

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

Compte rendu de la séance du 22 octobre 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 et Dr. Olivier JUST – CHU Necker Paris APHP
Pr. Danièle BENSOUSSAN – LEJZEROWICZ – CHU Nancy
Dr. Camille GIVERNE – CHU Rouen
Dr. Céline AUXENFANS – CHU Lyon
Pr. John De VOS – CHU Montpellier
Dr. Boris CALMELS – Institut Paoli Calmettes Marseille
Sandrine BELAICH - CHU Lille
Dr. Anne FIALAIRE-LEGENDRE – EFS Siège
Dr. Anne-Christine MENDES – CTSA Clamart
Dr. Ariane GALAUP PACI – LEEM
Dr Julien ROMANETTO – France Biotech

Participants de l'ANSM

Caroline MATKO - DMM1
Solène MAITENAZ, Violaine CLOSSON-CARELLA, Guillaume VAQUER, Camille SCHURTZ – DEI
Nadine SPIELVOGEL – DAJR
Marie-Thérèse DUFFOUR, Elodie BOUSQUET, Laure DELIGNIVILLE, Alain RICHARD - DMS
Virginie WAYSBAUM, Christophe GENISSET, Béatrice PANTERNE, Vanessa BOUABDALLAOUI - DI

Secrétariat du comité

Guillaume VAQUER - DEI

Ordre du jour réalisé

I – La sous-traitance des contrôles qualité spécifiques aux MTI, prise en compte des points d'intérêts des BPF.

II – Points saillants du Q&R EMA sur les approches visant à établir la comparabilité lors des changements intervenant dans la fabrication des MTI.

- EMA/CAT/4998821/2019

III – Nouvelles méthodes d'édition du génome : place de CRISPR-Cas9 dans les stratégies en développement.

IV - Points d'information :

- des représentants de l'ANSM auprès de l'EMA et de la pharmacopée ;
- évolutions réglementaires (loi bioéthique, OGM, LD2 des bonnes pratiques de préparation)

V – Q/R règles relatives à l'environnement de production de certains MTI expérimentaux.

VI – Prochaines dates de réunion en 2022, dont une au siège de l'ANSM.

Introduction

En ouverture de séance, il est rappelé que les ordres du jour et comptes rendus du comité d'interface dédié aux MTI sont accessibles sur le site internet de l'ANSM. Les documents sont consultables dans la rubrique « événements ».

I – La sous-traitance des contrôles qualité spécifiques aux MTI, prise en compte des points d'intérêts des BPF

La direction de l'inspection de l'ANSM souhaite revenir sur les points d'intérêt propres à l'activité de sous-traitance des contrôles qualité, et notamment sur les lignes directrices des BPF-MTI à ce sujet.

La réglementation européenne prévoit que les laboratoires de contrôles qualité agissant comme sous-traitants puissent être inspectés tel que prévu par les directives européennes sur les médicaments et produits de santé (Article 20(b) de la Directive 2001/83/E, Article 24(b) de la Directive 2001/82/EC et Article 13.1 de la Directive 2001/20/EC).

Cette approche est harmonisée au niveau européen. Le guide européen portant sur la conformité et l'inspection des activités de fabrication et d'importation (référéncé EMA/572454/2014 Rev 18) définit des règles applicables aux opérations de contrôle qualité externalisées dans le cadre d'une sous-traitance, et rappelle ainsi que les responsabilités afférentes doivent être clairement définies (cf point 4.6 *contract manufacture and analysis*) entre le fabricant et le sous-traitant. Par ailleurs, le guide européen indique que les sous-traitants en charge des contrôles qualité peuvent être inspectés par les autorités compétentes dans le cadre de leur activité.

Le chapitre 13 des BPF-MTI est intégralement consacré aux points applicables aux activités externalisées et rappelle la nécessité d'établir, dans un système qualité pharmaceutique, des contrats entre chaque partie prenante, en conformité avec l'autorisation d'essai clinique ou l'AMM. Le fabricant est alors en charge d'évaluer l'aptitude du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées dans le respect des BPF applicables (BPF-MTI 13.11). Les activités externalisées sont également renseignées dans le module qualité des dossiers déposés auprès des agences réglementaires (EMA/ANSM), généralement par la fourniture d'un certificat BPF ou d'une autorisation d'ouverture issue de la base de données EUDRAGMDP.

Dans le cadre du développement de MTI visant à terme une autorisation centralisée, des exceptions sont néanmoins acceptées :

« Exceptionnellement, lorsque l'activité externalisée est un test très spécifique (par exemple, réalisation d'un caryotype), il est acceptable que le sous-traitant ne possède pas de certificat BPF, à condition qu'il

respecte des normes qualité appropriées à l'activité externalisée (par exemple, la norme ISO concernée), et que cela soit dûment justifié » (BPF-MTI, 13.12).

L'ANSM informe les participants du comité que cette approche est actuellement acceptée pour plusieurs types de tests lors de l'évaluation des dossiers d'essais cliniques à l'ANSM, lorsque ces tests s'appuient sur des technologies de pointe, et notamment : la réalisation des caryotypes, les tests de biologie moléculaire (tests PCR), le séquençage haut débit, etc. . Il est néanmoins nécessaire de noter que si un *statu quo* est envisageable pour la réalisation des caryotypes, la structuration d'une filière de sous-traitants pouvant mettre en œuvre des tests de biologie moléculaire et de séquençage pour les fabricants de MTI pourrait amener cette position à évoluer en prenant en compte les autorisations d'ouverture d'établissement pharmaceutique que demanderaient ces structures.

Dans le contexte réglementaire européen, l'opportunité d'externaliser des activités de contrôle qualité à un sous-traitant qui n'est pas titulaire d'un certificat BPF doit être considérée au regard du stade de développement du MTI. En effet, lors d'une demande d'AMM européenne, l'ensemble des acteurs de la chaîne de fabrication et de contrôle doit être en conformité avec les BPF. Si cela ne devait pas être le cas, une inspection « *pre-approval* » pourrait être diligentée à la demande de l'EMA, la redevance pour cette inspection restant à la charge du demandeur de l'AMM.

Ces recommandations, propres aux MTI, ne dégagent pas les fabricants vis-à-vis de leurs responsabilités dans l'évaluation des sous-traitants, y compris dès les phases précoces du développement du MTI (études *first in human*). Il convient alors de vérifier qu'un système qualité adéquat est mis place en évaluant : le savoir-faire, l'amélioration continue, les mesures techniques et organisationnelles, la gestion des risques et la gestion des données. Parmi les normes qualité appropriées qui peuvent être prises en compte, il convient de citer comme exemple: les certificats BPL lorsque le sous-traitant est également installateur d'essai, la norme ISO 17025 portant sur les essais d'étalonnage, et la norme ISO 15189 portant sur la mise en œuvre des analyses de biologie médicale.

Enfin, l'ANSM attire l'attention des participants sur le développement de la bio-informatique dans le traitement analytique des données issues du séquençage haut débit. Une stratégie de validation appropriée doit être mise en œuvre afin de s'assurer que l'ensemble des fonctionnalités souhaitées du traitement des données soit opérationnel, sans perte de donnée, dans l'environnement de production et à des niveaux de performance acceptables. Pour cela, les analyses doivent être interprétées au regard de spécifications bien reconnues.

II – Points saillants du Q&R EMA sur les approches visant à établir la comparabilité lors des changements intervenant dans la fabrication des MTI.

• EMA/CAT/4998821/2019

L'ANSM souhaite porter à la connaissance des participants du comité ce document publié par l'EMA (EMA/CAT/4998821/2019) afin de répondre à des questions fréquemment posées dans le cadre l'évaluation de la partie CMC des dossiers. Les recommandations de ce document s'appliquent aux produits de thérapie cellulaire et produits de thérapie génique basés sur les vecteurs, qu'ils soient en essais cliniques ou post-AMM.

Le document aborde 13 questions & réponses précisant les requis sur les études de comparabilité pour les MTI, et notamment :

- l'approche basée sur le risque pour déterminer l'étendue de l'exercice de comparabilité ;
- l'étendue de l'exercice de comparabilité en fonction du stade de développement ;
- les outils analytiques à utiliser ainsi que les approches analytiques (*side-by-side* dans le même run analytique ou comparaison des données post-changement vs. données historiques) ;
- pour les produits de thérapie cellulaire : la possibilité d'utiliser des cellules de donneurs sains ;
- le nombre de lots à inclure dans l'étude de comparabilité.

Les principes de l'ICHQ5E (*Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process*) pouvant s'appliquer aux MTI ont été rappelés, notamment sur l'exercice de comparabilité par étape en commençant par les propriétés physico-chimiques et les propriétés biologiques du produit. En ligne avec ces recommandations, les points suivants sont pris en compte lors de l'évaluation :

- l'exercice de comparabilité doit se concentrer sur les étapes du procédé les plus appropriées pour détecter un changement ;
- les méthodes analytiques doivent être adaptées et suffisamment sensibles pour détecter des différences et modifications ;
- si des résultats ne sont pas comparables avec de possibles impacts sur la sécurité et/ou l'efficacité, des données de comparabilité non-cliniques et/ou cliniques seront requises.

Plusieurs situations propres aux MTI sont également discutées dans ce Q&R :

- pour éliminer la variabilité de la matière de départ pour un produit de thérapie cellulaire l'approche recommandée se base sur la *split-based approach* ;
- une approche statistique peut être utilisée pour l'étude de comparabilité. Une justification doit être donnée concernant l'approche choisie ainsi que sur les critères d'acceptation de l'étude de comparabilité, en effet la conformité aux spécifications seule n'est pas suffisante ;
- l'utilisation de cellules de donneurs sains : acceptable au regard de la rareté des cellules de patient et/ou des problèmes éthiques. Dans ce cas, la représentativité par rapport aux cellules de patient doit être démontrée ;
- lors de l'introduction d'un nouveau site de fabrication, pour un produit déjà autorisé, un exercice de comparabilité élargie est attendu :
 - o la première étape consiste à évaluer la comparabilité des procédés de fabrication et l'équivalence des méthodes analytiques ;
 - o la deuxième étape consiste à établir la comparabilité des produits via des tests de libération et de caractérisation ;
- lors d'un changement au niveau de la matière de départ : une évaluation de la criticité du changement est attendue. Si changement critique, une étude de comparabilité est nécessaire.

Les enjeux posés par les problèmes de comparabilités lors de l'évaluation des demandes d'AMM pour des MTI sont nombreux, et l'ANSM attire l'attention des participants sur la publication suivante :

Comparability: what we can learn from the review of advanced therapy medicinal products, Alexis Cockcroft & Alison Wilson, Regenerative Medicine Vol 16., No.7

III – Nouvelles méthodes d'édition du génome : place de CRISPR-Cas9 dans les stratégies en développement.

La représentante de la Direction des Métiers Scientifiques (DMS) de l'ANSM propose de faire un point sur les nouvelles méthodes d'édition du génome dans le contexte de l'essor des stratégies basées sur CRISPR-Cas9 dans le développement des médicaments de thérapie génique.

En préambule, un rappel sur la réglementation est effectué afin de distinguer plusieurs cas fréquemment rencontrés ayant trait aux outils permettant l'édition du génome :

- les médicaments de thérapie génique sont des médicaments biologiques dont la substance active (SA) est composée d'acide nucléique recombinant qui sera administré pour réguler, réparer, remplacer, ajouter ou supprimer une séquence génétique et dont l'effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique ou du produit de son expression. Les vaccins contre les maladies infectieuses ne sont pas compris dans les médicaments de thérapie génique.

- Les matières de départ des MTI, peuvent être de différentes natures en fonction de la substance active que l'on cherche à fabriquer et administrer :
 - Cas #1, la SA est un vecteur viral : les matières de départ sont le lot de semence ou les plasmides et la banque cellulaire ;
 - Cas #2, la SA est un plasmide ou un vecteur non viral : les matières de départ sont le plasmide, la bactérie hôte et la banque primaire de cellules microbiennes génétiquement modifiées ;
 - Cas #3 la SA est constituée de cellules génétiquement modifiées (CGM) : les matières de départ sont les matières de départ utilisées pour produire le vecteur, le vecteur et les cellules.

Les méthodes d'édition du génome sont multiples, et suivant la stratégie choisie (*in vivo* ou *ex vivo*), la substance active et les matières de départ sont différentes :

- Contexte d'utilisation *in vivo* :
 - La SA est constituée des outils utilisés pour l'édition du génome : enzymes codées par ADN ou ARN recombinant et transférées par un vecteur (viral ou non) ou les enzymes sous forme de protéines recombinantes et les oligonucléotides synthétiques ;
 - les matières de départ sont les plasmides, banques bactériennes et banques cellulaires.
- Contexte d'utilisation *ex vivo* :
 - La SA est constituée des cellules génétiquement modifiées (CGM)
 - Les matières de départ sont les outils utilisés pour modifier génétiquement les cellules : vecteur (viral ou non) codant l'enzyme, ARNm exprimant l'enzyme, l'enzyme elle-même, les ARN guides synthétiques, la ribonucléoprotéine (protéine Cas9 pré-complexée avec ARN guide), et autres composants nécessaires pour les produire.

Il est précisé que les outils d'édition du génome ne sont pas tous considérés réglementairement comme des médicaments de thérapie génique (selon la définition actuelle dans le règlement 1394/2007/CE et la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2009/120/CE). C'est par exemple le cas du système qui s'appuie sur l'administration de CRISPR-Cas9 *in vivo* avec Cas9 sous forme de protéine recombinante et des ARN guides synthétiques.

A ce jour, les stratégies d'édition du génome s'appuient sur les outils suivants :

- ◆ Zinc Finger Nucleases (ZFN)
- ◆ Transcription Activator-Like Effector Nucleases (TALEN)
- ◆ CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat DNA sequences)/Cas9

Leur place dans l'arsenal thérapeutique en cours de développement tend à augmenter chaque année comme le montrent les données d'une publication de 2020 listant 41 essais cliniques répertoriés dans la base de données de clinicaltrials.gov. En France, plusieurs essais ont été déposés s'appuyant sur différentes approches, et notamment :

- ◆ CGM avec TALEN : cellules CAR-T
- ◆ CGM avec CRISPR-Cas9 : cellules CD34+ et cellules CAR-T
- ◆ CRISPR-Cas9 *in vivo*

L'ANSM rappelle que les outils de génie génétique issus de l'édition du génome doivent être décrits de manière exhaustive dans le dossier du médicament expérimental pour les demandes d'essai clinique :

◆ **Vecteur viral**

- Plasmides : structure, production, spécifications ;
- Banques bactériennes : construction, production, contrôles ;
- Banques cellulaires : historique, établissement, production, contrôles *master cell bank* et *working cell bank*.

◆ **ARNm**

- Plasmide et plasmide linéarisé : structure, production, spécifications ;
- Banques bactériennes : construction, production, contrôles.

◆ **Protéine recombinante**

- Protéine : structure, production, spécifications ;
- Banques cellulaires : historique, établissement, production, contrôles *master cell bank* et *working cell bank*.

◆ **Données justifiant les conditions de conservation**

Enfin un rappel sur les textes réglementaires de référence

- ◆ Règlement 1394/2007/CE concernant les médicaments de thérapie innovante
- ◆ Directive 2001/83/CE modifiée notamment par la Directive 2009/120/CE
- ◆ Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements 4 for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials (EMA/CAT/852602/2018)
- ◆ Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1)
- ◆ Chapitre général de la Ph. Eur. 5.14 Médicaments de transfert génétique pour usage humain

Au vu des évolutions attendues dans le domaine, les enjeux portant sur les nouvelles méthodes d'édition du génome pourront être discutées dans le futur dans le cadre du comité MTI.

IV - Points d'information

- CAT

1/ ABECMA® (Celgene Europe B.V.) vient d'être autorisé en Europe sous AMM conditionnelle dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Il s'agit du premier CAR-T cells autorisé dans le myélome multiple.

2/ Par ailleurs, les conclusions de l'arbitrage pour la ré-évaluation de la balance bénéfique risque de ZYNTEGLO® sont présentées :



Zynteglo® est un MTI autorisé depuis mai 2019, composé de CD34+ autologues génétiquement modifiées par un vecteur lentiviral codant pour la β A-T87Q globine et indiqué dans le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendants des transfusions (TDT).

L'arbitrage (tel que prévu par l'article 20 du règlement CE 726/2004) avait été initié en février 2021 à la suite de la déclaration par BlueBird bio d'un cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM) pour 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®, qui avait conduit à la suspension temporaire de l'essai clinique en question et de la commercialisation de Zynteglo® en Europe par BlueBird bio.

L'arbitrage conduit par l'EMA (impliquant le PRAC en collaboration avec le CAT) de mars à juillet 2021 a conclu à une absence de lien de causalité entre le vecteur viral de Zynteglo® et les cas observés de leucémie aiguë myéloïde et syndrome myélodysplasique survenus chez des patients drépanocytaires traités avec un médicament similaire contenant le même vecteur viral.

Les recommandations suivantes ont été formulées : 1/ informer les patients d'un risque augmenté de cancers hématologiques en raison des médicaments utilisés pour le conditionnement ; 2/ effectuer, au moins une fois par an pendant 15 ans, un contrôle des numérations sanguines et du taux d'hémoglobine afin de surveiller ce risque.

- Evolutions réglementaires

La Direction des affaires juridiques et réglementaires fait un point sur les évolutions réglementaires pour lesquelles l'ANSM est partie prenante en lien avec le ministère de la santé.

1/ MTI-PP en « péri-opératoire », introduit par l'article 36 II de la loi n° 2012-1017 du 2 août 2012 relative à la bioéthique.

Un projet de décret modifiant les actuelles dispositions réglementaires relatives aux MTI-PP est en cours d'élaboration afin de réglementer la préparation, la distribution et l'administration d'un MTI-PP en établissement de santé ou dans un hôpital des armées dans le cadre de la même intervention médicale que celle du prélèvement des tissus ou des cellules autologues entrant dans la composition du MTI-PP. La préparation et la distribution devraient se faire sous la responsabilité d'un établissement ou d'un organisme autorisé au titre de l'article L.4211-9-1 du CSP ou d'un établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des MTI-PP, en conformité avec les BPF et dans le cadre d'un contrat écrit.

2/ Par ailleurs, suite à la demande de France-Biotech portant sur les évolutions attendues des procédures applicables à l'utilisation confinée de risque nul ou négligeable d'organismes génétiquement modifiés annoncées par le gouvernement, l'ANSM a informé les participants de la publication au Journal officiel de la République française de l'ordonnance n°2021-1325 du 13 octobre 2021 réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'OGM présentant un risque nul ou négligeable qui prévoit une réorganisation des rôles et responsabilité des autorités compétentes sur ce sujet.

3/ Enfin, l'ANSM souhaite porter à la connaissance des participants la fin des travaux du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire CSST "révision des bonnes pratiques de préparation (BPP)" le 30/09/2021, ouvrant la voie à la publication d'une nouvelle version de ces lignes directrices et introduisant des éléments relatifs à la reconstitution des MTI dans les pharmacies à usage intérieur. Cette nouvelle édition est issue d'un travail collégial regroupant des pharmaciens hospitaliers, officinaux, inspecteurs et des universitaires.



V – Discussion portant sur les règles relatives à l'environnement de production de certains MTI expérimentaux.

Les conditions de mise en œuvre dans un environnement de classe A dans C d'un procédé de fabrication d'un MTI de thérapie cellulaire ont été discutées sur la base d'un exemple, et notamment la place de l'analyse du risque microbiologique et des conditions d'exploitation de la classe C.

L'ANSM rappelle qu'un point portant sur les conditions environnementales a été effectué lors d'un précédent comité MTI, et qu'un exemple de procédé de fabrication pour un MTI-PP en système clos a été discuté lors de la séance du 22 janvier 2021. De plus, la direction de l'inspection précise que les BPF-MTI indiquent qu'un système n'est pas totalement clos dès lors que du matériel est ajouté/retiré sans utiliser de raccord aseptique (connecteurs stériles ou filtres voir BPF-MTI 9.44). En prenant en compte ce point, il convient d'envisager dès les phases précoces de transfert technologique dans les unités BPF, l'emploi de dispositif clos adaptés.

L'ANSM s'interroge sur les critères qui pourraient être retenus dans l'évaluation des demandes de modification des conditions environnementales d'un essai clinique, en plus de ceux prévus par le point 2.50 des BPF-MTI. Le statut MTI-PP du produit en développement ne peut être un critère suffisant pour justifier une adaptation des BPF-MTI. La fabrication et la certification des MTI-PP doivent être effectuées au regard des lignes directrices applicables aux MTI en Europe. Par ailleurs, les adaptations ne peuvent être mises en œuvre que pour des médicaments expérimentaux, et le procédé de fabrication d'un MTI-PP doit être conforme aux BPF-MTI lors d'une demande d'autorisation produit.



Dates des réunions en 2022

Au vue des incertitudes en lien avec l'évolution de la situation sanitaire, la planification d'une réunion en présentiel au sein des locaux de l'ANSM sera envisagée à partir du début de l'année 2022.

Les prochaines réunions du comité MTI pour l'année 2022 seront programmées aux dates suivantes :

1^{ère} réunion : vendredi 25 février 2022 ;

2^{ème} réunion : vendredi 24 juin 2022 ;

3^{ème} réunion : vendredi 21 octobre 2022.