

# Les Thérapies Innovantes

*GIENS XXIII, 29 Sept- 2 Oct 2007*

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



**P. ZORZI**

*Département de L'Evaluation des Produits Biologiques*

- **Champ**
- **Cadre Législatif France**
- **Cadre Législatif Europe**

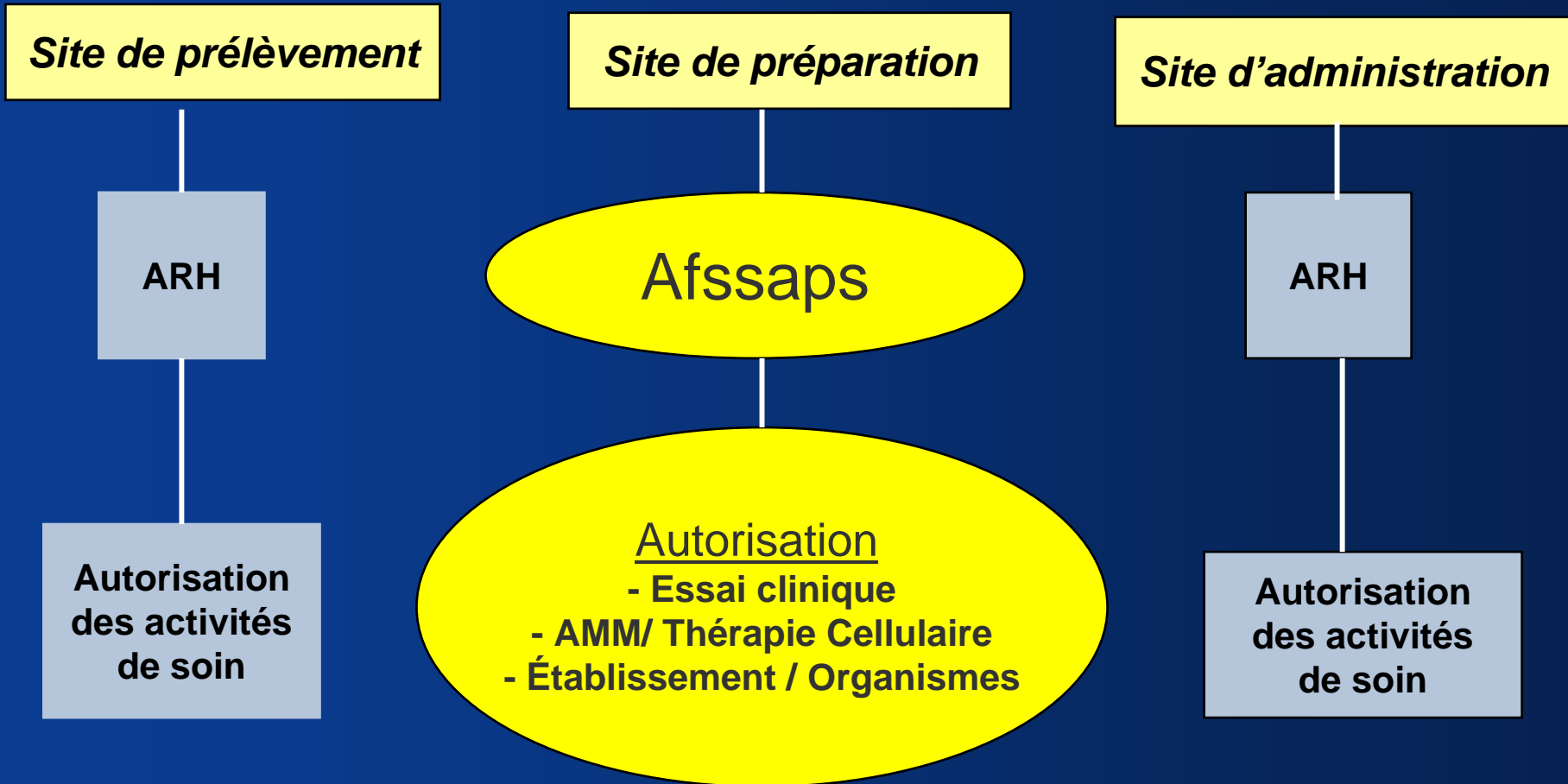
## Champs (Europe)

- **Thérapie cellulaire somatique**
- **Thérapie génique**
- **Ingénierie tissulaire**

- **Champ**
- **Cadre Législatif France**
- **Cadre Législatif Europe**

- **Loi de Bioéthique de 1994 (révision 2004)**
  - Éléments du corps humain : volontariat, gratuité, anonymat
- **Loi 1er Juillet 1998 : AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)**
  - Produits de thérapie génique
  - Produits de thérapie cellulaire
  - Organes, tissus, cellules,
  - Produits thérapeutiques annexes
  - Produits sanguins labiles,
  - Cosmétiques,
  - Dispositifs médicaux

# Encadrement Juridique France



# Missions de l'Afssaps



	Tissus	Th Cellulaire* Préparation	Th Générique* Préparation
Sites	30 août 99	1er oct 2001	
Procédés	2 Sept 02	1er oct 2001	
BP	29 Dec 98	et 18 Dec 1998 (en cours de révision)	
Import/Export	23 Fev 2000		
Biovigilance	12 Dec 2003 modifié		
Essais Cliniques	26 Avril 2006 Th cell et The Gen-décret 1er oct 2001. (Mais essais évalués par l'Afssaps depuis 93-95)		

\* Si établissements pharmaceutiques, la réglementation médicament s'applique

## Transposition de 2 Dir. Européennes

Loi du 13 juillet 1992

- Directive EC 90/219 révisée: utilisation confinée
  - C.G.G. (Ministère de la Recherche)
    - Classe de risque de l'OGM
    - Niveau de confinement
    - Agréments de site
- Directive EC 90/220 révisée: dissémination volontaire
  - C.G.B. (Ministères Agriculture et Environnement)
    - Durée de confinement
    - Tests biologiques à réaliser sur les fluides du patient avant de quitter le confinement



- **Depuis 1996** ~ 225 essais déposés
- **Promoteurs**
  - 80% établissements publics
  - Autres : établissements pharmaceutiques et sociétés de Biotechnologie
- **Type de cellules**
  - 60% CSH
  - 75% autologues

- **Depuis 1993** ~ 70 essais déposés
- **Promoteurs**
  - 1/3 établissements publics
  - 2/3 établissements pharmaceutiques
- **Type de vecteurs**
  - Viral : Retrov, Adenov, Lentiv, AAV, Pox
  - Non viral : Plasmides
- **Stratégies**
  - $\frac{3}{4}$  In vivo
  - $\frac{1}{4}$  Ex vivo
- **Phase Clinique**
  - Phase I-II la majorité
  - phase III <5

- quels **effets thérapeutiques** attendus des cellules administrées?
- quelles **propriétés biologiques** (phénotypiques, fonctionnelles...) pour assurer **cet effet thérapeutique** ?
- quels **critères permettant d'assurer que les cellules ont ces propriétés biologiques** (PCR, phénotype, elispot, microbiologie, virologie...) et qu'elles ne présentent pas de risque pour le patient receveur ?
- quelle **quantité de cellules nécessaire** pour obtenir cet effet thérapeutique ?
- le **procédé** permet-il de répondre à ces critères (**reproductibilité**)

- **Procédés Simples**

- CSH Autologues congelées/ conservées /transportées avant re-administration

- **Procédés Complexes**

- selection, propagation, differenciation, incorporation a une matrice...

## Etablissement pharmaceutique ou non-pharmaceutique (public/privé)

• Spécialité phar.  
ou  
non spéc. phar.

• Procédé simple  
ou  
procédé complexe

### *Mêmes étapes clé :*

- Matériels de départ (prélèvement)
- Substance active (préparation cellulaire)
- Produit fini (préparation prête pour l'administration au patient)

### *Exigences identiques :*

- Système d'Assurance/Qualité
- Qualité et traçabilité du matériel de départ
- Validation et reproductibilité du procédé
- Contrôle Qualité du produit à administrer/conditions de stockage et d'utilisation
- Sécurité/efficacité des produits

## Les produits «en contact» avec Tissus/Organes/Cellules/ Gamètes

- **Produits concernés**
  - Solutions utilisées au cours du prélèvement, expansion, différenciation, transport, conservation
- **Les critères de qualité**
  - doivent être compatibles avec une utilisation chez l'homme
  - Afin de garantir ce niveau de qualité, la loi de 1998 a prévu le statut de **Produits Thérapeutiques Annexes** pour lesquels une AMM doit être donnée par l'Afssaps (BP)

- D'autres statuts .....  
permettent de garantir un niveau de qualité équivalent
  - **Médicament (albumine)**
  - **Dispositif médical CE**
- Si pas de statut.....  
la matière première doit être démontrée conforme à une **monographie** (Pharmacopée ou interne)

## Décret n° 2003-1206 du 19 Dec. 2003

- La biovigilance consiste à surveiller et à prévenir les risques d'incidents et les effets indésirables liés à l'utilisation d'éléments ou de produits du corps humain et utilisés à des fins thérapeutiques chez l'homme
- Elle repose essentiellement sur le signalement des incidents et effets indésirables par les professionnels de santé d'une part et leur déclaration par le correspondant local de biovigilance (CLB) d'autre part



# Biovigilance : Champs d'application



## Produits relevant du champ d'application de la biovigilance\*

- Organes, tissus ou cellules issus corps humain et utilisés à des fins thérapeutiques chez l'homme, ainsi que leurs dérivés
- Préparations de thérapie cellulaire
- Dispositifs médicaux incorporant les éléments et produits issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques chez l'homme
- (PTA)

## Produits exclus du champ d'application de la biovigilance

- Gamètes (ABM)
- Produits sanguins labiles (HV)
- Produits de thérapie cellulaire et génique soumis à une AMM (PV)
- Tout autre dispositif médical (MV)
- Médicaments dérivant du corps humain (MDS, Protéines d'extraction...) (PV)
- Réactifs (RV)

- Champ d'application très large
  - Diversité des produits et des interlocuteurs
- Pas d'opérateur unique (sauf pour les organes / ABM)
- Très grande hétérogénéité des pratiques
- Volume d'activité « réduit »
  - En 2005, 4238 organes greffés, 3121 autogreffes de CSH, 1205 allogreffes de CSH, 20 000 tissus cédés
  - En 2005 pour l'HV, 2 500 000 PSL distribués et 7214 IT déclarés
  - En 2005 pour la PV, près de 20 000 EI recueillis par les CRPV
- Pas d'échelon régional

# Biovigilance : Bilan 3 ans



## **108 déclarations en 2004**

- 68 incidents
- 40 effets indésirables

## **155 déclarations en 2005**

- 100 incidents
- 55 effets indésirables

## **152 déclarations en 2006**

- 118 incidents
- 34 effets indésirables

- **Loi Bioéthique 6 août 2004**

- Système dérogatoire 5 ans : recherches à finalité thérapeutique possible dans des conditions contrôlées (autorisation ABM)
- Bilan à 5 ans; modification de la loi bioéthique
- Pas d'essais cliniques pendant cette période

- **Révision de la loi Bioéthique prévue 2009**

- Si essais cliniques rendus possibles avec cellules embryonnaires → ceux-ci seront évalués comme produits de thérapie cellulaire
- Autorisation Afssaps

- **Champ**
- **Cadre Législatif France**
- **Cadre Législatif Europe**

# Encadrement Juridique Europe



## Médicaments / Spécialités Pharma

Directive 2001/83/CE  
(2003/63)

Règlement Thérapies  
Innovantes

New Chemical  
Entity  
MP

Biological  
MP

TG TC  
médicament  
Annex 1

Produits ingénierie  
tissulaire

AMM  
EMA / Nationale

AMM EU  
EMA / Avis CAT

## Tissus/Cellules

Directive 2004/23/CE  
2 Directives 'filles'  
*Sél.clin/bio donneur* (2006/17)  
*Etablis., BP, traçabilité* (2006/86)

Préparation cell/tissu

Autorisation  
nationale

Directive 2001/20/CE, Essais Cliniques

EC: responsabilité nationale

## *“Médicaments de Thérapie Innovantes”*

- Dossier d'autorisation : même format que pour “médicament” (format CTD) mais sur la base d'exigences techniques adaptées

*“Normes de qualité et de sécurité pour le don, l’obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains”*

- Cadre : Cellules autologues et allogéniques et tissus destinés à l’utilisation chez l’homme
- Confidentialité, protection des données, consentement, traçabilité
- Si produits sont couverts par la législation pharmaceutique, seuls s’appliquent les critères pour le don, prélèvement et contrôles; pour toutes les autres opérations c’est la réglementation pharmaceutique qui s’applique



- 2 Directives “filles”

- Dir 2006/17/CE du 8 février 2006
  - Critères selection donneur cliniques et biologiques
- Dir 2006/86/CE du 24 octobre 2006
  - Accreditation des établissements Tissus
  - Traçabilité (donneurs → cellules)
  - BP
  - Exigences techniques transformation, conservation, stockage, distribution

### Visé à compléter le cadre réglementaire

- Thérapie somatique cellulaire et thérapie génique déjà réglementées comme médicaments (2001/83/CE-Annexe)
- Produits issus de l'ingénierie tissulaire n'étaient pas encadrés, d'où des approches nationales divergentes

### Définitions (Europe)

- **Médicaments de thérapie cellulaire somatique**
  - cellules vivantes somatiques autologues, allog. Xénog.
  - caractéristiques biologiques des cellules modifiées de façon substantielle
  - finalité thérapeutique, diagnostique, préventive par action métabolique, pharmacologique, immunologique
- **Médicaments de thérapie génique**
  - Produit résultant d'un procédé de fabrication impliquant
  - le transfert à l'homme ou à l'animal,
  - in vivo ou ex vivo,
  - d'un gene prophylactique, diagnostique, thérapeutique
  - et l'expression in vivo qui en résulte

### Définitions (Europe/ projet règlement)

- **Produits issus de l'ingénierie tissulaire**
  - **Tissus ou cellules** (viables ou non, origine humaine ou animale) issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire
  - But : régénérer, réparer, remplacer un tissu humain
  - Ingénierie cellulaire ou tissulaire : une des 2 conditions suivantes
    - Manipulation substantielle des cellules ou tissus
    - Cellules/tissus ne sont pas utilisées dans la même fonction chez donneur et receveur

### Définitions (Europe/ projet règlement)

- **Médicaments combinés de thérapie innovante**
  - 1 ou plusieurs dispositifs médicaux
    - la partie cellulaire ou tissulaire
      - Soit « viable »
      - Soit « non viable » mais susceptible d’avoir sur le corps humain une action essentielle par rapport à celle du DM

- Médicaments de thérapie innovantes relèvent de la législation communautaire du médicament “destinés à être mis sur le marché dans les EM et préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel”
- Sont exclus les médicaments préparés et utilisés dans un hôpital spécialement pour un patient

### Mesures prises visant à faciliter la commercialisation harmonisée de ces produits dans l'UE

- Procédure centralisée Europe (une autorisation = un enregistrement européen)
- Évaluation par EMEA (Agence européenne du médicament)
- Comité des Thérapies Innovantes (CTI/CAT) crée pour donner un avis sur tous ces produits; L'avis final de l'EMEA est rendu par le CHMP
- Mesures financières incitatives
  - Avis scientifique EMEA : réduction redevances 90% (PME)
  - AMM : réduction 50% pour hôpital ou PME
- Possibilité de procédures accélérées
- ...

### DELAIS

- Adoption probable fin 2007
- Mise en application effective 1 an après
- Période transitoire
  - Médicaments TC, TG : 3+1
  - TEP : 4+1
  - Pendant cette période pas de redevance pour les produits ayant des AMM nationaux



- **Dir.2004/23/EC "Tissus, Cellules"**

l'utilisation ou l'interdiction

....reste une responsabilité nationale

- **Réglement Thérapies Innovantes**

La réglementation des médicaments de thérapie innovante au niveau communautaire ne porte pas atteinte aux décisions prises par les EM concernant l'opportunité d'utiliser tel ou tel type de cellules humaines, par exemples les cellules souches embryonnaires ou cellules humaines

- **Un système Français finalisé : Autorisation**
  - Soit médicament soit préparation
  - Etablissement pharmaceutique ou petite structure privée ou publique
- **Un système Européen en cours de mise en place qui permettra à terme**
  - Critères harmonisés dans l'UE pour les médicaments de Thérapie Innovantes. Mesures d'accompagnement spécifiques : comité dédié (CAT), avis scientifiques, mesures financières...
  - Critères harmonisés dans l'UE pour les préparations cellulaires et les Tissus

DIRECTION  
GENERALE

*Controles du marché*

*Autorisation des produits  
et vigilances*

Direction  
Inspection  
et  
Etablissements  
DIE

Direction  
Laboratoires  
et Contrôles  
DLC

Direction  
Evaluation  
Dispositifs Médicaux  
DEDIM

Direction  
de l'évaluation  
des méd et des  
produits biologiques  
DEMEB

Direction Evaluation  
Publicité,  
Produits cosmétq  
Biocides  
DEPPCB

*Autorisation et inspection  
des établissements*

DEPB

## Département de l'Évaluation des produits Biologiques

P. Zorzi

D. Labbé (adjointe)

Coordination Produits sanguins

JF. Legras

Médicaments  
Bio  
Et Biotech

MC Annequin

Produits Bio  
Effet  
Thérapeutique

S. Lucas

Bio  
Vigilance

K. Martinière

Sécurité  
Virale

I. Sainte Marie

Hémo  
Vigilance

C. Caldani

PSL

I. Sandid

Veille  
scientifique  
Agents  
Emergents

E. Pouchol

*Thérapie cellulaire  
Thérapie génique  
Tissus  
Organes  
PTA*