

Essais de phase précoce CAR *in vivo* : enseignements internationaux et pistes d'évolution pour le modèle français

Early-phase trials of *in vivo* CAR: International insights and pathways for the French framework

En prenant l'exemple des *Chimeric Antigen Receptor T cells* (CAR) *in vivo*, cette lettre à la rédaction au nom du consortium national de recherche sur les thérapies cellulaires et géniques en cancérologie (UNITC), labellisé par l'Institut national du cancer (INCa), compare la position de la France face aux modèles internationaux d'essais cliniques précoces, notamment en Chine et en Australie. Elle met en évidence les forces et les faiblesses du modèle français et souligne la nécessité d'accroître la rapidité et la fluidité réglementaire pour rester compétitif. Enfin, elle invite à penser au-delà de la phase I, en consolidant le rôle de la France dans les phases cliniques ultérieures où se concrétise l'innovation thérapeutique.

Les CAR *in vivo*, reflets de la géographie mondiale des essais de phase I first-in-human (FIH)

Les CAR *in vivo* incarnent une nouvelle génération de traitements combinant les principes de la thérapie génique et de l'immunothérapie cellulaire. Leur mise à l'épreuve chez l'humain exige des environnements capables de concilier vitesse, sécurité et traçabilité.

Or, le choix du pays où est réalisée la première administration n'est pas neutre : il conditionne à la fois l'accès aux financements ultérieurs, la reconnaissance des données par les autorités internationales, et la vitesse d'apprentissage clinique.

En 2025, les premiers essais de phase I FIH de CAR *in vivo* ont déjà débuté principalement en Chine et en Australie, mais aucun en France (tableau 1). En Europe, l'Allemagne est le premier pays à avoir autorisé un essai de phase I de CAR *in vivo* en janvier 2025, avec l'entreprise de biotechnologie américaine Interius, mais l'essai n'est toujours pas ouvert à ce jour. Ce constat reflète une tendance plus large :

- seuls 11 % des essais cliniques de phase I mondiaux sont désormais réalisés en Europe derrière l'Asie (66 %) et les Amériques (17 %) [1] ;

- la France, deuxième en Europe en oncologie derrière l'Espagne, recule en attractivité au profit des régions offrant une logistique plus fluide et des incitations économiques plus fortes [1].

Dans ce contexte, il est crucial d'analyser les leviers d'attractivité des différents territoires dont la Chine, l'Australie et la France, et ce à la lumière des évolutions récentes de la réglementation.

Chine : vers une innovation encadrée

En septembre 2025, le Conseil d'État chinois a adopté le Décret n° 818 « *Regulation on Clinical Research and Clinical Transformation of Biomedical New Technologies* », une réforme historique qui entre en vigueur le 1^{er} mai 2026 [2].

Ce texte crée un cadre unifié pour la recherche clinique sur les technologies biomédicales émergentes, incluant les cellules modifiées, les thérapies géniques et régénératives, et surtout les approches *in vivo* encore expérimentales.

Points clés

- Cadre national unique : la Chine crée une réglementation centralisée pour toute la recherche clinique sur les nouvelles biotechnologies (thérapies cellulaires et géniques, thérapies régénératives notamment).
 - Autorisation stricte : seuls les grands hôpitaux (classe III) et des médecins expérimentés pourront conduire ces études. Les projets doivent obtenir une double validation (scientifique et éthique).
 - Enregistrement obligatoire : chaque essai devra être déclaré à la Commission nationale de la santé dans les cinq jours, pour garantir transparence et traçabilité, remplaçant ainsi les approbations locales fragmentées.
 - Contrôle renforcé : conservation des données pendant 30 ans, sanctions lourdes en cas de fraude, et responsabilité totale du promoteur en cas d'incident, introduisant un standard inédit dans le cadre chinois.
 - Innovation encadrée : le décret cherche à favoriser la recherche tout en encadrant ses dérives : pouvoir accru des comités d'éthique, protection des participants (participation gratuite, consentement éclairé obligatoire), et alignement sur les bonnes pratiques internationales (*Food and drug administration Investigational new drug* (FDA IND), *European medicines agency Advanced therapy medicinal product* (EMA ATMP)).
- Ce cadre, inspiré des standards *International Council for Harmonisation Good Clinical Practice* (ICH-GCP) rapproche la Chine des pratiques occidentales tout en préservant sa capacité d'exécution rapide (environ deux à six mois).

Les *investigator-initiated trials* (IITs) restent un levier puissant, désormais légitimés par le décret. C'est d'ailleurs ce type

TABLEAU I
Essais cliniques CAR *in vivo* de phase I FIH en cours dans le monde

Médicament	Entreprise	Pays d'origine	Indication cible	Démarrage de la Phase 1	Pays de l'étude clinique
MT-302	Create Medicines (ex Myeloid Tx)	États-Unis	Tumeurs épithéliales	2023 août	Australie
INT-2104	Interius	États-Unis	Lymphome B non hodgkinien	2024 oct.	Australie
KLN1010	Kelonia	États-Unis	Myélome multiple	2025 juil.	Australie
CPTX2309	Capstan	États-Unis	Maladies auto-immunes	2025 mars	Australie
MT-303	Create Medicines (ex Myeloid Tx)	États-Unis	Cancer du foie	2024 juil.	Australie/Corée du Sud
UB-VV111	Umoja	États-Unis	Lymphome B non hodgkinien	2025 mars	États-Unis/Australie
UB-VV400	Umoja	États-Unis	Lymphome B non hodgkinien Maladies auto-immunes	2025 avr.	Chine
UB-VV410	Umoja	États-Unis	Maladies auto-immunes	2025 août	Chine
ESO-T01	Esobiotec	Belgique	Myélome multiple	2025 jan.	Chine
JCXH-213	Immorna	Chine	Lymphome B non hodgkinien	2025 mars	Chine
HN-2301	MagicRNA	Chine	Maladies auto-immunes	2025 mars	Chine
AFN-4801	RNAIra	Chine	Tumeurs solides	2025 sept.	Chine
STR-P004	Starna Therapeutics	Chine	Lymphome B non hodgkinien	2025 juin	Chine
LVIVO-TaVec100	Legend Biotech	Chine	Néoplasies B	2025 mai	Chine

d'étude qui avait permis à Legend Biotech d'obtenir ses premières données sur les cellules CAR-T de type Carvykti®, et qui a tout récemment conduit à l'acquisition de Esobiotec (biotech Belge) par AstraZeneca.

Australie : la porte d'entrée Anglo-Saxonne

Dans le cadre d'une stratégie politique affirmée, l'Australie s'impose depuis plusieurs années comme l'un des *hubs* les plus dynamiques pour les essais précoces en biotechnologie [3]. Son atout principal réside dans un dispositif réglementaire efficient et rapide. En moyenne, deux à trois mois sont nécessaires de la soumission du dossier à l'inclusion du premier patient. Pour les essais de phase précoce des thérapies cellulaires et géniques comme les CAR *in vivo* en particulier, plus réglementés, le *process* combine revue réglementaire de la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) et approbation éthique, permettant un démarrage des essais en trois à six mois environ après la soumission [4].

L'Australie met également en avant d'autres atouts clés :

- incitations fiscales : remboursement jusqu'à 43,5 % des dépenses liées aux essais cliniques, un levier considérable pour les entreprises de biotechnologies étrangères ;
- culture *Good clinical practice* (GCP) et reconnaissance internationale : les données générées sont acceptées par la FDA et l'EMA, facilitant le transfert de développement.

Pour les CAR *in vivo*, l'Australie offre un compromis entre rigueur affichée et agilité. C'est d'ailleurs aujourd'hui le choix privilégié des *start-up* américaines souhaitant obtenir des données humaines rapides et de risquer leur dossier avant de déposer un dossier d'*Investigational New Drug* (IND) aux États-Unis.

États-Unis : les grands absents des premiers essais CAR *in vivo* ?

Aux États-Unis, un seul essai FIH de CAR *in vivo* est actuellement autorisé, reflet d'une frilosité initiale et des exigences de sécurité très élevées de la FDA pour les thérapies géniques. Cependant, en septembre 2025, l'agence a publié de nouvelles recommandations [5] apportant une plus grande clarté et flexibilité sur la conception des essais cliniques de thérapies cellulaires et géniques notamment *via* l'ouverture à des *designs* innovants. La FDA pose, dans ses recommandations, les bases d'une accélération du développement et des autorisations des CAR *in vivo*.

Ainsi, si la prudence demeure, les États-Unis envoient un signal clair : l'innovation CAR *in vivo* sera désormais accompagnée, et non freinée [6]. L'enjeu sera d'en mesurer concrètement l'impact lors de l'ouverture des prochains essais, en particulier ceux des entreprises de biotechnologies américaines.

Europe : l'Allemagne ouvre la voie aux CAR *in vivo*

L'Allemagne, malgré une attractivité en baisse pour les nouveaux essais cliniques, principalement liée à des négociations longues entre *sponsors* et institutions et à des règles de protection des données particulièrement strictes, freinant parfois le recrutement [7], a été le premier pays européen à autoriser un essai CAR *in vivo*, en janvier 2025 [8]. Le Paul-Ehrlich-Institut, autorité de référence pour les médicaments biologiques, démontre que, même avec des freins structurels, l'agilité et l'innovation peuvent coexister.

L'Espagne, bien qu'aujourd'hui le pays le plus attractif d'Europe pour les essais cliniques, notamment les phases précoces en oncologie, n'a encore pas officiellement approuvé un essai CAR *in vivo*.

La France est un pilier historique de la recherche biomédicale, mais son attractivité pour les essais de phase précoce à promotion industrielle s'érode.

Selon le rapport des entreprises du médicament (Leem) en 2025, en Europe, la France ne participe qu'à la moitié des essais cliniques multinationaux de phase précoce menés en oncologie. Elle souffre de délais moyens de plus de six mois entre la soumission du protocole et la première inclusion de patient [1]. Malgré ces freins, la France dispose d'atouts majeurs dont :

- une qualité reconnue des équipes cliniques (CHU, CLCC) et des infrastructures ;
- les Centres labélisés de phase précoce (CLIP²), réseau expert de dix-neuf centres labellisés INCa de phase précoce dont huit pédiatriques ;
- des plateformes translationnelles performantes (imagerie, biobanques, génomique) ;
- un crédit impôt recherche (CIR) de 30 % sur les dépenses de recherche et développement (R&D) ;
- des structures d'accélération de la recherche partenariale (Instituts Carnot).

Tentatives de réforme

Pour pouvoir démarrer plus rapidement un essai clinique, toutes les étapes avant l'inclusion du premier patient doivent être raccourcies : les autorisations, la contractualisation et l'organisation des inclusions. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a tout récemment annoncé la mise en place d'un dispositif accéléré d'autorisation (*fast-track*) pour certains essais précoces mono-nationaux [9]. Les CLIP², l'INCa et le Leem ont, au même moment, annoncé un engagement public-privé fort : avoir la capacité d'inclure un premier patient dans un essai clinique de phase précoce quinze jours maximum après son autorisation [10]. Il s'agit de mesures ambitieuses, dont l'impact dépendra désormais de leur mise en œuvre rapide et effective.

Pendant ce temps, les études FIH, notamment des CAR *in vivo*, continuent de se délocaliser, et l'expertise s'implante durablement hors Europe.

Pour les programmes CAR *in vivo*, le constat est simple :

- la Chine et l'Australie attirent les projets en quête de vitesse ;
- les États-Unis amorcent un changement de posture, misant sur une régulation plus agile et collaborative ;
- la France et l'Europe, de façon générale, demeurent une terre de validation scientifique, mais non de première administration.

L'urgence d'une diplomatie de la vitesse

La vitesse d'exécution est devenue une variable stratégique dans la recherche biomédicale.

Là où la Chine construit un modèle accéléré et encadré sous supervision nationale, où l'Australie offre un guichet unique efficace, où les États-Unis introduisent plus de souplesse et de dialogue dans la conduite des essais, la France conserve un système robuste mais dont la lourdeur des *process* découragent les entreprises de biotechnologies les plus agiles.

Les conséquences sont multiples :

- une fuite des premières données humaines hors de France ;
- un retard d'accès à l'innovation pour les patients français, les essais représentant souvent le seul moyen d'accéder à des traitements innovants pour des patients sans solution thérapeutique ;
- une absence des groupes coopérateurs français dans les comités et *boards* internationaux ;
- une perte d'expérience translationnelle et clinique sur les produits qui freine la montée en compétences des chercheurs et des cliniciens, ainsi que la mise en place des organisations nécessaires dans les établissements.

Relever ce défi suppose des investissements ciblés conséquents et une réforme profonde du modèle français, pour le transformer d'un garant de qualité en accélérateur responsable de l'innovation.

Il s'agit de conserver les standards qui font la force du modèle français, garantir la sécurité et l'éthique pour les patients, tout en améliorant la rapidité d'exécution et la fluidité des processus pour redevenir une terre d'accueil de l'innovation.

Les initiatives de *fast tracks* et de simplification portées par l'ANSM, le Leem, l'INCa et les CLIP² vont dans ce sens, mais le temps presse : dans le domaine des CAR *in vivo*, la première injection détermine le *leadership* mondial.

Ouverture stratégique : penser au-delà de la phase I

La France n'est aujourd'hui pas assez compétitive pour les essais de phase I et notamment pour les médicaments de thérapie innovante (MTI) comme les CAR *in vivo*. Un constat manifeste partagé par l'ensemble des acteurs.

Mais au-delà de la seule phase I, une question stratégique s'impose :

Comment faire en sorte que la France reste un territoire clé pour les phases ultérieures du développement des CAR *in vivo*, là où les valeurs scientifiques et cliniques se concrétisent ?

Nous proposons plusieurs pistes :

C-A Brugère, M. Alcantara, R. Houot, A. Baruchel, B. Nadel

- consolider un dialogue précoce entre les acteurs de la filière et l'ANSM, pour co-construire les modalités des futurs essais et anticiper les exigences réglementaires ;
- promouvoir la coopération entre États européens pour harmoniser et accélérer les essais cliniques ;
- élaborer des recommandations claires et applicables, inspirées de la démarche récente pragmatique de la FDA, pour apporter de la visibilité et accélérer le développement des thérapies cellulaires et géniques ;
- soutenir la mise en place concrète des *fast tracks* dédiés aux MTI, afin d'accélérer l'accès des patients à l'innovation sans compromis sur la sécurité ;
- développer une offre française visible et experte, *via* le financement de plateformes translationnelles et cliniques prêtes pour ces nouvelles thérapies, capables d'attirer les entreprises de biotechnologies internationales comme de retenir nos projets nationaux. C'est notamment l'objectif du consortium français dédié aux thérapies cellulaires et géniques UNITC et en particulier de la filière nationale CAR *in vivo* qu'UNITC structure. L'objectif est non seulement de réduire les délais de phase I, mais aussi de garantir que les (nos) innovations restent en France au moment critique de leur développement clinique. Sur le plan stratégique, il s'agit désormais de penser autrement : renforcer la sécurité tout en gagnant en agilité, et positionner la France comme un acteur incontournable des phases I, II et III de demain.

Déclaration de liens d'intérêts : tous les auteurs sont membres du consortium UNITC et contribuent activement à renforcer l'attractivité de la France pour les essais cliniques. M.A déclare des activités consultatives pour AbbVie, Kite/Gilead et des financements de recherche par Asfalia biologics, Alaya.bio, Mnemo Therapeutics. CAB, RH, AB, BN déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Leem. Rapport Attractivité de la France pour la recherche clinique 14^{ème} édition [en ligne]; 2025, https://www.leem.org/sites/default/files/2025-03/Etude_complete.pdf.
- [2] State Council of the People's Republic of China. Regulation on Clinical Research and Clinical Transformation of Biomedical New Technologies (Decree No. 818) [en ligne]; 2025, https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202510/content_7043791.htm.
- [3] Ideagen. How Australia became a preferred destination for clinical trials [en ligne]; 2023, <https://www.ideagen.com/thought-leadership/blog/how-australia-became-a-preferred-destination-for-clinical-trials>.
- [4] Credevo. How to get started with your clinical trials in Australia – Regulatory and site perspectives [en ligne]; 2024 [Available from: <https://credevo.com/articles/2018/03/30/how-to-get-started-with-your-clinical-trials-in-australia-regulatory-and-site-perspectives/>].
- [5] US Food and Drug Administration (FDA). Innovative designs for clinical trials of cellular and gene therapy products in small populations: draft guidance for industry [en ligne]; 2025, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/innovative-designs-clinical-trials-cellular-and-gene-therapy-products-small-populations>.
- [6] Clinical Trials Arena. FDA's latest CGT guidance streamlines path for *in vivo* CAR-T development [en ligne]; 2025, <https://www.clinicaltrialsarena.com/interviews/fdas-latest-cgt-guidance-streamlines-path-for-in-vivo-car-t-development/?cf-view>.
- [7] IQVIA, EFPIA-VE. Final report: assessing the Clinical Trial Ecosystem in Europe [en ligne]; 2024, <https://www.efpia.eu/media/0ipkatpg/efpia-ct-report-embargoed-221024-final.pdf>.
- [8] Interius Bio. Press release: Interius BioTherapeutics Announces Regulatory Approval to Expand Phase 1 Clinical Trial of INT2104 into Europe [en ligne]; 2025, <https://interiusbio.com/press-release/interius-biotherapeutics-announces-regulatory-approval-to-expand-phase-1-clinical-trial-of-int2104-into-europe/>.
- [9] ANSM. Communiqué de presse : la France s'engage avec un dispositif fast-track pour accélérer les autorisations d'essais cliniques [en ligne]; 2025, <https://ansm.sante.fr/actualites/la-france-sengage-avec-un-dispositif-fast-track-pour-acceler-les-autorisations-dessais-cliniques>.
- [10] Leem. Communiqué de presse : accélérer l'accès à l'innovation en France : un engagement exceptionnel des CLIP², de l'Institut national du cancer et des entreprises du médicament [en ligne]; 2025, <https://www.leem.org/presse/accelerer-l-access-l-innovation-en-france-un-engagement-exceptionnel-des-clip2-de-l-institut>.

Carole-Anne Brugère¹, Marion Alcantara^{2,3}, Roch Houot⁴,
André Baruchel⁵, Bertrand Nadel^{1,6}

¹Institut Carnot CALYM, Paris, France

²CellAction, Center for Cancer Immunotherapy, Institut Curie, Suresnes, France

³Clinical Hematology Unit, Institut Curie, Saint-Cloud, France

⁴Department of Hematology, Inserm U1236, CHU de Rennes, University of Rennes, Rennes, France

⁵Department of Pediatric Hematology, AP-HP, University Hospital Robert-Debré, Université de Paris, Paris, France

⁶Inserm, CNRS, centre d'immunologie de Marseille-Luminy, Aix-Marseille University, Marseille, France

Correspondance : Carole-Anne Brugère, Institut Carnot CALYM, Paris, France
carole-anne.brugere@calym.org

Reçu le 20 novembre 2025

Accepté le 1^{er} décembre 2025

Disponible sur internet le :

<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2025.12.007>

© 2026 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.