

# MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE ET GESTION DES RISQUES : QUELLE PLACE POUR LE PRINCIPE DE PRÉCAUTION?

---

**Aurélie Mahalatchimy, Chercheure CNRS**

UMR 7318 DICE CERIC, CNRS-Aix-Marseille Université-Université  
de Pau et des Pays de l'Adour-Université de Toulon et du Var, Aix-  
en-Provence, FRANCE



# Médicaments de thérapie innovante?

- Médicaments à usage humain
  - « toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines,
  - ou toute substance ou composition pouvant être employée chez l'homme, ou administrée à celui-ci en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques à travers une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »  
(Art 1.2 directive 2001/83/CE)
- Médicaments biologiques
  - « produit[s] dont la substance active est une substance biologique »  
(Annexe I Partie 1 Pt. 3.2.1.1.b) al. 3 directive 2001/83/CE)
- Thérapies innovantes
  - Thérapie génique
  - Thérapie cellulaire humaine et xénogénique
  - Ingénierie tissulaire

# Médicaments de thérapie innovante?

- Médicaments de thérapie innovante (MTI)
  1. Médicaments de thérapie génique
  2. Médicaments de thérapie cellulaire
  3. Produits issus de l'ingénierie tissulaire
  4. Médicaments combinés de thérapie innovante (Dispositifs médicaux associés à 1, 2 ou 3)



Utilisation d'éléments biologiques (gènes, cellules et tissus) à des fins thérapeutiques

Produits de santé



Cadre juridique spécifique et strict

Règlement (CE) n°1394/2007 du 13 novembre 2007 concernant les MTI et modifiant la directive 2001/83/CE

# Que couvre le droit de l'Union?

- Le droit de l'Union est présent tout au long du cycle de vie du produit
  - Tissus et cellules utilisés à des fins thérapeutiques: don, obtention, contrôle, transformation, conservation, stockage, distribution  
Directives 2004/23/CE et suivantes
  - Essais cliniques  
Directives 2001/20/CE, 2005/28/CE et règlement (UE) n° 536/2014
  - Fabrication  
Directive 2003/94/CE
  - Mise sur le marché, commercialisation et suivi  
Directive 2001/83/CE, Règlements (CE) n° 726/2004 et (CE) n° 1394/2007
  - Brevetabilité  
Directive 98/44/CE
  - Transparence des mesures de fixation du prix et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance maladie  
Directive 89/105/CEE

# Pourquoi un encadrement spécifique et strict?

- Grandes promesses thérapeutiques
  - Traiter les causes plutôt que les symptômes
  - Idée de régénération: médecine régénérativeMesures d'incitations au développement
- Caractère biologique (« humain », « animal) des produits de santé: enjeux éthiques et juridiques
- Caractère innovant et complexité des procédés de fabrication: Compétences scientifiques et réglementaires rares pour l'évaluation de ces produits
  - Création du Comité des Thérapies Innovantes au sein de l'EMA
- Risques particuliers
  - Mesures de sécurité sanitaire

# Les risques particuliers liés aux MTI

- Risques potentiels importants
  - Capacité et/ou fonction de rester dans le corps humain,
  - « matériel » vivant qui se développe et qui interagit,...
  - Complexité des processus
- Risques mal connus
  - Manque de recul: volonté politique et juridique de favoriser l'accès à ces médicaments innovants
  - Enjeux de la robustesse des preuves des données de sécurité et d'efficacité à long terme



Choix d'application du régime du médicament (pas celui du dispositif médical)

Régime plus strict que pour les médicaments « classiques »: *lex specialis*

# Questions

Contexte d'incertitude scientifique et de risques potentiels importants pour la santé publique



*Quid* de l'application du principe de précaution?  
Quelle est la place du principe de précaution?

# Plan

- I. Le constat: la place latente du principe de précaution
  - A. La nécessaire référence au droit primaire
  - B. Une prise en compte implicite dans la gestion des risques
  
- II. La perspective : la place privilégiée du principe de précaution
  - A. La phase de gestion des risques: une application étendue du principe de précaution
  - B. Les autres phases de l'analyse des risques : L'influence du principe de précaution



# I- LE CONSTAT: LA PLACE LATENTE DU PRINCIPE DE PRÉCAUTION

---

- A. La nécessaire référence au droit primaire
- B. Une prise en compte implicite dans la gestion des risques

## A) La nécessaire référence au droit primaire

- Pas de mention du principe de précaution dans les textes de droit dérivé applicables aux MTI
  - Ni dans les textes généraux (Directive 2001/83/CE, règlement (CE) n°726/2004,...)
  - Ni dans le texte spécifique: Règlement (CE) n°1384/2007
- Pas de refus ou de retrait d'Autorisation de Mise sur le Marché par la Commission européenne en application du principe de précaution
  - Aucun retrait d'AMM de MTI à la demande de la Commission
  - Suivi de tous les avis scientifiques de l'EMA par la Commission
- Pas d'invocation par les Etats Membres pour justifier une entrave à la libre circulation des MTI
- Pas de cas de contrôle juridictionnel des mesures de précaution applicables aux MTI

# Le droit primaire

- 1983: 1<sup>ère</sup> reconnaissance implicite du principe  
 TPICE, 26 novembre 2002, *Artegodan c. Commission*
- 1998: Formulation fonctionnelle du principe  
 « *lorsque des **incertitudes scientifiques subsistent** quant à **l'existence d'un risque pour la santé humaine**, les institutions communautaires peuvent prendre les mesures de protection nécessaires sans attendre que la réalité et la gravité de ces allégations soient pleinement démontrées* »  
 CJCE, 5 mai 1998, *Royaume-Uni c. Commission*
- 1999: rejet des risques hypothétiques reposant sur de simples suppositions scientifiquement non encore vérifiées  
 TPICE, 11 sept 1999, *Alpharma c. Conseil de l'Union* et *Pfizer c. Conseil de l'Union*
- **Principe de précaution = Principe Général du Droit**  
 TPICE, 26 novembre 2002, *Artegodan c. Commission*
- 2003, 2004: nécessité d'un risque réel ou potentiel  
 « *la **probabilité d'un dommage réel pour la santé** [doit persister] dans l'hypothèse où le risque se réaliserait* »  
 CJCE, 9 sept. 2003, *Monsanto Agricoltura Italia* et 2 déc. 2004, *Commission c. Pays-Bas*

## Le droit primaire (2)

- « *L'application correcte du principe de précaution* » implique trois étapes:
  - « **l'identification des conséquences potentiellement négatives pour la santé** de l'utilisation proposée » du produit
  - « **une évaluation compréhensive du risque pour la santé fondée sur les données scientifiques** disponibles les plus fiables et les résultats les plus récents de la recherche internationale »
  - « **Lorsqu'il s'avère impossible de déterminer avec certitude l'existence ou la portée du risque allégué en raison de la nature insuffisante, non concluante ou imprécise des résultats des études menées, mais que la probabilité d'un dommage réel pour la santé publique persiste** dans l'hypothèse où le risque se réaliserait, **le principe de précaution justifie l'adoption de mesures restrictives**, sous réserve qu'elles soient **non discriminatoires et objectives.** »

*CJCE, 28 janv. 2010, Commission c. France, pts 92 et 93*

## B) Une prise en compte implicite dans la gestion des risques

- Evaluation des risques
  - “processus scientifique visant à identifier un danger, à le caractériser et à évaluer l’exposition au risque”
  - Préalable à la prise de mesure préventive
  - Rôle des experts scientifiques: l’EMA
- **Gestion des risques**
  - Détermination du niveau de risque jugé inacceptable pour la société
  - Rôle des autorités publiques: la Commission
  - **Application du principe de précaution:** considérations relatives à la protection de la santé, (ré-) évaluation du rapport bénéfice/risque
- Communication des risques
  - Transparence des avis de l’EMA et décisions de la Commission européenne

# II- LA PERSPECTIVE : LA PLACE PRIVILÉGIÉE DU PRINCIPE DE PRÉCAUTION

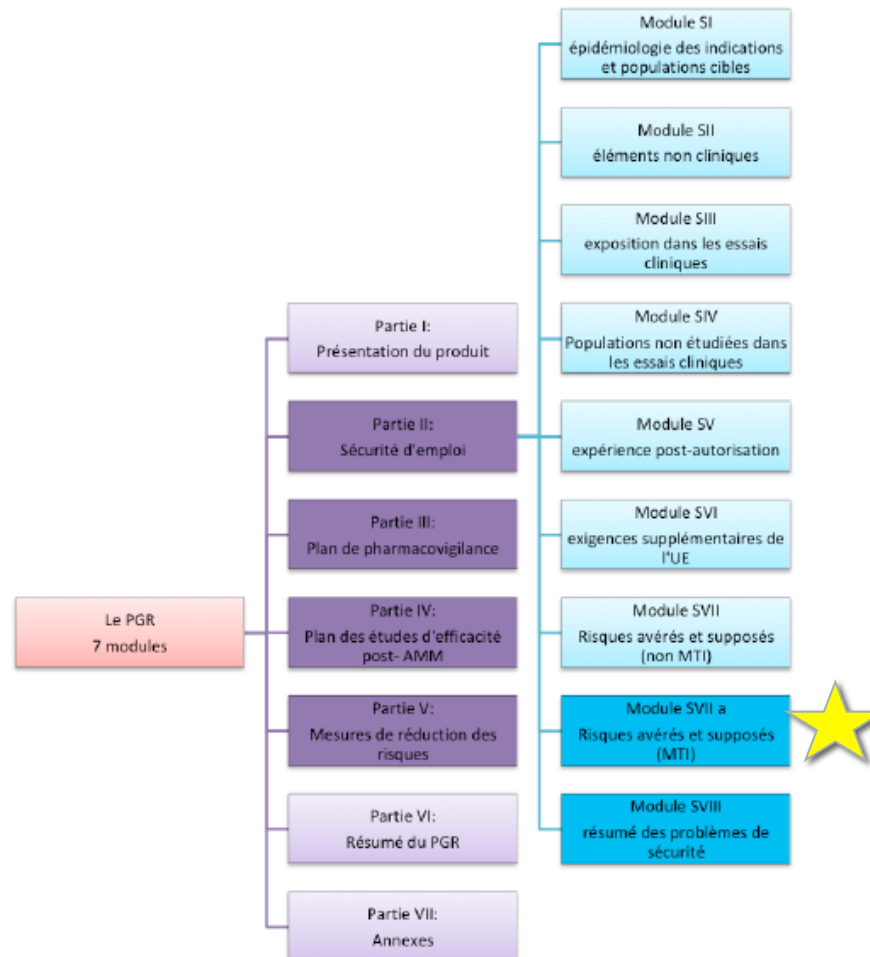
---

- A. La phase de gestion des risques: une application étendue du principe de précaution
- B. Les autres phases de l'analyse des risques : l'influence du principe de précaution

## A) La phase de gestion des risques: une application étendue du principe de précaution (1)

- Le demandeur/détenteur de l'AMM et le Plan de Gestion des Risques
  - Risques liés à la logistique (obtention, transport, contrôle, manipulation, conservation, administration, suivi clinique,...)
  - Risques pour les donneurs vivants le cas échéant,
  - Risques pour les patients (qualité, conservation, distribution du produit, procédures d'administration)
  - Risques liés aux interactions entre le produit et le patient,
  - Risques liés aux supports, matrices et biomatériaux,
  - Risques liés à la persistance du produit dans le corps du patient,
  - Risques pour professionnels de santé, personnel soignant, descendance et autres personnes en contact étroit avec le produit et ses composants ou avec les patients,

# Schématisation du format du PGR de l'annexe I du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance





## A) La phase de gestion des risques (2)

- Les acteurs du système de santé et la pharmacovigilance renforcée
  - EMA et Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)
    - Bonnes pratiques de Pharmacovigilance: Sécurité d'emploi et bon usage des MTI
    - Mise en œuvre et coordination des systèmes de pharmacovigilance: évaluation et avis (Risques utilisation et mesures de suivi et de gestion des risques) et décision au niveau européen
  - Agences nationales de santé
    - Surveiller, évaluer et prévenir les risques potentiels ou avérés
    - Système de déclaration des effets indésirables
  - Professionnels de santé
    - Administration, prescription, délivrance des médicaments et suivi médical des patients
    - Signalement des effets indésirables

## A) La phase de gestion des risques (3)

- Les acteurs du système de santé et la pharmacovigilance renforcée
  - Entreprises/détenteur d'AMM
    - Déclaration immédiate des effets indésirables
    - Envoi des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSURs)
    - Réponse aux demandes des agences de santé
    - Proposition de PGR
    - **Possibilité de demande de retrait d'AMM**
    - Transmission de toute information avec un intérêt pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque
  - Patients et associations de patients
    - Déclaration directe d'un effet indésirable



Multiplicité des acteurs participant à la gestion des risques

## B) Les autres phases de l'analyse des risques: l'influence du principe de précaution (1)

1. **L'évaluation renforcée: l'approche basée sur les risques**
  - *« la mise en œuvre d'une approche fondée sur le principe de précaution devait commencer par une évaluation scientifique, qui soit aussi complète que possible et, lorsque faire se peut, déterminer à chaque étape le degré d'incertitude scientifique »* (Commission européenne, Communication sur le principe de précaution, COM(2000)1 final)
  - Approche basée sur les risques
    - Stratégie optionnelle pour le demandeur d'AMM d'un MTI
    - "profilage" des risques:
    - **Intégrer systématiquement toutes les informations disponibles sur les risques et les facteurs de risques** afin d'obtenir un profil de chaque risque associé à un MTI particulier
    - **Identification des différents risques** associés à l'utilisation clinique d'un MTI **et des facteurs de risques** qui lui sont inhérents au regard des exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité

## B) Les autres phases de l'analyse des risques: l'influence du principe de précaution (2)

### 2. De la communication à la perception des risques

- Principe de transparence
  - Transparence des avis de l'EMA
  - « Transparence » des décisions de la Commission
  - Transparence des décisions de retrait à la demande du détenteur d'AMM
- Principe de proportionnalité
  - Part de subjectivité dans l'application des principes de précaution et de proportionnalité
  - Contestations potentielles
  - 3 dimensions de la santé: bien-être physique, mental et social
    - Application du principe de précaution en cas d'incertitudes scientifiques au regard de risques potentiels pour le bien-être mental et social?

# Conclusion

- Constat
  - Manque de recul sur l'application du principe de précaution dans le domaine de MTI
    - Pas de situation où revendication directe de l'application du principe
  - Application du droit primaire= application du principe de précaution aux MTI
- Perspective
  - Place privilégiée en raison de risques particuliers
  - Evolution dans l'application du principe
    - Principe dit politique (subjectivité, dépassement de l'évaluation scientifique)
    - Mais application délimitée en fonction de circonstances particulières (pas des acteurs)
    - Extension de l'application du principe de précaution ou de son influence? au delà de la gestion des risques au sens strict
    - Fonction de tout Principe Général du Droit?

# MERCI POUR VOTRE ATTENTION

---

Contact: [aurelie.mahalatchimy@gmail.com](mailto:aurelie.mahalatchimy@gmail.com)



# Substance biologique

- « *une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico- chimico- biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et son contrôle* » (Annexe I Partie 1 Pt. 3.2.1.1.b) al. 3 directive 2001/83/CE)

# Risques

- Directive 2001/83/CE
  - Risques liés à l'utilisation du médicament: « tout risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament; tout risque d'effets indésirables sur l'environnement »  
(Article 1.28)
- Lignes directrices européennes concernant les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, ont défini le
  - « risque » : « la probabilité qu'un évènement se produise ».
  - « risque potentiel grave pour la santé publique » : « une situation dans laquelle il existe une forte probabilité pour qu'un danger grave provoqué par un médicament à usage humain, dans le cadre de l'utilisation qui en est proposée, affecte la santé publique »  
(Ligne directrice concernant la définition d'un risque potentiel grave pour la santé publique dans le cadre de l'article 29, paragraphes 1 et 2 de la directive 2001/83/CE, Mars 2006, JOUE C133 du 08.06/2006, pp. 5- 7.0



# Risques

- Lignes directrices spécifiques aux MTI
  - Risque: « un effet défavorable potentiel qui peut être attribué à l'utilisation clinique d'un MTI et qui concerne le patient et/ou une autre population (tel le personnel soignant ou la descendance) »
  - Facteur de risque: « toute caractéristique qualitative ou quantitative qui contribue à l'apparition d'un risque spécifique après la manipulation et/ou l'administration d'un MTI. »

(EMA, Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products, 11 février 2013, EMA/CAT/CPWP/686637/2011.)