

Thérapies innovantes

le « nouveau » cadre réglementaire

**Le cadre réglementaire français des Médicaments de thérapie innovant et
des Préparations de thérapie génique / Préparations de thérapie cellulaire.**

Essais cliniques et mise sur le marché

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



16-11-2009

Pierrette Zorzi

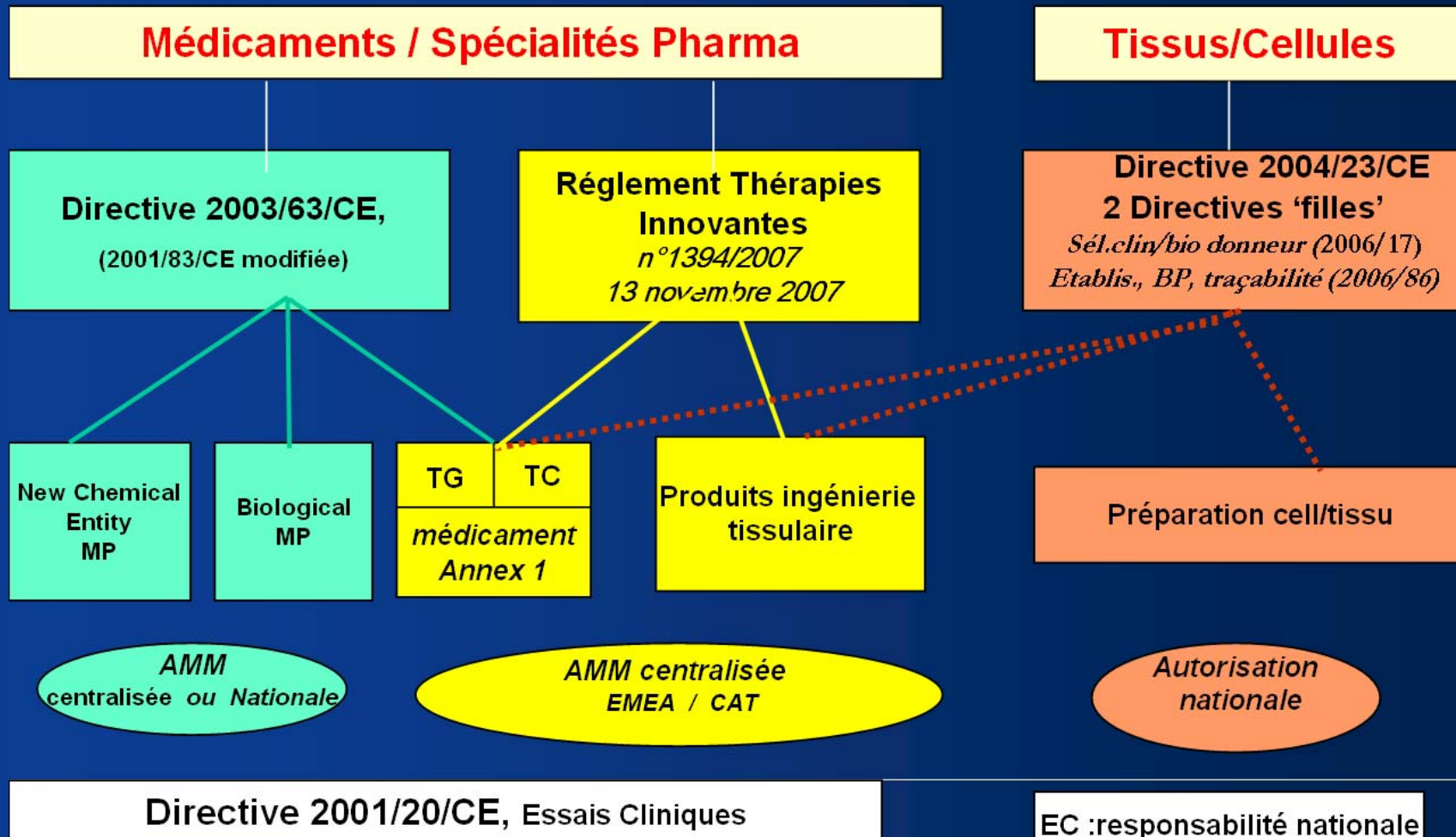
Afssaps,
Chef du Département de
l'évaluation des produits
Biologiques

Sophie Lucas-Samuel

Afssaps,
Responsable de l'Unité de
l'évaluation des produits
Biologiques a effet thérapeutique

- Cadre réglementaire européen
- Cadre réglementaire des essais cliniques
- Cadre réglementaire des préparations cellulaires
- Point sur quelques idées fausses
- Conclusion

Rappel : Cadre réglementaire Européen




- Des statuts différents
 - Médicaments
 - Préparations
- Un cadre réglementaire complexe
 - Une réglementation au niveau européen pour les applications de routine
 - Une réglementation pour les applications en recherche biomédicale uniquement pour les médicaments

- Des principes communs
 - Des autorisations produits (AMM/préparations)
 - Des autorisations établissements (Et pharma/UTC)
 - Une vigilance (Pharmaco/biovigilance)
 - Des autorisations pour les essais cliniques (en France)
- Des règles adaptées
 - Une procédure centralisée/une procédure nationale
 - Des BPF/des BP
- Un objectif commun : même qualité, sécurité, efficacité pour le patient

Dans la vraie vie : Pas forcément simple...



| Médicament ATMP | Médicament ATMP entrant dans le <u>cadre de l'exemption</u> | Préparation |
|---|---|--|
| 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> préparés de façon ponctuelle, ... utilisés au sein du même État membre ... spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé | 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 (PTC, TEP et PTG) |
| Produit répond à la définition et production industrielle => ATMP | « Frontière » entre les deux types de produits pas forcément simple, des différences notables entre les deux cadres (par exemple établissement/BPF ou vigilance) mais dans les deux cas : <u>autorisation nationale</u> | |
| En cas de doute : classification par l'EMA/ CAT |  En cas de doute, contacter l'agence pour en discuter, s'il est nécessaire de solliciter l'EMA, cela vous sera indiqué | |

Cadre réglementaire des ESSAIS CLINIQUES :

- Un Médicament ATMP
- Un Médicament ATMP entrant dans le cadre de l'exemption (art 28)
- Une Préparation

Recherches biomédicales : vue générale



| | | |
|--|---|-------------------------------------|
| Médicament ATMP | Médicament ATMP entrant dans le cadre de l'exemption | Préparation |
| Cadre réglementaire européen : Directive 2001/20/CE | | Cadre réglementaire national |
| Une responsabilité nationale pour l'autorisation des essais cliniques | | |

Recherches biomédicales : vue générale



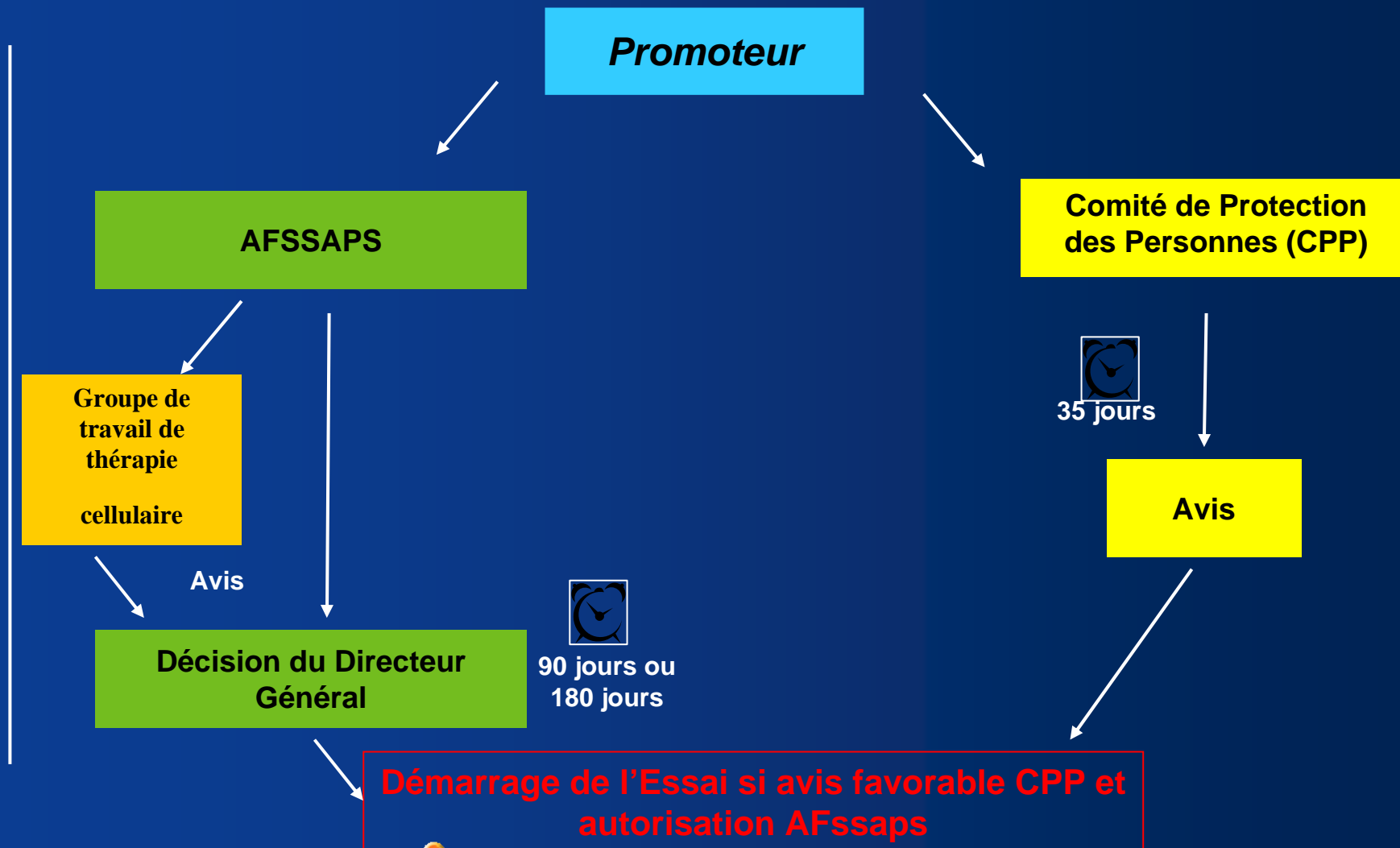
| | | |
|---|---|-------------|
| Médicament ATMP | Médicament ATMP entrant dans le cadre de l'exemption | Préparation |
| Une même loi pour tous les essais cliniques en France n° 2004-806 du 9 août 2004 et son décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006 | | |
| Arrêtés applicables aux médicaments (y compris pour les médicaments de thérapie cellulaire et de thérapie génique) | Arrêtés spécifiques sur les Préparations de thérapie cellulaire | |
| Procédures Afssaps communes pour l'autorisation des essais cliniques <ul style="list-style-type: none">- passage en Groupe de travail de Thérapie Cellulaire- Même délai pour l'évaluation- Des spécificités en fonction du statut des produits cellulaire | | |

Recherches biomédicales : vue générale



| Médicaments ATMP | Médicaments ATMP entrant dans le cadre de l'exemption | Préparations |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Etablissement pharmaceutique : Autorisation obtenue préalablement à l'autorisation de la recherche• Distribution par la pharmacie• Si importation : l'Autorisation de la recherche vaut autorisation d'importation (et possibilité d'import avant autorisation)• Numéro EUDRACT | | <ul style="list-style-type: none">• Unité de thérapie cellulaire : l'Autorisation de la recherche vaut autorisation de préparation et du site de préparation dans le cadre de la recherche• Distribution par l'unité de thérapie cellulaire• Si importation : l'Autorisation de la recherche vaut autorisation d'importation• N° enregistrement de la recherche sur site Afssaps |

Recherches biomédicales thérapies cellulaires (médicaments ou préparations)



autorisation expresse

Focus sur les Préparations de thérapie cellulaire et essais cliniques



- Donc, en pratique l'évaluation suit la même procédure que pour les médicaments mais les arrêtés décrivant les formats de dossiers sont différents et le promoteur doit obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche sur le site Internet de l'Afssaps (et non dans Eudract) : <http://ictaxercb.afssaps.fr/>

- Arrêtés

Liens vers légifrance en annexe de la présentation

| | |
|--|---|
| 0) Définitions de certaines catégories de recherches biomédicales ☐ | Arrêté du 11 mai 2009 ☐ |
| 1) Demande autorisation à l'Afssaps ☐ | Arrêté du 13 novembre 2006 ☐ Avis relatif à l'arrêté du 13 novembre 2006 * |
| 2) Demande d'avis au CPP ☐ | Arrêté du 23 octobre 2006 ☐ |
| 3) Protocole de recherche ☐ | Arrêté du 26 mars 2007 ☐ |
| 4) Brochure pour l'investigateur ☐ | Arrêté du 8 janvier 2007 ☐ |
| 5) Demande de modification substantielle ☐ | Arrêté du 23 novembre 2006 ☐ |
| 6) Rapport de sécurité ☐ | Arrêté du 15 décembre 2006 ☐ |
| 7) Fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final ☐ | Arrêté du 19 février 2007 ☐ |
| 8) Durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents ☐ | Arrêté du 11 août 2008 ☐ |

- Si site de préparation non préalablement autorisé : fournir les Informations demandés dans l'arrêté du 13 novembre 2006 : une inspection sera programmée si besoin au cours de l'évaluation de l'essai clinique.

Focus sur les Préparations de thérapie cellulaire et essais cliniques, suite



Dossier de demande en 4 parties

- Partie 1 : le dossier administratif
- Partie 2 : le dossier sur la recherche biomédicale
- Partie 3 : le ou les dossier(s) technique(s) relatif(s) aux produits utilisés dans la recherche : ce dossier peut être complet ou simplifié
- Partie 4 : la copie de l'avis final du CPP si disponible

Le promoteur peut transmettre un dossier technique simplifié dans les cas suivants :

- lorsque la préparation de thérapie cellulaire **bénéficie d'une autorisation** mentionnée à l'article L.1243-5 du code de la santé publique en France ;
- lorsque le dossier technique de la préparation de thérapie cellulaire a **déjà été soumis à l'Afssaps** lors d'une précédente recherche **par le même promoteur ou par un tiers** si le promoteur a obtenu l'accord du propriétaire des données concernées ;

Dans tous les cas :

L'Évaluation



L'évaluation vise à s'assurer de la sécurité des personnes susceptibles de se prêter à l'essai, au vu, notamment :

- des données documentant **la qualité** et la **sécurité d'emploi (données non cliniques et cliniques)** du produits sur lesquels porte la recherche et des autres produits utilisés dans l'essai ;
- des modalités prévues pour le **suivi des personnes**.

Ainsi, l'évaluation du protocole, tenant compte des données disponibles sur le(s) produit(s) utilisé(s), porte principalement sur

- **le choix de dose, les critères d'inclusion et de non inclusion, les modalités de surveillance des personnes, les critères d'arrêt du traitement et de l'essai**, la conformité de certaines parties du protocole aux éléments de l'autorisation si le produit dispose d'une autorisation (modalités d'utilisation, critères d'inclusion, précautions d'emploi...), qu'il s'agisse du produit sur lequel porte la recherche ou du produit de référence.
- L'évaluation porte également sur **les modalités de déclaration des effets indésirables** et la nécessité éventuelle de constituer un **comité de surveillance** indépendant.

Préparations de thérapie cellulaire : la logique du dossier



- Quels sont les effets thérapeutiques attendus des cellules administrées ?
- Quelles sont les propriétés biologiques (phénotypiques, fonctionnelles.) des cellules préparées nécessaires pour assurer cet effet thérapeutique ?
- Quels sont les critères (PCR, phénotype, elispot, immunologie, .) permettant de s'assurer que les cellules ainsi préparées possèdent ces propriétés biologiques et qu'elles ne présentent pas de risque (microbiologique, virologique, profil de tolérance) pour le patient receveur?
- Quelle quantité de cellules doit-elle être administrée et à quel rythme pour obtenir l'effet thérapeutique revendiqué?
- Le procédé proposé est-il suffisamment étayé, maîtrisé et validé (notamment reproductibilité, robustesse), pour assurer qu'à chaque production, les préparations obtenues répondent à l'ensemble de ces critères

Dans tous les cas :

Les problèmes les plus courants



- Dossiers peu documentés
- Absence de preuve de concept, données non cliniques insuffisantes
- Le produit cellulaire non défini
- Procédé insuffisamment décrit
- Contrôles de qualité insuffisant
- Tests de libération insuffisant
- Sécurité virale

<http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>

Scientific Guidelines

Background
Quality
Biologicals
Non-clinical
Clinical efficacy & safety
Multidisciplinary
International Conference on
Harmonisation (ICH)

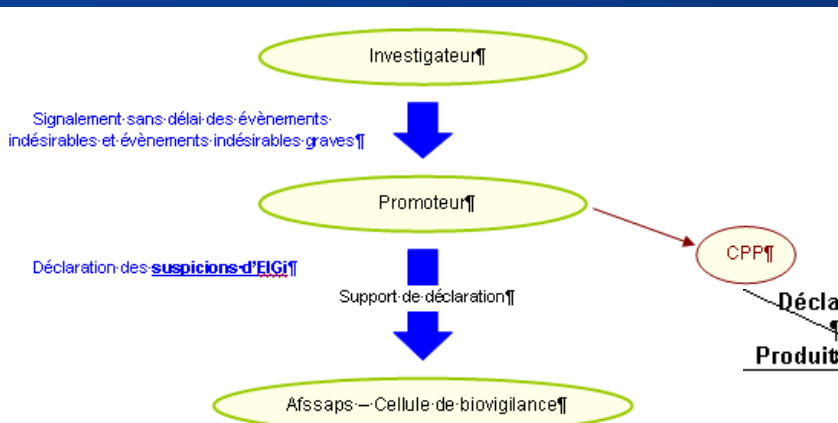
Guidelines à prendre en compte (même si pas médicament)

- guideline Q5 A (quality of biotechnological product) qui en l'absence de guideline de préparation tissulaires est un guide utile pour permettre d'élaborer un plan de contrôle du procédé et du produit. (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/029595en.pdf>)
- guideline human cell based (EMA/CHMP/410869/2006) qui donne une vision globale, à adapter au cas par cas, de ce qui est attendu comme données pour ce type de produit. (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/41086906enfin.pdf>)
- Et plus généralement toutes les guidelines d'intérêt général tel que : **E 8 General Considerations for Clinical Trials**, **E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice**, les guidelines sur les médicaments de thérapie cellulaire...

Dans tous les cas : la VIGILANCE = Pharmacovigilance



- Dans un souci de simplification et d'harmonisation des dispositions relatives aux recherches biomédicales, le législateur a considéré que tout produit de thérapie cellulaire utilisé dans le cadre de recherches biomédicales, qu'il est un statut de médicament ou de préparation de thérapie cellulaire, suivrait la vigilance des médicaments à savoir la pharmacovigilance.
- Aussi, les dispositions de la biovigilance ne s'appliquent pas pour les RBM



| Produits | QUOI | A-QUI | QUAND | Rapport de suivi |
|---|---------------------|---------------|---|---|
| Préparation de thérapie cellulaire (Art. R1123-47 du CSP) | -> Suspicion d'EIGi | Afssaps + CPP | EIGi ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger: sans délai et au plus tard dans un délai de 7 jours . | Informations complémentaires pertinentes à transmettre dans un nouveau délai de 8 jours à compter du délai de 7 jours. |
| | | | Autre EIGi: au plus tard dans un délai de 15 jours . | Informations complémentaires pertinentes à transmettre dans un nouveau délai de 8 jours à compter du délai de 15 jours. |

Dans tous les cas : Pour vous aider



Avis aux promoteurs médicaments Avis aux promoteurs spécifiques aux préparations

Toute une série de documents d'aide sur le site de l'Afssaps (textes réglementaires, avis aux promoteurs, formulaires « types », listes des documents à présenter...)

⇒ section activités essais cliniques médicaments et produits biologiques

⇒ Les consulter, les utiliser !

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

REPUBLIQUE FRANÇAISE

DEMANDE D'AEC

LISTE DES DOCUMENTS A DEPOSER

Le présent document liste l'ensemble des pièces à fournir dans un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) portant sur **une préparation de thérapie cellulaire**.

DEPOT DU DOSSIER

Le dossier de demande d'AEC peut être déposé :

- Par mail à l'adresse suivante : acc_sbt@afssaps.sante.fr
L'objet du mail sera constitué :
 - du nom du promoteur et
 - du numéro de l'essai, soit :
 - lors du premier dépôt : numéro d'enregistrement de la recherche en France
 - lors des messages suivants : numéro du dossier interne à l'AfssapsSi la taille du mail est supérieure à 10 Mo, envoyer le dossier en plusieurs fois, en numérotant les mails (mail N°1)
- Par voie postale : déposer 2 exemplaires (« papier » + 1 CD-ROM) à l'adresse suivante :
AFSSAPS
DÉMÉB / DÉPES
Unité des produits biologiques à effet thérapeutique
143147 BD ANATOLE FRANCE
93286 SAINT-DENIS CEDEX

Contact téléphonique : 01 55 87 35 03

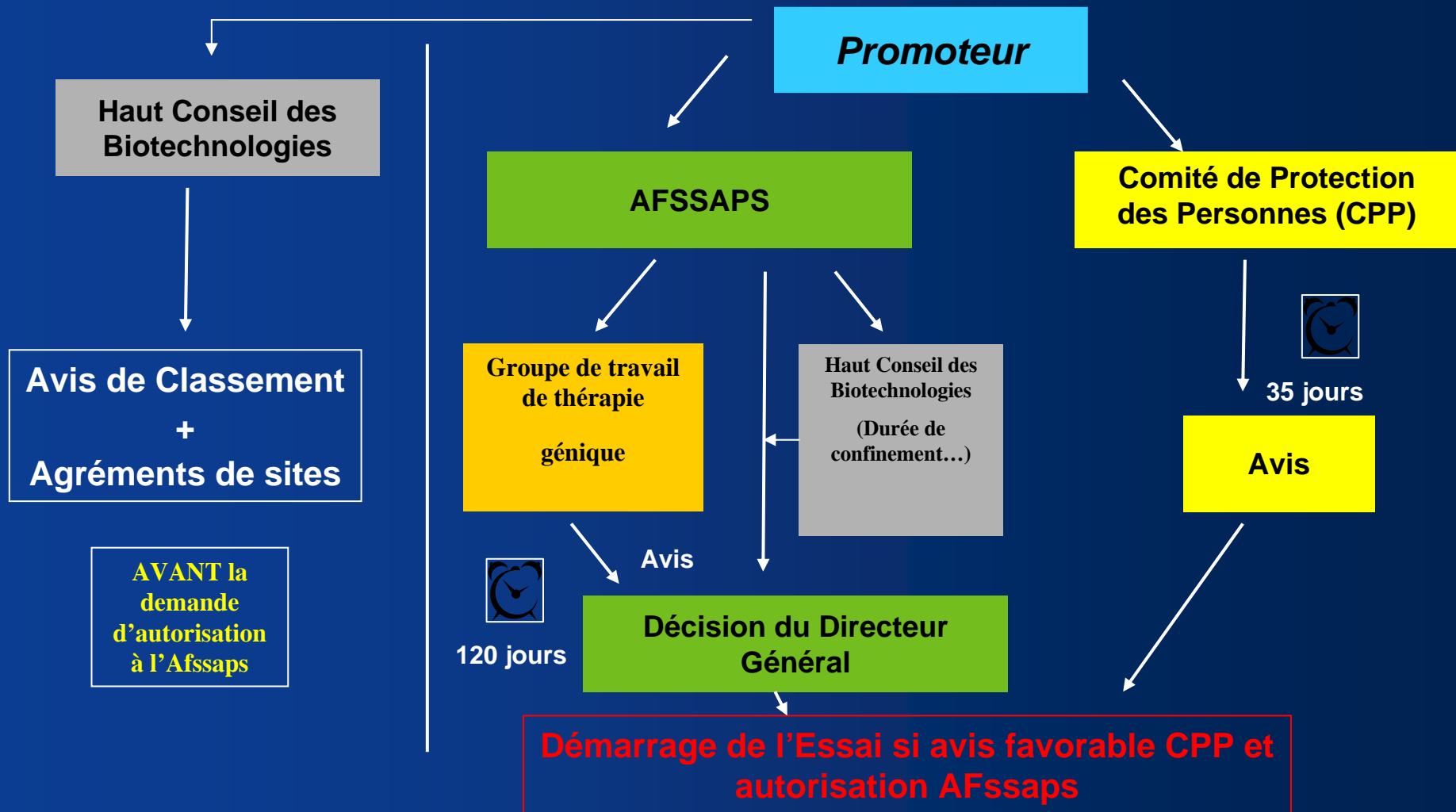
FICHIERS ELECTRONIQUES

Les fichiers joints seront si possible sous format Word ou PDF et doivent être nommés de la façon suivante :

| Numéro du fichier_Nom du fichier.extension | |
|--|---|
| Numéro du fichier | → le numéro du fichier doit impérativement être celui proposé dans le tableau (page 2 et suivantes) |
| Nom du fichier | → le nom du fichier doit se rapprocher du nom proposé dans le tableau (page 2 et suivantes). Il peut être accompagné de la date ou du numéro de version du document |

Sans oublier les
« pré-soumissions »
(si nécessaire et accepté)

Recherches biomédicales sur des produits de thérapies géniques



Produits de thérapie génique, grandes lignes



- **Grandes lignes comparables à la thérapie cellulaire, mais des points spécifiques :**

- **Toujours considéré comme médicament => toujours numéro EUDRACT, pas d'arrêtés spécifiques aux préparations, suivre les arrêtés du médicaments**

- Groupe de travail de thérapie génique (et non cellulaire)

- Durée évaluation

- Directive EC 90/219 (modifiée 98/81/CE):
utilisation confinée OGM

- Directive EC 90/220 (modifiée 2001/18/CE):
dissémination volontaire OGM

Présentation
suivante

| | Modalités | Délais |
|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Autorisations EC | | |
| - Pdts Chimiques | Implicite (Silence = Acceptation) | 30j |
| - Biologiques | Explicite (Silence = Refus) | 60j |
| - TC, Tissus, Org. | Explicite | 90j |
| - TG, OGM | Explicite | 120 j |
| Amendement substantiel | Explicite/Implicite | 35j maxi 60j si info |
| Effets indés. graves ou inattendus | déclaration | 7j si DC 15j autres |
| Fin d'essais | déclaration | 90j maxi (15j si arrêt prématuré) |

Cadre réglementaires des MISES SUR LE MARCHÉ :

- Un Médicament ATMP
- Un Médicament entrant dans le cadre de l'exception (art 28)
- Une Préparation

Mise sur le marché : vue générale



| Médicament ATMP | Médicaments ATMP entrant dans le cadre de l'exemption | Préparation |
|---------------------------|---|---|
| AMM centralisée (EMA/CAT) | Transposition en cours : Modalités en cours de discussion -Médicaments -BPF -pharmacovigilance | Autorisation nationale (commission de thérapie génique et cellulaire) Textes spécifiques |



Voir directive, guidances et avis aux demandeurs médicaments (site agence)



Idées de « base » dans slides suivantes

Préparations de thérapie cellulaire : MISE sur le Marché,



Le cadre pour le moment:

- Décret n° 2001-909 du 1er octobre 2001 relatif aux cellules et aux produits de thérapies génique et cellulaire fixant les conditions d'autorisation des établissements, organismes, procédés, produits et protocoles d'essais cliniques et modifiant le code de la santé publique.
- Arrêté du 3 février 2003 fixant le contenu du dossier accompagnant la demande d'autorisation des procédés de préparation, de conservation et de transformation des cellules et des produits de thérapie cellulaire

Sur le site de l'agence :

- **DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'UN PRODUIT DE THERAPIE CELLULAIRE**
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d009a20a20570a3acfa158ed54d62374.pdf
- **DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'UN PRODUIT DE THERAPIE CELLULAIRE
PROCEDURE SIMPLIFIEE APPLICABLE AUX CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES
(CSH) A VISEE DE RECONSTITUTION HEMATOPOIETIQUE**

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/7302df0957bb1ebcc8705cd35f043e98.pdf

Préparations de thérapie cellulaire ou génique : MISE sur le Marché,



Mais à venir :

Décret no 2008-968 du 16 septembre 2008 relatif aux conditions d'autorisation des activités portant sur les tissus et leurs dérivés, les préparations de thérapie cellulaire, de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique, et aux conditions d'autorisation de ces produits

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20080918&numTexte=23&pageDebut=14367&pageFin=14374

⇒ 1 arrêté à venir commun tissus et PTC modifiant l'arrêté du 23 janvier 2003 (Tissus) et du 3 février 2003 (PTC)

⇒ Dans l'attente de l'arrêté : suivre décret de 2001 et arrêté de 2003, ce qui n'empêche pas d'anticiper...

Préparations de thérapie cellulaire, MISE sur le Marché, suite



La logique du dossier peut se résumer par les 5 questions suivantes :

- Quels sont les effets thérapeutiques attendus des cellules administrées ?
- Quelles sont les propriétés biologiques (phénotypiques, fonctionnelles.) des cellules préparées nécessaires pour assurer cet effet thérapeutique ?
- Quels sont les critères (PCR, phénotype, elispot, immunologie, .) permettant de s'assurer que les cellules ainsi préparées possèdent ces propriétés biologiques et qu'elles ne présentent pas de risque (microbiologique, virologique, profil de tolérance) pour le patient receveur?
- Quelle quantité de cellules doit-elle être administrée et à quel rythme pour obtenir l'effet thérapeutique revendiqué?
- Le procédé proposé est-il suffisamment étayé, développé et validé (notamment reproductibilité, robustesse), pour assurer qu'à chaque production, les préparations obtenues répondent à l'ensemble de ces critères.

Cadre réglementaires des ETABLISSEMENTS :

- Un Médicament ATMP
- Un Médicament entrant dans le cadre de l'exception (art 28)
- Une Préparation

Etablissements : vue générale



| | | |
|---|--|---|
| Médicament ATMP | Médicaments ATMP entrant dans le cadre de l'exemption | Préparation |
| Etablissement pharmaceutique, Textes médicaments | | Etablissement de préparation, Textes spécifiques |



Voir directive, guidances et documents sur les établissements Pharmaceutiques (site agence)

Idées de « base » dans slides suivantes

Préparations de thérapie cellulaire, Etablissements



Le cadre (pour le moment)

- Décret n° 2001-909 du 1er octobre 2001 relatif aux cellules et aux produits de thérapies génique et cellulaire fixant les conditions d'autorisation des établissements, organismes, procédés, produits et protocoles d'essais cliniques et modifiant le code de la santé publique.
- Arrêté du 03 février 2003 (JO du 09 avril 2003) relatif aux autorisations fixant le contenu des dossiers d'autorisation, de renouvellement et de modification de l'autorisation des établissements ou organismes exerçant des activités de préparation, de conservation, de distribution et de cession de cellules et de produits de thérapies génique et cellulaire qui ne constituent pas des spécialités pharmaceutiques ou d'autres médicaments fabriqués industriellement

Sur le site de l'agence

- DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION, DE RENOUVELLEMENT ET DE MODIFICATION DE L'AUTORISATION D'ETABLISSEMENTS OU D'ORGANISMES EXERÇANT DES ACTIVITES DE PREPARATION, DE CONSERVATION, DE DISTRIBUTION ET DE CESSION DE CELLULES ET DE PRODUITS DE THERAPIES GENIQUE ET CELLULAIRE QUI NE CONSTITUENT PAS DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES OU D'AUTRES MEDICAMENTS FABRIQUES INDUSTRIELLEMENT

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/0bf501d67147b5b8194f71a71fefdba8.pdf

Préparations de thérapie cellulaire, Etablissements



Mais à venir :

- Décret no 2008-968 du 16 septembre 2008 relatif aux conditions d'autorisation des activités portant sur les tissus et leurs dérivés, les préparations de thérapie cellulaire, de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique, et aux conditions d'autorisation de ces produits

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20080918&numTexte=23&pageDebut=14367&pageFin=14374

⇒ 1 arrêté à venir commun tissus et PTC modifiant l'arrêté du 30 août 1999 (Tissus) et du 3 février 2003 (PTC)

⇒ Dans l'attente de l'arrêté : suivre décret de 2001 et arrêté de 2003, ce qui n'empêche pas d'anticiper...

Cadre réglementaires de la VIGILANCE:

- Un Médicament ATMP
- Un Médicament entrant dans le cadre de l'exception (art 28)
- Une Préparation

Vigilance : vue générale



| | | |
|--|---|--------------|
| Médicament ATMP | Médicaments ATMP entrant dans le cadre de l'exemption | Préparation |
| Cadre du médicament : Pharmacovigilance | | Biovigilance |



Voir directive, guidances et documents sur les établissements Pharmaceutiques (site agence)



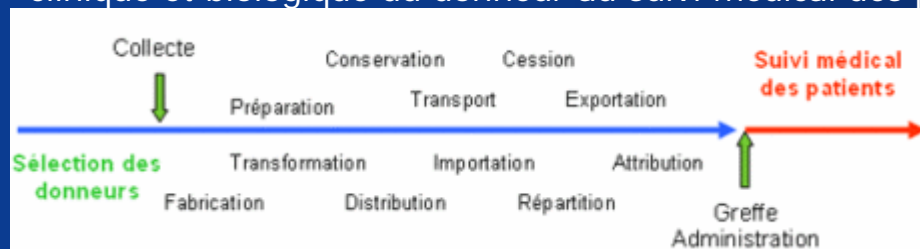
Idées de « base » dans slides suivantes

Préparations de thérapie cellulaire, Biovigilance



Le cadre

- La mise en place du système national de biovigilance est fixée par le décret n° 2003-1206 du 12 décembre 2003 (modifié par le décret n° 2007-1110 du 17 juillet 2007).
- La biovigilance consiste à surveiller et à prévenir les risques liés à l'utilisation d'éléments et produits issus du corps humain et utilisés à des fins thérapeutiques. Cette activité de veille sanitaire repose principalement sur le signalement et la déclaration des incidents et des effets indésirables liés ou susceptibles d'être liés aux produits et activités relevant de la biovigilance.
- La biovigilance nécessite une veille sanitaire sur l'ensemble des étapes de la chaîne allant des sélections clinique et biologique du donneur au suivi médical des patients, donneurs vivants ou receveurs.



Sur le site de l'agence : [http://www.afssaps.fr/Activites/Biovigilance/Biovigilance/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Biovigilance/Biovigilance/(offset)/0)

- Textes réglementaires, rapport annuel, guides, formulaires, contacts etc

Quelques exemples d'idées fausses ...

Quelques idées fausses : 1^{er} PTA /DM obligatoire



Réactifs, Produits ancillaires...

RAS si enregistrée comme :

- Médicament
- Dispositif médical
- Produit thérapeutique annexe

Mais si pas le cas, cela reste possible si apporte les informations suivantes :

- a) Respect de la monographie (si elle existe) et documentation de la sécurité virale
- b) Si pas de monographie, présenter un dossier afin de garantir la qualité et la sécurité (process, contrôle, reproductibilité, sécurité virale etc)

Quelques idées fausses :

- sérum de veau
- CSH



1. Impossible d'utiliser du sérum de veau ?

Possible si :

- Données de sécurité virale fournies
CPMP/BWP/1793/02 et NFG EMEA/410/01/rev.2
- Sérum irradié

1. Toutes les CSH vont devenir des médicaments ?

Faux:

- CSH utilisées pour la restauration de l'hématopoïèse → préparation
- CSH à visée de reconstruction tissulaire → Médicament ATMP

Quelques idées fausses : Tous les essais sont refusés



| Type d'essai clinique | Nouvelle demande en 2008 | Nature des décision |
|-----------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Thérapie cellulaire | 27 | AEC: 15 Retrait : 3 Refus : 1 |
| Thérapie Génique | 7 | AEC: 2 Retrait : 0 Refus : 0 |

Quelques idées fausses : essais cliniques avec des CSM



On ne peut plus faire d'essai clinique avec des « CSM » en France ?

Faux :

- présence d'anomalies cytogénétiques
- manque de sensibilité des techniques de détection
- nombreuses discussions sur l'origine, leur signification, le risque
- en Europe ou aux USA : un encadrement réglementaire non harmonisé et pas de recherche systématique des anomalies

Décision du groupe de Travail de thérapie cellulaire

Reprise sur certaines conditions

- S'assurer que le procédé ne génère pas d'anomalies sur un nombre suffisant de production
- Pour les procédés ayant montré des anomalies :
 - - contrôles systématiques sur chaque lot à libération
 - - évaluation du r:B/R au regard du pronostic vital, des alternatives thérapeutiques
 - - proposer un suivi adapté

En Conclusion



Un domaine extrêmement complexe et en mouvement aussi bien scientifique que réglementaire,

Mais :

- **Avec un cadre qui se met progressivement en place**
- **Des aides disponibles au niveau de l'Afssaps et de l'EMA**
- Ne pas hésiter à nous contacter dans le cadre de l'accompagnement de l'innovation
 - **Au préalable : se renseigner sur les textes réglementaires et aides (avis aux promoteurs, guidelines...)**
 - **identifier des questions précises et des propositions de réponses**
- Consultez aussi CRO, Consultants, CIC, expertises présentes dans les incubateurs, structures de valorisation etc. pour préparer vos projets, vos plans de développement...

MERCI ...

Annexes ...

1) Import / Export

Préparations de thérapie cellulaire, Import / Export (hors essais cliniques)



Le cadre :

- **Décret no 2008-891 du 2 septembre 2008 relatif à l'importation et à l'exportation des produits du corps humain**

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20080904&numTexte=19&pageDebut=13871&pageFin=13875

- **Arrêté du 28 octobre 2008 fixant le contenu des dossiers d'autorisation et de déclaration d'importation et d'exportation des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire**

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20081113&numTexte=27&pageDebut=17334&pageFin=17339

- **Arrêté du 22 octobre 2008 pris en application de l'article R. 1245-16 du code de la santé publique**

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20081031&numTexte=42&pageDebut=16599&pageFin=16599

Sur le site de l'agence :

- **DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACTIVITE D'IMPORTATION ET/OU D'EXPORTATION DE CELLULES OU DE PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE OU DE PRODUITS DE THERAPIE GENIQUE**

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/a2d38a65fd725b5525a29ed9f7052ee9.pdf

Annexes ...

2) Textes nationaux à venir

Modifications Code de la santé pour ces produits à venir ?



• Tissus et préparations de thérapie cellulaire

Bonnes pratiques :

- décision du DG

Tissus : Modification de l'arrêté du 29 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus utilisés à des fins thérapeutiques

PTC : Modification de l'arrêté du 16 décembre 1998 relatif aux règles de bonnes pratiques applicables au prélèvement, à la préparation, à la transformation, à la conservation, au transport et à l'utilisation des préparations de thérapie cellulaire

Un seul texte

Annexes ...

3) Liens vers Textes importants

DIRECTIVE 2004/23/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 relative à l'établissement de 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

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:FR:PDF>

DIRECTIVE 2006/17/CE DE LA COMMISSION du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:038:0040:0052:FR:PDF>

DIRECTIVE 2006/86/CE DE LA COMMISSION du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:294:0032:0050:FR:PDF>

Annexes

Guidelines Réglementaires et procédures EMEA



Regulatory and procedural guidance

Advanced Therapies

D = Draft **A** = Adopted **O** = Overview of Comments **◆** = Click on the icon to access document

| Title | D | A | O | Reference Number | Document Date |
|--|----------|----------|----------|--|---------------|
| Regulation | | | | | |
| Commission Regulation (EC) implementing Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council with regard to the evaluation and certification of quality and non-clinical data relating to advanced therapy medicinal products developed by micro, small and medium-sized enterprises* | ◆ | | | N/A | 2 Mar 2009 |
| Commission regulation (EC) No 668/2009 of 24 July 2009 implementing Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council with regard to the evaluation and certification of quality and non-clinical data relating to advanced therapy medicinal products developed by micro, small and medium-sized enterprises | | ◆ | | Commission regulation (EC) No 668/2009 | 24 Jul 2009 |
| Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC Regulation (EC) No 726/2004 | | ◆ | | Regulation EC 1394/2007 | 13 Nov 2007 |

Procedural Guidance

| | | | | | |
|---|---|---|--|---|-------------|
| Scientific Guideline on the minimum quality and non-clinical data for certification of Advanced Therapy Medicinal Products | ◆ | | | EMEA/CAT/486831/2008 corr. 1 (23/09/09) | 19 Jun 2009 |
| Procedural Advice on the certification of quality and non-clinical data for small and medium-sized enterprises developing Advanced Therapy Medicinal Products | ◆ | | | EMEA/CAT/418458/2008 (corr. 1 (23/09/09)) | 17 Apr 2009 |
| Procedural Advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with Article 17 of regulation (EC) no 1394/2007 | ◆ | | | EMEA/99623/2009 | 16 Apr 2009 |
| Scientific Recommendation on classification of Advanced Therapy Medicinal Products Request Form and Briefing Information | ◆ | | | | |
| EMEA announcement to manufacturers, companies and hospitals having advanced therapy medicinal products legally on the Community market in accordance with national or Community legislation | | ◆ | | EMEA/326145/2009 | 31 Jul 2008 |
| Procedural advice on the evaluation of Advanced Therapy medicinal products in accordance with article 8 of regulation (EC) No 1394/2007 | ◆ | | | EMEA/630043/2008 | 31 Mar 2009 |
| Procedural advice on the re-examination of CHMP opinions | ◆ | | | EMEA/CHMP/50745/2005 Rev. 1 | 12 Feb 2009 |
| Guideline on Safety and Efficacy Follow-up – Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products | ◆ | | | EMEA/149995/2005 | 20 Nov 2008 |

http://www.emea.europa.eu/htms/human/raguidelines/advanced_therapies.htm

Annexes

Guidelines scientifiques EMEA



| Cell therapy and tissue engineering | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Reflection paper on <i>In-Vitro</i> cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee NEW Updated on lundi 5 octobre 2009 | ◆ | | | | CAT/CPWP/288934/09 | Release for consultation Sep 2009 | Deadline for comments 31 Dec 2009 |
| Revision of the Points to Consider on Xenogeneic Cell Therapy Medicinal Products | ◆ | | | | CHMP/165085/07 | Release for consultation May 2007 | Deadline for comments 31 Aug 2007 |
| Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer | | ◆ | ◆ | ◆ | CHMP/BWP/271475/06 | Dec 2007 | May 2008 |
| Xenogeneic Cell-based medicinal products | ◆ | ◆ | | | CHMP/CPWP/83508/09 | Release for consultation Feb 2009 | Deadline for comments 31 Aug 2009 |
| Human cell-based medicinal products | | ◆ | ◆ | ◆ | CHMP/410869/06 | Jun 2008 | Sep 2008 |

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm#celltherapy>

Annexes

Guidelines scientifiques EMEA



| Gene Therapy | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---------------------|---|
| ICH Considerations General Principles to Address Virus and Vector Shedding | ◆ | | | | CHMP/ICH/449035/09 | July 2009 July 2009 |
| Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors | ◆ | | | | CHMP/GTWP/587488/07 | Release for consultation Mar 2009 Deadline for comments Sep 2009 |
| ICH Considerations - Oncolytic Viruses | | ◆ | | | CHMP/GTWP/607698/08 | Release for consultation Nov 2008 Deadline for comments Feb 2008 |
| Development of a guideline on the quality, pre-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells | ◆ | | | | CHMP/GTWP/405681/06 | Release for consultation May 2007 Deadline for comments Aug 2007 |
| Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | CHMP/GTWP/125459/06 | May 2008 Nov 2008 |
| Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products | ◆ | ◆ | | | CHMP/GTWP/60436/07 | Release for consultation May 2008 Deadline for comments Nov 2008 |
| Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | CHMP/GTWP/125491/06 | May 2008 Nov 2008 |
| Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors | | ◆ | ◆ | ◆ | EMEA/273974/05 | Dec 2006 May 2007 |
| Development and Manufacture of Lentiviral Vectors | | | ◆ | | CHMP/BWP/2458/03 | May 2005 Nov 2005 |
| Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products | ◆ | | ◆ | | CPMP/BWP/3088/99 | Apr 2001 Oct 2001 |

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm#celltherapy>

Annexes

Arrêtés thérapie cellulaire



1) Arrêté du 13 novembre 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur les préparations de thérapie cellulaire mentionnées au deuxième alinéa de l'article L. 1243-1 du code de la santé publique

<http://www.legifrance.gouv.fr/.affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000645015&dateTexte=&fastPos=3&fastReqId=882168595&oldAction=rechTexte>

Modifié par l'arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 13 novembre 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur les préparations de thérapie cellulaire mentionnées au deuxième alinéa de l'article L. 1243-1 du code de la santé publique

http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=ABC35D7C72EFD66F42C8186D3B66A190.tpdjo12v_3?cidTexte=JORFTEXT00020318475&dateTexte=20091013

2) Arrêté du 23 octobre 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique

<http://www.legifrance.gouv.fr/.affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000459238&dateTexte=20080902&fastPos=5&fastReqId=996989880&oldAction=rechTexte>

Modifié par l'arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 23 octobre 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire.

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20090306&numTexte=49&pageDebut=04260&pageFin=04260

Annexes

Arrêtés thérapie cellulaire



3) Arrêté du 26 mars 2007 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique.

<http://www.legifrance.gouv.fr/.//affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000464192&dateTexte=20080902&fastPos=1&fastReqId=1899152661&oldAction=rechTexte>

4) Arrêté du 8 janvier 2007 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique

<http://www.legifrance.gouv.fr/.//affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000274864&dateTexte=&fastPos=1&fastReqId=1083851990&oldAction=rechTexte>

5) Arrêté du 23 novembre 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du Comité de protection des personnes d'une recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique

<http://www.legifrance.gouv.fr/.affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819850&dateTexte=20080902&fastPos=2&fastReqId=206990142&oldAction=rechTexte>

Modifié par Arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 23 novembre 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes d'une recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire.

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20090228&numTexte=40&pageDebut=03532&pageFin=03532

6) Arrêté du 15 décembre 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale, les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique

<http://www.legifrance.gouv.fr/.affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819875&dateTexte=20080902&fastPos=1&fastReqId=1950923837&oldAction=rechTexte>

7) Arrêté du 19 février 2007 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final de la recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale, les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique

<http://www.legifrance.gouv.fr/.affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000270930&dateTexte=20080902&fastPos=1&fastReqId=843745660&oldAction=rechTexte>

8) Arrêté du 11 août 2008 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale autre que celle portant sur des médicaments à usage humain

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20080828&numTexte=33&pageDebut=13531&pageFin=13531

9) Arrêté du 11 mai 2009 relatif aux définitions de certaines catégories de recherches biomédicales

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20090523&numTexte=20&pageDebut=08604&pageFin=08604