que y a pas mal de travail qui est fait actuellement sur ça aussi.

Donc ça c'est moins d'un point de vue hospitalier, mais c'est un peu plus d'un point de vue financier. Y avait dans le projet de loi de financement de la sécurité sociale de 2023 et je crois qu'il l'avait voté. Le but était un peu d'étaler les dépenses parce que c'est des produits quand même qui sont assez coûteux comme tu le sais.

Euh, c'était de pouvoir étaler les dépenses, donc ne pas payer tout d'un coup sur la sur une année, mais t'allais sur plusieurs années et en même temps mettre en place des contrats. La performance pour les médicaments de thérapie Nantes.

Et c'est à dire que si ça marche très bien, c'est la Sécu qui rembourse tout et qui paye tout. Enfin ou l'hôpital, l'hôpital, puis la Sécu. Et si ça marche pas comme ça annonce il y a un partage entre le labo et enfin il y a des remises qui sont faites.

Et ça pourrait permettre effectivement, euh, au système français de pouvoir encaisser la grosse arrivée de ce traitement très coûteux que pour certains patients quoi.

Mais je sais que les labos voyaient comme ça un petit peu d'un mauvais œil aussi.

Parce que ça ne les arrangeait pas forcément d'être payé sur 5 ans quand ils pensaient tout avoir d'un coup.

ALLEMAND Cassandra

Donc c'est pas avantageux pour les laboratoires.

Participant 8

Non ? Oui, en tout cas, il y a un équilibre à trouver entre les laboratoires et la Sécu pour.

Enfin PS aussi pour permettre l'arrivée de ces médicaments sur le marché d'un point de vue commercial.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et l'équilibre à trouver, ce serait sur quels critères notamment ?

Participant 8

Bah ça peut être ces contrats à la performance, c'est à dire que quand le quand pour les CAR-T ils vendent, ils négocient un prix et en disant que Bah ça permet de guérir le patient et et s'affranchir de temps de chimio, de temps d'hostilité et suit justifie le prix. Bah si ça marche pas bah c'est partagé entre les 2.

ALLEMAND Cassandra

Ça sur l'aspect financier quoi.

Participant 8

Ça pour vous, à quel pourcentage ? On on sait jamais trop, mais c'est déjà le cas pour Escape aujourd'hui.

Et je pense de tes cartus sécurité ils ont mis en place, c'est les négociations avec le PS mais des des contrats et je pense que ça peut permettre.

De faire passer un petit peu ces médicaments plus facilement, plus facilement.

Et essaie également dans les ce qui est bloquant aujourd'hui dans les phases d'accès, c'est les essais cliniques.

Oui, ils sont arrivés. Euh. Beaucoup avec des deuxièmes lignes des phases 2 très peu comparatives.

C'est passé pour les premiers, pour les premiers quartiers. Mais si tu regardes aujourd'hui tous les derniers derniers médicaments de thérapie, nos ventes qui sont arrivés avec des phases 2, c'était 1SMR 5 directement ce qui ASMR 5, ce qu'ils font qui sont pas sur les listes de remboursement à l'hôpital ce qui fait que nous on devancera pas des 1000000 pour ne pas être remboursés derrière.

Donc également d'un point de vue industriel, c'est de faire des des phases d'essais, pas arriver trop rapidement sur le marché et.

Faire des phases au moins 3 avec un incluant quand même beaucoup de patients et des études bien menées parce que sinon c'est le PS. Enfin HAS ça passe plus.

ALLEMAND Cassandra

Ah donc le but, c'est de faire davantage d'essais cliniques pour justement avoir une chance que ça marche mieux derrière, mais de du coup de pas arriver trop vite sur le marché.

Participant 8

C'est ça ?

C'est ce que demande en tout cas la la HAS aujourd'hui et je pense qu'il contrôle un peu l'arrivée de ces médicaments comme ça.

C'est le cas de tous les derniers quartiers qui sont qui sont arrivés, hein ? Si les si, si ils arrivaient avec une leur étude pivot on va dire, n'était pas une phase 3, ça passait plus. Même si les résultats étaient exceptionnels en face d'eux hein, mais.

Mais il bloquait d'un point de vue mes méthodes, hein ?

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et ce serait pour quand l'arrivée sur le marché ? Alors le délai, le délai contrôlé par la HAS, il est de combien de temps ?

Participant 8

Et Ben généralement quand il donne 1SMR 6-5 donc le plus mauvais, le cas de avec Mac est un CAR-T dans le myelome. Ils sont restés en accès précoce.

Ce qu'il y a toujours cette possibilité en accès précoce.

Et ils sont revenus je crois, un an après avec des avec l'ordonnée de phase 3.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, bon, ça se joue à quelques années près.

Participant 8

Et oui, si ils ont bien une phase 3 qui est en cours et que oui.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et si demain il y a un changement dans la réglementation, tu penses que ce serait quoi ?

Où qu'est ce que ou pas forcément en termes de probabilité, mais qu'est-ce qui pourrait changer et poser un problème sur le marché par exemple, ou au contraire être avantageux ?

Peu importe la probabilité

Participant 8

Ouais, c'est compliqué parce que c'est vague. Le terme de réglementation.

Il y a la réglementation d'un point de vue hospitalier, y a réglementation aussi d'un point de vue accès au marché, mais.

Ça va arriver de plus en plus, y a énormément de médicaments maintenant, de thérapie au ventre qui sont à des stades d'essais cliniques et je pense que ouais, effectivement, ils vont continuer sur la même dynamique de pas les autoriser trop rapidement d'un point de vue ANSM ou HAS derrière.

Ah pour contre ou alors il va y avoir un contrôle aussi du nombre de patients, du nombre de patients qui peuvent être inclus dans certains protocoles. C'est c'est possible au c'est possible et c'est déjà le cas pour certains, mais ça peut être quelque chose qui est.

Qu'ils soient mis en place et.
Et pour moi, ouais, ce serait les contrats à la performance obligatoires.

ALLEMAND Cassandra

Ouais donc 3 personnes OK.

D'accord, et est-ce que tu penses qu'il y a besoin d'anticiper un éventuel changement ?

Participant 8

Je pense, oui, après c'est toujours dur de l'anticiper, mais je par exemple l'arrivée des quartiers dans le dans les tumeurs solides, ça va, ça va faire une sacrée différence parce que là aujourd'hui, on est que dans la LL dans le LCL qui sont des pathologies pas.

Pas une tra répondu non plus, mais si demain on arrive à avoir des CAR-T efficaces dans le cancer du sein, bah les cohortes de patients sont quand même très différentes donc.

Dans ce qui ferait peut-être baisser aussi le prix d'un point de vue d'un point de vue industriel, hein ?

Parce que ça dépend aussi de la cohorte. Les négociations de prix, mais.

Et je pense que pour d'un point de vue plus hospitalier, elle va falloir également anticiper énormément et et permettre de bah de recruter et de mettre les moyens pour encaisser cette nouvelle activité un petit peu comme les, comme les chimiothérapies.

Comme les chimiothérapies ont été mis en place il y a une vingtaine.

Donner dans nos pays, je pense que là ça va être un petit peu le le même cas pour les pour les médicaments de thérapie innovante, certains centres le font déjà mais c'est encore trop trop limité en tout cas.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et est-ce que, au vu de la situation actuelle, l'évolution de la réglementation se serait nécessaire ?

Et pourquoi surtout ?

Participant 8

C'est pas évident la réglementation pour les euh.

Pour les pays, pour les pharmaciens hospitaliers, oui, nous on dépend des bonnes pratiques de préparation. Les BPP pour aller à la préparation des de tous les médicaments.

Aujourd' ? Elle a été mise à jour en 2022, ce qui n'était pas le cas depuis 2007 je crois, et.

Et le terme de multi en apparu pour la première fois mais très faible donc il y a très peu de.

Très peu de réglementation en tout cas d'un point de vue hospitalier et bonne pratique sur une utilisation confinée OGM ou de thérapie cellulaire. Qu'est ce qu'il faut mettre en place et comment on peut sécuriser au maximum ces préparations ?

Donc il y a des sociétés savantes qui ont aussi bossé dessus.

Pour y a la SPO qui est qui a fait des recommandations sur.

Sur sur l'utilisation des MTI en PI donc il y a une quinzaine ou une trentaine je crois de recommandations, ça vient juste d'être, d'être, d'être paru, mais ça, ça vient du fait que y ait très peu de niveau réglementaire, ce soit assez faible d'un point de vue hospitalier.

ALLEMAND Cassandra

Mais donc il y a peu de réglementations au niveau hospitalier, c'est y a pas beaucoup de paperasse ou ce genre de choses là.

Participant 8
Ça ne va pas, si ?

ALLEMAND Cassandre

Ah mais du coup ça d'accord ? Ah oui mais c'est c'est vraiment distinct de la réglementation quoi.

Participant 8

Mais moi je dépends des bonnes pratiques de de préparation et de ce point de vue là si j'ai envie de mettre en place mon activité, bah c'est très faible.

Cette très faible après, comme je te le disais, selon si tu as besoin de réglementations selon le décret P 8 de 2019, c'est une activité à risque pour les PI et donc on ce qui nécessite une autorisation et là c'est des dossiers très très lourds.

Avec effectivement bah là comme tu dis beaucoup de papiers et on est autorisé par les ARS.

Par les autorités régionales de santé, et.

Et qui vient de faire une visite sur place et.

Et je trouve ça gentil, ils sont assez compréhensibles et parfois c'est pas bon, ça manque peut-être un peu de sanctions derrière et un petit peu comme les UTC avec, si ça va pas, l'activité ferme, c'est pas toujours le cas pour les pays, y a plus de bon, ça peu plus light.

ALLEMAND Cassandre

D'accord donc actuellement dans les hôpitaux, il y a peu de réglementations pour tout ce qui est MTI et notamment son manque aussi de sanctions.

Participant 8

Ouais, on a quand même, on a quand même nous tout notre gros dossier de de dépôts de pour pour être autorisé.

Dans ce dossier là, tu montres que tu fais au maximum on va dire.

Et ce dossier là nous par exemple, à Saint-Louis, on a nos premiers nos premiers MTI quartiers remontent à 2015.

Ce qui fait qu'on faisait avant le fameux décret de P 8 de 2019. Donc avant je avant que ce soit une activité à risque, donc on n'avait pas un dossier particulier à déposer.

Ce qui fait que quand c'est passé à risque, on a été continue, on pouvait continuer notre activité sans avoir de nouveaux dossiers à déposer parce qu'on faisait déjà avant, alors que un nouveau centre avait besoin de déposer un nouveau dossier. Donc en fait, depuis 2016 on avait pas de dossier vraiment d'autorisation alors qu'on faisait, mais c'est le cas pour tous les autres centres hein mais.

Là effectivement, il y a la nouvelle campagne on autorisé pour 5 ans et encore il dit ça, on est, on est en cours. Nous on a déposé notre dossier il y a pas si longtemps. En juin dernier je crois.

Mais donc ça, effectivement, c'est beaucoup de papiers quand même.

Mais c'est nécessaire et euh, ce qui est peut-être un peu plus dérangent parfois, c'est les qualifications et les autorisations des centres des industriels.

ALLEMAND Cassandre

La décentralisation des centres.

Participant 8

Non, les autorisations des industriels.

La qualification des industriels pour certains sites, on va dire que.

Moi j'ai déjà.

Tu es toutes mes démarches, regardez.

Et réglementaires pour être autorisé par mon autorité compétente qui est l'ARS.

Et derrière, des industriels me demandent encore ces mêmes papiers et de prouver que je suis capable de bien faire.

Sur ce point de vue là, c'est un peu plus lourd en termes réglementaires, je trouve l'argumentation Gala RS est normale est normale et je pense pas me mettre un peu plus sévère mais bon on va pas, on a envie d'être autorisé mais.

Mais l'autorisation après par les industriels, je j'ai un peu plus de mal.

Et c'est des audits et c'est des ça, c'est un peu plus lourd je trouve, alors que notre autorité compétente a déjà dit a déjà donné le feu vert.

ALLEMAND Cassandre

OK, et donc à l'échelle de l'hôpital, ce serait quoi les pratiques managériales qu'il faudrait mettre en place pour anticiper au mieux ces changements ?

Participant 8

Maintenant j'ai rien. Euh bah déjà c'est recruter une équipe pérenne.

Après, c'est pas forcément enclave. Bon c'est clair réglementation mais je c'est pérenniser au mieux une activité pour anticiper aussi la forte augmentation.

Donc je pense que même sur Saint Louis on a commencé il y a 2, 3 ans, on était, on était 2, on était 2 dessus et là maintenant on a on est 2 pharmaciens, un chef de service, y a des internes et externes, on recrute un préparateur aussi donc c'est essayer de pérenniser au maximum l'activité. Donc tout ça ça passe par du recrutement, mettre des moyens en face, donc des locaux, des locaux adaptés.

Et bah forcément des formations qui vont avec avec toute une habilitation habilitation de notre personnel.

Avec nous, de notre côté, on fait, on fait des tests blancs, on fait, il y a tout le système d'assurance qualité qui rentre aussi en jeu pour pour ces médicaments là et toutes nos pratiques.

Donc c'est habilitation du personnel des plans de formation d'impôt, du managérial. Nous, de notre côté, on fait un point en fait un point. Si tous les mois sur l'activité.

ALLEMAND Cassandre

OK, et en termes de l'équipe, ce serait le management actuel et ce qu'il faudrait le modifier. Et si oui, qu'est-ce qu'il faudrait faire idéalement, si demain y a un changement ?

Participant 8

Bah c'est toujours on a analysé quel type de changement mais pas forcément de modification tant que ça à faire. C'est la formation de l'équipe et et.

Mais je pense qu'on a déjà appris un peu le petit de notre côté, on est une équipe qui est spécialisé. C'est dans les anti déjà dans notre cas donc.

Donc on a essayé d'anticiper au maximum l'augmentation de l'activité et les différents protocoles qu'il peut y avoir donc.

C'est vraiment une équipe qui est dédiée, faut que ce soit des locaux qui soient dédiés aussi et toute une formation sur les différents protocoles, comme pour avoir.

Les des contaminations qui vont avec entre chaque médicament pour avoir enfin ouais, c'est c'est la formation et une équipe qui soit dédiée avec un système d'assurance qualité aussi.

Je sais pas si ça répond bien à tes attentes hein, mais j'ai un point de vue très peu 8 donc.

ALLEMAND Cassandra

Non mais c'est quand même intéressant du coup. Puis même t'as pas mal de connaissances sur la réglementation.

Participant 8

Ouais bah là thèse hein.

Ben c'était ça, c'était soit mise en place du circuit à l'hôpital des MTI et du coup on s'était principalement à Saint Louis à l'époque des virus en politique, donc de la thérapie génique aussi et et des CAR-T.

Mais moi, je conclusais par le fait qu'il manquait un peu de réglementation ou pour les centres. Mais d'un point de vue très très moins en tant que pharmacien hospitalier, je reçois un nouveau médicament. Bah j'ai peu de supports en termes de bonnes pratiques en termes de d'autorisation mais mais là réglementation est quand même lourde pour un nouveau centre qui veut ouvrir pour faire des MTI. Hein, ça on est d'accord.

ALLEMAND Cassandra

Et qu'est ce qu'il faudrait comme support par exemple ? c'est quoi qui manque plus précisément ?

Participant 8

Ouais, pour les centres hospitaliers.

Dans les bonnes pratiques, ça va être comment être capable de gérer tout un confinement de GM ?

Les différents équipements, le fait que ce soit des équipements dédiés, que ce soit des équipements dédiés spécialisés à cette nouvelle tâche, le fait que il faut séparer les activités de de thérapie cellulaire des des activités de thérapie génique. Comment ?

Comment mettre en place un peu toute cette activité ?

ALLEMAND Cassandra

Ah mais donc c'est c'est pas juste en fait les les ce qu'on ce qui est autorisé ou pas, c'est carrément les les moyens disponibles.

Participant 8

Aussi, ouais.

Non, pour tous les dossiers d'autorisation, c'est quand même des dossiers très lourds, mais je pense que c'est quand même nécessaire. Ce qui pose problème, c'est comme je le dis, c'est le fait qu'on ait besoin parfois de faire des doublons et de redonner à des industriels ou à d'autres. Je sais pas si t'as cette notion forcément, mais pour les qualifications décentes.

Si UTC est déjà validé par la ANSM déjà validé le centre bon je.

Je pense que au long cours, ça va être très très dur quand il y aura beaucoup de laboratoires.

Ce qui est déjà très lourd aujourd'hui et ce qui demande beaucoup de temps aussi.

ALLEMAND Cassandra

Ah d'accord, vu qu'en fait y a rien qui est suffisamment clair, généralement tu fais les choses en plusieurs fois quoi. Et c'est une perte de temps.

Participant 8

C'est un peu ça.

Et c'est tu étais très récente aussi donc ouais.

Ça, je pense que ça n'aide pas non plus.

Mais il y a un recrutement en termes hospitalier qui est nécessaire aussi.

Et qui peut être dédié à cette activité aussi de de qualification descente et de nous aider à faire tous ces dossiers aussi, ça devrait. C'est déjà un petit peu le cas, mais plus ou moins peut être en fonction de descente.

Qui permet de centraliser un peu parce que la pharmacie est autorisée, mais c'est pareil pour le service, enfin pour les différences, acteurs, acteurs au niveau de au niveau de l'hôpital, que ce soit la ferez du TC, le service de soins, tous quoi.

Voilà, c'est bien, c'est un peu plus le circuit des CAR-T dont je te parle, mais ouais.

ALLEMAND Cassandra

Après ça, c'est vraiment spécifique au circuit des CAR-T.

Y a pas une similarité entre les différents MTI ?

Participant 8

Non, ça peut se ressembler. Euh, ça peut se ressembler avec d'autres thérapies géniques autologue où thérapie cellulaire aussi à l'eau.

Participant 9 – Product/Market Manager - Marketing Industry [Industrie]

ALLEMAND Cassandra

Selon toi, c'est quoi les effets positifs et les effets négatifs de cette réglementation sur le marché de la thérapie cellulaire et ses innovations ?

Participant 9

Ben la réglementation, elle est clairement, ce qui est imposé aux industriels Pharma quel que soit le segment. Donc de fait je dirais que son contenu positif ou négatif, influencera rapidement les décisions qui seront prises en termes de choix technologiques.

Qui dit choix technologique, dit par ricochet impact sur la la, l'efficacité thérapeutique en permettant soit une libération plus rapide, soit une libération avant utilisation parce qu'aujourd'hui y a y a pas mal de traitements qui sont utile.

Utiliser avant d'avoir des résultats de contrôle qualité sur des patients qui sont pas forcément que sur le marché de la salle argent thérapie mais sur des patients qui sont en général pas en pleine forme.

Et donc on le voit notamment sur le les chapitres actuels en en Europe en l'occurrence. Alors moi je m'occupe surtout du marché de France qui régit par là réglementation européenne.

Mais en Europe, le texte qui régit la libération des produits issus de culture cellulaire.

Et en un texte qui clairement favorisé certaines technologies, dont une proposée par XXX et qui simplifié d'une part la mise en place chez les utilisateurs.

En termes de rapidité, d'implémentation, de validation, de qualification et de leur audit habilité quand ils sont inspectés par les autorités compétentes sur le process de fabrication de libération et sur l'autorisation de mise sur le marché.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et ça favorise quoi comme technologie du coup ?

Participant 9

Alors en l'occurrence, aujourd'hui, c'est ce qui chez nous s'appelle le XXX qui est dans la technologie est le nom n'est pas nommé dans le texte parce que les textes réglementaires peuvent pas nommer de non commerciaux, mais clairement qui décrit la méthode du XXX en lui reconnaissant une certaine valeur de conforme compte endiablé comme on dit, ce qui veut dire qu'on s'abstrait de le de l'utiliser comme une méthode alternative avec toutes les complications que ça en termes de validation que quand on est sur une méthode qui n'est pas reconnue dans un texte et qu'on veut proposer une méthode de contrôle rapide.

On doit se référer à un texte qui est sur la qualification, validation des méthodes alternatives qui imposent de refaire tout un tas de de d'étapes, alors que quand la méthode est incluse dans un texte, c'est la même chose pour pour le débat sur les endotoxines et là RFC on simplifié grandement les étapes d'implémentation de validation.

Par conséquence aussi l'oreille qu'auront les auditeurs à à.

Accepter une libération avec ces technos là quoi ?

En, il suffit que dans un texte, il est noté par exemple méthodes par culture faisant appel à l'eau, consommation de CO 2 ou quelque chose comme ça et ça décrit la technologie d'une méthode qui est en l'occurrence c'est le XXX de XXX. Et de fait Ben du coup ça simplifié l'approche client et c'est pour ça que aujourd'hui c'est une méthode qui est largement utilisée par tous ces producteurs de de thérapie cellulaire, notamment les quartiers au niveau international.

ALLEMAND Cassandre

Et si demain il y a un changement spécifique est-ce qu'il y aurait besoin de l'anticiper et pourquoi ?

Participant 9

De l'anticiper au niveau de XXX ?

ALLEMAND Cassandre

Ça peut être XXX ou ça peut être une autre entreprise ou un autre acteur. Tout dépend. C'est de manière générale.

Participant 9

Ouais, au niveau d'un industriel, Ben clairement, parce que ça peut ou favoriser l'arrivée d'une nouvelle technologie qui peut en supplanter une. Aujourd'hui, on a entre guillemets relativement de la chance, on est la seule méthode à part là par les méthodes traditionnelles qui sont longues et fastidieuses à avoir à peu près ce statut là.

Si demain une technique plus rapide, plus révolutionnaire arrivé et qu'elle est pas chez nous et qu'elle peut être amenée à remplacer dans le texte ou à venir en complément du texte, mais avec des avantages supérieurs ? Bah oui clairement pour un industriel, une méthode qui est aujourd'hui est relativement facile à implémenter, devenir moins compétitive où carrément.

Oui, non réglementaire et du coup rebasculer dans la la complexité qu'on évoquait tout à l'heure par rapport à une méthode alternative. Puis c'est vrai que les technologies aujourd'hui de fabrication dans ce marché là sont tellement foisonnantes d'innovation que en parallèle, ça doit favoriser l'innovation dans les méthodes de contrôle de production, et cetera.

Et que c'est un marché qui peut bouger très vite. Enfin une réglementation qui, pour la sécurité patient. On peut bouger très vite, oui.

Alors très vite, très vite, au sens de la réglementation pharmaceutique, hein ? C'est à dire que ça va prendre un certain temps, mais y a des textes qui sont là depuis des dizaines d'années, qui ont pas vraiment changé. Y a des textes comme ça qui sont support de méthodes, de nouvelles technologies, de nouvelles thérapeutiques. Et sur cela il faut être quand même plus vigilant.

ALLEMAND Cassandre

Et qu'est-ce qu'il faudrait mettre en place dans ce cas pour éventuellement anticiper un de ces changements ?

Participant 9

Ça, c'est une question qu'il faudrait voir avec XXX aussi.

Ben être au contact des décideurs et des personnes qui sont acteurs dans cette rédaction de texte. Non pas forcément pousser une méthode, comment dire ?

Non utile, mais pour que les méthodes nouvelles soient connues des personnes qui vont demain et potentiellement les inclure dans des textes que à la une fine, ça servira à des industriels. Être au contact des industriels très en amont pour parler de ces méthodes là.

Et quand on développe quelque chose, faire en sorte que ça ait un écho déjà chez les utilisateurs futurs. Sur La Voix du client qui prime en général parce que tu as beau développer n'importe quelle technique, si elle répond pas au besoin à la fin. Ben voilà. Donc c'est le double.

Comment dire, recherche de de de faire connaître cette technologie auprès des potentiels utilisateurs dans ce qu'elle a comme avenir et de ceux qui vont l'inclure dans la réglementation. Parce que une très belle technologie qui n'est pas supportée par une réglementation aura toujours plus de freins qu'une très belle technologie qui en plus ou une moins bonne technologie qui quand même est supportée par là réglementation.

Donc, c'est une sorte de lobbying en fait scientifique, parce que le temps est relativement long malgré tout entre les développements et la mise en pratique de méthodes.

Que ce soit pour la production, pour le contrôle qualité qui nous concerne plus.

Mais je pense que oui, ça se travaille très, très en.

ALLEMAND Cassandre

Et quand on dit tant long, c'est à peu près combien de temps ?

Participant 9

Ah Ben texte, ça peut mettre plusieurs années à évoluer.

Entre les premières discussions, les premières rédactions pour commentaires et puis la version finale publiée qui elle aussi a quelques temps entre sa publication et sa mise en application. Alors on peut l'anticiper.

Quand c'est contraignant, on a un temps maximum pour pour la mettre en place. Quand c'est intéressant, on peut-on peut très bien y aller plus vite, mais c'est plutôt de l'ordre de plusieurs années que de quelques semaines.

Alors après, sur un marché que comme la salle guity, je crois que c'est un peu pareil aux US. Il raisonne plutôt en short shelf Life products et ils essaient d'avoir des chapitres plus dédiés à des types de technologies qui du coup seraient un peu reconnues. en France. On a quand même un texte un peu général qui mériterait peut-être aussi des axes plus précis et plus ouverts sur les méthodes innovantes. C'est pas interdit.

ALLEMAND Cassandre

Comme quoi par exemple, parce que je sais pas assez complet ce texte.

Participant 9

Ben il décrit très bien le XXX, mais par exemple si on veut pousser d'autres technologies qui sont par exemple les méthodes type XXX sur le contrôle des mycoplasmes reste une méthode alternative,

comme toutes les PCR pas que XXX. Or aujourd'hui, ce sont quand même des méthodes qui sont un plus rapides, plus robustes et plus spécifiques et précises que la méthode traditionnelle en milieu de culture et qui sont pas forcément incluses dans les textes à part en tant que méthode alternative potentielle, mais. Mais de fait, on le voit au quotidien.

C'est plus compliqué. En tout cas, nous en France, à installer.

Mais c'est un exemple, mais ça peut être pareil pour le pour le XXX enfin on est sûr pas mal de produits de XXX parce que c'est avec ça qu'on se confronte au quotidien, mais c'est vrai que c'est.

On se heurte souvent, alors moins dans le domaine de la cell & gene thérapie parce que c'est des gens qui sont, comme je disais tout à l'heure dans l'innovation au quotidien, donc ils sont plus à l'écoute de ce qu'on leur apporte. Par contre, ils vont se heurter à un moment ou un autre. La réalité d'une réglementation qui va être plus ou moins contraignante. Et puis souvent, il s'en occupe très tard, c'est à dire ce qu'on a vu quand on discute avec eux, c'est que.

Tant qu'ils sont dans les phases très amont de développement de nouveaux nouvelles thérapeutiques, et cetera, ils sont plus focus sur le développement de la thérapeutique que sur la manière dont elle sera contrôlée après.

Et ça veut dire que parfois, ils peuvent être amenés à avoir une méthode de prod qui n'est ni robuste ni répétable. Enfin qui qui marche très bien en labo, qui marche très bien en prod semi-industriel par contre qui n'est pas du tout qualifiable en termes de contrôle qualité et plus le panel de sera grand de technologie possible à la sortie. Plus potentiellement on peut imaginer qu'ils aient des pistes pour se replier sur quelque chose de différent que ce qu'ils avaient envisagé.

On a 2 mondes, on a le monde très académique, très start-up, qui développe des produits et et très très scientifique. Et puis on a, après le mode du le monde du passage à l'échelle industrielle, même si ça reste souvent des petites productions.

Et là, on rentre dans la réalité du fait qu'il faut-il faut valider, qualifier tout ça.

Mais c'est parfois des mondes qui se parlent, pas toujours.

Assez tôt dans le la, les phases de développement.

Donc, c'est aussi potentiellement faire discuter ces gens-là.

Alors c'est pour ça que on essaie de participer à des congrès, on fait de l'éducation scientifique, on fait pas mal de choses.

Mais on se rend compte que pris dans leur quotidien, c'est pas toujours envisagé avant.

ALLEMAND Cassandre

Et par exemple pour anticiper au mieux ces changements, ce serait quoi les pratiques managériales qui pourraient être mises en place ?

Participant 9

Qu'est-ce que tu entends par pratiques managériales ?

ALLEMAND Cassandre

C'est tout ce qui contribuerait à la performance et à l'efficacité de l'organisation.

Participant 9

De XXX ?

ALLEMAND Cassandre

Par exemple pour le mieux à l'échelle de XXX ou des entreprises.

Participant 9

Retenir les talons parce que ça, ils l'ont évoqué aussi savoir que nos clients, comme y a une grosse, alors il y a déjà une nécessité d'avoir plus de gens formés à ces technologies et à ces process qui sont à chaque fois assez spécifiques et les clients qu'on a eu parfois réunis et qui ont évoqué leurs difficultés à retenir les gens qui ont les compétences et qui, dans un marché où la demande est en défaveur de l'offre, en gros, y a plus d'offre que de demande. Du coup bah les gens qui ont une compétence ont plus de facilité à bouger et certaines entreprises évoquent la difficulté à garder ces gens-là parce que le temps de formation d'un nouveau collaborateur je parle pas forcément pour XXX là mais sur le sur le les gens qui produisent et super loin.

Nous, ça donne.

ALLEMAND Cassandre

Oui, d'accord, ça prend combien de temps à peu près pour former quelqu'un ?

Participant 9

En, c'est des mois entiers. Enfin je saurais pas te dire avec précision, mais c'est c'est c'est ça ? Ouais, entre 6 mois et un an, je l'ai encore pour.

Parce qu'en fait, ce sont des, des, des des technos de prod qui sont assez spécifiques et chaque process On dit souvent de productif de process, c'est à dire le fait. Chaque procédé est quasi unique dans sa, dans sa méthodologie ou presque. Alors y a des grandes lignes quand même. Mais être compétent chez quelqu'un Ben veut pas forcément dire que en remplaçant. Et puis ils évoquent toute une pénurie de gens qui arrivent sur le marché avec les vraies compétences technologiques applicables tout de suite. Donc il y a aussi sûrement un travailler sur le les cursus de formation.

Voilà, c'est plus des des clients qui évoquent ça hein ? Que que nous chez XXX c'est pas enfin n'est pas du tout dans le même problématique.

Alors si il faut savoir parler à ces gens-là, du coup ça veut dire que.

Ben il faut avoir des équipes qui soient formées et qui soit embarqué dans dans cette évolution des compétences et des connaissances, même pour nos équipes commerciales.

Ce qui est assez complexe dans le sens où il y a une diversité de de clients beaucoup plus grande que ce qu'on avait y a y a ne serait-ce que 10 ans.

ALLEMAND Cassandre

Ah donc il y a beaucoup plus de clients qu'avant ?

Participant 9

Y a beaucoup plus de diversité de clients. Avant, on avait quelques grands schémas faciles de de production, le stérile non stérile cosmétique. Aujourd'hui, quand on parle de produits stériles ou de produits de celle angine thérapie et on peut pas arriver chez un industriel avec une idée préconçue de comment il fonctionne et comment ce que sont ces problématiques. Les grands schémas.

Mais il faut savoir rentrer un petit peu dans les détails, alors c'est beaucoup plus intéressant, mais ça veut dire qu'il faut une curiosité et puis une compréhension un peu technique, des des enjeux pour aller en tout cas du point de vue. Alors là purement XXX, être capable de proposer les bonnes solutions au bon moment, être capable d'avoir détecté ces phases critiques ou c'est une moments de développement critique qui font qu'il faut être à ce moment-là en contact avec des décideurs ou ou des ou des scientifiques.

Mais ça a une nébuleuse assez compliquée à à faire collaborer et à rencontrer, hein ?

En plus, en France, on a une problématique, c'est qu'une bonne partie sont dans les hôpitaux. Ben là d'où tu as dans notre partie d'activité qui ne sont pas forcément gérés pour XXX par des équipes qui

sont habituées au marché industriel.

Allez, c'est un schéma assez spécifique en France, c'est tout ce qui est académique et qui est assez actif sur le développement de nouvelles thérapeutiques, si on pas encore à l'échelle industrielle, mais qui sont les prémices de choses qu'on peut demain voir Rachel.

Tu pars à un groupe industriel et envisager d'être mi en développement ?

ALLEMAND Cassandre

Et par exemple pour les managers de ces équipes, ce serait quoi les connaissances ou les compétences qui leur seraient nécessaires pour pouvoir anticiper au mieux tout ça ?

Participant 9

Ah, c'est plus difficile. Faudrait peut-être voir ça avec XXX parce que moi je suis pas manager donc j'ai pas trop ce réflexe là.

Mais, mais en tout cas, c'est les compétences techniques, pas que pure commerciales.

Mais pack technique au sens de R & D, c'est plus la compréhension des enjeux technologiques de nos clients que d'être capable de parler d'égal à égal entre scientifiques. C'est pas ce niveau de détail là, mais par contre on peut pas s'astreindre de pas comprendre ce qu'ils font, enfin moi ce que j'en pense. Ça veut dire que capable de recruter des des des gens qui dans ces équipes ont un bon mix entre l'approche client, la compréhension scientifique.

L'envie de de d'être curieux et pas voilà. Et pas que dans l'action immédiate, et cetera, parce que ça peut prendre relativement du temps aussi.

Alors après et puis après avoir une équipe autour marketing ingénu, enfin, tout ce qui est l'équipe encadrante qui a les mêmes, qui a les mêmes vocations de quoi ?

ALLEMAND Cassandre

Ouais, c'est pas juste les gens qui sont sur le terrain quoi. C'est vraiment l'ensemble des personnes.

Participant 9

Non, parce que là, ils ont enfin là, là on se rend nous les équipes locales. En tout cas une diversité de choses à à suivre, à proposer, à gérer qui est énorme. Donc c'est c'est c'est cette faculté à avoir l'esprit ouvert et être demandeur de support. Après pour être accompagné par des équipes un peu plus scientifiques. Et puisqu'il faudrait aussi qu'on puisse faire, c'est d'aller prospecter ces marchés qui n'en sont pas encore mais qui seront peut-être les leaders de demain ou les ou les ou les médicaments qui feront le l'actualité demain et qu'on connaît pas encore et qui quand on va leur parler, sont pas vraiment à l'écoute de nos problématiques à nous parce que j'ai dit tout à l'heure ils pensent pas encore ? À un moment il faudra que mon produit soit fabriqué de manière robuste et et et contrôler de manière réglementaire. Il aura beau être super beau d'un point de vue paillasse. Laboratoire. À un moment, ça suffira plus.

ALLEMAND Cassandre

Ce point-là, il est super intéressant parce que du coup faudrait déjà anticiper et commencer la prospection de marchés futurs mais sauf que du coup les gens ils sont pas forcément à l'écoute donc faudrait trouver une stratégie en quelque sorte pour qu'il soit déjà ouvert à ce sujet.

Participant 9

Alors c'est de la COM, c'est de l'éducation scientifique, mais il faut les toucher sur via des réseaux, des congrès. On essaye hein ? C'est Monsieur bon pour être factuel, les équipes commerciales au quotidien, ils sont à pédaler pour la réalisation d'un budget chez les clients existants. On leur demande

d'essayer d'être un peu à l'écoute. Moi je leur passe pas mal d'informations sur des sites qui créent où qui ont ouvert une activité ou qui ont levé des fonds, qui rachètent une compagnie qui voilà. Il faut être capable au quotidien d'avoir le réflexe d'aller exploiter en marge de son activité commerciale principale, ça sans perdre évidemment le fil de la réalisation des exercices budgétaires hein, c'est pas ça. Mais si je prends l'exemple de Cell for cure et après été racheté par Novartis, quand on les a rencontrés la première fois avec les commerciales locales, ils étaient 4, ils avaient un bac qui alerte, qui trainait pas loin dans la partie banque de tissus, ils se sont mis un peu à travailler dessus, ils ont eu besoin de conseils et à la fin ça a été la méthode qu'ils avaient en.

Différence.

En tant qu'entité Novartis leur dis pas que c'est la France qui a tout fait parce que y a aussi la partie US, et cetera. Mais ces gens-là qui ont réussi à monter cette activité, bon Ben il valait mieux les rencontrer nous que d'autres. En tout cas qui c'est le réflexe d'appeler XXX que d'autres sont donc point de vue purement industriel et d'un point de vue aussi patient parce que c'est quand même ça qui compte d'avoir une technologie qui permettait d'avoir des résultats plus rapides, d'avoir une certitude que on renforçait pas les problématiques du patient quand on lui injectait son traitement.

Voilà, je parle de la microbio mais y a y a tous les autres aspects dont on commence à parler chez XXX et donc je suis loin d'être le spécialiste. L'efficacité cellulaire, le enfin le la peau de ce qu'on appelle la peau de Nancy et tout ça donc. Mais là, pas encore un marché dans lequel on est.

Participant 11 - Global Associate Medical Director - Cell and Gene Therapy [Industrie]

ALLEMAND Cassandre

Selon toi, c'est quoi les effets positifs et négatifs de la réglementation sur le marché de la thérapie cellulaire et donc les médicaments innovants en France ?

Participant 11

Alors les effets positifs ? Bah c'est que ça cadre quand même que y a un.

Il y a un cadre éthique et que c'est enfin, voilà, on légende, font pas n'importe quoi avec les produits humains et ça reste ça reste sécurisé en termes de qualité et d'éthique.

Et les points plus difficiles Ben c'est que ça freine énormément le développement des produits parce que y a beaucoup de contraintes réglementaires qui engendrent des contraintes financières.

Euh, parce que peut pas fabriquer ces produits là, dans des dans des, dans des structures qui sont pas GMP par exemple, et d'avoir un labo GMP ? Ben ça coûte plusieurs millions, donc voilà, tout est un peu interdépendant et c'est vrai que ça freine beaucoup. Le développement potentiel de de solutions thérapeutiques.

ALLEMAND Cassandre

D'accord

Et si demain il devait y avoir un changement, qu'est-ce que ça pourrait être ?

Participant 11

Sur le plan réglementaire ?

ALLEMAND Cassandre

Oui.

Participant 11

Ben je vois pas bien je moi je t'avoue que j'ai pas une vision hyper détaillée de la réglementation mais je dirais que le changement ça serait de débloquer de l'argent. Je pense que c'est ça le problème. Je pense que c'est plus, c'est plus un problème financier que réglementaire.

Parce que la réglementation en finale, elle est là pour protéger les patients, pour protéger les industriels et faire en sorte que Ben ça soit cadré.

Mais elle impose, voilà des exigences, des standards qui sont très élevées et auxquelles les industriels et aussi les hôpitaux ont du mal à répondre sur le plan financier. Donc je pense que c'est plus un problème d'argent que de réglementation.

ALLEMAND Cassandre

Et un problème d'argent, c'est à dire, ce serait quoi le problème plus exactement ?

Participant 11

Bah de trouver des financements pour que voilà et que que la recherche puisse évoluer plus vite et que et que il puisse de moyens qu'ils soient amis pour le développement de produits qui est plus de moyens, qui sont mis à disposition pour des des bibliothèques ou des des pharmas, pour faire des études cliniques, pour avoir des labos qui collent aux normes et avancer plus vite. Quoi parce qu'aujourd'hui ça prend, ça prend du temps.

Et que ça coûte hyper cher de faire des essais cliniques multicentriques et je pense qu'il faut pas modifier ça parce que c'est enfin c'est c'est, c'est du thérapie complexe et il faut que ça soit cadré mais je pense que c'est voilà y a un frein financier énorme sur sur ces produits là.

D'ailleurs, le coût de ces de ces thérapies est.

Enfin, on on le voit hein, c'est le reflet finalement, de de l'investissement nécessaire.

Quand on vend un produit

ALLEMAND Cassandre

Ouais bah surtout pour les CAR-T cells ça coûte super cher ouais.

Participant 11

Ouais, un produit, une poche de CAR-T, ça peut aller jusqu'à 500000€, donc on se doute bien que c'est pas juste pour pour faire du business et les les industriels qui vendent ces poches là ils ils font pas une énorme marge. Finalement. Novartis ils vendent leurs produits, ils sont presque à perte donc en fait ils sont obligés de le vendre 500000€, mais l'investissement que ça demande de leur côté pour pouvoir le produire et presque supérieur.

Donc c'est vrai qu'il y a un vrai problème finalement d'investissement.

ALLEMAND Cassandre

Et ce serait quoi la solution pour régler ce problème d'investissement ?

Participant 11

Je sais pas.

Aucune idée.

Je sais pas trouver de l'argent mais bon après facile à dire. Franchement je sais pas.

ALLEMAND Cassandre

Après, c'est vrai que si ça avait déjà, il aurait peut-être déjà mis en place quoi ?

Participant 11

C'est ça, moi, c'est pas trop mon truc. Enfin c'est pas trop, je sais pas dire je c'est facile de dire qu'il faut de l'argent mais effectivement.

Concrètement, comment ? Et je sais, aucune idée.

Je pense que c'est aussi un enjeu politique et.

Bref, tout est tout est un peu imbriqué tu vois.

ALLEMAND Cassandre

La concernant, les CAR-T, celles ce qui compte faire. Apparemment, j'ai appris qu'il y avait un projet allogénique c'est ça, des CAR-T. C'était un peu le sujet actuel.

Participant 11

Bah l'idée, c'est de de faciliter finalement la production et au lieu de partir d'un prélèvement patient pour arriver à un seul traitement, ce serait de d'avoir une approche un peu plus traditionnelle, c'est à dire de pouvoir fabriquer plus.

Euh de thérapie et.

Donc, pour en fabriquer plus et avoir, comme on dit une librairie enfin, d'avoir un stock de de produits qu'on pourrait utiliser pour n'importe quel patient. Bah il faudrait arriver à fabriquer ces ces traitements là à partir de donneurs qui soient autres que le patient lui-même. Aujourd'hui, on ne sait pas encore.

Enfin s'il y a des essais cliniques, et ça commence à avancer, mais c'est pas, c'est pas si simple quoi y a pas mal de barrières pour que ça puisse marcher, notamment sur le la réponse immunitaire.

Puisque si tu pars de en fait l'idée c'est de prendre des, de, d'avoir un pool de donneur de par exemple que toi au moins on a donné nos lymphocytes et que Novartis où kite fabrique des CAR-T à partir de nos cellules et puisse ensuite les donner aux patients.

Sauf que Ben y a des marqueurs d'immunité qui sont y a des barrières de de d'immunité qui sont qui doivent être franchies pour arriver à ça. Et c'est je pense le challenge principal de cette approche là.

Mais c'est sûr que ça faciliterait énormément en termes aussi de de production, de coût et d'accessibilité des traitement.

ALLEMAND Cassandre

Et par exemple, si y a ça qui qui fonctionne et qui est mis sur le marché, ça pourrait être quoi ? Les conséquences justement sur le marché de ces médicaments innovants ? Plus d'un point de vue peut être stratégique.

Participant 11

Et bah ce qu'il y aurait plus d'offres ?

Donc plus de concurrence, je pense sur les acteurs, alors aujourd'hui y a quelques Big Pharma. Il y a quelques sais pas, il y a 4-5 gros acteurs et beaucoup de petits moyens acteurs qui gravitent autour. Je pense que si la barrière allogénique est levée, il y aura probablement sur le marché donc une forte concurrence.

Et il me voilà un produit qui serait beaucoup plus accessible, donc je pense que ça pourrait nettement réduire les coûts.

Les coûts de production et les coûts de vente.

Les produits.

Est-ce que ça changerait drastiquement le marché ? Je sais pas.

Je sais pas dire parce que c'est difficile d'anticiper. Est-ce que tous les patients pourront ? Quel est le pourcentage de patients finalement qui auront la bonne indication pour recevoir un traitement allogénique ? Est-ce que ça ?

Est-ce que sur 100 patients, 100 pour 100 ?

Ça reste quand même des indications. Déjà en déjà en autologue, ça reste des indications quand même assez précises et on peut imaginer que pour une approche allogénique y a aussi des indications où il peut être des patients qui soient pas en mesure de recevoir ce traitement là. Ça c'est ça. Je je sais pas. En fait, c'est difficile d'anticiper.

Donc, si l'approche allogénique, elle concerne que la moitié des patients.

Qui peuvent recevoir un autologue. Bon, tu vois ça, ça change la donne quoi est ce que est ce que ça va pouvoir être adressé à tout le monde où est-ce que ça va être uniquement ciblé sur certains patients qui correspondent aux qui ont une réponse immunitaire ?

Qui correspond à. À l'approche, je sais pas dire.

ALLEMAND Cassandra

Et en termes d'écosystème, est-ce que ça pourrait impacter quelque chose ?

Participant 11

Tout l'écosystème tu veux dire des cell & gene therapy ?

ALLEMAND Cassandra

Oui, Ben par exemple en termes de business, si on parle de business model pour l'étude de marché. Est-ce que ça changerait quelque chose ? Donc ça peut être sur l'écosystème ou même d'autres, d'autres moyens ?

Participant 11

Bah je sais pas te dire.

Je pense que oui, ça redéfinira un peu quand même le l'environ.

Non, puisque t'aurais.

Plus de produits dispo avec des coûts moins élevés, plus de d'acteurs, plus de concurrence.

Peut-être une réglementation qui bouge aussi ? Enfin, dès que tu changes un truc, finalement dans un dans un process comme ça aussi complexe. Et Ben y a tout qui, toutes les lignes, toutes les lignes bougent aussi donc.

On peut partir du principe effectivement que ça peut, ça peut chambouler un peu tous les les aspects du tableau.

ALLEMAND Cassandra

Ouais d'accord, et est-ce que un changement comme celui-là il y aurait besoin de l'anticiper ?

Et pourquoi ?

Participant 11

Sur quel plan anticipé ?

Pour les patients ?

ALLEMAND Cassandra

Ça peut être sur tous les plans.

Participant 11

Ben je pense que oui, parce que au niveau, ne serait-ce qu'au niveau production, ça voudrait dire que il faudrait augmenter nettement les capacités de production.

Il faudrait que les industriels soient capables d'augmenter drastiquement leur capacité de production

aujourd'hui sont pas en mesure de fabriquer énormément de traitements par semaine par exemple. Vu que c'est des process de fabrication qui sont lourds et complexes, donc là si la matière, si tout d'un coup il se retrouve à devoir fabriquer des quartiers à partir de de dons donc c'est à dire qu'ils vont avoir énormément de matières premières et donc il va falloir que ça suive derrière.

Donc il va falloir effectivement augmenter leur capacité de production et et aligner leur process avec ce modèle là.

Je suppose ?

Et après ? Bah pareil, tout l'impact. Ce enfin y aura un impact au niveau aussi hospitalier puisque on pourrait pas partir du principe que y aurait plus de patients qui pourraient recevoir de traitement.

Donc ça veut dire que les hôpitaux doivent anticiper une augmentation de la prescription ? C'est des patients qui reçoivent leur traitement en hospitalier, dans des cadres hyper encadré, avec des enfin, il faut un service de réa, il faut un suivi cardiaque, il faut pas beaucoup de suivi spécialisé.

Et donc si on augmente aujourd'hui la la, le nombre de patients qui vont recevoir ces traitements là, il faut que les hôpitaux soient en mesure de pouvoir les recevoir.

Ce qui est pas le cas, forcément.

Parce que c'est des patients qui peuvent passer je sais pas, 2-3 semaines à l'hôpital qui font des réactions qui ont avoir des effets secondaires aussi de d'administration de ces produits là.

Beau aujourd'hui c'est c'est géré mais si on augmente on fait fois 10.

Nombre de patients aujourd'hui fois 10. Je pense que ça va créer effectivement un énorme boulot dans d'étranglement à tous les niveaux.

Et surtout au niveau hospitalier.

Donc comment anticiper ça ? Ben je pense qu'il y a une façon d'anticiper.

Parce qu'aujourd'hui, on est dans l'incertitude, on sait pas si ça va marcher et donc ça va se faire un peu comme toujours.

Sur le moment.

Mais je pense que les gens se préparent à ce que ça arrive sans savoir exactement au nid quand ça arrivera, ni si ça arrivera vraiment. C'est comme les thérapies, c'est là, on est que sur les Matos en cours. Mais si tout d'un coup on a un traitement aujourd'hui qui va cibler les tumeurs solide avec une prévalence hyper élevée ou ou des malades at ?

Loin de lupus par exemple. Ben là on va, on va avoir une explosion. Des indications avec un nombre de patients.

Qui va exploser.

Ça, tu peux pas trop anticiper

ALLEMAND Cassandre

Mais du coup, y aurait aucune façon d'anticiper y aurait même pas des systèmes qui pourraient être mis en place ?

Participant 11

Bah sur le sur le coup oui mais là maintenant non, je pense que les gens n'ont déjà déjà déjà aujourd'hui. C'est un système qui ont bouclé courte avec des moyens limités, donc déjà, ils ont du mal financièrement à assurer tout ça. C'est des produits qui sont pas forcément remboursés partout, donc voilà y a un problème toujours, on revient toujours aux finances et donc aujourd'hui d'investir en se disant Ah, peut-être que dans 2 ans on aura un.

En une thérapie génique pour le cancer du côlon et donc, ça veut dire qu'on va traiter je sais pas, par exemple, un hôpital de se dire Bah ça veut dire que dans 2-3 ans on peut estimer que on va avoir 500 patients par an qu'on va pouvoir traiter, du coup on va créer une unité dédiée pour ça et on va anticiper. Ben non, je pense que personne n'a les moyens de faire ça.

ALLEMAND Cassandre

Et par exemple, même si là, dans ce projet, ça a évolué et que la date de changement est proche, parce que là c'est vrai, aujourd'hui, ça paraît super loin. Mais si ce changement, c'est beaucoup plus proche aurait pas quand même un moyen d'anticiper si c'était dans le futur moins lointain.

Participant 11

Ben là, on sait à peu près quelles sont les thérapies après oui moi j'ai pas trop le nez non plus dans les détails des essais cliniques et de ce qui va sortir.

Et puis après tu sais jamais c'est pas parce qu'un produit voit émis sur le marché avec une M que.

Que les résultats vont être garant.

Sinon plus tu vois.

Donc je pense que les structures sauront s'adapter.

On attend, je pense que Ryan, il pourra y avoir une réactivité assez courte et que le système de santé pourront s'adapter, mais y aura pas d'investissement massif tant que.

Après, il y a toujours des centres qui sont pionniers et qui vont et qui vont faire le boulot un peu pour les autres et qui vont. Voilà qui, je pense, que ça va partir. Peut-être plutôt comme ça. Il va y avoir des centres de référence par exemple, qui vont dire Okay, maintenant, on a cette ce ce traitement là pour le cancer du colon. Je dis n'importe quoi, nous, on a un centre expert en a les moyens de de pouvoir faire du pilote et du coup ils vont et les autres vont un peu regarder et se dire OK, est-ce que ça marche ?

C'est quoi le c'est quoi le ?

C'est quoi ? Les résultats à court terme ou slash moyen terme ? Et ensuite, je pense qu'ils investiront de leur côté, mais ça, ça me semble anticipation est toujours un peu risqué quand même sur cette thérapie là.

ALLEMAND Cassandre

D'accord, l'anticipation c'est qui ?

Participant 11

Bah parce que c'est des investissements qui sont qui sont importants.

ALLEMAND Cassandre

Et suite à l'argent que ça entraîne quoi ?

Participant 11

Après, s'il s'agit juste, entre guillemets, de prévoir.

En centre de dédier une partie de l'hôpital. Moi, je te parle vraiment de vision médicale et son hein.

Dans l'anticipation. Quand tu parles d'anticipation, si par exemple on a une thérapie pour le concert du côlon et que et qu'il va falloir traiter 30 patients par semaine dans un hôpital et que bah on sait pas où les mettre, on sait pas comment les gérer et qu'il faut bah.

Je pense qu'il peut y avoir une réactivité assez courte dans les quelques semaines mois pour se dire OK, on dédié une partie du service pour ces patients là on s'organise, on on recrute des infirmiers, du personnel pour pouvoir les prendre en charge, pour pouvoir sécuriser tout ça. Je pense que c'est jouable.

Mais après d'énormes investissements.

Enfin, je sais pas à quoi tu penses, mais de de dédier des centres de soins complets avec.

Je sais pas.

ALLEMAND Cassandra

D'accord

Et par exemple, pour anticiper au mieux ces changements, ce serait quoi les pratiques managériales à mettre en place ?

Participant 11

Au niveau des hôpitaux ?

ALLEMAND Cassandra

Par exemple.

Participant 11

C'est le management des hôpitaux. Je sais pas s'il y en a vraiment.

Franchement ?

J'ai pas vraiment d'avis là-dessus. Mal les hôpitaux, c'est vraiment là en tout cas en France c'est c'est un peu la misère hein.

ALLEMAND Cassandra

Et en terme d'idéal dans ce cas ?

Participant 11

Bah il faudrait structurer.

Recruter des gens ? Enfin, je sais pas.

Aujourd'hui, depuis tout, il tourne un peu à perte, déjà en.

Je sais pas, je pense, je sais pas hein, tu parles de la France ou ?

ALLEMAND Cassandra

Oui, plutôt en France, oui.

Participant 11

Je pense qu'on a un système de soins qui est très bien parce que il est gratuit et.

Et que voilà, il est ouvert à tous, mais les hôpitaux ?

Ils font pas vraiment de business avec ça quoi donc ils ont du mal à tourner et c'est c'est compliqué de d'investir pour eux.

Donc je sais pas franchement

ALLEMAND Cassandra

Et par exemple, si c'est plutôt les entreprises ?

Qu'est-ce qu'il lancerait pour les pratiques managériales au sein des entreprises ? Pour anticiper quand même ces futurs changements ?

Participant 11

Au niveau des industriels fabricants.

ALLEMAND Cassandre
Oui.

Participant 11
Je sais pas, elles sont dures tes questions.

ALLEMAND Cassandre
Oui, c'est vraiment, c'est l'imagination. Qu'est-ce qui pourrait être mis en place, par exemple pour augmenter la performance ou bien l'efficacité de l'organisation ?

Participant 11
Hum, je sais pas.

ALLEMAND Cassandre
Et par exemple, pour les managers, quelles connaissances ou quelles compétences seraient importantes qu'ils aient ?

Participant 11
Mais ça dépend parce qu'il y a tellement de fonctions différentes dans ces industries. Tu vois, t'as de la Prod, t'as de la qualité, t'as t'as le mec qui gère le réglementaire, t'as celui qui fait de la R et D. Y a vraiment énormément de de fonctions support sur ces sur ces produits là.
Mais je pense que.

ALLEMAND Cassandre
Oui, c'est sûr, c'est différent pour chaque fonction.

Participant 11
Et tout est tout est tout est interdit, interdépendant et tu peux pas faire sauter un truc au au détriment. Donc je sais pas franchement j'ai pas de vision vraiment interne à ces industries qui sont en plus ils ça je pense que XXX elle a pu t'en parler parce qu'ils ont fait une étude sur vraiment. Quels sont les profils finalement ?
À l'intérieur des des industries quel type de profil type ? Quelle personne a entre guillemets ? On retrouve dans ces dans ces industries ?
Plus côté qualité.

ALLEMAND Cassandre
Non, je suis pas au courant ça.
Je comprends, c'est intéressant.

Participant 11
Ah ouais ? Bah écoute il me semble hein pour aller redemander mais il me semble qu'ils ont fait ça. Ouais on décrit un peu les profils de type bah plutôt plutôt qualité parce que nous c'est un peu nos nos targets. Si tu veux on parle.
Pour vendre nos solutions, on va s'adresser plutôt aux responsables assurance qualité, quoi.

Parce que c'est eux qui gèrent tout, le contrôle microbio.
Mais non, je sais plus ta question du coup, qu'est-ce qu'il faudrait en interne ?

ALLEMAND Cassandra

C'est sur les pratiques managériales, donc ça peut être des outils mis en place pour augmenter la gestion un petit peu de ces organisations, qu'il soit plus efficace ou ça peut même porter sur des connaissances compétences, des vis-à-vis des managers.
Pour en fait anticiper, c'est un peu de l'organisation humaine pour pouvoir anticiper au mieux ces futurs changements dans ce marché ?

Participant 11

Ouais Ben je sais pas rien de très différent de ce que n'importe quelle entreprise pourrait anticiper hein ?

Après le management ?

ALLEMAND Cassandra

Ah non, pas de changement particulier.

Participant 11

Bah je sais pas non. Après le management c'est propre à chaque boîte hein, t'as pas de boîte qui fait du management dans la même façon ?

Tu parles, t'as des t'en as qui managent façon directive, d'autres qui sont plus en mode je délègue, je pense que chaque boîte à son un peu sa culture managériale propre.

Mais je pense que oui, y a une anticipation en niveau ressources humaines qui qui est forcément à prévoir.

C'est très bête, hein ? Ce que je dis, mais si tu fabriques plus de produits, Ben il faut alors ça dépend.

Moi je suis-je connais pas les détails des fabrications en allogéniques mais.

Peut-être que tu peux, tu peux avoir moins de, c'est pas forcément parce que t'en fais plus que t'as besoin de plus de personnes. En fait, le le bois de autologue il est très consommateur en en humain. Parce que c'est un peu, c'est un peu du sur-mesure qu'on fabriqué et donc il faut effectivement des personnes qualifiées à chaque étape pour.

Poursuivre ce processus là et on peut partir du principe que pour faire de la logique, ça pourrait être potentiellement un peu plus automatisé et rentrer un peu plus dans la fabrication de masse.

D'une industrie lambda qui va pour fabriquer des injectables par exemple et qu'on pourrait potentiellement se dire que Ben ça demandera moins de ressources humaines puisqu'on sera plus sur un process industriel classique avec une automatisation, et cetera. Mais ça je enfin je peux pas te le dire avec certitude, je pense qu'il faudrait plutôt croiser ça avec un regard d'un industriel.

Plus compétent que que moi, mais après je.

Je sais qu'en tout cas la complexité aujourd'hui, c'est que voilà, c'est très sur mesure et que ça demande des compétences assez pointues à tous les stades de production et que c'est un peu compliqué. Et effectivement, même au niveau recrutement de trouver les bonnes personnes pour pour gérer tout ça.

ALLEMAND Cassandra

Ça veut dire que donc demain, si on doit recruter des personnes, ce serait moins pour la production, mais ça serait pour d'autres postes ?

Participant 11

Peut-être ouais.

Après y a une tendance à l'automatisation un peu partout donc, mais sur les CAR-T moi, puisque c'est très impatient. Un produit, donc c'est.

Mais c'est un peu l'idée finalement d'arriver à faire de la logique, c'est de simplifier le process et d'arriver à quelque chose d'un peu plus fluide et moins coûteux.

Participant 16 – Responsable national thérapie cellulaire et MTI [EFS]

ALLEMAND Cassandre

Pour vous, c'est quoi les effets positifs et négatifs aujourd'hui de la réglementation sur le marché de la thérapie cellulaire et des MTI ?

Participant 16

Oh Ben effet positif. Bah comme tout, dès qu'il y a un cadre juridique, ça permet de rassurer un petit peu les notamment les industriels qui veulent se positionner sur le créneau pour développer des nouveaux produits hein. Donc quand il y a un cadre juridique, c'est quand même plus simple d'avoir. Bah justement, un cadre clair pour le développement des produits et ça sécurisé leur mise sur le marché ensuite et là commercialisation.

Donc ça c'est c'était important.

Pour les industriels qui se lancent sur ce créneau des médicaments, thérapies, ventes.

Après les contraintes, bah c'est que y a y a quand même beaucoup de lourdeur notamment.

Et l'apparition de de, de de ces directives européennes, Ben ça, ça rajoute quand même la complexité, ça coûte plus cher, c'est des coûts de développement.

Ça, ça rallonge les temps de développement, il est temps de de mise sur le marché.

ALLEMAND Cassandre

OK, et si demain il y a un changement de réglementation, vous pensez que qu'est-ce que ça pourrait être ?

Participant 16

Ben on peut en avoir régulièrement hein, des petits changements de réglementation.

Si on parle par exemple dans le domaine des tissus par exemple, donc là on est dans le champ d'être produit de thérapie cellulaire.

Je sais pas si vous restez restreignez votre étude aux MTI ou si ou si ça concerne aussi les tissus, les cellules qu'on appelle donc les produits de thérapie cellulaire plus classique.

ALLEMAND Cassandre

Oui, c'est les produits de cellulaire aussi bien classiques que MTI, c'est dans l'ensemble.

Participant 16

D'accord, c'est l'ensemble envoyer par exemple sur les tissus, on a eu modification de réglementation récemment sur la possibilité d'avoir des dépôts de tissus dans les hôpitaux au plus près des patients.

Avant on avait pas le droit d'avoir des dépôts par exemple de de d'os, d'os, de, de de membrane amniotique, juste comme ça il fallait que ces dépôts.

Y a un dépôt, c'est quoi ? C'est finalement.

Ce peut être un congélateur, ça peut être une armoire, ça peut être un drive chiper qui est placé au sein de de l'hôpital le plus près des cliniciens pour qu'il ait à disposition le tissu.

Vous voyez ? Et bien jusqu'à récemment on avait pas le droit vraiment de faire ça. Il fallait que ce soit une nouvelle banque déclarée à côté de du clinicien, donc avec tout ce que ça impose en termes d'autorisation des d'ouverture d'établissement, l'autorisation de procéder maintenant une banque à le droit d'avoir un dépôt.

C'est à dire par exemple, Eh bien, dans une banque de Besançon, elle peut avoir un dépôt à différent et. Je suis déclaré à l'ANSM mais sans avoir l'obligation de faire une demande d'autorisation d'ouverture spécialement pour ça. Donc il y a des choses quand même qui vont dans le bon sens et qui permettent de simplifier un petit peu l'organisation, la gestion.

ALLEMAND Cassandra

Et c'est quoi les conséquences de manière plus générale ?

Participant 16

Par rapport à ce, à ce que je viens de vous décrire, là où plus, de façon plus générale.

ALLEMAND Cassandra

Par exemple par rapport à ce que vous venez de décrire ?

Participant 16

Là c'est, c'est ça nous simplifié ça, ça nous simplifié. Comment dire la la gestion de de ces de de ces stocks déportés sur les hôpitaux et et ça, ça permet aux cliniciens d'avoir des produits.

À proximité, plus facilement accessible pour voir les greffes plus rapidement, et cetera, et.

Bon, ça c'est un exemple très spécifique d'une activité qui concerne les banques de tissus.

Mais après vous dire sur une évolution globale de la réglementation, Ben elle a dû vous parler à une légende de ce qu'on appelle Soho, le projet solo.

Qui vient d'être adopté par la Commission européenne, là justement, il y a 2 jours je crois.

Ben ça c'est un.

Comment dire, qu'est-ce que XXX vous en a dit ? Nous ça, ce que bon que je refasse pas les redites, d'autant que je suis pas non plus spécialiste.

ALLEMAND Cassandra

Elle m'a, elle m'a expliqué oui, ce qu'il en était sur SoHO notamment. Le but, c'était d'harmoniser les différents pays au sein de l'Union européenne, c'est ouais d'harmoniser tous ces pays de manière globale.

Participant 16

C'est ça

Il dit, c'est l'harmonisation en du pays.

Faire communautaire, donc voilà les les les autres des des évolutions, il y en a régulièrement.

On espère qu'elles vont dans le bon sens, qu'elles compliquent pas.

C'est compliqué, pas le développement des produits.

Qu'elle n'est pas comme conséquence de démultiplier les coûts de développement et de production.

Ensuite parce que là se rendre compte que.

C'est bien beau de faire de la réglementation, mais si derrière ça, multiplié par 2, les coûts de développement, les coûts de production va arriver un moment où on pourra plus le système de santé va

plus être soutenable, on pourra plus.
On pourra plus payer les traitements.
Pour tous les patients, puisque ces traitements seront absolument hors de prix.
Donc il faut toujours avoir ça en tête.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et ce genre de changement, vous pensez qu'il y a besoin de les anticiper ?
Et pourquoi ?

Participant 16

Que nous banques, on les anticipait, c'est ça le sens de la question.

ALLEMAND Cassandra

Oui, c'est ça.

Participant 16

Oui, mais alors c'est on essaye de de faire par exemple on se dit Bah pour l'instant on doit produire un petit classe A dans dans B Enfin je je vous êtes familiarisé avec. C'est avec ces classes BPF pour les locaux. Voilà, on doit produire dans une classe B parce que c'est un produit stérile, et cetera, en thérapie cellulaire, c'était différent. Thérapie cellulaire classique.

On était en classe D, on doit produire en classe d hein, C'est les bonnes pratiques de thérapie cellulaire. Mais on s'est dit par exemple, Eh Ben un jour, on va nous imposer de le faire en classe C bon, c'est une classe supérieure classe donc c'est plus cher à entretenir, c'est plus cher à construire, c'est plus cher à contrôler, à qualifier.

Bon Ben nous par exemple les ***** on a décidé maintenant de quand on construisait les nouveaux locaux, de se mettre directement en classe.

Pour les produits de thérapie cellulaire et tissulaire afin de pas être ensuite pris de court si la réglementation se durcit et impose de passer de de.

Donc on essaie de, on essaie au maximum d'anticiper certains certains changements qu'on peut pressentir. Après on peut pas forcément penser à tout.

On sait pas forcément ce qui nous attend hein donc.

ALLEMAND Cassandra

Il y a également d'autres choses que vous avez mis en place ?

Participant 16

On, pardon ?

ALLEMAND Cassandra

Ou que vous pourriez mettre en place pour anticiper ces changements.

Participant 16

Oh sûrement oui, sûrement là comme ça j'ai pas d'exemple, je sais pas s'il y a une jambe vous a donné d'autres exemples, mais.

Je suis anticiper sur des nouveaux contrôles qualités qui pourraient renforcer les certains contrôles

qualité internaliser du des contrôles qualités qu'on sous traite actuellement.
Ça s'appelle des exemples de de changements effectivement.

ALLEMAND Cassandra

Et par exemple, ça serait quoi les pratiques managériales qui pourraient être mises en place pour anticiper au mieux ces changements ?

Participant 16

Pratique managériale.

ALLEMAND Cassandra

C'est à dire notamment tout ce qui tout ce qui pourrait être mis en place pour augmenter les performances ou bien l'efficacité de l'organisation.

Participant 16

Il nous faudrait plus de qualitatif.

On n'est pas toujours bien pourvu en qualification.

C'est pareil.

Les services supports renforcés hein, c'est tout ce qui concerne les affaires réglementaires, donc les gens qui vont faire de la veille justement pour pouvoir faire de la veille réglementaire qui vont pouvoir nous aider à anticiper les changements.

Pour pouvoir nous aider à faire les dossiers de changement, hein, parce qu'à chaque fois qu'on fait un changement, bah il faut faire du change contrôle, il faut changer, les mettre à jour les dossiers d'autorisation pour la NSM.

Ça, c'est implique beaucoup d'administratifs.

Et pourquoi pas des chefs de projet aussi, qui se.

Ils sont un peu plus imbriqués justement dans cette gestion des changements.

Moi je pense que globalement je sais pas si mal hein.

Réglementation change pas non plus toutes les 5 Min Hein donc.

ALLEMAND Cassandra

Oui, et les chefs de projet, vous disiez qu'ils soient par exemple plus impliqués dans cette gestion des changements, mais ce serait quoi ? Plus impliqué dans quel sens ?

Participant 16

Viens d'avoir chef de projet qui qui soit spécialisé et qui et qui conduisent justement.

La, la gestion de ces changements, parce que là, c'est un petit peu chaque responsable d'activité sur chaque site.

Il va, il va le faire. Alors effectivement, avec l'aide du siège, puisque nous, on fonctionne en réseau, donc.

Moi j'anime justement des réseaux, on réunit bah tous les responsables d'activité qui sont présents sur toute la France hein. On a on a 15 15 unités de thérapies cellulaires sur toute la France, on a 4 plateformes pharmaceutiques politiques. Moi j'anime les réseaux qui permettent de de réunir ces personnes et de discuter des sujets communs justement. Donc c'est à ces occasions là qu'on parle de ces changements justement.

Avec l'aide de de de mes collègues des affaires réglementaires, donc vous allez voir Salia Salua et que le qui est.

Qui est responsable à faire réglementaire avec une légende qui est pharmacien responsable.
Mais on n'a pas.
Comment dit, on va peut-être pas suffisamment de.
Je sais pas comment vous expliquez.
On a pas un vrai chef de projet qui va, qui va, qui va s'atteler à ça, tu vas qui va s'atteler à tous ces changements ?
Je sais pas si c'est vraiment indispensable hein, mais.
Ce serait, je pense, un plus.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, donc en fait faire comme des unités pilotées par une personne, c'est ça ?

Participant 16

Non comprends.

ALLEMAND Cassandra

Quand vous êtes chef de projet femme pour chaque projet du moins.

Participant 16

Avoir un chef de projet qui gère tous les changements que l'on a fait.

ALLEMAND Cassandra

Et le chef de projet concernant l' EFS, ce serait plus pour chaque unité où justement ce serait à l'échelle nationale.

Participant 16

À l'échelle nationale pour toutes les unités, bien sûr, on va pas en mettre un sur chaque unité à l'échelle nationale parce que on a beaucoup de changements.

On a quand même.

Ouais, 15. J'ai été très populaires. 4 plateformes Pharma donc.

Dans la masse, il y a beaucoup de changements.

Et donc ça fait du boulot.

Je pense que voilà, il y aurait du boulot pour une personne.

À temps plein pour gérer tout.

Voilà, j'ai eu un petit peu, je suis désolé parce que effectivement, mais on est un petit peu dans l'organisationnel spécifique à l'EFS là hein, mais.

Je sais pas si je réponds parfaitement à votre question, mais globalement, on y arrivé.

J'arrive parce que.

On est bien le métier, on a, on a quand même suffisamment de service support qui nous aide.

Mais si, la question c'est de me, c'est de me demander comment optimiser le management de de ces changements. Moi je verrai bien un chef de projet qui s'occupe que de ce qui pourrait être attaché à la direction qualité par exemple.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, donc ce serait un peu un type de management transversal.

Participant 16
Transversal complète.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, et ce serait quoi les connaissances ou bien les compétences nécessaires pour les managers de demain ?

Dans ce genre de situation.

Participant 16

Alors je dirais qu'il faut quand même.

Connaître le métier, hein, c'est à dire ?

Pour moi, il faut des gens qui soient, pas forcément des experts mais qui soient à l'aise avec les techniques de bio production de culture cellulaire bien sûr.

Parce que quand, si on connaît pas ce que c'est que la culture cellulaire, la la la bio production c'est médicaments, c'est compliqué quand même. C'est plus compliqué avoir une forte prévalence, une forte. Comment dire ? Appétence pour la pour la qualité.

Idéalement aussi.

J'en connaître les bonnes pratiques de fabrication, et bonne pratique de thérapie cellulaire pour le référentiel de thérapie cellulaire, hein. Bonne pratique de de préparation de thérapie cellulaire.

Avoir une aisance managériale, une aisance de de communication avec les avec les plateformes.

Ouais, c'est déjà pas mal.

ALLEMAND Cassandra

D'accord.

Et par exemple, si on parle pas que de l'EFS, mais si on parle de tous les acteurs en général, donc c'est sûr ces changements, ça va impliquer tous les acteurs que ce soit vous, mais les hôpitaux, les industriels, les fournisseurs, et cetera. Et de manière générale, qu'est ce que différents d'entre eux pourraient mettre en place pour faciliter ce marché ?

Participant 16

Je pas sûr d'avoir bien compris la question que vous pouvez reformuler.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, c'est vrai qu'après, c'est ça reste complexe, c'est OK. Là on était notamment pour à l'échelle de l'EFS, mais là ce que c'est si on change d'échelle et que par exemple, on passe à l'échelle industrielle ou à l'échelle purement hospitalière ou bien des fournisseurs.

Qu'est-ce qui pourrait être mis en place pour faciliter la coordination entre ces acteurs ?

Participant 16

Ah mais la coordination à quel niveau ? Je constaté que j'arrive pas à comprendre parce que les autres.

ALLEMAND Cassandra

Ça peut être tout.

Toujours de manière concernant les pratiques managériales, mais pour qu'il y ait une coordination entre les différents acteurs.

Participant 16

Ouais, mais les acteurs travaillent chacun pour soi. Enfin y a pas vraiment de coordination.

ALLEMAND Cassandre

D'accord, et si, par exemple.

Parce que ça, c'est une idée qui a été suggérée par exemple, c'était que.

Et tant donné que souvent il y a des problèmes financiers, c'est un problème majeur qui apparaît, notamment si on part plutôt sur le sujet des CAR-T.

Et si par exemple, demain, plutôt que ce que on continue ainsi et que chacun travaille pour soi,

Bah plutôt. Est-ce que faudrait pas que tous les acteurs essaient de travailler les uns avec les autres ?

Participant 16

Et puis Ben ça je comprends, je comprends mieux.

ALLEMAND Cassandre

Ce que, qu'est ce que voilà, et ça, par exemple, qu'est-ce que vous en pensez et qu'est ce que vous proposerez ?

Participant 16

Ah Ben si on prend l'exemple des CAR-T, moi pas plus tard que vendredi, j'étais quartier de à Lille justement, j'ai assister à un congrès sur les CAR-T et qui était assez axé sur.

Sur les CAR-T académiques, hein, mais aussi commerciaux d'écrans des Pharmas.

Comment dire ?

On revient que dans ce domaine en particulier, mais on pourrait l'élargir à d'autres domaines que les CAR-T. On a des grands industriels qui ont développé des CAR-T, qui ont des AMM.

À des prix exorbitants.

On a des académies qui essaient de développer des CAR-T.

À des prix tu vas dire raisonnable, hein ? Meilleur marché.

Y a sûrement y a sûrement de la place pour les 2.

Mais comment ? Comment cela va s'organiser dans le futur ? J'ai un petit peu du mal à à voir à ce que ces CAR-T académique, il faut qu'ils ils obtiennent des autorisations mis sur le marché un jour parce que pour l'instant ils se font surtout au niveau de d'essai thérapeutique. L'essai clinique.

Ils ont pas encore des AMM.

Nous, on aimerait bien participer à la production de CAR-T académique. On a appliqué dans au moins un programme.

C'est compliqué parce que qui va prendre le dessus là ?

Sur ce, sur ce, sur ces sujets là, c'est difficile de le dire.

Si les académies, elles, arrivent à développer des CAR-T.

Bon marché et obtenir des AMM évidemment, ils vont prendre le livre par rapport au quartier commerciaux qui qui coule, vous savez, un CAR-T c'est autour de entre 300000 400000€

ALLEMAND Cassandre

Oui, oui, ça je sais.

Participant 16

À les CAR-T académiques, l'objectif, c'est de faire au moins moitié prix. Quoi voir voir le quart du prix ?

Donc voilà, y a un petit peu une course là qui se qui se joue sachant qu'on joue pas toujours dans la même Cour parce que il a exaspéré ensuite réglementaire. Il faut être établissement pharmaceutique pour pouvoir fabriquer et commercialiser.

Ce qui n'est pas le cas des hôpitaux comme vous le savez, qui peuvent peut faire que des CAR-T expérimentaux.

Pour les essais cliniques, mais pas commerciaux.

Voilà, c'est c'est, c'est compliqué alors.

Il y a des associations hein, qui essayent de de fédérer, de de de stimuler les les développements en production en France. Vous être entendu parler de France Biotech France, bio lead ?

ALLEMAND Cassandre

Oui.

Ce qui était intéressant, c'est que la personne qui m'avait qui a abordé le sujet de revoir complètement le management, c'est de manière générale, notamment dans les hôpitaux en France, c'était XXX qui avait parlé de de ça, mais quelque chose à revoir vraiment de la direction générale et même à instaurer vis-à-vis des pouvoirs publics.

Pour vraiment que y ait une cohésion entre les différents acteurs, c'est vrai que c'était très intéressant.

Participant 16

Elle a raison, elle a raison parce que effectivement, ça j'aurais pu le dire. Le problème c'est qu'on a tendance à saupoudrer un peu les moyens dont on les hôpitaux veulent chacun leur unité de thérapie similaire, ils veulent chacun leur plateforme de production, donc on suppose, on saupoudre les moyens dans les hôpitaux, on en saupoudre l'EFS, on en saupoudre dans le privé et et du coup ?

On est moins efficace souvent.

Parce qu'on met peu d'argent.

Par dans plein d'endroits, si vous voyez ce que je.

Au lieu de mettre beaucoup plus.

Mais de sélectionner des centres d'excellence.

Et ça, c'est le chat souvent qui est fait en France, c'est le saupoudrage, mais le saupoudrage. En général il est pas efficace.

Parce qu'on donne, on donne un peu d'argent à tout le monde, mais pas suffisamment pour avoir.

Une force de frappe suffisante.

Pour avoir une unité qui fabrique des médicaments, il faut des moyens. Si on vous donne 1000000 d'euros, ça suffit pas.

Il faut qu'on vous en donne pas au 30.

Donc c'est ça le problème.

Je pense que c'est ce qu'elle a voulu dire. Le socle de rage, c'est pas.

ALLEMAND Cassandre

C'est vrai qu'on est sur des grands enjeux financiers en soit au prix que vous me disiez par exemple pour les CAR-T, surtout si ensuite en fonction de comment ça évolue et que ça traite beaucoup plus de patients, forcément, c'est un cout important.

Participant 16

Voyez par exemple, récemment je sais pas si vous avez entendu parler de Cell for cure.

C'est fort. il avait été racheté dans cette plateforme de de de production de médicaments, thérapies au ventre qui qui appartenait aux SB qui a été racheté par Novartis y a 3 ans.

Voir this la rachète pour faire des CAR-T sans kyria en France.

Participant 16

Ils ont pas eu l'AMM pour une indication donc du coup ils ont laissé tomber cette for you, ils ont-ils le revendent maintenant.

Et il concentrent leur production en Suisse sur sur leur usine de Suisse parce qu'ils ont pas eu.

Les AMM qu'ils espèrent.

Du coup, Ben ça fait moins de de produits à produire, du coup il a, il est en laisse tomber, c'est le fort tu vois ?

Je sais plus pourquoi je vous dis ça du.

Oui, j'ai perdu le fil, excusez-moi, je ne sais plus pourquoi. Je vous ai dit ça, mais bon, ça montre que voilà les les, les restructurations, les les changements de stratégie peuvent être.

On peut mettre assez rapide et brutal. Ils avaient. Ah oui non, c'est juste c'est. Je me rappelle pourquoi je vous dis ça, c'est que eux ils ont investi.

Après avoir acheté cette force, cell for cure déjà plusieurs dizaines de million d'euros. Ils ont investi 60 millions d'euros pour moderniser l'outil.

60000000 pour moderniser l'outil.

Vous voyez, c'est pas, on n'est pas sur des 100000€, 200000€ 1000000 d'euros, on est sur 60000000.

Pour une plateforme qui était déjà importante avec je sais plus combien de salles blanches, je sais plus combien de mètre carré, mais c'était assez grand et ils ont mis.

Encore 60000000 pour moderniser.

Vous voyez donc on est pas sur des petits montants hein ?

ALLEMAND Cassandre

Ouais, mais ça, c'était quand ça appartenait à Novartis et qu'ils ont pu du coup mettre les moyens.

Participant 16

Voilà, c'est ça. Donc ce que je veux vous dire, c'est que si on veut jouer gros, il faut-il faut mettre des moyens, on peut pas se repoudrer 1000000 par ci, 1000000 par là, ça ça marche pas.

ALLEMAND Cassandre

Mais justement de des retours que j'ai eus, apparemment, cell for cure, ça, ça peut créer un gros changement puisque il ce que j'avais entendu, c'est qu'ils avaient justement obtenu les autorisations de mise sur le marché. Donc ça c'est peut être fait après et que là ça va être revendu et racheté par Seqens.

Participant 16

C'est ça ? Exact.

ALLEMAND Cassandre

Qui eux ont pour but d'en faire une CDMO

Participant 16

C'est ça ?

ALLEMAND Cassandre

Et donc ça voudrait dire qu'il y aurait la possibilité à la fois donc de produire également, de mettre sur le marché ?

Participant 16
Oui.

ALLEMAND Cassandra

Ce qui pourrait constituer de de grands changements par la suite, même pour les différents acteurs.

Participant 16

C'est ça ?

Voilà donc c'est quoi ce pas encore signé à ma connaissance ? Mais c'est c'est sur le point hein, ça va se faire.

Participant 19 - Pharmacienne Directrice de la Banque de Tissus et Cellules [Académique]

ALLEMAND Cassandra

Selon toi, c'est quoi les effets positifs et les effets négatifs de la réglementation sur le marché de la thérapie cellulaire et des MTI ?

Participant 19

C'est un peu tout ce qu'on a dit, c'est à dire que c'est pas mal d'avoir un cadre et au moins t'es sûr que ce que tu fais ce.

Tu les fais sans mettre en danger le patient dans le sens où.

Le, les gouvernements, les experts ont réfléchi à ce que tu devais valider à ce que tu devais suivre pour être dans les meilleures conditions pour les patients. Donc ça finalement, c'est assez rassurant parce que tu te dis, je fais pas n'importe quoi pour mon patient. Je j'ai un cadre qui me permet de de de mettre le patient en sécurité et puis et Ben quand elle devient trop forte et pas adaptée, c'est le fait que t'as des innovations qui n'iront jamais chez le patient alors qu'elles auraient pu être bénéfiques pour lui. La réglementation, c'est aussi bah un coût énorme.

Et des délais énormes.

ALLEMAND Cassandra

Les délais, c'est à cause de quoi que ils sont importants.

Participant 19

Alors les délais t'as toutes les validations qu'on nous demande qui sont importantes pour avoir l'autorisation.

Puisque tu dois bah valider ton procédé, valider tes contrôles qualités, valider que tu sais travailler de façon assez septique.

Valider in vitro, tu valider sur l'animal ?

Trouver les financements pour avoir toutes ces validations.

Tu peux être là aussi et après y a un délai qui est le, l'instruction de ton dossier auprès des autorités compétentes.

Si on prend, nous, par exemple, l'exemple des feuilles épidermiques, entre le moment où on a déposé le dossier et le moment où Philippe dermique allogénique le entre le moment où on a déposé le dossier

et le moment où on a eu l'autorisation et on a eu qu'une session de question, hein ? On a été questionné qu'une seule fois sur notre dossier, il s'est passé. Je sais plus 15 mois.

ALLEMAND Cassandra

Ah oui, c'est beaucoup à plus d'un an encore.

Participant 19

Plus d'un an, ouais.

ALLEMAND Cassandra

Et si demain y a des changements de réglementation, qu'est-ce que ça pourrait être ?

Participant 19

Sur la thérapie cellulaire peut être plus. Alors, après des thérapies cellulaires ATMP où la thérapie cellulaire, tissu cellule.

ALLEMAND Cassandra

Les 2.

Participant 19

Moi, il me semble que la thérapie cellulaire qui est issu cellule, elle est très adaptée au monde biologique alors que celle qui est sur le MTI.

Et moins adapté, un un peu plus depuis qu'ils ont mis une partie spécifique MTI, mais au monde biologique et à la variabilité qu'on a de notre matière de départ.

Et des procédés biologiques ? Parce que c'est sûr que c'est pas pareil de partir d'une matière chimique bien qualifiée.

C'est toujours la même, quelque soit tes prod que d'une biopsie de peau, d'un patient grand brûlé, tu peux avoir toutes les surprises que tu veux dessus.

T'as plus de surprise avec du matériel tout ce qui pourrait être allégé.

Ouais c'est toutes les validations qu'on nous demande avant de pouvoir donner une autorisation.

Finalement qu'on nous fasse un peu plus confiance sur ce qu'on fait, ce qu'on a l'impression que.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, donc ça, c'est ce, c'est les changements qui pourraient être possibles.

Participant 19

Ouais.

ALLEMAND Cassandra

Et par exemple, les changements idéaux qui vont pas forcément se produire mais qui pourraient se faire.

Ou au contraire, les changements les pires possibles ?

Participant 19

Bon les pires possibles et alors ? Les les changements, je pense idéaux. C'est en France arriver plus à

ouvrir la production du MTI à l'hôpital parce qu'en France on nous a mis des des barrières sur la production hospitalière qui sont par exemple le fait qu'on n'ait pas le droit d'exporter. Nos feuilles épidermiques. On a eu des unes demandes par exemple en Grèce quand il y avait eu toutes ces incendies, Ben on leur a dit, on sait faire, on pourrait faire, on peut pas faire parce qu'on n'a pas le droit de vous envoyer des épidermiques en Grèce, donc c'est les Suisses qui l'ont fait parce que eux ils ont le droit.

Je trouve ça hyper injuste.

Par exemple, en Espagne, ce qu'ont une exemple une exemption hospitalière ?

Non non, c'est pas ça, c'est en Espagne ce qui est produit dans les hôpitaux peut avoir un statut de médicament à part entière et donc peut être exporté vers la France.

Quand tu produis en France.

Tu ne peux pas voir le statut de médicament à part entière, tu as le statut de médicament en exemption hospitalière et celui-là il peut pas être exporté, ce qui fait que les hôpitaux français peuvent recevoir les MTI des autres hôpitaux européens mais n'ont pas le droit de faire l'inverse.

C'est injuste quand même.

ALLEMAND Cassandra

Ah oui, c'est.

Participant 19

Donc ça franchement, moi ça m'a ça ça, je trouverais ça top et.

Un changement de réglementation idéale ?

Oui, allez, alléger tout ce qui est la partie contrôle pour des MTI, des maladies rares.

Ça diminuerait le coût, le temps, le.

ALLEMAND Cassandra

Et ce serait quoi les conséquences de ces changements ?

Participant 19

Eh Ben ça fait, ça voudrait dire qu'il faut moins de temps et moins de financement ?

Pour pouvoir faire passer l'innovation ?

Vers le patient ?

Donc ça raccourcirait les temps pour arriver à traiter les patients et peut-être qu'on pourrait que ce serait moins cher. Traiter plus de patients ?

Pas réduisant ses coûts.

ALLEMAND Cassandra

D'accord et à l'échelle plus de la Banque de tissus, ça serait quoi ?

Participant 19

Et Ben ça, après, on mettrait par exemple de faire profiter nos feuilles épidermiques à des patients brûlés sur moins de leur surface corporelle.

On prend l'exemple des feuilles Épidermiques allogéniques. On a eu l'autorisation de les utiliser uniquement sur des patients de plus de 70% de la surface corporelle.

Parce que soit disant on n'a pas assez de.

Je sais pas de recul pour des patients plus faibles ouais et alors que dans les autres pays européens ils les utilisent qu'à partir de 40 - 50% ?

Donc, et pas forcément en attente de feuilles au autologue.

Donc on pourrait traiter plus de patients avec nos feuilles. Logique, plus de patients auraient accès aux feuillets allogénique.

Après, il y a un changement de réglementation qui est vraiment incroyable pour nous et qui mais qui est déjà en train d'être fait, c'est que il va y avoir un financement.

De l'État pour la production de MTIPP pour l'instant, c'est les hôpitaux qui supportaient le coût de la production de CMTTP. Nous irons, produisez des feuilles épidermiques pour l'hôpital au sein d'un h, c'était les HCL qui payaient et qui n'avaient pas de retour de l'État.

Là-dessus là y a un décret qui est passé il y a tout un groupe de travail qui est en cours pour que l'État rembourse ses productions de MTIPP aux hôpitaux pour pas que ça leur fasse.

ALLEMAND Cassandra

D'accord ? Et ce remboursement, il est de quel pourcentage approximativement ?

Participant 19

Euh alors, c'est tout le groupe, c'est tout le l'action du groupe de travail qui est en cours, c'est de savoir à combien on va être remboursé et sincèrement. Donc ils ont pris en compte vraiment les demandes de des hôpitaux pour l'instant. Mais le groupe de travail n'est pas fini, il n'y a pas remonter à la DGOS son ses chiffres. Enfin, on remonte de façon intermédiaire mais y a pas eu de de rapport fini y a pas eu le rapport final, on est dans des chiffres qui sont tout à fait acceptables.

Qui sont proches du coup de de production, donc vraiment en prenant en compte dès le prix des validations APP.

On verra combien on va être remboursé en vrai

Mais vu que on a 0 pour l'instant, ça peut être que ça sera de toute façon bénéfique.

ALLEMAND Cassandra

Oui, effectivement, surtout que c'est quand même des grosses sommes, parce que je crois que un feuillet c'est 1000€, c'est ça.

Participant 19

Oui, grosso modo, ouais.

ALLEMAND Cassandra

Ouais, c'est pas donné hein. Surtout vu la taille des feuillets, oui.

Participant 19

Ouais, et dans ces 1000€ ça serait d'ailleurs intéressant de le faire. Je pense que plus de 70% du prix, c'est des. Les contrôles, les contrôles des matières premières, les contrôles du procédé, les contrôles de l'environnement, les c'est absolument pas, la production elle-même.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, Ah ouais contrôle, c'est pas la production.

Participant 19

Non. Y avait, mais j'arrive pas à le retrouver. J'avais une ancienne interne, mais il y a très, très longtemps qui m'avait sorti un PowerPoint sur la production pharmaceutique et tu voyais notamment, il y avait plusieurs slides et notamment une ou tu voyais un plan.

Euh, tu voyais une toute petite zone, c'était la zone de production et d'un énorme carré. C'était la zone

de contrôle de qualité.

Et bah c'est pareil au niveau financement, t'as toutes petites zones, c'est pour la production et puis tout le reste c'est tout les les contrôles hein qui vont avec.

ALLEMAND Cassandra

Toi, tu penses quoi de ces contrôles ?

Participant 19

Et Ben, c'est ce qu'on disait, ce que ce que si on pouvait alléger, on allégerait et le coût et le le temps pour.

ALLEMAND Cassandra

Mais après, en termes de sécurité des patients, tu penses qu'il y a pas de risque ?

Participant 19

Alors il y en a qui sont y en a qui sont absolument nécessaire.

C'est à dire qu'on va pas réduire à 0 cette zone de contrôle qualité, mais on prend le Ben pour prendre un truc que tu connais mais par exemple les médias process test.

Euh, tu les avais faits toi ? T'es Media Process, Tu t'en souviens ? Ouais tu sais les trucs ou tu prends le le liquide bactério.

ALLEMAND Cassandra

Oui, OK.

Participant 19

Et l'opérateur fait ça ça, il faut qu'on le fasse alors 3 fois avant de lancer un nouveau procédé.

Ça paraît logique de vérifier que tu sais travailler stérilement. Après, il faut le faire une fois par personne qui travaille par an et 2 fois par procédé.

Donc t'en fais nous on en fait 15 par an.

Ouais, voilà, je je pense pas 15 par an on a 5 ans de.

D'arrière, on en a un qui qui a montré un germe une fois et encore. Enfin voilà, et je suis pas sûre que si on allégeait un petit peu ça, on mettrait en difficulté le patient.

ALLEMAND Cassandra

Oui, oui, je vois ce que tu veux dire.

Participant 19

Donc voilà, y a des y a un tri à faire dans les contrôles que l'on fait.

ALLEMAND Cassandra

Et est-ce que tu penses qu'il y a besoin d'anticiper ces éventuels changements et pourquoi ?

Participant 19

Ben, ça dépend dans quel sens ils sont.

S'ils sont allégés, on a pas trop besoin de les anticiper. On on s'adaptera très très vite. Par contre, si on

prend par exemple l'arrivée des MTI, en quand on est passé de la du de la réglementation, tissus, cellules à la réglementation, MTI en 2011.

Ah bah c'est sûr que il aurait fallu qu'on anticipe un peu plus, hein ? C'était d'autres infrastructures. Il fallait se construire des salles blanches.

Il fallait apprendre tout le management de la qualité version Industrie Pharma.

Et ça ? Il nous a fallu du temps pour le digérer.

Et d'ailleurs, ça a fait fermer des unités. Qui alors c'était quand même en 2011, hein ? Le le, la transcription dans le droit français qui reprennent que maintenant des activités qu'elles avaient avant 2011.

Et d'autres ont fermé totalement.

ALLEMAND Cassandra

D'accord à cause de ce changement et qu'est-ce qu'il aurait fallu faire du coup pour l'anticiper ?

Participant 19

Je ce qu'il aurait fallu faire pour l'anticiper, Ben donner des fonds aux unités pour qu'elles arrivent, c'était, c'est toujours un problème d'argent, hein ?

Des infrastructures ? Nous, ça, nous, il a fallu qu'on trouve un million 5.

Pour trouver l'infrastructure pour pouvoir changer de salle blanche.

Et puis après Ben se former, mais ça, on a trouvé des gens pour s'informer.

ALLEMAND Cassandra

Oui, d'accord, et c'est quoi ? Les pratiques managériales à mettre en place pour anticiper au mieux ces changements ?

Participant 19

Ben quand on est, quand tu es sur le financement, Ben c'est chercher des fonds hein, c'est ?

On c'est un peu ce qu'on a dit, c'est à dire tout ce qui est rechargé de fond et.

Alors qu'est-ce qu'on a eu ? On a eu par exemple.

Tout ce qui était reporting au DG de ce qui se passait.

Pour le prévenir de l'augmentation des coûts de nos productions.

Une acceptation ou pas ? Par le DG, on lui a posé la question, est-ce qu'on continue, est-ce qu'on continue pas ?

Bon après, c'était toujours un ou de trouver des sous mais.

ALLEMAND Cassandra

Et en termes de pratique, pour augmenter tout ce qui est performance et efficacité de l'organisation.

Participant 19

On accompagnement, mais ça, on le trouve entre nous.

Ouais, peut-être des organismes d'accompagnement, mais en fait, on se. On s'est accompagné d'hôpitaux en hôpitaux.

ALLEMAND Cassandra

Ah, d'accord, il y a eu une aide entre les hôpitaux ?

Participant 19

Et et via les industriels bah bénévoles et compagnie. Mais oui, on s'est serré les coudes et on le continue.

ALLEMAND Cassandre

Et également avec des industriels.

Participant 19

Par exemple, juste juste par exemple, on veut faire de la thérapie génique chez nous.

J'arrive pas à trouver une société qui peut me faire un audit de mes infrastructures.

Pour me dire oui, elles sont conformes à faire rentrer de la thérapie génique ou non, vous devez faire des travaux pour qu'on puisse faire de la thérapie génique dans vos box.

Impossible. J'ai cherché, j'ai cherché les constructeurs de salle blanche, j'ai ça cherche les constructeurs de salles blanches. Ils m'ont juste dit, dites nous ce qu'il vous faut et on vous fera les travaux. Je ne sais pas ce que je veux. C'est, je sais même pas ce qu'elles travaux faut faire rire. Les guichets innovations, les autorités, elles, veulent que tu proposes un projet et elles te diront s'il est bon ou pas.

Mais pour proposer un projet, faut avoir une idée de ce qui manque. Donc tu te retrouves dans plongée dans la réglementation avec des choses qui sont pas forcément hyper claires et tu aboutis à appeler tes copains des autres hôpitaux qui ont de la thérapie génique et qui te disent Ben ça c'est passé. Voilà, ça s'est passé, ça s'est pas passé.

Donc un accompagnement là-dessus, ce serait pas mal, ouais.

ALLEMAND Cassandre

D'accord, un accompagnement du coup vis-à-vis de l'hôpital en général.

Participant 19

Oui, sur sur le l'application de la réglementation.

Si on prend l'exemple des infrastructures.

ALLEMAND Cassandre

Et donc tu disais toi, ce que tu cherches, c'est trouver des sociétés pour faire des audits.

Participant 19

Oui, voilà enfin, soit soit on part par une société d'autre parce que j'étais prête à payer le service.

Enfin la, la direction est prête à à mettre des fonds pour payer un service qui viennent faire un audit. Sur les infrastructures.

Euh donc ça peut être soit ça, soit une société d'accompagnement qui soit public mais qui est une relecture de la réglementation et qui paraît. Il vient aider pour financement pour, sur les mises en place.

Mais ouais, pas trouvé et finalement, et finalement c'est une copine de l'hôpital de Rouen qui, elle, a mis en place la thérapie génique dans l'hôpital de Rouen qui vient me faire un audit de mes infrastructures.

ALLEMAND Cassandre

Ah, d'accord, c'est elle qui fait l'audit quoi ?

Participant 19

Ouais, et moi je vais l'auditer sur ce qui est libération et qui et ouais, libération certification.

ALLEMAND Cassandra

OK, et il y a des problèmes qui sont autres que les audits par exemple.

Participant 19

Bah accompagnement c'est plus large parce que ça veut dire aussi formation alors qu'au dit ils sont pas là pour te former ?

ALLEMAND Cassandra

Il y a des formations qui seraient à mettre en place ?

Participant 19

Mais ça, on arrive à trouver, non, enlève ça parce que on arrive à trouver ça, les formations.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, ça, ça existe déjà.

Et il y aurait pas des formations davantage à mettre en place ?

Participant 19

Écoute franchement à chaque fois, on a l'impression que y a pas grand chose. Et si tu cherches bien tes formations, vraiment, tu peux trouver vraiment des formations.

Adapté ? Après, ça coûte cher, je la même chose, mais tu peux les trouver.

ALLEMAND Cassandra

D'accord

Et concernant les connaissances et les compétences des managers de demain. Qu'est-ce qui serait essentiel à avoir ?

Participant 19

Je sais pas. En fait t'es manager, t'es jamais manager toute la partie de l'ensemble du procédé.

Ouais réglementation.

Une grosse partie de connaissances sur la réglementation

ALLEMAND Cassandra

Et si là, demain, y avait des changements qui se faisaient au sein de la Banque de tissus et cellules ?

Qu'est-ce que tu penses du management actuel ? Par exemple, dans ta structure et ce que qu'est ce qu'il faudrait faire pour adapter au maximum à ces changements ?

Participant 19

Eh Ben on a nos procédures de change contrôle hein donc ?

On a des procédures pour intégrer des changements.

Euh, qui sont les mesures d'impact avec des impacts à la fois qualité réglementaires, logistiques des mesures d'impact ?

Attends je sais pas si j'en ai un là pour pour eux on a 14 points de à vérifier à chaque changement pour le désintégrer.

Je suis en train d'en ouvrir un, donc je devrais l'avoir là.

Réclamation modification. Alors, situation actuelle, situation future, résultats et bénéfices attendus ?

Avantage, inconvénient, date souhaitée de la modification.

Ils ont doit analyser à la fois qualité, sécurité, efficacité réglementaire, documentation référentielle, personnel, logistique et équipements, environnement, fournisseur client, achat et packaging.

Donc, chaque modification, qu'elle soit de la réglementation.

Où complètement autre, hein d'un fournisseur qui change un matériel où on a analysé tous ces impacts ?

ALLEMAND Cassandra

D'accord ?

Ouais ça en fait beaucoup.

Participant 19

Bah oui mais ça permet de vérifier que t'as rien oublié.

Et après tout, tout dépend de quelle modification il s'agit ? Si c'est lourd, pas lourd.

Ouais, juste aussi pour la réglementation et le changement de réglementation qui serait bien, c'est qu'on demande à ceux qui travaillent dans la vraie vie en amont du changement, si ça qui les groupes de travail, quoi qui, disent Ben voilà, on veut changer ça. Qu'est-ce que vous en pensez ? Que ce soit pas un changement dû à un lobbying particulier qui a fait son lobbying au niveau du gouvernement, qui arrive à avoir son changement et qui va impacter tous les autres qui étaient même pas au courant qu'il y avait des demandes de changement.

Et ça, c'est sûr qu'on n'est pas, contrairement à d'autres sociétés où grosses sociétés, on a du mal en tant que hôpitaux.

Elle est au courant, elle être proche de de de ce qui se passe à Paris, de des Lobbyings et de ce de de sentir les changements de et de se faire entendre. Comment ? Parce qu'on est mal organisé. Sûrement, mais.

ALLEMAND Cassandra

Et qu'est-ce qu'il faudrait faire pour que les hôpitaux se fassent entendre plus facilement ?

Participant 19

Euh Ben j'ai pas, on essaye mais enfin je pense que il faudrait qu'on dédié des personnes vraiment à ce lobbying. On a fait une fédération.

Des hôpitaux qui produisent des MTI pour essayer de d'avoir vraiment une entité, est pas face face à ceux qui décident qu'ils aient une entité à contacter quand il y a un changement qui peut impacter les hôpitaux et nous poser la question à tous les hôpitaux de France.

Mais on est tous bien occupés et tout et on n'arrive pas à faire vivre cette fédération.

Assez assez forte.

ALLEMAND Cassandra

Ah, c'est intéressant ce sujet.

Ah ouais ? Donc, les hôpitaux, contrairement aux industries, ont beaucoup plus de mal à se faire entendre.

Participant 19

Bah oui bah les industries ils ont des gens qui sont à l'Assemblée nationale ou pas loin pour pouvoir se faire entendre, discuter de des soucis et tout. Et nous, on n'arrive pas à faire ça.

À l'Assemblée nationale ou pas à l'Assemblée nationale ? Mais nous, on arrive, on a du mal à manager ça.

ALLEMAND Cassandre

Et qu'est-ce que tu penses si par exemple, demain il y avait un gros changement qui se faisait dans ce marché et que plutôt que ce que les bah tous les acteurs plutôt que ce qu'ils travaillent les uns contre les autres un peu, bah il s'assemble et qu'ils mettent même tous les fonds communs dans ce projet même bah pour bah pour faire la thérapie de demain et pour aider au maximum les patients. Du coup puisque c'est aussi l'objectif.

Participant 19

Mais oui, voilà, mais je crois pas qu'on soit tout les uns contre les autres, hein. Je pense enfin en tout cas, nous on a rien contre les industriels et tout nous on fait par exemple des feuilles épidermiques pour les grands brûlés parce que ça intéresse aucun industriel.

Si tu veux-je pense qu'on a chacun notre place là ou dans notre dans, que ce soit hôpitaux, industriels et tout moi ça va être. Les hôpitaux sont là souvent pour commencer les innovations, faire les premières phases.

Une fois qu'elles ont fait leur preuve de concept, ça peut intéresser des industriels. Si y a un marché derrière et donc dans ce cas-là, ça va se transférer à des industriels. Et s'il y a pas de marché, ça va rester dans les hôpitaux.

Mais tu vois, je pense qu'on est, on a tous notre place dans cet écosystème.

Sans qu'il y ait forcément une compétition.

Alors, il y a une petite compétition parce que chacun veut garder ses innovations et faire sa preuve de concept, mais.

Bah tu vois par exemple entre les hôpitaux, si on se fait des audits de croisés, c'est bien pour s'aider entre nous pour essayer d'arriver à à nous améliorer, nous. Comment on est arrivé à structurer notre nom.

Le management vis-à-vis de du MTI, c'est parce qu'on a été aidé par une un établissement pharmaceutique donc ?

Je suis pas sûr qu'on soit les uns contre les autres.

ALLEMAND Cassandre

D'accord, mais et tu disais que les hôpitaux, souvent ils commencent les innovations et après ça peut être transféré à des industriels par exemple. Qu'en est-il des feuillets épidémies ?

Participant 19

Ben, c'est ce que je te dis, c'est pas rentable donc ça intéresse pas d'urriel.

ALLEMAND Cassandre

Ah mais d'accord, ça les intéresse pas parce que c'est pas rentable.

Participant 19

Oui, voilà ça, les interpellé rentables l'industriel qui nous a aidé à faire le management, le passage du

MTI. Il était très intéressé par les feuillets épidermiques qu'ils disaient, on sentait que éventuellement un transfert techno, ça les intéresserait, pourquoi pas ? Puis ils ont fait un petit peu. Leur étude de marché. Ils ont dit où là ?

Où là pas du tout, on va leur laisser ses pas rentable.

ALLEMAND Cassandre

Et si demain ça devenait rentable pour je ne sais qu'elle, raison pour eux ?

La. Du coup, il y aurait un changement ?

Participant 19

Alors là, je pense que ça serait là. Je pense que ça pourrait les intéresser. Et après la la où nous on ferait attention, c'est qu'il faut pas que le feuillet épidermique quadruple de prix parce que ça serait pas viable pour hôpital et pour les patients ?

Et je pense que ça nous intéresserait beaucoup.

ALLEMAND Cassandre

Ah oui, parce que quand c'est fait en industrie, les prix sont toujours plus élevés que à l'hôpital.

Participant 19

Oui Ben oui, je comprends pas pourquoi. Mais euh c'est c'est par exemple, c'est la grande idée des CAR-T, les CAR-T industriels c'est je sais plus c'est 200000€ la. La dose, 150000€, 200000€ la dose une dose et quand c'est fait par les académiques de Barcelone c'est 80 000€.

Donc quand c'est fait par nos vertis, c'est 150000€ facile et quand c'est fait par Barcelone, par l'hôpital de Barcelone c'est 80000,00€. C'est bien que.

ALLEMAND Cassandre

Ah oui, Ben même on m'a dit C'est plutôt une dose, c'est 300 000 – 400 000€

Participant 19

Ouais alors ça, ça ça, ça commence à diminuer. Mais oui, oui, oui oui c'est ça et tu verras, il y a une enfin je sais pas si t'as déjà vu mais il y a l'hôpital de Barcelone qui fait des CAR-T.

Leur prix, c'est 80k-100k € pas plus.

Participant 20 - Market Research Manager - Global Strategic Market Insight [Industrie]

ALLEMAND Cassandre

Selon toi, c'est quoi les effets positifs et les effets négatifs de la réglementation sur le marché de la thérapie cellulaire ?

Participant 20

Alors de la réglementation.

Tu veux dire par les États où ?

De plus, limiter l'utilisation, c'est ça ce que.

ALLEMAND Cassandre

En termes de réglementation, c'est toutes les règles qu'il y a, ça peut être des différents contrôles, différentes choses à prouver, et cetera. C'est vraiment de manière générale.

Participant 20

Je pense que Ouais, Ben je pense, c'est important parce que t'as quand même.

C'est des choses qui sont utilisées chez des patients.

Qui sont hyper fragiles, euh donc du coup faut être sûr que la thérapie qu'on va leur donner à ces moments-là en fait, elle suivre toutes les règles, tous les contrôles qui ont été faits. Et du coup après, je pense que c'est c'est normal.

Après, je pense que la réglementation, elle est différente entre les labos Pharma. Enfin le font en interne et après les hôpitaux qui font, qui font ce type de thérapie. Hum.

ALLEMAND Cassandre

Et en termes de d'aspect négatif, qu'est-ce que tu verrais ?

Participant 20

Alors si on parle au niveau de l'utilisation, de la réglementation de l'utilisation des CAR-T cells

Je pense que si la réglementation, elle est trop stricte.

Limiter l'utilisation des CAR-T. Et c'est vrai que.

Des fois, tu peux te retrouver avec tellement de tests, tellement de choses qui doivent être faites déjà les CAR-T à développer, ça prend beaucoup de temps donc.

Donc, souvent en fait le patient enfin pas souvent, mais ça arrive, le patient meurt avant de de pouvoir recevoir sa poche de traitement. Donc en fait, il y a une chose ou faut faut être sûr de ce qu'on lui injecte, mais en même temps, il faut quand même que ils puissent recevoir, qu'on fasse attention à ça.

Et contiennent bien compte du bénéfice pour le patient et du fait que.

C'est des patients qui, au départ sont.

À très très très malade et je pense que faut avoir une réglementation, c'est sûr, mais il faut pas que ça empêche le patient d'avoir son traitement.

Et de toute façon, de ce qu'on avait entendu des entretiens.

Je sais de Schizo expliquaient pardon autant en début ou ils ont fait des CAR-T excellent. Il y avait des y a eu quelques problèmes quand les poches sont arrivées, tu vois ? Pour l'aider, ronge les pour les enfin, pas les décongeler mais les remettre dans des bains et tout autant maintenant ils disaient que au niveau de la qualité il y avait, il y avait plus de problème en fait, donc je pense que tu vois, ils ont amélioré en fait la fabrication des CAR-T.

ALLEMAND Cassandre

Et si demain il y a des changements dans la réglementation, tu penses que ça pourrait être quoi ?

Participant 20

Bah une évolution de l'utilisation en fait de base qu'actuellement, je pense que c'est un modèle qui est viable si tu traites que des patients qui ont une maladie rare en fait.

Là, les patients ils sont assez peu nombreux.

Qui ont l'indication CAR-T en plus, comme ils donnent en 5e ou en 4e ligne. Tu vois en donc forcément c'est des patients, y a moins de patients en fait.

Déjà, s'ils sont capables de de de traiter en 2e ligne, ça veut dire qu'ils vont avoir beaucoup plus de patients.

Et puis là, quand on regarde tous les essais cliniques qui sont en train de faire, tu vois que ils font sur du cancer colorectal ou sur plein d'autres types de cancers et solide et et là on n'est pas du tout sur le même sur la même population de de patients.

Donc du coup.

Le modèle actuel ? Je pense que il est viable sur un petite partie de de l'échantillon. Enfin, si y a peu de patients, si on passe sur un volume de patients beaucoup plus important.

Le. Le coût du labo, le cou pour le bah, pour les organismes de santé nationaux.

Ils arriveront pas à le à le soutenir en fait.

Est-ce que t'as un coût pour tout le monde qui est, qui est vraiment très très aimé ?

Enfin, tu vois on comme c'est des patients ou généralement ils vont attendre plusieurs mois.

Avant, entre le prélèvement de départ, la préparation de la poche après le fait que le patient, avant de recevoir son traitement, il doit être en chambre stérile et il est déprimé donc y a toute cette partie là.

Les chambres stériles, ça coûte cher.

Donc il y a un coût qui est quand même très important pour la société. Et puis en plus t'as le coup de la poche de traitement qui est très ému.

Donc c'est pour ça que je me dis.

Faudra faire autre chose. En fait, actuellement le modèle, il est pas viable comme ça.

Je sais pas, tu vas au niveau des hôpitaux, est-ce qu'ils ont je sais qu'il y en a qui développent eux-mêmes des poches, mais.

Étant donné les problèmes de de d'effectif qu'on a dans les hôpitaux.

De staff, tu vois et de de moyens. Je suis pas sûre que ils arrivent.

Tu vois, c'est c'est y a un moment où le modèle peut pas continuer comme ça, en où il faut qu'il y ait quelque chose qui change en fait.

Soit qu'ils arrivent à diminuer le coût des poches.

Je pense que c'est ce qui serait le plus simple en fait.

Ou s'il faut passer à plus grande échelle, peut être tu vois passer avec des fournisseurs qui feraient des développements ou certaines parties parce que jusqu'à maintenant, ça n'existait pas. Les CAR-T par exemple.

Là, les premiers lancements je crois, c'est 2018, 2009 et je pense que là les restrictions elles vont enfin, elles vont commencer en Allemagne, ça a déjà commencé.

Ouais, en Allemagne, là c'est des restrictions sur le remboursement.

Les labos et. Et en fait en Allemagne, tu as le droit de. Le laboratoire est rembourser ?

Si le patient est vivant au bout de un an et demi, je crois.

Donc si tu veux quand t'as une poche qui te coûte des centaines de milliers d'euros et que et qu'on te dit.

Parce qu'en plus tu vois, ça fonctionne pas à 90% des cas, hein, les CAR-T quoi ?

Du coup tu vois t'as t'as, t'as des restrictions qui commencent à être mises en place par certains pays qui font que ça va ça. Je pense, ça va bloquer en fait.

Les thérapies comme ça qui sont trop chers.

ALLEMAND Cassandra

Et tu penses que les restrictions elles vont être uniquement financières, où ils pourraient avoir d'autres choses ?

Participant 20

Bah le principe enfin je pense, c'est financier au départ. Enfin c'est le chose, c'est ce qui est de plus face.

Si la mettre en place.

Pour pour les États en fait.

De dire si le patient n'est pas.

Elle n'est pas viable tant de temps après. Vous serez pas remboursé ou à moitié où ?

ALLEMAND Cassandra

Et concernant le modèle, tu disais de d'éventuellement de passer par des fournisseurs qui développent certaines parties, c'est quoi exactement que t'entends par là ?

Participant 20

Bah en fait, c'était peut être de de de.

Enfin, on se posait la question, est ce qu'il y avait ?

Parce que t'as des coûts de transport qui sont en portant. T'as t'as des coups en fait ? Autour de des fabrications de ce qui est actuellement les CAR-T, c'est fabriquer. Je crois que c'est aux US.

Je donc entre le prélèvement de du patient au départ.

Qui doit partir la fabrication, le transport, sachant que c'est des c'est, tu vois, c'est à dire, peut-être essayer de mettre en place des espèces de sous-traitants en fait.

Qui alors pas des sous-traitants lambda hein ? Mais je sais pas, des CRO ou des qui seraient capables en fait d'être là au niveau local et qui pourrait peut-être diminuer les coûts sur un certain nombre de choses.

Qui pourrait travailler directement en lien avec avec l'hôpital.

Ce que toi, quand t'étais à l'hôpital ?

Les peaux que tu fabriquais ? Elles étaient utilisées dans l'hôpital où t'étais ?

ALLEMAND Cassandra

Oui, exactement, c'est ça y avait pas le droit, pas le droit à l'export.

Mais par contre, les patients, donc c'était juste sur l'échelle nationale. Et s'ils venaient de Paris par exemple ? Bah le patient était amené à l'hôpital de Lyon.

Mais d'ailleurs, ça c'est un des problèmes qui existent car y a pas le droit d'export de ces feuillets.

Par contre, on a le droit de recevoir d'autres pays, mais on n'a pas le droit de le donner aux autres pays. Ouais.

Participant 20

Oui, d'autres patients, voilà.

C'est ça, il faut qu'il vienne.

ALLEMAND Cassandra

Ouais, c'est une certaine problématique.

Et est-ce que tu penses qu'il y a besoin d'anticiper un éventuel changement ?

Et pourquoi ?

Participant 20

Enfin faut anticiper, mais en même temps, c'est c'est difficile de savoir quel changement ça va être parce que comme au niveau européen, déjà, si on se base sur l'Europe.

Chaque pays, c'est différent. en Espagne, chaque région, c'est différent, donc du coup tu tu sais pas exactement au niveau européen ce qui va se passer. Je pense qu'il va y avoir des contraintes, des restrictions.

Aux US, c'est différent en fait parce que aux US c'est plus facile. Donc dans les hôpitaux en fait déjà ils ont un mode de remboursement qui est qui est vraiment différent.

Qu'est-ce qui nous expliquait en fait, c'est qu'ils arrivaient en fait, euh. Dans un même hôpital, ils vont prendre un patient. Euh ou tu vas avoir un remboursement complet de de l'assurance ?
Qui va payer tout les CAR-T cells et ce qui va avec, et et en gros avec l'argent qu'ils ont gagné sur ce patient, ils pourront avoir un patient médical à côté, pour et Medicare Medicaid, c'est un organisme. On va dire, c'est comme la CMU en France alors c'est pas comme ça ? Non, parce que les duels donc. Mais mais c'est, c'est des gens qui n'ont pas de qu'ont pas de d'assurance.

ALLEMAND Cassandre

Oui, donc en fait, ça veut dire qu'il y a aux US t'as un patient qui a le remboursement par sa mutuelle privée quoi donc déjà faut qu'il y ait un certain qu'il soit limité triche pour avoir ce système là voilà mais sauf avec le plus quand même que eux ils se sont faits, ils vont prendre en gros un pauvre enfin c'est schématique hein mais.

Participant 20

Ils peuvent ouais y en a qui nous ont dit ça après je pense qu'ils font ça partout hein, mais y en a qui peuvent faire ça ? Ouais.

Et. Et c'est vrai qu'après aux US.

Ils font de la pub, tu sais, ils ont les laboratoires en fait qui sont.

Ils ont un espèce de rating.

Sur les hôpitaux et en fait, tout ce qui est innovant comme les quartiers. Elle s'est mis en avant.

Donc si tu vas aux US à la télé, tu peux tu vas avoir de la pub parce que en plus ils ont de la pub sur tout ce qui est fermé.

Et si tu vas aux US donc tu auras une pub sur les.

Une pub sur les bah sur les CAR-T cells de dire voilà dans mon hôpital, on prend en charge des patients.

Avec les traitements innovants comme les CAR-T et tout et ils font des pubs dessus.

ALLEMAND Cassandre

D'accord ?

Et pour prévoir ces changements de réglementation ? Ou notamment, tu vois ces restrictions dont tu parlais, qu'est-ce qui pourrait être mis en place ?

Participant 20

C'est difficile en fait, parce que faut.

Enfin, faut faire un gros travail de enfin de suivi dun.de vue réglementaire de voir.

Mais c'est vrai que le mode de fonctionnement dans chacun des pays, c'est tellement différent.

C'est compliqué.

ALLEMAND Cassandre

Mais là, si on prend sur le marché français.

Participant 20

On a marché français.

Comment, comment savoir ce qui va changer ?

Allez voir l'HAS et puis les autorités de de remboursement.

Savoir ouais ou après il faut ?

Sur l'ANSM faut faut y a comme ça en fait que tu sais où il faut aller rencontrer en fait des.

On va discuter avec les gens de l'ANSM t'as pas forcément le droit ?

Enfin, tu peux les contacter comme ça, mais après si tu veux, faut ils peuvent te ils vont te renseigner. Mais après ? Enfin tu vois, faut faut faire attention parce qu'ils sont quand même. Enfin, c'est des autorités de réglementation et tout donc ils ont le droit de refuser les entretiens. Enfin, moi, je sais qu'avant on faisait des entretiens sur des personnes qui étaient des anciens de l'ANSM, pour avoir des infos. Comme ça, ils étaient y a pas longtemps et après on te dit pas.

ALLEMAND Cassandra

Et par exemple, pour anticiper au mieux tous ces changements. Ce serait quoi ? Les pratiques managériales qui pourraient être mises en place ? Et quand je dis pratique managériale, c'est notamment tout ce qui permettrait d'augmenter la performance ou l'efficacité des organisations.

Participant 20

Tu veux dire des hôpitaux ou de ?

ALLEMAND Cassandra

Alors ça peut être à la fois du côté de l'hôpital mais également du côté des entreprises. C'est de manière générale, en fonction oui, des diverses organisations.

Participant 20

Bah je pense qu'il faut être faut être flexible en fait faut être.

Faut être flexible et avoir la capacité de restructurer ton ton entreprise et ta manière de faire en fonction de régulation en fait.

Et d'être capable de dire Ah Ben.

Là, en fait, faut, je pense, faut faut suivre très régulièrement ce qui se passe au niveau réglementaire et après être capable de dire bah là en fait il faut avoir plus de personnes sur dans tel domaine pour.

Pour pouvoir refaire une règle, enfin un suivi plus fin ?

Ou au contraire des fois tu.

Tu te retrouves plutôt avec.

Mais en fait, tu pensais que telle chose, ça allait évoluer dans un sens et ça n'évolue pas comme tu le pensais et faut avoir la capacité de réorienter les personnes ?

ALLEMAND Cassandra

D'accord ? Et ce qu'il faudrait aussi autre chose.

Participant 20

Pourquoi pas ?

ALLEMAND Cassandra

Mais par exemple pour les managers, qu'est-ce qu'il faudrait qu'ils aient en termes de ça, peut être de compétences comme de connaissances aussi, pour être le manager de demain. Pour s'adapter à ce genre de situation.

Participant 20

Je te dis à part la flexibilité et puis être proactif pour aller chercher les informations, pour comprendre les informations.

Avoir du réseau.

Et puis. Et puis ouais, être flexible sur sur tout ce qui est comme ça, je pense que c'est ce qui. Ce qui est le plus à mon avis le plus pertinent dans ce genre de cas.

ALLEMAND Cassandre

Et même si il faut être flexible, qu'est-ce que tu penses du management actuel, que ce soit dans les hôpitaux ou dans les entreprises, si demain y a ce genre d'évolution ?

Participant 20

Bah dans les hôpitaux enfin, y a une grosse différence. Déjà, t'as des moyens qui sont totalement différents donc dans les hôpitaux tu te retrouves quand même et tu ne contrainte de personnel et de moyens.

Donc, même si les managers et toute la bonne volonté de vie de la terre veulent mettre telle et telle choses dans leur.

Dans leur hôpitaux ou même les responsables de service, hein ?

Non, t'as une contrainte publique, t'as une contrainte RH et t'as enfin Ouais, t'as une contrainte budgétaire qui est très très importante dans les hôpitaux. On voit bien que les enfin, ils ont des problèmes de staff et que c'est de c'est de pire en pire en fait donc ça arrive pas à tirer des gens chez eux donc donc au niveau du public je pense que y a cette contrainte là qui est énorme et que.

Qui est même en manager hyper innovant et tout y a un moment où tu te retrouves avec des choses ou tu peux pas, tu peux pas, tu peux pas aller contre quoi ?

Et alors que dans le privé, c'est différent parce que ils ont moins sales, contraintes liées aux finances et au staff, mais par contre.

Bien le privé est en aspect financiers qui fait que ils vont pas se lancer dans quelque chose où ils savent que ils seront jamais remboursés en fait.

Tu vois, y a un moment, c'est des choix de business en fait.

De dire en fonction de l'évolution de la réglementation en fonction de tout ça, il y aura un choix business qui sera fait.

Et autant je pense que dans le privé, ce sera ça, ton aura peut-être un ou 2 qui feront quelques poches, mais je pense que si la réglementation est de plus en plus stricte sur les remboursements, ils vont pas se lancer comme ça, quoi ?

ALLEMAND Cassandre

Ouais, le problème, ça revient toujours à tout ce qui est financier, quoi.

Donc les entreprises, s'il y a un problème financier, de toute façon, elles risquent de laisser tomber l'affaire et de tout laisser aux hôpitaux, du coup.

Participant 20

Aux hôpitaux, oui, mais faudrait qu'ils ont la capacité, les hôpitaux.

Tu vois ? Parce que de développer des poches, de développer des choses comme ça.

C'est compliqué, ça prend du temps et si ? Et vu les problèmes de staff qu'ils ont enfin tu vois si c'est pas une décision de l'hôpital du gouvernement de dire, on investit.

Donc c'est traitements a au niveau national.

C'est compliqué en fait.

Et puis parce que t'as dans les hôpitaux français, t'as un énorme problème de budget de RH si, si.

Enfin, faut faut mettre de l'argent derrière quand même venir tout ça.

ALLEMAND Cassandre

Et par exemple, qu'est ce que t'en penses si demain il y a une réorganisation totale qui est faite et que justement c'est les pouvoirs publics qui décident de cette réorganisation qui impose ça aux hôpitaux et même surtout le marché plutôt que ce que les acteurs travaillent un peu les uns, enfin les uns autour des autres bah qui travaillent tous ensemble et qui regroupent tous leurs moyens financiers pour faire la thérapie de demain.

Participant 20

Je pense que ce ça, ce serait idéal, ça, c'est clair que ce serait idéal parce que parce que au moins tout le monde irait dans le même sens et que ce serait beaucoup plus simple.

Après enfin, ça, c'est l'idéal, clairement parce que tu peux dire.

Et les labos et les hôpitaux travaillent ensemble et on se restructure au niveau de l'hôpital. Donc ça vraiment, ça serait l'idéal.

Mais après, ça veut dire des moyens, ça veut dire, mais enfin tu vois une politique forte pour pour soutenir tout ça quoi.

ALLEMAND Cassandre

Oui, c'est sûr, faudrait que l'État mette ça en place.

Participant 20

C'est quelque chose qui est envisageable, mais faut vraiment que l'État soit là derrière pour accompagner pour un milieu financement.

Et il travaille avec les laboratoires, mais.

ALLEMAND Cassandre

Qu'est-ce qui pourrait motiver l'État de faire ça ?

Participant 20

Bonne question. Je sais pas ce qui après t'as les patients. Enfin tu vois donc.

Mais tu vois bien que par exemple, si tu prends la thérapie génique avec les maladies rares.

Ce qui s'est passé avec le Téléthon et tout. Tu vois bien que y a des financements qui arrivent externes et que y a un certain nombre de pathologies où dès que ça touche ça, des maladies rares où orphelines, que y a quelques patients qui sont touchés et tout l'état c'est pas, c'est pas lui en fait qui va amener l'argent et d'ailleurs enfin c'est un peu les 2 parce que t'as là t'as la recherche en fait t'as le CNRS, elle est une femme qui sont là et qui vont-ils vont faire leur recherche.

Sur toutes les thérapies isolées. Enfin, tu vois les les maladies rares.

Comme ça a été le cas avec le Téléthon ? Mais parce que il finance la recherche publique.

Et on voit bien que la recherche publique actuellement, c'est compliqué. Alors tu vois, t'as les financements en France c'est c'est catastrophique et et en fait je pense que.

L'état, sur des pathologies comme celles-là, aurait dû rester investi ?

Et c'est pas le cas en fait, ce que ça demande beaucoup trop d'argent.

Et comme actuellement, la beauté privée, les labos publics dans la recherche.

Fonctionne plus ou moins. Enfin c'est c'est, c'est un peu.

Le fonctionnement est pas, est pas fluide en fait donc c'est compliqué.

ALLEMAND Cassandre

Ah ouais, c'est vrai, y a un problème de fluidité dans le fonctionnement.

Participant 20

Ouais.

Je pour tous les trucs, c'est compliqué. Enfin, tu vois d'un point de vue administratif, on te bloque.

Enfin tu vois et puis du coup les labos tu dis bon bah c'est tellement.

Avec mon compliqué en face, que y a un moment où c'est, c'est t'abandonnes quoi enfin.

Participant 21 - National Marketing Manager - Marketing Industry [Industrie]

ALLEMAND Cassandre

Pour vous aujourd'hui, c'est quoi les effets positifs et les effets négatifs de la réglementation sur le marché de la thérapie cellulaire et des MTI ?

Participant 21

Alors, et c'est positif.

J'ai pour moi, c'est quand même plus de comptes quand donc pour moi y a plus de contraintes aujourd'hui, c'est à dire qu'on est sur des schémas de fonctionnement aujourd'hui qui sont quand même très classiques, très traditionnels et qui aujourd'hui ne sont pas complètement adaptés au contexte dans lequel la thérapie se présente. Donc le le point positif que j'y verrai, c'est qu'il a besoin effectivement de certainement, de structurer un petit peu tout ça et là réglementation devra servir à ça. Effectivement par contre, je dis qu'il y a un gros gros travail, on va dire d'évolution.

On va dire des des textes et évolution, on va dire à à tous les niveaux de de la la conception, on va dire jusqu'à la commercialisation d'un produit pour faciliter effectivement le développement de ces produits et la fabrication et là commercialisation et.

Voilà donc de fait, vous me dites positif, négatif.

Pour moi, aujourd'hui la la, la réglementation est plutôt une contrainte aujourd'hui au développement de ces traitements là.

Très clairement et quand on discute du coup avec les acteurs de de ce marché là ils sont clairement sur ce registre là. Aujourd'hui c'est à dire qu'ils ont le sentiment effectivement qu'on adresse la salle en thérapie comme adresse. Industrie pharmaceutique au sens large et y a besoin pour moi de travailler sur des approches complètement différentes.

Un point qui est, qui est hyper marquant. Enfin, je pense qu'on on l'a vu le le un médicament quand on le développé dans un format standard, c'est 10 ans de développement.

Donc on entre les phases de pré clinique jusqu'à la phase Clinique 3 et ensuite la l'autorisation de mise sur le marché là là là là commercialisation du produit, il va se passer 10 ans donc c'est de l'argent, c'est en général on va dire un un temps qui permet effectivement de bien préparer le lancement.

La aujourd'hui, dans le. Le contexte, on va dire des des biotechs, entre les les les les acteurs aujourd'hui de la scène d'un thérapie, on est sur des petites sociétés, souvent en tout cas qui travaillent sur un traitement.

Qui est très très loin, on va dire de cette dimension réglementaire, comme peuvent l'être les Big Pharma.

Et on est sur des des patients qui sont vraiment à risque aujourd'hui, c'est à dire que le autant un vaccin autant on va dire un traitement, on va dire médicament classique. Si le le médicament n'arrive pas, on va dire dans le l'année qui vient. Je dirais que c'est c'est pas dramatique, y a forcément un produit, on va dire équivalent qui va être là aujourd'hui avec les développements qu'on a sur le la scène thérapie donc qu'on est sur des traitements qui sont vraiment innovants avec des des valeurs thérapeutiques qui sont très fortes.

À savoir un patient qui attend son traitement. Si on vous avez cité un CAR-T par exemple, bah en gros on n'a pas le temps de faire, on va dire 40000 tests sur le on prélève les cellules, on les modifie, on les réinjecte et ça, ça va se faire. Effectivement quelques jours, un peu plus peut-être mais mais le CE schéma de fonctionnement là est un schéma qui est complètement absent de ce qui existait jusqu'à présent en industrie pharmaceutique.

Et ce qui veut dire que le modèle de de de contrôle modèle réglementaire, qui est qui, qui décrivait l'industrie pharmaceutique aujourd'hui, ne peut pas tabler sur un schéma comme celui-ci.

Après on, on vous allez citer également donc tout ce qui est, on va dire traitement autologue, et comment dire, allogénique, ça aussi, c'est un élément qui est important, un médicament classique.

Quand on sort, on va dire de l'approche allogénique pour la semaine. Thérapie, elle m'a dit comment, classique ? Il va adresser des milliers de patients.

On va fabriquer un lot de vaccins, le vaccin, on va créer, on va dire. Fabriquer sans 200000 unités et on vend un lot de 200000 unités quand on est sur un traitement autologue. C'est une fabrication, un traitement impatient.

Donc ça aussi, c'est des éléments qui sont complètement différents en termes de de temps, en termes de de de de coût, donc en termes de de de d'impact, enfin, de de d'organisation logistique. Tous ces éléments là aujourd'hui, n'en rien à voir avec l'industrie pharmaceutique.

Donc ça veut dire que ça, il faut qu'on soit capable de le prendre ? D'un point de vue réglementaire.

Et aujourd'hui, alors y a une volonté de le faire ? Mais en France, je trouve qu'on est assez, on va dire. Je j'allais dire prudent.

Mais c'est, c'est plus que de la prudence. Aujourd'hui, on on est sur un schéma, je trouve moins long. Enfin compliqué, compliqué à à prendre en considération ces enjeux là.

ALLEMAND Cassandre

D'accord et demain, s'il devait y avoir des changements dans cette réglementation, vous pensez que ça serait quoi ?

Participant 21

Et bien alors y en a de multiples hein, donc ça le le premier ça va être effectivement comment on on s'engage effectivement sur la la, comment dire l'efficacité du du traitement et sa libération c'est à dire que là un cas qui a été je trouve assez parlant un vaccin donc on mettait 10 ans jusqu'à présent pour le sortir à quelques exceptions près avec la la grippe par exemple. On on sort une un variant tous les 6 mois pratiquement mais avec le COVID.

On a été capable de raccourcir ce délai de 10 ans à peine un an. Un peu plus d'un an, un peu plus d'un an. Donc ça veut dire que on a été capable à un moment donné, en fonction de la valeur médicale, en fonction des enjeux. On va dire sociétaux hein, donc le de de de d'avancer, de de raccourcir ces délais de fabrication de développement, plutôt de développement pour pouvoir répondre à cet enjeu. Donc pour la thérapie cellulaire et génique, pour moi, c'est exactement la même chose. Il faut qu'on arrive à rentrer dans un schéma. On va dire d'agilité qui permettra effectivement de sortir de manière beaucoup plus pragmatique les les, les traitements effectivement de demain.

Certains pays, on parle là, on parle du marché France, mais certains pays, États-Unis notamment, sont beaucoup plus pragmatiques que nous, dit. On l'a vu avec la crise COVID, en l'occurrence le le le. Le vaccin de COVID. Ils ont été capables de le sortir bien plus rapidement qu'on a été capable de le sortir. en France, on les a même pas. Enfin, si on la sortie mais mais, mais on on a voilà, on a été à côté de la plaque, effectivement par rapport à ça, ça c'est toute la différence qu'il y a entre la France, encore une fois, qui est très scientifique, qui veut, on va dire 40000 études pour valider les performances parce qu'on veut pas avoir de retour négatif, et cetera et cetera.

Et les États-Unis, qui sont beaucoup plus pragmatiques et qui disent eux, OK, on a pour le moment des centaines de milliers de personnes qui sont en train de tomber, on va dire avec un un virus et Ben on va faire un traitement ? Okay, on n'a pas toutes les données en avance.

ALLEMAND Cassandre

D'accord et demain si y a un changement idéal dans la réglementation, ce serait quoi ?

Participant 21

Le facilité on va dire encore une fois, l'agilité, c'est à dire facilité, on va dire les process qui permettent, on va dire de de faire avancer des phases cliniques, de faire avancer le développement de des traitements et ce qui me concerne. Moi, d'un point de vue industriel c'est facilité, on va dire toutes les approches liées au contrôle qualité. On a aujourd'hui des des solutions, on va dire de de contrôle, on va dire de la stérilité, donc d'un d'un d'un CAR-T, le plus court qu'on sait faire aujourd'hui, c'est 8 jours.

En 8 jours, le produit Ben. Il est utilisé par le le, le patient. Et si on lui a pas donné avant 8 jours le patient, il est mort.

Donc, c'est ce ce genre effectivement de considération qu'il faut prendre effectivement en compte avec ce type de de, de de produit aujourd'hui.

Et là, aujourd'hui, on n'est pas encore complètement. On va dire qu'elle on a tendance à vouloir appliquer, on va dire des standards pharmaceutiques sur des des, comment dire des des process qui n'ont. Alors je vais pas dire qui n'ont rien à voir avec l'industrie pharmaceutique, mais en tout cas qui sont on va dire dans un schéma relativement complexe et différent.

ALLEMAND Cassandre

D'accord, et est-ce qu'il y aurait besoin d'anticiper un éventuel changement dans cette réglementation et pourquoi ?

Participant 21

Alors qu'entendez-vous par anticiper un changement ?

ALLEMAND Cassandre

Ah par exemple, si la réglementation je sais pas les les contrôles, le principe des contrôles qualité que vous m'avez cité si je change donc soit ça peut s'assouplir ou bien devenir plus strict et par exemple ce genre de choses. Mais ça peut être également pour d'autres changements, ce qui aurait besoin d'y anticiper.

Participant 21

Alors l'anticipation, je suis pas pour ça. Je vais répéter, mais je sais pas si on peut parler d'anticipation aujourd'hui, on a besoin effectivement de faire évoluer le contrôle qualité. Alors encore une fois je parle vraiment spécifiquement du contrôle qualité mais pas que, hein.

Y a tout un, on va dire un un ensemble, on va dire de d'éléments, même économiques et politiques. La, le qu'on va faire évoluer mais si je reviens sur le contrôle qualité c'est, c'est pas dans l'anticipation dont on a besoin pour moi, c'est vraiment un changement d'état d'esprit et donc une une volonté, tout simplement une volonté d'avancer effectivement, faire des approches qui soient plus pragmatiques et et donc je sais pas si on pouvait parler d'anticipation mais ça, ça veut dire que les instances réglementaires doivent être à l'écoute effectivement de ces enjeux là et voir avec les les industriels, avec les fournisseurs, avec les les.

Les comment s'appelle les les organismes, on va dire de de tutelle, on va dire de de de l'écosystème. Comment on peut essayer d'avancer ? Donc pour moi c'est plus on va dire en termes de de d'action, une coordination, une une collaboration entre les différents services où système qui interagissent avec cet écosystème de cette thérapie et donc c'est moi, je dirais plus que la collaboration, moi le la, la la, la

connexion pour que la ** ait conscience. Effectivement, ils l'ont ils en ont une conscience. Moi je ne n'imagine pas le contraire, mais quand on change un petit peu la culture pour pouvoir effectivement arriver à trouver l'équilibre entre le fait de vouloir faire de la qualité.

Et. Et donc Ben que le produit ne soit pas complètement, on va dire à côté de la plaque d'un point de vue sanitaire par exemple, ça c'est une évidence, mais il y a un équilibre à trouver entre le fait de faire de l'ultra qualité et être sûr que le produit est sain et le fait que pour avoir ça, on va prendre un délai qui fait que le patient meurt.

C'est c'est aussi bête que ça, donc ça veut dire qu'il faut qu'on arrive à trouver ce côté un petit peu pragmatique où on a besoin. C'est un peu ce qu'on appelle les traitements de. Alors on appelle ça. Je cherche le terme, peu importe, mais où on en a accepté effectivement de de, de de faire tester un patient. Un traitement qui n'est pas complètement abouti.

Et on sait qu'il y a un risque, alors c'est pas eux. Je cherche le terme peut être pouvoir m'aider, t'es pas complaisance ? C'est.

ALLEMAND Cassandre
Compliance.

Participant 21
Non, non, non.

ALLEMAND Cassandre
L'observance.

Participant 21

Non non plus. Enfin le je sais, enfin je. Je retrouvais peut être mais mais en gros c'est on change un petit peu l'état d'esprit pour que on soit capable effectivement de dire OK on est un patient, c'est pas le patient qu'on a l'habitude de traiter avec un vaccin ou n'importe quoi. Là on a un patient qui est en train de mourir.

Est-ce que on fait un traitement même s'il est pas sûr et on prend le risque effectivement de de le tuer avec le traitement. Je suis un petit peu caché dans les termes mais mais c'est la réalité, c'est à dire qu'on prend le risque de le tuer avec le traitement où est-ce qu'on prend le risque effectivement de de comment dire de ne pas faire le traitement et qui meurt de sa maladie ?

Et et parfois bah y a y a un équilibre à trouver alors je toujours le terme mais peu importe mais c'est vraiment l'idée de savoir que à un moment donné, un produit qui n'était pas complètement sûr mais en tout cas qui a montré des gens on va dire des effets thérapeutiques. On va dire parlants, mais ça vaut peut-être le coup avec un patient en fin de vie. De le test.

Et à partir de là, et il y en a des situations comme ça aux États-Unis, où on a des, des, des, des patients qui ont été tirés d'une maladie incurable, entre guillemets, avec un un diagnostic très très négatif, avec un traitement qui n'était pas du tout. On va dire finalisé quoi, et mis sur le marché.

Et. Et je pense que c'est un état d'esprit qu'il faut arriver à changer à ce niveau-là. Je pense qu'on est vraiment dans un un paradigme qui change au niveau de de de ce de de la santé entre guillemets, avec des des traitements qui permettent de traiter des cancers hein. Donc alors vous avez évoqué, on va dire traitement, on va dire sur des comment dire des grandes goulées et cetera. Peut-être un petit peu moins critique quoi que mais mais un cancer voilà aujourd'hui elle on entend beaucoup parler effectivement des traitements, on va dire sur les, les cancers ou les la la chimiothérapie.

Biothérapie, aujourd'hui ne donne plus satisfaction ou avec des taux de réussite qui sont de 30% parfois moins et où on a aujourd'hui des traitements thérapeutiques, donc le type CAR-T et comment s'appelle des vaccins oncologiques qui permettent aujourd'hui d'adresser vraiment spécifiquement le

cancer et d'avoir un taux de réussite qui peut atteindre ? Enfin, qui peut double celui de la chimio de la la radio qui aide est un test.

ALLEMAND Cassandra

Et comment on pourrait arriver à à changer ce mindset justement des gens ?

Participant 21

On y travaille, mais non, mais c'est c'est, c'est une bonne question parce que le c'est vraiment l'enjeu qu'on a aujourd'hui. On a dans un. Alors le contexte français pour revenir un petit peu sur le sujet aussi français, c'est un contexte qui est quand même très complexe.

Donc on a dans ce domaine, on va dire la scène thérapie, un écosystème qui est ultra complexe avec des petites biotech avec des des Big Pharmas, on a des centres de recherche académique, on a des centres de recherche dans les hôpitaux, on a tout un un écosystème qui est assez complexe et où il n'y a pas de de connexion toujours évidente entre guillemets.

À côté de ça ?

On a alors, c'est peut-être un début de réponse, donc le le l'État, donc aujourd'hui en France le la, la politique en France, qui qui considère ?

Donc il prend conscience que la France a pris du retard sur ce ce développement là.

Et on a du retard aujourd'hui par rapport à d'autres pays États-Unis l'an.

Si, mais même certains pays européens et qui ont volonté, on va dire de en tout cas dans les paroles de de, de voilà, de de faire évoluer on va dire ce cet écosystème là donc de de d'apporter un petit peu de moyen pour le structurer de de de voir comment on peut investir, comment on peut faciliter, on va dire le la, la recherche en France et cetera, mais y a un gros gros travail de fond à faire là-dessus et et donc pour le pour changer tout ça mais il faut qu'il y a un alignement des planètes entre les politiques.

Entre les instances réglementaires qui ? Alors là aussi je parle cash, pourra pas tout ressortir non plus, mais en France typiquement on a été échaudé par quelques affaires, on va dire de contamination du sang le le comment s'appelle le Médiateur ou l'ANSM été on va dire mise en cause pour ouais, même implication, lacrim, ce qu'on peut imaginer vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique et il y a encore cette cette histoire là qui reste encore un petit peu en arrière et qui fait que l'ANSM à plutôt tendance à être très prudente.

Sur, voilà des des, des situations comme ça, ils veulent surtout pas être taxés, on va dire de favoriser l'industrie pharmaceutique.

Et et malheureusement, c'est ça a été une histoire, ça a été vrai effectivement, y a pas de souci mais mais aujourd'hui il faut tourner la page quoi, et avancer les Américains, ils ont eu des histoires, on va dire type Médiateur également ou n'importe quel autre type sans contaminer eux ils sont-ils sont-ils n'en tiennent pas compte, ils oublient l'histoire, ils avancent quoi donc en France ou qu'on accepté ce ce cette histoire de de de de ouais mettre sous le tapis entre guillemets on va dire l'histoire elle est passée, ça est arrivé okay très bien maintenant qu'est-ce qu'on fait ?

Et arrêtez on va dire ce ce schéma, on va dire un petit peu de de pas de prudence, mais de de méfiance. Entre guillemets, entre l'industrie pharmaceutique, entre les patients, entre le le, l'état, entre les instances réglementaires, et cetera, et cetera.

Et le sens, il est là par contre, c'est un changement qui est ultra compliqué.

Et dans un un environnement économique qui l'est pas moins, c'est à dire qu'on on on est dans un contexte économique qui est où on a du mal à investir, donc là aussi il faudrait investir sur les les petites bêtes quoi.

Et pour vous donner un ordre, alors celui-là je c'est tout récent, ça date d'une semaine ou 2. Une communication d'une société donc s'appelle Seqens, je sais pas si ça vous parle.

Ils sont en train de travailler en fait de développer une solution de fabrication, on va dire de CAR-T de de manière relativement automatisée, donc avec pour objectif de réduire les coûts par 10, donc simplifier la la, la fabrication et réduire les coûts. Parce que aujourd'hui, un traitement de CAR-T Ben

les les, les 2 premiers qu'on connaît avec Yes Carta et et le Kimya, on est sur des traitements qui sont à 300 400000,00€ le patient.

Donc ça veut dire que ces coûts là aujourd'hui sont insupportables d'un point de vue santé ?

Donc ça veut dire que on a besoin ? Effectivement, si on veut rester compétitif, si on veut rester, on va dire efficient, on va dire dans le système de santé, on a besoin de réduire les coûts.

On a une société aujourd'hui qui est de côté de Besançon, Seqens qui développé un outil alors encore une fois je sais pas ce que ça vaut, je ne sais pas quelle est la la, la pertinence, on va dire la solution qu'il propose. Moi je constate juste, on va dire la la, la stratégie, cette société là qui est annoncée comme étant on va dire, prometteuse.

Elle propose une solution de fabrication avec une réduction des prix par 10. Donc ça veut dire que sur un traitement qui coûte 400000€, qui ne coûte plus que 40000, on fait une économie de 360000€ par client enfin par patient.

ALLEMAND Cassandra

Ouais c'est énorme, ouais.

Participant 21

C'est plutôt pas mal et la stratégie effectivement de de celle qui est aujourd'hui dixit le CEO, c'est d'adresser en premier lieu le marché américain.

Pourquoi ? Parce que le marché français est trop compliqué. Ils n'avanceront pas assez vite.

Voilà donc c'est, c'est un exemple parmi tant d'autres hein

ALLEMAND Cassandra

Ah mais ça sera pas la France du coup, qui vont pouvoir bénéficier des CAR-T ?

Participant 21

Et Ben c'est, c'est pas ce qu'ils ont présenté dans leur stratégie. Ils ont fait un poste. La tour sur LinkedIn et et la communication très clairement et c'était écrit on va dire de manière très claire, c'est notre stratégie, ça va être d'adresser dans un premier temps le marché américain parce que avec eux en gros on peut parenthèses avec eux on va avancer et on adressera le marché français plus tard parce que avec eux on sait que ça va être compliqué.

Et. Et ça, c'est un des enjeux qu'on a traité en France, tant que on aura cette complexité, tant qu'on aura, on va dire, c'est difficultés, on va dire à à à permettre à une biothèque d'avancer. On va dire efficacement sur le territoire français et Ben on aura du mal à décoller.

Ayant sera sacrément challengée par les les pays environnants, alors Europe pour commencer, mais surtout États-Unis où Asie, parce que ils sont beaucoup plus pragmatiques que l'on y avait beaucoup plus de moyens. L'occurrence aussi.

ALLEMAND Cassandra

Et c'est quoi ? Les pratiques managériales qui pourraient être mises en place afin de d'augmenter l'efficacité et la performance au sein de des organisations, notamment en France.

Participant 21

Alors à quel niveau biotech, à quel niveau ? Instance réglementaire, enfin, c'est à quel niveau que vous ?

ALLEMAND Cassandra

Ça pourrait être justement à différents niveaux, mais par exemple, on peut commencer avec les industries, mais il y a également à l'hôpital, c'est vrai que chaque acteur à son impact.

Participant 21

Aura aura, un rôle un petit peu différent je pense. Après les bibliothèques, je dirais qu'ils subissent en fait, donc c'est pas tellement une question de de management qui pose problème, donc eux ils subissent ce qu'on peut peut être faire et c'est ce qu'on a essayé de commencer. On va dire avec Ben un atelier qu'on a organisé notamment avec des des, des acteurs de la scène thérapie, c'est plutôt un travail d'éducation.

C'est à dire que alors, je raisonne encore une fois par rapport à cet atelier qu'on a organisé.

Qui était dédiée au contrôle qualité.

Et le constat qu'on a fait, c'est que les biotechs, elles sont dans un contexte qui est tellement compliqué que elles ne peuvent pas s'intéresser à tout et en l'occurrence le contrôle qualité est un élément qui est un petit peu négligé parce que Ben ils ont tellement d'autres choses à faire dans dans la la preuve de concept dans le les développements des phases cliniques, trouver des patients trouver en veille effectivement un outil de production pour fabriquer les premiers lots cliniques, et cetera et cetera, le contrôle qualité et la dernière des problématiques qu'ils ont à gérer.

Donc ça veut dire que il s'intéresse au contrôle qualité quand ils sont obligés de le faire avec les instances réglementaires qui leur dit non mais OK là on a fini la clinique, maintenant il faut vraiment que vous fabriquez des lots, on va dire à usage patient et là par contre vous devez garantir un maximum de de sécurité et c'est là qu'il se pose la question du contrôle qualité. Et il tombe effectivement sur un petit peu des des *** en découvrant les contraintes qu'il y a à mettre en place pour faire du contrôle qualité.

Donc ça, je dirais qu'il y a un rôle, on va dire d'éducation pour essayer effectivement de de, de de ouais, de sensibiliser, on va dire ces petites bibliothèques à l'importance du contrôle qualité, à l'importance des enjeux. On va dire liés à au développement de leurs produits sur les différentes phases cliniques.

Et et qui n'avance pas, on va dire, comment dire, étape par étape, entre guillemets, il faut qu'il prenne en considération dès les phases précliniques où cliniques un les les, comment dire, les les différents enjeux auxquels ils vont être confrontés jusqu'à la commercialisation.

ALLEMAND Cassandre

D'accord ? Et cette sensibilisation, ce serait uniquement pour les biotechs.

Participant 21

Oui, parce que les Big Pharma ils sont un petit peu plus à l'aise avec ça pour moi. Enfin, après on peut avoir des cas particuliers, mais des Big Pharma. Ils connaissent un peu le contexte dans lequel ça évolue. Je pense qu'ils ont une structure qui permette d'avoir cette sensibilisation en interne, donc je pense, c'est vraiment les petites bibliothèques, c'est le le. Le petit chercheur du coin, entre guillemets, qui a un concept, qui est, qui est top, génial pour traiter, on va dire un cancer par exemple, et qui est un petit peu tout seul avec 3-4 potes avec qui il a créé sa sa, son entité et qui voilà qui va découvrir, on va dire les difficultés au fur et à mesure.

Participant 21

Enfin, je je je comment dire, je.

ALLEMAND Cassandre

Ouais ouais, c'est intéressant. Et cette sensibilisation ?

Participant 21

Je schématise un petit peu ça.

ALLEMAND Cassandre

Cette sensibilisation, elle pourrait être faite par qui ?

Participant 21

Alors aujourd'hui, on a cette volonté, nous au niveau de XXX, de de de travailler sur cette démarche là, c'est à dire de de s'associer à des organismes. Alors vous avez peut-être entendu parler du France biolead par exemple.

Ouais, on bolide donc de s'associer, on va dire à des organismes comme ça de s'associer à une association qui s'appelle le mabdesign, également de commencer peut être.

Non, mabdesign donc c'est pareil, c'est une structure qui a vocation à accompagner on va dire le les les industries pharmaceutiques dans le ouais. Le développement économique, c'est à dire, c'est vraiment, on va dire de une une structure qui a vocation à à accompagner les acteurs. On va dire de l'écosystème de cell thérapie pour les aider à évoluer pour le territoire français.

Donc c'est une société qui est sur Lyon hein ? Donc vous pouvez regarder sur le le site web, et donc qui voilà donc avoir des des acteurs comme ça à nos côtés. Commencer à réfléchir, donc l'atelier dont je vous parlais, on a organisé un atelier en mai avec MAP design, avec France Gold et des acteurs de la scène thérapie. On essaie de réfléchir à justement comment on pouvait sensibiliser les biotechs sur ce sujet-là et donc l'idée ça serait de voir si on peut organiser une formation, est-ce qu'on peut faire, on va dire des communications de type Webinaire ?

Et. Et et vraiment essayer de toucher un maximum de de d'acteurs, entre guillemets, pour le leur expliquer, au moins qu'ils prennent conscience, après qu'ils aient tout, on va dire lors de ce webinaire peut-être pas, mais au moins qu'ils prennent conscience. Ah oui, il faut que je me pose au moins la question.

Et ça, on peut être acteur effectivement, en tout cas, on a la la la. Comment dire l'ambition de pouvoir jouer un rôle dans dans ce sur ce point là ?

ALLEMAND Cassandre

Et ce qu'il y a d'autres actions et également qui pourraient être mis en place, d'un point de vue managérial.

Participant 21

Alors managérial, donc après on alors.

Le, le terme managérial, me me me parle moins entre guillemets réellement parce que c'est c'est pas une question de de de management, alors on est vraiment, on va dire sur une question, on va dire de de prise de conscience encore une fois et une des actions qui va être importante. Alors en dehors du management, c'est des actions de lobbying.

C'est lobbying. C'est en gros est ce qu'on pourrait pas s'associer ? C'est un peu le rôle de France bio en l'occurrence, c'est le des actions qu'on porte également au niveau de XXX comporte au niveau de certaines industries pharmaceutiques. Comment on pourrait s'associer pour aller voir on va dire, les instances réglementaires, aller voir les politiques et leur dire voilà, nous on a un vrai problème, on a besoin d'avancer de telle manière, telle manière, telle manière. Les enjeux sont tels tel enjeu, tel enjeu, tel enjeu, et on a tel contrainte, contrainte et à partir de là, qu'est ce que vous faites pour nous aider ? Nous, on a besoin d'une méthode de de. Alors je parle contrôle qualité. Encore une fois, on a besoin d'une méthode de contrôle qualité qui nous permet d'être implémentée et facilement et qui donne un résultat en x jour. Il faut qu'elle nous permette de faire des économies. Donc voilà, c'est c'est toutes

ces questions-là, ces enjeux là qui vont être hyper importants.

Les validations de méthodes de validation de méthodes, c'est hyper compliqué pour vous donner un ordre d'idée.

Si on applique pour certaines méthodes le protocole de validation que l'industrie pharmaceutique demande.

On va utiliser pour la validation plus que la bibliothèque est capable de produire, fabriquer son traitement.

Donc c'est pas tenable ça, ça veut dire qu'à un moment donné on va se retrouver une biothèque, un super concept. Elle va fabriquer effectivement quelques millilitres. Effectivement, pour traiter les patients, et c'est quelques millilitres, on va dire, on va les utiliser pour faire le contrôle qualité.

Donc c'est pas tenable donc soit effectivement dans une réflexion où on anticipé ces problématiques là et on voit comment on peut les traiter dans le temps parce que quelques millilitres, Ben si on a quelques millilitres tous les mois, tous les 2 mois, tous les 6 mois pendant 2 ans, 3 ans, 4 ans on, on peut arriver à avancer.

Si par contre on fait le contrôle qualité, la validation du contrôle qualité à la dernière étape et qu'on a juste, on va dire 2 mois pour faire le contrôle qualité, là ça va être plus compliqué donc c'est c'est plein de petites questions comme ça qu'il faut qu'on arrive à adresser en en prenant en considération les spécificités de cet écosystème là.

Participant 22 - Ingénieur Responsable Equipements MTI Banque de Tissus et Cellules **[Académique]**

ALLEMAND Cassandre

Selon toi, c'est quoi les effets positifs et les effets négatifs de la réglementation sur le marché de la thérapie cellulaire et des MTI ?

Participant 22

Alors là tu parles de au niveau de l'ANSM c'est ça ? Suivant les BP tissus. Pharmaceutique, c'est ça ?

ALLEMAND Cassandre

Alors notamment l'ANSM, mais peut-être qu'il y a également d'autres règles par je sais pas l'ARS ou je ne sais quoi qui peuvent également être prises en compte.

Participant 22

D'accord, alors, moi je vais plutôt te parler. Bah alors en fait, nous on a 2 secteurs au niveau de la, on est soumis à des réglementations, donc les BP tissus et les BP pharmaceutiques.

Pour les feuillets et puis dermie parce que c'est de la culture cellulaire. Voilà donc en fait, c'est une activité, les feuillets, je vais plus te parler du secteur MTI. Médicaments thérapie innovante.

Parce que là réglementation est vraiment moi, à mon avis, un peu excessive par rapport à ce qu'on fait et je vais te proposer plusieurs problématiques. Donc en fait.

On est soumis donc en fait à cette à la réglementation pharmaceutique.

Et des fois, y a des choses qui, pour moi, qui sont un peu excessives notamment, on libère quand même des produits Viva.

On, on nous demande de mettre des specs alors qu'il y a quand même des variabilités

interindividuelles au niveau des cellules.

Voilà donc on essaie de mettre des specs hein ? Voilà mais franchement c'est c'est pas forcément bien utile et d'autre part.

On a du mal aussi à faire la classification pour qualifier en fait les salles parce que nous tu à l'hôpital, on a une continuité de service comme tu sais quand un patient est là, on peut pas dire on arrête la production, tu vois comment pharmaceutique, où ils vont par exemple faire un run. Ils arrêtent le run et après ils peuvent qualifier tout ça. Tu vois par exemple, moi j'ai j'ai beaucoup de problèmes.

Pour qualifier les salles parce que après normalement après faut faire des des mises à blanc et moi dès le lendemain j'ai une activité, tu veux pas ?

Donc déjà à ce niveau-là. Voilà, je trouve que c'est un peu dommage, alors il y a eu beaucoup d'impact sur les feuilles épidermiques.

Parce que en fait, au début, en 87, le labo a été monté, donc il y avait aucune réglementation. Après, on a été inspecté par l'Igas.

Je ne sais plus les organismes. Après, il y a eu l'AFSAPS.

Et maintenant l'ANSM ?

Mais si tu veux, on a senti une dérive vers le pharmaceutique, voilà.

Parce que c'est un produit ouvert, on on ouvre les cellules, tu vois, on est pas et on nous a obligés à avoir du A dans B donc il a fallu construire des salles. Tu vois de salles blanches, tu connais un peu les classes ?

Classe A classe B avant, on était donc c. Voilà donc tu vois ça moi, à mon avis, un impact économique, hein ? Bien sur, sur le le coût des qualifications parce que c'est pas du tout pareil que les qualifications par rapport au BP tissu.

Par exemple, les cornées, tu vois où là, ça ça me semble plus raisonnable. Alors après, qui veut le faire ? Quelque chose de on va dire de plus strict par rapport aux bêtises US, mais il faudrait quelque chose d'intermédiaire. Tu vois entre entre les le BP pharmaceutique et le BP tissus. En fait, faudrait quelque chose en un peu au milieu qui tienne compte un peu du du, de l'environnement. Secteur hospitalier dont notamment tu vois pour les qualifications de des des équipements. Tu vois, moi, j'ai toujours de l'activité, donc par exemple il rentre l'après-midi. Voilà, bon ça se passe, mais on est quand même dans le worst tu vois ?

ALLEMAND Cassandra

Et si demain il y a des changements de réglementation, ce que ça serait enfin, qu'est-ce que ça pourrait être ? Mais également qu'est-ce que ça pourrait être idéalement ?

Participant 22

Ben moi j'aimerais bien que je parte à la retraite qui est un un référentiel intermédiaire entre les 2 entre BP, tissu et BP, les BPF quoi ? Parce que tu vois les BPF ça vient de du mieux de la chimie donc eux ils maîtrisent très bien leurs procédé, ils fabriquent des médicaments donc déjà c'est un impact beaucoup plus plus par rapport à nous nous c'est de la production ponctuelle pour un patient ?

Donc tu vois l'impact il est pas, il est pas le même ? Le risque est pas le même.

Donc j'aimerais que tu vois qu'ils allègent un peu toute cette. Cette usine à gaz. Finalement tu vois ? Les contrôles ont fait.

Par rapport au par rapport au bébé tissu, tu vois le le le en MTI, dès qu'on fait une production t'as vu on fait de la la sédimentation, de l'aéro bio, du comptage particulaire.

Enfin, tu vois tout ça quoi à chaque étape.

Et tout ça, ça a un coût. Les geloses c'est 10000€ par an. Les tenues stériles. Enfin tu vois à la fin, tu te retrouves avec 150000 à 200000€ en coûts d'amortissement de de cette zone.

Et on libère aussi les les produits. Tu vois des fois on a pas les derniers contrôles quand on fait des feuilles épidermiques, on fait une bactério, on ne peut pas.

Libérer le lot enfin, on libère le lot comme ça, sur des avec, avec des contrôles à posteriori.

C'est pas la même logique que le le pharmaceutique parce que eux ils fabriquent.

Il stockent, ils font tous les contrôles et des qu'ils ont les dés qu'ils ont, les tous les résultats des contrôles. Ils vont ensuite libérer le produit. Voilà mis sur le marché.

ALLEMAND Cassandre

Mais il y a des contrôles à posteriori.

Participant 22

Et Ben nous oui, parce que, par exemple.

On fait, on fait pas mal de contrôle encore in process on par exemple pour les feuillets épidermiques, on va faire un on va faire un une bactério ou à J 7.

Et après, au moment de faire les feuillets, on n'a pas les résultats des contrôles environnementaux, puisqu'ils incluent 10 jours minimum, donc on les a au bout de 15 jours et on n'a pas et on fait une refait une bactério on a le résultat pareil 10 jours après.

Sauf que s'il y a un résultat positif qui arrive, Ben nous, on a déjà greffé le produit parce que là greffe, elle jour le a lieu le le même jour que la production.

Tu vois ?

C'est pas la même problématique.

ALLEMAND Cassandre

Et du coup c'est, c'est contrôles à posteriori, tu trouves qu'ils sont utiles, inutiles ?

Participant 22

Ben je dis pas que c'est inutile mais.

Comment te dire ?

Euh moi je trouve qu'on en fait un peu trop quoi. Voilà trop de contrôle au niveau de l'environnement parce que si tu veux, le procédé a très peu changé. Nous, on a toujours une démarche qualité. Depuis 87, on était certifié. Ils ont depuis l'un, on avait déjà sécurisé le milieu avec des des antibiotiques et des médicaments qui avaient l'AMM.

Car on n'a pas attendu l'ANSM pour nous dire ça parce qu'avant on utilisait de l'Hydro cortisone. On essaie de colère à toxines. Enfin, des produits in vitro et. Et on a changé tous ces produits pour la sécurisé sécurité du patient parce que le but, ce qu'on veut, c'est la sécurité du patient finalement.

Mais moi je trouve que l'analyse de risque est un risque moindre parce que c'est une production ponctuelle pour un patient qui est déjà en danger. Des grands brûlés tu vois, ils ont peu d'espérance, de de survie.

Je je comprends qu'on quand Pharma tu vois, tu y a plein de contrôles parce que là tu vas faire fabriquer des doses de vaccin, de médicaments et tu vas balayer beaucoup de populations. Tu vois enfin beaucoup de gens donc s'il y a un souci, y a plus d'impact, tu vois ?

ALLEMAND Cassandre

Et qu'est-ce qu'il faudrait faire pour pouvoir alléger ces contrôles ?

Participant 22

Ben comme je t'ai dit ouais, trouver un référentiel intermédiaire tu vois ?

1BP BPF, tissu où hospitalier, voilà par exemple.

ALLEMAND Cassandre

Ouais mais pour que y ait ce référentiel, qu'est ce qu'il faudrait mettre en place pour que vous puissiez avoir ce référentiel ensuite ?

Participant 22

Ah bah après je sais pas, faudrait faire remonter à l'année **. Pourtant moi, à chaque inspection maintenant j'essaie de faire remonter les choses. Toutes les problématiques. Tu vois de de qualification de Bah tu vois les contrôles à posteriori tu vois ?

C'est c'est, c'est pas la même logique.

C'est à dire eux, par exemple, ils vont arrêter la zone de production, ils vont généralement, ça se passe au mois d'août, tous les gens partent en vacances et après ils vont qualifier les équipements, la salle, faire une mise à blanc et au retour.

Ils ont-ils auront tous les contrôles, les résultats des contrôles qu'ils ont faits. Parce que quand tu qualifiés les salles, tu as de la Microbio, t'as des résultats à posteriori et après ils peuvent décider, ils sont-ils peuvent maîtriser la la. La demande de production, tu vois ils disent bah tant qu'on a pas les contrôles on peut-on attend. Et une fois qu'on a les contrôles on donne le feu vert et on produit sauf que nous à l'hôpital c'est pas comme ça.

Quand il y a un patient, tu vois alors de nous des fois on arrive même pas à faire les mises à blanc on alors on elle est prévue en mars. On l'a décalé parce que on a 3 patients en même temps. Enfin tu vois c'est c'est pas, c'est pas souple, voilà.

ALLEMAND Cassandre

Ouais, mais par exemple y aurait pas la possibilité de faire un dossier en démontrant toutes les choses avec les différents résultats que vous avez, et cetera, pour que l'ANSM puisse alléger ces contrôles.

Participant 22

Ben je sais pas, tu sais ? Euh moi, avec l'expérience que j'ai eue, c'est qu'il n'avait pas eu.

Nous mettre et ils ont pris comme BPF les, les le Pharma quoi tu vois ?

Voilà, après je pense, c'est aussi la réglementation européenne qui a fait aussi que.

Y a ça et là on arrive vraiment dans une problématique dans la culture cellulaire, c'est que y a de moins en moins de fabricants. Je sais que macopharma, ils arrêtent de productions, alors ça peut être des productions de plastique de *****, de contenants. Enfin tu vois pour mettre des des tissus et je pense que les gens ils doivent payer des, des certificats, des.

Tu vois, ça leur coûte très très cher et ils des fois c'est pas rentable donc ils décident d'arrêter des gammes de produits tu vois ?

ALLEMAND Cassandre

Ah oui, c'est une répercussion sur la production quoi.

Participant 22

C'est moi, je trouve, c'est une répercussion. Ouais sur le et franchement on n'a pas amélioré le produit comme je t'ai dit. Tu tu vois depuis 87 on on utilise le même procédé, c'est tous les processus support autour qui ont qui ont bougé. Finalement tu vois on fait plus de contrôles environnementaux, plus de contrôle de matière première donc voilà et tout ça ça a un coût quoi.

Voilà alors après te dire quoi faire. Je sais pas moi par faire remonter à l'ANSM

Moi, ce que je trouve dommage, c'est que tu vois y a pas des des experts de chaque secteur.

Y a le secteur industriel, mais y a aussi le secteur hospitalier quoi.

On n'est pas la même enseigne, on n'a pas les mêmes moyens, on n'a pas aussi bien en cours. Enfin, financièrement, les mêmes moyens humains. Tu vois nous ça nous obligé à être très polyvalent.

Tu vois rien qu'en qualité quand tu regardes dans une production de 50 personnes y vont être 5 ans

prod et tout le reste c'est des processus support dans le service qualité. Ils vont être par exemple des fois 5-6 personnes parce que y en a un qui va faire la veille réglementaire, y en a un qui va faire les audits des fournisseurs, y en a un qui va faire le l'entretien du du système qualité. Enfin tu vois alors que nous on a que XXX on essaie de l'aider voilà et il faut être de partout, sur tous les fronts, la veille réglementaire, les audits.

C'est moi. J'aimerais qu'on allait un peu tout ça, quoi. Parce que on peut pas demander à un milieu hospitalier d'avoir les mêmes exigences. Ou alors nous faudrait qu'on soit 50 à la Banque, tu vois ?

ALLEMAND Cassandra

Il faudrait que quoi, pardon ?

Participant 22

Qu'on soit 50 personnes à la banque, il faudra embaucher quoi ? Et c'est et c'est pas.

ALLEMAND Cassandra

Ah oui, bah en fait, il y a besoin de plus de personnel.

Participant 22

Oui, voilà et mais c'est pas possible ça. Et du coup, on est, on est beaucoup polyvalent parce que tu vois par exemple, moi je, je suis au resto, je suis responsable. Équipement et contrôle environnementaux et qualitatif.

Ce sont des actes, mais je participe à la Prod, je participe aussi au niveau du Sécu donc tu vois y a des croisements de tâches comme ça parce que normalement dans le Pharma la production c'est la production et la la, le contrôle qualité c'est un autre service et tu dois pas ***** dans les 2 dans les 2 camps quoi.

Et nous, c'est pas possible.

Tu vois par exemple quand je fais mes contrôles environnementaux, je suis côté sécu et quand je rentre en prod bah je suis à côté prod.

Donc ça nous demande beaucoup de polyvalence et parce qu'on n'a pas, on n'a pas de moyens d'embaucher. Tu vois autant de gens quoi.

ALLEMAND Cassandra

Et c'est quoi les autres changements qui pourraient être possibles dans la réglementation autre que ce que tu disais concernant le référentiel ?

Participant 22

Ben à part alléger ouais voilà, après bon on est audité, tu vois là on vient de auditer sur les tissus, on a eu, je crois, 19 remarques, si tu veux, c'est comme la roue de des mings, ils vont chercher de plus en plus des choses qui sont éloignés du produit alors que nous notre mission elle est, elle est de hospitalière, c'est de centraliser sur le patient quoi et moi je trouve qu'on oublié le patient et que l'on on va se focaliser sur tous les processus support.

Tu vois par exemple, on a vu un problème d'une greffe qui était partie. On a essayé de rapatrier le greffon, c'était urgent. On avait pas besoin de contrôle température parce que tu vois, on donne des critères de température, on prend un transporteur qui doit mettre une sonde, tu vois, on doit contrôler la température. Voilà. Sauf que le le produit pour nous, il y avait pas. On doit faire. Tu vois une analyse d'impact et là on s'est pris une remarque parce que notre analyse d'impact était pas assez pertinente parce qu'on a oublié le facteur température alors que nous tu vois, c'était vraiment focalisé pour rapatrier le greffon et le regreffer tout de suite parce que tu vois y a une date de péremption donc

on a pris un transporteur de tes 3M qui n'a pas fait le suivi température et franchement c'était au mois d'avril entre 15 et 30 degrés et la température elle elle ? Elle a été forcément conforme tu vois mais tu vois on s'est pris une remarque là-dessus donc il va falloir refaire des documents d'analyse de risques. Tu vois si ça revient ?

Tu vois donc c'est aussi une surcharge au niveau documentaire.

Au niveau faut faire des analyses de risques, faut faire des changes, contrôle dès qu'on change quelque chose, tu vois, c'est lourd, lourd.

Alors après en Pharma, et donc quand t'es nombreux, moi j'ai travaillé avec ma gêne. Y avait un ingénieur qui faisait que les protocoles t'avais quelqu'un qui faisait que la veille réglementaire, donc ça c'est ton job donc tu peux bien faire ton travail et tu vois c'est un travail d'équipe sauf que nous on est tellement polyvalent sur tellement de fronts. Et Ben tu vas être obligé, c'est toi qui va modifier les documents, c'est toi qui a fait ton analyse de riz, c'est toi tu vois c'est pas la même logique.

ALLEMAND Cassandre

Et ce serait quoi les conséquences de ces changements ?

Participant 22

Ben déjà, nous nous rendre la vie un peu plus facile. On va dire le confort de vie au travail quoi ? Parce que moi je trouve que c'est avant un technicien, on faisait 80% de techniques et 20% de documents.

Et là, plus ça va, on va dire.

C'est même pas moitié moitié tu vois c'est même plus que de entre guillemets. Le réglementaire prend le dessus sur le scientifique, tu vois quelque part.

Et moi y a un truc qui m'énerve aussi. Bon, je vais te le dire, c'est que on nous demande, on est inspecté, tu vois, on a amont dans dans au niveau des banques de tissus et on délivre des produits stériles. Et après quand ça part au bloc.

Y a plus rien, c'est à dire au bloc. On sait pas ce que ce qu'ils font avec nos produits, tu vois y a pas de contrôle environnementaux quand le patient est opéré, y a pas de alors nous on est couvert parce que on sait que on a nos contrôles qui sont tous bons, on va dire et puis après à posteriori par exemple si y a un problème après une greffe bah à 15 jours après on sera capable de dire si ça peut venir de nous ou pas du tout si on a nos contrôles négatifs on est couvert. Tu vois par contre au bloc on sait pas ce qui se passe, ils font pas de ils font pas de comptage particulière pendant l'opération.

Ils font pas de de sédimentation, ils font pas d'aéro bio, tu vois ?

C'est un niveau en dessous.

Par rapport à nous, donc nous, on nous demande beaucoup.

Et au bloc, tu vois, on leur demande presque rien quoi.

ALLEMAND Cassandre

Oui, c'est vrai que c'est une bonne remarque ça.

Participant 22

Tu vois, je trouve qu'il y a un décalage dans le milieu hospitalier hein, je parle hein ?

Là, moi je te fais mon retour dans le milieu hospitalier, hein, tu vois ?

ALLEMAND Cassandre

Et est-ce que tu penses qu'il y a besoin d'anticiper un éventuel changement et pourquoi ?

Participant 22

Un changement, c'est à dire anticiper ?

ALLEMAND Cassandre

Ben un changement par exemple ce que tu dis, que t'aimerais bien, que ce soit en place, ce système de référentiel ? Est-ce que j'ai besoin d'anticiper ça ou ça peut être également d'autres changements ? Des mesures qui soient plus strictes ?

Participant 22

Bah anticiper nous, déjà on se on enfin, c'est comme c'est le réglementaire, on fait ce qu'on nous dit quoi, enfin de faire. Tu vois alors des fois on expliqué les choses.

Pour leur dire que bah là c'est pas possible. Voilà par exemple, voilà, nous on reprend l'activité par exemple. Après une qualification de de salle, on se met dans le rouge dans le Word camp parce qu'on n'a pas de tous les résultats, mais je peux pas dire on arrête la production pendant 15 jours, on a déjà des soins, des patients en cours, je vois pas trop comment on leur faire passer le message tu vois ?

Je pense qu'il faudrait faire, il faudrait mettre des experts un peu et qui tiennent compte de la problématique quand ils écrivent les normes. Enfin les, le référentiel tu vois ?

Tiens un peu des gens, un peu de chaque secteur qui comprennent la problématique.

Alors anticiper. Nous, on peut pas, on peut pas vraiment anticiper quoi ? Parce qu'en plus, les normes, enfin, elles changent très peu. Quoi tu vois, des fois, t'en prends pour 15 à 20 ans avant que ça soit change quoi ?

Alors après je sais pas si je réponds bien à tes questions, c'est ce que t'attends.

ALLEMAND Cassandre

Non mais il n'y a pas de problème et c'est quoi les pratiques managériales qui pourraient être mises en place ? Et quand je dis pratiques managériales, c'est notamment pour améliorer au maximum l'efficacité ou bien la performance de l'organisation.

Participant 22

Ben nous, on a à chaque fois, il y a un pilote de chaque activité, hein, tu vois un référent.

La politique, je sais pas moi, mais.

Comme je te dis, des fois c'est pas facile parce qu'on on est un peu débordé des fois, des fois c'est un peu tout en même temps. Tu vois donc à part embaucher plus mais bon après ça c'est un coup derrière, tu vois ça. Moi je trouve que.

Le, le feuillet épidermique, tu vois ? Avant, on était à 6€ le centimètre carré. Là, on est passé à 12€ le centimètre carré quand même à cause de la réglementation, tu vois ?

Parce qu'on est obligé d'inclure tous les contrôles. Tu vois, on est moi quand j'ai commencé, on était 2 techniciens, maintenant on a 5 techniciens, 6 techniciens et tu vois, on a, on a du mal à y a des jours, on a du mal à notamment pendant les vacances, tu vois, on est, on a du mal à assurer quoi tu vois avec XXX, on est obligé de rentrer en salle avec pour aider les techniciens. Des fois XXX (la directrice de la banque de tissu) elle est obligée de rentrer en salle et c'est pas son rôle.

Quand t'es responsable de de la Banque, tu vois. Je pense qu'en Pharma ils font pas ça.

Le pharmacien responsable va pas venir aider à rentrer en salle en production.

ALLEMAND Cassandre

Ouais c'est vrai, mais dans ce cas-ci aujourd'hui, vous êtes débordé et que, même sans arrêt, vous êtes

dérangé, et cetera. Et ça fait que tu sais quand t'es coupé, Ben tu perds en termes d'activité et d'efficacité.

Participant 22

C'est ça. T'as beaucoup d'interruptions de tâches parce que tu vas à l'urgence et tu fais un tri, tu fais un tri. Aujourd'hui, on dit voilà, bah tu vois, j'avais prévu de faire quelque chose et Ben tu fais autre chose.

ALLEMAND Cassandre

Mais peut-être qu'il y aurait quelque chose à mettre en place pour éviter l'interruption des tâches.

Participant 22

Bah paraître plus je vois pas trop tu vois parce que si tu veux le le secteur pharmaceutique c'est très exigeant quoi.

Tu vois ? Et nous par exemple, la Veille réglementaire on a pas bien le temps de le faire donc tu vois, on se prend des remarques, tu vois ils vont dire Ah bah y a telle norme qui est sortie faut lire les les normes faut après faut voir l'impact que ça sur la norme. Après faut des fois ça implique de modifier des documents donc après t'as toute la partie tu vois c'est faut faire des changes, Control faut tu vois, y a plein de documents à remplir, c'est une usine à gaz. Tu veux documentaire aussi et moi je trouve qu'on est pas assez nombreux.

Là-dessus quoi ? Mais bon, c'est pour ça qu'il faudrait qu'il soit les, les inspecteurs soient plus indulgents là-dessus quoi tu vois ?

ALLEMAND Cassandre

Après le truc, c'est comment faire pour qu'il soit plus indulgent, quoi.

Participant 22

Et Ben oui, voilà à part créer un référentiel, tu vois, je te dis qu'il soit intermédiaire comme et tu vois déjà même opinion on se prend des remarques.

Parce que là aussi, ça dérive, tu vois, moi j'y vois venir. C'est qu'un jour les BP tissus vont aller jusqu'au BP pharmaceutique.

ALLEMAND Cassandre

Ah ouais, tu penses ?

Participant 22

Bonne pratique Ah ouais, faut un de ces 4 ils vont mettre les mêmes exigences.

Plus ça va, puis nous demande, tu vois, nous, nous, par exemple, au niveau des contrôles des hôtes ?

Voilà, moi je vois que ça passe plus maintenant je vais être obligé de faire comme du pharmaceutique.

ALLEMAND Cassandre

Mais par exemple, si un jour les BP tissus vont devenir comme les BP Pharma, tu penses pas qu'il faudrait anticiper ça ?

Participant 22

Ben, on sent venir de façon dès que t'as une dès que t'as une une inspection, là on vient d'inspecter. On a eu 19 remarques donc faut répondre à ces remarques. Donc là on est en train d'anticiper donc tu vois

par exemple moi je suis en train d'anticiper la suite. Là c'est que maintenant je vais changer de prestataire, je prenais dextran qui était plutôt spécialisés dans la métrologie et là ils vont. On va plutôt s'orienter vers quelqu'un qui fait qui, qui fait des contrôles de PSM dans le Pharma quoi. Tu vois que ce que ce que je prends en fait dans le secteur MTI ? Voilà donc tu vois. Là, je suis en train d'anticiper déjà. Parce que je sais qu'après la prochaine inspection et enfin lever la remarque et voilà, on sera couvert. Mais bon c'est un impact sur le coup parce que je vais être obligé de faire des tests d'OP. Euh pour vérifier l'intégrité des filtres, tu vois, et voilà, ça ça, ça a un coût quoi. Parce que bon, c'est le test, du coup ça rajoute de l'argent. Je j'ai j'ai 3PSM à rajouter tu vois ? Tous les ans, voilà donc, ça va, ça va encore augmenter les coûts de qualification de PSM mais bon pour être tranquille, voilà, je je vais être obligé de faire ça, tu vois ? Donc on essaie quand même d'anticiper, bah à chaque inspection après, après chaque inspection, si tu veux.

ALLEMAND Cassandre

Ah, c'est suite aux remarques qui sont faites. En fait lors des audits.

Participant 22

Ben oui, parce que comme on a pas tellement de temps de faire les la veille réglementaire, tu vois, on peut pas vraiment anticiper quoi. Là, il nous parle aussi, y a une annexe, un qui vient de sortir. La pollution chimique ? Tu vois parce que il y a le Bactério, mais y a aussi la pollution chimique aussi tu vois, moi ça fait longtemps que j'en parle de ça parce qu'on arrête pas de mettre des produits. Pour nettoyer et si tu veux, t'as une accumulation de produits sur les surfaces, est-ce que après ça ça peut être néfaste ? Sur le sur le déjà pour le personnel et pour le produit aussi tu vois, quand on nettoie un incubateur, y a y a peut être des restes de surfanios tu vois dans le. On nettoie derrière on rincé avec de l'alcool. P mais bon voilà, tu vois. Y a toutes investigations là-dessus à faire.

ALLEMAND Cassandre

D'accord ? Et si demain il y a une évolution, qu'est-ce que tu penses par exemple du management actuel et ce qu'il faudrait modifier ? Le, le système ?

Participant 22

Au niveau du management ?

ALLEMAND Cassandre

Oui.

Participant 22

On essaie de faire au maximum Monsieur tout le monde. Toute l'équipe essaie de de participer au maximum, hein. Voilà, on essaie de mettre des référents un peu partout. Sauf qu'on a plusieurs casquettes, tu vois ? C'est ça le problème parce que. Donc voilà, c'est c'est. C'est sûr que quand t'as quelqu'un qui s'occupe de 3 trucs, 3 secteurs différents, Bah tu fais pas le même travail quand quand quelqu'un fait s'occupe que d'un secteur tu vois alors au niveau au niveau de la direction, nous on a pas tellement de poids, tu vois ? Parce que eux, ce qu'ils regardent, c'est les chiffres de production, on fait, on fait moins en moins de centimètres carrés et on demande à être de plus en plus nombreux. Tu vois, ils comprennent pas parce

que c'est un travail qui est, qui est noyé dans la masse. Tu vois qui est pas productif ?
On est 6 fois moins rapide par rapport à avant, tu vois ?
Tu vois au niveau de la production, je parle hein ? Au niveau de la production.
Donc si tu veux la. La direction des Hospices eux ils regardent bah les chiffres ils vont dire Voilà, vous greffez combien de cornées par an ?
Ils vont dire, mais attendez là, vous demandez du personnel, vous avez pas augmenté l'activité ?
Alors qu'il y a une surcharge de travail qui est due au réglementaire, tu vois ?

ALLEMAND Cassandra

Et ça, mais ça a été abordé avec la direction.

Participant 22

Bah tu vois, on a, on a quand même des gens en plus et moi ce que je trouve c'est que la réglementation elle freine, elle freine beaucoup les développements de projets.
Tu vois, nous, on en train de travailler sur les îlots, donc il y a déjà tout. Le transfert de technologie. Enfin, faut tout mettre ça dans le système qualité et puis après je pense que l'ANSM ils vont nous attendre au tournant.
Tu vois ? Parce que moi je me suis pris des remarques parce que j'ai rentré un plafond soufflant et des incubateurs.
Pour l'activité îlot parce qu'on avait une mise à blanc et je me suis dit, Ben voilà, on va rentrer le matériel et tu vois ils nous ont mis des remarques parce qu'on a peut-être changé Control alors qu'avant il y avait déjà des plafonds soufflants dans la salle et des incubateurs, puisqu'on on faisait les feuillets épidermiques dans la salle des cornets avant y avait 6 incubateurs, donc tu vois pour nous.
Ça n'a pas d'impact, alors il te demande de faire une analyse de risque si ça va impacter ton activité d'écorner ?
Voilà, tu vois plein de choses plein de documents, enfin de formaliser tout ça sur des documents, mais tu vois faut avoir le temps de le faire, tout ça, ça prend du temps de faire un change contrôle, faire une analyse de risque et puis en plus tu vois et après ils vont te critiquer, ils vont dire à ton analyse de risque, elle est pas valable ?
Parce que faut balayer tous les, tous, les toutes les choses. Enfin bon, moi je trouve que c'est très lourd, tu vois ?
Dans la formalisation des choses.
Parce que quand tes pilotes d'un d'un projet tu vois.
Tu fais tout tout seul, tu vois, t'as pas d'équipe qui vont te ?
Tu vois comme dans le pharmaceutique, je pense, ils vont te tu vois des des gens, tu vois sur qui t'appuyer.
Moi c'est mon point de vue. Tu vois donc là tu vois. On essaie de développer les îlots, là on a, on a aussi recruté un nouveau praticien hospitalier pour faire de la thérapie génique.

Participant 22

Donc tu vois tout ça, ça va prendre du temps.

ALLEMAND Cassandra

Ah oui, donc ça il va y avoir également des nouveautés quoi.

Participant 22

Ouais des nouveautés donc tu si tu veux, on essaie de tenir la clinique, d'aller aider un peu les techniciens. Tu vois mon moi, mon rôle, je suis un peu de partout quoi tu vois ?

Production sécu. On essaie de faire les qualifs. Tout ça de j'essaie de tenir mon poste. Mais si tu veux-je suis plus à 100% là-dessus, je suis à 20% sur chaque secteur quoi tu vois ?

ALLEMAND Cassandre

Et par exemple, tu t'es déjà demandé si je sais pas demain si ça devient avantageux pour les industriels de faire des feuillets, par exemple, s'il y a un changement de réglementation qui a un changement avec les MTIPP, c'est plus un monopole dans les hôpitaux, donc les start-up également avoir accès à ça ou bien que je sais pas, y a la possibilité que ce soit dans les hôpitaux, dans l'Europe entièrement. Est-ce qu'il y aurait pas ? Il pourrait pas y avoir un impact du coup sur la banque de tissus ?

Participant 22

Ben après je sais pas hein. Après une start-up, faut quand même elle est les reins solides hein ? Parce que pour développer déjà un produit en transfert de technologie c'est dans le pharmaceutique. Tu parles en million avant de sortir un produit, il faut être patient parce que des fois tu mets 5 ans à 10 ans pour sortir un produit, un nouveau produit hein je parle.

Ah, déjà même déjà avec un transfert de technologie, tu mets déjà plusieurs années.

Tu vois, faut vraiment que les start-up faut qu'elles aient vraiment les insolites. C'est pour ça qu'il y a vraiment des gros groupes.

Finalement dans le pharmaceutique hein ? On se demande d'ailleurs si c'est pas un peu voulu tout ça.

ALLEMAND Cassandre

Voulu, c'est à dire ?

Participant 22

Cette histoire financière ?

Ben pour bloquer tous ces tous ces gens-là qui veulent développer des choses.

Des fois, on a le savoir faire, mais après au niveau au niveau Développement, Ben tu vois, ça demande beaucoup de contraintes financières et en personnel aussi tu vois, pour faire tourner une start-up et il faut du monde, il faut.

Tu vois, moi je pense que tu vois, c'est vraiment les trousses des gros, des gros groupes industriels.

Qui, qui se protège un peu avec ça, finalement, tu crois ?

Alors nous, on a eu la chance, on a eu la chance de développer ça, l'hôpital. On existait déjà avant eux.

Participant 22

Tu vois depuis 87 ? La Banque de cornée.

Bon y a aussi le les EFS hein ? L'établissement français du sang qui ont des des banques de tissu.

Mais après y a aussi le milieu hospitalier qui veut développer des choses. Tu vois parce que nous la direction, elle veut le faire. Elle veut développer de la thérapie génique.

Donc ils vont essayer de quand même mettre des moyens parce que tu vois, on va avoir du personnel en plus pour pour ces nouvelles activités, on a des budgets en plus pour ça.

ALLEMAND Cassandre

Non mais au final, justement l'hôpital, il on peut dire qu'il saupoudra un petit peu dans le sens où il met de l'argent un petit peu partout, dans plein de projets.

Participant 22

Ah oui, après y a.

ALLEMAND Cassandra

Et au final, est-ce que ça c'est utile ou pas ? Ou est ce qu'il faudrait pas plutôt cibler sur moins de projets mais mettre plus pour pouvoir aller au bout de ses projets ?
Et ce qu'il en est de ça ?

Participant 22

Alors c'est sûr que le l'hôpital est un cimetière de projet. Je te vois venir, ouais ouais, mais par exemple, là tu vois pour la thérapie génique, on va se, on va, on va s'appuyer sur une start-up européenne, on sera pas tout seul.

ALLEMAND Cassandra

Ouais sur une startup européenne.

Participant 22

Oui, donc, une entreprise qui fait déjà.

ALLEMAND Cassandra

C'est quoi, c'est quoi la la start-up ? Ou à moins que ce soit confidentiel ?

Participant 22

Ben qui en fait il. Il cherche à s'implanter en France, à avoir des des centres de production. Des centres de production en Europe finalement et en France notamment ?
Donc en fait c'est des industriels qui font des démarches parce que je pense que il faut pour faire ces produits là il faut être proche aussi du patient.
Parce que la matière première, elle, elle vient du patient. Souvent tu vas lui prendre des cellules, un tissu et après tu vas le transformer. Et le le greffer.
Donc y a besoin de proximité quand même.
T'es obligé de passer par un hôpital, tu vois ?

ALLEMAND Cassandra

Ouais ouais, c'est bien du coup y a une association là qui se fait avec une start-up.

Participant 22

Donc là tu vois voilà. Alors pour l'instant y a rien de fait hein mais voilà, ils sont en train de de voir. Si ça aboutit, bah tant mieux, tant mieux pour les hospices civils de Lyon, tant mieux pour les patients parce qu'on parle pas, c'est des patients. Le but, tu vois c'est que.
On gagne en temps en passant par un milieu hospitalier comme ça en local, on va dire en une semaine, on peut greffer des gens alors que là, actuellement, le procédé prend 3 semaines.
Tu vois, parce que ça en fait ? Les cellules sont congelées. Ça part aux États-Unis, ça revient enfin, tu vois, c'est. C'est un peu n'importe quoi, donc l'idée c'est de faire du local.
Tu vois donc nous, on prendrait des patients aux HCL on ferait le traitement et à Edouard Herriot ?
Y aura aucune congélation et au bout d'une semaine, on regrette sur le patient, donc tu vois, c'est un gain, un gain de temps, un gain aussi en couple, je pense parce que y a moins de transport, moins de. Donc ça tu vois, il y a quand même des petites fusions, alors pour l'instant y a rien de de c'est en projet hein ?

ALLEMAND Cassandra

Et qu'est-ce que tu penses de ce modèle ?

Avec les CAR-T cells notamment. Je sais pas en termes de logistique ou même de financement.

Participant 22

Bah c'est bien je trouve parce que chacun est gagnant, le patient est gagnant.

Nous, on est gagnant parce que ça nous fait une nouvelle activité. On est aidé. Et puis là là start-up où l'entreprise est gagnante aussi parce que ça, ça permet de faire plus de greffe. Tout le monde est gagnant, je pense.

ALLEMAND Cassandra

D'accord, mais c'est pas coûteux pour l'hôpital ?

Participant 22

Euh malheureusement oui, c'est coûteux aussi pour l'hôpital. Nous on va être obligé d'investir dans des dans des appareils.

ALLEMAND Cassandra

Ah oui aussi de qui ?

Participant 22

Bien sûr, mais on est, on est aussi aidé par la start-up, ils prennent une partie. Tu vois si on voulait développer tout seul, il faudrait-il faudrait, ça serait encore beaucoup plus coûteux, tu vois ?

Donc on utilise quand même l'expérience de l'industriel, il nous fournit par exemple, tu vois, je sais pas si tu connais un petit peu, il va nous fournir un cocoon par exemple, donc on a pas besoin d'acheter de Cocoon et nous on met en eux ils sont gagnants parce que ils ont l'infrastructure, ils ont tu vois le personnel qui va travailler, voilà.

Mais on est aussi obligé d'acheter bah du matériel bien sûr. Une faudra un moins 80 par exemple, pour stocker les vecteurs. Il va falloir aussi s'investir dans les, dans les circuits. Tu vois pour pas qu'il de croisement avec l'ANSM tout ça.

ALLEMAND Cassandra

Ouais Ah mais donc du coup, le personnel vient directement la ? La banque de tissu dans les locaux ?

Participant 22

Non, c'est nous, c'est nous qui allons faire après les partiels, c'est beaucoup automatisé Hein, t'as du travail en amont et en fin de process. En fait tu tu récupères les cellules, tu les traites. Après tu les mets dans le Cocoon. Ça dure une semaine et après tu tu conditionnes à la fin. Voilà.

En gros, c'est un peu industrialisé si tu veux, voilà c'est pas, mais c'est sûr que ça va faire une charge. Une surcharge de travail hein, ça c'est sûr.

Mais tu vois déjà déjà, même avec le CRB, tu vois ? On travaille avec des industriels parce qu'ils ont besoin de matières premières tu vois pour avoir des de des tissus humains ?

On est quand même à l'interface, je pense qu'ils sont obligés de passer par une banque de tissus quoi, quelque part.

Pour avoir de la matière première pour et puis de s'implanter, tu vois, regarde, c'est pas pour rien aussi que l'EFS est et sur les sites hospitaliers.

Tu vois la la ? La banque du sang Ben tu vois, elle est au bâtiment 5 maintenant. Ils sont sur place sur l'hôpital. Pour, au niveau de la logistique, c'est quand même mieux. Parce qu'il pourrait très bien la faire ailleurs, mais tu vois ? Dans un local qui appartient EFS mais tu vois, il décide quand même d'intervenir en milieu hospitalier, donc je pense que l'avenir ouais, ça va être ça, ça va être des start-up ou des industriels qui s'implantent peut-être en collaboration avec des Hospices. Tu vois avec. Comme ça, tout le monde a gagné, je pense.

Participant 25 - Global Cell and Gene Therapy Business Development Manager [Industriel]

ALLEMAND Cassandre

Et pour toi, c'est quoi les effets positifs et négatifs de la réglementation sur le marché de la thérapie cellulaire ?

Participant 25

Alors ?

Je, je l'exprimerai pas ainsi y a pas d'avantage et d'inconvénient y a pas d'effets positifs et négatifs à la réglementation. La réglementation existe pour maintenir la sécurité du médicament.

La non-toxicité, la l'efficacité bon là réglementation, c'est ça pour s'assurer que les industries pharmaceutiques, quand elles déploient des produits, elles fassent pas de la poudre de perlimpinpin quoi qu'il soit nocif ou potentiellement, ou bien qu'il soit complètement inefficace, et c'est un moindre mal.

Ou bien qu'ils soient toxiques et pas safe. Donc je dirais pas que c'est un avantage ou un inconvénient ou plus ou moins c'est juste que il faut qu'elle existe pour garantir la sécurité des patients ?

Pour le médicament et dans les thérapies innovantes.

La difficulté ?

C'est que cette réglementation doit évoluer en même temps que les avancées de la technologie des technologies.

Et que c'est ça qui la rend compliqué et que parfois obsolète. C'est là que elle peut être une contrainte. Plutôt qu'une qu'un soutien la garantie de l'efficacité, de la et de la safety parce que par exemple je te donne un exemple.

Euh, la recherche et le développement sont toujours en avance sur la réglementation parce que là réglementation prend du temps, c'est quand ?

Un secteur, un sujet est stable.

Qu'il n'évolue plus, qu'il ne se transforme plus qu'on peut en définir les process qu'on peut en définir les, les caractéristiques de safety de sécurité, de si on enfin tu vois ce que je veux dire. Donc c'est c'est quand quand le ?

Un domaine de la médecine, est stabilisée que on arrive à fixer la réglementation qui lui correspond et après ?

De façon routinière, tous les acteurs de la Pharma.

On ce cahier des charges réglementaires qui les cadres de façon à produire de façon routinière leurs médicaments en phase avec ce guideline safety.

D'accord, la problématique, c'est que le domaine challenge, une thérapie et Ben il est en évolution permanente, c'est un marché émergent.

Et donc, comme tout marchait, émergent. Bah les contours bougent. T'as tu vois, ça va un peu à droite, un peu à gauche.

Bon, ça va assez dans les. Les concerts liquides et puis on se pose la question du cancer solide et puis des maladies dégénératives. Et puis, et tout ça, à chaque fois, il faut se reposer des questions en fait, parce que à chaque fois, à chaque fois que tu parles d'une pathologie différente peut être que la façon d'inoculer. Le médicament va être différente. Je j'étais à un congrès l'autre jour et.

C'était, c'était assez poignant ce travail, c'était une femme qui, un chercheur américain qui travaillait sur un type spécifique de cancer de tumeurs du cerveau chez l'enfant.

Et qui disait Je n'ai pas d'autres moyens que contester, pour c'était, ils étaient en phase d'études cliniques.

Que d'injecter dans le cerveau quoi donc déjà c'est un hyper invasif quoi. Tu vois un peu le truc et par contre on le truc c'est que à priori ça avait quand même la possibilité de sauver la vie de ses enfants et elle démontrait que dans certaines conditions ils ils arrivaient soit à gagner du temps soit à sauver.

C'était toujours en phase d'études cliniques donc tu vois bien que dans ce cas-là la réglementation on est encore en développement. Elle existe pas en fait c'est du customiser du cas par cas, donc pour faire fonctionner leurs études.

Unique et pour garantir le développement et le bon, la bonne recherche et l'innovation de ces médicaments. Là, ils sont obligés d'être en discussion permanente avec la bonne cellule de leur de leur agence locale très locale de réglementation. Parce que si t'es aux États-Unis et si t'es en Europe ou en Chine, évidemment tu vas avoir un discours très différent et une potentialité. Enfin une capacité, une possibilité de développer tes médicaments de façon très différente. Donc tu vois c'est extrêmement hétérogène, complexe et multifacettes ce sujet là

Mais globalement, ce qu'il faut retenir comme.

Comme comme mot clé, je pense ou caractéristique, c'est cette variété de situations et d'évolution temporelle permanente, potentiellement.

Donc c'est pas le la réglementation c'est c'est pas noir ou blanc quoi tu vois c'est pas de se dire qu'est ce qui est avantageux et qu'est ce qui est désavantageux dans la réglementation ? La réglementation, elle est là pour protéger les patients, pour nous protéger.

Mais elle doit, elle doit se standardiser un moment ou un autre et pour l'instant c'est pas le cas. Elle une thérapie donc ça change tout le temps.

ALLEMAND Cassandre

Ok, et si demain y a un changement dans la réglementation, qu'est-ce que ça pourrait être ?

Participant 25

Ben clairement une capacité, je te donne un exemple très spécifique qui est, on parle aujourd'hui dans les salles en thérapie. La différence c'est que tu es traité du matériel vivant.

Quand je te parle, par exemple des CAR-T, tu as entendu parler de ça, tu connais l'eau ? Ouais donc tu parles. On on va parler des quartiers puisque c'est ce qui est le plus courant et pour lequel il y a le plus de de de modèles aujourd'hui de thérapie.

Les CAR-T.

C'est évidemment autologue.

Donc, c'est ça veut dire que aujourd'hui y a pas de système allogénique, hein ? C'est le patient qui donne ces cellules, on modifie les cellules in vitro, on les fait pendre et expandre, et cetera, et on lui réinjecte c'est 20 ou 20.

Et donc pour la réglementation pour tout ça y a la réglementation de la Pharma classique avec absence de contaminé.

Si on bactérienne absence de mycoplasme, tout ça, c'est des choses qui qu'on conserve, qu'on qu'on a transféré.

De la Pharma classique.

Il y a des tests de stérilité, des tests safety, des tests de absence de de. Enfin, tu connais sans doute ça aussi bien que moi endotoxines enfin tout ça.

Mais ça, c'est vrai pour les autres médicaments. Sauf que dans ces cas-là, y a forcément des adaptations. Et encore une fois des dialogues permanents puisque on parle d'études cliniques ou de de ou de produits qui sont pas encore produits à grande échelle et qu'ils le seront pas pendant un moment et qui ?

Et qu'il faut qu'il faut stabiliser, donc il faut stabiliser les contours et il y a des des questionnements aujourd'hui.

Sur, par exemple, la façon.

Pour les agences réglementaires de définir que le médicament.

A une bonne potency, donc c'est plus seulement de la stérilité, safety efficace, et cetera. Il faut que là ton ton, ton échantillon enfin, ton ton simple, ton ton ton.

C'est effectivement un échantillon de de cellules. Il faut que le le le manufacturer, puisse puisse prédire, enfin puisse garantir où puisse donner un maximum de garanties parce qu'aujourd'hui on les a pas toutes. Justement, on n'a pas encore les tests pour le faire, mais l'idée, ce serait de pouvoir dire j'ai un quartier qui est censé tuer tel type de tumeur avec tel type d'efficacité dans un cadre, un contexte avec tel type de de marqueurs où d'expression, de cytokines ou je ne sais quoi, je.

Et tu dois pouvoir démontrer aux affaires réglementaires à ton cadre réglementaire que bah ça va faire ce que ça dit sur la boîte quoi.

Et ça, ça s'appelle des tests de potency et on a aujourd'hui encore pas grand chose. En test de potency parce que la recherche et le développement n'a pas avancé sur les aspects analytiques de de de ce de ces sujets là. Donc on a par exemple je te donne un truc, c'est la détection. La mesure de l'interféron gamma, mais interféron gamma, ça veut juste dire que tes cellules sont capables de faire le job qu'elles font d'habitude. Quelles sont les cellules l'incita aires ? Elles ont été transformées, mais elles sont encore vivantes quoi à peu près c'est, tu vois, on est pas loin d'être ça, est ce que ça dit que puisque ça génère, tu le testes avec l'interféron gama ?

Ça génère de l'interféron gamma, d'accord, elles sont encore vivantes, mais ça me dit pas qu'elles vont aller tuer la bonne la bonne cible cancéreuse. Donc on est encore à la ramasse en ce qui concerne les caractéristiques en niveau, même recherche et développement sur ce qu'il faudrait obtenir comme test. Potency par exemple, pour garantir le Fixité dans ma tête d'un médicament.

ALLEMAND Cassandre

OK et par exemple, si demain y a ça qui est mis en place et qui est, qui est en France, ce serait quoi les conséquences ?

Participant 25

De quoi l'interféron gamma ? C'est le cas aujourd'hui.

S'il y a autre chose ?

ALLEMAND Cassandre

D'accord, mais par exemple, pour les autres tests de potency oui.

Participant 25

Oui, Ben, le jour où on découvrira ça.

Là, c'est les affaires réglementaires qui doivent être à l'écoute d'hier et des des des acteurs.

Les acteurs, majoritairement avec un compromis, peut être international, vont leur dire nous.

Aujourd'hui, on a une liste de critères qui font que on peut vous dire que c'est ça qu'il faudrait aborder pour pouvoir définir que tel tel traitement quartier par exemple, est efficace, et ce sera aux affaires réglementaires internationales, locales et régionales pour commencer d'accepter ça, comme c'est un domaine émergent, la réglementation est en cours de production.

Donc c'est c'est même pas que ça va changer, c'est sûr que ça va changer mais ça va se faire à l'écoute

de ce que produisent les les acteurs dans le domaine, donc ça changera, je l'espère les. Les affaires réglementaires n'ont pas imposer.

Non pas intérêt y a aucun sens à imposer un une caractéristique qui qui qui servent à rien quoi tu vois qui qui soit pas validé par la plupart des acteurs dans ce domaine là.

Donc y a y a évidemment des conversations et des discussions qui se font entre les acteurs du domaine et nous, on est XXX en quality Control, on on on, on exerce pas de lobbying, c'est pas le, mais on est considéré comme qui opinion leader sur les aspects de qualité, contrôle et forcément microbiologique. Pour sûr, puisqu'on est les leaders là-dessus, mais ensuite avec d'autres, on viendra alimenter l'information.

Ils ont réglementaires pour, par exemple, le potency.

Il y aura autre chose après. Enfin tu vois, c'est.

ALLEMAND Cassandre

D'accord et un changement comme celui-ci, est-ce qu'il y a besoin de l'anticiper et pourquoi ?

Participant 25

Alors en tant qu industriel ? Un changement comme celui-là, t'as intérêt à anticiper parce que ça a un impact ton business, hein ?

Si tout à coup, les affaires AMM à en Europe, décidé de mettre tel critère pour les challenges thérapies, nous ça change notre business model quoi.

Il faut qu'on s'y conforme. Est-ce qu'on a une solution qui permet de le faire ? Oui, non. Si on a une je te donne un exemple par exemple.

Dans le passé, mycoplasme.

Mycoplasme, j'imagine que c'était pas nécessaire dans tous les domaines. À un moment donné, quoi tu vois les endotoxines ? Enfin je par contre je suis pas moi, je suis pas une historienne des affaires réglementaires, donc je pourrais pas te dire je suis pas la meilleure placée pour pour pour faire un une analyse sur le passé, sur le futur, mais c'est clair que ça a un impact direct sur le business de tous les industriels Pharma et donc notre compagnie aussi hein.

ALLEMAND Cassandre

Et qu'est-ce qui pourrait être mis en place pour anticiper ça ?

Participant 25

Et Ben, c'est ce qui se passe dans tous les business, c'est à dire que tu te mets, on a des affaires scientifiques et des et des des gens ici qui s'occupent de ces aspects-là. Des départements entiers qui sont censés aller chercher comme on a des départements marketing, qui, qui testent les tendances marketing et les évolutions de ce marché. T'as des gens qui sont censés bien connaître la réglementation, les différences entre la Chine et le Japon et même entre l'ASPAC et EME. Enfin tu vois pour que pour être parce que tu peux avoir aussi.

Des aspects réglementaires qui sont très variés d'un d'une région à une autre quand on est une entreprise internationale comme la nôtre.

Et Ben tu vas pouvoir par exemple, imagine que t'es.

Je sais pas. Moi on produit une solution et que tout d'un coup le l'en.

Abonnement réglementaire changeant aux US et nos solutions sont plus adaptées au marché américain sur ce domaine là.

Donc ça veut dire que on a une part du marché mondial qui nous est, qui nous est fermée ?

On peut continuer à vendre cette solution qui est pas adaptée aux US, mais on peut continuer à la vendre dans les autres régions du monde.

Tant que là réglementation va pas changer elle aussi et en général ce que font les US, ça donne le là pour le reste du monde.

Euh mais donc ça a un impact direct business ? C'est un risque très important et donc pour le changer, pour le comment dire l'anticiper. Il faut avoir des gens qui ont cette expertise là en interne et qui sont censés travailler pour détecter les modifications, être même au niveau des des, des bords, ou que ce soit enfin je sais pas moi quand on parle de KOL, c'est des gens qui sont dans les instances réglementaires en permanence pour pour sentir tourner le vent quoi hein ?

ALLEMAND Cassandre

D'accord et en termes de pratique managériale, qu'est-ce qui pourrait être mis en place pour augmenter au mieux tout ce qui est efficacité et performance de l'organisation ?

Participant 25

Alors ?

Le LA. Enfin si, si c'est pas déjà le cas, la prise en compte de cette nécessité d'intelligence business.

Donc ça fait partie. Les tendances marchées, les tendances financière.

Dans d'investissement pour savoir si les marchés investissent plus dans la biothèque, dans le l'i a dans enfin tout ça c'est du du forsitting tu vois de de du ça veut dire que d'un point de vue managérial et il vaut mieux que tu t'organises ou en corporate ou au niveau de tes business units ou au niveau de tes pays locaux, que tu aies des points de vie comme ça, des des des, des gens individuels ou même des groupes de des groupes, de, de gens de multifonction.

Qui soit en capacité de pouvoir sentir le vent tourne en réglementaire, en marketing, en R et D, en techno, en stratégique Partnership, c'est à dire avec qui pour aller scooter ? Les nouvelles technologies, les nouvelles innovations, les pépites technologiques.

Aller voir quel partenariat industriel X ou y a un considérer pour pouvoir te dis n'importe quoi, mais dans le domaine de l'innovation, y a pas mieux pour pour être en avance de phase que de mélanger les gens. C'est-à-dire que tu peux très bien avoir par exemple SEB qui est très connu dans ce domaine là, SEB, ils font des expériences d'immersion dans des marchés qui leur sont complètement à des petites cellules. Innovations comme ça où ils ils vont dans des marchés qui leur sont complètement.

Inconnus ? Ils vont je sais pas moi ils vont investiguer un grand du packaging pour voir qu'est ce que comment il travaille et ça leur donne des idées sur la façon de faire leur propre innovation. Mais c'est c'est, c'est de façon managériale, c'est vraiment mettre en place des mécanismes qui te permettent d'anticiper de façon systématique.

Pour pas être en réactivité mais en anticipation.

ALLEMAND Cassandre

D'accord, et c'est quoi comme type de mécanisme si on détaillé un peu plus ?

Participant 25

Et Ben ce que je te dis donc des mettre en place, investir dans des unités, on les appelle comme on veut, mais y a des gens qui les appellent forsitting donc pour le l'anticipation ça peut être.

Euh, ça peut être des cellules innovation, des directions innovation aussi y a des gens qui font ça.

Et qui se charge d'aller avec et qui recrute ? Il faut investir en fait, tout simplement.

Je donner du temps et de l'argent, donc des personnes recrutées.

Des gens qui ont passé leur temps à anticiper, à s'informer, à sentir le vent, tourner.

ALLEMAND Cassandre

D'accord et en termes, par exemple de connaissances ou de compétences à avoir pour le manager de demain, ce serait quoi ?

Participant 25

L'agilité ?

Alors il faut être ouvert d'esprit si t'as des gens qui sont obtus, ça fonctionne pas dans ce cadre-là.

Et il faut être assez à l'aise avec l'incertitude ?

Pourquoi ? Parce que quand tu travailles dans cet environnement là, tu dois prendre des décisions avec peu de visibilité sur l'impact de ta décision.

Puisque le marché était émergent, que tout est en évolution, que peu de choses que tout est complexe.

Les paramètres sont pas tous connus. Tu comprends bien qu'on est dans un environnement complexe.

Et tu vas devoir prendre une. C'est un peu comme conduire dans le brouillard.

Sa foule, les la *****.

Mais tu ralentis.

Tu continues à regarder, tu fais plus attention, tu utilises des phares plus puissants, mais clairement tu t'arrêtes pas quoi ?

Les gens qui sont pas qui sont, comment dire en anglais, risquent pro pro risque ou bien risque adverse ? C'est ça quand tu conduis dans le bois, tout ça coûte à une nappe de brouillard. Les gens qui sont en capacité d'anticiper, de se préparer, ils se sont préparés à l'avance, ils ont les bons. Voilà, ils ont, je sais pas moi les bonnes lunettes, ils ont-ils ralentissent où ils sont-ils sont rendues, ils se sont même.

Occupé de savoir de quelle était la météo par le à l'endroit où ils étaient en. Je te donne une analogie automobile mais mais en tous les cas c'est un peu ça quoi. C'est, tu te retrouves dans la dans la nappe de brouillard, tu vas avoir 2 réactions des gens qui vont réduire leur vitesse, remettre plus de lumière, être faire plus attention. Voilà voir s'arrêter parce que ils savent que à ce moment-là, ça devient trop risqué. Ça veut pas dire que on prend tous les risques quand on est, on est risqué, prône, tu vois.

On est juste prépare à prendre un certain risque en fonction des enfin des des éléments d'information que tu reçois. Je vois qu'il y a du brouillard, je ralentis, j'aurais dû ma vitesse, le brouillard. On y voit à travers j'ai 50 mètres devant moi, c'est bon, je peux continuer. Si le brouillard s'épaissit, je m'arrête.

Il y a des gens qui a la première phase de brouillard vont se sentir un peu.

Overwhelmed là je sais pas comment on dit en français mais un peu impressionné par tout ça et qui qui veulent pas prendre le risque et ils s'arrêtent et c'est pas alors peut-être que le dans ce cas-là y a pas de jugement de valeur peut être que dans la conduite il faudrait peut-être s'arrêter à tous les coups. Je suis en train de te dire que c'est pas le cas mais mais en tous les cas dans dans un dans une situation de business.

Il faut être capable dans cet environnement là, dans ces marchés émergents, il faut être capable de prendre des décisions, beaucoup de décisions sans avoir la totalité de l'information. Et ça, ça c'est être à l'aise avec l'incertitude.

Et c'est des compétences.

De comportements humains qui sont spécifiques quoi

Participant 26 - Scientific Affairs Manager [Industrie]

ALLEMAND Cassandre

Pour toi, c'est quoi les effets positifs et les effets négatifs de la réglementation sur le marché de la thérapie cellulaire ?

Participant 26

Alors de la réglementation en termes de ?

ALLEMAND Cassandre

Alors là réglementation de manière générale, donc c'est ce qui peut être autorisé ou pas sur le marché français, donc ça peut être au vu de l'ANSM mais ça peut également être sur le règlement européen. C'est de manière large.

D'accord, alors après, enfin, y a plein de réglementations différentes qui tournent autour de la du développement des médicaments en général.

Participant 26

Donc après c'est vrai que enfin nous dun.de vue industrie, on se focalisé beaucoup sur la réglementation qui tourne autour du contrôle qualité de ces médicaments là et de tout ce que ça implique en termes de complexité. Mettre des matrices à tester et de la rapidité avec laquelle il faut libérer ces produits.

Aujourd'hui, si on se focalisé sur les thérapies type CART, c'est des produits qui sont fabriqués.

À l'heure actuelle, en quinzaine de jours, en termes de process, de manufacturing et sur lesquels on rajoute.

De boire plus, 2 semaines, voire plus, de contrôle qualité derrière ce qui rend.

Le time 20 ou bain entre prélèvements patient et le, le traitement auprès du patient, relativement long.

Donc c'est vrai que nous dun.de vue industrie, on se focalisé surtout, c'est cette partie là et comment est-ce qu'on peut d'un point de vue technologique, réduire ces temps de contrôle qualité avec des méthodes rapides ? Mais tout ça ne peut se mettre en place que si la réglementation autour de ça est favorable.

Et aujourd'hui, la réglementation qui touche le contrôle qualité des médicaments en général et de la thérapie cellulaire. Elle est, elle est dictée par les normes de pharmacopée auprès qui sont rédigées par les Q auprès des conseils de l'Europe.

Alors, ils ont avancé.

Il traite les thérapies cellulaires de manière un petit peu différente, c'est à dire qu'il y a une prise de conscience du fait que ce sont des produits spécifiques, qu'il y a un besoin de fabrication et de libération de ces produits extrêmement rapides et qu'on ne peut pas s'appuyer sur des méthodes de contrôle qualité qui sont traditionnelles. Donc on est obligé de s'appuyer sur des méthodes rapides donc il y a eu des chapitres de pharmacopée et de réglementation qui ont été développés spécialement pour ces produits là. Donc il y a une vraie flexibilité, y a une vraie compréhension du sujet.

Euh après ça reste quand même extrêmement lent.

Pour faire évoluer les réglementations autour du contrôle qualité pour ces produits là. Donc c'est vrai que du coup si quelque chose sur lequel on essaie d'agir nous et avec d'autres de par d'autres partenaires dans ce domaine là.

Alors c'est pas spécifique au marché français mais en tout cas pour qu'au niveau de l'Europe on rattrape un petit peu de retard.

On a au niveau du de ce marché, sur les sur le, sur le, sur les thérapies cellulaires et génique.

Où on est quand même un petit peu à la traîne par rapport aux US et et à ce qui se passe en Asie alors y a y a le nord de l'Europe qui est assez, qui est assez bien avancé et qui qui est assez, qui est assez dynamique. Mais je dirais que dans sa globalité.

Voilà l'Europe un petit peu un petit peu derrière. Alors encore une fois, il y a tout le Pharma Package y a énormément de choses qui se passent dans la réglementation aujourd'hui, mais après nous dun.de vue voilà enfin ma QC. On se focalise quand même beaucoup sur les réglementations, tour de contrôle qualité avec pour objectif.

De rendre possible ou en tout cas de faciliter l'utilisation de méthodes rapides pour libérer ses produits

dans le but de pouvoir bah pouvoir obtenir une enfin de pouvoir faire en sorte que les patients obtiennent leur leurs produits le le plus rapidement possible.
Tout en maintenant les standards de contrôle qualité et de safety.
Comme il selon les les règles de jumpy ?

ALLEMAND Cassandre

Et si demain il devait y avoir un changement de réglementation, qui ce que ça pourrait être ?

Participant 26

Ben encore une fois, si c'était si c'était alors dun.de vue le prochain changement de réglementation, ça pourrait être de de rendre l'utilisation de méthodes rapides qui permettent d'avoir les résultats de tests de contrôle qualité, de passer de de de de aujourd'hui une méthode traditionnelle qui nécessite plusieurs semaines pour avoir des résultats. A quelques jours et aujourd'hui, ces méthodes existent mais elles sont compliquées à mettre en place parce qu'elles sont pas considérées comme équivalentes aux méthodes traditionnelles.

Donc, les utilisateurs doivent passer par les fabricants de méthodes, pardon, de de de thérapie cellulaire.

Pour utiliser ces méthodes rapides de contrôle qualité, doivent eux-mêmes démontrer leur équivalence par rapport aux méthodes traditionnelles.

Qui est extrêmement compliqué et extrêmement long.

Nous, et avec d'autres fabricants et avec des utilisateurs, voilà ce qu'on essaie de de faire bouger, c'est de pouvoir faire en sorte que la réglementation change et que ces méthodes rapides deviennent ce qu'on appelle compendium, c'est à dire qu'elles viennent, qu'elle soit reconnue comme équivalente aux méthodes traditionnelles, de façon à pouvoir faciliter leur mise en place.

Et et ça participerait à la libération plus rapide des des thérapies cellulaires et unique.

A quelques quelque part à la compétitivité. Mettre soutenir la compétitivité européenne dans ce domaine là parce que c'est des choses qui évoluent en Asie, c'est des choses qui évoluent aux US. Si nous en Europe on fait pas évoluer les choses dans cette manne là, Ben on aura du encore une fois du mal à suivre.

Euh, et puis ensuite d'accompagner Ben. Ensuite, il y a énormément de choses qui se passent encore une fois en termes de d'innovation dans ce domaine là.

En termes de développement thérapeutique, c'est sûr, mais même en termes de fabrication de de ces thérapies ?

Y a un moment de d'avancer pour fabriquer ces thérapies dans des systèmes qu'on appelle clos, c'est à dire où ?

De toutes les étapes de fabrication de ces thérapies cellulaires. Encore une fois, si on prend l'exemple de CAR-T, toutes les étapes de fabrication se passent dans un instrument qui est fermé.

Donc, si on voilà, qu'est ce que ça peut aussi faire évoluer les choses en termes de de contrôle derrière qui peuvent qui peuvent être amenés à à être fait donc ?

Enfin, ça va, ça va extrêmement extrêmement vite après.

Le but aujourd'hui, c'est de réduire le plus possible ces temps de production et ces temps de contrôle pour libérer le plus rapidement un bien sûr pour les patients. 2 parce que ça permettrait aussi quand il y a des gros sites de production, pouvoir produire plus de l'eau.

Aujourd'hui, on est quand même encore dans un même quand on est sur des fabrications qui sont commerciales, chez des gros fabricants type Novartis qui a été, et cetera.

C'est, c'est le temps de fabrication fait que ils sont quand même limités en termes de nombre de produits qui peuvent fabriquer, même si la demande est bien plus élevée, donc de pouvoir réduire ces temps de fabrication. Et ces temps de contrôle dans un contexte réglementaire qui serait favorable. Ça permettrait aussi de produire plus de l'eau et et et tout ça permettrait aussi certainement à un moment de réduire les coûts de ces thérapies qui restent très élevés.

ALLEMAND Cassandra

Et est-ce que tu penses qu'il y a besoin d'anticiper un éventuel changement comme celui-ci ?

Participant 26

Un, c'est à dire un changement, un changement par rapport à.

ALLEMAND Cassandra

Changement dans la réglementation, les changements futurs, en fait, qui va y avoir ?

Participant 26

Ah bah oui, bien sûr, hein. Ouais.

ALLEMAND Cassandra

Et pourquoi ?

Participant 26

Bah parce que ça peut.

Tout changement implique.

Va, va, va, c'est enfin, ça reste, ça reste encore une fois un marché qui quand même à.

Bah, en majorité fait des essais cliniques forcément encore avec beaucoup de produits commercialisés.

Donc tout changement dans la réglementation va faire varier en fait les évolutions et la façon dont ce dont ce marché il va se va se développer. Et puis ensuite en fait, à chaque fois qu'il y a une évolution d'un côté, Ben c'est un pacte, une évolution d'un point de vue manufacturing va faire, on va la façon dont on produit. C'est par exemple aujourd'hui la façon dont on produit ces thérapies. Si encore une fois on reprend les CAR-T, c'est des process qui durent 2 à 3 semaines, mais les prochaines générations de CAR-T sont les process de fabrication vont être complètement différents en fait, aujourd'hui, on est sur plusieurs étapes, et cetera. L'expansion des cellules se fait in vitro, ce qui demande encore une dizaine de jours d'expansion, et cetera. On sait que les prochaines générations de CAR-T vont certainement être des produits dont l'expansion va être faite in vivo, c'est à dire que une fois que la les cellules ont été modifiées génétiquement, elles seront injectés au patient pour que les tensions se fasse.

Chez le patient, rien que ça, ça enlève une dizaine de jours.

Sur un process de manufacturing donc.

Si on arrive à à à ces prochaines générations de karting et et avec les systèmes de production qui vont aller avec.

Alors effectivement, si on passe de 3 semaines de production à 3 jours de production pour un médicament derrière, ça implique que toutes les autres étapes.

Doivent être modifiés pour pour être raccourcies à la hauteur de ces de ces avancées. Donc en fait chaque avancée d'un côté va forcément impliquer des changements à à tous les étages aujourd'hui, on est sur des, on est beaucoup sur des produits qui sont autologues.

Si demain on passe sur la logique, ce qui existe déjà sur certaines certaines thérapies et cetera, mais si on passe sur de allogénique ?

Pour traiter des des des des pathologies cancéreuses. Mais on sera dans des process de manufacturing qui sont complètement différents avec des besoins et des et des et des étapes de contrôle qualité qui seront aussi différentes. Donc à chaque fois ça demande une anticipation de de ouais de faut déjà réfléchir effectivement c'est pour ça que c'est, c'est vraiment quelque chose qui a été fait dans l'équipe et qui continue à être fait, c'est à dire qu'on sait aujourd'hui quels sont les besoins pour fabriquer ces

types de thérapie dans le contexte réglementaire actuel.

Mais il faut qu'on puisse anticiper ce que vont être les besoins de demain par rapport, aux thérapies, au scope Town, aux indications qui vont aller derrière aujourd'hui, ça reste encore très niché.

Si, si, si, le scope étendu enfin, les indications sont étendues, aura beaucoup plus de volume, et cetera. Voilà donc y a plein de plein de choses. Puis, après y a d'autres sujets, alors.

La ferait peut-être plus parler à des gens comme XXX et cetera, mais sur tout ce qui est la potency de ces de ces médicaments ? Comment est-ce qu'on teste effectivement d'efficacité de ces mines ?

Comment est-ce qu'à un moment ?

On va, voilà, on va devoir enfin, comment est-ce qu'on va évaluer l'efficacité de ces militants par rapport à certains patients ?

ALLEMAND Cassandre

Et qu'est-ce qui pourrait être mis en place justement pour anticiper ce genre de changement ?

Participant 26

Après ça, c'est de la veille. Enfin, en tout cas, nous à notre niveau. Pour la partie contrôle qualité, c'est ça, c'est c'est, c'est c'est, c'est de la veille et.

Et la veille réglementaire de la veille scientifique des groupes d'experts.

Des des échanges, des échanges avec avec les différentes parties parties prenantes et participation aux conférences et cetera.

Un petit peu.

ALLEMAND Cassandre

Et. Et ce serait quoi les pratiques managériales qui pourraient être mises en place pour anticiper ces changements ?

Participant 26

Clairement sur ce type de de marché sur ce type de segment. C'est sûr que d'avoir.

En tout cas, la façon dont ça a été abordé de notre côté, au niveau industrie, ça a été vraiment la mise en place d'une équipe qui soit complètement dédiée à ce marché là.

Et avec une forte activité en termes de de d'analyse des données, d'avoir accès à toutes les dates des bases de données, suivi les essais cliniques. Participer à pas mal de conférences pour effectivement quelles étaient les tendances qui pouvaient se développer. Donc y a vraiment au sein de l'industrie, y a vraiment une équipe en fait qui est dédié que à ça, c'est à dire qu'il y a du marketing.

Et les affaires scientifiques les affaires médicales, du business développement.

Voilà y a toute une équipe qui en fait ne travaille ensemble et.

Ne s'occupe que ce marché là pour pouvoir justement à la fois s'occuper bien des besoins actuels mais aussi d'anticiper ce qui va pouvoir ce qui va arriver.

ALLEMAND Cassandre

D'accord et en termes de d'apport, qui permettrait d'augmenter l'efficacité, ou bien la performance de l'organisation ? C'est quoi qui pourrait être mis en place ?

Participant 26

Je sais pas, j'ai pas forcément de réponse par rapport à ça hein ?

Voilà, je crois qu'il y a le le fait d'avoir une déjà une équipe qui dédié. Je trouve que c'est ouais, ça a déjà permis d'avancer assez vite.

Euh, sur un sur un sujet qui était vraiment en plein en plein boom, et se focaliser vraiment là-dessus, donc je pense que ça, c'était voilà, c'était un vrai, une vraie opportunité après.

ALLEMAND Cassandra

Et ce serait quoi les connaissances et les compétences pour les managers de demain dans ce domaine ?

Participant 26

Dans le domaine des thérapies cellulaires.

ALLEMAND Cassandra

Oui.

Participant 26

C'est d'avoir effectivement je pense qu'il faut effectivement avoir cette vision un petit peu.

On peut pas s'intéresser que au développement thérapeutique où qu'au qu'à la partie, fabrication et cetera, faut vraiment tout est tout est.

Tout est tout est vraiment imbriqué, tout avance assez vite, c'est à dire qu'à la fois, on va avancer sur des avancées thérapeutiques, donc les modes de production de ces thérapies sont changés. Donc aussi y a toute la partie aussi, Market Access, remboursement et cetera. Si tout avance pas en même temps. Le marché va se va pas pouvoir développer, ça va rester quand même assez assez niche et et je pense que pour avoir enfin évolué dans ce domaine là. Du coup, il faut vraiment s'intéresser à tous ces sujets là à la fois, c'est à dire que ce soit du réglementaire, du médico économique, du du, du du de la partie. La partie purement industrielle, la recherche thérapeutique, faut un petit peu regarder ce qui se passe à tous ces niveaux en même temps, parce que bah faut que ça avance ensemble.

Comme c'est en développement. Voilà, je sais plus enfin, c'est pas mal de de, ça a été souvent repris dans les conférences, mais en gros que c'est voilà, si on construit un avion, enfin on pilote un avion en même temps le construit quoi. Voilà l'idée, c'était voilà. C'était souvent été, donc c'est vraiment s'intéresser à toutes les parties. Donc pour que pour que parce que c'est tout avance en même temps, tout est dans l'innovation en fait.

Donc je pense qu'effectivement faut avoir des gens qui s'intéressent à tous ces sujets là.

ALLEMAND Cassandra

Et par exemple, demain, s'il y a une évolution, qu'est-ce que tu penses du management actuel ?

Participant 26

Chez nous ?

ALLEMAND Cassandra

Par exemple.

Ça peut être XXX comme en général.

Participant 26

C'est un s'il y a une évolution, mais ça dépend dans quel domaine ça dépend plein de choses, c'est un peu.

Là encore, une fois, c'est d'avoir la souplesse et la flexibilité de de pouvoir s'organiser en fonction des impacts de l'évolution sur nos domaines. Après nous, on est quand même dans un domaine hyper

spécialisé dans les thérapies cellulaires, on s'occupe du contrôle qualité, mais après c'est vrai que. Ben voilà, faut rester un peu et ça c'est vrai pour plein de choses, faut rester un petit peu flexible et pouvoirs, se renforcer sur les domaines.

Sur lesquels, justement, ces évolutions auront un impact.

Pour pouvoir, pour pouvoir, pour pouvoir agir. Mais voilà, c'est encore une fois. C'est voilà avoir une équipe qui soit mue pluridisciplinaire ou en tout cas cross fonctionnel. Je pense que c'est important, mais c'est vrai dans plein de domaines.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.