

Direction de l'Inspection
Pôle : INS BIO1
Personne en charge : Béatrice PANTERNE

Comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante (MTI) Séance du 31 mars 2023

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Présentation du « Quality Innovation Group » de l'EMA <ul style="list-style-type: none"> - Fabrication en continu - Fabrication décentralisée (y compris au lieu de soin) - Digitalisation - automatisation - robotisation – intelligence artificielle dans la fabrication 	Information
2.	Point d'information sur les actualités européennes	
2.1	Retour du CAT	Information
2.2	Actualités Pharmacopée. européenne	Information
3.	Autres points d'information	
3.1	Clarification réglementaire sur les MTI et le rôle des PUI	Information
3.2	Essai clinique en double aveugle et résultats hors spécifications	Information
3.3	Interprétation des dispositions MTI des BPP 2022	Information
4.	Table ronde sur la qualité des MTI (CAR-T, T régulateurs et T cytotoxiques, cellules NK...)	
4.1	Lots de validation et représentativité des produits	Information et discussion
4.2	Qualité des matières premières et des matières de départ	Information et discussion
5.	Prochaine réunion du comité : le 23 juin 2023	

Participants

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
Membres			
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"/>
Mme Caroline LAROYE		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Boris CALMELS	IPC Marseille	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Remplacé par Mme Claude LEMARIE et Mme Elodie KERJEAN		<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 Ariane GALAUP	LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr. Camille GIVERNE	CHU Rouen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr. Julie KERR-CONTE	CHU Lille	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Valérie LAPIERRE	IGR Villejuif	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pr. Jérôme LARGHERO	Centre Meary AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr. Elisa MAGRIN	CHU Necker AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Jean-Sébastien DIANA		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Anne-Christine MENDES	CTSA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Remplacé par le Pr Sébastien BANZET		<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 Nantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Florence VRIGNAUD	CHU Nantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
Violaine CLOSSON-CARELLA	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"/>
Michelle MARCHAL	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Béatrice PANTERNE	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coralie DELIGNY	DMM1	<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"/>
Marianne DEDIER	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Thérèse DUFFOUR	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
Leticia MARTINEZ	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gabriela ULLIO-GAMBOA	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nadine SPIELVOGEL	DRD	<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. Présentation du « *Quality Innovation Group* » de l'Agence européenne du médicament (EMA)

La présentation faite, jointe à ce compte-rendu, développe la mise en place auprès de l'EMA et le rôle du « Quality Innovation Group » (QIG) ainsi que la stratégie pharmaceutique pour l'Europe, les tendances de l'innovation, les thèmes prioritaires en 2023 et ce que peuvent en attendre les parties prenantes.

Les thèmes retenus pour 2025-2030 sont :

- La thérapie génique et l'édition génomique ;
- Les produits issus de microbiome ;
- La santé digitale ;
- Les vaccins issus de nouvelles technologies ;
- Les nanomatériaux ;
- Les nouvelles approches de fabrication par exemple la fabrication décentralisée ;
- L'automatisation en lien avec l'intelligence artificielle et la « *big data* » ;
- La médecine personnalisée

Il est possible de solliciter le QIG pour une demande de rencontre.

2. Point d'information sur les actualités européennes

2.1. Retour du CAT

NOM	AMM	Date d'AMM	INN	Titulaire	Indication
HEMGENIX	CMA	Opinion positive CAT/CHMP en décembre 2022 AMM conditionnelle 20/02/2023	etranacogene dezaparvovec (AAV5-FIX Padua)	CSL Behring GmbH	Traitement de l' hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.

2.2. Actualités Pharmacopée Européenne

Révision des chapitres techniques :

- 2.7.28. Titrage des progéniteurs hématopoïétiques humains 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).

Cette révision a été adoptée à l'unanimité par la Commission de la Pharmacopée européenne n°174 de novembre 2022 et les chapitres révisés seront publiés dans le supplément 11.3 de la Pharmacopée européenne.

3. Autres points d'information

3.1. Clarification réglementaire sur les MTI et le rôle des PUI

Les préparations de thérapie cellulaire (PTC) sont des produits contenant des cellules humaines qui, au cours de leur préparation, peuvent subir des manipulations non substantielles (notamment celles mentionnées à l'annexe I du règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004) ou dont l'utilisation thérapeutique est homologuée. En France, de tels produits doivent être préparés au sein d'établissements ou organismes autorisés par l'ANSM au titre de l'article L.1243-2 du Code de la santé publique (CSP).

A l'inverse, les **produits de thérapie cellulaire ou tissulaire** qui subissent au cours de leur préparation une manipulation substantielle ou dont l'utilisation thérapeutique est non homologuée et les **produits de thérapie génique (PTG)** répondent à la définition de MTI tel que défini par le règlement européen 1394/2007 précité.

Ces MTI doivent obtenir une AMM de la Commission européenne à moins qu'ils ne rentrent dans le champ de l'exemption hospitalière (EH) telle que prévue par l'article 3.7 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. En France, le législateur a créé un régime juridique particulier pour les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP). Les MTI-PP doivent être préparés, conservés, distribués ou cédés par des établissements ou organismes autorisés par l'ANSM au titre de l'article L.4211-9-1 du CSP ou bien des articles L. 5124-3 ou L. 5124-9-1 du même code (établissements pharmaceutiques) et ils doivent bénéficier d'une autorisation prévue à l'article L.5121-1 17° du CSP.

Conformément au [décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur](#), les PUI peuvent confier la conservation, la reconstitution (pour les MTI ou MTI expérimentaux) ou la mise sous forme appropriée (pour les MTI-PP ou MTI-PP expérimentaux) de MTI à un établissement ou organisme dûment autorisé au titre des articles L.1243-2, L.4211-9-1 ou L.4211-9-2 du CSP. Cette organisation doit, en application de l'article R.5126-25 du CSP, faire l'objet d'une convention conclue entre la PUI et l'établissement ou organisme autorisé. La PUI ne peut conclure cette convention que si elle dispose de l'autorisation requise pour les activités prévues au 4° (MTI et MTI exp) ou au 5° (MTI-PP) de l'article R.5126-9 du CSP.

Distribution de MTI-PP :

Conformément à l'article R.4211-32 du CSP, la distribution est directement réalisée par les établissements ou organismes autorisés au titre de l'article L.4211-9-1 du CSP, ou les établissements pharmaceutiques (L.5124-3 / L.5124-9-1 du CSP), vers le service clinique sans passage par la PUI. Il est rappelé que l'article R.4211-32 s'applique aux MTI-PP autorisés ainsi qu'aux MTI-PP expérimentaux

Dispensation de MTI ou mise à disposition de MTI expérimentaux par une PUI :

Réglementairement, elle est réalisée sous la responsabilité du pharmacien de la PUI.

Il a été précisé, en séance, que pour les MTI-PP autorisés, il peut être possible que la PUI soit physiquement incluse dans le circuit de leur distribution compte-tenu des différentes organisations de ces établissements.

Il a été donné un exemple pour un MTI avec étape de décongélation et administration dans les 20 minutes et nécessitant la pose d'un adaptateur à cette fin. Il a été précisé par l'ANSM que cela doit être fait sous la responsabilité pharmaceutique de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) sans avoir l'obligation d'un passage par celle-ci. Ces étapes de reconstitution doivent être mises en œuvre dans le respect du chapitre 16 de la partie IV des BPF notamment le point 16.14 : *Le fabricant ou, le cas*

échéant, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, doit décrire le procédé de reconstitution, y compris les équipements utilisés et les exigences à respecter sur le site d'administration. Les instructions doivent être suffisamment détaillées et claires afin d'éviter tout effet négatif sur la qualité du produit (par exemple, lorsque la reconstitution implique une décongélation, le délai d'attente à température ambiante, la vitesse de changement de température durant la décongélation, l'utilisation d'un bain-marie, etc. doivent être décrits).

Par ailleurs, concernant les MTI-PP préparés en péri-opératoire, l'ANSM précise qu'une décision du DG de l'ANSM est en cours d'élaboration pour définir le format de dossier de demande d'autorisation dans laquelle les exigences propres aux MTI-PP péri-opératoires seront précisées.

3.2. Essai clinique en double aveugle et résultats hors spécifications

Les BPP MTI (partie IV 11.5) prévoient la possibilité d'utiliser un produit à base de cellules ou de tissus présentant un résultat hors spécifications sous certaines conditions, dont notamment la demande de mise à disposition et l'acceptation de ce produit par le médecin prescripteur en charge du patient et l'information du promoteur par le fabricant. L'ANSM doit également être informée de ces utilisations par le promoteur.

Or, lors de la mise en œuvre d'essais cliniques en double aveugle, il n'est pas possible à ce médecin de donner son accord sans que l'insu soit levé.

Il a été discuté des différentes solutions qui pourraient être trouvées dans des situations justifiées qui permettraient malgré tout l'utilisation du MTI tout en maintenant le patient concerné dans l'essai clinique. Ainsi, le protocole de l'étude pourrait définir au préalable les situations concernées, à la fois côté clinique et côté caractéristiques du produit ainsi que les responsabilités de chacun. Il semblerait adapté de prévoir que l'administration soit alors subordonnée à un avis du comité médical de surveillance des données de sécurité indépendant (si la durée de vie du produit le permet) ou d'un médecin indépendant. D'autres pistes de réflexion sont certainement envisageables, elles devront être proposées et justifiées pour chaque essai clinique concerné le plus en amont possible, en prenant en compte l'évaluation des bénéfices et des risques et les alternatives disponibles pour le patient concerné inclus dans l'essai clinique (voire pour certains patients en particulier).

Dans tous les cas, le patient concerné qui recevrait un produit hors spécifications doit être suivi dans le cadre de l'essai clinique pour l'ensemble des examens/contrôles de sécurité et d'efficacité définis dans le protocole, comme tous les autres patients traités dans l'étude, bien que ses résultats pourraient ne pas être systématiquement pris en compte dans l'analyse des données finales de l'étude.

Il est rappelé qu'il est possible de prendre contact auprès des évaluateurs cliniques de l'essai concerné à l'ANSM.

3.3. Interprétation des dispositions MTI des BPP 2022

Une période transitoire de un an est prévue entre la publication des BPP du 20 septembre 2022 (qui remplacent celles de 2007) et leur entrée en vigueur à compter du 20/09/2023. Ce délai de un an avait été jugé nécessaire pour permettre de laisser le temps aux différents opérateurs de prendre en compte ce texte, de réviser les procédures, de (re)former les opérateurs, de revoir le contrôle et la maîtrise de l'environnement ainsi que les sous-traitances éventuelles (y compris des contrôles) et d'effectuer éventuellement des travaux pour se mettre en conformité avec les nouvelles exigences.

D'ici cette date, les bonnes pratiques de préparation de 2007 s'appliquent toujours.

Concernant les préparations contenant des substances biologiques (par exemple, la reconstitution des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) ou la mise sous forme appropriée des Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement (MTI-PP) et chimique (non CMR), les équipements utilisés sont différents pour les préparations biologiques et les préparations chimiques. A défaut, un même équipement peut être utilisé en fonction de l'analyse de risque.

De manière générale, par rapport à la précédente version de 2007, la version actualisée des BPP 2022 prévoit l'amélioration des démarches d'analyse de risque notamment grâce à différentes annexes. L'analyse de risque documentée est donc une étape qui peut s'effectuer à tout niveau de la réalisation/reconstitution d'un médicament. Par exemple, le préambule de la LD2 précise notamment que :

« Une analyse du risque est nécessaire afin de s'assurer que les substances sont manipulées dans des conditions adaptées. Ce risque s'évalue notamment en appréciant :

- le danger ou la toxicité intrinsèque de la substance ;
- l'exposition du personnel (contact direct, ingestion, inhalation, effraction, ...) ou de l'environnement à cette substance ».

4. Table ronde sur la qualité des MTI (CAR-T, T régulateurs et T cytotoxiques, cellules NK...)

Rappel :

Lors de cette table ronde concernant la qualité des MTI, des éléments ont été présentés à titre d'exemples concrets.

Toutefois, l'ANSM rappelle que les éléments apportés lors de ces discussions ne dispensent pas les opérateurs de déposer les demandes d'autorisations nécessaires, le cas échéant ; celles-ci doivent être soumises à l'ANSM selon les modalités réglementaires prévues et ne préjugent pas de la décision de l'ANSM sur cette demande.

Lors de la séance du 21 octobre 2022, l'association France-Biotech, ayant interrogé ses membres sur les projets *CAR-T Cells* en cours, a pu présenter un retour d'expérience sur certaines difficultés rencontrées et suggérer certaines voies d'amélioration pour le développement pharmaceutique et clinique de ces MTI. Il a été acté que les questions soulevées seraient traitées dans le cadre de tables rondes dédiées en 2023. 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. Lors de la présente séance, la 1^{ère} table ronde s'est déroulée sur la qualité des MTI avec pour objectif de dégager les éléments permettant la maîtrise de la qualité des matières premières utilisées. Les aspects suivants ont été présentés et discutés :

4.1. Lots de validation et représentativité des produits

La présentation a été faite par l'UTCG du CHU de Nantes.

Cette présentation a mis en évidence que :

- les matériels cellulaires de départ, réactifs et consommables utilisés pour les validations des procédés doivent être choisis pour se rapprocher le plus possible de ceux qui seront utilisés pour les lots cliniques.
- 3 lots de validation doivent être réalisés pour chaque procédé de fabrication mis en œuvre. Toutefois, pour certains protocoles, il peut être difficile d'obtenir exactement le matériel cellulaire de départ qui sera utilisé dans l'essai clinique.

Par exemple :

- si la matière de départ est constituée de cellules mononucléées de donneurs sains, selon que la source est une unité de sang placentaire déclassée ou une poche de sang d'un donneur adulte, les qualités et quantités des cellules sélectionnées peuvent être différentes.
- la production des *CAR-T cells* autologues est réalisée à partir d'une lymphaphérèse prélevée sur le patient. Or cette matière première n'est pas accessible pour réaliser les lots de validation. Dans ce cas, les alternatives possibles sont soit une poche de sang total de donneur sain, soit des concentrés leucoplaquettaires (CLP), ou encore des résidus de DLI (*Donor Lymphocyte Infusion*).

L'ANSM rappelle que pour ce type de cas, il est possible de recueillir son avis, que des dispositions sont prévues dans les BPF (6.18) pour faire évoluer les spécifications dans ces situations.

4.2. Qualité des matières premières et des matières de départ

Les présentations ont été faites par le CHU de Nantes, l'EFS et l'hôpital Necker pour l'AP-HP.

Il y est rappelé que :

- pour ce type de procédés (Lymphocytes), la matière première pour la préparation de MTI est souvent un prélèvement de sang total sur anticoagulant réalisé sur un patient ou un donneur sain ;
- le temps entre le prélèvement et l'isolement des cellules mononucléées (CMN) par gradient de Ficoll ainsi que la température de stockage du prélèvement ont un impact important sur la composition des cellules récupérées, leur viabilité et leur activité fonctionnelle ;

- d'après les données récentes publiées par Johnson, R *et al'* dès 6h post-prélèvement, les capacités de production en Interféron-gamma des CMN stimulées diminuent et sont divisées par deux à 24h ;
- de plus, il a été observé au fur à mesure du temps, un changement morphologique des monocytes et un enrichissement en polynucléaires neutrophiles de faible densité.

Il a été discuté des sérums humain et animaux et des milieux de culture :

Il est fait état d'un exemple dans lequel des études de stabilité de lots de sérum humain stockés à -30°C sont réalisées depuis 2013 afin de pouvoir utiliser ce sérum au-delà de la date de péremption à 24 mois défini par le fournisseur.

Lors de la décongélation, la capacité de ces lots de sérum à amplifier des lymphocytes T est contrôlée dans un test de prolifération par stimulation de cellules mononucléées. Les résultats indiquent que la qualité de ces sérums est maintenue jusqu'à 8 ans de stockage à -30°C. En parallèle, les concentrations en protéines totales, en albumine et en ions K⁺ ont été également contrôlées. Ces données ont été soumises à l'ANSM qui a autorisé l'utilisation de ce sérum au-delà de la date de péremption définie initialement dans le cadre d'un essai clinique. Cette stabilité prolongée peut ainsi permettre d'utiliser un unique lot pendant toute la durée d'un essai clinique.

S'agissant de milieux de culture, il a récemment été mis en évidence des lots défectueux de milieu RPMI (Roswell Park Memorial Institute medium) d'un fournisseur qui causait une importante diminution voire une absence de prolifération de lymphocytes T avec ces lots par rapport à celle observée avec des milieux RPMI d'un autre fournisseur. Dans les certificats d'analyse de ce milieu de base, le test réalisé pour contrôler leur qualité « nutritive » était le suivi de la prolifération d'une culture d'une lignée murine (L-929) ou humaine (fibroblastes MRC-5) sur quelques jours. Il s'agit de lignées adhérentes avec des caractéristiques de prolifération souvent très différentes des cellules d'intérêt.

Ainsi, il est rappelé l'importance de contrôler systématiquement à réception, les lots de milieux de base avec un test spécifique et sensible à l'aide des types cellulaires utilisés dans les unités de production.

Un exemple d'une banque de CTL anti-EBV (*Epstein Barr Virus*) a été présenté :

Une banque de 13 lignées de lymphocytes T cytotoxiques (CTL) anti-EBV issus de donneurs sains avait été produite par une unité de thérapie cellulaire entre 2005 et 2006 et a été utilisée dans le cadre d'un essai de sécurité/efficacité sur 11 patients (phase I/II) dans le but de contrôler les conséquences de la réactivation de ce virus. En 2014, les résultats cliniques obtenus sur les 11 patients ont été publiés. Par la suite, plusieurs demandes en dehors du protocole de l'essai clinique (pour usage compassionnel) ont été effectuées, mais les injections n'ont pu être réalisées. L'opérateur a indiqué que les réponses aux exigences réglementaires étaient encore à préciser pour une potentielle utilisation future de cette banque en raison de sa constitution avant la mise en œuvre du règlement 1394/2007.

Les questions suivantes se sont posées :

- Quel devenir pour une banque de CTL anti-EBV académique: destruction ou mise à disposition des cliniciens français pour des patients présentant une maladie lymphoproliférative positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV⁺) ?
- Quels sont les requis nécessaires pour assurer la qualité et sécurité de cette banque de CTL anti-EBV académique ?

Les réponses suivantes ont pu être apportées par l'ANSM :

1. Contrôler après décongélation les critères phénotypiques, fonctionnels, microbiologiques qui avaient été définis à l'origine pour ces 13 lignées et vérifier que les spécifications fixées pour ces paramètres sont maintenues.
2. Le produit CTL anti-EBV pourrait être qualifié de MTI-PP car le produit fini sera préparé ponctuellement pour chaque patient, seule la substance active (CTL anti-EBV congelés) est préparée en lot pour plusieurs patients.
3. La demande de ré-amplification à des fins thérapeutiques de certaines lignées pour lesquelles le nombre d'ampoules est limité doit être évaluée par l'ANSM.

¹ "Peripheral blood mononuclear cell phenotype and function are maintained after overnight shipping of whole blood" (2022), Sci. Rep., 12:19920

Il est rappelé que le choix d'une lignée de CTL pour un patient est réalisé en fonction du typage HLA. Lors de l'utilisation de cette banque dans un essai clinique, deux semaines avant l'injection, un test d'inclusion était réalisé pour vérifier l'activité cytotoxique des CTL vis-à-vis des cellules EBV positives de la tumeur et EBV négatives du patient (pour exclure un risque de réaction du greffon contre l'hôte).

S'agissant de la qualité des microporteurs, il est fait état

du développement de systèmes de culture avec microporteurs pour amplifier des MTI à base de cellules adhérentes (et ce, afin de diminuer les surfaces des flasques nécessaires). Toutefois, il n'y a, à ce jour, pas de « label » particulier pour garantir la qualité de ces microporteurs et il convient a minima d'obtenir un certificat d'analyses du fournisseur. Dans le cadre du développement de MTI utilisant ces microporteurs, il convient de documenter l'interaction microporteurs/cellules, notamment la biocompatibilité du matériau les constituant.

L'exemple des vecteurs lentiviraux a été présenté dans lequel la production des vecteurs utilisés pour la fabrication des MTI expérimentaux avait été externalisée.

Dans ce cas, les étapes suivantes ont été nécessaires : développement, lot préclinique, lot clinique et suivi de la stabilité après production.

Il est souligné que l'accès aux informations de production du vecteur par le promoteur n'est pas toujours possible et dépend des accords entre le promoteur et le fournisseur du vecteur. Si ces informations sont confidentielles, elles sont transmises directement aux autorités compétentes de l'Etat membre en charge de l'évaluation de l'essai clinique.

Dans cet exemple, l'évaluation par le promoteur des fabricants de vecteurs peut être réalisée de façon documentaire, certains de ces fabricants étant situés dans des pays tiers à l'Union européenne. Le contrôle de la qualité après transduction des cellules primaires est indispensable pour s'assurer de la sécurité et de la performance des vecteurs utilisés. L'amélioration du procédé de production permet d'augmenter le titre des vecteurs et de réduire l'impact des éventuelles impuretés sur le produit fini.

L'exemple de l'analyse « Risk Ranking and Filtering » (RRF) a été présenté comme une méthodologie au service de l'évaluation du risque matières premières s'appliquant aux fabricants et sous-traitants : l'application de cette méthode aux matières premières (MP) de production de MTI prend en compte les critères pertinents et pondérations, la détermination des seuils d'action et la réception des MP en fonction de leur criticité et du suivi des fabricants. Elle s'applique aux fabricants de ces matières critiques ainsi qu'aux sous-traitants de prestations critiques et permet d'adapter la surveillance en fonction de la criticité sur la base de questionnaires et d'analyse de risque des fabricants. Le tableau suivant a été donné à titre d'exemple dont la liste associée n'est pas considérée comme exhaustive :

Périmètre : MATIERES PREMIERES / CONSOMMABLES de PRODUCTION	Coefficient
(MP = Matière première ou consommable)	
Grade	
Est-ce que la MP dispose d'une AMM?	1
Est-ce que la MP est certifiée CE ?	3
Est-ce que la MP ne dispose d'aucun statut ou est de grade recherche ?	6
Caractéristiques	
Est-ce que la MP est d'origine animale ?	8
Est-ce que la MP est d'origine biologique non recombinante (dont humaine) ?	6
Est-ce que le certificat de recherche des mycoplasmes (MP biologiques) n'est pas disponible?	4
Est-ce que la recherche des endotoxines ou de stérilité n'est pas disponible (MP / plastiques) ?	4
Contact	
Est-ce que la MP est en contact prolongé avec le produit intermédiaire ?	3
Est-ce que la MP est un excipient du produit fini ?	8
Est-ce que la MP est le conditionnement final du produit?	6
Est-ce que les résultats de biocompatibilités (applicable aux contenants) ne sont pas disponibles pour la MP?	6
Défaut / défaillance	
Est-ce qu'un défaut de la MP entraîne un risque pour le produit (produit non certifié)?	10
Est-ce qu'un défaut de la MP entraîne un impact sur le rendement (impact sur le procédé)?	2
Est-ce qu'un défaut de stérilité de la MP entraîne un risque pour le produit ?	10
Approvisionnement	
Est-ce que la MP est non substituable ?	6
Est-ce que la température de transport de la MP est critique?	4
Score global pour un élément	87

Dans ce cadre, les actions de réduction du risque à mettre en œuvre selon le score obtenu peuvent être la mise en place d'une échantillothèque de MP, des contrôles lors du transport, de la livraison, des certificats fournisseur, des contrôles de sécurité (stérilité, endotoxines, mycoplasmes, sécurité virale) et de qualité (identification, test fonctionnel,...).

Dans le cas présenté, la stratégie suivante a été mise en place par l'opérateur fabricant de MTI :
En fin de développement-transfert avant la clinique : Connaissance des MP et des CQ, analyse de risque MP/Fabricants/CQ et en s'appuyant sur un questionnaire préalable ;

- Pour les fabricants et prestataires critiques : Contrat qualité, audit d'homologation sur place, suivi avec réunion qualité annuelle, audit sur place (4 ans), déclenchement d'un audit sur place si l'évaluation annuelle n'est pas satisfaisante ;
- Pour les fabricants et prestataires moyennement critiques : Contrat qualité, suivi avec réunion qualité annuelle, audit à distance ou sur place si l'évaluation annuelle n'est pas satisfaisante
- Pour les fabricants et prestataires non critiques : Suivi avec réunion qualité si l'évaluation annuelle n'est pas satisfaisante.

5. Prochaine réunion du comité

La prochaine réunion du comité d'interface MTI aura lieu le 23 juin 2023 à 14H.

Les modalités pratiques pour son organisation seront adressées au préalable aux membres de ce comité.