



Cadres réglementaires : MTI, MTI-PP, Préparations cellulaires

Sophie LUCAS

**5ème Rencontre avec les PME innovant
dans le domaine de la santé 24 novembre 2011**



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Le cadre législatif en France jusqu'à la loi du 22 mars 2011 (N° 3011-302)

Médicament MTI	Préparation de thérapie génique / Xénogénique	Préparation de thérapie cellulaire (y compris CGM)
Médicaments de thérapie innovante, tels que définis dans le règlement (CE) 1394/2007 et directive 2001/83/CE modifiée.	<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</p> <p>Fabriqués par des établissements autorisés (UTC) selon les BP Tissus Cellules</p>
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



Le cadre législatif en France depuis la loi du 22 mars 2011 (N° 3011-302)

Médicament MTI	Médicament MTI entrant dans le <u>cadre de l'exemption</u>	Préparation de thérapie génique	Préparation de thérapie cellulaire (y compris CGM)
Médicaments de thérapie innovante, tels que définis dans le règlement (CE) 1394/2007 et directive 2001/83/CE modifiée.	Médicaments de thérapie innovante, <u>Mais</u> <ul style="list-style-type: none"> •préparés de façon ponctuelle ... •utilisés au sein du même État membre ... •spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé. 	Une exception française Ces produits sont des médicaments Fabriqués selon un procédé non industriel Fabriqués par des établissements autorisés (public ou privé)	Ne sont pas des médicaments, les cellules ont été soumises à une manipulation non substantielle (cf. liste annexe I du règlement) et ne répondent pas à la définition des médicaments de thérapie innovantes.
EC : Directive 2001/20:CE	EC : Directive 2001/20/CE		
EC : LOSP - 2004	EC : LOSP - 2004	EC : LOSP - 2004	EC : LOSP - 2004

Ce qui a changé : Loi du 22 mars 2011 (N° 3011-302)

Pour les MTI :

- **Introduction des MTI dans le CSP, référence au règlement EU 2007/1394/CE**
- **Création d'un nouveau type d'établissement pouvant les fabriquer**
 - Etablissements pharmaceutiques crée au sein d'établissements publics (en dehors des établissements de santé) ou d'organismes à but non lucratifs : nouvel article L.5124-9-1,
 - Décret en conseil d'état en attente publications

Ce qui a changé : Loi du 22 mars 2011 (N° 3011-302)

Pour les MTI-PP

•Introduction des MTI-PP dans la réglementation française

- Des MTI mais préparés ponctuellement pour un patient donné

•Une autorisation par l' Afssaps

- pour les établissements,
- les essais cliniques
- les produits,

•Introduction de bonnes pratiques de fabrication spécifiques pour les MTI

•Les établissements :

- Etablissements HORS monopoles pharmaceutique (Y COMPRIS les établissements de santé) (L4211-9-1 du CSP), décret conseil d'état en attente
- Etablissements pharmaceutiques
 - privés (L5124-1)
 - Etablissements pharmaceutiques publics (hors établissements de santé) ou d'organismes à but non lucratifs (L5124-9-1)

Le cadre législatif et réglementaire en France de demain

- Harmonisation des définitions va probablement modifier l'environnement national des produits :
 - Certaines PTC vont devenir des MTI ou des MTI-PP
 - Les préparations de « thérapie génique » vont devenir des MTI ou des MTI-PP
 - Les préparations « xénogénique » vont devenir des MTI ou des MTI-PP
- Bien positionner son produit par rapport aux définitions : identifier le bon cadre réglementaire

Le cadre législatif potentiel en France

Médicament MTI	Médicament MTI entrant dans le cadre de l'exemption (MTI-PP)	Préparation de thérapie génique Xenogénique	Préparation de thérapie cellulaire
<p>Médicaments de thérapie innovante, tels que définis dans le règlement (CE) 1394/2007 et directive 2001/83/CE modifiée.</p>	<p>Médicaments de thérapie innovante, Mais</p> <ul style="list-style-type: none"> • préparés en France de façon ponctuelle ... • utilisés au sein du 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 Ces produits sont des médicaments Fabriqués selon un procédé non industriel Fabriqués par des établissements autorisés (public ou privé)</p>	<p>Ne sont pas des médicaments, les cellules ont été soumises à une manipulation non substantielle (cf. liste annexe I du règlement) et ne répondent pas à la définition des médicaments de thérapie innovantes.</p>
<p>Essais Cliniques : Directive 2001/20/CE LOSP – 2004 Arrêtés médicaments</p>	<p>Essais Cliniques : Directive 2001/20/CE LOSP – 2004</p>	<p>EC : LOSP – 2004 Arrêtés spécifiques</p>	<p>EC : LOSP – 2004 Arrêtés spécifiques TC</p>
<p>AMM centralisée</p>	<p>AMM nationale</p>	<p>Autorisation nationale</p>	<p>Autorisation nationale</p>

MTI-PP ou MTI

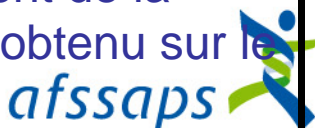
Recherches biomédicales

vue générale

Médicament MTI	Médicament MTI entrant dans le cadre de l'exemption	« statut » Préparation
<p align="center">Une même loi pour tous les essais cliniques en France n° 2004-806 du 9 août 2004 et son décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006</p>		
<p>Arrêtés applicables aux médicaments (y compris pour les médicaments de TC et TG).</p>	<p><u>Arrêtés spécifiques</u> sur les préparations de thérapie génique, cellulaire, tissus, organes, PSL.</p>	
<p>L'autorisation par l'afssaps des recherches biomédicales pour les produits de thérapie cellulaire et génique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une procédure commune quelque soit le statut : <ul style="list-style-type: none"> • passage en Groupe de travail • même délai pour l'évaluation <p>Mais des spécificités en fonction du statut (diapo suivante)</p>		

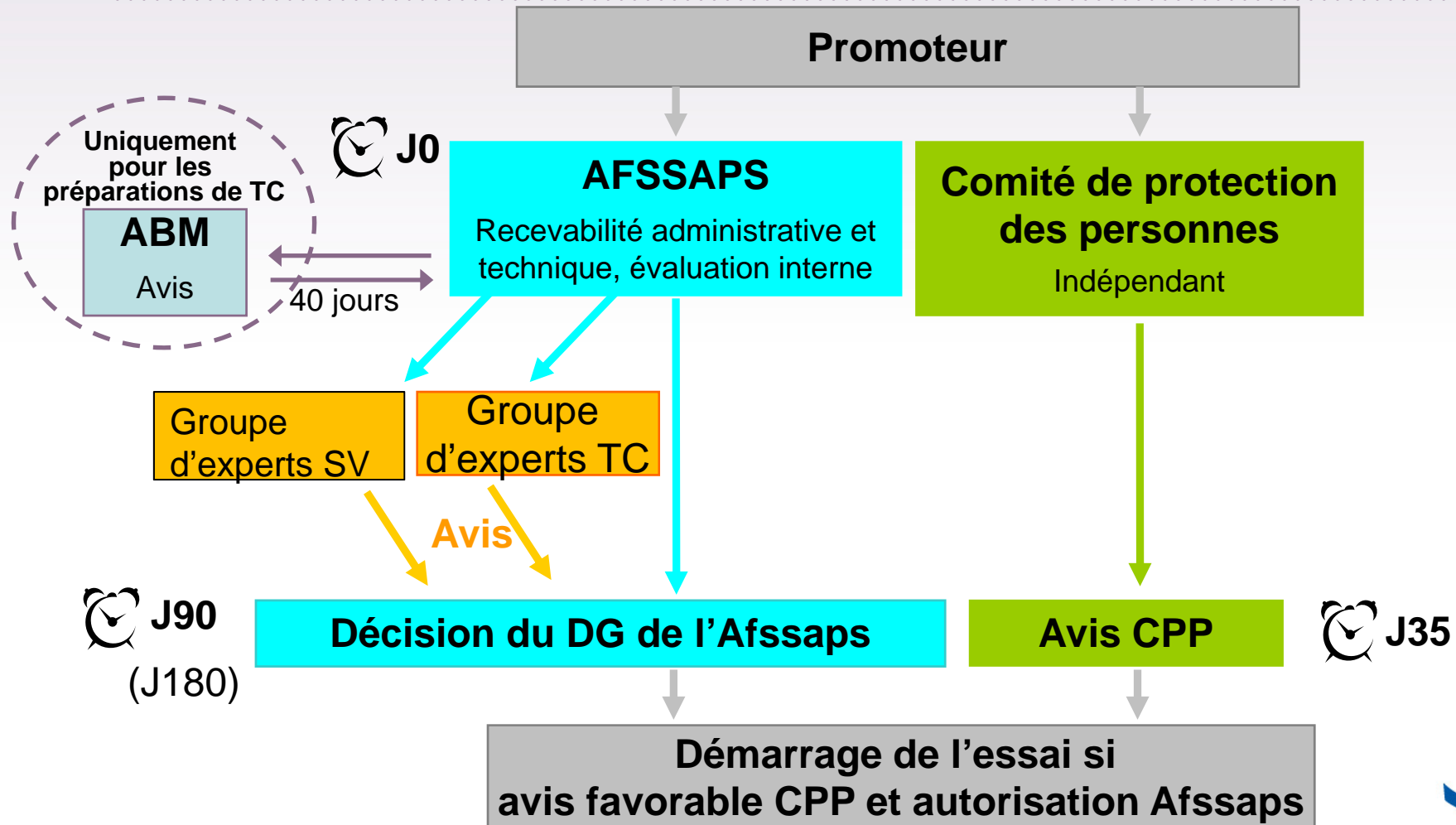
Recherches biomédicales

vue générale

Médicaments ATMP	Médicaments ATMP entrant dans le cadre de l'exemption	Préparations
	<p><u>Etablissement autorisé pharmaceutique ou non (cas de l'exemption)</u> : autorisation obtenue préalablement à l'autorisation de la recherche</p>	<p><u>Unité de thérapie cellulaire ou génique</u> : l'autorisation de la recherche vaut autorisation de préparation et du site de préparation dans le cadre de la recherche</p>
Distribution par la PUI		Distribution par l'unité de thérapie cellulaire
Si importation : l'autorisation de la recherche vaut autorisation d'importation Établissement autorisé à importer		Si importation : l'autorisation de la recherche vaut autorisation d'importation UTCG autorisé à importer
Numéro EUDRACT		N° national d'enregistrement de la recherche (numéro IDR CB obtenu sur le site de l'Afssaps) 

Les essais cliniques : procédures

Les essais cliniques de TC (MTI et Préparation de thérapie cellulaire) procédure actuelle



Recherches biomédicales de TC (MTI et Préparation de thérapie cellulaire) format du dossier

.....

1. Dossier administratif

- Courrier de demande
- Formulaire de demande
- Attestation d'assurance
- N° d'enregistrement (n° Eudract/n° IdRCB)

2. Dossier de l'essai clinique

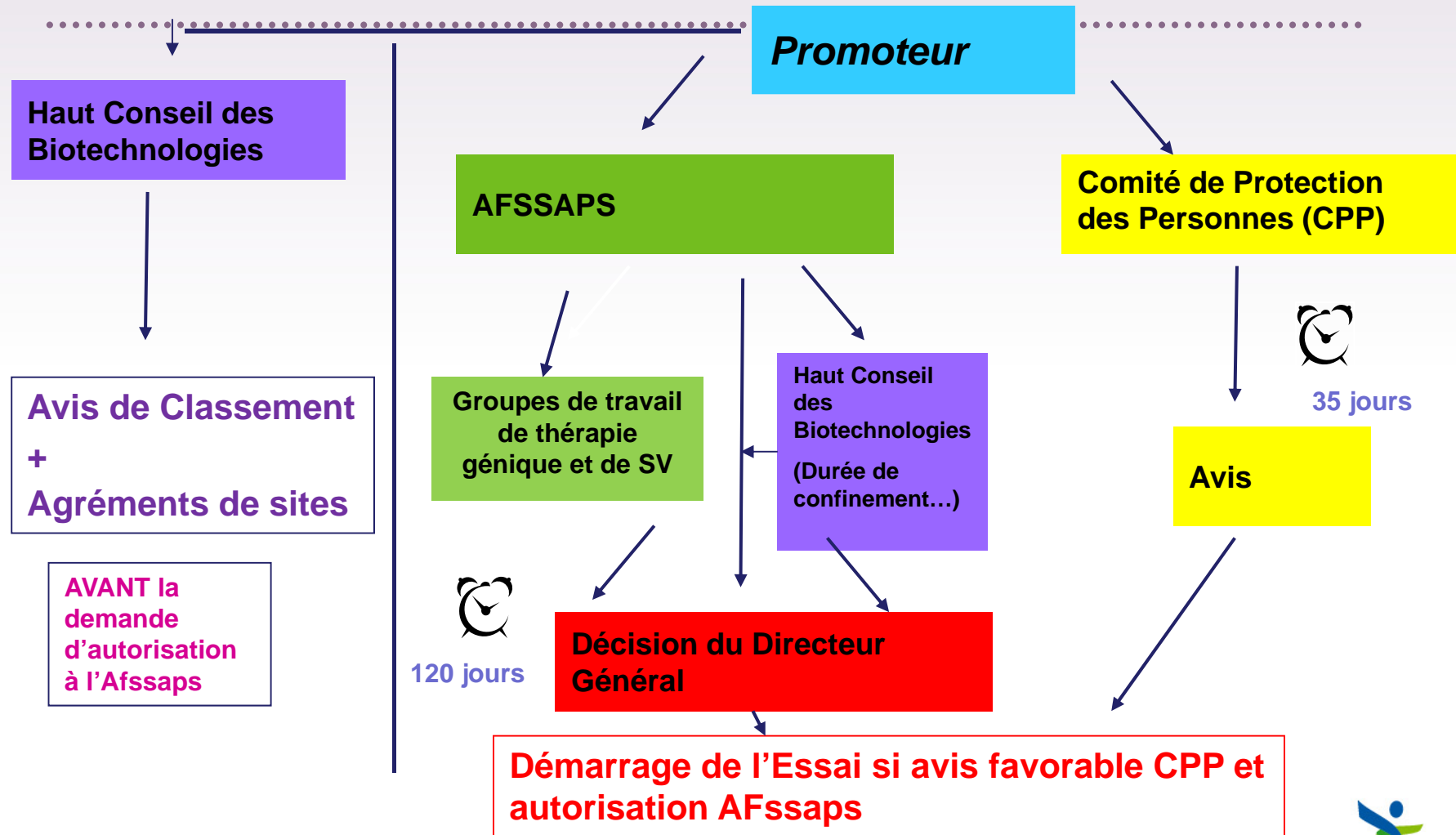
- Protocole
- Brochure investigateur
- La note d'information au patient et le consentement peuvent être joints mais ils sont évalués par le CPP

3. Dossier du produit expérimental (DPE ou IMPD) → format CTD

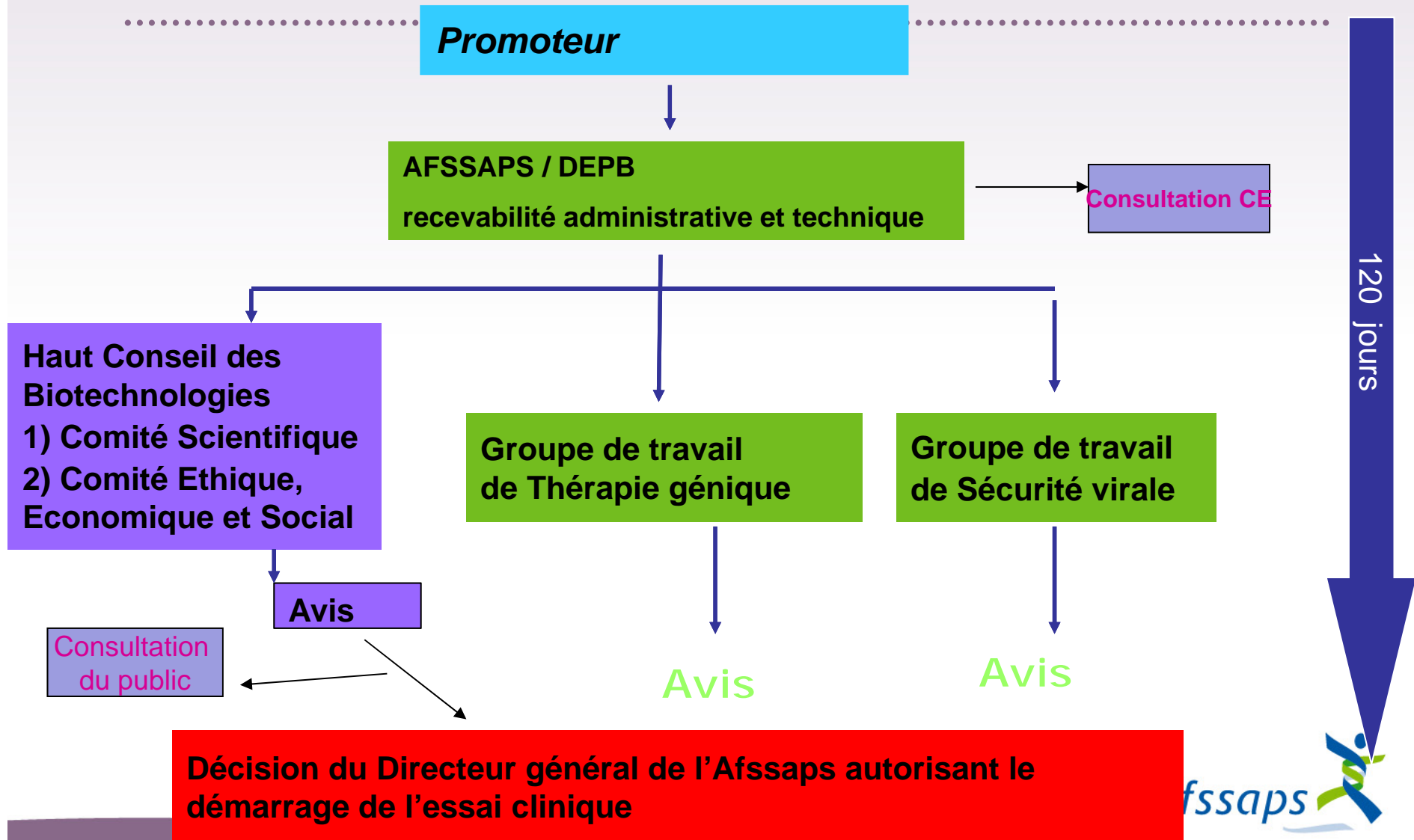
- Qualité pharmaceutique
- Non clinique
- Clinique

4. La copie de l'avis final du CPP si disponible

Recherches biomédicales sur des produits de thérapies géniques *vue générale*



Procédure d'autorisation d'un essai clinique de TG détail



Réglementation des essais cliniques de thérapie génique en France

- En Europe :
 - Directive 2001/20/CE sur les médicaments expérimentaux
- En France
 - Essais cliniques de médicaments expérimentaux :
 - LOSP (loi 2004-806 du 9 août 2004)
 - Décret 2006-477
 - OGM :
 - **Loi du 25 juin 2008** décret du 19 mars 2007 (2007/358)
 - Directive EC 98/81 : utilisation confinée d'OGM
 - Directive EC 2001/18 : dissémination volontaire d'OGM



Procédure d'autorisation d'un essai clinique de TG

Format de dossier

.....

1. Dossier administratif

- Courrier de demande
- Formulaire de demande
- Attestation d'assurance
- N° d'enregistrement (n° Eudract/n° IdRCB)

2. Dossier de l'essai clinique

- Protocole
- Brochure investigateur
- La note d'information au patient et le consentement peuvent être joints mais ils sont évalués par le CPP

3. Dossier du produit expérimental (DPE ou IMPD) → format CTD

- Qualité pharmaceutique
- Non clinique
- Clinique

4. La copie de l'avis final du CPP si disponible

5- Dossier technique OGM

MTI : Essais Cliniques

Cadre réglementaires

- **Directive EC 2001/20/CE**
- **LOSP – 2004**
- **Arrêtés applicables aux médicaments**

Fabrication

- **Etablissements pharmaceutiques autorisés (les deux types)**
- **Autorisation établissement préalable à la demande AEC**
- **Conformément aux BPF médicaments**

Autorisation

- **Expresse,**
- **délais spécifiques en fonction type de MTI (TC/TG)**
- **HCB pour OGM**
- **Groupe spécifique Afssaps en fonction du produit (TC/TG)**

Prélèvement (si applicable)

- **Site autorisé par ARH**

Importation

- **AEC vaut autorisation d'importation**
- **Etablissement autorisé a importer**

Distribution

- **Par la PUI**

Site investigation

- **Autorisation EC vaut autorisation du site**
- **Administration uniquement dans établissement de santé, ETS, hôpitaux militaires, CTSA**

Cadre
totalement en
place,
Voir section EC
sur site agence
Médicament

PTC : Essais Cliniques

Cadre réglementaires

- **LOSP – 2004**
- Arrêtés spécifiques sur les préparations de thérapies cellulaires

Fabrication

- **UTC autorisée**
- **Selon les BPTC**
- **L'autorisation de l'EC vaut autorisation d'établissement**

Autorisation

- **Expresse,**
- **Délais spécifiques**
- **Groupe spécifique Afssaps (TC)**
- **Avis ABM**

Prélèvement (si applicable)

- **Autorisation d'EC vaut autorisation de prélèvement**

Importation

- **L'autorisation de l'EC vaut autorisation d'importation**

Distribution

- **Par l'UTC**

Site investigation

- **Autorisation EC vaut autorisation du site**
- **Administration uniquement dans établissement de santé, ETS, hôpitaux militaires, CTSA**

Cadre
entièrement
en place
Voir section
EC produits
biologiques

Evaluation de la recherche par l'Afssaps (1)

.....
L'évaluation visé à s'assurer de la sécurité des personnes susceptibles de se prêter à l'essai, au vu, notamment (R.1123-29) :

- des données documentant **la qualité et la sécurité d'emploi** (données non cliniques et cliniques) du(des) produits sur lesquels porte la recherche et des autres produits utilisés dans l'essai,
- des **conditions d'utilisation des produits** et de la **sécurité des personnes** au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées,
- des modalités prévues pour le **suivi des personnes**.

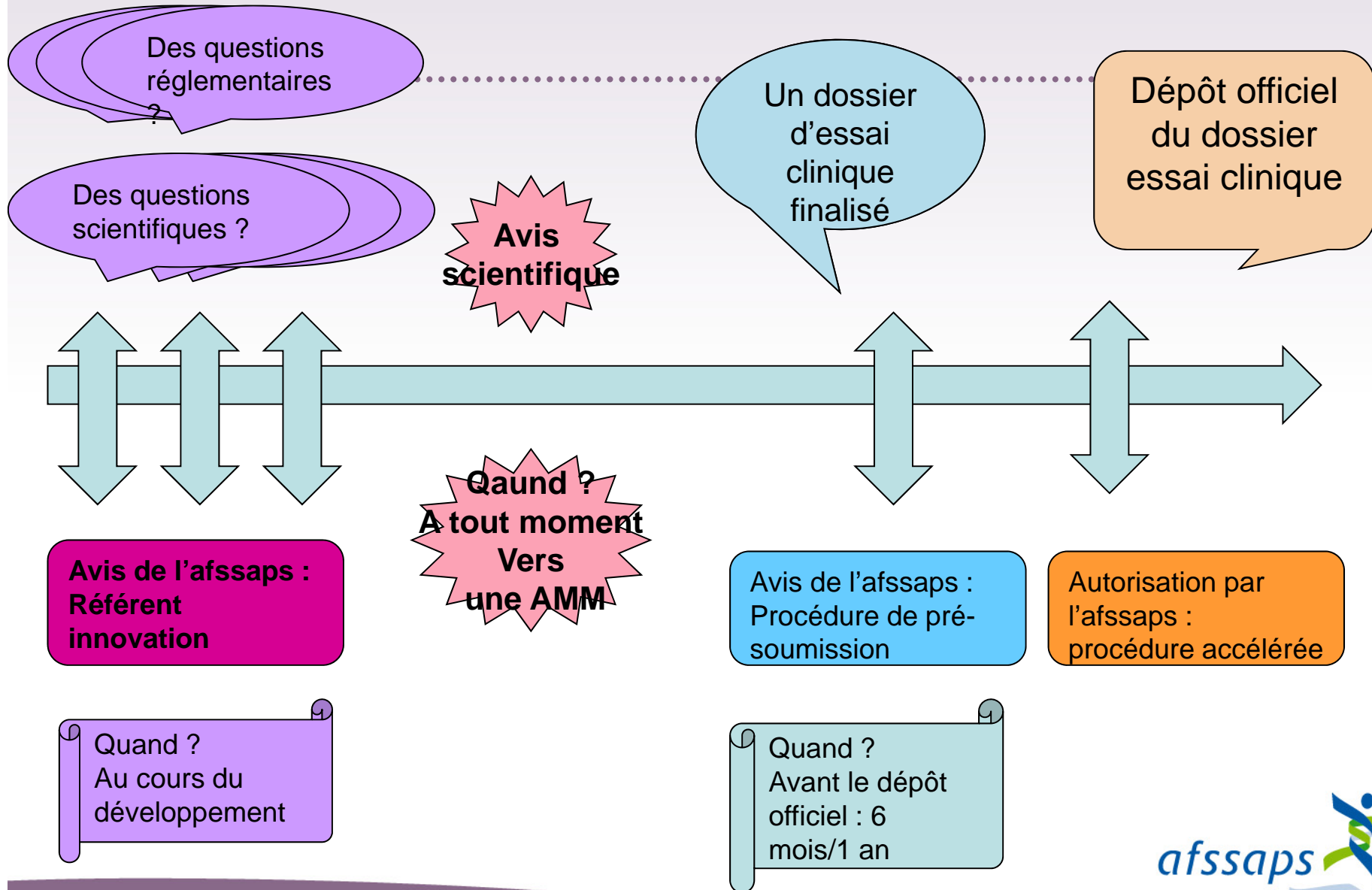
Evaluation de la recherche par l'Afssaps (2)

- **Impact de la qualité sur le bénéfice/risque :**
 - Définition du produit
 - Impuretés
 - Sécurité virale (matériel de départ,...)
 - Stabilité compatible avec la durée de l'essai
 - Reproductibilité (à partir de la phase 2)
- **Impact des données non cliniques**
 - Modèle animal pertinent
 - Intérêt de la recherche
- **Données des essais cliniques antérieures**
 - Intérêt de la recherche

Amélioration des procédures et des délais

- Des dossiers **souvent incomplets**
- **Des délais liés aux demandes d'informations complémentaires**
- **Connaître les Guidelines scientifiques existantes** de EMA, si pas « applicable » / « adapté » au produit en développement, le justifier scientifiquement
- Prendre en compte les **documents d'aides de l'Afssaps** (avis aux promoteurs...)
- **Vers la VHP ?** (essais médicaments multicentriques internationaux)
- **Renforcer les contacts entre le promoteur et l'afssaps en amont du dépôt officiel**

Amélioration des procédures et des délais



L'utilisation dans un cadre de routine : les autorisations nationales

Cadre législatif national

.....	Les MTIpp	Préparation de thérapie cellulaire
Essais cliniques	Directive 2001/20/CE	LOSP
Autorisation	Procédure nationale	Procédure nationale
Etablissement	Etablissement pharmaceutique ou établissement autorisé (en discussion)	Unité de TC
Bonnes pratiques	BPF ou BP spécifique (en discussion)	BP « tissus-cellules »
Import/export	Pas possible	possible
Critères d'évaluation	Q, S, E (Qualité, Sécurité, Efficacité)	Q, S, E (Qualité, Sécurité, Efficacité)
Vigilance	Pharmacovigilance	Biovigilance

Autorisation de la préparation

Décret no 2008-968 du 16 septembre 2008)

- Critères d'évaluation (Qualité, Sécurité, Efficacité)
 - Résultats d'essais cliniques menés conformément aux règles de bonnes pratiques

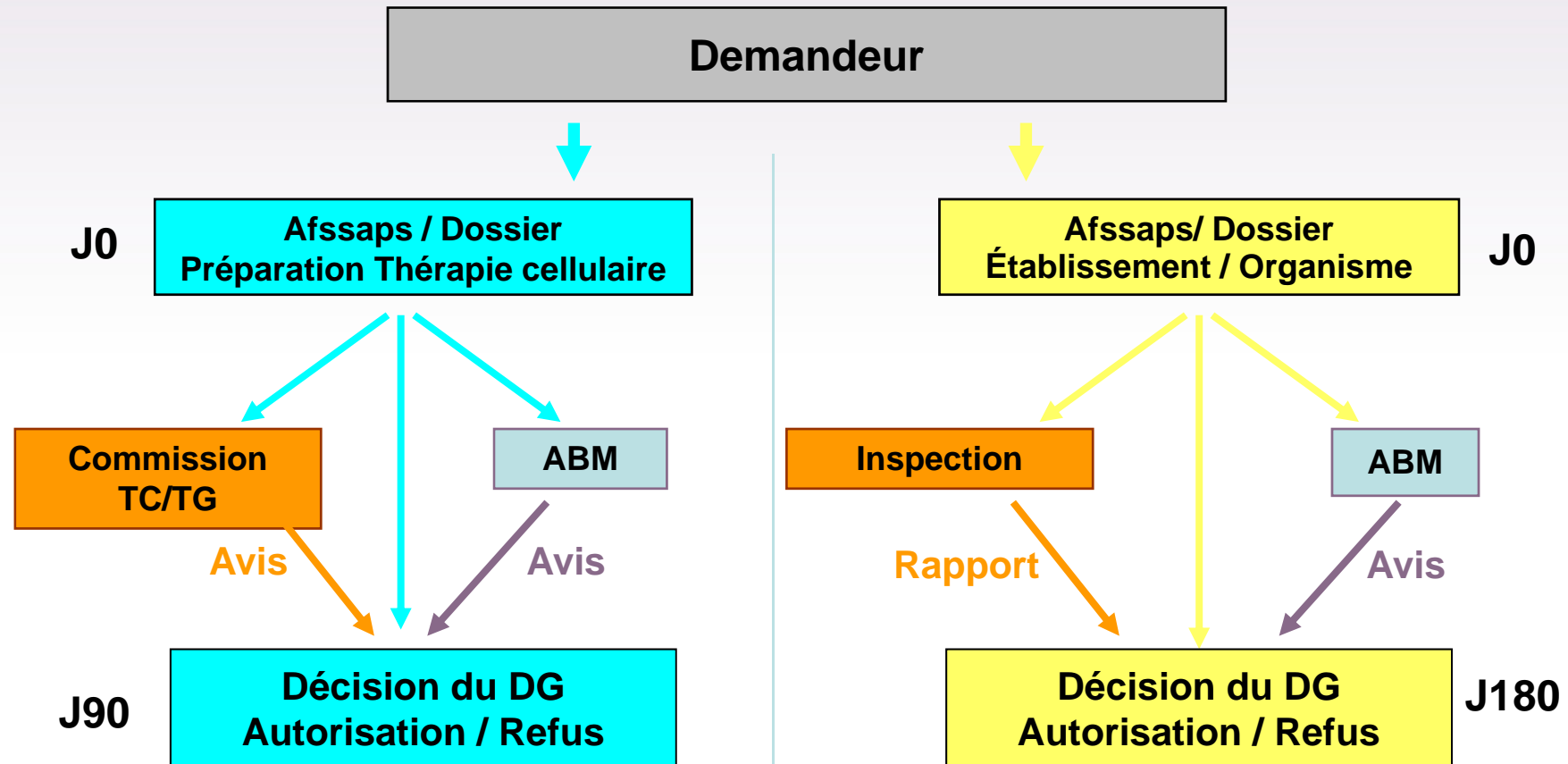
- Les préparations de thérapie cellulaire sont autorisées pour une indication donnée et pour une population de patients identifiée

Autorisation d'établissement

Décret no 2008-968 du 16 septembre 2008

- Les critères d'évaluation :
 - Locaux
 - Équipements
 - Personnel
 - Système de management de la qualité, procédures
- Adapté au produit et à l'échelle de production
- Activités : préparation/transformation, conservation, distribution, cession
- Inspection

Préparation de thérapie cellulaire : procédure d'autorisation (2003)



Conclusion

- Des produits innovants,
- Un cadre réglementaire complexe
- Une évaluation adaptée à la lumière de l'expérience
- Des changements à prévoir avec l'implémentation de la loi du 22 mars 2011 sur les MTIpp
- En pratique nécessité d'avoir des contacts précoces avec l'afssaps
- D'anticiper le développement du produit et donc d'avoir un bon positionnement réglementaire (MTI/préparation)