

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

## Comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante (MTI) Séance du 21 octobre 2022

### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Bilan des 2 années du comité d'interface MTI et perspectives</b>	
1.1	Aspects réglementaires (OGM, Vecteurs, Matières premières ...) et activités présentées	Information
1.2	Bilan des demandes OGM	Information
1.3	Retours externes sur le Comité	Information et discussion
1.4	Programme à venir	Information et discussion
<b>2.</b>	<b>Point d'information sur les actualités européennes</b>	
2.1	Retour du CAT	Information
2.2	Actualités Pharmacopée. Européenne	Information
<b>3.</b>	<b>Retour sur les projets « CAR-T cells »</b>	Discussion
<b>4.</b>	<b>Autres points d'information</b>	
4.1	Proposition de règlement européen concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine	Information
4.2	Nouvelles BPP	Information
<b>5.</b>	<b>Prochaines réunions du comité en 2023 : A définir</b>	

## Participants

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
Dr. Céline AUXENFANS	CHU Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr. Danièle BENSOUSSAN – LEJZEROWICZ	CHU Nancy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Boris CALMELS	IPC Marseille	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Sophie THEVENET		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr John de VOS	CHU Montpellier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr. Anne FIALAIRE-LEGENDRE	EFS Siège	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Anne GALAUP	LEEM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dr. Camille GIVERNE	CHU Rouen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr. Julie KERR-CONTE et Mme Chrystel MARTON	CHU Lille	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Valérie LAPIERRE	IGR Villejuif	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr. Jérôme LARGHERO	Centre Meary AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr. Elisa MAGRIN	CHU Necker AP-HP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dr Clotilde AUSSEL		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Anne-Christine MENDES	CTSA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Julien ROMANETTO	France Biotech	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Valérie SALENTEY	France Biotech	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr. Florence SABATIER	CHU Conception AP-HM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dr Julie VERAN	CHU Conception AP-HM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr. Beatrice CLEMENCEAU	CHU de Nantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
Violaine CLOSSON-CARELLA	DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solène MAITENAZ	DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guillaume VAQUER	DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe GENISSET	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flore BERTIN	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vanessa BOUABDALLAOUI	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe GENISSET	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Béatrice PANTERNE	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guillaume RENAUD	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline MATKO	DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphanie JAMBON	DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès MAMBOLE-DEMA	DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elodie BOUSQUET	DMS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Thérèse DUFFOUR	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nadine SPIELVOGEL	DRD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gabriela ULLIO-GAMBOA	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Xavier CHENIVESSE	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laure DELIGNIVILLE	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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 ».

## **1. Bilan des 2 années du comité d'interface MTI et perspectives**

---

### **Introduction par Guillaume RENAUD, directeur de l'inspection :**

Un rappel a été fait sur la création de ce comité d'interface dédié aux MTI et ses objectifs. A savoir :

- Echanger avec les acteurs du domaine des médicaments de thérapie innovante (MTI).
- Communiquer de manière plus réactive concernant notamment :
  - Les évolutions réglementaires, le cadre européen
  - Les procédures des différentes autorisations (essais cliniques (EC)/produits/établissement)
  - Les bonnes pratiques
- Mieux appréhender les attentes spécifiques des opérateurs

### **1.1. Aspects réglementaires (OGM, Vecteurs, Matières premières ...) et activités présentées**

Un bilan des deux années écoulées depuis la création du comité a été présenté qui rappelle l'ensemble des événements d'intérêt pour les établissements fabriquant des MTI ou préparant des MTI-pp. Cette présentation est jointe en annexe à ce compte-rendu.

Dans le cadre des activités réalisées, un retour a été fait sur l'établissement de doctrines venant faciliter la mise en œuvre de certains points des BPF partie IV (BPF-MTI). A titre d'exemple :

- La libération des MTI expérimentaux de courte durée de vie avant l'obtention de l'ensemble des contrôles est prévue par les BPF-MTI (11.3.2)
- Mais les modalités de sa mise en œuvre ont dû être consolidées:
  - le promoteur peut libérer un MTI expérimental sur la base d'une certification intermédiaire validée par la PR ;
  - L'ensemble des éléments à fournir au promoteur pour permettre cette libération anticipée doivent être définis dans le contrat entre celui-ci et le fabricant ;
  - Cette libération doit être réalisée pour chaque lot. Il n'est pas acceptable que le promoteur autorise la libération de ce type de MTI expérimental au début de l'essai clinique pour tous les lots qui seront produits.

Il a également été proposé d'établir une doctrine pour les lignées cellulaires afin de distinguer les lignées cellulaires établies utilisées comme outil de production de substance active, des banques de cellules de qualité injectable et de cellules nourricières issues de culture de cellules primaires.

Enfin, au regard des différentes questions reçues ou constats faits en inspection concernant la déclaration de l'activité de fabricant de MPUP, un rappel des exigences réglementaires a été fait :

- Les textes nationaux prévoient une autorisation de l'établissement fabricant de MPUP (article L. 5138-1 du CSP) (consulter la page Internet suivante sur le site de l'ANSM [vos-demarches/industriel/declarer-mon-activite-mpup](https://www.ansm.sante.fr/demarches/industriel/declarer-mon-activite-mpup)) ;
- Les établissements qui fabriquent des MTI autorisés au titre de l'article L.5124-3, L.5124-9-1 ou L. 4211-9-2 du CSP doivent également être autorisés en tant qu'établissement fabriquant de la MPUP le cas échéant au titre de l'article L.5138-1 ;
- Un Q&R est disponible pour faciliter la démarche de télé-enregistrement (disponible sur la même page Internet).

Il existe des différences selon le statut des MTI et l'établissement qui le fabrique : cas des MTI-pp :

- La directive 2001/83/CE exclut de son champ d'application les MTI-pp, à l'article 3.7 qui précise que « La fabrication de ces produits est autorisée par l'autorité compétente de l'État membre » ;

- L'ensemble de cette directive n'est pas applicable aux MTI-pp y compris les dispositions relatives aux MPUP et notamment l'enregistrement en tant que fabricant de MPUP ;
- Dès lors, un fabricant de MTI-pp autorisé au titre de l'article L. 4211-9-1 n'est pas soumis aux dispositions sur l'autorisation de fabricant de MPUP ;  
Mais si cet établissement cède un composant de MTI-pp à un autre établissement, il doit être autorisé à l'activité de cession (R.4211-51 du CSP) ;

La distribution de ces MPUP vers d'autres sites en vue de fabrication de MTI (ou autre médicament biologique) est également soumise à autorisation de l'ANSM ; celle-ci est accordée selon les mêmes modalités que pour la fabrication.

Concernant l'inspection de ces MPUP utilisées pour la fabrication de MTI, ce sont les BPF partie IV qui s'appliquent et non la partie II. De nombreux procédés MTI utilisent des matières critiques qui ne répondent pas à la définition de MPUP. Dans la mesure du possible, ces matières doivent répondre au chapitre 5.2.12 de la Ph. Eur (BPF partie IV 7.13). La fabrication de ces matières est donc inspectée lors des inspections des sites fabriquant des MTI.

Concernant les matières de départ cellulaires et tissulaires, les sites tels que les UTC et les banques de tissus autorisés au titre de l'article L.1243-2 du CSP ainsi que les sites transfusionnels sont inspectés de façon périodique par l'ANSM

Pour des matières critiques telles que les vecteurs, un document de questions/réponses dédié a été élaboré « Questions and answers on the principles of GMP for the manufacturing of starting materials of biological origin used to transfer genetic material for the manufacturing of ATMPs ». Il a été présenté lors du comité MTI du 18 juin 2021.

## 1.2. Bilan des demandes OGM et de l'activité du GIO

**Un bilan à 4 mois du traitement des demandes reçues pour les OGM a été dressé par la DEI à l'attention des participants.**

Sur la période, 14 récépissés ont été délivrés pour des déclarations d'utilisation confinée C1 dont 1 renouvellement, et 1 faisant état de sites complémentaires. Il faut noter que les procédures de renouvellement des précédents récépissés et autorisations délivrés par le Ministère de la Recherche (MESR) doivent se faire en amont de la fin de validité (précédemment fixée à 5 ans, et dorénavant valable pour la durée de l'essai) auprès de l'ANSM sur la base d'un dossier technique et d'une liste des sites d'utilisation. Il convient également de référencer le numéro du précédent récépissé ou de la précédente autorisation dans le formulaire de Démarches simplifiées.

Le délai moyen de traitement de ces déclarations d'utilisation était inférieur à 5 jours à partir de la réception du dossier complet.

En parallèle, l'ANSM a saisi deux fois le Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM (CEUCO) du MESR pour avis. Cette procédure entraîne des délais de traitement plus long, et peut faire l'objet d'un *clock-stop* en cas de demandes de compléments à l'attention du CEUCO. Le délai d'obtention du récépissé ou de l'autorisation d'utilisation confinée dans ce cadre est fixé à 45 jours, et le demandeur en est averti en amont de la saisine du CEUCO.

Aucune orientation vers l'ANSES/MTE pour risque de dissémination volontaire dans l'environnement, dans le cadre d'un essai clinique n'a été effectuée sur la période concernée.

Enfin, 4 demandes de dissémination volontaire ont été traitées depuis juin 2022 dans le cadre des accès dérogatoires au marché (demande d'autorisation d'accès compassionnel ou précoce). Le délai moyen de traitement de ces demandes était inférieur à 5 jours à partir de la réception du dossier complet.

Il est ainsi rappelé qu'il est de la responsabilité du demandeur de déposer un dossier complet qui renseigne les différents items du formulaire « Démarches-Simplifiées » accompagné d'un seul dossier technique au format approprié et d'une liste des sites d'utilisation, mise à jour en cas de besoin.

**Un bilan à 2 ans des demandes reçues et traitées par le GIO a également été présenté.**

Le Guichet innovation offre un point d'entrée unique et facile à l'ANSM pour toutes les demandes d'accompagnement, dans un cadre structuré par le formulaire de demande et le briefing book. Après 24 mois de recul, le service a évolué, en se renforçant afin de réceptionner et traiter près de 600 demandes, ce qui dépasse les projections initiales de près de 35%.

80 % des demandeurs sont issus du monde académique et de celui des start-ups. Cela correspond à la population ciblée initialement : l'accompagnement bénéficie bien à ceux qui en ont le plus besoin, car ne disposant pas d'une structure d'accompagnement réglementaire ou d'un réseau d'expertise large. Les 20 % restant proviennent de demandeurs de l'industrie pharmaceutique qui souhaitent développer des produits en France et qui accèdent au GIO dans le cadre de la pré-soumission de dossiers complexes.

Dans le cadre de ce comité, il est noté que 13% des demandes concernent des MTI et des produits issus du corps humain. La procédure d'avis scientifique est celle qui est le plus souvent choisie pour les demandeurs de ces domaines d'activité.

### 1.3. Retours externes sur le comité

Ce point a été traité avec le retour d'expérience et les difficultés rencontrées pour les projets *CAR-T cells* (voir le point 3.2 ci-dessous).

### 1.4. Programmes à venir

Ce programme va être construit autour des questions soulevées pour les projets *CAR-T cells* (voir le point 3.2 ci-dessous).

## 2. Point d'information sur les actualités européennes

### 2.1. Retour du CAT

NOM	AMM	Date d'AMM	INN	MAH	Indication
ROCTAVIAN	CMA	Opinion positive CAT/CHMP en juin 2022  <b>AMM cond. 24/08/2022</b>	Valoctocogene roxaparvovec  (AAV5-huFVIII)	BioMarin International Limited	Traitement de l'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5).
TECARTUS	Extension d'indication	<b>Opinion positive</b> CAT/CHMP en juillet 2022	brexucabtagene autoleucl  (cellules CAR-T autologues antiCD19)	Kite Pharma EU B.V.	Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à précurseurs de cellules B, récidivante ou réfractaire.
YESCARTA	Extension d'indication	<b>Opinion positive</b> CAT/CHMP en septembre 2022	axicabtagene ciloleucl  (cellules CAR-T autologues antiCD19)	Kite Pharma EU B.V.	Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) ou de lymphome à cellules B de haut grade (HGBL) récidivant ou réfractaire (r/r).

<b>EBVALLO</b>	<b>AMM sous circonstances exceptionnelles</b>	<b>Opinion positive</b> CAT/CHMP en octobre 2022	Tabelecleucel	Atara Biotherapeutics Ireland Limited	Monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation positive au virus d'Epstein-Barr (PTLD+ EBV) récidivante ou réfractaire et ayant reçu au moins un traitement antérieur.
----------------	---	---	---------------	---	--

## 2.2. Actualités Pharmacopée. Européenne

### Nouveau chapitre général : Contrôle microbiologique des tissus humains (2.6.39) dans la 11<sup>ème</sup> édition :

- S'applique aux tissus humains couverts par la Directive 2004/23/CE ;
- Ne s'applique pas au sang et aux produits sanguins, qui sont régis par la Directive 2002/98/CE ;
- Contient des recommandations sur la sélection des procédures analytiques utilisées pour évaluer la qualité microbiologique d'un tissu humain ;
- Les approches décrites dans ce chapitre prennent en compte les caractéristiques et les contraintes de la transformation des tissus, en particulier la possibilité ou non de recourir à un procédé de stérilisation, la taille des lots et les quantités disponibles pour le contrôle, la nature de l'échantillon à examiner (prélevé dans le tissu ou dans les milieux en contact avec le tissu) et les questions liées à l'échantillonnage ;
- Le type de tissu, son origine, les étapes de son obtention et de sa production, ses conditions de conservation et son transport déterminent la probabilité, l'importance et les profils de contamination microbienne.

Ce chapitre comporte l'exemple du contrôle microbiologique de la cornée, il remplacera le chapitre de la Pharmacopée Française «Contrôle bactériologique et fongique des greffons cornéens conservés en organoculture ».

## 3. Retour sur les projets « CAR-T cells »

### 3.1. Positionnement des équipes françaises dans des projets CART (développement, promotion d'essais, fabrication de CART et/ou de vecteurs)

Six MTI CAR-T cells ont une AMM européenne (centralisée). Il s'agit de :

- Kymriah depuis 2018, cible CD19, Novartis ;
- Yescarta depuis 2018, cible CD19, Kite Pharma EU B.V. ;
- Tecartus depuis 2020, cible CD19, Kite Pharma EU B.V. ;
- Abecma depuis 2021, cible BCMA, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG ;
- Breyanzi depuis 2022, cible CD19, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
- Carvykti depuis 2022, cible BCMA, Janssen-Cilag international N.V.

Un seul produit (Kymriah) est fabriqué en France (CellforCure, Les Ulis) mais également en Suisse, en Allemagne et aux Etats-Unis. Les autres produits sont fabriqués aux Pays-Bas (un site) et aux Etats-Unis (5 sites).

Au niveau des essais cliniques en France, les projets sont répartis ainsi (données 2011-2022):

Essais	Nombre / %
Nombre de produits différents	17
Cible CD19	53%

<b>Cellules autologues</b>	<b>76%</b>
<b>Cellules allogéniques</b>	<b>24%</b>
<b>Vecteur lentiviral</b>	<b>65%</b>
<b>Vecteur rétroviral</b>	<b>23%</b>
<b>Autre système de vectorisation</b>	<b>12%</b>

Et la fabrication des médicaments CAR-T expérimentaux se répartit ainsi :

<b>Sites de fabrication</b>	<b>Total</b>	<b>France</b>	<b>Europe (hors France)</b>	<b>USA</b>
<b>Nombre / %</b>	16	13%	50%	38%

### 3.2. Développement et difficultés technico-réglementaires rencontrées

L'association France Biotech a interrogé ses membres sur les projets CAR-T cells et a présenté un retour d'expérience sur certaines difficultés rencontrées et suggéré certaines voies d'amélioration pour le développement pharmaceutique et clinique de ces MTI. En particulier, des questions ont été posées pour les lots de validation et la représentativité des produits, pour la qualité des matières premières et des matières de départ, pour le contrôle de la substance active, sur la durée de vie, la conservation (produits frais vs produits cryoconservés) et la stabilité ainsi que sur la dose de départ et le suivi à long terme pour les aspects cliniques.

Ces questions ont fait l'objet d'une discussion en séance et il a été acté qu'elles seraient rediscutées dans des groupes de travail dédiés. En particulier, il a été identifié le besoin de travailler sur les informations à fournir pour évaluer la qualité des matières premières et sur le développement d'une analyse de risque pour déterminer le niveau de contrôle nécessaire de ces matières selon leur criticité.

France Biotech pourra interroger ses membres impliqués dans des projets CAR-T pour identifier ceux qui souhaiteraient participer à un tel groupe de travail.

Une note d'orientation pour définir le programme de 2023 du comité va être préparée sur la base de ces questions et permettra de définir les groupes de travail techniques nécessaires au développement des cellules CAR-T mais aussi d'autres MTI pour des projets d'immunothérapie utilisant des cellules T régulatrices ou ces cellules Natural Killer.

## 4. Autres points d'information

### 4.1. Proposition de Règlement pour les Substances d'Origine Humaine (SoHO)

- Adoption par la Commission européenne en juillet 2022 d'une proposition de règlement concernant les normes de qualité et de sécurité pour les substances d'origine humaine destinées à l'application humaine et abrogeant les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE
- Proposition faisant suite à une évaluation et une large consultation publique menées par la Commission européenne ;
- Principaux points de la proposition :
  - Elle concerne toutes les SoHO (à l'exception des organes solides)
  - Les SoHO doivent être préparées et traitées selon des normes spécifiques qui garantissent leur innocuité pour les patients
  - Les normes devraient principalement élaborées par des organismes d'experts scientifiques actifs dans le secteur

- Enregistrement des entités exerçant des activités qui ont une incidence sur la sécurité et la qualité des SoHO auprès des autorités compétentes nationales /certaines devront obtenir une autorisation de ces autorités
- Autorisation des préparations à base de SoHO
- Mise en place du comité de coordination pour les SoHO
- Meilleure protection des donneurs et des receveurs de SoHO
- Examen et débat dans le cadre de la procédure de codécision au Parlement européen et au Conseil de l'Union européenne jusqu'à ce qu'un texte final soit adopté.
- Actes d'exécution adoptés par la Commission pour préciser certaines dispositions du Règlement.
- Pour plus d'information, consulter le lien suivant : [https://health.ec.europa.eu/blood-tissues-cells-and-organs/overview/proposal-regulation-substances-human-origin\\_en](https://health.ec.europa.eu/blood-tissues-cells-and-organs/overview/proposal-regulation-substances-human-origin_en)

L'ANSM sera très attentive à ce que la sécurité des produits et des patients soit au centre de cette nouvelle réglementation.

#### **4.2. Publication des nouvelles règles des bonnes pratiques de préparation au 20 Septembre 2022**

Suite à la publication de ces nouvelles règles des bonnes pratiques de préparation, des opérateurs ont signalé quelques difficultés à la mise en place d'un essai clinique de MTI / MTI-OGM en lien avec les provisions spécifiques aux MTI de ces BPP, notamment concernent le point 19, Ce point n'a pas pu être discuté en séance mais l'ANSM prévoit de faire une foire aux questions en 2023 qui accompagnera l'entrée en vigueur des BPP. Concernant les locaux, notamment le point 19, il pourra en effet être utile de préciser les exigences pour les équipements partagés.

## **5. Dates des réunions en 2023**

---

**Les dates des prochaines réunions du comité MTI pour l'année 2023 seront adressées en fin d'année avec la note d'orientation pour les travaux du comité**

*Selon l'évolution de la situation sanitaire, la possibilité de tenir le prochain comité en présentiel en 2023 est envisageable. Les modalités pratiques pour son organisation seront adressées au préalable aux membres de ce comité.*