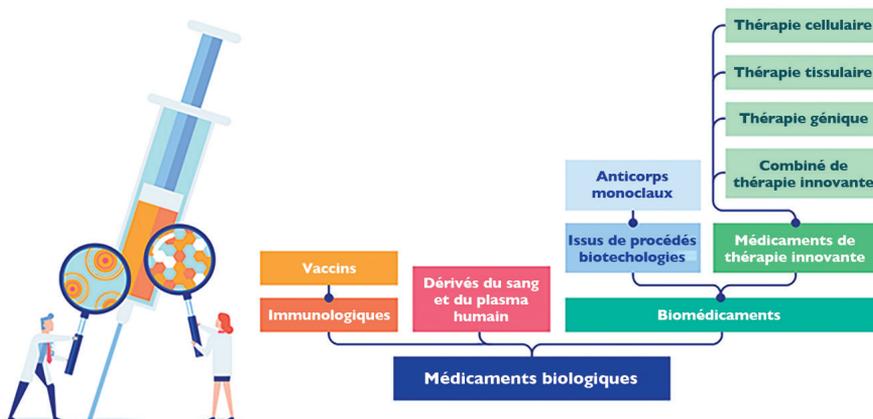




# La réglementation applicable aux médicaments de thérapie innovante

Des progrès scientifiques récents en biotechnologie cellulaire et moléculaire ont conduit à la mise au point de thérapies innovantes. Les médicaments de thérapie innovante (MTI) ou Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) sont des médicaments à usage humain qui comprennent la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique, l'ingénierie tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante (tel que repris dans la colonne en vert à l'extrémité droite de l'illustration ci-dessous).

## LES MÉDICAMENTS DU FUTUR SERONT DES BIOMÉDICAMENTS



Source: ANSM (Classification réglementaire)

Dans la mesure où les produits de thérapie innovante sont présentés comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou comme pouvant être utilisés chez l'homme ou administrés à celui-ci en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action principalement pharmacologique, immunologique ou métabolique, ils constituent des médicaments biologiques au sens de l'annexe I de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain.

Source: <https://www.leem.org/100-questions/comment-classe-t-les-medicaments>



Une rubrique originale de Semper Luxembourg  
en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Sous la Direction du Dr Anna Chioti

«Le règlement MTI a été conçu pour garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine et pour assurer la libre circulation des MTI dans l'Union.»

laquelle intervient un processus industriel, conformément à l'objet général de la législation pharmaceutique communautaire tel que défini dans la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain.

Sont exclus du champ d'application de ce règlement les médicaments de thérapie innovante qui sont préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé, tout en veillant à ce qu'il ne soit pas porté atteinte aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité.

Le règlement MTI a été conçu pour garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine et pour assurer la libre circulation des MTI dans l'Union. Sa pierre angulaire est l'obligation d'obtenir une autorisation préalable de mise sur le marché pour tout MTI.

Cette autorisation ne peut être accordée que si une évaluation scientifique du profil de qualité, d'efficacité et de sécurité démontre que les avantages l'emportent sur les risques.

La demande d'autorisation de mise sur le marché doit être soumise à l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la décision finale est prise par la Commission.

Cette procédure garantit que ces produits sont évalués par un organisme

spécialisé, le **comité des thérapies innovantes**<sup>1</sup>, et que l'autorisation de mise sur le marché est valable dans tous les États membres de l'Union.

### Pourquoi un encadrement réglementaire au niveau européen?

Le règlement MTI a habilité l'EMA à formuler des recommandations scientifiques quant à la question de savoir si un produit donné devrait être considéré comme un MTI ou non (*pour les critères de classification, voir tableau ci-dessous*).

Il a aussi établi un nouvel instrument: la procédure de certification, destinée à favoriser les PME qui ont participé à la phase initiale du développement de MTI, mais qui n'ont pas eu les ressources nécessaires pour réaliser des essais cliniques.

En particulier, le fait de certifier que la qualité et les aspects précliniques du développement sont conformes aux exigences réglementaires applicables était censé aider les PME à attirer des capitaux et à transférer plus facilement leurs activités de recherche vers des entités capables de commercialiser des médicaments.

Le règlement MTI est applicable depuis le 30 décembre 2008. Une période transitoire a toutefois été prévue pour les MTI déjà présents sur le marché de l'Union au moment de l'adoption du règlement.

Plus précisément, les produits issus de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire somatique devaient être mis en conformité avec les dispositions du

## Un règlement européen spécifique pour les MTI

Le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante, ou **règlement MTI** a été adopté en 2007 en vue d'établir un cadre commun pour la mise sur le marché des médicaments dits «de thérapie innovante».

Le **Règlement MTI** introduit des dispositions complétant celles qui sont énoncées dans la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain.

Son objet consiste à réglementer les médicaments de thérapie innovante qui sont destinés à être mis sur le marché dans les États membres et sont préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans

règlement le 30 décembre 2011 au plus tard, tandis que les produits issus de l'ingénierie tissulaire devaient être mis en conformité avec nouvelles exigences le 30 décembre 2012 au plus tard.

De plus en plus de produits biologiques innovants présentent des caractéristiques susceptibles d'être couvertes par différentes réglementations (relatives par exemple aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits cosmétiques ou aux tissus et cellules).

Il est essentiel de définir clairement la réglementation applicable aux nouveaux produits pour garantir un niveau approprié de protection de la santé publique.

De plus, les concepteurs doivent bien comprendre le cadre réglementaire qui s'appliquera à leurs produits afin de pouvoir adapter la conception aux exigences pertinentes.

Or, il est déjà arrivé que les autorités compétentes des États membres parviennent à des conclusions divergentes quant à la question de savoir si un produit devrait ou non être considéré comme un MTI.

Le fait qu'un même produit puisse être soumis à des exigences différentes d'un État membre à l'autre impliquerait que le niveau de protection de la santé publique varie en fonction du lieu de résidence du patient.

Non seulement la commercialisation d'un même produit sous des régimes réglementaires différents n'est pas souhaitable sur le plan de la santé publique, mais en plus, elle fait obstacle aux mesures d'incitation en faveur de la mise au point de MTI.



«Le fait qu'un même produit puisse être soumis à des exigences différentes d'un État membre à l'autre impliquerait que le niveau de protection de la santé publique varie en fonction du lieu de résidence du patient.»

En premier lieu, les incertitudes liées au potentiel de marché d'un produit découragent les investissements.

En deuxième lieu, les classifications divergentes d'un même produit faussent la concurrence entre les concepteurs.

En troisième et dernier lieu, l'application de prescriptions réglementaires différentes d'un pays à l'autre de l'Union entrave la libre circulation de ces produits.

### Encadrement des MTI et rôle de l'EMA

Le règlement MTI a chargé l'EMA de formuler des recommandations scientifiques concernant la classification en tant que thérapie innovante. Les avis

sont fournis à titre gratuit et n'ont pas de caractère contraignant.

Le mécanisme de classification prévu par le règlement MTI comporte deux points forts: premièrement, l'évaluation centralisée offre un point de vue unique pour l'ensemble de l'Union et assure la sécurité juridique; deuxièmement, la gratuité du service a incité les petites entreprises à utiliser ce mécanisme.

Selon la Commission, il s'agit là d'un résultat positif, puisqu'il peut contribuer à garantir que le processus de conception de ces produits obéit dès le début à des règles qui maximisent les chances d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. ■

«L'application de prescriptions réglementaires différentes d'un pays à l'autre de l'Union entrave la libre circulation de ces produits.»

Référence:  
1. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>

## Critères de classification des MTI au niveau européen

(adapté de Iglesias-Lopez C, et al (2019) *Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States*. *Front. Pharmacol.* 10:921. doi: 10.3389/fphar.2019.00921)

Catégorie de produit	Substance active	Finalité	Produits inclus	Produits exclus
<b>Thérapie génique</b>				
Médicaments de thérapie génique ou <i>Gene therapy medicinal products</i> (GTMPs)	Acide nucléique recombinant d'origine biologique	Administré à l'être humain en vue de réguler, réparer, remplacer, ajouter ou supprimer une séquence génétique Effets thérapeutiques, prophylactiques ou diagnostiques directement liés à la séquence d'acide nucléique recombinant qu'elle contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ADN plasmidique</li> <li>• Vecteurs viraux</li> <li>• Micro-organismes génétiquement modifiés</li> <li>• Technologie d'édition de gènes humains</li> <li>• Produits de thérapie génique cellulaire dérivés de patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produits non biologiques (par exemple, acides nucléiques de synthèse chimique)</li> <li>• Vaccins contre les maladies infectieuses</li> </ul>
<b>Thérapie cellulaire</b>				
Médicaments de thérapie cellulaire somatique ou <i>Somatic cell therapy medicinal products</i> (SCTMPs)	Cellules ou tissus qui ont fait l'objet de manipulations substantielles ou qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur	Traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie par les actions pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques de ses cellules ou tissus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produits contenant ou constitués de cellules ou de tissus animaux</li> <li>• Immunothérapies anticancéreuses</li> <li>• Autres thérapies cellulaires autologues et allogéniques</li> <li>• Cellules vivantes xénogéniques</li> <li>• Cellules souches et produits dérivés de cellules souches</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produits contenant ou constitués exclusivement de cellules ou de tissus non viables et qui n'agissent pas principalement par des actions pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques</li> </ul>
Produits issus de l'ingénierie tissulaire ou <i>Tissue engineered products</i> (TEP)	Cellules ou tissus qui ont fait l'objet de manipulations substantielles ou qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables	Régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produits contenant ou constitués de cellules ou de tissus animaux</li> <li>• Les produits peuvent également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des échafaudages ou des matrices</li> <li>• Produits pour le cartilage ou les anomalies cardiaques, entre autres</li> <li>• Cellules souches et produits dérivés de cellules</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produits contenant ou constitués exclusivement de cellules ou de tissus non viables et qui n'agissent pas principalement par des actions pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques</li> </ul>
<b>Produits combinés</b>				
Médicaments combinés de thérapie innovante ou <i>Combined ATMPs</i> (cATMPs)	Combinent: <ul style="list-style-type: none"> <li>• un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de ou un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs et</li> <li>• sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou tissus viables, ou</li> <li>• sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'agir sur le corps humain avec une action pouvant être considérée comme primaire à celle des dispositifs visés</li> </ul>	Effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique  Régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain	P.ex. fibroblastes humains cultivés sur une matrice de collagène biodégradable. La matrice fait partie intégrante du produit et remplit sa fonction de dispositif médical marqué CE lorsqu'elle est administrée aux patients	P.ex. cellules endothéliales humaines cultivées dans une matrice de gélatine et utilisées pour traiter les lésions vasculaires. La matrice de gélatine est un dispositif médical marqué CE mais utilisé comme composant du produit et non selon son utilisation prévue en tant que dispositif médical

## Exemples récents de recommandations scientifiques de l'EMA sur la classification des médicaments de thérapie innovante

(extrait du fichier public disponible sur le site de l'EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification/scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products>)

Substance active	Indication thérapeutique	Conclusion du Comité des médicaments innovants de l'EMA	Classification par l'EMA
Cellules souches mésenchymateuses autologues viables dérivées du tissu adipeux	Alopécie androgénique	<p>Sur la base que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le produit contient des cellules qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de sorte que les caractéristiques biologiques, les fonctions physiologiques ou les propriétés structurales pertinentes pour l'utilisation clinique prévue ou pour la régénération, la réparation ou le remplacement prévus ont été altérées,</li> </ul> <p><i>le comité considère que le produit entre dans la définition d'un médicament de thérapie innovante.</i>  <i>Cependant, le comité n'est pas en mesure d'examiner si le produit répond à la définition de produit de thérapie cellulaire somatique ou d'ingénierie tissulaire en raison des lacunes dans les informations fournies concernant le mode d'action revendiqué.</i></p>	MTI
Acide ribonucléique messager (ARNm) codant pour l'enzyme de débranchement du glucose humain	Traitement de la maladie du stockage du glycogène III	<p>Sur la base que le produit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>contient une substance active qui consiste en un acide nucléique recombinant administré à l'être humain en vue d'y ajouter une séquence génétique ;</li> <li>son effet thérapeutique est directement lié au produit d'expression génétique de cette séquence,</li> </ul> <p><i>le comité considère que le produit entre dans la définition d'un médicament de thérapie génique</i></p>	Médicament de thérapie génique
Cellules dendritiques autologues activées contre les peptides SARS-CoV-2	Prévention de la COVID-19	<p>Le produit est un médicament biologique car la substance active (cellules dendritiques) est produite à partir d'une source biologique de monocytes autologues d'origine humaine. La caractérisation et la détermination de sa qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques, ainsi que le processus de production et son contrôle.</p> <p>Le produit a les caractéristiques suivantes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>consiste en des cellules ou qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de sorte que les caractéristiques biologiques, les fonctions physiologiques ou les propriétés structurales pertinentes pour l'utilisation clinique prévue ont été altérées ;</li> <li>Est présenté comme ayant des propriétés pour l'être humain ou est administré à l'être humain en vue de prévenir une maladie par l'action immunologique de ses cellules,</li> </ul> <p><i>le comité considère que le Produit entre dans la définition d'un médicament de thérapie cellulaire somatique.</i></p>	Médicament de thérapie cellulaire somatique
Fibroblastes gingivaux allogéniques	Traitement de la gonarthrose	<p>Sur la base que le produit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>se compose de cellules modifiées, qui ont été soumises à une manipulation substantielle, de sorte que les caractéristiques biologiques, les fonctions physiologiques ou les propriétés structurales pertinentes pour la régénération et la réparation prévues sont obtenues, et</li> <li>est présenté comme ayant des propriétés pour être administré à l'être humain en vue de régénérer, un tissu humain.</li> </ul> <p><i>Le comité considère que le produit entre dans la définition d'un produit d'ingénierie tissulaire</i></p>	Produit d'ingénierie tissulaire
Îlots pancréatiques autologues	Pancréatite chronique et pancréatite aiguë récurrente immédiatement après pancréatectomie	<p>Sur la base que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le produit contient des cellules qui ne sont pas substantiellement manipulées et</li> <li>contient des cellules destinées à être utilisées pour la même fonction essentielle chez le receveur et le donneur,</li> </ul> <p><i>le comité considère que le produit n'entre pas dans la définition d'un Médicament de Thérapie Innovante.</i></p>	Pas un MTI