



CNCP

CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS
DE PROTECTION DES PERSONNES

Définition du champ des médicaments de thérapie innovante (MTI)

Violaine Closson-Carella

Direction Europe et Innovation ANSM



CNCP

**CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS
DE PROTECTION DES PERSONNES**

Les **MTI** sont régis par:

Les directives **2001/83/CE** et **2009/120/CE** : code communautaire des médicaments

Le règlement (CE) n° **726/2004** : procédures communautaires

Le **règlement (CE) n°1394/2007** : **spécifique aux MTI**

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
and Regulation (EC) No 726/2004

Nouvelle classe de médicaments : Médicaments de thérapie innovante (MTI)
(Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs))



CNCP

**CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS
DE PROTECTION DES PERSONNES**

Les principaux points du règlement (CE) n°1394/2007

- **Création d'une nouvelle classe de médicaments**
 - Procédure centralisée **obligatoire**
 - Différentes mesures visant à faciliter la commercialisation de ces produits dans l'UE
 - **Création du Comité des Thérapies Innovantes (CAT)** placé sous la direction générale du CHMP à l'EMA, créé spécifiquement pour les MTI et dédié aux MTI
 - **Mesure post autorisation** : Risk management Plan et suivi de l'efficacité et de la sécurité (safety and efficacy)
 - **Qualification du don** (cellules/tissus humains) en conformité avec la Directive 2004/23 (prélèvement et sérologies)



CNCP

CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS
DE PROTECTION DES PERSONNES

Définition des MTI

- Médicament de thérapie génique
- Médicament de thérapie cellulaire somatique
- Produits issus de l'ingénierie tissulaire
- Médicaments combinés de thérapie innovante



CNCP

CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS
DE PROTECTION DES PERSONNES

Médicament de thérapie génique

Par médicament de thérapie génique, on entend un **médicament biologique** qui a les caractéristiques suivantes:

a- il contient une substance active qui contient ou constitue un **acide nucléique recombinant** administré à des personnes en vue de **réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer** une séquence génétique;

et

b- 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 cette séquence**.

A noter que les vaccins contre les maladies infectieuses sont exclus de cette définition et donc de ce règlement.



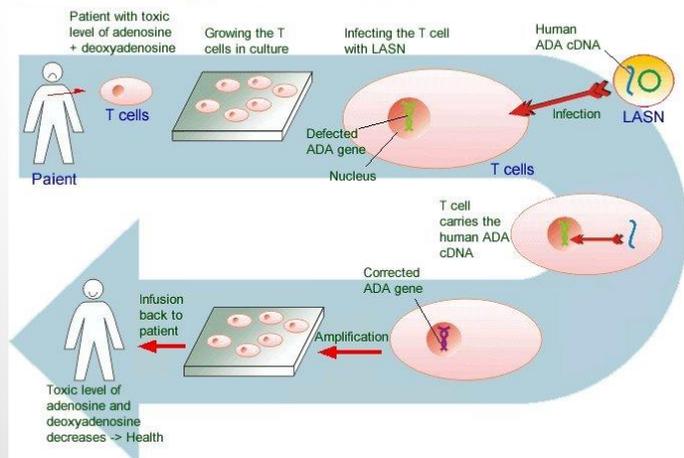
Exemples de GTMP ex vivo : cellules génétiquement modifiées

Strimvelis

Cellules souches CD34+ autologues génétiquement modifiées par un rétrovirus recombinant codant pour le gène de l'adénosine désaminase (ADA)

Déficit Immunitaire Combiné sévère dû à un Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA), pour lesquels il n'y a pas de donneur intrafamilial de cellules souches compatibles HLA disponible

Gene Therapy for ADA-SCID



CAR-T cells

Lymphocytes T autologues CD4/CD8 + génétiquement modifiées par un virus recombinant codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR)

CAR-T cells anti-CD19

- KYMRIA
- YESCARTA
- TECARTUS
- BREYANZI

CAR-T cells anti-BCMA myélome multiple

- ABECMA
- CARVYKTI



CNCP

CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES

Exemples de GTMP in vivo : Virus adeno-associés recombinants (rAAV)

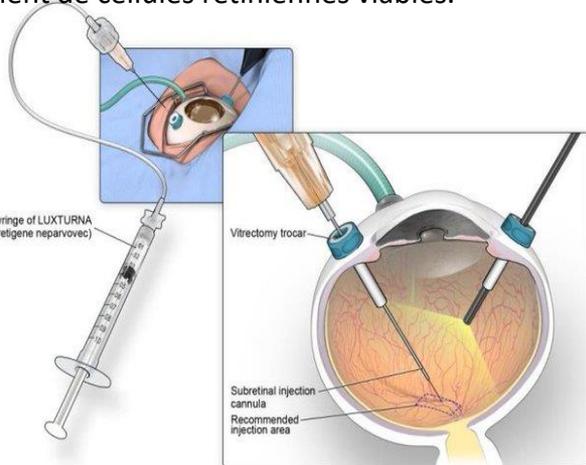
Luxturna

AAV2-hRPE65

5 x 10¹² génomes de vecteur/ml (flacon 0.5ml)

Administration sous-rétinienne

Traitement des adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une **dystrophie rétinienne héréditaire** résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène **RPE65** et possédant suffisamment de cellules rétinienne viables.



Zolgensma

AAV9-SMN1

2 x 10¹³ génomes de vecteur/mL

Administration IV

Amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou
- des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2. bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2





CNCP

CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS
DE PROTECTION DES PERSONNES

Médicament de thérapie cellulaire somatique

Un **médicament biologique** qui présente les caractéristiques suivantes:

a- 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, 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;

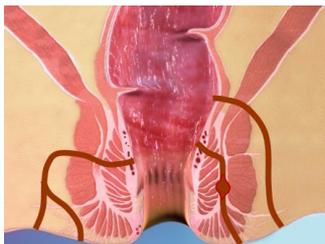
b- est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers **l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique** de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.



Exemples de SCMP:

Alofisel

- Cellules souches mésenchymateuses humaines adultes allogéniques amplifiées d'origine adipeuse (cellules souches adipeuses amplifiées, eASC)
- Traitement des **fistules périanales** complexes touchant les patients adultes atteints de la **maladie de Crohn**



Spherox

- Sphéroïdes de chondrocytes autologues humains
- à partir d'un échantillon de cartilage sain
- Réparation des **lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule**



Produit issu de l'ingénierie tissulaire

Un produit

- qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué c'est-à-dire des cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes:
 - ◆ les cellules ou tissus ont été soumis à **une manipulation substantielle**, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés. Les manipulations énumérées à l'annexe I, en particulier, ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles,
 - ◆ les cellules ou les tissus **ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s)** chez le receveur et chez le donneur;
- 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.

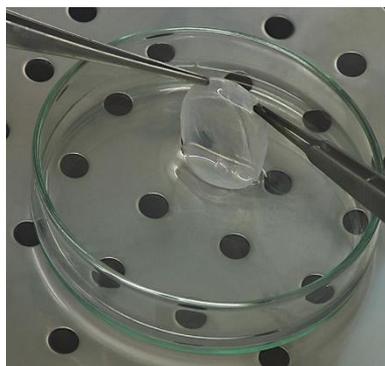


Exemple de TEP : HOLOCLAR

Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées *ex vivo* contenant des cellules souches, sous la forme d'un feuillet transparent circulaire pour implantation

A partir d'une biopsie de 1 à 2 mm² de limbe non endommagé du patient
= **Cellules souches limbiques autologues amplifiées**

Traitement des patients adultes souffrant d'une **déficience en cellules souches limbiques modérée à sévère unilatérale ou bilatérale, causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques**



Patient 22, 6 years after transplant
Patient 26, 6.5 years after transplant



Médicament combiné de thérapie innovante

- ◆ il doit incorporer comme partie intégrante **un ou plusieurs dispositifs médicaux** au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE,

et

- ◆ sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des **cellules ou des tissus viables**,

ou

- ◆ sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une **action** qui peut être considérée comme **essentielle** par rapport à celle des dispositifs précités.



Comment différencier un MTI d'une préparation cellulaire?

La classification dépend non seulement du **produit** (manipulation substantielle), mais aussi de **l'application thérapeutique** (utilisation non homologue)

Les différences entre les préparations cellulaires et les médicaments sont basées sur:

- **le niveau de manipulation au cours du procédé de fabrication (manipulation non substantielle / substantielle).**

Est-ce que le procédé de fabrication modifie les caractéristiques biologiques ou les fonctions physiologiques ou les propriétés structurelles des cellules ou des tissus ?

- **l'utilisation homologue / non homologue des cellules.**

Est-ce que les cellules sont utilisées pour la même fonction essentielle chez le donneur et le receveur ?



Qu'est-ce qu'une manipulation substantielle pendant le procédé de fabrication?

Annexe I du règlement 1394/2007

Liste des manipulations non substantielles

- séparation, concentration ou purification de cellules,
- découpage,
- broyage,
- façonnage,
- congélation,
- cryoconservation,
- etc.

Manipulations substantielles

= modifications des caractéristiques biologiques ou des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelle des cellules ou tissus

- expansion cellulaire (culture)
- modification génétique des cellules
- différenciation / activation avec des facteurs de croissance,
- digestion enzymatique (pour détruire les interactions entre les cellules)
- etc.



Exemples de classification

- **Cellules souches hématopoïétiques**

Prélevées à partir de moelle osseuse, cordon, aphérèse

- Manipulation substantielle : non
- Utilisation homologue = «reconstitution hématopoïétique ou immunitaire» (fonction essentielle des CSH)
 - Pour la transplantation / greffe de CSH, il s'agit d'une utilisation homologue
= **non MTI**
 - Pour l'utilisation orthopédique, la régénération du cartilage et de l'os, ce n'est pas une utilisation homologue
= **MTI**

- **Peau / keratinocytes**

Utilisé comme substitut cutané

- Utilisation homologue : oui
- Manipulation substantielle ?
 - Greffon de peau utilisé tel que = **non MTI**
 - kératinocytes isolés de la biopsie cutanée par digestion enzymatique avec destruction de l'architecture tissulaire et interactions fonctionnelles des cellules
= **MTI**

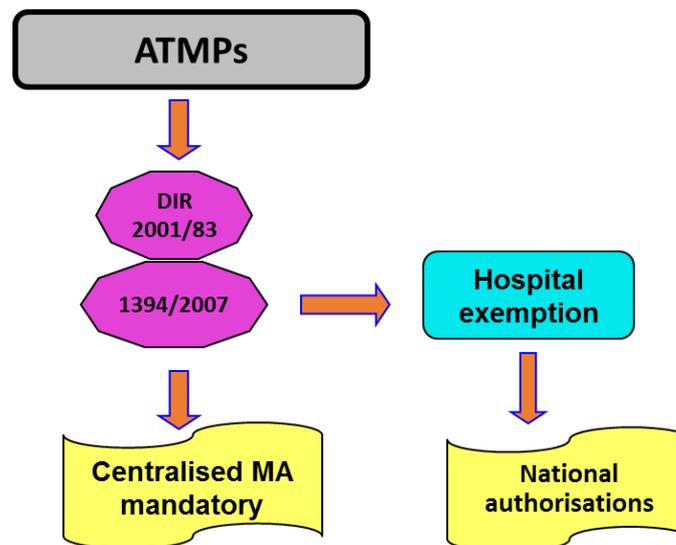


Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP) « Exemption hospitalière »

- Exemption à la procédure centralisée
- Sont régis au niveau national

Article L. 5121-1 17

- tout **médicament de thérapie innovante**
- fabriqué ponctuellement en France selon des normes de qualité spécifiques (**non-routine basis**)
- et utilisé dans un hôpital en France,
- sous la responsabilité d'un médecin,
- pour exécuter une prescription médicale déterminée
- pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé.





CNCP

**CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS
DE PROTECTION DES PERSONNES**

Spécificités MTI pour les essais cliniques

- Durée d'évaluation

Nationale

Procédure en 180 jours (90+90)

FT1 « Accès à l'innovation »

nouveau MTI

110 jours

FT2 « Soutien au développement »

MTI déjà évalué par l'ANSM dans la même indication

60 jours

Européenne **(MTI : +50 jours)**

- Si médicament de thérapie génique

Déclarations d'utilisation confinée des médicaments OGM dans le cadre des essais cliniques par le promoteur à l'ANSM



CNCP

CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS
DE PROTECTION DES PERSONNES

Le CAT



CNCP

CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES

Committee for Advanced Therapies



= le comité de l'Agence européenne des médicaments qui est chargé **d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des MTI et de suivre les développements scientifiques dans le domaine**

Composition : experts scientifiques multidisciplinaires représentant

- **tous les Etats membres européens** : 27 experts nationaux et suppléants dont 5 co-membres du CHMP + **Norvège et Islande**
- **les patients** : 2 membres et suppléants représentant les organisations de patients nommés par la **Commission européenne**
- **les associations médicales** : 2 membres et suppléants représentant les cliniciens nommés par la **Commission européenne**

Domaines scientifiques couverts : les dispositifs médicaux, l'ingénierie tissulaire, la thérapie génique, la thérapie cellulaire, la biotechnologie, la chirurgie, la pharmacovigilance, la gestion des risques et l'éthique.

Premier meeting mensuel en janvier 2009 (11 ans)



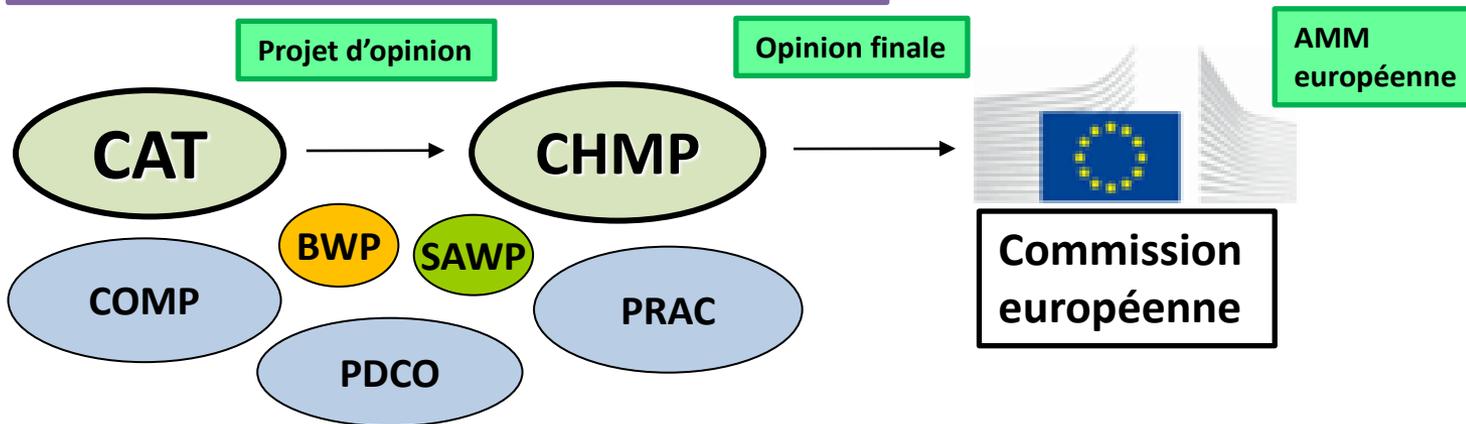
Missions du CAT

- **Dossiers de demande d'AMM** : responsable de l'évaluation du **bénéfice/risque** et donne son projet d'opinion sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de tous les MTI en vue de l'approbation finale par le CHMP (incluant les mesures post-autorisation visant à assurer le suivi de la sécurité et de l'efficacité (études cliniques, études observationnelles, registres)
- **Classification** : donne des avis sur la classification ou non des produits en MTI
- **Avis scientifiques** : donne son avis sur la sur la qualité, la sécurité et l'efficacité et autres aspects d'un MTI dans le cadre des demandes d'avis scientifiques
- **PRIME** projet d'avis pour les MTI pour approbation par le CHMP
- **Certification** (quality et non-clinique) incitation pour les Small and Medium Enterprises
- **Elaboration des Guidelines spécifiques pour les MTI**
 - Gene therapy, IMPD for ATMPs, etc
 - Risk-based approach, etc
- **Implication dans des working groups organisés par la Commission Européenne**
 - GMP for ATMPs
 - GCP for ATMPs
 - Orphan similarity: ATMP specificity
 - GMO regulation
- **Apporte son soutien aux autres comités pour les MTI** (PDCO, etc.)

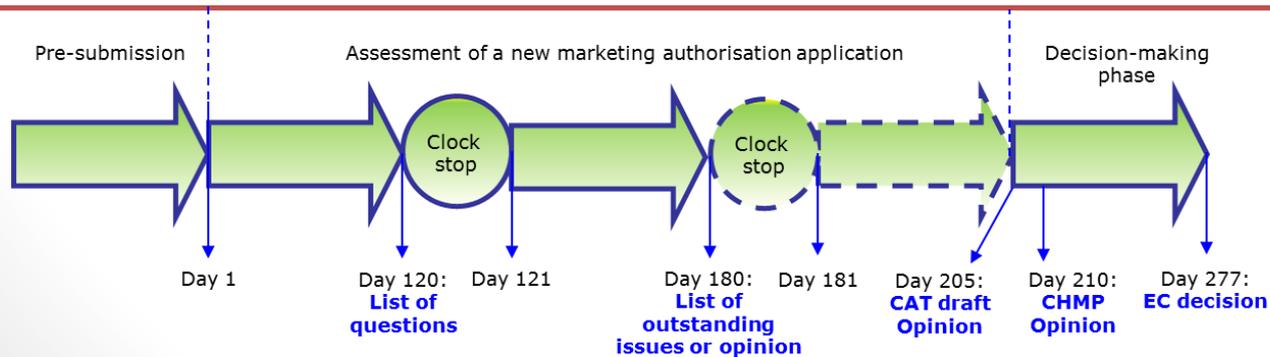


AMM : procédure centralisée

European Medicines Agency (EMA)



Evaluation scientifique qualité, sécurité et efficacité => Bénéfice/risque





Vue d'ensemble des MTI/ATMP en Europe (depuis janvier 2009)

> 500 essais cliniques utilisant des MTI/ATMPs in EU, en augmentation constante

35 demandes d'AMM

4 opinions négatives

8 retraits

110 variations type II



555 demandes de **classifications**

14 demandes de **certifications**

506 demandes d'**avis scientifiques** **105**

demandes d'éligibilité **Prime**

⇒ **46** accordées

22 MTI/ATMPs approuvés

6 retraits post AMM

15 MTI/ATMPs autorisés
(+ 1 opinion positive)



MTI autorisés en Europe

Nom	AMM	Produit	Indication
<i>Glybera</i> [®]	<i>2012</i>	<i>AAV-1 – LPL</i>	<i>Déficit familial en lipoprotéine lipase</i>
<i>MACI</i> [®]	<i>2013</i>	<i>Autologous chondrocytes</i>	<i>Lésions cartilagineuses</i>
<i>Provence</i> [®]	<i>2013</i>	<i>Autologous PBMC-GMSF</i>	<i>Cancer de la prostate</i>
<i>Zalmoxis</i> [®]	<i>2016</i>	<i>Allogenic T cells modified with a suicide gene</i>	<i>Traitement adjuvant des greffes haploidentiques</i>
Holoclar [®]	2015	Autologous human corneal epithelial cells	Brûlures oculaires
Imlygic [®]	2015	Oncolytic HSV-1-derived virus GM-CSF	Mélanome (stade IIIB, IIIC et IVM1a)
Strimvelis	2016	Autologous CD34+ cells –ADA gene	Déficit Immunitaire Combiné Sévère déficit en ADA
Spherox [®]	2017	Autologous chondrocytes	Lésions cartilagineuses
Alofisel [®]	2018	Allogeneic mesenchymal adult stem cells	Fistules périanales complexes -maladie de Crohn
Yescarta [®]	2018	Autologous CAR-T cells anti CD19	Lymphomes B (DLBC) adultes
Kymriah [®]	2018	Autologous CAR-T cells anti CD19	LAL B enfants/ Lymphomes B (DLBC) adultes
Luxturna [®]	2019	AAV2-huRPE65	Dystrophie rétinienne héréditaire RPE65-/-
Zyngleto [®]	2019	Autologous CD34+ cells - βA-T87Q-globin gene	Beta-thalassémie transfusion dépendante
Zolgensma [®]	2020	AAV9-huSMN	Amyotrophie spinale de type 1 (SMA1)
Libmeldy	2020	Autologous CD34+ cells - ARSA gene	Leucodystrophie métachromatique ARSA-/-
Tecartus [®]	2020	Autologous CAR-T cells anti CD19	Lymphome du manteau
<i>Skysona</i> [®]	<i>2021</i>	<i>Autologous CD34+ cells - LV ALD</i>	<i>Adrénoleucodystrophie cérébrale précoce</i>
Breyanzi	2022	Autologous CD4/CD8 CAR-T cells anti CD19	Lymphomes B (DLBC, PMBCL, FL3B) adultes
Carvykti	2022	Autologous CAR-T cells anti BCMA	Myélome multiple
Upstaza (en cours)	2022	AAV2-huAADC	Déficit sévère AADC



CNCP

**CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS
DE PROTECTION DES PERSONNES**

Merci pour votre attention

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'état).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.