

Journée
d'Hiver du
SYNPREFH
2012

PARIS

12 Janvier 2012

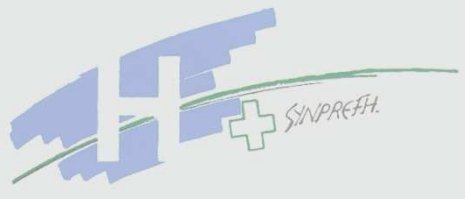
MTI : un défi pour l'avenir

Claude BERNARD

Pharmacien, Praticien Hospitalier

Service de Biothérapies-CIC-BT- Pr D . KLATZMANN

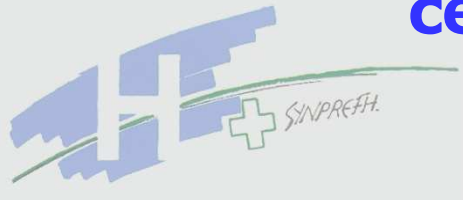
CHU Pitié Salpêtrière - APHP



Règlement CE 1394/2007 du 13 novembre 2007

- Nouveau règlement qui modifie les codes et procédures communautaires existants
- Institue le "Committee for Advanced Therapies" en charge notamment de la classification des produits
- Confirme le caractère innovant des thérapies cellulaires et géniques
- Institue une définition juridique des produits de l'ingénierie tissulaire et des médicaments combinés de thérapie innovante

 Important de connaître les définitions de ces produits



Médicament de thérapie génique

■ C'est un médicament biologique ayant les caractéristiques suivantes :

● *Il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant, administré à des personnes en vue de :*

- ✓ Réparer,
- ✓ Remplacer
- ✓ Ajouter
- ✓ ou Supprimer une séquence génétique

ET

● *Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de la séquence*

Les vaccins sont exclus de cette définition



Médicament de thérapie génique

- Le règlement 2007/1394 lève ainsi le doute sur le point suivant :

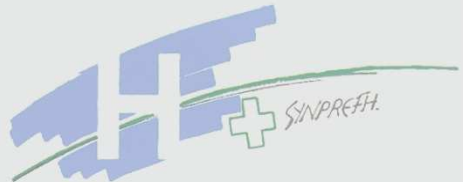
Un produit relevant de la définition de :

● *"Médicament de thérapie cellulaire somatique" ou "produit issu de l'ingénierie tissulaire"*

ET

● *Médicament de "thérapie génique"*

est un médicament de thérapie génique

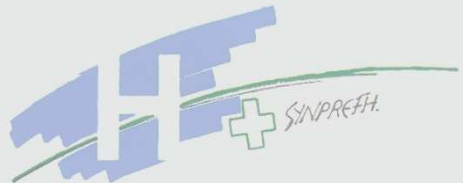


Médicament de thérapie cellulaire

■ C'est un médicament biologique ayant les caractéristiques suivantes :

- *Il contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu*
- *Il est présenté comme possédant des propriétés de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus*

Le règlement liste une série de manipulations qui ne sont pas reconnues comme des manipulations substantielles



Ingénierie tissulaire

- Produit qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué ET qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but
- De tels produits peuvent également répondre à la définition de médicament de thérapie cellulaire somatique et relèveront alors de la définition de produit issus de l'ingénierie tissulaire



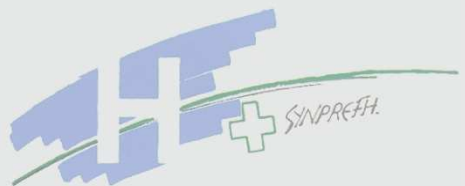
Médicament combiné de thérapie innovante

Produit comportant deux parties :

- *Une partie "intégrante" composée d'un ou plusieurs dispositifs médicaux*

et

- *Une partie cellulaire ou tissulaire qui :*
 - ✓ soit contient des cellules ou tissus viables (la partie cellulaire ou tissulaire est alors considérée comme essentielle par rapport aux dispositifs)
 - ✓ soit des cellules ou tissus non viables qui doivent alors être susceptibles d'avoir une action essentielle par rapport aux dispositifs précités

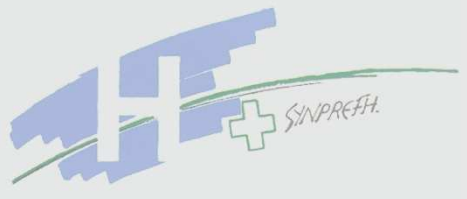


Journée
d'Hiver du
SYNPREFH
2012

PARIS

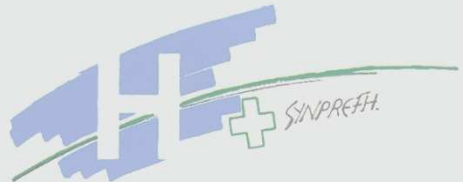
12 Janvier 2012

Qu'est qu'un MTI, un MTI-PP, une PTC ?



Quatre MTI

- **Médicaments de thérapie génique**
- **Médicaments de thérapie cellulaire**
- **Médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire**
- **Médicaments combinés de thérapie innovante**

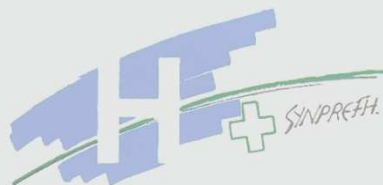


MTI – Préparé Ponctuellement

- Le règlement qui vient d'être présenté ne s'applique pas aux MTI préparés de façon ponctuelle, dans un hôpital, sous la responsabilité exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé.

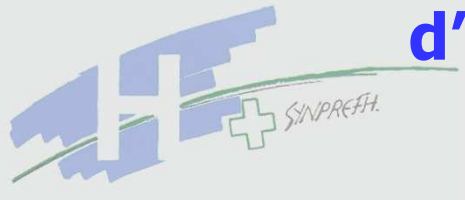
(repris dans l'art. L. 5121-1 al. 17 du CSP – 22/03/2011)

- Mais les MTI-PP sont des MTI, par définition (Médicaments de thérapie génique, Médicaments de thérapie cellulaire, Médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, Médicaments combinés de thérapie innovante), mais règlementés au niveau national du fait de leur utilisation dans un seul état membre et de leur production ponctuelle pour un seul patient.



Préparation de thérapie cellulaire

- **Ne sont pas des médicaments ou des MTI**
 - *Ne sont pas modifiées de façon substantielles*
 - *Sont destinées à être utilisées pour la même fonction essentielle chez le donneur et le receveur*
- **Les PTC sont régis par les dispositions "Tissus – Cellules" en Europe (DIR 2004/23/CE) et en France (art. L. 1243-1 du CSP)**
- **Le cadre français doit donc être révisé en fonction du règlement CE 1394/2007**
- **Les préparations de thérapie génique et cellulaire xénogénique n'ont plus de raison d'être. Ce sont des MTI ou des MTI-PP**



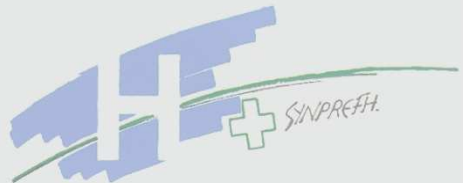
Quels produits, quelles réglementations

■ Les MTI

- *MTI régulées au niveau européen, conformément au règlement 1394/2007*
- *MTI-PP régulées au niveau national*

■ Les PTC

- *Ne sont pas des MTI*
- *Régulées conformément aux Directives Tissus – Cellules et aux cadres nationaux*



Quels produits, quelles réglementation

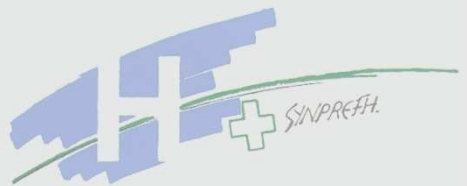
PRODUIT	MANIPULATION	INDICATION	REGLEMENTATION
TISSUS CELLULES (Humain)	NON substantielle	RESTREINTE ou LARGE	TISSUS Préparation de Thérapie Cellulaire
TISSUS CELLULES VECTEURS	OUI Substantielles ou Cellules à usage non physiologique	LARGE	MTI Europe
TISSUS CELLULES VECTEURS	OUI Substantielles ou Cellules à usage non physiologique	RESTREINTE Fabrication ponctuelle pour un patient Un état	MTI-PP National

Journée
d'Hiver du
SYNPREFH
2012

PARIS

12 Janvier 2012

Cadres réglementaires des MTI, MTI-PP et PTC



La législation française avant le 22/03/2011

MTI	Préparation de thérapie génique ou xénogénique	PTC
Médicaments de thérapie innovante tels que définis dans le règlement 1394/2007 (CE) et Directive 2001/83/CE modifiée	Une exception française Ces produits sont des médicaments Fabriqués selon un procédé non industriel Fabriqués par des établissements autorisés (UTG)	Ne sont pas des médicaments Fabriqués par des établissements autorisés (UTC) selon les BP Tissus Cellules
Essais Cliniques : Directive 2001/20/CE LoSP – 2004 Arrêtés Médicaments	Essais Cliniques : LoSP – 2004 Arrêtés spécifiques	Essais Cliniques : LoSP – 2004 Arrêtés spécifiques TC
AMM centralisée	Autorisation nationale	Autorisation nationale

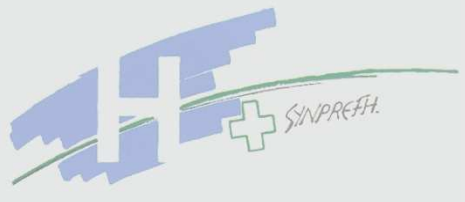
La loi du 22/03/2011 (n° 3011-302)

■ Pour les MTI :

- *Introduction des MTI dans le CSP*
- *Création d'un nouveau type d'établissement pouvant les fabriquer (établissement pharmaceutique créés au sein d'établissements publics (sauf ETS) ou organismes à but non lucratifs)*

■ Pour les MTI-PP :

- *Introduction des MTI-PP dans la réglementation française (prep. ponctuelle pour un patient)*
- *Autorisation de l'Afssaps pour les établissements, les EC, les produits*
- *Introduction de BP spécifiques pour les MTI-PP*
- *Etablissements fabricants :*
 - ✓ **Hors monopole pharma (y compris ETS)**
 - ✓ **Etab. Pharma. publics (sauf ETS) ou organismes à but non lucratifs**



... et demain !

- **3 décrets en attente :**
 - *Conditions de délivrance, de modification, de suspension ou de retrait d'autorisation de MTI-PP*
 - *Types d'établissements autorisés à préparer ces MTI-PP et les conditions de délivrance, de modification, de suspension ou de retrait de cette autorisation*
 - *Conditions d'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique pour des établissements publics (sauf ETS) ou organismes à but non lucratifs*
- **Des Bonnes Pratiques de Fabrication en attente. Un cadre non encore complet (pour les MTI-PP notamment) mais qui sera en accord avec le cadre européen.**
- **Harmonisation des définitions**

Comment anticiper les changements ?



MTI & Essais Cliniques : Ce qui change

■ Nouveaux établissements pharmaceutiques autorisés possibles :

- *Publics (ex : EFS)*
- *À but non lucratif (ex : Généthon)*

■ Modification des définitions (Eur > Fr)

Préparations de thérapie génique, xénogénique, cellulaire OGM

Qui sont des MTI ou MTI-PP mais qui ne pourront plus être fabriquées par des UTCG/UTC pour les essais cliniques, ni faire l'objet de demande d'AEC dans le cadre des préparations

De même pour les préparations de thérapie cellulaire non OGM qui seraient des MTI



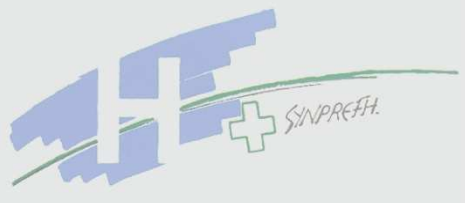
MTI-PP & Essais Cliniques

- Probables modifications de la directive EC 2001/20/CE et de la LoSP – 2004
- Fabrication par des Etab. Pharma. selon les BPF ou des Etab. non Pharma. selon des BPF spécifiques
- « Distribution » par la PUI
- Site investigateur autorisé pour l'EC. Administration en Etab. de Santé
- Modification des définitions (Eur > Fr)

Préparations de thérapie génique, xénogénique, cellulaire OGM

Qui sont des MTI ou MTI-PP mais qui ne pourront plus être fabriquées par des UTCG/UTC pour les essais cliniques, ni faire l'objet de demande d'AEC dans le cadre des préparations

De même pour certaines ex-PTC qui seraient des MTI mais qui pourront être fabriqués par des Etab. Pharma. selon les BPF !



PTC & Essais Cliniques

- **LoSP – 2004 et arrêtés spécifiques sur les PTC**
- **Fabrication** par les UTC autorisées selon des BPTC
- **Distribution** par l'UTC
- **Site investigateur** autorisé pour l'EC. Administration en Etab. de Santé
- **Le cadre PTC pour les EC ne change pas mais :**
 - ***Certains PTC sont des MTI ou MTI-PP***
 - ***Dès le changement de cadre réglementaire, fabrication par Etab. autorisés et certaines recherches biomédicales ne seront plus autorisées***



En conclusion

Médicament MTI	Médicament MTI entrant dans le <u>cadre de l'exemption</u> (MTI-PP)	Préparation de thérapie génique ou xénogénique	Préparation de thérapie cellulaire
Médicaments de thérapie innovante tels que définis dans le règlement 1394/2007 (CE) et Directive 2001/83/CE modifiée	<p>Médicament de thérapie innovante MAIS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Préparés en France de façon ponctuelle ... - Utilisés au sein d'un même état membre ... - Spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé - Sur prescription médicale et sous la responsabilité d'un médecin 	 <p>Une exception française</p> <p>Ces produits sont des médicaments</p> <p>Fabriqués selon un procédé non industriel</p> <p>Fabriqués par des établissements autorisés (UTG)</p> 	<p>Ne sont pas des médicaments, les cellules ont été soumises à une manipulation non substantielle et ne répondent pas à la définition des médicaments de thérapie innovante</p>
Essais Cliniques : Directive 2001/20/CE LoSP – 2004 Arrêtés Médicaments	Essais Cliniques : Directive 2001/20/CE LoSP – 2004 Révisions de certains textes ?	Essais Cliniques : LoSP – 2004 Arrêtés spécifiques	Essais Cliniques : LoSP – 2004 Arrêtés spécifiques TC
AMM centralisée	AMM nationale	Autorisation nationale	Autorisation nationale

MTI-PP ou MTI

En conclusion

- Jeune médicaments innovants & prometteurs
- Encore difficultés techniques, scientifiques & médicales
- Mais système réglementaire homogène et cohérent
- Avec critères d'évaluation des médicaments
- Reste à déterminer leur rapport B/R
- Nécessite suivi au long cours
- Pharmacien rôle essentiel (finaliser leur devenir de médicament, circuit du médicament, vigilance)



Journée
d'Hiver du
SYNPREFH
2012

PARIS

12 Janvier 2012

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

