

KARINE CHAURIS
Consultante
spécialiste ATMP
chez Aktehom



© Aktehom

THÉRAPIES INNOVANTES Depuis 2007, les Médicaments de Thérapie Innovante ou MTI sont considérés comme classe à part entière en Europe. L'European Medicines Agency en répertorie même quatre types différents.

Les spécificités de la sphère européenne

Les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI ou ATMP) ont connu une très forte expansion à la suite du premier succès de la thérapie génique avec le traitement de deux enfants atteints d'un déficit immunitaire sévère. Il aura fallu attendre 2012 pour que la première thérapie génique soit autorisée par les autorités européennes (Glybera®). À titre comparatif, la première thérapie génique autorisée sur le marché fut donnée en Chine en 2003 (Gendicine®).

Ce n'est qu'en 2007 avec le règlement n°1394/2007, que les MTI seront considérés comme une classe à part entière en Europe. À ce jour, il en existe quatre types selon l'European Medicines Agency (EMA).

Les MTI, issus en règle générale de procédés de production complexes, font l'objet d'un cadre réglementaire très précis. Leur spécificité a été entérinée en mai 2019 par l'EMA avec l'émission du Part IV des GMP. Ce texte autoporteur intègre les GMP décrites dans le Part I adaptées aux MTI. Les exigences liées à la stérilité des injectables et les requis de qualification/validation y sont exprimées, sans faire mention des textes de référence, à savoir les Annexes 1 et 15. Il reprend également les lignes directrices régissant les OGM et les banques cellulaires. Le texte prend en compte des particularités liées au développement des MTI dans des cadres universitaires ou hospitaliers. Par rapport au Part I, les adaptations du part IV apportent la flexibilité

	Produit de thérapie génique	Produits de thérapie cellulaire	Produits issus de l'ingénierie tissulaire	Produits combinés
Fonction	Suppléer, éliminer ou réparer un gène malade / altéré	Greffer des cellules pour la restauration d'un tissu ou d'un organe	Greffes de tissus vivants pour restaurer, maintenir ou améliorer leur fonction	Couplage de l'une des précédentes catégories à un dispositif médical
Exemple	e.g. Glybera® - uniQure (1 ^{ère} thérapie génique autorisée en Europe visant le déficit en lipoprotéine lipase) et Gendicine® - Shenzhen SiBiono GeneTech Co. Ltd. (visant les cancers de la tête et du cou)	e.g. Chondrocelect® - TiGenix (la première thérapie cellulaire autorisée en Europe en 2009 pour le traitement de réparation du cartilage du genoux – produit retiré en 2016 pour des raisons commerciales)	e.g. Holoclar® - Holostem Terapie Avanzate, visant la déficience en cellules souches limniques modérée à sévère causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques	e.g. GS030, produit en cours de développement – GenSight Biologics, couplant une thérapie génique et des lunettes biomimétiques indiqué dans le traitement de la rétinite pigmentaire

réglementaire nécessaire à la mise à disposition de produits vitaux pour le patient tout en garantissant leur utilisation dans des conditions de sécurité optimales. L'approche par le risque décrite dans le part IV est similaire par sa méthodologie au Part I, mais néanmoins moins détaillée pour pouvoir s'adapter au niveau qualité des possibles intervenants dans la production des MTI. Une limite est admise dans l'applicabilité de certains moyens de contrôle des risques au regard des technologies mises en œuvre en fonction de la typologie des produits MTI. Ainsi, une flexibilité est autorisée dans le processus de maîtrise du risque. Le texte spécifie des risques génériques par type de produit et de procédé mis en œuvre. Un intérêt est donc à porter sur le niveau de détail dans la description des situations de risque car il est nécessaire de prendre en compte les impacts sur l'efficacité, la sûreté et la qualité du produit mais également ceux qui sont liés à l'environnement et la santé humaine.

Prohibée pour les médicaments « classiques », la fabrication concomitante est permise sous certaines conditions par le Part IV. En fonction de leur nature, des lots de production de MTI peuvent co-exister dans la même zone de fabrication, mais sous des isolateurs et à des stades différents. Ce n'est pas le cas pour les vecteurs viraux qui doivent être systématiquement produits dans des zones séparées. Cette latitude offerte par ce texte ouvre la voie à tous les scénarii possibles à partir du moment que ces derniers soient formalisés et justifiés. Le Part IV demande de procéder à la vérification de l'efficacité des mesures de prévention de la contamination croisée. Les spécificités des MTI et leur mode de production impliquent la prise en considération de la contamination par des virus, bactéries ou autre matériel génétique issus de productions antérieures mais également d'origine environnementale. Le caractère autologue de certains MTI doit également être considéré pour l'évaluation du risque de contamination croisée.

Au regard de la stérilité exigée pour les MTI, les évolutions prévues par l'Annexe 1 (draft 2020), sont partie prenante des requis pour la fabrication aseptique. Lorsque des systèmes clos (e.g. isolateurs) sont utilisés pour la production, les Media Fill Tests (MFT) peuvent se concentrer sur les étapes de connexions à ce système clos. Ainsi, il devient possible de le fragmenter et de le limiter aux étapes pour lesquelles les connexions sont requises. Si l'intervalle entre deux fabrications est supérieur à 6 mois, la mise en œuvre des MFT est obligatoire avant la production d'un lot. Une souplesse est, pour les MTI, apportée dans le cas d'une impossibilité de stériliser les matières/matériels entrants dans le procédé. Il apparaît ainsi que ce texte autoporteur qu'est le Part IV permet une flexibilité liée à la typologie des MTI s'adaptant au cycle de vie de ce dernier. Le lifecycle prend tout son sens en lien direct avec la connaissance qui évolue, permettant ainsi d'adapter en permanence la maîtrise du produit/procédé en fonction des risques identifiés. ■