

DIRECTIVES

DIRECTIVE 2009/120/CE DE LA COMMISSION

du 14 septembre 2009

modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁽¹⁾, et notamment son article 120,

considérant ce qui suit:

- (1) Les médicaments à usage humain ne peuvent être mis sur le marché que si une autorisation en ce sens a été émise par une autorité compétente sur la base d'un dossier de demande contenant les résultats d'essais et d'expériences réalisés sur les produits concernés.
- (2) L'annexe I de la directive 2001/83/CE expose les exigences scientifiques et techniques détaillées concernant les essais à réaliser pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain. Il convient d'adapter régulièrement ces exigences scientifiques et techniques détaillées afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques.
- (3) Compte tenu des progrès scientifiques et techniques réalisés dans le domaine des thérapies innovantes, telles qu'elles sont visées dans le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 ⁽²⁾, il y a lieu d'adapter l'annexe I. Il convient de mettre à jour les définitions et les exigences scientifiques et techniques détaillées relatives aux médicaments de thérapie génique et aux médicaments de thérapie cellulaire somatique. En outre, il convient d'établir des exigences scientifiques et techniques détaillées pour les produits issus de l'ingénierie tissulaire, de même que pour les médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs et des médicaments combinés de thérapie innovante.

- (4) Les mesures prévues dans la présente directive sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

La partie IV de l'annexe I à la directive 2001/83/CE est remplacée par le texte figurant dans l'annexe de la présente directive.

Article 2

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive, au plus tard le 5 avril 2010. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions ainsi qu'un tableau de correspondance entre ces dispositions et la présente directive.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine couvert par la présente directive.

*Article 3*La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.*Article 4*

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 14 septembre 2009.

Par la Commission
Günter VERHEUGEN
Vice-président

⁽¹⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ JO L 324 du 10.12.2007, p. 121.

ANNEXE

«PARTIE IV

MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

1. INTRODUCTION

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché relatives aux médicaments de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point a), du règlement (CE) n° 1394/2007, doivent respecter les exigences de format (modules 1, 2, 3, 4 et 5), visées dans la partie I de la présente annexe.

Il convient d'appliquer les exigences techniques relatives aux modules 3, 4 et 5 concernant les médicaments biologiques, telles qu'elles sont exposées dans la partie I de la présente annexe. Les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie innovante visés aux chapitres 3, 4 et 5 de la présente partie montrent comment les exigences de la partie I s'appliquent aux médicaments de thérapie innovante. En outre, le cas échéant et en tenant compte des spécificités des médicaments de thérapie innovante, d'autres exigences ont été définies.

En raison de la nature spécifique des médicaments de thérapie innovante, une approche fondée sur les risques peut être appliquée afin de déterminer la nature des données cliniques, non cliniques et la qualité à inclure dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément aux lignes directrices scientifiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, visées au point 4 de la section "Introduction et principes généraux".

L'analyse de risque peut porter sur l'ensemble du développement. Au nombre des facteurs de risque qui peuvent être étudiés figurent: l'origine des cellules (autologues, allogéniques, xénogéniques), la capacité à proliférer et/ou à se différencier et à induire une réponse immunitaire, le niveau de manipulation cellulaire, la combinaison de cellules avec des molécules bioactives ou des matériaux de structure, la nature des médicaments de thérapie génique, la capacité de réplication des virus ou des micro-organismes utilisés in vivo, la capacité d'intégration des séquences d'acide nucléique ou des gènes dans le génome, la fonctionnalité à long terme, le risque d'oncogénicité et le mode d'administration ou d'utilisation.

Les données cliniques et non cliniques pertinentes ainsi que l'expérience acquise avec d'autres médicaments de thérapie innovante de même type peuvent également être examinées dans le cadre de l'analyse de risque.

Tout écart par rapport aux exigences de la présente annexe doit être justifié sur le plan scientifique dans le module 2 de la demande. L'analyse de risque décrite ci-dessus sera également jointe et décrite dans le module 2, le cas échéant. Dans ce cas, la méthodologie suivie, la nature des risques identifiés et leurs répercussions sur le programme de développement et d'évaluation au regard de l'approche fondée sur l'analyse de risque doivent être précisées. Tout écart par rapport aux exigences de la présente annexe résultant de l'analyse de risque doit être décrit.

2. DÉFINITIONS

Aux fins de la présente annexe, outre les définitions figurant au règlement (CE) n° 1394/2007 du Conseil, les définitions énoncées aux points 2.1. et 2.2 s'appliquent.

2.1. **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;
- b) son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence.

Les vaccins contre les maladies infectieuses ne sont pas compris dans les médicaments de thérapie génique.

2.2. **Médicament 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 structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur;

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

Pour les besoins du point a), les manipulations visées à l'annexe I du règlement CE n° 1394/2007, en particulier, ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles.

3. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 3

3.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

Il convient de fournir la description du système que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché entend établir et maintenir afin d'assurer la traçabilité de chaque produit, depuis ses matières de départ et matières premières, y compris toutes les substances en contact avec les tissus ou cellules qu'il peut contenir, depuis leur origine jusqu'à l'hôpital, l'institution ou le cabinet de médical où le médicament est utilisé, en passant par les étapes de fabrication, de conditionnement, de stockage, de transport et de distribution.

Le système de traçabilité doit être complémentaire et compatible avec les exigences établies dans la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil (*), en ce qui concerne les tissus et cellules humains autres que les cellules sanguines, et dans la directive 2002/98/CE, en ce qui concerne les cellules sanguines humaines.

3.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

3.2.1. Introduction: produit fini, substance active et matières de départ

3.2.1.1. Médicament de thérapie génique contenant une ou plusieurs séquences d'acide nucléique recombinant ou un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés

Le médicament (produit fini) se compose d'une ou plusieurs séquences d'acide nucléique ou d'un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés, formulés dans leur conditionnement primaire pour l'usage médical prévu. Le médicament (produit fini) peut être combiné à un dispositif médical ou un dispositif médical implantable actif.

La substance active se compose d'une ou plusieurs séquences d'acide nucléique ou d'un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés.

3.2.1.2. Médicaments de thérapie génique contenant des cellules génétiquement modifiées

Le médicament (produit fini) se compose de cellules génétiquement modifiées, formulées dans leur emballage final immédiat pour l'usage médical prévu. Le médicament (produit fini) peut être combiné à un dispositif médical ou un dispositif médical implantable actif.

La substance active se compose de cellules génétiquement modifiées par l'un des produits visés au point 3.2.1.1 ci-dessus.

3.2.1.3. Dans le cas des produits se composant de vecteurs viraux, les matières de départ sont les composants à partir desquels le vecteur viral est obtenu, c'est-à-dire le lot de semence primaire du vecteur viral ou les plasmides utilisés pour transfecter les cellules d'emballage et la banque cellulaire primaire de la lignée cellulaire d'emballage.

3.2.1.4. Dans le cas des produits se composant de plasmides, de vecteurs non viraux et d'un ou de plusieurs micro-organismes génétiquement modifiés autres que des virus ou des vecteurs viraux, les matières de départ sont les composants utilisés pour générer la cellule productrice, c'est-à-dire le plasmide, la bactérie hôte et la banque primaire de cellules microbiennes génétiquement modifiées.

3.2.1.5. Dans le cas de cellules génétiquement modifiées, les matières de départ sont les composants utilisés pour obtenir les cellules génétiquement modifiées, c'est-à-dire les matières de départ utilisées pour produire le vecteur, le vecteur et les cellules humaines ou animales. Les principes des bonnes pratiques en matière de fabrication s'appliquent à partir du système de banque utilisé pour produire le vecteur.

3.2.2. Exigences spécifiques

Outre les exigences visées aux points 3.2.1 et 3.2.2 de la partie I de la présente annexe, les exigences suivantes s'appliquent:

a) des informations doivent être fournies sur l'ensemble des matières de départ utilisées pour fabriquer la substance active, y compris les produits nécessaires pour la modification génétique de cellules humaines ou animales et, le cas échéant, la culture et la conservation ultérieures des cellules génétiquement modifiées, en tenant compte de l'absence éventuelle d'étapes de purification;

- b) en ce qui concerne les produits contenant un micro-organisme ou un virus, des données doivent être fournies sur la modification génétique, l'analyse de la séquence, l'atténuation de la virulence, le tropisme pour des tissus et des types cellulaires spécifiques, la dépendance du micro-organisme ou du virus vis-à-vis du cycle cellulaire, la pathogénicité et les caractéristiques de la souche parentale;
- c) les impuretés liées au procédé et au produit doivent être décrites dans les chapitres pertinents du dossier, et en particulier les virus contaminants compétents pour la réplication si le vecteur est conçu pour ne pas y être apte;
- d) dans le cas des plasmides, les différentes formes de plasmides doivent être quantifiées pendant toute la durée de vie du produit;
- e) en ce qui concerne les cellules génétiquement modifiées, les caractéristiques des cellules avant et après la modification génétique, de même qu'avant et après toute procédure ultérieure de congélation/stockage, doivent être contrôlées.

Pour ce qui est des cellules génétiquement modifiées, outre les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie génique, les exigences de qualité concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire (voir le point 3.3) doivent s'appliquer.

3.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire

3.3.1. Introduction: produit fini, substance active et matières de départ

Le médicament (produit fini) se compose de la substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'usage médical prévu et dans sa combinaison finale pour les médicaments de thérapie innovante combinée.

La substance active se compose de cellules et/ou tissus ayant fait l'objet d'opérations d'ingénierie.

Les substances additionnelles (par exemple, supports, matrices, dispositifs, biomatériaux, biomolécules et/ou autres composants) qui sont combinées à des cellules manipulées dont elles font partie intégrante doivent être considérées comme des matières de départ, même si elles ne sont pas d'origine biologique.

Les matières utilisées durant la fabrication de la substance active (milieux de culture, facteurs de croissance) et qui ne sont pas destinées à faire partie de la substance active sont considérées comme des matières premières.

3.3.2. Exigences spécifiques

Outre les exigences visées au point 3.2.1 et 3.2.2 de la partie I de la présente annexe, les exigences suivantes s'appliquent:

3.3.2.1. Matières de départ

- a) Des données résumées doivent être fournies sur le don, l'obtention et le contrôle des cellules et tissus humains utilisés comme matières de départ, conformément aux dispositions de la directive 2004/23/CE. Si des cellules ou des tissus malades (tissus cancéreux, par exemple) sont utilisés comme matières de départ, leur utilisation doit être justifiée.
- b) Si des populations de cellules allogéniques sont regroupées, les stratégies de mélange et les mesures destinées à assurer leur traçabilité doivent être décrites.
- c) La variabilité potentielle introduite par des cellules et tissus humains ou animaux doit être prise en compte lors de la validation du procédé de fabrication, de la caractérisation de la substance active et du produit fini, du développement de contrôles ainsi que lors de la définition des spécifications et de la stabilité.
- d) Dans le cas de produits xénogéniques à base de cellules, des données sur la provenance des animaux (notamment leur origine géographique, l'élevage, l'âge), les critères d'acceptation spécifiques, les mesures permettant de prévenir et de suivre les infections chez les animaux sources/donneurs, la détection d'agents infectieux chez les animaux, y compris les virus et micro-organismes transmis verticalement, et des éléments sur la qualité des installations animales doivent être fournis.
- e) Dans le cas des produits à base de cellules d'animaux génétiquement modifiés, les caractéristiques spécifiques des cellules liées à la modification génétique doivent être décrites. Une description détaillée de la méthode de création et de la caractérisation de l'animal transgénique doit être fournie.
- f) En ce qui concerne la modification génétique des cellules, les exigences techniques visées au point 3.2 s'appliquent.

g) Les systèmes d'essais de toutes substances additionnelles (supports, matrices, dispositifs, biomatériaux, biomolécules ou autres composants) qui sont associées à des cellules modifiées dont elles font partie intégrante doivent être décrits et justifiés.

h) En ce qui concerne les supports, les matrices et les dispositifs qui relèvent de la définition du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif, les données requises en vertu du point 3.4 pour l'évaluation du médicament combiné de thérapie innovante doivent être fournies.

3.3.2.2. Procédé de fabrication

a) Le procédé de fabrication doit être validé afin d'assurer la reproductibilité des lots et du procédé, l'intégrité fonctionnelle des cellules tout au long de la fabrication et du transport jusqu'au moment de l'application ou de l'administration et un état de différenciation approprié.

b) Si les cellules sont cultivées directement sur ou dans une matrice, un support ou un dispositif, des données doivent être fournies sur la validation du procédé de culture des cellules en ce qui concerne la croissance des cellules, la fonction et l'intégrité de la combinaison.

3.3.2.3. Caractérisation et stratégie de contrôle

a) Des données pertinentes doivent être fournies sur les caractéristiques de la population ou du mélange de cellules en termes d'identité, de pureté (agents microbiens adventices et contaminants cellulaires, par exemple), viabilité, activité, caryologie, tumorigénicité et adéquation par rapport à l'usage médical prévu. La stabilité génétique des cellules doit être démontrée.

b) Des informations qualitatives et quantitatives, si possible, doivent être fournies sur les impuretés liées au produit et au procédé, de même que sur toute substance susceptible d'introduire des produits de dégradation durant la production. Le niveau d'identification et de quantification des impuretés doit être justifié.

c) Si certains tests de libération ne peuvent pas être effectués sur la substance active ou le produit fini, mais uniquement sur des produits intermédiaires clés et/ou dans le cadre des contrôles réalisés au cours du procédé, il y a lieu de le justifier.

d) Lorsque des molécules biologiquement actives (telles que des facteurs de croissance, des cytokines) sont présentes en tant que composants du produit à base de cellules, leur impact et leur interaction avec d'autres composants de la substance active doivent être caractérisés.

e) Lorsqu'une structure tridimensionnelle fait partie intégrante de la fonction prévue, l'état de différenciation, l'organisation structurelle et fonctionnelle des cellules et, le cas échéant, de la matrice extracellulaire générée doivent être pris en compte dans la caractérisation de ces produits à base de cellules. Si nécessaire, des études non cliniques doivent compléter la caractérisation physico-chimique.

3.3.2.4. Excipients

En ce qui concerne le ou les excipients utilisés dans les médicaments à base de tissus ou de cellules (par exemple, les composants du milieu de transport), les exigences concernant les nouveaux excipients, telles qu'elles figurent dans la partie I de la présente annexe, s'appliquent, à moins que des données n'existent sur les interactions entre les cellules ou tissus et les excipients.

3.3.2.5. Étude de développement

Dans la description du programme de développement, il convient de donner des précisions sur le choix des matières et des procédés. En particulier, l'intégrité de la population de cellules, telle qu'elle figure dans la formulation finale, doit être décrite en détail.

3.3.2.6. Matériels de référence

Une substance de référence, pertinente et spécifique à la substance active et/ou au produit fini, doit être documentée et caractérisée.

3.4. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs

3.4.1. Médicaments de thérapie innovante contenant des dispositifs tels qu'ils sont visés à l'article 7 du règlement (CE) n° 1394/2007

Une description des caractéristiques physiques et de la performance du produit ainsi qu'une description des méthodes de conception du produit doivent être fournies.

L'interaction et la compatibilité entre les gènes, les cellules et/ou les tissus et les composants structurels doivent être décrites.

3.4.2. *Médicaments combinés de thérapie innovante, tels qu'ils sont définis à l'article 2, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) n° 1394/2007*

En ce qui concerne la partie tissulaire ou cellulaire du médicament combiné de thérapie innovante, les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie cellulaire somatique et aux produits d'ingénierie tissulaire, exposées au point 3.3, s'appliquent et, dans le cas des cellules génétiquement modifiées, les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie génique, exposées au point 3.2, s'appliquent.

Le dispositif médical ou le dispositif médical implantable actif peut faire partie intégrante de la substance active. Lorsque le dispositif médical ou le dispositif médical implantable actif est combiné aux cellules lors de la fabrication, de l'application ou de l'administration des produits finis, il doit être considéré comme faisant partie intégrante du produit fini.

Des données relatives aux dispositifs médicaux ou aux dispositifs médicaux implantables actifs (faisant partie intégrante de la substance active ou du produit fini) qui revêtent une importance pour l'évaluation du médicament combiné de thérapie innovante doivent être fournies. Ces données comprennent:

- a) des informations relatives au choix et à la fonction prévue du dispositif médical ou du dispositif médical implantable et la démonstration de la compatibilité du dispositif avec d'autres composants du produit;
- b) des éléments attestant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles visées à l'annexe I de la directive 93/42/CEE du Conseil (**), ou des éléments attestant la conformité du dispositif implantable actif aux exigences essentielles visées à l'annexe I de la directive 90/385/CEE du Conseil (***);
- c) le cas échéant, des éléments attestant la conformité du dispositif médical ou du dispositif médical implantable aux exigences ESB/EST visées dans la directive 2003/32/CE de la Commission (****);
- d) si possible, les résultats de toute évaluation du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif réalisée par un organisme notifié conformément à la directive 93/42/CEE ou la directive 90/385/CEE.

À la demande de l'autorité compétente chargée d'examiner la demande, l'organisme notifié qui a réalisé l'évaluation visée au point d) ci-dessus doit fournir toute donnée concernant les résultats de l'évaluation conformément à la directive 93/42/CEE ou à la directive 90/385/CEE. Au nombre de ces résultats figurent les données et les documents figurant dans la demande concernée d'évaluation de la conformité, le cas échéant, en vue de l'évaluation de l'ensemble du médicament combiné de thérapie innovante.

4. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 4

4.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

Les exigences visées dans la partie I, module 4, de la présente annexe sur les essais pharmacologiques et toxicologiques de produits médicaux ne sont pas toujours appropriées en raison des propriétés structurelles et biologiques spécifiques et variées des médicaments de thérapie innovante. Les exigences techniques des points 4.1, 4.2 et 4.3 ci-dessous montrent comment les exigences de la partie I de la présente annexe s'appliquent aux médicaments de thérapie innovante. Le cas échéant, et en tenant compte des spécificités des médicaments de thérapie innovante, des exigences supplémentaires ont été définies.

La logique justifiant le développement non clinique et les critères appliqués pour choisir les espèces et modèles pertinents (in vitro et in vivo) doivent être exposés et justifiés dans le résumé détaillé non clinique. Le ou les modèles animaux choisis peuvent englober des animaux immunocompromis, "knockout", humanisés ou transgéniques. L'usage de modèles homologues (cellules de souris analysées sur des souris) ou des modèles imitant des maladies doivent être envisagés, notamment dans la perspective d'études d'immunogénicité et d'immunotoxicité.

Outre des données répondant aux exigences de la partie I, des éléments doivent être fournis sur la sécurité, l'adéquation et la biocompatibilité de l'ensemble des composants structurels (tels que les matrices, les supports et les dispositifs) et de toute substance additionnelle (comme les produits cellulaires, les biomolécules, les biomatériaux et les substances chimiques) qui sont présents dans le produit fini. Les propriétés physiques, mécaniques, chimiques et biologiques doivent être prises en compte.

4.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique

Afin de déterminer l'étendue et la nature des études non cliniques nécessaires pour juger du niveau approprié des données de sécurité non clinique, la conception et le type du médicament de thérapie génique doivent être pris en compte.

4.2.1. Pharmacologie

a) Des études *in vitro* et *in vivo* supportant l'usage thérapeutique envisagé (études pharmacodynamiques prouvant la validité du concept) doivent être fournies en utilisant des modèles et des espèces animales pertinentes, conçus pour faire apparaître que la séquence d'acide nucléique atteint la cible souhaitée (organe ou cellules) et qu'elle remplit la fonction souhaitée (niveau d'expression et activité fonctionnelle). La durée d'expression de la séquence d'acide nucléique et le schéma de doses envisagé dans les études cliniques doivent être indiqués.

b) Sélectivité vis-à-vis d'une cible: lorsque le médicament de thérapie génique est destiné à avoir une fonctionnalité sélective ou limitée à une cible, des études destinées à confirmer la spécificité et la durée de fonctionnalité et d'activité dans les cellules et les tissus cibles doivent être fournies.

4.2.2. Pharmacocinétique

a) Les études de biodistribution doivent comporter des recherches sur la persistance, l'élimination et la mobilisation. Des études de biodistribution doivent en outre porter sur le risque de transmission à la lignée germinale.

b) Des études sur la dissémination et le risque de transmission à des tiers doivent être effectuées au même titre que l'évaluation du risque environnemental, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande sur la base du type de produit concerné.

4.2.3. Toxicologie

a) La toxicité du médicament (produit fini) de thérapie génique doit être évaluée. En outre, en fonction du type de produit, des essais individuels de la substance active et des excipients doivent être envisagés; l'effet *in vivo* des produits liés à la séquence d'acide nucléique exprimée et qui ne sont pas destinés à la fonction physiologique doit être évalué.

b) Des études de toxicité par administration unique peuvent être combinées avec des études de sécurité pharmacologique et pharmacocinétique, notamment pour étudier la persistance.

c) Des études de toxicité par administration répétée doivent être fournies lorsque des dosages multiples sont prévus. Le mode et le schéma d'administration doivent correspondre étroitement au dosage clinique prévu. Dans les cas où un dosage unique peut résulter en une fonctionnalité prolongée de la séquence d'acide nucléique chez des personnes, des études de toxicité répétée doivent être envisagées. La durée des études peut être supérieure à celle des études de toxicité types, selon la persistance du médicament de thérapie génique et les risques potentiels anticipés. Une justification de la durée doit être fournie.

d) La génotoxicité doit être étudiée. Toutefois, des études de génotoxicité type ne seront menées que si elles sont nécessaires pour tester une impureté spécifique ou un composant du vecteur.

e) La carcinogénicité doit être étudiée. Des études de carcinogénicité types sur toute la durée de vie de rongeurs ne sont pas requises. Toutefois, en fonction du type de produit, le potentiel tumorigène doit être évalué dans le cadre de modèles *in vivo/in vitro* pertinents.

f) Toxicité pour la reproduction et le développement: des études concernant les effets sur la fécondité et la fonction reproductrice générale doivent être fournies. Des études de toxicité embryofœtale et périnatale ainsi que des études de transmission à la ligne germinale doivent être fournies sur la base du type de produit concerné, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande.

g) Études de toxicité additionnelles

— Études d'intégration: des études d'intégration doivent être fournies pour tout médicament de thérapie génique, à moins que l'absence de telles études ne soit scientifiquement justifiée, par exemple lorsque les séquences d'acide nucléique n'entrent pas dans le noyau de la cellule. En ce qui concerne les médicaments de thérapie génique qui ne sont pas supposés aptes à l'intégration, des études d'intégration doivent être réalisées si les données de biodistribution font apparaître un risque de transmission à la lignée germinale.

— Immunogénicité et immunotoxicité: les effets immunogéniques et immunotoxiques potentiels doivent être étudiés.

4.3. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits de l'ingénierie tissulaire

4.3.1. Pharmacologie

a) Les études pharmacologiques primaires doivent être de nature à démontrer la validité du concept. L'interaction entre les produits à base de cellules et les tissus environnants doit être étudiée.

- b) La quantité de produit nécessaire pour obtenir l'effet désiré/la dose efficace et, selon le type de produit, la fréquence d'administration de la dose doivent être déterminées.
- c) Des études pharmacologiques secondaires doivent être prises en compte pour évaluer les effets physiologiques potentiels qui ne sont pas liés à l'effet thérapeutique souhaité du médicament de thérapie cellulaire somatique, du produit d'ingénierie tissulaire ou de substances additionnelles, étant donné que des molécules biologiquement actives autres que la ou les protéines présentant un intérêt peuvent être sécrétées ou que la ou les protéines d'intérêt peuvent avoir des sites cibles non souhaités.

4.3.2. Pharmacocinétique

- a) Les études pharmacocinétiques conventionnelles visant à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion ne sont pas requises. Toutefois, des paramètres tels que la viabilité, la longévité, la distribution, la croissance, la différenciation et la migration doivent être étudiés en fonction du type de produit concerné, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande.
- b) En ce qui concerne les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire, produisant systématiquement des biomolécules actives, la distribution, la durée et le niveau d'expression de ces molécules doivent être étudiés.

4.3.3. Toxicologie

- a) La toxicité du produit fini doit être évaluée. Les essais individuels sur une ou plusieurs substances actives, des excipients, des substances additionnelles et toute impureté liée au processus doivent être pris en considération.
- b) La durée des observations peut être supérieure à celle des études de toxicité types et la durée de vie prévue du médicament, de même que son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique, doivent être pris en considération. Une justification de la durée doit être fournie.
- c) Des études conventionnelles de carcinogénicité et de génotoxicité ne sont pas requises, sauf en ce qui concerne le potentiel tumorigénique du produit.
- d) Les effets immunogéniques et immunotoxiques potentiels doivent être étudiés.
- e) Dans le cas de produits à base de cellules contenant des cellules animales, les questions de sécurité spécifiques associées, telles que la transmission de pathogènes xénogéniques aux êtres humains, doivent être étudiées.

5. EXIGENCES SPÉCIFIQUES CONCERNANT LE MODULE 5

5.1. Exigences spécifiques concernant l'ensemble des médicaments de thérapie innovante

- 5.1.1. Les exigences spécifiques du présent chapitre de la partie IV s'ajoutent à celles du module 5 de la partie I de la présente annexe.
- 5.1.2. Lorsque l'application clinique de médicaments de thérapie innovante nécessite une thérapie spécifique concomitante et fait intervenir des interventions chirurgicales, la procédure thérapeutique dans son ensemble doit être étudiée et décrite. Des données sur la standardisation et l'optimisation de ces procédures au cours du développement clinique doivent être fournies.

Lorsque des dispositifs médicaux utilisés dans le cadre d'interventions chirurgicales en vue de l'application, l'implantation ou l'administration de médicaments de thérapie innovante ont pu avoir un impact sur l'efficacité ou la sécurité du produit de thérapie innovante, des données sur ces dispositifs doivent être fournies.

Les compétences spécifiques requises pour appliquer, implanter, administrer ou assurer le suivi doivent être définies. Si nécessaire, le plan de formation des professionnels des soins de santé en ce qui concerne les procédures d'utilisation, d'application, d'implantation ou d'administration de ces produits doit être indiqué.

- 5.1.3. Étant donné que le procédé de fabrication de médicaments de thérapie innovante peut changer au cours du développement clinique, en raison de la nature de ces médicaments, des études supplémentaires destinées à démontrer leur comparabilité peuvent être requises.
- 5.1.4. Durant la phase de développement clinique, les risques résultant de la présence d'agents infectieux potentiels ou de l'utilisation de matières d'origine animales, ainsi que les mesures prises pour réduire ces risques doivent être pris en compte.
- 5.1.5. Le choix de la dose et le schéma d'administration doivent être fixés dans le cadre d'études de recherche de dose.

- 5.1.6. L'efficacité des indications envisagées doit être attestée par les résultats pertinents d'études cliniques utilisant des critères d'évaluation principaux cliniquement pertinents pour l'usage prévu. Dans certaines conditions cliniques, des éléments démontrant l'efficacité à long terme peuvent être requis. La stratégie d'évaluation de l'efficacité à long terme doit être précisée.
- 5.1.7. Une stratégie de suivi à long terme de la sécurité et de l'efficacité doit être incluse dans le plan de gestion du risque.
- 5.1.8. En ce qui concerne les médicaments combinés de thérapie innovante, les études sur la sécurité et l'efficacité doivent être conçues et réalisées pour l'ensemble du produit combiné.
- 5.2. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique**
- 5.2.1. *Études pharmacocinétiques chez l'homme*
- Les études pharmacocinétiques humaines doivent porter sur les aspects suivants:
- études de dissémination pour déterminer l'élimination des médicaments de thérapie génique;
 - études de biodistribution;
 - études pharmacocinétiques du médicament et des fractions actives d'expression du gène (par exemple, protéines exprimées ou signatures génomiques).
- 5.2.2. *Études pharmacodynamiques chez l'homme*
- Les études pharmacodynamiques humaines doivent porter sur l'expression et la fonction de la séquence d'acide nucléique après administration du médicament de thérapie génique.
- 5.2.3. *Études de sécurité*
- Les études de sécurité doivent porter sur les aspects suivants:
- l'émergence d'un vecteur compétent pour la réplication;
 - l'émergence de nouvelles souches;
 - le réarrangement de séquences génomiques existantes;
 - la prolifération néoplasique due à la mutagenèse insertionnelle.
- 5.3. **Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique**
- 5.3.1. *Médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies*
- En ce qui concerne les médicaments de thérapie cellulaire somatique dont le mode d'action est fondé sur la production d'une ou plusieurs biomolécules actives définies, le profil pharmacocinétique (en particulier la distribution, la durée et la quantité d'expression) de ces molécules doit être examiné, si possible.
- 5.3.2. *Biodistribution, persistance et greffe à long terme des composants du médicament de thérapie cellulaire somatique*
- La biodistribution, la persistance et la greffe à long terme de composants du médicament de thérapie cellulaire somatique doivent être prises en compte durant le développement clinique.
- 5.3.3. *Études de sécurité*
- Les études de sécurité doivent porter sur les aspects suivants:
- la distribution et la greffe après administration;
 - la greffe ectopique;
 - la transformation oncogénique et le caractère constant par rapport à la lignée cellulaire/tissulaire.

5.4. Exigences spécifiques concernant les produits de l'ingénierie tissulaire

5.4.1 Études pharmacocinétiques

Lorsque les études pharmacocinétiques conventionnelles ne sont pas pertinentes pour des produits d'ingénierie tissulaire, la biodistribution, la persistance et la dégradation des composants du produit d'ingénierie tissulaire doivent être prises en compte durant le développement clinique.

5.4.2 Études pharmacodynamiques

Les études pharmacodynamiques doivent être conçues en fonction des spécificités des produits d'ingénierie tissulaire et adaptées à ces spécificités. Des éléments attestant la validité du concept et la cinétique du produit permettant d'obtenir la régénération, la réparation ou le remplacement souhaités doivent être fournis. Des marqueurs pharmacodynamiques adéquats, se rapportant aux fonctions et à la structure visées, doivent être pris en compte.

5.4.3 Études de sécurité

Le point 5.3.3 s'applique.

(*) JO L 102 du 7.4.2004, p. 48.

(**) JO L 169 du 12.7.1993, p. 1.

(***) JO L 189 du 20.7.1990, p. 17.

(****) JO L 105 du 26.4.2003, p. 18.»