

Développement & enregistrement en Europe des Médicaments de Thérapies Innovantes

Corinne SCHMITZ

2 Mai 2018

- 1. Cadre réglementaire**
- 2. Classification des MTI**
- 3. Spécificités du développement d'un MTI**
- 4. Mesures Incitatives prévues pour le développement des MTI**
- 5. Autorisation de Mise sur le Marché**
- 6. Bilan**
- 7. Conclusion**

- 1. Cadre réglementaire**
2. Classification des MTI
3. Spécificités du développement d'un MTI
4. Mesures Incitatives prévues pour le développement des MTI
5. Autorisation de Mise sur le Marché
6. Bilan
7. Conclusion

- **Au cours des années 90:**
 - De nouveaux types de **médicaments innovants** ont émergé, et spécifiquement des médicaments **issus de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire**.
- **Avant 2003**
 - Ces médicaments étaient régis par les lois nationales de chaque pays européen, avec des statuts réglementaires différents.
- **2003: Travail d'harmonisation par la Commission Européenne**
 - 2003: Première définition des MTI (MIT, ATMP)
 - 2007: Adoption d'un Règlement Européen CE n°1394/2007

- **Objectif du règlement Européen CE n°1394/2007 (en vigueur depuis le 30 décembre 2008):**
 - Assurer à ces produits un **accès au marché** de l'ensemble des Etats-Membres de l'UE via une **procédure d'AMM centralisée**,
 - Développer la qualité et la sécurité de ces nouveaux produits à partir :
 - de **référentiels adaptés**
 - d'obligations de **suivi de la sécurité et de l'efficacité** après AMM,
 - Améliorer l'évaluation avec la mise en place d'un comité des thérapies innovantes à l'EMA: le Committee for Advanced Therapies (CAT).
 - **Stimuler la recherche et le développement** de ces produits par la mise en place de **mesures incitatives**.

1. Cadre réglementaire
- 2. Classification des MTI**
3. Spécificités du développement d'un MTI
4. Mesures Incitatives prévues pour le développement des MTI
5. Autorisation de Mise sur le Marché
6. Bilan
7. Conclusion

Trois types de Médicaments de Thérapie Innovante :

- Les médicaments « de thérapie génique »
- Les médicaments « de thérapie cellulaire somatique »
- Les médicaments « issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire »

Trois types de Médicaments de Thérapie Innovante :

- Les médicaments « de thérapie génique »
- Les médicaments « de thérapie cellulaire somatique »
- Les médicaments « issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire »

Le Médicament de « thérapie génique » a les caractéristiques suivantes:

- Contient un **acide nucléique recombinant** (substance active)
- Administré à des personnes en vue **de réguler, réparer, remplacer, ajouter ou supprimer une séquence génétique**
- L'effet thérapeutique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient, ou du produit de l'expression génétique de cette séquence.

Exemple de médicament de « thérapie génique » : Glybera

- Contient le variant du **gène humain de la lipoprotéine lipase** dans un vecteur.
- Indication:
 - Patients atteints de **déficit familial en lipoprotéine lipase** et souffrant de crises de pancréatite sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides.

Trois types de Médicaments de Thérapie :

- Les médicaments « de thérapie génique »
- Les médicaments « de thérapie cellulaire somatique »
- Les médicaments « issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire »

Le médicament de « thérapie cellulaire somatique » a les caractéristiques suivantes:

- Contient ou consiste en:
 - des **cellules ou tissus** qui ont fait l'objet d'une **manipulation substantielle pour en modifier les caractéristiques** biologiques, fonctions physiologiques ou propriétés structurelles,
 - ou
 - des **cellules ou tissus** qui ne sont **pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles** chez le receveur et le donneur

ET

- présenté comme possédant des propriétés permettant **de traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie** à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ces cellules ou tissus

Exemple de médicament de « thérapie cellulaire somatique»: Provence

- Indication:
 - Traitement du cancer de la prostate métastatique
- Produit: Vaccin autologue
 - Prélèvement, chez le patient, de cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques) au cours d'une leucaphérèse.
 - Ces cellules sont activées par des protéines issues de génie génétique PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T), puis réinjectées.
 - Elles sont alors capables de stimuler les lymphocytes T pour les diriger vers les cellules tumorales.

Trois types de Médicaments de Thérapie Innovante :

- Les médicaments « de thérapie génique »
- Les médicaments « de thérapie cellulaire somatique »
- Les médicaments « issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire »

Les médicaments « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » :

- Cellules ou tissus :
 - Soumis à une **manipulation substantielle**,
 - de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou propriétés structurelles **utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés**
ou
 - ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur

Exemple de médicaments « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire »: Holoclar

- **Produit:**
 - Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées ex vivo contenant des cellules souches.
- **Indication:**
 - Atteinte de la cornée centrale (et acuité visuelle sévèrement altérée) causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques.

1. Cadre réglementaire
2. Classification des MTI
- 3. Spécificités du développement d'un MTI**
4. Mesures Incitatives prévues pour le développement des MTI
5. Autorisation de Mise sur le Marché
6. Bilan
7. Conclusion

- **MTIs sont complexes par nature car dérivent de matériaux biologiques**
- **MTIs ont des caractéristiques uniques :**
 - Production de petits lots,
 - mode d'action spécifique,
 - structures complexes ...
- **Approche spéciale de leur développement: Au cas par cas**

- **Approche basée sur l'évaluation des risques, selon notamment:**
 - L'origine du produit (allogénique ou autologue),
 - la capacité à proliférer et se différencier,
 - la capacité à initier une réponse immunitaire,
 - le mode d'administration et la durée d'exposition,
 - l'existence de données cliniques ou expérience avec des produits similaires
- **Une fois le profil de risque établi, le demandeur peut déterminer et justifier le contenu des données qualité, non cliniques et cliniques à verser au dossier d'AMM.**

- **Indispensable de consulter les agences réglementaires de manière précoce et à chaque étape du développement :**
 - En France, consultation de la Cellule Innovation de l'ANSM
 - Au niveau Européen:
 - L'Innovation Task Force (ITF) à l'EMA
 - La procédure d'Avis Scientifique
 - Le programme PRIME, support précoce et proactif proposé par l'EMA pour le développement de médicaments à fort potentiel thérapeutique

1. Cadre réglementaire
2. Classification des MTI
3. Spécificités du développement d'un MTI
- 4. Mesures Incitatives prévues pour le développement des MTI**
5. Autorisation de Mise sur le Marché
6. Bilan
7. Conclusion

Règlement CE n°1394/2007 prévoit des mesures permettant de:

- **Favoriser des interactions précoces avec l'EMA**
 - Procédure de classification en MTI d'un produit en développement:
 - Effectuée auprès de l'EMA
 - Pour confirmer que le produit satisfait les critères d'un MTI
- **Guider les développeur sur le cadre réglementaire**
 - Certification des données par l'EMA :
 - Réservée au PME
 - Une version abrégée (CMC et non cliniques) du futur dossier d'AMM est validée par le CAT (Committee for Advanced Therapies)
 - Une certificatiaon est ensuite délivrée par l'EMA.
- **Réduire les coût avec des avantages financiers :**
 - réduction des redevances à l'EMA pour les avis scientifiques

1. Cadre réglementaire
2. Classification des MTI
3. Spécificités du développement d'un MTI
4. Mesures Incitatives prévues pour le développement des MTI
- 5. Autorisation de Mise sur le Marché**
6. Bilan
7. Conclusion

- **Procédure Centralisée obligatoire (EMA):**
 - Evaluation réalisée par le CAT en collaboration avec le CHMP (et autres si nécessaire)
- **Exigences applicables après l'AMM:**
 - **Suivi particulier de l'efficacité et de la sécurité**
 - Une **gestion adaptée des risques** afin de constituer:
 - un recueil d'information en continu,
 - dans la pratique réelle,
 - pour assurer que le produit présente bien un bénéfice / risque favorable.

1. Cadre réglementaire
2. Classification des MTI
3. Spécificités du développement d'un MTI
4. Mesures Incitatives prévues pour le développement des MTI
5. Autorisation de Mise sur le Marché
- 6. Bilan**
7. Conclusion

Bilan depuis Décembre 2008

- **Quelques chiffres:**
 - 18 demandes d'AMM ont été déposées pour des MTI
 - 8 AMM ont été octroyées
- **De nombreux guidelines édités par l'EMA.**

1. Cadre réglementaire
2. Classification des MTI
3. Spécificités du développement d'un MTI
4. Mesures Incitatives prévues pour le développement des MTI
5. Autorisation de Mise sur le Marché
6. Bilan
- 7. Conclusion**

- **Le développement des MTI:**
 - En est à ses débuts,
 - Un cadre réglementaire évolutif permettra d'aligner les avancées scientifiques aux exigences réglementaires.
- **Les différentes mesures incitatives:**
 - Ont montré leur efficacité,
 - Mais devraient être ajustées aux acteurs concernés (organisations à but non lucratif, PME) et renforcées afin d'optimiser la mise à disposition à des patients européens de produits innovants surs et efficaces

Merci
