

## Comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante (MTI)

### Compte rendu de la séance du 18 juin 2021

---

#### Réunion en visio-conférence

#### Membres présents

Pr. Florence SABATIER et Dr Julie VERAN – CHU Marseille AP-HM  
Pr. Jérôme LARGHERO – Centre Meary Paris APHP  
Dr. Elisa MAGRIN – CHU Necker Paris APHP  
Pr. Danièle BENSOUSSAN – LEJZEROWICZ – CHU Nancy  
Pr. Brigitte DRENO – CHU Nantes  
Dr. Camille GIVERNE – CHU Rouen  
Dr. Céline AUXENFANTS – CHU Lyon  
Pr. John De VOS – CHU Montpellier  
Dr. Boris CALMELS – Institut Paoli Calmettes Marseille  
Pr. Julie KERR CONTE - CHU Lille  
Dr. Anne FIALAIRE-LEGENDRE – EFS Siège  
Dr. Anne-Christine MENDES – CTSA Clamart  
Dr. Ariane GALAUP PACI – LEEM  
Dr Valérie SALENTEY – France Biotech

#### Participants de l'ANSM

Caroline MATKO - DMM1  
Camille SCHURTZ, Solène MAITENAZ, Violaine CLOSSON-CARELLA, Marc MARTIN – DEI  
Nadine SPIELVOGEL – DAJR  
Marie-Thérèse DUFFOUR - DMS  
Virginie WAYSBAUM, Christophe GENISSET, Guillaume VAQUER, Vanessa BOUABDALLAOUI - DI

#### Secrétariat du comité

Guillaume VAQUER - DI

### Ordre du jour réalisé

I – Présentation du Q&R EMA portant sur l'application des principes des BPF applicables aux matières de départ d'origine biologique utilisées pour le transfert de matériel génétique pour la fabrication de MTI (en date du 24 février 2021, EMA/246400/2021).

II – Presentation des lignes directrices du PIC/S (Annex 2A) - *Manufacture of advanced therapy medicinal products for human use*.

- place dans la réglementation
- points d'intérêt

III – Focus sur la maîtrise des fournisseurs pour la fabrication des produits de type CAR-T Cells.

IV - Points d'information :

- des représentants de l'ANSM auprès de l'EMA et de la pharmacopée ;
- du guichet innovation de l'ANSM.

VI – Prochaines dates des réunions en 2021.

## Introduction

---

En ouverture de séance, il est rappelé que les ordres du jours et compte rendus du comité d'interface dédié aux MTI sont accessibles sur le site internet de l'ANSM. Le site internet de l'ANSM bénéficie d'une nouvelle interface depuis mars 2021. Les documents sont consultables dans la rubrique « événements ».

La directrice adjointe de la DI accueille les participants à cette deuxième visioconférence de l'année et introduit l'ordre du jour.

### **I – Présentation du Q&R EMA portant sur l'application des principes des BPF applicables aux matières de départ d'origine biologique (en date du 24 février 2021)**

---

La direction de l'inspection présente le Q&R de l'EMA portant sur l'application des principes des BPF applicables aux matières de départ d'origine biologique, en particulier les vecteurs viraux utilisés ex-vivo pour transformer des cellules incluses dans un médicament de thérapie génique (d'origine autologue ou allogénique).

Ce document Q&R élaboré dans le cadre de l'IWG (Inspectors Working Group) de l'EMA et dont la France était rapporteur est le fruit d'un travail mené à la demande de la Commission européenne en 2020 dont l'objectif est d'apporter les informations nécessaires afin que la gestion et l'inspection des établissements fournissant des matières de départ d'origine biologique (ex : ADN linéaire, plasmides et vecteurs) soient harmonisées en Europe. Le document a été adopté au CAT (Committee for Advanced Therapies) et au BWP (Biologics Working Party) de l'EMA en février 2021, et les recommandations qu'il contient sont applicables depuis sa publication sur le site internet de l'EMA en avril 2021.

Les points mis en avant sont les suivants :

- ✓ Un certificat BPF n'est pas exigé pour la production de matière première de départ ;
- ✓ Pour la matière première de départ d'origine biologique utilisée pour la fabrication d'un MTI, il est exigé qu'elle soit fabriquée conformément aux principes BPF spécifiques aux MTI (partie IV).

Le document Q&R n'est pas un nouveau texte réglementaire mais a vocation à expliquer comment les fabricants de MTI doivent déterminer quelles exigences des BPF-MTI sont essentielles pour la fabrication et le contrôle qualité de la matière première de départ biologique utilisée pour le transfert génétique.



L'ANSM informe les participants qu'ils peuvent se référer aux tableaux inclus (figures 2 et 3) dans ce Q&R pour déterminer une stratégie adaptée afin de garantir la qualité adéquate des matières de départ d'origine biologique qu'ils engagent dans leurs procédés de fabrication de MTI.

La détermination des principes des BPF applicables étant un élément de première importance dans cette stratégie, l'ANSM rappelle que la gestion des risques est de la responsabilité des fabricants de MTI, et que la qualification d'un fournisseur suivant les principes des BPF applicables devra s'appuyer sur une procédure robuste qui pourra inclure notamment :

- ✓ la revue de la documentation ;
- ✓ l'évaluation des performances par un questionnaire ;
- ✓ des audits.

Les spécifications et exigences issues de cette procédure doivent être reprises ainsi que les principes des BPF applicables dans un accord qualité entre le fabricant de MTI et le fournisseur de la matière de départ d'origine biologique.

Il est rappelé que même si le fabricant de matière première de départ dispose d'un certificat BPF, le fabricant de MTI doit qualifier son fournisseur et effectuer une analyse de risque pour définir les principes BPF. Ce certificat doit être pris en compte pour cette analyse de risque.

De plus, il n'est pas exigé de personne responsable pour les fabricants de matière première de départ.

Le document Q&R établit que les autorités compétentes ont la possibilité de vérifier la définition et l'application des principes BPF lors de l'inspection des fabricants de MTI.

Suite à cette présentation, les participants ont émis les observations suivantes :

L'ANSM est interrogée sur la stratégie de contrôle des matières premières biologiques de type CRISPR Cas 9. Quand les matières de départ utilisées dans le système CRISPR/ Cas 9 sont des matières d'origine biologique utilisées pour transférer du matériel génétique, les recommandations du Q&R s'appliquent à ce type de matières. Les séquences d'intérêt des systèmes CRISPR Cas-9 doivent être identifiées par des contrôles adéquats, ce qui est également attendu pour tout type de vecteur viral. L'ANSM suit les évolutions scientifiques propres à ce système, et le sujet pourra être plus amplement abordé dans un prochain comité.

Les participants demandent si le sujet des banques d'iPS peut être abordé sous l'angle des BPF. L'ANSM met en avant le point spécifique du Q&R EMA applicable aux iPS, à savoir : les principes des BPF sont applicables pour les étapes qui suivent le prélèvement des cellules incluant la génération des iPS et le cas échéant le procédé de sélection aboutissant à l'établissement d'une banque. Il est attendu que le sujet prenne de l'ampleur dans les mois à venir, et il est convenu d'en discuter lors d'un prochain comité. Les participants demandent si le principe s'applique si la banque d'iPS destinées à la fabrication d'un produit biologique qui ne seraient pas un MTI ou aux banques iPS générées sans modification du génome des cellules issues du prélèvement (trans-différentiation par l'intermédiaire d'ARN). L'ANSM le confirme, la portée des documents EMA « *Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1* » et du « *Q&R du 24 Feb 2021* » s'étend à tout type de banque iPS.

L'ANSM est interrogée sur l'application du Q&R à la fourniture de cellules nourricières (feeder) utilisées lors des phases de culture cellulaire. L'ANSM précise que le document s'applique aux outils utilisés dans le transfert de matériel génétique (ADN linéaire, plasmides et vecteurs) et que le cas des cellules nourricières utiles à la fabrication des MTI n'est pas abordé.

Note post comité : après vérification, le document sous forme de document de travail « *Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products*



*for clinical trials (EMA/CAT/852602/2018) » répond à ce point et recommande que les cellules nourricières (feeders) soient évaluées et validées pour l'emploi prévu. Des lors, les principes des BPF s'appliquent aux matières premières critiques telles que les vecteurs viraux, produits issus de l'édition du génome, iPS et donc les cellules nourricières (feeders).*

Enfin, les participants interrogent l'ANSM sur l'obtention du code européen unique nécessaire aux établissements souhaitant exporter de la matière première de départ issue d'un prélèvement de cellules dans le cadre de la fabrication d'un MTI. L'ANSM confirme que le numéro d'établissement s'obtient auprès du pôle INSBIO 1 de la DI.

## **II – Presentation des lignes directrices du PIC/S (Annex 2A) - *Manufacture of advanced therapy medicinal products for human use.***

---

Dans le cadre de la révision de l'annexe 2 (fabrication des produits biologiques) du guide des bonnes pratiques publié par le PIC/S en 2019, un groupe de travail mené par l'agence australienne (TGA) et associant le PIC/S, l'OMS et l'EMA a proposé la création d'une nouvelle annexe applicable à la fabrication des MTI.

Ce document prend en compte les exigences propres aux MTI. L'objectif est de maintenir une harmonisation des exigences et introduire un langage commun. Les spécificités de la filière et des produits ont été prises en compte et notamment le modèle de fabrication décentralisé. Ce guide a notamment pour vocation d'envisager les transferts transfrontaliers de MTI.

Les modalités d'élaboration de cette annexe 2A ont été présentées aux participants. Celle-ci a fait l'objet d'une consultation publique en 2019 puis d'un travail collaboratif en 2020 sur des points particuliers (vecteurs viraux ; revue qualité ; environnement de production adapté ; équipements – mise en œuvre à l'hôpital ; certification des lots à l'hôpital ; libération en cas de contrôles hors spécification ; sous-traitance non BPF).

Suite à la revue des commentaires par le comité d'harmonisation en 2020, la version PR 009-15 a été publiée en avril 2021 sur le site internet du PIC/S : <https://picscheme.org/en/publications>

Ces lignes directrices ne dévient pas fondamentalement de celles de la partie IV des BPF européenne. Elles ne sont pas opposables en Europe, mais la direction de l'inspection prend en compte leurs recommandations dans le processus de validation de ses doctrines applicables aux établissements fabriquant des MTI.

Le document peut également être un outil utile aux fabricants à prendre en compte dans leur stratégie d'audit de leurs fournisseurs et sous-traitants.

## **III – Focus sur la maîtrise des fournisseurs pour la fabrication des produits de type CAR-T Cells.**

---

La direction de l'inspection de l'ANSM souhaite discuter des éléments à prendre en compte pour la nécessaire maîtrise des fournisseurs de matière première d'origine biologique utilisées comme matières ancillaires dans la fabrication des Car-T-Cells, procédé complexe de par sa nature qui se développe de plus en plus au niveau mondial et pour lequel plusieurs participants ont des projets en cours. En s'appuyant sur des exemples, plusieurs risques sont discutés et leurs impacts sur le système de management qualité mis en place tel qu'attendu a été présenté.

En cas d'apparition d'un défaut qualité impliquant un fournisseur de matière première, il convient de mettre en place des actions correctives visant à :

- ✓ éliminer le mode de défaillance ;
- ✓ sécuriser le procédé « downstream » ;
- ✓ améliorer la détection ;
- ✓ mettre à jour l'analyse des risques.

Ainsi, il est mis en avant qu'une défaillance critique chez le fournisseur peut entraîner :

- ✓ perte de lots en cours de production ;
- ✓ arrêt de production ;
- ✓ perte de chance pour les patients dans le cas des produits autologues ;
- ✓ retard sur le développement des essais (validation à refaire, retard dans la soumission des données en vue d'obtenir une AMM) ;
- ✓ signalement qualité auprès de l'autorité compétente ;
- ✓ inspection (le cas échéant) étendue au groupe/fournisseur.

Les participants commentent les risques mis en avant dans la présentation portant sur la maîtrise des fournisseurs pour la fabrication des produits de type CAR-T Cells qui leur sont bien connus. De plus il est rappelé que la prise en compte des risques identifiés dès l'étape de développement du dossier réglementaire CMC est primordiale au regard de la stratégie du choix des matières premières critiques.

Les participants demandent confirmation auprès de la DI que les inspecteurs peuvent prendre en compte des audits mutualisés ou réalisés par des tiers dans le cadre de la stratégie de sélection des fournisseurs. L'ANSM confirme le bienfondé de cette approche.

## IV - Points d'information

---

### - CAT et Pharmacopée

Les représentantes du centre de pilotage de la stratégie européenne de l'ANSM ont présenté les dernières informations en lien avec l'EMA, la Commission européenne et la Pharmacopée européenne pour les MTI.

Depuis janvier 2021, deux opinions positives ont été émises au CHMP concernant les MTI :

- AMM conditionnelle pour Skysona<sup>®</sup>, elivaldogene autotemcel : cellules souches hématopoïétiques autologues génétiquement modifiées avec un vecteur lentiviral codant pour le gène ABCD1 ;
- une extension d'indication aux adolescents pour Spherox<sup>®</sup>, sphéroïdes de chondrocytes autologues humains.

Par ailleurs, un arbitrage de sécurité a été déclenché (article 20) pour Zynteglo<sup>®</sup>, CD34+ autologues génétiquement modifiées par un vecteur lentiviral codant pour la  $\beta^{A-T87Q}$  globine dans la bêta-thalassémie transfusion dépendante, diligenté par la PRAC en collaboration avec le CAT, à la suite du cas de leucémie aigue myéloïde chez un patient drépanocytaire traité dans le cadre d'un essai clinique aux EU avec un médicament similaire utilisant le même vecteur lentiviral recombinant que Zynteglo<sup>®</sup>.

L'ANSM informe également les participants qu'une nouvelle guideline de l'EMA a été publiée sous forme d'un Q&R portant sur l'évaluation de la similarité pour les MTI éligibles à la réglementation des médicaments orphelins (1ère révision en date d'avril 2021).

Enfin, les représentantes ont informé les participants du comité de l'agenda des révisions des directives européennes pour les mois à venir :

- ✓ directives portant sur les tissus/cellules (proposition de nouvelles directives attendue fin 2021) ;
- ✓ législation applicable au secteur pharmaceutique (Stratégie pharmaceutique pour l'Europe) dont les consultations publiques vont débuter prochainement (proposition de nouvelles directives attendues fin 2022).

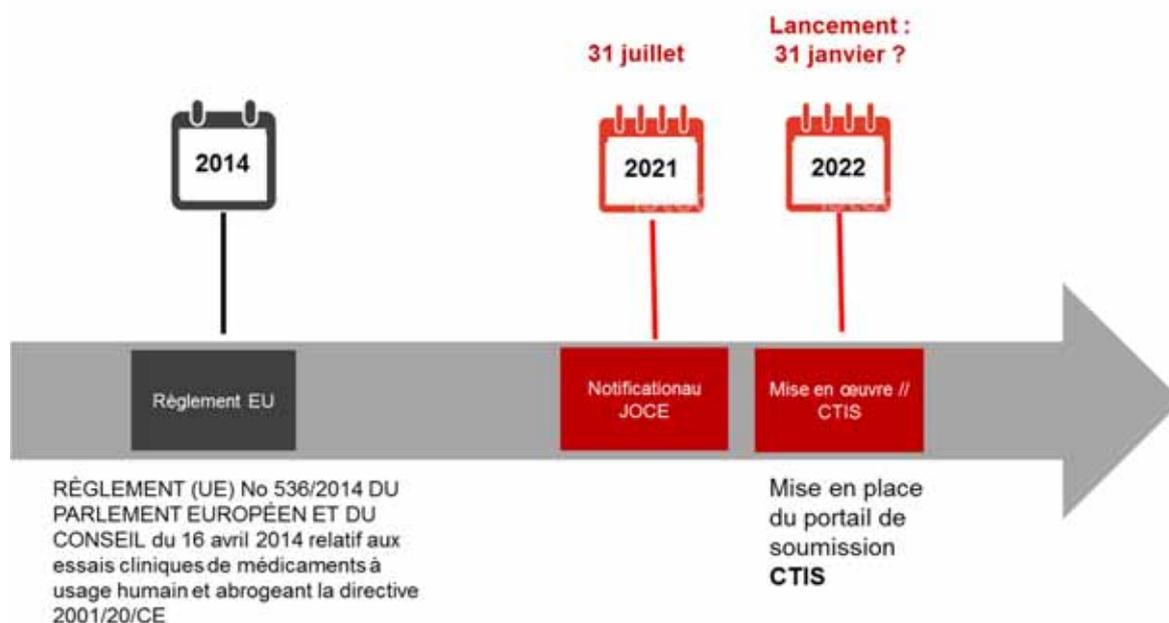
Les participants interrogent l'ANSM sur son interaction avec la HAS, faisant le constat que le MTI Zynteglo® qui a obtenu une AMM en Europe en 2019 n'est pas commercialisé en France (à noter que l'autorisation du MTI est actuellement suspendue par le laboratoire).

L'ANSM informe les participants que les conditions d'accès précoce et d'accès compassionnel aux médicaments (dont les MTI) changent au 1<sup>er</sup> juillet 2021, et que l'ANSM et la HAS travaillent en collaboration sur les nouvelles démarches.

#### – Règlementation européenne des essais cliniques et plateforme CTIS ;

Le règlement sur les essais cliniques de médicaments (règlement (UE) n° 536/2014) entrera en vigueur au début de l'année 2022. Dans ce contexte, l'Union Européenne met en place un portail et une base de données centralisée pour les essais cliniques : CTIS pour *Clinical Trial Information System*. Le CTIS centralisera dans une plateforme unique le processus de soumission des demandes d'essais cliniques ainsi que l'évaluation, l'autorisation restant de la compétence des États membres.

L'ANSM rappelle aux participants le calendrier de déploiement :



Afin de permettre le meilleur usage de cet outil, un catalogue de formation comprenant 23 modules va être mis à disposition des futurs utilisateurs. A ce jour, 16 modules sont déjà développés et en ligne.

Le programme de formation à destination des promoteurs d'essai cliniques se décline tel que :

- ❖ Modules de formation en ligne

Chaque module identifie un public cible mais tous les modules sont disponibles pour tout utilisateur intéressé :

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation/clinical-trials-information-system-ctis-training-programme>

❖ Sessions de formation virtuelles

Particulièrement destinées aux promoteurs d'essais cliniques représentant des PME et aux promoteurs non commerciaux (académiques). Pour plus d'informations sur chaque session de formation, y compris les documents d'appui, voir :

[SME and academia Clinical Trials Information System \(CTIS\) two-part training webinar - Day 2 \(04/03/2021\)](#)

[SME and academia Clinical Trials Information System \(CTIS\) two-part training webinar - Day 1 \(22/02/2021\)](#)

Des supports de formation en ligne sont également disponibles sur l'utilisation de l'Organisation Management Service (OMS) et du Referentials Management Service (RMS) de l'EMA, qui sont pertinents pour les utilisateurs industriels du CTIS :

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation/clinical-trials-information-system-ctis-training-programme#virtual-training-sessions-section>

Deux événements en lien avec le déploiement de CTIS sont prévus par l'EMA et la DIA (drug information association) : un au début du 3ème trimestre 2021 et un au 4ème trimestre 2021, les dates seront communiquées sur le site internet de l'ANSM.

Les participants demandent si la soumission d'un essai MTI-PP devrait se faire sur la plateforme CTIS. L'ANSM indique que le point doit être vérifié, plusieurs points de la réglementation propre aux MTI-PP étant la résultante de l'adaptation du règlement communautaire dans la législation française.

Note post comité : la commission européenne a mis en ligne un projet de Q&R (*Questions & Answers Regulation (EU) No 536/2014 Draft version 3, point 1.12 page 22*) qui indique que les MTI-PP (médicaments sous le régime de l'exemption hospitalière) entrent dans le champ d'application du règlement EC MED 536/2014.

Les participants demandent si cela concerne les MTI-Expérimentaux fabriqués dans des structures hospitalières. L'ANSM confirme que les essais cliniques de MTI fabriqués par les établissements MTI expérimentaux (CSP L 4211-9-2) entrent dans le champ d'application de la réglementation centralisée des essais cliniques.

Note post comité : l'impact sur les unités de fabrication en elle-même est à priori faible et concerne en premier lieu les sponsors et les promoteurs.

## **Dates des réunions en 2021**

---

La prochaine réunion du comité se déroulera le Vendredi 22 octobre 2021 à 14h.

La directrice adjointe de la DI propose aux participants de soumettre des sujets pour le prochain comité en amont de celui-ci et leur propose de participer aux présentations faites à l'ensemble des participants en fonction des sujets retenus.

La crise sanitaire empêchant les réunions en présentiel n'étant pas encore finie, il est possible que celle-ci ait lieu à nouveau en visioconférence. Cependant, pour l'année 2022, le principe d'une organisation permettant d'alterner les visioconférences avec des réunions au siège de l'ANSM est proposé.

Les participants s'y montrent favorables, et indiquent leur préférence pour une organisation mixte : deux visioconférences par an et une réunion au siège de l'ANSM.