

# Positionnement de la communauté scientifique sur les thérapies cellulaires non validées : Les perspectives 2015 de la Société Internationale pour la Thérapie Cellulaire

Massimo Dominici<sup>1</sup>, Karen Nichols<sup>2</sup>, Alok Srivastava<sup>3</sup>, Daniel J. Weiss<sup>4</sup>, Paul Eldridge<sup>5</sup>, Natividad Cuende<sup>6</sup>, Robert J. Deans<sup>7</sup>, John E.J. Rasko<sup>8</sup>, Aaron D. Levine<sup>9</sup>, Leigh Turner<sup>10</sup>, Deborah L. Griffin<sup>11</sup>, Lynn O'Donnell<sup>12</sup>, Miguel Forte<sup>13</sup>, Chris Mason<sup>14</sup>, Edwin Wagena<sup>15</sup>, William Janssen<sup>16</sup>, Robert Nordon<sup>17</sup>, Dominic Wall<sup>18</sup>, Hong-Nerng Ho<sup>19</sup>, Milton A. Ruiz<sup>20</sup>, Steve Wilton<sup>21</sup>, Edwin M. Horwitz<sup>22</sup>, Kurt C. Gunter<sup>23</sup>, *tous membres du groupe de travail Présidentiel de L'ISCT 2013-2015 sur la Thérapie Cellulaire Non Provoquée*

Send correspondence to:

Massimo Dominici  
Laboratory of Cellular Therapy  
University of Modena & Reggio Emilia  
Via Del Pozz, 71,  
Modena, Italy

Translation proofreading service provided by Lingua National Translations Inc.

- 1 Division d'oncologie, Laboratoire de thérapie cellulaire, Université de Modène et Reggio Emilia, Modène, Italie
- 2 NantKwest, Inc, Culver City, Californie, États-Unis
- 3 Centre de recherche sur les cellules souches, (une unité de Stem, Bengaluru) et Département d'hématologie, Christian Medical College, Vellore, Inde
- 4 Département de Médecine, Université du Vermont, Burlington, Vermont, États-Unis
- 5 Advanced Cellular Therapeutics Facility, Université de Caroline du Nord Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, Caroline du Nord, États-Unis
- 6 Initiative andalouse pour les thérapies avancées, Junta de Andalucía, Séville, Espagne
- 7 Rubius Therapeutics, Cambridge, Massachusetts, États-Unis
- 8 Département des cellules et des thérapies moléculaires, Hôpital Royal Prince Alfred, Centenary Institute, Sydney Medical School, Université de Sydney, Sydney, Australie
- 9 School of Public Policy, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia, USA
- 10 Centre de bioéthique de l'Université du Minnesota et École de santé publique, Minneapolis, Minnesota, États-Unis
- 11 Moffitt Cancer Center et Research Institute, Tampa, Floride, États-Unis États-Unis
- 12 Division d'Hématologie, Laboratoire de thérapie cellulaire, Comprehensive Cancer Center de l'Ohio State University et James Cancer Hospital, Columbus, Ohio, États-Unis
- 13 TxCell SA, Valbonne, Sophia Antipolis, France
- 14 Centre avancé de génie biochimique, University College London, Londres, Royaume-Uni
- 15 Wagena Consulting BV, Voorburg, Pays-Bas
- 16 Hôpital de recherche pour enfants St. Jude, Memphis, Tennessee, États-Unis
- 17 École supérieure de génie biomédical, Université de Nouvelle-Galles du Sud, Sydney, Australie
- 18 Parkville, Australie & Cell Therapies, Université de Melbourne, East Melbourne, Australie
- 19 Département d'obstétrique et de gynécologie, Collège de médecine, Université nationale de Taiwan, Taipei, Taiwan
- 20 Transplantation de moelle osseuse et thérapie cellulaire Unité, Associação Portuguesa de Beneficência, SJ Rio Preto, Sao Paulo, Brésil
- 21 Institut australien de recherche en neurosciences de l'ouest, Centre de génomique comparative, Université de Murdoch, Perth, Australie
- 22 Division d'hématologie / oncologie / BMT, Hôpital national pour enfants, départements de pédiatrie et de médecine, Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, États-Unis
- 23 Cell Medica Inc., Houston, Texas, États-Unis



## INTRODUCTION

Actuellement, il existe de nombreux traitements à base de cellules souches qui, même sans avoir été ou pas suffisamment éprouvés, sont accessibles sur le marché pour des individus pleins d'espoir à la recherche de soins pour un grand nombre de pathologies. Typiquement, ces biothérapies sont régulièrement annoncées, vendues et administrées à des patients bien qu'elles ne répondent aux normes biologiques/ médicales reconnues comme preuve de leur sécurité et de leur efficacité. De plus, elles sont souvent chères et dispensées en dehors du cadre des soins cliniques courants et en dehors du domaine des essais cliniques supervisés et contrôlés par les agences de réglementation. Cet article résume une prise de position publiée par la Société Internationale pour la Thérapie Cellulaire (ISCT) et destinée aux professionnels et aux associations de patients. Sans rentrer dans une revue systématique de la littérature scientifique et des recherches, le but est d'examiner les multiples aspects de l'utilisation de la thérapie cellulaire non validée tels que les définitions, les enjeux de production, la réglementation, les facteurs économiques et la communication. Avec ce document, l'ISCT envisage de promouvoir une approche coopérative pour faciliter le développement de l'efficacité et de la sécurité de ces thérapies tout en minimisant et en équilibrant les risques pour les patients. Cela permettra d'établir une coalition entre les différents acteurs dans l'idée de créer un large consensus concernant la thérapie cellulaire, toujours en faveur des patients.

## LA PROBLÉMATIQUE

L'ISCT a identifié des caractéristiques essentielles des interventions cellulaires non validées et lutte maintenant pour développer une stratégie de communication efficace chez les individus qui envisagent des interventions cellulaires cliniques, les associations de patients et les professionnels de la santé[1]. Ces traitements apparaissent de plus en plus soit dans des pays où il n'y a pas de législation soit par contournement des lois existantes[2,3]. Étant donné que les cliniciens impliqués ne sont pas dans l'obligation de publier ou de partager

leurs données, il existe peu de rapports crédibles, validés par des pairs, sur le succès ou l'échec de ces thérapies. Par ailleurs, outre le fait que ces thérapies non validées ne sont pas éthiques et exposent les patients à des risques non nécessaires, il existe une préoccupation réelle dans la mesure où la popularisation de ces interventions cellulaires non validées et potentiellement dangereuses pourrait affecter le développement légitime des thérapies cellulaires validées.

## NÉCESSITÉ D'UNE BONNE LIGNE DE CONDUITE DANS LA RECHERCHE SUR LA THÉRAPIE CELLULAIRE

Les cellules sont très plastiques et changent de manière dynamique en réponse à leur environnement mais également au cours du temps. Ainsi, il est difficile de standardiser les traitements à base de cellules souches de la même manière que pour les médicaments et les molécules conçus et produits en masse. L'utilité pratique des thérapies cellulaires est de plus complexifiée par le fait qu'un résultat clinique positif peut être la résultante d'un ou plusieurs mécanismes d'action à la suite d'une même intervention. En tenant compte de ces défis techniques dans l'établissement de thérapies cellulaires sûres et efficaces dans le cadre d'études cliniques menées selon un protocole rigoureux, il est possible de recueillir des preuves crédibles au sujet de l'innocuité et de l'utilité de tels produits. De telles preuves doivent être rigoureuses et vérifiables de manière indépendante. Les preuves pour soutenir la sécurité et l'efficacité doivent être générées avant les traitements et peuvent être distribuées par les producteurs, développeurs et fournisseurs professionnels de thérapie cellulaire en matière de soins[4].

## DÉFINITIONS

Avec tant de pays impliqués, la question se pose sur la manière de favoriser globalement la sécurité et de répondre à l'intérêt des patients sur l'accessibilité d'interventions cellulaires non validées. Par conséquent, il est important de définir ce que nous entendons par



« thérapies cellulaires non validées ». La définition légale de la thérapie cellulaire autorisée versus la thérapie cellulaire non autorisée est entre les mains des agences de réglementation de chaque pays. Cependant, nous espérons favoriser le dialogue dans la communauté de la thérapie cellulaire en proposant une liste de critères qui définissent les thérapies cellulaires non validées (Tableau I).

Les principes et standards scientifiques nécessaires pour définir et appliquer des thérapies cellulaires « validées » efficaces et sûres ont déjà été largement partagés [5]. Le processus commence avec la démonstration de la preuve de concept fondée sur des recherches *in vitro* suivie de modèles précliniques appropriés chez des animaux. En fonction des résultats de ces preuves en « phase initiale », il est possible de définir et de valider les mécanismes d'action cellulaires pour une pathologie donnée [6]. Par la suite, il serait nécessaire de mener des études cliniques surveillées et conçues avec une méthodologie rigoureuse avec des produits à base de cellules souches fabriquées utilisant des méthodes reproductibles et dans des conditions minutieusement contrôlées. La sécurité et l'efficacité s'établiront grâce à la documentation des résultats cliniques mesurables, définis de façon prospective. De plus, une partie importante dans ce type de recherche est le suivi correct des patients afin de déterminer la sécurité à long terme. Même si la quantité de données nécessaires afin de démontrer l'efficacité dépend d'une multiplicité de facteurs, la validation d'une thérapie peut être soutenue par la révision des résultats par des pairs et par des voies de régulation appropriées [7]. Selon la pathologie, le cadre réglementaire et le type d'intervention cellulaire, ce processus a lieu de façon locale, régionale ou internationale et il devrait se faire en impliquant des évaluations indépendantes de validation.

## FABRICATION DES PRODUITS CELLULAIRES ET NORMES RÉGLEMENTAIRES

Une expertise détaillée du site de production et de sa méthode est aussi importante au moment d'évaluer la

sécurité générale et les facteurs de risque d'un produit de thérapie cellulaire. Le mécanisme d'évaluation le plus fiable est la certification fournie par une agence gouvernementale rigoureuse ou par un organisme d'accréditation reconnu internationalement. Cependant, toutes les agences de réglementation et tous les groupes d'accréditation n'offrent pas les mêmes degrés de garantie. Par conséquent, il est impératif de vérifier les références et les conflits d'intérêts potentiels de ces entités afin de s'assurer qu'ils offrent une surveillance adéquate des sites de production et de leurs méthodes. Les produits à base de cellules et de tissus sont soumis à des régulations complexes qui varient fortement selon le pays et le type de produit. Ainsi, d'un point de vue réglementaire, la façon dont les différents produits sont classifiés et régulés dépend du contexte [8]. De nombreux pays ont utilisés les structures réglementaires existantes pour les produits pharmaceutiques conventionnels comme modèle pour la régulation des thérapies cellulaires et géniques. D'autres pays ont développé de nouvelles régulations pour les produits biologiques ou ils ont adapté celles pour médicaments et dispositifs médicaux afin de réglementer les interventions cellulaires. Il s'avère donc important d'évaluer la robustesse et la rigueur des différents cadres réglementaires régionaux et nationaux afin d'identifier les lacunes ou les limitations de leur conception et leur application. Les collaborations internationales et interinstitutionnelles ainsi que les organisations d'accréditation externes peuvent aider à améliorer, renforcer et compléter ces régulations. Ce processus doit tenir compte des différences dans le développement socio-économique, les normes culturelles, la capacité réglementaire et les infrastructures sanitaires.

## PRATIQUES COMMERCIALES

Les pratiques commerciales sont un des aspects les plus cruciaux des thérapies cellulaires non validées et non autorisées, car elles affectent directement la crédibilité et l'acceptation publique des approches thérapeutiques cellulaires. Aujourd'hui, de nombreuses interventions cellulaires sont annoncées directement au consommateur,



sans passer au préalable par une étude qui détermine ses degrés de sécurité et d'efficacité[9]. Cette commercialisation prématurée représente un grand risque pour les patients aussi bien que pour les systèmes de santé. Les affirmations à propos des interventions cellulaires sont très variables, passant par des annonces prometteuses et allant jusqu'à des propos invraisemblables. Ces campagnes contraires à l'éthique de promotion des thérapies cellulaires non validées reposent habituellement sur des affirmations sans fondement afin d'attirer des groupes de patients vulnérables. Ces pratiques douteuses exposent les patients à des risques non nécessaires et au paiement d'interventions avec des cellules souches sur la base d'affirmations exagérées et sans justifications.

Sans l'action des organismes appropriés, ces pratiques peu éthiques risquent de provoquer des dommages aux patients et de porter atteinte à la réputation des thérapies à base de cellules souches. Une fois de plus, un incident récent démontre comment les thérapies cellulaires non validées comportent un risque évident de dommage physique du aux produits mal caractérisés, d'une sécurité et d'une efficacité inconnues[10]. Les patients et leurs familles se trouvent aussi exposés à des risques économiques et à la possibilité de voir leurs espoirs déçus, ainsi qu'à d'autres formes de dommage psychologique. Les risques des interventions cellulaires non validées s'étendent aussi jusqu'aux systèmes de santé. La commercialisation destinée directement aux consommateurs d'interventions cellulaires non validées peut contribuer à affaiblir les cadres réglementaires destinés à protéger les patients de préjudices physiques et de l'exploitation financière.

## UN DÉFI MONDIAL

Mondialement, les thérapies cellulaires non validées nécessitent l'approbation des agences de réglementation à différents niveaux. Dans de nombreux pays, avant de pouvoir utiliser un produit biologique destiné chez les patients, il est nécessaire de mener des recherches pré-cliniques et des études cliniques. Dans ce cadre réglementaire, les interventions cellulaires doivent prouver,

avant d'entrer dans le marché, qu'elles sont sûres et efficaces pour le traitement des maladies ou blessures auxquelles elles sont destinées. Cependant, dans certaines régions du monde, il existe une pression pour changer ce cadre réglementaire exigeant des preuves de sécurité et d'efficacité et pour adopter un modèle réglementaire dans lequel uniquement la sûreté du produit devrait être prouvée avant que les interventions cellulaires ne puissent être commercialisées[11,12]. Ce type de structure réglementaire moins exigeante implique que les forces du marché pourraient, avec le temps, s'assurer que seules les interventions les plus efficaces s'avèrent commercialement viables. Néanmoins, il est important d'obtenir des preuves a priori sur l'efficacité et l'action thérapeutique d'un produit à base de cellules souches défini pour une indication clinique spécifique lors de l'implantation solide d'un produit concret dans le domaine clinique, afin pouvoir bénéficier les patients et assurer la durabilité de ce produit au sein des systèmes de santé.

Certaines stratégies de développement économique local commencent à inclure des options d'approbation réglementaire accélérées, probablement mises en place pour encourager l'investissement[11]. D'un côté, cela peut représenter un renforcement des standards qui contrôlent les thérapies cellulaires non validées dans les marchés émergents ; d'un autre, cela peut aussi renforcer le panorama local compétitif et rapprocher les sponsors thérapeutiques des stratégies réglementaires non traditionnelles.

## RÔLE DE L'ISCT

L'ISCT et d'autres associations professionnelles concernées se trouvent dans une position de force pour promouvoir un dialogue public afin d'encourager la réglementation d'interventions cellulaires sûres et efficaces dans tous les pays en recommandant aux parties intéressées, régionales ou nationales, de traiter et, peut-être, d'éliminer les obstacles économiques, techniques et scientifiques pour l'utilisant et la commercialisation des thérapies cellulaires. Une coalition de sociétés pour



la thérapie cellulaire travaillant ensemble pourrait avoir une influence considérable sur la perspective des secteurs privés et publics au sujet de la thérapie cellulaire, grâce à une collaboration croissante avec les agences de réglementation.

Par conséquent, nous recommandons une série d'actions pour assurer que le bien-être du patient reste toujours la principale préoccupation en augmentant le niveau de conscience publique sur la thérapie cellulaire. Les actions spécifiques proposées par la coalition sont détaillées dans le Tableau II. Il est nécessaire d'obtenir un partenariat entre les différents acteurs du domaine. De même, il est essentiel d'inclure les patients, les organisations et les représentants de patients dans l'alliance afin de renforcer la crédibilité et de minimiser les préoccupations potentielles sur les conflits d'intérêts influencés par l'industrie. Cette alliance devra être capable de maintenir l'équilibre entre les droits des patients à obtenir un traitement et leurs droits à participer dans un processus de consentement éclairé éthique, dans lequel tous les risques et les bénéfices potentiels sont exposés. Les organismes de réglementation offriront une surveillance et les comités d'évaluation devraient assurer que les interventions pas encore validées passent par des essais cliniques correctement conçus et menés de façon éthique, avant leur commercialisation.

En conclusion, les médecins, les scientifiques, les groupes de défense des droits du patient et les associations professionnelles jouent un rôle important pour aider les patients à prendre des décisions éclairées et à

comprendre les risques et bénéfices de toute thérapie cellulaire non validée. Même s'il existe un long historique de progrès dans la recherche biomédicale, il y a un historique tout aussi long d'abus dans la recherche et dans le fait de tirer profit de la vente d'interventions médicales non validées, parfois dangereuses. Il est important de garantir que toutes les personnes participant à des études soient capables de prendre des décisions éclairées, qu'elles soient exposées à un rapport bénéfice-risque favorable et qu'elles soient traitées avec dignité, honnêteté, compassion et respect. La coalition proposée vise à aider les patients, les participants aux recherches, les chercheurs et les associations respectives à mieux évaluer les interventions cellulaires non validées d'une façon informée et à mieux comprendre des éléments scientifiques, légaux et éthiques essentiels dans les recherches menées chez des sujets humains.

## REMERCIEMENTS :

Nous sommes reconnaissants à Rony Ganon (Coordinateur Éducation et Affaires Régionales, ISCT) et à Queenie Jang (Directrice exécutive, ISCT) pour leur aide précieuse dans la mise en œuvre de ce projet. Nous remercions aussi chaleureusement Emily Stephens (Éditrice scientifique) et John Barrett (Éditeur en chef, Cytotherapy, The Journal of ISCT) pour l'édition de ce texte.

**Conflit d'intérêts :** Les auteurs n'ont pas d'intérêt commercial, patrimonial ou financier dans les produits ou les compagnies citées dans cet article.

## Références

- [1] *On Unproven Cellular Therapies 2015. Talking about unproven cell-based interventions. a reference guide: connecting our stakeholders, communicating knowledge, translating the proven Cytotherapy* (2016) In press
- [2] K.C. Gunter, A.L. Caplan, C. Mason, et al. *Cell therapy medical tourism: time for action. Cytotherapy*, 12 (2010), pp. 965–968
- [3] L. Margottini. *Stem cells: Italian Parliament orders €3 million trial of disputed therapy. Science*, 340 (2013), p. 1028
- [4] T.C. Srijaya, T.S. Ramasamy, N.H. Kasim. *Advancing stem cell therapy from bench to bedside: lessons from drug therapies. J Transl Med*, 12 (2014), p. 243
- [5] D. Scadden, A. Srivastava. *Advancing stem cell biology toward stem cell therapeutics. Cell Stem Cell*, 10 (2012), pp. 149–150



- [6] C.A. Bravery, J. Carmen, T. Fong, et al. Potency assay development for cellular therapy products: an ISCT review of the requirements and experiences in the industry. *Cytotherapy*, 15 (2013), pp. 9–19
- [7] H. Main, M. Munsie, M.D. O'Connor. Managing the potential and pitfalls during clinical translation of emerging stem cell therapies. *Clin Transl Med*, 3 (2014), p. 10
- [8] N. Cuende, et al. Concise review: bone marrow mononuclear cells for the treatment of ischemic syndromes: medicinal product or cell transplantation? *Stem Cells Transl Med*, 1 (2012), pp. 403–408
- [9] A.C. Regenbreg, L.A. Hutchinson, B. Schanker, D.J. Mathews. *Medicine on the fringe: stem cell-based interventions in advance of evidence*. *Stem Cells*, 27 (2009), pp. 2312–2319
- [10] M.P. Robyn, A.P. Newman, M. Amato, M. Walawander, C. Kothe, J.D. Nerone, et al. Q fever outbreak among travelers to Germany who received live cell therapy: United States and Canada, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep*, 64 (2015), pp. 1071–1073
- [11] B. Salter, Y. Zhou, S. Datta. *The political economy of the global stem cell therapy market*. King's College London (United Kingdom) (2013)
- [12] B. Salter, Y. Zhou, S. Datta. *Health consumers and stem cell therapy innovation: markets, models and regulation*. *Regen Med*, 9 (2014), pp. 353–366

Tableau I. Définition des thérapies cellulaires non validées

- Manque de justifications scientifiques qui suggèrent leur éventuelle efficacité
- Manque de compréhension au sujet de leur mécanisme d'action et/ou de leur fonction biologique qui soutient l'utilisation clinique
- Données insuffisantes d'essais in vitro, de modèles animaux et d'études cliniques à propos de leur profil de sécurité qui soutient l'utilisation chez des patients
- Manque d'une approche standardisée qui confirme la qualité du produit et qui garantit leur homogénéité dans la production cellulaire
- Information insuffisante fournie aux patients, ce qui les empêche de donner un consentement éclairé approprié
- Utilisation de méthodes d'administration du traitement non standardisées ou non validées
- Procédures expérimentales non contrôlées chez l'homme

Tableau II. Proposition de la commission présidentielle sur les thérapies cellulaires non validées

- Établir un groupe de travail multilatéral composé d'organisations de patients, d'associations de professionnels et d'agences de réglementation pour définir les mesures nécessaires visant à assurer la protection des patients.
- Mettre en œuvre un programme à long terme pour promouvoir l'harmonisation réglementaire mondiale, y compris des programmes d'accès précoce dans le cas de besoins non satisfaits qui permettent le recouvrement des coûts et le remboursement, ainsi que l'application d'une régulation reconnaissant différents degrés de risques et de bénéfices et offrant des niveaux de réglementation appropriés.
- Établir un registre de sécurité des patients de thérapie cellulaire, mondial et accessible au public.
- Promouvoir le développement de preuves scientifiques dans le domaine.
- Permettre un accès rapide, compassionnel et éthique aux thérapies cellulaires prometteuses.
- Coopérer avec les organisations de professionnels, de scientifiques et de patients pour partager et profiter des processus et ressources existants avec des patients potentiels.
- Fournir des outils qui peuvent être utilisés par les patients comme guide dans l'évaluation d'un éventuel traitement.
- Établir une commission de remboursement et d'analyse réglementaire pour aider les entreprises émergentes qui développent des thérapies cellulaires éthiques, une stratégie de sources de remboursement peu coûteuses et savoir comment implémenter le programme.