

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

Compte rendu de la séance du 25 mars 2022

Réunion en visio-conférence

Membres présents

Pr. Florence SABATIER – CHU Marseille AP-HM
Pr. Jérôme LARGHERO – Centre Meary Paris APHP
Dr. Olivier JUST – CHU Necker Paris APHP
Pr. Danièle BENSOUSSAN – LEJZEROWICZ – CHU Nancy
Dr. Camille GIVERNE – CHU Rouen
Dr. Céline AUXENFANS – CHU Lyon
Dr. Beatrice CLEMENCEAU et Dr. Florence VRIGNAUX – CHU de Nantes
Dr. Boris CALMELS – Institut Paoli Calmettes Marseille
Pr. Julie KERR-CONTE - CHU Lille
Dr. Anne FIALAIRE-LEGENDRE – EFS Siège
Dr. Ariane GALAUP PACI – LEEM
Dr Julien ROMANETTO – France Biotech

Membres invités

Dr. Sébastien BANZET - Inserm - UMR-MD 1197
Dr. Amanda K. A. SILVA – Univ. Paris Diderot - UMR 7057

Participants de l'ANSM

Stéphanie JAMBON, Coralie DELIGNY, Carline TERENDU - DMM1
Violaine CLOSSON-CARELLA, Guillaume VAQUER – DEI
Nadine SPIELVOGEL – DAJR
Marie-Thérèse DUFFOUR, Gabriella ULLIO-GAMBOA - DMS
Béatrice PANTERNE, Vanessa BOUABDALLAOUI – DI

Secrétariat du comité

Guillaume VAQUER – DEI

Ordre du jour réalisé

- I – Actualités européennes
- II – Point d'information des évolutions réglementaires à venir dans le domaine des MTI
- III – Présentation du groupe de travail EVOLVE du *position paper* sur les vésicules extracellulaires publié en décembre 2021
- IV – 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 Actualités européennes

Actualité du CAT

La représentante française au *Committee for Advanced Therapies* (CAT) de l'EMA informe que le CAT et le CHMP ont recommandé en janvier 2022 l'homologation pour une AMM complète de la thérapie CAR-T anti-CD19 Breyanzi (lisocabtagene maraleucel, Bristol-Myers Squibb, BMS), médicament orphelin développé dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B et d'un lymphome folliculaire de grade 3B, après deux ou plusieurs lignes de traitement systémique.

Par ailleurs, le CAT et le CHMP viennent d'émettre deux autres opinions positives concernant les produits suivants :

- Carvykti (ciltacabtagene autoleucel (CART-cells anti BCMA) Janssen) pour une AMM conditionnelle dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire, qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38 et qui ont démontré une progression de la maladie lors du dernier traitement
- Kymriah (tisangenleucel, Novartis), Extension d'indication pour les « patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire après deux ou plusieurs lignes de traitement systémique ».

Actualité de la pharmacopée européenne

L'ANSM indique qu'un nouveau chapitre général a été récemment publié :

- ◆ 2.6.39 *Contrôle microbiologique des tissus humains / Microbiological examination of human tissues.*

Adopté à l'unanimité par la Commission de la Pharmacopée européenne n°171 de novembre 2021, il sera publié en juillet 2022.

Par ailleurs, deux chapitres généraux publiés dans *Pharmeuropa 34.1* sont actuellement en enquête publique et ce jusqu'au 31 mars 2022 :

- ◆ 2.7.28 *Titrage des progéniteurs hématopoïétiques formant colonie / Colony-forming cell assay for human haematopoietic progenitor cells.*
- ◆ 2.7.29 *Numération et viabilité des cellules nucléées / Nucleated cell count and viability*

Les éventuels commentaires sont à transmettre à l'adresse e-mail suivante :
pharmacopeefrancaise@ansm.sante.fr

Il est convenu d'adresser aux participants par email les deux textes à la suite du comité, ce qui a été fait le 28 mars.

Accès PRIME auprès de l'EMA pour les centres académiques

Faisant suite à des éléments de réponses apportés lors de la réunion de préfiguration du comité du 02 octobre 2020 concernant les essais conduits après une autorisation d'essais cliniques délivrée par l'ANSM sur un MTI-PP expérimental, (généralement à la demande des établissements de santé), l'ANSM attire l'attention des participants sur la récente désignation PRIME (Priority Medicines) par l'EMA d'un traitement *CAR-T Cells* issu d'un centre de recherche académique espagnol (EMA/PRIME/21/046), confirmant ainsi la possibilité de mener un projet de développement au niveau européen à partir d'autorisations obtenues en accord avec les dispositions du règlement (CE) n° 1394/2007 concernant les MTI couverts par l'exemption hospitalière (MTI-PP en France).

Cette désignation ouvre la voie à une procédure d'évaluation centralisée des données issues des essais cliniques initiés en 2017, soit avant la publication des BPF-MTI par la commission européenne, et rendu public en 2021 dans une publication scientifique (PMID: 33010231). Le produit bénéficie par ailleurs d'une autorisation sous le régime de l'exemption hospitalière en Espagne où il a été développé. Ce signal paraît encourageant au niveau réglementaire pour les projets issus des centres académiques et la poursuite des développements dans ce cadre.

Certains points saillants des publications en lien avec ces essais ont été brièvement discutés. Les participants se sont interrogés sur l'origine de la source de contamination microbiologique relevée pour plusieurs produits dans la publication précitée. L'ANSM et les participants ont échangé leur expérience de terrain sur la question et estiment que pour l'activité plus classique de préparation des préparations de thérapie cellulaire, le risque de contamination au décours d'un prélèvement par aphasère en France est souvent estimé à 1%.

II – Point d'information des évolutions réglementaires à venir dans le domaine des MTI

ANSM, autorité compétente pour les OGM dans les essais cliniques, point d'étape

L'ANSM est revenue sur la publication au JORF de l'ordonnance n°2021-1325 du 13 octobre 2021 réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés présentant un risque nul ou négligeable. En vigueur depuis le 1er janvier 2022, celle-ci acte la disparition du Haut conseil des biotechnologies (HCB) et répartit ses missions à différentes instances :

- au Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM (CEUCOG) du ministère de l'enseignement et de la recherche (MESRI) pour l'utilisation confinée d'OGM
- à l'ANSES pour le risque environnemental lié à la dissémination volontaire d'OGM, et l'analyse socio-économique de ces utilisations

Par ailleurs, le décret n°2021-1905 du 30 décembre 2021 pris en application de l'ordonnance n° 2021-1325 du 13 octobre 2021 réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés présentant un risque nul ou négligeable est entré en vigueur depuis le 1er janvier 2022. Il apporte des modifications pour les produits/activités relevant de la compétence de l'ANSM :

- les essais cliniques de médicaments contenant des OGM (utilisations confinées)
- accès précoce et accès compassionnel (dissémination volontaire)

- MTI-PP thérapie génique (dissémination volontaire)
- Micro-organismes et toxines (MOT)

En application de ce décret, l'arrêté du 25 janvier 2022 relatif au dossier technique demandé pour les utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés prévu aux articles R. 532-6, R. 532-14, R. 532-26, ainsi qu'au dossier d'évaluation des risques prévu à l'article L. 532-3 du code de l'environnement a été publié au JORF.

L'ANSM informe les participants que le format des dossiers techniques se base sur les formulaires européens pour l'utilisation confinée, qui ont été abordés lors de la réunion du 22 janvier 2021.

Les déclarations d'utilisation confinée dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine des médicaments OGM se feront à l'initiative des promoteurs des essais cliniques qui devront déclarer les utilisations confinées d'OGM de classe de confinement 1 (risque nul ou négligeable) pour tous les sites impliqués dans l'essai clinique.

Un dossier technique sera instruit dans le cadre suivant :

- une même démarche sera ouverte pour les demandes d'autorisation et de déclaration ;
- le dossier sera identique à celui accompagnant la demande d'autorisation de dissémination volontaire auprès des autres institutions.
- il devra inclure l'un des formulaires européens pour l'utilisation confinée qui couvrent les différents MTI de thérapie génique :
 - simplifiés pour les cellules humaines génétiquement modifiées (CHGM); vecteurs AAV ; médicament avec AMM.
 - complet : autres vecteurs viraux que CHGM ou AAV (dont les vecteurs oncolytiques).

L'ANSM rappelle que du 1^{er} janvier au 31 mai 2022 inclus, correspondant à une période de transition, la déclaration se fait auprès du MESRI sur la sur plateforme DUO suivant les modalités déjà en place.

A partir du 1^{er} juin, une plateforme dédiée sera en place (différente de DUO). L'ANSM délivrera un récépissé de la déclaration lorsque celle-ci sera réputée complète. En outre, L'ANSM saisira le CEUCOG (MESRI) s'il existe un doute sur le niveau de confinement C1 ou s'il existe un risque de dissémination volontaire. Le CEUCOG rend son avis dans un délai de 35 jours suite à la saisine.

La mise en œuvre de l'utilisation confinée déclarée sera subordonnée à l'autorisation d'essai clinique. Si l'essai clinique comporte une phase de dissémination volontaire de l'OGM, le promoteur devra solliciter auprès du ministère de la transition écologique une autorisation de dissémination volontaire.

Les participants soulèvent que le dépôt du dossier OGM semble indépendant d'une demande d'autorisation d'essai clinique (pouvant être fait avant / pendant). Dans ce contexte, il est demandé à l'ANSM de préciser si elle assujettira la délivrance de l'autorisation d'essai clinique à l'obtention d'une déclaration / autorisation OGM préalable pour les médicaments expérimentaux concernés.

L'ANSM indique qu'a priori ce ne sera pas le cas, car ce sont deux procédures indépendantes.

Les participants demandent si les dossiers d'utilisation confinée concernant les activités de production d'OGM seront toujours à transmettre via la plateforme DUO après le 1er juin 2022. L'ANSM confirme qu'il n'y a pas de changement pour les dossiers d'utilisation confinée concernant la phase de production.

Note post réunion: Il semble nécessaire de préciser que pour les activités de production en milieu académique (hôpital et laboratoire de recherche), le MESRI est l'autorité compétente (le dossier est déposé sur DUO, et le ministère peut émettre un agrément le cas échéant) et pour les activités de production industrielle, les Préfectures restent compétentes (le dossier doit être déposé au service environnement de la préfecture de département, qui émet un arrêté préfectoral valant agrément).

LFSS pour 2022 : prise en charge financière par l'Assurance Maladie des MTI-PP

L'ANSM souhaite partager avec les participants quelques éléments en sa possession concernant cette disposition très attendue, bien que celle-ci ne concerne pas directement l'agence.

L'article 58 II 5° de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 prévoit l'ajout de l'article L.162-16-5-5 au Code de la sécurité sociale.

Il précise que les médicaments disposant d'une autorisation comme MTI-PP mentionnés au 17° de l'article L. 5121-1 du CSP font l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie. Cette prise en charge s'effectue sur une base forfaitaire annuelle par patient. La base forfaitaire sera définie par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale selon des modalités fixées par décret en Conseil d'Etat.

Présentation du décret n° 2022-193 du 16 février 2022 relatif aux médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement

L'article 36 de la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique a introduit dans le Code de la santé publique (CSP) des dispositions destinées à permettre la préparation, la distribution et l'administration de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP) dans le cadre de la même intervention que celle du prélèvement des tissus ou des cellules autologues entrant dans leur composition.

Cet article a notamment introduit un II à l'article L. 4211-9-1 du CSP permettant et encadrant la préparation, la distribution et l'administration de 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 leur composition.

L'ANSM attire l'attention des participants du comité MTI sur le décret n° 2022-193 pris en application et notamment des points suivants :

- Cette disposition prévoit que dans ce cas, la préparation et la distribution sont réalisées sous la responsabilité d'un établissement ou d'un organisme autorisé et en conformité avec les bonnes pratiques, dans le cadre d'un contrat écrit ;
- La nécessité de l'administration de ces médicaments dans le cadre de la même intervention médicale doit être vérifiée par l'ANSM ;
- Ces dispositions concernent uniquement des MTI-PP :
 - autologues, c'est à dire provenant du patient lui-même,
 - y compris les médicaments de thérapie innovante combinés,
 - et ne faisant pas l'objet d'une manipulation substantielleCela exclut donc les médicaments de thérapie génique parce qu'ils sont substantiellement manipulés.
- Un contrat par écrit doit être conclu au préalable par l'établissement ou organisme autorisé au titre des articles précités avec l'établissement de santé (ES) qui réalise la préparation et la distribution du MTI-PP.

L'ANSM a présenté les grandes lignes du décret quant à l'instruction des demandes d'autorisation initiale pour l'établissement ou organisme qui veut être autorisé pour préparer et distribuer des MTI-PP « en péri-opératoire » :

- le dossier déposé à l'appui de cette demande doit comprendre les informations telles que le nom de l'ES, le plan de la salle où sont réalisées les activités en péri-opératoire, une description des équipements et matériels utilisés, la liste et la qualification du personnel, le contrat, le projet de contrat ou le document écrit qui lie les deux parties et la liste des procédures ;
- les modifications substantielles spécifiques à cette activité, à savoir : l'ajout de cette activité, l'ajout d'un nouvel ES, l'ajout d'un nouveau type de MTI-PP, les modifications relatives à l'organisation de ces activités lorsqu'elles concernent la qualité et la sécurité du médicament ;
- le rapport d'activité annuel qui doit comprendre la liste des ES avec lesquels l'établissement ou l'organisme autorisé a passé un contrat ;
- le dossier de demande d'autorisation pour les MTI-PP préparés, distribués et administrés en « péri-opératoire » : devront y figurer les éléments visant à établir la nécessité et la sécurité de l'administration de ce médicament dans le cadre de la même intervention médicale que celle du prélèvement des tissus ou des cellules autologues entrant dans sa composition et

notamment le bénéfice clinique pour le patient et la maîtrise des risques liés à la préparation dans ce cadre.

En outre, le décret étend les missions de la personne responsable qui est chargée de s'assurer du respect de ses obligations par l'ES pour ce qui concerne la préparation et la distribution de MTI-PP péri-opératoire.

Enfin, comme pour les dossiers de demandes des établissements ou organismes, les dossiers de demande d'autorisation de MTI-PP seront désormais envoyés par tout moyen permettant de donner date certaine à la réception de cette demande.

Plusieurs représentants des centres hospitaliers ont souhaité exprimer à cette occasion leur inquiétude vis-à-vis de la mise en œuvre de cette supervision d'opérations réalisées à distance du périmètre de leur site de fabrication usuel, ainsi que des responsabilités qui leur incombent dans ce contexte. L'ANSM invite ceux-ci à présenter leur point de vue et envisager des solutions faisables pour chaque partie prenante sur la base d'exemples concrets lors d'un futur comité.

Points divers à l'initiative des participants


Les représentants des start-up du domaine MTI attirent l'attention de l'ANSM sur leurs attentes vis-à-vis du respect des délais d'instruction et notamment pour la procédure *Fast-Track* concernant les essais cliniques de MTI. L'ANSM prend bien note de ce point, et informe les participants qu'il sera évoqué par ailleurs lors d'un comité d'interface dédié aux essais cliniques.

III Présentation par le groupe de travail EVOLVE du *position paper* sur les vésicules extracellulaires publié en décembre 2021

Le groupe de travail EVOLVE France « Extracellular Vesicle translation to clinical perspectives » a été créé en 2020 en réunissant plus de 40 chercheurs, pharmaciens et cliniciens qui s'intéressent à la thématique de développement de médicaments à base de vésicules extracellulaires (VE). Leur objectif principal est de fédérer les acteurs français du domaine pour réfléchir et travailler conjointement sur des aspects techniques, scientifiques et réglementaires dans ce domaine prometteur et en pleine expansion. Le premier livrable du groupe de travail EVOLVE France a été un *Position paper* publié en 2021 dans le journal *Advanced Drug Delivery Reviews* (PMID: 34673131).

L'ambition de ce travail était de produire un outil pratique à destination des personnes souhaitant développer des produits thérapeutiques à base de VE mais aussi des autorités réglementaires qui auront à les évaluer. Cet article a été l'occasion de présenter, de façon informative et critique, une vision sur les données nécessaires à la constitution d'un dossier réglementaire pour la préparation d'un essai clinique sur les VE. Il est exprimé le souhait, en tant que groupe, d'être force de proposition en présentant 32 recommandations concernant les données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique, et biologique ainsi que les données non-cliniques et cliniques. Le groupe souhaite continuer ce type d'action, poursuivre les échanges avec les autorités afin de contribuer à faire mieux connaître et comprendre ces nouveaux médicaments biologiques, pour finalement sélectionner ou faire émerger des critères d'évaluation permettant de répondre aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité.

L'ANSM accueille favorablement la démarche et fait part de nombreuses convergences dans les analyses proposées, notamment sur l'interprétation des classifications issues du CAT au sujet des médicaments à base de vésicules extracellulaires et l'identification des guidelines adéquates qui permettent de guider les chercheurs dans leur développement. Il est rappelé que s'appuyer de façon critique sur plusieurs guidelines peut permettre de justifier des approches compatibles avec un développement optimal pour chaque produit à base de vésicules extracellulaires. L'exemple de la stratégie de la détermination de la dose toxique lors du développement préclinique a été abordé par les participants. Les auteurs du *position paper* ont rappelé qu'ils n'attendaient pas d'effet dose en toxicologie dans la plupart des approches actuellement connues basées sur les VEs.



L'ANSM informe les participants qu'elle dispose d'une représentante au groupe de travail de l'EMA sur la classification des produits de santé où le sujet des VE pourrait être abordé. Le cas échéant, l'ANSM en fera état dans ce comité d'interface. Par ailleurs, le Guichet innovation et Orientation (GIO) ANSM peut proposer des réunions d'avis scientifique qui peuvent permettre de discuter des enjeux scientifiques pour des projets particuliers.

Suite à la réunion du comité, la publication a été partagée avec les participants.

IV Dates des réunions en 2022

Selon l'évolution de la situation sanitaire, la possibilité de tenir un comité en présentiel au mois de juin ou en octobre reste envisageable. Les modalités pratiques pour son organisation seront adressées au préalable aux membres de ce comité.

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

Prochaine réunion : vendredi 24 juin 2022 ;

3^{ème} réunion de l'année : vendredi 21 octobre 2022.