Compte-rendu

Direction de l'Inspection
Pôle : INSBIO1
Personne en charge : Béatrice PANTERNE

Comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante (MTI)
Séance du 24 juin 2022

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	**Actualités européennes**	
1.1	Revue des actualités du CAT	Information
1.2	Révision en cours du chapitre général de la pharmacopée européenne 2.6.7 (Mycoplasmes)	Information
1.3	Actualités EMA & MTI	Information
1.4	Logigrammes et aide-mémoire pour le développement de MTI	Information
1.5	Actualités Pharmacopée européenne pour la thérapie génique	Information
2.	**Autres points d'information**	
2.1	Actualités OGM	Information
2.2	Comité de dialogue « Biotechnologies » à l'ANSES	Information
3.	**Présentation d'une synthèse des inspections MTI (2019-2021)**	Information
4.	**Questions diverses des participants**	

Participants

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
Membres			
Dr. Céline AUXENFANS	CHU Lyon	☒	☐
Pr. Danièle BENSOUSSAN – LEJZEROWICZ	CHU Nancy	☒	☐
Dr Boris CALMELS	IPC Marseille	☒	☐
Pr John de VOS	CHU Montpellier	☒	☐
Dr. Anne FIALAIRE-LEGENDRE	EFS Siège	☒	☐
Mme Anne GALAUP	LEEM	☐	☒
Dr. Camille GIVERNE	CHU Rouen	☒	☐
Pr. Julie KERR-CONTE	CHU Lille	☒	☐
Dr Valérie LAPIERRE	IGR Villejuif	☐	☒
Pr. Jérôme LARGHERO	Centre Meary AP-HP	☒	☐
Dr. Elisa MAGRIN	CHU Necker AP-HP	☒	☐
Dr Anne-Christine MENDES	CTSA	☐	☒
Dr Stéphanie OSCHE	CHU Nancy	☒	☐
M. Julien ROMANETTO	France Biotech	☒	☐
Pr. Florence SABATIER	CHU Conception AP-HM	☒	☐
Dr Julie VERAN	CHU Conception AP-HM	☒	☐
Dr. Florence VRIGNAUX	CHU de Nantes	☒	☐
ANSM			
Violaine CLOSSON-CARELLA	DEI	☒	☐
Solène MAITENAZ	DEI	☒	☐
Gabriel BERBARI	DI	☒	☐
Vanessa BOUABDALLAOUI	DI	☒	☐
Adrien CHOLLET	DI	☒	☐
Christophe GENISSET	DI	☒	☐
Béatrice PANTERNE	DI	☒	☐
Virginie WAYSBAUM	DI	☒	☐
Stéphanie JAMBON	DMM1	☒	☐
Agnès MAMBOLE-DEMA	DMM1	☒	☐
Marie-Thérèse DUFFOUR	DMS	☒	☐
Nadine SPIELVOGEL	DRD (ex DAJR)	☒	☐

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 « évènements ».

1. Actualités européennes

1.1. Revue des actualités du Comité des thérapies innovantes (CAT) pour les différents médicaments de thérapie innovante autorisés.

- AMM européenne pour **CARVYTKI** (ciltacabtagene autoleucel, CART-cells anti BCMA) dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple réfractaire ou en rechute en 4ème ligne ;
- Extension de l'AMM européenne de **KYMRIAH** (tisagenlecleucel, CAR-T cells antiCD19) dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute en 3ème ligne ;
- Opinion positive CAT/CHMP pour **YESCARTA** (axicabtagene ciloleucel, CAR-T cells antiCD19) dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute en 4ème ligne ;
- Opinion positive CAT/CHMP pour l'AMM sous circonstance exceptionnelles d'**UPSTAZA** (eladocagene exuparvovec, AAV5-ADCC) dans le traitement des patients âgés de plus de 18 mois avec un diagnostic confirmé de déficit sévère en L-aminoacide décarboxylase aromatique (AADC) ;
- Opinion positive CAT/CHMP pour l'AMM conditionnelle de **ROCTAVIAN** (valoctocogene roxaparvovec, AAV5-FVIII SQ) dans le traitement des adultes atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur de FVIII et sans anticorps anti-AAV5.

1.2. Révision en cours du chapitre général de la pharmacopée européenne 2.6.7 (Mycoplasmes) : commentaires attendus pour le 25 juillet à transmettre à pharmacopeefrancaise@ansm.sante.fr. La version française est à commenter préférentiellement selon le format ci-dessous.

xxx «Dénomination du chapitre ou monographie »		PA/PH/EXP.xxx /T(yy)z ANP 2022
Texte Pharmeuropa	Commentaires argumentés	Nouvelle Proposition

1.3. Actualités EMA & MTI : Article « Towards a better use of scientific advice for developers of advanced therapies » A.Tavridou et al., Br J Clin Pharmacol. 2021

- 56 procédures d'avis scientifiques MTI en 2018 (Total AS en 2018 = 635)
- Dont 21 avis scientifiques (AS) qui concernaient des produits originellement développés par des instituts publics (hôpitaux, instituts de recherche)
- Focus sur ces produits car ce sont ceux-là qui auraient eu besoin de plus d'accompagnement réglementaire
  - Champ pour les questions qualité : comparabilité, stratégie de contrôle

Suivez notre actualité sur :
ansm.sante.fr | @ansm

- Champ pour les questions non-cliniques : Conception et adéquation des études de toxicité, nécessité d'études de *« bridging »*/comparabilité, études de biodistribution/dissémination, études de mutagenèse insertionnelle, tumorigénicité
- Champ pour les questions cliniques : critères cliniques, population/indication, conception études cliniques (comparateur, dose/posologie, taille de l'échantillon/analyse statistique)

1.4. Logigrammes et aide-mémoire pour le développement de MTI

- Trois logigrammes :
  - Qualité : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-advanced-therapy-medicinal-products-quality-flowchart_en.pdf
  - Non-clinique : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-advanced-therapy-medicinal-products-non-clinical-development-flowchart_en.pdf
  - Clinique : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-advanced-therapy-medicinal-products-non-clinical-development-flowchart_en.pdf
- Basés sur :
  - La littérature
  - Les guidelines
  - Les documents internes de l'EMA
  - L'opinion des experts

Les logigrammes constituent un appui réglementaire sous forme de recommandations pour surmonter les potentiels obstacles durant la conception des MTI.

1.5. Actualités Pharmacopée européenne pour la thérapie génique

Le groupe de travail sur les produits de thérapie génique (GTP-WP) de l'EDQM travaille sur la révision du chapitre général 5.14 depuis 2018. Cela a abouti à deux textes qui vont remplacer le 5.14 : une monographie générale 31.86 et un chapitre général 5.34.
La **monographie générale** va présenter les exigences générales sur les vecteurs recombinants et les cellules génétiquement modifiées. Il y aura 3 sections spécifiques :

- Cellules humaines autologues génétiquement modifiées avec des vecteurs rétro ou lentiviraux ;
- Vecteurs AAV ;
- Virus Herpès oncolytiques recombinants ;

Le **chapitre général** comportera quant à lui toutes les autres sections présentes actuellement dans le chapitre 5.14. La section sur les vecteurs retro- et lentiviraux a été largement mise à jour. De plus, une nouvelle section a été ajoutée : les cellules bactériennes génétiquement modifiées pour usage humain.

L'enquête publique portant sur le chapitre général 5.34 sera bientôt disponible. La monographie 3186 est déjà publiée.

➔ La monographie générale sera un document opposable pour les médicaments de thérapie génique qui sont sur le marché.
➔ Le chapitre général est publié à titre d'information.

2. Autres points d'information

2.1. Actualités OGM

Dans les suites de 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, l'ANSM devient autorité compétente pour les utilisations confinées dans les essais cliniques à compter du 1er juin 2022.
L'ANSM reste l'autorité compétente pour les autorisations de dissémination volontaire pour les accès précoce et compassionnel de médicaments composés d'OGM et pour les autorisations de MTI-PP de thérapie génique.

Sur le site de l'ANSM, la déclaration d'utilisation confinée et la demande d'autorisation d'utilisation confinée des médicaments contenant des OGM sont effectives depuis cette date. Il est demandé de déposer un dossier technique via Démarches Simplifiées.
Voir les modalités via le lien essais-cliniques-de-medicaments-composes-dogm-nouvelles-modalites

L'ANSES remplace le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) **pour ce qui concerne l'évaluation de la dissémination volontaire d'OGM**. Dans le cas d'une AMM européenne dont la France est l'Etat membre Rapporteur et si nécessaire dans le cas des demandes d'accès dérogatoires de médicament composé d'OGM, l'ANSM saisira l'ANSES/Ministère de la Transition Ecologique pour avis sur le risque de dissémination volontaire.

2.2. Comité de dialogue « Biotechnologies » à l'ANSES

L'ANSES met en place un comité de dialogue biotechnologies qui a pour vocation de discuter l'état des connaissances, des méthodologies d'évaluation, des risques sanitaires et environnementaux, des enjeux sanitaires autour des biotechnologies et de l'évaluation des risques environnementaux des médicaments composés d'OGM, tels que la thérapie génique ou les vaccins. Des informations complémentaires sont disponibles sur le site internet de l'ANSES.

3. Présentation d'une synthèse des inspections MTI (2019-2021)

Cette synthèse présente les principales observations relevées lors des inspections MTI conduites entre mai 2019 et décembre 2021. Elle implique des établissements pharmaceutiques publics (autorisés au titre de l'article L.5124-9-1 du code de la santé publique-CSP) ou privés (autorisés au titre de l'article L.5124-3 du CSP), ainsi que des établissements de santé (autorisés au titre des articles L.4211-9-1 et L.4211-9-2 du CSP) qui préparent des médicaments de thérapie innovante (MTI), des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-pp) et expérimentaux (MTI-exp).

La partie IV des BPF est applicable aux activités portant sur les MTI y compris expérimentaux, les MTI-PP et les MTI-PP expérimentaux en application de la décision du 6 mai 2019 modifiant la décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments, prise sur le fondement de l'article L. 5121-5 du CSP.
Les activités concernant les MTI-PP/MTI-PP expérimentaux doivent donc être réalisées en conformité avec les exigences de la partie IV des BPF qui rappellent notamment certaines exigences réglementaires du CSP (personne responsable, autorisation du MTI-PP, par exemple) et l'obligation de traçabilité allant du prélèvement de tissus ou de cellules à l'administration du MTI PP au patient désigné.
Cette synthèse des inspections MTI porte sur les écarts observés en inspection, les risques identifiés et les références citées dans les rapports d'inspection.

Il est à noter qu'une des 23 inspections réalisées entre mai 2019 et décembre 2021 correspond à une inspection réalisée dans un pays tiers à l'Union européenne en collaboration avec l'EMA. Pour des raisons de comparabilité entre les inspections MTI, celle-ci n'a pas été prise en compte dans la présentation des écarts d'inspection.

La présentation est annexée au présent compte-rendu.

En conclusion,

- Depuis mai 2019, il n'y a eu aucune suite administrative (injonction, décision de police sanitaire) de prise faisant suite à une inspection MTI. Six rappels à la loi ont été émis et un suivi d'injonction a été réalisé concernant une inspection de 2018 conduite selon le référentiel des BPF version 2015 ;
- Ces 23 inspections concernent principalement des établissements fabriquant des MTI expérimentaux et MTI-PP. A ce jour, un seul site fabriquant un MTI avec une AMM de la Commission européenne est autorisé en France (d'où la quasi absence de points concernant les revues qualité produit et défauts qualité) ;
- Il est constaté que la réglementation est en place et recouvre des situations propres à chaque type d'établissement ;

- Les MTI recouvrent des produits de nature complexe et très différente qui ont conduit à la mise en œuvre de BPF dédiées avec des exigences adaptées à leur nature (par exemple, MTI à base de cellules autologues) ;
- Pour l'application de ces BPF, des outils complémentaires tels que des Q&R et des informations sur le site de l'ANSM pourront, le cas échéant, être mis en place
- L'application des exigences à renforcer concerne principalement :
  - La gestion des non conformités et des changements
  - La maitrise des locaux
  - La validation du procédé aseptique
  - L'habilitation du personnel (en particulier, le parcours de formation à la certification)
  - La gestion des OOS (*Out Of Specification*)

IV Discussions en fin de séance

- Chapitre 11 des BPF partie IV - libération des lots et rôle du promoteur lors de la nécessité d'informer le clinicien de la libération d'un produit OOS (*Out Of Specification*). Il est posé la question de savoir comment procéder sur ce point quand on est dans le cadre d'un essai en double aveugle de phase 2. Il est précisé que certaines modalités sont prévues dans le dossier du médicament expérimental mais que ce point pourrait être discuté au niveau européen, notamment pour la gestion des résultats et le suivi du patient en cas de levée de l'insu.

- Chapitre 13.11 des BPF partie IV – évaluation de l'aptitude du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées. Un opérateur précise que l'application de cette obligation est compliquée à mettre en œuvre dans le cadre des marchés publics. Il est rappelé par l'ANSM que les audits physiques sur site ne sont pas obligatoires pour juger de l'aptitude du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées dans le cadre du choix d'un nouveau prestataire. Une évaluation par questionnaire peut être envisagée, suivie d'une analyse des réponses.

- Un opérateur interroge l'ANSM sur le point de savoir si l'application des BPF partie IV pour les MTI-PP implique une réglementation différente par rapport à certains pays européens compte-tenu des contraintes variées entre les Etats membres. L'ANSM précise qu'à ce stade, il est difficile d'apprécier les modalités d'inspection des MTI-PP par les autres Etats membres. Des rapprochements avec les inspecteurs des autres Etats membres vont être initiés. L'ANSM propose de porter cette question auprès du groupe de travail des inspecteurs de l'EMA (*Inspection Working Group*) et d'étudier la possibilité de réaliser un « benchmarking » des inspections MTI en Europe en 2023.

- Concernant le remboursement des MTI-PP, celui-ci est inscrit dans la loi depuis la LFSS 2022 et les décrets d'application sont en attente de publication.

- Remarque concernant la synthèse des inspections. Il a été suggéré par un opérateur d'aborder les points qui se sont améliorés au cours des inspections. L'ANSM précise qu'il semble prématuré d'aborder cet aspect d'amélioration car il s'agit d'une nouvelle partie des BPF (mai 2019) avec un déploiement réglementaire récent. Toutefois, cette remarque sera prise en compte pour la prochaine synthèse d'inspection.

4. Dates des réunions en 2022

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

La prochaine réunion du comité MTI aura lieu le vendredi 21 octobre 2022 à 14H.