

Paris, le 14 mai 2004

## Note relative au projet de règlement européen « tissue engineering ».

La DG Entreprise a fait circuler un « consultation paper » et organisé une réunion d'experts à Bruxelles le 29 avril 2004.

La justification d'une troisième directive applicable à l'utilisation thérapeutique de produits d'origine humaine reste floue. Il semble bien que la principale justification repose sur le souhait des Industriels de se reposer, pour les produits qui ne sont pas des médicaments, sur une directive basée sur l'article 95 et non 152 comme la directive « sécurité des tissus et cellules » de mars 2004

1. La plus grande difficulté est celle du champ de la directive ou du règlement « Tissue engineering » vis-à-vis du médicament et des tissus et cellules.
  - Pour la directive 2004/23 EC du 31 mars 2004 relative aux tissus et cellules, tous sont concernés pour ce qui concerne le prélèvement et seuls ceux qui ne sont pas inclus dans d'autres directives sont concernés en matière de processing.
  - Pour les médicaments (directive 2003-63 CE de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001-83 du Parlement et du Conseil instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain) : les médicaments de thérapie cellulaire somatiques sont les produits autologues ou allogéniques, dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées et dont l'effet s'exerce par des moyens métaboliques, pharmacologiques et immunologiques. Cette manipulation inclut l'expansion ou l'activation de populations cellulaires autologues ex-vivo, l'utilisation de cellules allogéniques associées à des dispositifs médicaux utilisés ex-vivo ou in-vivo.  
Cette définition est très large et peut potentiellement inclure toutes cellules vivantes. Pourtant, les cellules hématopoïétiques périphériques, placentaires et médullaires semblent incluses dans la directive « tissus et cellules » (considérant 7).  
Cette définition prenant en compte le mode d'effet est une transposition de la distinction qui existe entre médicaments et dispositifs médicaux. Malheureusement, celle-ci n'est pas discriminante pour les cellules vivantes, dont toutes peuvent prétendre à l'un ou plusieurs de ces effets.
  - Le projet « tissue engineering » concernerait les produits substantiellement manipulés (fonction physiologique affectée), ayant des propriétés de régénération, réparation ou remplacement de tissus ou cellules humaines, dès lors que les nouveaux tissus sont structurellement et fonctionnellement analogues. Ces tissus sont dérivés de cellules et tissus vivants, que le produit final soit viable ou non viable. Ils peuvent enfin contenir des cellules, des biomolécules ou des biomatériaux.

La notion de propriété de régénération, réparation ou remplacement ouvre un champ extrêmement vaste. Là encore, les cellules hématopoiétiques pourraient très bien être concernées, et se retrouvent potentiellement dans les trois directives.

La notion de tissus structurellement et fonctionnellement analogue complique encore la situation : du cartilage utilisé pour la réparation du cartilage pourrait rentrer dans le champ des trois directives. Par contre s'il est utilisé au niveau de la vessie pour traiter une incontinence, il ne rentre plus dans le « tissue engineering », mais dans l'une des deux autres directives.

2. Un autre point de discussion du projet « tissue engineering » est celui des procédures d'autorisation. Il est proposé que les autogreffes entrent dans une procédure d'autorisation nationale avec une possibilité de procédure centralisée facultative (EMEA) pour les industriels qui le désiraient et une procédure d'autorisation centralisée pour les allogreffes avec possibilité de dérogation pour l'usage unique qui serait géré au niveau national.

En fait, il est bien difficile de se prononcer pour une procédure d'autorisation tant que l'on ne connaît pas la nature des produits qui entreraient dans cette directive.

3. Dans la pratique, il serait probablement beaucoup plus simple d'élaborer un texte qui rajoute à la directive « tissus et cellules » de mars 2004, une procédure centralisée pour ce qui serait considéré comme du « tissue engineering », et notamment la combinaison avec des biomatériaux (dispositifs médicaux). Pour les produits allogéniques avec risque sériel, le plus logique serait de les considérer comme des médicaments.

Docteur B. LOTY