



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Médicaments de thérapie innovante, Médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement et préparations : Synthèse du cadre réglementaire applicable pour la fabrication, le développement et la mise sur le marché de ces produits.

Version 1 du 30 mars 2012.
Mise à jour 5 juin 2012

Guide, non opposable, à l'attention des porteurs de projet

1) Introduction

De nombreux produits de thérapies cellulaires et géniques sont en cours de développement et ils représentent une des voies de l'innovation thérapeutique en France, en Europe et dans le monde. Ces « candidats traitements » entrent cependant dans un cadre réglementaire complexe, ancien au niveau national (premiers textes en 1996) mais plus récent au niveau européen (directives de 2004 et règlement de 2007), avec la particularité que la réglementation européenne, élaborée et publiée après les textes Français, impose de revoir les définitions et les bases réglementaires du cadre national. En effet, certains produits, considérés initialement par les textes français comme des "préparations de thérapies cellulaires", changent de statut pour devenir des "médicaments de thérapie innovante" ou encore les "préparation de thérapie génique" et les "médicament de thérapie génique" passent sous la définition unique de « médicament de thérapie génique » inclus dans les médicaments de thérapie innovante. Ces changements de statut vont impacter à plusieurs niveaux la réglementation et les régimes d'autorisation en France pour les produits eux-mêmes et pour les établissements qui développent et souhaitent exploiter ces produits du fait notamment de l'évolution des standards et référentiels de fabrication qui vont passer des bonnes pratiques tissus / cellules vers les bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments.

Malgré les efforts de communication tant au niveau européen (workshops de l'EMA) que national (contact avec le Leem, avec des structures académiques, et rencontres / événements destinés aux développeurs organisés par l'Ansm), ce cadre réglementaire reste peu connu des acteurs, particulièrement des structures académiques et des TPE/PMEs.

Face à ce contexte, ce document de l'Ansm a pour objectif de faciliter la compréhension des acteurs en proposant une synthèse du cadre réglementaire avec les définitions et les statuts qui sont à envisager pour le développement et la mise sur le marché de ces produits. Ce document propose aussi des liens vers d'autres sections du site de l'Ansm ou de l'EMA en lien avec l'activité considérée (essais cliniques, bonnes pratiques / établissement, mise sur le marché, guidelines).

Ces pages ont donc pour objet de répondre au besoin de lisibilité exprimé par les acteurs, il n'a pas de valeur réglementaire, seul les textes

2) Grandes lignes du document

Ce document est composé de 6 sections

- a) Une section définition et différents types de produit.
 - L'objectif de cette section est de présenter les différentes catégories de produits et le cadre réglementaire correspondant
- b) Une section Médicaments de Thérapie Innovante (MTI, ATMP)
 - Les MTI ayant été présenté dans la section définition, cette partie explique l'ensemble du cadre réglementaire des MTI, qui sont régulés au niveau national pour les essais cliniques et régulé au niveau EU pour l'obtention de l'AMM. Il réalise des renvois vers l'EMA pour les différentes guidelines et interactions possible avec les comités/groupes/aides de l'EMA et lorsque applicable un renvoi vers certaines sections du site de l'Ansm (par ex. BPF, autorisation d'établissement).
- c) Une section MTI-Préparé Ponctuellement (MTI-PP, Exemption hospitalière)
 - Cette section a pour objectif de préciser la définition des MTI "préparés ponctuellement" qui sont sous la responsabilité des autorités nationales et d'en décrire la réglementation applicable.
- d) Une section Préparations tissus /cellules non inclus dans le champ des MTI
 - Cette section, a pour objectif de mettre en avant les changements induits par le règlement Européen, puis de confirmer le cadre national qui existe déjà pour ces "préparations cellulaires" ou "préparations tissulaires".
- e) Liens internet
- f) Des annexes

3. Définitions et différents types de produits

Règlement européen sur les thérapies innovantes

Entré en vigueur le 30 décembre 2008, avec une période transitoire pour les produits déjà sur le marché, le règlement européen (CE) n°1394/2007 sur les médicaments de thérapie innovante a considérablement modifié l'environnement réglementaire applicable aux approches thérapeutiques qui font appel dans leurs mécanismes d'actions et activités aux gènes, tissus ou cellules.

- Ce règlement, en confirmant le statut de médicament, spécialité pharmaceutique, aux produits de thérapie génique, de thérapie cellulaire, de l'ingénierie tissulaire et aux médicaments combinés de thérapie innovante, est en fait une *lex specialis* qui introduit des dispositions spécifiques pour ces médicaments et qui complètent les dispositions générales, énoncées dans la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain,
- Ce règlement ne déroge pas aux principes fondamentaux énoncés dans la directive 2004/23/CE 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 mais introduit des exigences supplémentaires. Ainsi lorsqu'un médicament de thérapie innovante contient des cellules ou des tissus humains, la directive 2004/23/CE s'applique uniquement en ce qui concerne le don, l'obtention et le contrôle, du tissu ou des cellules qui serviront de matériau de départ à l'élaboration et production du médicament de thérapie innovante qui est lui sous le règlement 1394/2007.

Avant l'entrée en vigueur de ce règlement, l'absence d'un cadre réglementaire harmonisé au niveau Européen pouvait limiter le développement de ces produits innovants, faute de perspective de marché claire et harmonisée au sein des états membres et, au final, limiter l'accès des patients à de nouvelles approches prometteuses pour des maladies graves actuellement sans solution thérapeutique.

Les objectifs de ce règlement sont :

- De faciliter et stimuler la recherche sur ces nouvelles approches du fait d'un cadre harmonisé au niveau européen,
- D'assurer un accès au marché de l'ensemble des Etats-Membres de l'Union européenne via une procédure d'autorisation de mise sur le marché centralisée (l'AMM octroyée par la Commission Européenne s'impose dans tous les pays de l'Union Européenne),
- De développer la qualité et la sécurité de ces nouveaux produits par l'établissement de référentiel adapté applicable sur l'ensemble de l'union européenne et l'introduction d'obligations de suivi de la sécurité et de l'efficacité une fois le produit mis sur le marché,
- D'améliorer l'évaluation de ces produits innovants avec la mise en place d'un comité des thérapies innovantes, le [Committee for Advanced Therapies](#) (CAT) à l'European Medicine Agency (EMA) regroupant les expertises spécifiques nécessaires pour assurer un niveau élevé d'évaluation scientifique dans tous les domaines que couvrent ces produits (bio ingénierie, biologie cellulaire et moléculaire, production biologique, toxicologie, pharmacologie et immunopharmacologie, clinique)...
- De stimuler la recherche et le développement de ces produits par la mise en place de mesures incitatives.

A lire :

- Règlement européen (CE) n°1394/2007
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_fr.pdf
- Directive 2001/83/CE
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf
- Directive 2004/23/CE
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:FR:PDF>

Remarque : La version anglaise du règlement des thérapies innovantes parle de « Advanced Therapy Medicinal Products » (ATMP), ce terme a été traduit en français par « Médicament de thérapie innovante ». Ainsi, l'abréviation ATMP en anglais devient MTI en français.

Différents types de produit

Avec l'entrée en vigueur du règlement européen, trois grands types de produits existent aujourd'hui, chacun relevant d'un cadre réglementaire spécifique :

- **Les médicaments de thérapie innovante (MTI) :** cette définition couvre les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante (associant un MTI avec un dispositif médical). Ils suivent le règlement européen n°1394/2007 et sont d'une part régulés au niveau national pour les essais cliniques et au niveau européen pour leur mise sur le marché et l'ensemble des procédures de suivi post-autorisation.
- **Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP)** qui sont des MTI fabriqués et utilisés au sein d'un unique état membre. Ces MTI-PP sont sous le régime des MTI du règlement européen mais sont cependant exempté de la clause de l'AMM centralisée et doivent donc suivre un cadre réglementaire national qui doit être équivalent aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité. Ce nouveau type de produits, créé par le règlement européen, a été introduit dans le code de la santé publique français par la loi n° 2011-302 du 22 mars 2011. A titre de remarque c'est cette catégorie de médicament qui dans le règlement n°1394/2007 est défini par la terminologie « exemption hospitalière » à l'article 28.
 - **A lire :** loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=F47D1AA75FA707680B790C6E13418C0E.tpdjo07v_3?cidTexte=JORFTEXT000023751262&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id
- **Les préparations,** ce sont des produits cellulaire ou tissulaire (allogéniques ou autologues) à finalité thérapeutique. Ce ne sont pas des médicaments de thérapie innovante. Contrairement au MTI et MTI-PP, ces préparations ne sont pas des médicaments au sens du code de la santé mais sont des produits de santé, sous la compétence de l'Ansm et sont réglementées au niveau national sur la base de la directive 2004/23/CE.

Bien que ces trois statuts et ces trois cadres réglementaires aient le même objectif : assurer la qualité des produits et la sécurité des patients, les différences imposent aux développeurs de déterminer très tôt, au minimum avant la mise en place des études « pivots », la qualification du produit pour suivre les bons référentiels et éviter des impasses réglementaires rendant inadapté le développement réalisé. Cette analyse du statut du produit est d'autant plus nécessaire que l'entrée en vigueur du règlement européen a modifié les définitions avec un possible changement de statut de certains produits actuellement en développement. Ainsi, plusieurs types de produit qui étaient auparavant des préparations cellulaires répondent aujourd'hui à la définition des MTI ou des MTI-PP.

Différences entre un MTI, un MTI-PP et une préparation

Première étape, MTI ou préparation ?

La définition de MTI ou MTI-PP étant la même au niveau réglementaire et scientifique, il convient en premier lieu, pour un nouveau produit, un produit en cours de développement ou un produit actuellement autorisé sous le statut de préparation cellulaire ou tissulaire mais développé dans une nouvelle indication de déterminer si le produit est un MTI ou une préparation.

Le produit sera un MTI en fonction de deux critères :

- a. Y a-t-il dans le procédé de fabrication des modifications substantielles des cellules/tissus?

Si des modifications « substantielles », sont réalisées au cours de la production des cellules, le produit sera alors un MTI (ou un MTI-PP) et ne pourra pas être une préparation.

Cependant, le règlement ne décrit pas les modifications substantielles mais liste uniquement (en annexe 1 du règlement n°1394/2007) **des manipulations qui ne sont pas considérées comme substantielles**. Les manipulations listées sont: découpage, broyage, façonnage, centrifugation, trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, stérilisation, irradiation, séparation, concentration ou purification de cellules, filtration, lyophilisation, congélation, cryoconservation, vitrification. La notion de modification substantielle doit se comprendre sur les conséquences de la modification, qui est substantielle si elle entraîne "une modification des propriétés biologiques ou fonction initiale. Attention cependant, une succession de modifications, chacune non substantielle peut conduire à un procédé qui modifie les propriétés de cellules / tissus et constituer au final une modification substantielle.

- b. Quelle est la fonction essentielle du tissu/cellules, le mode d'action du produit ?

Si 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, alors le produit est un MTI (ou un MTI-PP) et ne pourra pas être une préparation.

Ainsi, un produit dont le procédé de fabrication ne fera pas appel à des modifications substantielle **ET** dont la destination sera la même chez le donneur et le receveur, sera une préparation cellulaire/tissulaire. Si une de ces deux conditions n'est pas vérifiée, il sera considéré comme un MTI (ou un MTI-PP).

Les développeur doivent être alertés du caractère potentiellement évolutif du statut. En effet, la modification du procédé de fabrication peut faire changer de statut en faisant évoluer vers une manipulation substantielle, permettant d'obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles nouvelles. De même, un changement d'indication peut faire basculer un produit répondant initialement à la définition de préparation vers celle de MTI du fait d'une fonction recherchée différente. Un même produit peut donc, en fonction de sa destination être une préparation ou un MTI.

En conséquence, à chaque nouvelle modification du procédé de fabrication et à chaque nouveau développement, le développeur devra s'enquérir du statut du produit.

Deuxième étape MTI ou MTI-PP

Une fois qu'il est établi que le produit répond à la définition du MTI la question du statut "MTI-PP" peut être posée.

Un MTI-PP est simplement un MTI qui, du fait de ses caractéristiques et de sa destination est préparé de façon ponctuelle à l'attention d'un malade déterminé. Le développeur devra justifier du respect de cette définition.

Le MTI-PP sera alors régulé au niveau national, il ne pourra être utilisé que dans l'état membre ou il est fabriqué. Le produit ne pourra pas être exporté.

Remarque : Le développeur est alerté sur le fait que la régulation ne fait pas mention de produit autologue ou non dans ses définitions. Ainsi, un MTI peut être un produit autologue de même qu'un MTI-PP. On peut simplement penser qu'un produit d'origine autologue répondra plus naturellement à la définition d'un MTI-PP du fait de son caractère « ponctuel » adapté à un « patient déterminé ». Cependant cela n'est

pas automatique et le développeur devra analyser au cas par cas son produit et son utilisation par rapport à la définition.

Conclusion

Il existe en fait trois types de produit, et trois cadres réglementaires :

Les MTI

- MTI qui sont régulés au niveau européen conformément au règlement 1394/2007.
- MTI-PP qui sont régulés au niveau national.

Les préparations

- Qui ne sont pas des MTI
- Qui sont régulés conformément aux Directives Tissus/cellules et aux cadres nationaux.

PRODUIT	MANIPULATION / DESTINATION	DOMAINE d'APPLICATION	STATUT / REGLEMENTATION
Tissus/Cellules (Humain)	NON substantielle ET Même destination donneur/receveur	Restreinte Ou Large	Préparation cellulaire / tissu National
Tissus/Cellules Vecteurs de thérapie génique	OUI Substantielles Ou Cellules/tissus à usage non homologue à la fonction d'origine	Large	MTI Europe
Tissus/Cellules Vecteurs de thérapie génique	OUI Substantielles Ou Cellules/tissus à usage non homologue à la fonction d'origine	Restreinte Fabrication ponctuelle pour 1 patient déterminé Utilisation dans 1 seul état	MTI-PP National

A lire : Journée PME et structures académiques de novembre 2011 : **Définition : Qu'est-ce qu'un MTI, un MTI PP, un PTC ?**

http://www.Ansm.fr/var/Ansm_site/storage/original/application/b801bc1ededb72f21b3aea9e5f8d081c.pdf

A lire en annexe: Synthèse rapide des cadres réglementaires applicables aux MTI, aux MTI-PP et aux préparations

Procédure de classification

S'il existe un doute sur le statut du produit entre préparation cellulaire et MTI (ou MTI-PP, la distinction MTI-PP interviendra ultérieurement), il est fortement conseillé de solliciter l'avis de l'Ansm qui pourra orienter, si nécessaire, le demandeur vers le [Committee for Advanced Therapies](#) de l'EMA. Idéalement, cette demande de classification devrait être entreprise le plus tôt possible, et en tout état de cause avant la mise en place des études supportant la future demande de mise sur le marché pour s'assurer que le développement conduit sera adapté au cadre réglementaire applicable.

A consulter : ATMP classification site EMA

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bc

4 Cadre des médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP)

L'ensemble du cadre européen applicable a ces produits est aujourd'hui en place

Différents types de MTI

Quatre types de MTI sont définis dans ce règlement européen :

Les Médicaments 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 deux conditions a) et b) doivent être réunis pour que la définition d'un médicament de thérapie génique s'applique
- A noter que les vaccins contre les agents infectieux transmissibles (définition initiale du vaccin) sont exclus de cette définition et donc de ce règlement.
- Remarque : le terme vaccin ne doit pas être employé pour les approches abusivement dites « vaccin thérapeutique » comme les « vaccins anti-cancer ou anti Alzheimer "... ces produits sont des médicaments immunothérapeutiques

Les Médicaments de « thérapie cellulaire somatique »

Par médicament de thérapie cellulaire somatique, on entend 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 structurales, 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**
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.

- A noter que les conditions (a) et (b) sont inclusives
- Pour les besoins du point a), le règlement liste dans son annexe I une série de manipulations qui ne sont pas reconnues comme des manipulations substantielles.
- La notion de modification substantielle doit se comprendre sur les conséquences de la modification, qui est substantielle si elle entraîne "une modification des propriétés biologiques ou fonction initiale (cf. définition) Attention cependant, une succession de modifications, chacune non substantielle peut conduire à un procédé qui modifie les propriétés de cellules / tissus et constituer au final une modification substantielle.

Les Médicaments «issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire »

Sont considérés comme «issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » les cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes:

- a) les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurales utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés.
b) 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

- Pour les besoins du point a), le règlement liste dans son annexe I une série de manipulations qui ne sont pas reconnues comme des manipulations substantielles
- La notion de modification substantielle doit se comprendre sur les conséquences de la modification, qui est substantielle si elle entraîne "une modification des propriétés biologiques ou fonction initiale (cf. définition) Attention cependant, une succession de modifications, chacune non substantielle peut conduire à un procédé qui modifie les propriétés de cellules / tissus et constituer au final une modification substantielle

Les Médicaments « combinés de thérapie innovante»

Ce sont des médicaments de thérapie innovante, donc des médicaments de thérapie cellulaire, de thérapie génique ou d'ingénierie tissulaire, qui satisfont aux conditions suivantes:

- intègrent dans leur composition 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**
 - leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables,

Ou

- leur 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.

Mise sur le marché d'un MTI

Comme pour tout médicament, spécialité pharmaceutique, pour pouvoir être mis sur le marché, les MTI devront obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), qui pour ces produits sera obtenue obligatoirement dans le cadre d'une **procédure centralisée** d'autorisation. Cette autorisation est délivrée par la commission européenne après évaluation de l'**Agence Européenne du Médicament**. Cette évaluation est réalisée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) en collaboration avec le comité d'experts en charge de l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des MTI, le « **Committee for Advanced Therapies**» (CAT).

- En savoir plus sur le **Committee for Advanced Therapies** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4
- Procédure de demande d'AMM centralisée http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000207.jsp&mid=WC0b01ac0580027253
- Les développeurs connaissant peu le cadre réglementaire européen applicable aux médicaments peuvent consulter le guide édité par le SME office de l'EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004134.pdf.

Comme les autres médicaments, le MTI devra respecter le règlement pédiatrique 1901/2006/CE et un plan d'investigation pédiatrique (PIP) devra être approuvé par le Comité européen Pédiatrique (PDCO) de l'EMA **avant** la soumission de la demande d'AMM. Toutefois, le PIP n'est pas systématique, et selon les indications revendiquées, il peut aussi être envisagé d'obtenir, avant la demande d'AMM, une « dispense » de développement pédiatrique ou un délai dans la mise en place des études pédiatriques. Il est conseillé de solliciter le PDCO à la fin des études de phase I pour être conforme au PIP validé lors de la soumission du dossier de demande d'AMM à l'EMA.

- Règlement pédiatrique 1901/2006/CE http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2006/l_378/l_37820061227fr00010019.pdf
- Site de l'EMA sur le règlement pédiatrique http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000023.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cd&jsenabaled=true

- Pages de l'Ansm sur les Médicaments en pédiatrie [http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)/0](http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/0)

De plus, du fait du faible recul sur ces produits le règlement introduit des exigences applicables après l'autorisation de mise sur le marché consistant en un suivi particulier de l'efficacité et des effets indésirables ainsi qu'une gestion adaptée des risques. L'objectif est de mettre en place les conditions nécessaires au recueil d'information en continu et dans la pratique réelle, permettant de s'assurer que le produit présente bien une balance bénéfique / risque favorable.

Pour les médicaments combinés de thérapie innovante qui incluent des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs, ces dispositifs doivent satisfaire aux exigences essentielles énoncées respectivement dans la directive 93/42/CEE modifiée et dans la directive 90/385/CEE modifiée. La demande d'autorisation de mise sur le marché doit donc inclure les éléments prouvant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles et inclut les résultats de l'évaluation par un organisme notifié conformément aux directives précitées. Si la demande n'inclut pas les résultats de l'évaluation par un organisme notifié, l'EMA peut demander un avis sur la conformité du dispositif médical avec les exigences essentielles à un organisme notifié.

- Site de la commission européenne sur les dispositifs médicaux http://ec.europa.eu/health/medical-devices/index_en.htm
- Procédure de consultation d'un Organisme notifié par le CAT http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2011/03/WC500102598.pdf

Fabrication d'un MTI

Les MTI étant considérés comme des médicaments, au sens de la directive princeps 2001/83, ils doivent être fabriqués conformément à la directive 2003/94/EC sur les bonnes pratiques de fabrication applicable aux médicaments à usage humain et aux guidelines applicables décrites dans EudraLex volume 4.

- Guidances GMP : EudraLex volume 4 http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- Pages de l'Ansm sur les Bonnes Pratiques [http://www.Ansm.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/\(offset\)/0](http://www.Ansm.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/(offset)/0)

Si l'établissement est situé en France, celui-ci devra être un établissement pharmaceutique autorisé par l'Ansm en application des articles L. 5124-1 (établissement pharmaceutique privé) ou L. 5124-9-1 (établissement pharmaceutique créé au sein d'organismes à but non lucratif ou d'établissements publics autres que les établissements de santé qui est une nouvelle disposition de la loi du n° 2011-302 du 22 mars 2011) du code de la santé publique. Cette obligation s'applique dès le premier essai clinique. En effet la directive européenne et la loi française sur les recherches biomédicales prévoient que tout lot de médicament expérimental doit être certifié par une personne compétente qui attestera que ledit médicament expérimental a été fabriqué dans le respect des bonnes pratiques de fabrication dans un établissement autorisé.

- Pages de l'Ansm sur les établissements pharmaceutiques [http://www.Ansm.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Autorisation-d-ouverture-et-de-modification-technique-ou-administrative/\(offset\)/0](http://www.Ansm.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Autorisation-d-ouverture-et-de-modification-technique-ou-administrative/(offset)/0)
- Décret fixant les conditions dans lesquelles les organismes à but non lucratif et les établissements publics autres que les établissements de santé peuvent bénéficier de l'autorisation visée à l'article L. 5124 : **en attente de publication => consultez régulièrement le site de l'agence**

Développement d'un MTI

Le développement réalisé devra permettre de répondre en tout point aux exigences décrites dans les textes européens disponibles et notamment l'annexe 1 de la directive 2001/83/CE modifiée décrivant le dossier à présenter et les exigences spécifiques applicables aux MTI, sans oublier, pour les aspects relatifs aux dons à l'obtention et aux contrôles des cellules et tissus, le respect des directives 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE.

- Ensemble de la réglementation européenne applicable aux médicaments : EudraLex http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm
- Directive 2004/23/CE <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:FR:PDF>
- Directive 2006/17/CE <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:038:0040:01:EN:HTML>
- Directive 2006/86/CE http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/l_294/l_29420061025en00320050.pdf

Pour faciliter le développement des médicaments, l'EMA édite des guidelines scientifiques qui visent à fournir une base de réflexion sur les exigences de démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité pour obtenir une AMM et les façons de documenter/répondre à ces exigences. Il est ainsi vivement conseillé aux développeurs de prendre connaissance de ces guidelines pour établir leur plan de développement et notamment celles spécialement conçues pour les MTI et disponibles sur le site de l'EMA dans la section dédiée aux MTI comme :

NB : Liste non limitative des travaux en cours et des guidelines disponibles sur le site de l'EMA. Cette liste est régulièrement mise à jour sur le site de l'EMA. Ces guidelines sont consultables sur :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000298.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800862bd:

- Pour les thérapies géniques :

- Guideline on Non-clinical studies required before the first clinical use of gene therapy medicinal products (CHMP/GTWP/125459/06),
- Guideline on Quality, pre-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (CHMP/GTWP/671639/2008),
- Note for guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products (CPMP/BWP/3088/99),
- Guideline on Development and Manufacture of Lentiviral Vectors (CHMP/BWP/2458/03),
- Guideline on Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors (EMEA/273974/05),
- Guideline on Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products (CHMP/GTWP/125491/06),
- Guideline on Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products (CHMP/GTWP/60436/07),
- ICH Considerations - Oncolytic Viruses (CHMP/GTWP/607698/08),
- ICH Considerations: General principles to address the risk of inadvertent germline integration of gene therapy vectors (CHMP/ICH/469991/2006),
- ICH Considerations: General principles to address viral / vector shedding (CHMP/ICH/449035/09),
- Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors (CHMP/GTWP/587488/07),
- Guideline on Safety and efficacy follow-up risk management.

- Pour les thérapies cellulaires et l'ingénierie cellulaire ou tissulaire :

- Human cell-based medicinal products (CHMP/410869/06),
- Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products (CHMP/CPWP/83508/09),

- Reflection paper on stem cell-based medicinal products (CAT/571134/09),
- Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (CHMP/BWP/271475/06),
- Reflection paper on *in-vitro* cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee (CAT/CPWP/568181/2009).

Certaines guidelines pouvant être potentiellement destinées à tous les MTI comme :

- Guideline on Safety and efficacy follow-up risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/149995/08),
- CHMP/CAT position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and advanced therapy medicinal products (CHMP/CAT/BWP/353632/2010),
- Development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products (CHMP/CPWP/708420/09).

Il est aussi recommandé de prendre connaissance de la pharmacopée dans la stratégie de développement et notamment pour ce qui concerne les méthodes d'analyses et de caractérisation. Voir par exemple pour les thérapies géniques le chapitre général 5.14 « Médicaments de transfert génétique à usage humain » de la Pharmacopée Européenne

- Pages de l'Ansm sur la pharmacopée
[http://www.Ansm.fr/Activites/Pharmacopée/Actualites/\(offset\)/0](http://www.Ansm.fr/Activites/Pharmacopée/Actualites/(offset)/0)
- Site de la pharmacopée européenne
<http://www.edqm.eu/site/Homepage-628.html>

Aides au développement

Les MTI sont éligibles à plusieurs dispositifs d'aides au développement :

- Dispositif accompagnement innovation et avis scientifiques de l'Ansm
[http://www.Ansm.fr/Activites/Accompagnement-de-l-innovation/Evenements-Ansm/\(offset\)/6](http://www.Ansm.fr/Activites/Accompagnement-de-l-innovation/Evenements-Ansm/(offset)/6)
- Rencontre avec l'innovative task force (ITF) de l'EMA à un stade précoce du développement
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000334.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800ba1d9&jsenabled=true
- Procédures de qualification des nouvelles technologies et méthodologies de l'EMA,
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000319.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb0
- Avis scientifiques européen
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9
 - Plusieurs demandes d'avis scientifiques au cours du développement sont totalement justifiées pour des produits (MTI) de ce type afin de consolider les stratégies de développement non-clinique, clinique et la qualité pharmaceutique. Ce besoin est pris en compte par le règlement européen qui, grâce aux mesures incitatives, et notamment les réductions des taxes, rend particulièrement simple coûteux l'accès aux avis scientifiques sur les MTI.
- Si le développeur est une PME,
 - Une inscription auprès du SME office permet de bénéficier des aides européennes, notamment une assistance réglementaire, dédiée aux PME.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000059.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cc

- Une procédure de certification des données de qualité et/ou des données non-cliniques, réalisée par le CAT. est également en place pour les PME pour les MTI.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/generai_content_000300.jsp&mul=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bd
- Dans le cadre des essais cliniques impliquant plusieurs Etats membres, l'utilisation de la procédure "Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) " mise en place par le « Clinical Trials Facilitation Group » (CTFG) [http://www.Ansm.fr/Activites/Essais-cliniques/CTFG-et-Evaluation-coordonnee-des-essais-cliniques-multinationaux-de-medicaments-au-niveau-europeen-VHP/\(offset\)/3](http://www.Ansm.fr/Activites/Essais-cliniques/CTFG-et-Evaluation-coordonnee-des-essais-cliniques-multinationaux-de-medicaments-au-niveau-europeen-VHP/(offset)/3) offrira une évaluation coordonnée et simultanée par les autorités compétentes nationales permettant d'optimiser la stratégie de développement clinique et les délais d'évaluation pour les autorisations d'essais cliniques multiétats.
- Dans le cadre d'un essai clinique réalisé uniquement en France, la sollicitation de la procédure de « pré-soumission d'essai clinique » [http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Pre-soumission/\(offset\)/8](http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Pre-soumission/(offset)/8) mise en place par l'Ansm offre un cadre similaire de pré-évaluation et de concertation préalable au dépôt officiel de la demande.

Développement non clinique

Les développeurs sont alertés sur la nécessité de réaliser des études non cliniques de toxicologie conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoires décrites dans la directive 2004/10/CE et aux guidelines applicables.

Si l'EMA a accepté et accepte parfois dans les dossiers de demande d'AMM, des études toxicologiques en l'absence du certificat BPL, il faut cependant remettre cette acceptation dans son contexte. En effet, les demandes évaluées à ce jour par l'EMA portent sur des études qui ont débuté il y a de nombreuses années, à une époque où le règlement sur les thérapies innovantes n'existait pas et les exigences d'études BPL n'étaient pas clairement établies. Aujourd'hui en revanche et pour les produits dont le développement est initié après la mise en place du règlement, il est probable que cette tolérance ne perdurera pas, sauf justification bien étayée.

Si les évaluations ne peuvent être réalisées dans un laboratoire agréé BPL, par exemple du fait de la particularité du modèle animal, une consultation précoce du CAT est fortement conseillée dans le cadre d'un avis scientifique pour s'assurer que cette absence d'un certificat BPL pour une étude donnée ne compromettra pas sa validité et sa recevabilité dans le dossier d'AMM.

- Pages de l'Ansm sur les bonnes pratiques de laboratoire [http://www.Ansm.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Reglementation-des-bonnes-pratiques-de-laboratoire/\(offset\)/3](http://www.Ansm.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Reglementation-des-bonnes-pratiques-de-laboratoire/(offset)/3)
- Site de l'OCDE http://www.oecd.org/document/63/0,3746,en_2649_34381_2346175_1_1_1_1,00.html

Essais cliniques

Conformément à la directive 2001/20/CE applicables aux essais cliniques de médicaments humains, les MTI étant des médicaments (au sens de la directive 2001/83), les essais cliniques doivent être réalisés conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC) fixées par la directive 2005/28/CE, et aux guidelines applicables décrites dans EudraLex volume 10. A noter que les spécificités des MTI ont justifié la publication de bonnes pratiques cliniques spécifiques aux MTI qui ne remplacent pas les BPC classiques mais apportent des exigences et adaptations complémentaires à celles-ci.

- Directive 2001/20/CE http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf
- Directive 2005/28/CE http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_fr.pdf
- Guidances essais cliniques EudraLex volume 10

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

- Bonnes pratiques spécifiques aux MTI
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf

Il est rappelé que la mise en place en France d'un essai clinique nécessite l'autorisation préalable de l'Ansm et l'avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP). L'autorisation des recherches biomédicales étant une compétence nationale, il convient de prendre en compte la réglementation française et plus particulièrement la loi N° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et ses textes d'applications. L'ensemble de ces textes et de nombreux guides explicatifs, dont un avis aux promoteurs, sont disponibles sur le site de l'Ansm. La publication récente de la **Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012** (Jardé) ne devrait pas modifier de façon importante le cadre actuel, ces recherches étant classifiées dans le cadre des produits à risques, les demandeurs sont cependant invités à suivre la publication des textes d'applications

- Loi Jardé
http://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587
- Pages dédiées aux essais cliniques sur le site de l'Ansm :
[http://www.Ansm.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/\(offset\)/0](http://www.Ansm.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/(offset)/0)

La particularité de ces produits fait que la procédure d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques sur ces produits est différente de celle des autres médicaments. Elle implique notamment des délais d'évaluations spécifiques (90 ou 180 jour pour la thérapie cellulaire, 120 jours pour la thérapie génique), et un refus implicite en cas d'absence de réponse de l'Ansm dans les délais réglementaires.

Pour les MTI qui seraient également des OGM, deux avis du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) sont requis :

- le premier, sollicité par le promoteur de l'essai, doit précéder la demande d'autorisation (avis de classement du produit de thérapie génique et mesure de confinement à mettre en œuvre pour sa manipulation)
- le deuxième sera sollicité directement par l'Ansm lors de l'évaluation du dossier d'essai clinique (agrément des sites impliqués dans l'essai clinique et durée des mesures de confinement à laquelle le patient devra être soumis après inoculation du produit de thérapie génique).
 - **Haut Conseil des Biotechnologies**
<http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/>

Remarques

Il est important de noter que le règlement sur les MTI, observe les principes inscrits dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne et tient également compte de la convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: convention sur les droits de l'homme et la biomédecine. En conséquence la réglementation des médicaments de thérapie innovante au niveau communautaire ne porte pas atteinte aux décisions prises par les États membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines, par exemple les cellules souches embryonnaires, ou les cellules animales. Ainsi, un MTI, qui aurait été autorisé au niveau européen (AMM centralisée qui s'impose à tous les États-Membres) pourrait, sur des critères éthiques nationaux, être interdit de commercialisation ou se voir appliquer des conditions spécifiques vis à vis de sa distribution ou de son utilisation. Pour le territoire français, il est de ce fait recommandé de prendre en considération l'ensemble des éléments inclus dans la loi de bioéthique.

- **Loi de bioéthique**
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102&dateTexte=&categorieLien=id>
- **Agence de Biomédecine** <http://www.agence-biomedecine.fr/>

5 Cadre des médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP, « exemption hospitalière »)

Différents types de MTI-PP

Comme évoqué dans la section définition, les MTI-PP sont avant tout des MTI. Ainsi le statut de MTI-PP est possible pour les quatre types de MTI tel que définis dans ce règlement européen :

- **Les MTI-PP de « thérapie génique »**
- **Les MTI-PP de « thérapie cellulaire somatique »**
- **Les MTI-PP « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire »**
- **Les MTI-PP « combinés de thérapie innovante »**

Le développeur doit être conscient des limites du statut de MTI-PP, limites qui sont portées par la définition législative. Ce sont en effet des produits qui doivent

- être 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.

De ce fait ces produits ne sont pas exportables.

Mise sur le marché d'un MTI-PP

Pour être mis sur le marché, les MTI-PP devront obtenir une autorisation de l'Ansm.

La création de ces produits étant récente, il ont été introduit dans le code de la santé publique par la loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 le décret d'application n'a pas encore été publié. Celui-ci est attendu pour 2012.

- loi n° 2011-302 du 22 mars 2011
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=F47D1AA75FA707680B790C6E13418C0E.tpdjo07v_3?cidTexte=JORFTEXT000023751262&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id,
- Décret fixant les conditions d'autorisation des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement mentionnés au 17° de l'article L.5121-1 : **en attente de publication. => Consultez régulièrement le site de l'agence**

Cependant, quelques spécificités sont déjà connues, notamment :

- Lors de la demande d'autorisation, le demandeur devra justifier du respect de la définition de MTI-PP de son produit.
- Les MTI-PP n'entrent pas dans le champ du règlement pédiatrique 1901/2006/CE, de ce fait un plan d'investigation pédiatrique n'est pas demandé.
- Toutefois, ces produits étant des MTI par définition, l'ensemble des guidelines développés par l'EMA pour les MTI peuvent être consultés à titre de référence pour les points critiques du développement.
- Comme pour les MTI, du fait du faible recul sur ces produits des exigences spécifiques pourront être demandées lors de l'autorisation comme un suivi particulier de l'efficacité et des effets indésirables ainsi qu'une gestion adaptée des risques. L'objectif est d'avoir les éléments pour, pendant toute la durée couverte par l'autorisation délivrée par l'Ansm, s'assurer que le produit dispose effectivement d'une balance bénéfique / risque favorable qui se maintient au cours du temps.
- Ces produits étant destinés à de petites populations spécifiques, ils pourraient, dans certains cas et sous réserve d'avoir démontré l'impossibilité de réaliser des recherches biomédicales pertinentes, être autorisés sans avoir fournis de résultats d'études cliniques préalables pour établir leur efficacité et profil de sécurité. Dans ce cas c'est un suivi renforcé de l'utilisation du produit qui sera

demandé (par exemple via une cohorte prospective des patients traités) et une information adaptée au patient devra être faite.

- Pour les MTI-PP combinés qui incluent des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs, ces dispositifs doivent satisfaire aux exigences essentielles énoncées respectivement dans la directive 93/42/CEE modifiée et dans la directive 90/385/CEE modifiée. La demande d'autorisation de mise sur le marché doit donc inclure les éléments prouvant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles et inclut, lorsqu'ils sont disponibles, les résultats de l'évaluation par un organisme notifié conformément aux directives précitées. Si la demande n'inclut pas les résultats de l'évaluation par un organisme notifié, l'Ansm pourra demander un avis sur la conformité du dispositif médical avec les exigences essentielles à un organisme notifié ou conduire par elle-même cette évaluation.

Fabrication d'un MTI-PP

Les MTI-PP peuvent être fabriqués par deux types d'établissements qui opéreront chacun sous un référentiel de bonnes pratiques spécifique :

- Par un établissement pharmaceutique autorisé par l'Ansm en application des articles L. 5124-1 (établissement pharmaceutique privé) du code de la santé publique ou L. 5124-9-1 (établissement pharmaceutique créé au sein d'organismes à but non lucratif ou d'établissements publics autres que les établissements de santé qui est une nouvelle disposition de la loi du n° 2011-302 du 22 mars 2011). Ces établissements pharmaceutiques sont autorisés à fabriquer et libérer des MTI et pourront donc être autorisés aussi à fabriquer et libérer des MTI-PP. Ils devront cependant travailler même pour les MTI-PP selon le référentiel des bonnes pratiques de fabrication des médicaments.
 - Pages de l'Ansm sur les établissements pharmaceutiques [http://www.Ansm.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Autorisation-d-ouverture-et-de-modification-technique-ou-administrative/\(offset\)/0](http://www.Ansm.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Autorisation-d-ouverture-et-de-modification-technique-ou-administrative/(offset)/0)
 - Bonnes pratiques de fabrications des médicaments http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20110008_0001_p000.pdf , erratum <http://www.sante.gouv.fr/erratum-bos-2011-8bis.html>
 - Décret fixant les conditions dans lesquelles les organismes à but non lucratif et les établissements publics autres que les établissements de santé peuvent bénéficier de l'autorisation visée à l'article L. 5124 : **en attente de publication. => Consultez régulièrement le site de l'agence**
- Par un établissement autorisé par l'Ansm pour la fabrication de MTI-PP (article L. 4211-9-1). Ces établissements, non établissement pharmaceutique, devront fabriquer et libérer ces produits conformément aux bonnes pratiques de fabrication des MTI-PP prévues à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique.
 - Décret relatif aux conditions d'autorisation des établissements ou organismes mentionnés à l'article L. 4211-9-1 effectuant des activités sur les médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement : **en attente de publication. => Consultez régulièrement le site de l'agence**
 - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement : **en attente de publication. => Consultez régulièrement le site de l'agence**
 - Remarque : Les bonnes pratiques de fabrication des MTI-PP sont en attente de publication. Le développeur est cependant alerté sur le fait que ces bonnes pratiques seront proches des BPF médicament. Le règlement européen spécifiant que ces bonnes pratiques doivent assurer un niveau de qualité équivalent à celui des MTI Ce ne seront donc pas les Bonnes pratiques

Tissus / Cellules même si certaines dispositions de ces bonnes pratiques pourraient être reprises.

Développement d'un MTI-PP

Les MTI-PP restent des MTI, ainsi il est conseillé de suivre les guidelines scientifiques de l'EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000298.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800862bd: pour concevoir leur plan de développement.

- Pour les MTI-PP de thérapies géniques :

- Guideline on Non-clinical studies required before the first clinical use of gene therapy medicinal products (CHMP/GTWP/125459/06),
- Guideline on Quality, pre-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (CHMP/GTWP/671639/2008),
- Note for guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products (CPMP/BWP/3088/99),
- Guideline on Development and Manufacture of Lentiviral Vectors (CHMP/BWP/2458/03),
- Guideline on Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors (EMA/273974/05),
- Guideline on Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products (CHMP/GTWP/125491/06),
- Guideline on Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products (CHMP/GTWP/60436/07),
- ICH Considerations - Oncolytic Viruses (CHMP/GTWP/607698/08),
- ICH Considerations: General principles to address the risk of inadvertent germline integration of gene therapy vectors (CHMP/ICH/469991/2006),
- ICH Considerations: General principles to address viral / vector shedding (CHMP/ICH/449035/09),
- Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors (CHMP/GTWP/587488/07),
- Guideline on Safety and efficacy follow-up risk management.

- Pour les MTI-PP de thérapies cellulaires et l'ingénierie cellulaire ou tissulaire :

- Human cell-based medicinal products (CHMP/410869/06),
- Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products (CHMP/CPWP/83508/09),
- Reflection paper on stem cell-based medicinal products (CAT/571134/09),
- Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (CHMP/BWP/271475/06),
- Reflection paper on *in-vitro* cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee (CAT/CPWP/568181/2009).

- Certaines guidelines pouvant être potentiellement destinées à tous les MTI-PP comme :

- Guideline on Safety and efficacy follow-up risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/149995/08),
- CHMP/CAT position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and advanced therapy medicinal products (CHMP/CAT/BWP/353632/2010),
- Development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products (CHMP/CPWP/708420/09).

La pharmacopée est aussi un élément à prendre en considération, comme par exemple, pour les thérapies géniques, le chapitre général 5.14 « Médicaments de transfert génétique à usage humain » de la Pharmacopée Européenne

- Pages de l'Ansm sur la pharmacopée
[http://www.Ansm.fr/Activites/Pharmacopee/Actualites/\(offset\)/0](http://www.Ansm.fr/Activites/Pharmacopee/Actualites/(offset)/0)
- Site de la pharmacopée européenne <http://www.edqm.eu/site/Homepage-628.html>

Aides au développement

Les MTI-PP, restent des MTI et sont éligibles à plusieurs dispositifs d'aides au développement et notamment ceux mis en place au niveau européen pour les MTI.

- Dispositif accompagnement innovation et avis scientifiques de l'Ansm
[http://www.Ansm.fr/Activites/Accompagnement-de-l-innovation/Evenements-Ansm/\(offset\)/6](http://www.Ansm.fr/Activites/Accompagnement-de-l-innovation/Evenements-Ansm/(offset)/6)
- Rencontres avec l'innovation task force de l'EMA à un stade précoce du développement
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000334.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800ba1d9&jsetEnabled=true
- Procédures de qualification des nouvelles technologies et méthodologies de l'EMA,
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000319.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb0
- Avis scientifiques européen
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9
- Si le développeur est une PME, une inscription auprès du SME office
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000059.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cc permet de bénéficier des aides européennes, notamment une assistance réglementaire, dédiée à ces structures et une procédure de certification des données non-cliniques et de qualité
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000300.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bd réalisée par le CAT.

Développement non clinique

Il est vivement conseillé de réaliser les études non cliniques de toxicologie conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoires. Si les études sont réalisés dans un laboratoire non BPL, cela doit être scientifiquement justifié et le demandeur devra documenter que les études ont été réalisées dans l'esprit des BPL.

- Pages de l'Ansm sur les bonnes pratiques de laboratoire
[http://www.Ansm.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Reglementation-des-bonnes-pratiques-de-laboratoire/\(offset\)/3](http://www.Ansm.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Reglementation-des-bonnes-pratiques-de-laboratoire/(offset)/3)

Essais cliniques

Les essais cliniques doivent être réalisés conformément à la réglementation française et plus particulièrement la loi N° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et ses textes d'applications. Le référentiel applicable étant celui des médicaments. L'ensemble de ces textes et de nombreux guides explicatifs, dont un avis aux promoteurs, sont disponibles sur le site de l'Ansm.

- Pages dédiées aux essais cliniques sur le site de l'Ansm :
[http://www.Ansm.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/\(offset\)/0](http://www.Ansm.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/(offset)/0)

- La procédure de « pré-soumission d'essai clinique » [http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Pre-soumission/\(offset\)/8](http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Pre-soumission/(offset)/8) mise en place par l'Ansm est ouverte au MTI-PP.

La particularité de ces produits fait que la procédure d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques sur ces produits est différente de celle des autres médicaments. Elle implique notamment des délais d'évaluations spécifiques (90 ou 180 jour pour la thérapie cellulaire, 120 jours pour la thérapie génique), et un refus implicite en cas d'absence de réponse de l'Ansm dans les délais réglementaires. Autre exemple de différence avec les médicaments classiques pour ces produits, l'autorisation de l'étude vaut autorisation du site d'investigation.

Lorsque les MTI-PP seront également des OGM, deux avis du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) sont requis : le premier, sollicité par le promoteur de l'essai, doit précéder la demande d'autorisation (avis de classement du produit de thérapie génique et mesure de confinement à mettre en œuvre pour sa manipulation) alors que le deuxième sera sollicité directement par l'Ansm lors de l'évaluation du dossier d'essai clinique (agrément des sites impliqués dans l'essai clinique et durée des mesures de confinement à laquelle le patient devra être soumis après inoculation du produit de thérapie génique).

- Haut Conseil des Biotechnologies <http://www.hautconseilbiotechnologies.fr/>

Il est souligné que si le promoteur positionne son produit comme un MTI-PP, seul des essais nationaux seront possibles. Un MTI-PP étant par définition un MTI destiné à un seul état membre dont l'exportation est impossible.

Remarque :

La publication récente de la **Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012** (Jardé) ne devrait pas modifier de façon importante le cadre actuel, ces recherches étant classifiées dans le cadre des produits à risques, les demandeurs sont cependant invités à suivre la publication des textes d'applications

- Loi Jardé http://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587

Il est enfin souligné qu'il est important de prendre en considération l'ensemble des éléments inclus dans la loi de bioéthique.

- Loi de bioéthique <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102&dateTexte=&categorieLien=id>
- Agence de Biomédecine <http://www.agence-biomedecine.fr/>

6 Cadre des préparations de tissus ou de cellules

L'ensemble du cadre européen applicable à ces produits est aujourd'hui en place

Définitions

Ces produits, identifiés à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique, sont toutes les préparations à finalité thérapeutique contenant des tissus ou des cellules qui répondent pas aux définitions des MTI. Nous sommes là dans le domaine d'application de directive tissus et cellules 2004/23/CE

Pour rester dans le cadre des préparations, comme expliqué en section définition, le produit final doit respecter deux conditions

- les modifications apportées aux cellules ou tissus ne doivent pas être substantielles, c'est-à-dire que les propriétés essentielles des cellules ou tissus n'ont pas été modifiées
- les cellules et tissus doivent être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur

Ce sont par exemple des cellules souches hématopoïétiques à visée de reconstitution hématologique.

En cas de doute sur le statut du produit, il est conseillé de solliciter l'avis de l'Ansm ou du CAT de l'EMA dans le cadre d'une procédure de qualification.

- Procédure de qualification de l'EMA
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bc

Les développeurs sont invités à re-analyser le statut du produit à chaque fois :

- Qu'une modification est apportée au procédé de fabrication
- Qu'une nouvelle utilisation du produit est envisagée (nouvelle indication)

En effet, la modification apportée au procédé de fabrication peut rendre « substantielle » les modifications apportées aux cellules ou tissus, de même une nouvelle indication peut reposer sur une fonction principale différente. Par exemple, les mêmes cellules souches hématopoïétiques peuvent être des « préparations » lorsqu'elles sont à visée de reconstitution hématologique, et un MTI dans une autre indication comme par exemple la régénération cardiaque

- Lire aussi site de la commission européenne sur les produits biologique n'entrant pas dans le cadre des médicaments
http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/tissues/index_en.htm

Mise sur le marché

Pour être mis sur le marché le produit devra obtenir préalablement une autorisation de procédés de préparation et de conservation et les indications thérapeutiques revendiquées devront être validées (article L.1243-5 du CSP).

Cette autorisation est délivrée par l'Ansm après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit.

Cette autorisation est purement nationale, il n'existe pas de procédure d'autorisation européenne. Elle est délivrée par l'Ansm après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit.

Les comptes rendus de la commission sont disponibles sur le site de l'agence. Certains d'entre eux sont particulièrement intéressants comme :

- **Référentiel d'évaluation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) d'origine médullaire autologues** : recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°35 du 31 mai 2011

- **Référentiel d'évaluation des préparations pour photochimiothérapie extracorporelle (PCE)** : recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°33 du 07 avril 2011
- **Référentiel d'évaluation des CSH de sang placentaire allogéniques intrafamiliales ayant subi une cryoconservation** : recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°33 du 07 avril 2011
- **Contenu du mini-dossier pour les cellules souches hématopoïétiques (CSH) de sang placentaire préparées en France** : recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n° 32 du 8 mars 2011
- **Référentiel d'évaluation des cellules mononucléées (CMN) issues du sang périphérique allogéniques** : recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n° 32 du 8 mars 2011
- **Référentiel d'évaluation des cellules CD34+ triées allogéniques issues du sang périphérique** : recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°27 du 14 septembre 2010
- **Référentiel d'évaluation des CSH allogéniques d'origine médullaire** : recommandations émises par la Commission publiées dans le compte rendu de la séance n°24 du 27 avril 2010

A lire :

- Comptes rendus de commission thérapie génique et cellulaire
<http://www.Ansm.fr/index.php/Ansm-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions-Therapie-genique-et-cellulaire#ptc>
- Décret n° 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/AFFICHTEXTE.DO;JSESSIONID=16BC80AC58F55CBF9347E718096559BD.TPDJO07V_3?CIDTEXTE=JORFTEXT000019494693&DATETEXTE=20110829
- Arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits
<HTTP://LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000024851787&FASTPOS=1&FASTREQID=133007319&CATEGORIELIEN=CID&OLDACTION=RECHTEXTE>
- Voir aussi site de l'Ansm section formulaires et démarches produits biologiques
<HTTP://WWW.ANSM.FR/ANSM-MEDIA/PUBLICATIONS/FORMULAIRES-ET-DEMARCHES-PRODUITS-BIOLOGIQUES>

Les conditions d'import et d'export sont définies dans le décret 2008-891 du 2 septembre 2008.

- Décret n° 2008-891 du 2 septembre 2008 relatif à l'importation et à l'exportation des produits du corps humain
<HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000019420616&FASTPOS=1&FASTREQID=1302557802&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE>

Fabrication

En application de la directive "tissus cellules" susmentionnée, les préparations doivent être fabriqués selon les bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire (article L. 1245-6) dans des établissements autorisés par l'Ansm (article L. 1243-2).

Le développeur est alerté sur le fait que ces établissements ne sont pas des établissements pharmaceutiques, ils ne suivent pas les bonnes pratiques de fabrication des médicaments et, de ce fait, un certificat BPF ne peut être délivré par l'Ansm.

- Bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire
[HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000023086655&FASTPOS=1&FASTREQID=1215529789&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023086655&FASTPOS=1&FASTREQID=1215529789&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE)
 Annexe (page 91-140) [HTTP://WWW.SANTE.GOUV.FR/FICHIERS/BO/2010/10-11/STE_20100011_0001_P000.PDF](http://www.sante.gouv.fr/fichiers/BO/2010/10-11/STE_20100011_0001_P000.PDF)
- Décret n° 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/AFFICHTEXTE.DO;JSESSIONID=16BC80AC58F55CBF9347E718096559BD.TPDJO07V_3?CIDTEXTE=JORFTEXT000019494693&DATETEXTE=20110829](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=16BC80AC58F55CBF9347E718096559BD.TPDJO07V_3?cidTexte=JORFTEXT000019494693&DATETEXTE=20110829)
- Arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits
[HTTP://LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000024851787&FASTPOS=1&FASTREQID=133007319&CATEGORIELIEN=CID&OLDACTION=RECHTEXTE](http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024851787&FASTPOS=1&FASTREQID=133007319&CATEGORIELIEN=CID&OLDACTION=RECHTEXTE)
- La liste des établissements autorisés est publiée sur le site de l'Ansm
[HTTP://WWW.ANSM.FR/ANSM-MEDIA/PUBLICATIONS/LISTES-ET-REPERTOIRES-AUTRES-PRODUITS-DE-SANTE#FOLDER_33773](http://www.ansm.fr/ANSM-MEDIA/PUBLICATIONS/LISTES-ET-REPERTOIRES-AUTRES-PRODUITS-DE-SANTE#FOLDER_33773)
- Voir aussi site de l'Ansm section formulaires et démarches produits biologiques
[HTTP://WWW.ANSM.FR/ANSM-MEDIA/PUBLICATIONS/FORMULAIRES-ET-DEMARCHES-PRODUITS-BIOLOGIQUES](http://www.ansm.fr/ANSM-MEDIA/PUBLICATIONS/FORMULAIRES-ET-DEMARCHES-PRODUITS-BIOLOGIQUES)

Développement

Le développement réalisé devra donc en tout point répondre aux exigences décrites dans les directives européennes 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE et, du fait de l'autorisation nationale aux spécificités françaises décrites dans le code de la santé publique, notamment, démontrer l'efficacité du produit.

- **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/site/fr/oj/2006/l_294/l_29420061025fr00320050.pdf

Les préparations cellulaires ou tissulaires n'étant pas des médicaments ceux-ci n'ont pas à suivre le règlement pédiatrique 1901/2006/CE.

En l'absence de guideline sur le développement à réaliser, le développeur peut s'inspirer en tant que de besoin des guidelines scientifiques de l'EMA sur les MTI de thérapie cellulaire.

- Guideline EMA sur les thérapies cellulaires http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000405.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958a

Essais cliniques

Les préparations n'étant pas des médicaments ils ne suivent pas la directive 2001/20/CE concernant la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Au niveau national, les préparations sont cependant incluses dans le cadre de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et son décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006. ,

Les essais cliniques sur les préparations suivent cependant des arrêtés spécifiques tous disponibles sur le site de l'Ansm dans la section essais cliniques produits biologique. Un avis à l'agence de biomédecine est demandé durant le processus d'évaluation. Un avis aux promoteurs spécifique à ces produits est d'autre part disponible.

- Pages dédiés aux essais cliniques de l'Ansm [http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Reglementation-francaise/\(offset\)/3](http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Reglementation-francaise/(offset)/3)
- Avis aux promoteurs produits biologique non médicament [http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Avis-aux-promoteurs-et-autres-procedures/\(offset\)/4](http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Avis-aux-promoteurs-et-autres-procedures/(offset)/4)

Dans la pratique, les modalités d'autorisation des essais cliniques sur les préparations sont proches des procédures applicables aux MTI et MTI-PP et selon les mêmes délais (90 ou 180 jours) mais il existe cependant des différences majeures. Ainsi contrairement aux MTI et MTI-PP :

- L'autorisation d'essai clinique pour une préparation vaut autorisation du lieu de prélèvement, de conservation, de préparation et d'administration et de l'importation et exportation (article L.1245-4 du code de la santé publique).
- L'autorisation d'essai clinique pour une préparation vaut autorisation du site de fabrication du produit pour l'essai, de ce fait le site de fabrication n'a pas obligation d'être autorisé avant la demande d'autorisation d'essai clinique alors que cela est un pré-requis pour les MTI et les MTI-PP.

La procédure de « pré-soumission d'essai clinique » [http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Pre-soumission/\(offset\)/8](http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Pre-soumission/(offset)/8) mise en place par l'Ansm est toutefois aussi ouverte aux préparations.

Remarque : La publication récente de la **Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012** (Jardé) ne devrait pas modifier de façon importante le cadre actuel, ces recherches étant classifiées dans le cadre des produits à risques, les demandeurs sont cependant invités à suivre la publication des textes d'applications

Loi Jardé

http://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587

Vigilance

Les préparations n'étant pas des médicaments, ils n'entrent pas dans le cadre de la pharmacovigilance mais de la biovigilance, sauf dans le cas des essais cliniques de préparation cellulaire où ils suivent la même réglementation que pour les médicaments de thérapie cellulaire.

- Pages de l'Ansm sur la biovigilance [http://www.Ansm.fr/index.php/Activites/Biovigilance/Biovigilance/\(offset\)/0](http://www.Ansm.fr/index.php/Activites/Biovigilance/Biovigilance/(offset)/0)

7 Liens vers sites internet d'intérêts

Sites incontournables dans le domaine des produits de santé

GHTF: The Global Harmonization Task Force
<http://www.ghtf.org/>

ICH: The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
<http://www.ich.org/home.html>

OMS: Organisation Mondiale de la Santé
<http://www.who.int/fr>

NIH: National Institute of Health
<http://nih.gov/>

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques
http://www.oecd.org/home/0,3675,fr_2649_201185_1_1_1_1_1_1,00.html

NICE : National Institute for Health and clinical excellence
<http://www.nice.org.uk/>

Commission Européenne
http://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/index_en.htm

HMA : Head of Medicines Agencies
<http://www.hma.eu/>

HAS : Haute autorité de santé
<http://www.has-sante.fr>

ANSM
<http://www.Ansm.fr/>

EMA : European medicines agency
<http://www.ema.europa.eu>

ABM : Agence de la Biomédecine
<http://www.agence-biomedecine.fr/>

EDQM: European Directorate for the quality of medicines and healthcare
<http://www.edqm.eu>

FDA : Food and drug administration
<http://www.fda.gov/>

Textes sur le médicament thérapies innovantes

Au niveau Européen

L'ensemble de la législation Européenne sur les médicaments est disponible sur EUDRALEX
<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/>

Vous pouvez aussi consulter le site Europa ou une courte synthèse de la législation européenne est disponible
http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l21212_fr.htm

Au Niveau National

- **Code de la santé publique**

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110228>

Textes sur les essais cliniques

L'ensemble des textes européens et nationaux sont sur le site de l'Ansm en section ACTIVITES >> Gérer les essais cliniques. ([http://www.Ansm.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/\(offset\)/0](http://www.Ansm.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/(offset)/0))

Dans cette section sont mis à disposition d nombreux documents d'aides (avis aux promoteurs, fiches pratiques...)

Vous pouvez aussi consulter le site du Clinical Trials Facilitation Group (CTFG)

<http://www.hma.eu/78.html>

Sans oublier le volume 10 d' Eudralex

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

et le site ICH

<http://www.ich.org/home.html>

Site de l'EMA, pages d'intérêt sur les MTI

- **Innovation task force**

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000334.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800ba1d9

- ***Small and medium-sized enterprise office***

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000059.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cc

- **Procédure avis scientifiques**

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9

- **Guidelines scientifiques**

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb

Workshops de l'EMA en lien avec les MTI

- 1st EMA Workshop on Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2009/11/event_detail_000008.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3
- EMA's workshop on stem cell-based therapies
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2010/02/event_detail_000186.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Documents et procédures directement en lien avec les MTI

Pages sur les MTI

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000294.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0

Pages du Committee for Advanced Therapies (CAT)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4

Documents et procédures directement en lien avec la réglementation pédiatrique

Pages sur le règlement pédiatrique

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000023.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cd

Pages du Paediatric Committee (PDCO)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000265.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9d

Documents et procédures directement en lien avec la réglementation sur les Médicaments orphelins

Pages sur le règlement médicaments orphelins

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce

Pages du Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30

Appels à projets, dispositifs d'aides à l'innovation

Quelques exemples

- **Ministère de la recherche : section Innovation, recherche et développement économique**
<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid20006/innovation-recherche-et-developpement-economique.html>
- **Grand emprunt et au programme investissements d'avenir**
<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid23961/investissements-d-avenir.html>
- **Innovative Medicines Initiative** http://www.imi.europa.eu/index_en.html
- **Agence Nationale de la Recherche : section appels à projets**
<http://www.agence-nationale-recherche.fr/AAPProjetsOuverts>

Structures d'intérêts

- **Pôles de compétitivités**
<http://competitivite.gouv.fr/>
- **Réseau français des Centres de Ressources Biologiques**
<http://crbfrance.fr/>
- **Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé (CENGEPS)**
<http://www.cengeps.fr/>
- **INSERM section forces de recherche**
<http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/forces-de-la-recherche>
- **Incubateurs**
<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid5739/les-incubateurs-d-entreprises-innovantes-lies-a-la-recherche-publique.html>
- **France Biotech**
<http://www.france-biotech.org/>

Oseo

<http://www.oseo.fr/>

UbiFrance

<http://www.ubifrance.fr/default.html>

Aviesan

<http://www.aviesan.fr/fr/aviesan/accueil/menu-header/instituts-thematiques-multi-organismes/sante-publique>

Leem (voir l'Etude thérapie cellulaire - Edition 2010)

<http://www.leem.org/etude-therapie-cellulaire-edition-2010>

Associations scientifiques / Forum

- **Société Française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)**
<http://www.sfgm-tc.com/>
- **Société Francophone de Thérapie Cellulaire et Génique (SFTCG)**
<http://www.sftcg.fr/presentation/>

Société Française de Bioingénierie Cellulaire et Tissulaire, (SFBCT)

<http://sfbct.free.fr/pages/ca.php>

- **European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT)**
<http://www.esgct.eu/>

Site de la FDA (<http://www.fda.gov/>)

Pages d'intérêts sur le site de la FDA

- **Small Business Assistance**
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/default.htm>
- **Guidance, Compliance, & Regulatory Information**
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm>
- **Médicaments**
<http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>

8 Annexes

A titre indicatif, principales différences réglementaires entre MTI, MTI-PP et préparation

	MTI	MTI-PP	Préparation
	Médicaments de « thérapie génique », Médicaments de « thérapie cellulaire somatique Médicaments «issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » Médicaments « combinés de thérapie innovante»	MTI préparé de façon ponctuelle à l'attention d'un malade déterminé et uniquement dans un Etat membre	Tissus / Cellules à effet thérapeutique qui ne sont pas des MTI
Directives Tissus / Cellules 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE	Oui pour les aspects relatifs aux dons à l'obtention et aux contrôles des cellules et tissus.	Oui pour les aspects relatifs aux dons à l'obtention et aux contrôles des cellules et tissus.	Oui
Mise sur le marché	Européenne Procédure centralisée obligatoire EMA-CAT 2001/83/CE modifiée	Nationale Décret en attente	Nationale Décret 2008-968 du 16 décembre 2008 Arrêté du 27 octobre 2011
Importation / exportation	Oui	Non	Oui
Règlement pédiatrique	Oui	Non	Non
Respect des BPL	Oui	conseillé	Non mais recommandé
Bonnes pratiques de fabrication	BPF médicaments (L. 5121-5 alinéa 1 ^{er})	BPF médicaments pour les établissements pharmaceutiques (L. 5121-5 alinéa 1 ^{er}) ou BPF spécifique MTI pour les établissements autorisés non établissement pharmaceutique (L. 5121-5 alinéa 3)	Bonnes pratiques tissus cellules (L. 1245-6)
Etablissement de fabrication	Etablissement pharmaceutique (L. 5124-9-1 ou L. 5124-1)	Etablissement pharmaceutique (L. 5124-9-1 ou L. 5124-1) ou Etablissement autorisé par l'Ansm pour fabrication de MTI-PP (L. 4211-9-1)	Unités de Thérapie Cellulaire autorisées par l'Ansm (Article L.1243-2)
Essais cliniques nécessaires pour la mise sur le marché (documentation sécurité et efficacité)	Oui	Voir état par état Oui en France	Voir état par état Oui en France
Directive 2001/20/CE essais clinique	Oui	Oui	Non
Loi du N° 2004-806 du 9 août 2004 recherche biomédicale Attention : Loi Jardé en attente de ses textes d'applications	Oui Arrêtés médicaments	Oui Arrêtés médicaments	Oui Arrêtés spécifiques
Vigilance	Pharmacovigilance	Pharmacovigilance	Biovigilance

Annexe Médicament thérapie innovante (MTI): Grandes lignes						
Définition MTI	Site de fabrication	Bonnes pratiques	Personne Responsable	Essais Cliniques	Autorisation mise sur le marché	Vigilance
<p>Règlement (CE) 1394/2007 Directive 2001/83/CE</p>	<p>L. 5124-9-1 Etablissement pharmaceutique</p> <ul style="list-style-type: none"> d'établissements publics (sauf dans des établissements de santé), d'organismes à but non lucratif (ex: Associations, fondations, GIP etc....). <p>Décret en conseil d'état à venir</p> <p>L. 5124-1 Etablissement pharmaceutique privé</p> <p>Voir Site Ansm section http://www.Ansm.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Autorisation-d-ouverture-et-de-modification-technique-ou-administrative/offset/0</p> <p>Voir Arrêté du 21 janvier 2011 relatif à l'octroi et à la modification des autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023491451&dateTexte=&categorieLien=id</p>	<p>Directive 2003/94/EC, L. 5121-5 alinéa 1^{er}</p> <p>BPF Médicament</p> <p>-Voir EuraLex volume 4 http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm</p> <p>-Voir Site Ansm section http://www.Ansm.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/offset/0</p> <p>Et</p> <p>Décision du 13 janvier 2011 (JO 06/03/2011) et BO n° 2011/08 bis http://www.sante.gouv.fr/MG/pdf/sts_20110008_001_p000.pdf</p>	<p>L. 5124-2 Pharmacien responsable</p>	<p>Directive 2001/20/EC Voir EudraLex vol 10 http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm</p> <p>Loi du N° 2004-806 du 9 août 2004</p> <ul style="list-style-type: none"> Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 Arrêtés applicables aux médicaments <p>Voir textes et avis aux promoteurs sur site de l'Ansm : http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Essais-cliniques-portant-sur-les-medicaments-et-produits-biologiques/offset/0</p> <p>Quelques spécificités :</p> <ul style="list-style-type: none"> - AEC expresse - Délais spécifique en fonction du type de MTI - AEC vaut autorisation du lieu de recherche (L.1125-1) - Avis HBC si OGM ou MTI TG <p>Attention : Si applicable, le prélèvement de tissus ou cellules doit être réalisé dans un site préalablement autorisé</p>	<p>Règlement (CE) n° 1394/2007/CE Procédure centralisée (EMA) obligatoire</p> <p>Voir EuraLex Vol 2 http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm</p> <p>Voir site de l'EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&menu=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058001ff89</p>	<p>Médicament Pharmacovigilance</p> <p>Voir EuraLex Vol 9 http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm</p>

Annexe Médicament thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP) : Grandes lignes						
Définition	Site de fabrication	Bonnes pratiques	Personne responsable	Essais cliniques	Autorisation mise sur le marché	Vigilance
<p>Règlement (CE) n° 1394/2007/CE Directive 2001/83/CE</p> <p>LOI n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques</p> <p>http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?sessionId=F47D1AA75FA707680B790C6E13418C0E.tpdj_o07v_3?cidTexte=JORFTEXT000023751262&dateTexte=&idAction=rechJO&categorieLien=id</p>	<p>L. 4211-9-1</p> <p>Etablissement hors monopole pharmaceutique autorisé par l'Ansm avec avis de l'Agence de la Biomédecine</p> <p>Décret en conseil d'état à venir</p> <p>(Ou Etablissement MTI dans le respect des BPF médicament)</p>	<p>L. 5121-5 alinéa 3</p> <p>BP spécifiques</p> <p>En attente de publication</p>	<p>L. 4211-10</p> <p>Pharmacien, médecin ou une personne disposant d'une formation scientifique adaptée</p> <p>Ou L. 5124-2 / L. 5124-9-1</p> <p>Pharmacien responsable si établissement pharmaceutique</p>	<p>Directive 2001/20/EC</p> <p>Voir EudraLex vol 10</p> <p>http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm</p> <p>Loi du N° 2004-806 du 9 août 2004</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 • Arrêtés applicables aux médicaments <p>Voir textes et avis aux promoteurs sur site de l'Ansm :</p> <p>http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Essais-cliniques-portant-sur-les-medicaments-et-produits-biologiques/(offset)/0</p> <p>Quelques spécificités :</p> <ul style="list-style-type: none"> - AEC expresse - Délais spécifique en fonction du type de MTI - AEC vaut autorisation du lieu de recherche (L.1125-1) - Avis HBC si OGM ou MTI TG <p>Attention : Si applicable, le prélèvement de tissus ou cellules doit être réalisé dans un site préalablement autorisé</p>	<p>L. 5121-1 17°</p> <p>Autorisation Nationale ANSM</p> <p>Information Agence de la Biomédecine</p> <p>Décret en conseil d'état à venir</p>	<p>Médicament, Pharmacovigilance</p> <p>Avec spécificités</p>

Annexe : Préparation de thérapie cellulaire : Grandes lignes						
Définition PTC	Site de fabrication	Bonnes pratiques	Personne Responsable	Essais Cliniques	Autorisation routine	Vigilance
L. 1243-1	L. 1243-2 Etablissement non pharmaceutique autorisé par l'Ansm, Décret 2008-968 du 16 décembre 2008 et Arrêté du 14 mai 2010	L. 1245-6 Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire	L. 1243-2-1	<ul style="list-style-type: none"> • Loi du N° 2004-806 du 9 août 2004 • Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 • Arrêtés spécifiques applicables préparations de thérapie cellulaire <p>Spécificités AEC expresse L. 1125-1 Autorisation EC vaut autorisation du lieu de recherche L. 1245-4 AEC vaut autorisation du lieu de préparation, de conservation, de prélèvement, d'administration, d'importation et d'exportation</p> <p>Textes et avis aux promoteurs sur site de l'Ansm : http://www.Ansm.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Essais-cliniques-portant-sur-les-medicaments-et-produits-biologiques/(offset)/0</p>	L. 1243-5 Autorisation ANSM après avis Agence de la Biomédecine Décret 2008-968 du 16 décembre 2008 et Arrêté du 14 mai 2010 Pour les CSH de sang placentaire voir compte rendu de la commission de thérapie cellulaire et génique du 7 décembre 2010. http://www.Ansm.fr/content/download/31705/416972/version/1/file/commision+therapieGenique-compte-rendu071210.pdf	L. 1211-7 Biovigilance Voir site Ansm : http://www.Ansm.fr/Activites/Biovigilance/Biovigilance/(offset)/0

Textes communautaires	
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	Publié au JOUE L 102 du 7 avril 2004 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	Publié au JOUE L 38 du 9 février 2006 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	Publié au JOUE L 294 du 25 octobre 2006 http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2006/l_294/l_29420061025fr00320050.pdf

Textes nationaux	
Ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?SESSIONID=16BC80AC58F55CBF9347E718096559BD.TPDJO07V_3?CIDTEXTE=JORFTEXT000000646989&CATEGORIELIEN=ID
Décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000023281391&DATETEXTE=&OLDACTION=RECHJO&CATEGORIELIEN=ID
Arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000023294975&FASTPOS=2&FASTREQID=408901610&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE
Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000023294967&FASTPOS=1&FASTREQID=1893838461&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE
Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux protocoles prévus à l'article R. 1211-21 du code de la santé publique pour la mise en œuvre de la dérogation permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B et du virus de l'hépatite C	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000023295004&FASTPOS=3&FASTREQID=654544935&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE
Arrêté du 19 septembre 2011 pris en application des articles R. 1211-14 et R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000024614015&FASTPOS=2&FASTREQID=752038188&CATEGORIELIEN=CID&OLDACTION=RECHTEXTE
Arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000022324353&FASTPOS=1&FASTREQID=84662707&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE
Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000023086655&FASTPOS=1&FASTREQID=1215529789&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE ANNEXE HTTP://WWW.SANTE.GOUV.FR/FICHIERS/BO/2010/10-11/STE_20100011_0001_P000.PDF PAGE 91-140
Décret n° 2003-1206 du 12 décembre 2003 portant organisation de la biovigilance et modifiant le code de la santé publique (partie Réglementaire)	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000000612469&FASTPOS=1&FASTREQID=1776581523&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE
Décret n° 2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la biovigilance et à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000000645478&FASTPOS=1&FASTREQID=2003709620&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE
Décret n° 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/AFFICHTEXTE.DO?SESSIONID=16BC80AC58F55CBF9347E718096559BD.TPDJO07V_3?CIDTEXTE=JORFTEXT000019494693&DATETEXTE=20110829
Décret n° 2008-891 du 2 septembre 2008 relatif à l'importation et à l'exportation des produits du corps humain	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000019420616&FASTPOS=1&FASTREQID=1302557802&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE
Arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000024851787&FASTPOS=1&FASTREQID=133007319&CATEGORIELIEN=CID&OLDACTION=RECHTEXTE
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/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000019708711&FASTPOS=6&FASTREQID=1734961246&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE
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/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000019752134&FASTPOS=2&FASTREQID=107316859&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE
Décision du 21 janvier 2011 fixant le modèle type de rapport de synthèse annuel des effets indésirables et des incidents prévu à l'article R. 1211-45 du code de la santé publique	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000023661592&FASTPOS=1&FASTREQID=1416339275&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE
Décision du 16 novembre 2010 fixant le modèle de déclaration des incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux éléments et produits d'origine humaine mentionnés à l'article L. 1211-1 utilisés à des fins thérapeutiques ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes en contact avec ces éléments et produits	HTTP://WWW.LEGIFRANCE.GOUV.FR/AFFICHTEXTE.DO?CIDTEXTE=JORFTEXT000023153122&FASTPOS=1&FASTREQID=553759004&CATEGORIELIEN=ID&OLDACTION=RECHTEXTE

Annexe : Textes sur les OGM (organismes génétiquement modifiés) Applicable à tous les produits de santé potentiellement concernés et notamment aux médicaments de thérapie génique	
Textes européens	Textes nationaux
<p>Directive 2001/18/CE modifiant la directive 90/220/CEE relative à la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:106:0001:0038:FR:PDF</p>	<p>Loi n° 2008-595 du 25 juin 2008 Décret n°2007-358 du 19 mars 2007 publié au JORF du 20 mars 2007 Décret n°2007-359 du 19 mars 2007 publié au JORF du 20 mars 2007 Loi n°2008-595 du 25/06/08 (JORF 26/06/08) Décret n°2008-1273 du 05 décembre 2008 relatif au Haut Conseil des biotechnologies publié au JORF du 07/12/2008. Décret du 30/04/2009 portant nomination du président du Haut conseil des biotechnologies publié au JORF du 03/05/2009 Site du Haut Conseil des biotechnologies http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/</p>