

Direction de l'Inspection

Pôle : INSBIO1

Personne en charge : Béatrice PANTERNE

Comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante (MTI) Séance du 23 juin 2023

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Point d'information sur les actualités européennes	
1.1	Retour du CAT	Information
2.	Table ronde sur la qualité des MTI (CAR-T, T régulateurs et T cytotoxiques, cellules NK...)	
2.1	<ul style="list-style-type: none"> Le contrôle de la substance active, la conservation et la stabilité 	Information et discussion
2.2	<ul style="list-style-type: none"> Parcours réglementaire pour un CAR-T d'origine académique : exemple espagnol 	Information
3.	Table ronde sur les études précliniques	
3.1	<ul style="list-style-type: none"> Sélection du modèle animal: <ul style="list-style-type: none"> Sélection et nombre d'espèces à utiliser Difficulté d'accès au modèle des primates non humains 	Information et discussion
3.2	<ul style="list-style-type: none"> Alternatives au modèle animal: <ul style="list-style-type: none"> Utilisation des systèmes microphysiologiques Utilisation des données <i>in silico</i> générées par modélisation et simulation informatiques 	Information et discussion
3.3	<ul style="list-style-type: none"> Durée des études de toxicologie 	Information et discussion
3.4	<ul style="list-style-type: none"> Disponibilité des anticorps anti-transgène pour l'évaluation de l'immunogénicité 	Information et discussion
3.5	<ul style="list-style-type: none"> Exigences en matière d'études de reprotoxicité et toxicité juvénile - études de transmission à la lignée germinale 	Information et discussion
4.	Information sur la synthèse des tables rondes	

Participants

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
Membres			
Dr. Céline AUXENFANS Suppléée par Mme Pascale PASCAL	CHU Lyon	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pr. Danièle BENSOUSSAN – LEJZEROWICZ Dr Loïc REPPEL	CHU Nancy	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Dr Boris CALMELS	IPC Marseille	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pr Christian CHABANNON Mme Claude LEMARIE	IPC Marseille	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pr John de VOS	CHU Montpellier	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dr. Anne FIALAIRE-LEGENDRE Suppléée par le Dr Karine TERTRAIS Mme Saliha HUQUELEUX	EFS Siège	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Mme Ariane GALAUP Mme Anne-Céline LE-FEVRE	LEEM	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Dr. Camille GIVERNE	CHU Rouen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr. Julie KERR-CONTE Mme Sandrine BELAICH	CHU Lille	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Dr Valérie LAPIERRE	IGR Villejuif	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pr. Jérôme LARGHERO Suppléé par le Dr Hélène BOUCHER	Centre Meary AP-HP	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Dr. Elisa MAGRIN Suppléée par Mme Caroline TUCHMANN-DURAND	CHU Necker AP-HP	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Dr Clotilde AUSSEL	CHU Necker AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Eden SCHWARTZ	CHU Necker AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Anne-Christine MENDES	CTSA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Julien ROMANETTO Mme Valérie SALENTEY Mme Blanche TAMARIT	France Biotech	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
M. Laurent LAFFERRERE	France Bioleads	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gabriel BERBARI	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flore BERTIN	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
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"/>
Justine NALLET	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Béatrice PANTERNE	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coralie DELIGNY	DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline MATKO	DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphanie JAMBON	DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès MAMBOLE-DEMA	DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elodie BOUSQUET	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"/>
Marie-Thérèse DUFFOUR	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gabriela ULLIO-GAMBOA	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nadine SPIELVOGEL	DRD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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. Point d'information sur les actualités européennes

1.1. Retour du CAT

NOM	AMM	Date d'AMM	INN	MAH	Indication
Breyanzi	Extension d'indication	Mars 2023 : opinion positive CAT/CHMP 2 mai 2023 : extension d'AMM européenne	lisocabtagene maraleucel / lisocabtagene maraleucel (CAR-T cells antiCD19)	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	<p>Breyanzi est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints</p> <ul style="list-style-type: none"> d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) <p>en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne.</p> <p>Breyanzi est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints</p> <ul style="list-style-type: none"> d'un LDGCB, d'un LMPGCB ou d'un LF3B <p>réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique.</p>
Lumevoq	Demande d'AMM	Avril 2023 : retrait du dossier d'AMM par GenSight avant opinion finale du CAT	Lenadogene nolparavec (AAV2-ND4)	GenSight Biologics S.A.;	Traitement de la perte de vision due à la neuropathie optique héréditaire de Leber liée à la mutation .11778G>A du gène mitochondrial ND4

2. Table ronde sur la qualité des MTI (CAR-T, T régulateurs et T cytotoxiques (ex banque de CTL anti-EBV), 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 ces demandes.

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

2.1. Le contrôle de la substance active, la conservation et la stabilité

a) Exemple des CAR-T cells

Les données de stabilité de 3 lots de validation de « *CAR-T cells* » anti-CD19 produits à l'aide d'un procédé d'immunosélection (tri cellulaire utilisant des anticorps couplés à des billes magnétiques) ont été présentées. A la fin de la production sur l'automate Prodigy®, les « *CAR-T cells* » sont conditionnées en Plasma-Lyte-A®/2,5% d'albumine humaine. Après conservation à +4°C, les analyses réalisées indiquent une viabilité et une activité fonctionnelle maintenues pendant 72h.

b) Exemple d'une banque d'un clone T CD4+ transduit Th-1/TK

La stabilité d'une banque de lymphocytes T CD4+ génétiquement modifiés avec le gène de toxicité conditionnelle de la thymidine kinase (TK) produite en 2014 et stockée en vapeur d'azote est contrôlée une fois par an. Les résultats indiquent que la viabilité et l'activité cytotoxique de la banque ainsi que l'activité du transgène TK évaluée par la sensibilité des cellules au ganciclovir (GCV) sont maintenues avec un suivi à ce jour de 9 ans.

c) Cas des lymphocytes anti-EBV :

En complément de la table ronde du 31 mars 2023 et au vu de l'évolution de l'offre thérapeutique, il a été à nouveau discuté du devenir des 13 banques de lymphocytes T anti-Epstein Barr Virus (EBV) produites et conservées au CHU de Nantes qui ont été utilisées pour un essai clinique de phase I.

S'est posée la question de mettre à disposition ces banques aux cliniciens pour des patients qui en auraient besoin pour une utilisation à titre compassionnel avec a minima la nécessité de :

- Contrôler la viabilité, le phénotype et l'activité cytotoxique et de prolifération de cette banque congelée en vapeur d'azote en cas de réutilisation ;
- Réaliser un test de pré-inclusion pour évaluer le risque allogénique : vérification de l'absence d'activité cytotoxique des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) vis-à-vis des cellules saines (EBV négative) du patient.

Ebvallo

Ebvallo (tabelecleucel), CTL anti EBV, a obtenu une AMM européenne en décembre 2022, suivie depuis le 1er juin 2023 de sa mise à disposition en France dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce.

Dans le cadre de son utilisation, il n'y a pas, lors de l'inclusion d'un patient, de test de pré-inclusion pour évaluer le risque lié à l'utilisation de cellules allogéniques ; néanmoins le clinicien peut demander que le nombre d'allèles du système « Human leucocytes Antigens » (HLA) compatibles entre les CTL et le patient soit supérieur ou égal à 2.

MTI-pp

Il existe par ailleurs des CTL anti-EBV ayant le statut MTI-pp en France. Leur utilisation est décidée de façon collégiale par la Société française de greffe de moelle (SFGM) au regard de l'indication, du contexte et de l'historique du patient ainsi que des cellules disponibles (nombre d'allèles HLA compatibles).

2.2. Parcours réglementaire pour un CAR-T d'origine académique : exemple espagnol

Une équipe académique espagnole a obtenu début 2021 de la part des autorités espagnoles, un statut « d'exemption hospitalière », (correspondant au MTI-pp dans la réglementation nationale) pour un produit de « *CAR-T cells* » anti-CD19 (ARI-0001) et utilisé dans un cadre similaire aux autorisations d'accès précoce. Ce produit a ensuite obtenu un statut « PRIME » accordé par l'Agence européenne du Médicament (EMA) qui permet de renforcer le soutien au développement de médicaments qui ciblent un besoin médical non satisfait.

La construction CAR anti-CD19 est basée sur un anticorps anti-CD19 différent de celui utilisé dans les produits CAR-T anti-CD19 disposant d'une AMM. La production est réalisée au sein d'un hôpital de Barcelone selon un procédé industriel d'immunosélection par tri magnétique mais en utilisant un vecteur lentiviral fabriqué selon les principes des BPF développé par l'équipe de Barcelone. Ce produit fait l'objet d'une administration fractionnée.

Afin de constituer le dossier de demande d'AMM européenne, une étude de phase II est conduite dans 12 centres espagnols et la société « Gene Vector Ltd » a été créée pour fabriquer le vecteur viral. Il est signalé un coût de production moindre par rapport aux « *CAR-T cells* » disposant d'une AMM ainsi

qu'une organisation logistique facilitée par rapport à une production centralisée du fait d'une production locale proche du patient.

3. Table ronde sur les études précliniques

Lors de la présente séance, la 2^{ème} table ronde s'est déroulée sur les études précliniques de MTI avec pour objectif de dégager les éléments et difficultés à considérer pour leur mise en œuvre. Cette table ronde a été animée par France Biotech avec la présentation et discussion des aspects suivants :

3.1. Sélection du modèle animal

- Sélection et nombre d'espèces à utiliser

- Pour les MTI, flexibilité importante sur le modèle animal et le nombre d'espèces, tant que cela peut être justifié et que la stratégie et le rationnel du promoteur peuvent être discutés avec les autorités compétentes dans le cadre d'un avis scientifique ;
- Dans le cadre de la sélection du modèle animal, un délai de 6 mois est nécessaire pour un avis scientifique mais entre le choix d'un candidat médicament et la planification d'une étude de toxicité/biodistribution, il n'y a pas toujours ce délai ;
- Interaction possible avec les autorités : depuis l'application du règlement (CE) 1394/2007 relatif aux MTI, un nombre de produits est disponible et des exemples pourraient être tirés de ces dossiers pour donner des recommandations plus spécifiques (type de MTI, indication, espèces, recommandations).

- Les difficultés d'accès aux modèles PNH (primates non humains) :

- Contexte : Les données d'utilisation des PNH sont suivies selon un requis de la directive européenne 2010/63/UE [relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques](#), difficultés logistiques pour les organismes de recherches en France et pays limitrophes suite aux décisions de transporteurs aériens de cesser de transporter des PNH destinés à des activités de recherche, différentes organisations favorables à l'arrêt total de l'expérimentation scientifique chez les primates et sujet grand public sur la condition animale ;
- Constat de la situation par les autorités compétentes : emploi du modèle PNH pour le développement non-clinique de MTI : Seconde étude de faisabilité (2022) selon l'article 10 de la Directive 2010/63/UE précitée qui reporte une capacité d'élevage de PNH sur le territoire de l'UE extrêmement limitée actuellement ; aux Etats-Unis : Académie des Sciences US: [Rapport NIH sur l'état de la science et les besoins futurs de PNH présenté le 04 Mai 2023](#) où 2/3 des chercheurs ont déclaré des difficultés d'accès pour leur dernière étude avec PNH, offre en PNH jugée critique pour la recherche ;
- Retour d'expérience : l'allongement des délais d'obtention des primates nécessite une anticipation pénalisante pour les promoteurs d'essais cliniques : sollicitation de plusieurs CRO en Europe (Espagne, Italie, UK), la situation est tendue partout - Recours aux CRO en Chine difficilement envisageable pour des promoteurs européens (priorité donnée à la recherche locale, coûts élevés, décalage horaire, crainte quant à la non acceptabilité réglementaire en Europe) ;
- Par rapport au requis d'utilisation d'animaux de deuxième génération F2/F2+ depuis novembre 2022, constat d'une difficulté d'accéder à des primates adultes (> 4 ans). renforcée par une asymétrie inter régions car cette règle ne se retrouve pas dans les autres régions ;
- France 2030 et souveraineté nationale de la recherche française : risque de limitation des capacités de R&D préclinique académique et industrielle en France au regard de ces difficultés d'accès aux PNH.

- Raisons du recours au modèle PNH pour le développement non-clinique de MTI, notamment dans les études de toxicité :

- Type de MTI dont certaines caractéristiques de l'ensemble du produit ou d'une partie du produit (ex : transgene exprimé de nature humaine) nécessite un modèle animal avec des similitudes étroites et parfois uniques avec l'Homme ;

- Respect du principe des 3R (remplacer, réduire, raffiner) en veillant notamment à l'utilisation d'un nombre d'animaux limité.

3.2. Alternatives envisageables au modèle PNH :

- Acceptation d'une approche plateforme en non-clinique : il existe un manque de recommandations définissant la notion de connaissances préalables issues de MTI similaires et leur acceptabilité ;
 - A l'instar des essais cliniques : suppression des groupes contrôles dans les études de toxicité chez le primate au profit de groupes contrôles virtuels basés sur les données existantes à considérer [[Introducing the Concept of Virtual Control Groups into Preclinical Toxicology Animal Testing, Steger-Hartmann et al., ALTEX 37\(3\), 343-349, 2020](#)]
 - Acceptation de modèles alternatifs non animal : « *organ on chips* » ; modèles *in silico* encore incertaine (voir item ci-dessous).
- **Utilisation de systèmes microphysiologiques (MPS, *Biology-Inspired MicroPhysiological Systems, organ on chips*) en remplacement des modèles animaux :**
- Ils ne remplaceront pas l'intégralité des études *in vivo*, mais apparaissent comme une technologie alternative pertinente pour réduire ou remplacer dans certaines études l'utilisation d'animaux en R&D pharmaceutique:
 - Modèles MPS existants pour la plupart des organes ou tissus. Il existe des systèmes organe/ tissu unique ou multi-organes complexes. Cependant, la complexité des systèmes *in vivo* est difficile à reproduire malgré les progrès réalisés avec des systèmes multi-organes.
 - Réplication fidèle de la pathophysiologie humaine, dans certains cas supérieurs aux modèles animaux existants (ex : toxicité thrombotique pour certains anticorps monoclonaux, toxicité rénale du cisplatine, non observées chez l'animal) ;
 - Translation clinique directe permise par l'utilisation de tissus humains (normaux et pathologiques) ;
 - Modèles pour des maladies communes et pour des maladies rares.
 - Toutefois, ces modèles sont développés et utilisés en recherche académique depuis plus de 15 ans mais l'adoption par l'industrie pharmaceutique et par les agences réglementaires est faible en raison de la difficulté à reproduire les modèles et à les standardiser ;
 - Exemples pratiques : impacts potentiels sur le développement d'une thérapie génique AAV dans une pathologie hépatique, études d'immunogénicité, profil de l'expression génique (AAV) pour évaluer l'activation de la réponse immunitaire innée, de séroprévalence (identification de nouveaux variants utilisant les organoïdes comme plateforme de « screening »), de prédiction de l'efficacité de transduction/tropisme (pertinence physiologique d'utiliser des modèles humains vs des souris humanisées), d'intégration (analyse haut débit des sites d'intégration) et de toxicité (viabilité, suivi de paramètres de toxicité spécifiques aux tissus).

Actuellement, l'utilisation de MPS est encore limitée et a lieu principalement dans les phases précoces de développement des MTI. Des progrès sont encore à faire pour favoriser la reconnaissance des MPS, comme la qualification et la validation de tels modèles, les questions relatives à l'approvisionnement, aux usages de tels systèmes ainsi que des questions relatives aux limitations existantes pour leur utilisation. Un premier groupe de travail auprès de l'EMA a eu lieu le 5 octobre 2017 sur l'utilisation des modèles non animaux en particulier des MPS (EMA/CHMP/SWP/250038/2018) et ce sujet apparaît dans le plan de travail 2023 du « Joint CHMP/CVMP 3Rs Working Party » (3RsWP) de l'EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-3rswp-public-session_en.pdf

- **Utilisation des données *in silico* générées par modélisation et simulation informatiques :**
- Problématiques rencontrées : difficultés pour s'assurer de l'acceptabilité globale des données digitales issues de modélisation et de simulation par les différentes autorités de santé. La seule option actuelle est de discuter en avis scientifique, certaines autorités commençant à considérer les données digitales ;

- Développer ou mettre à jour les textes réglementaires (au niveau ICH) de façon à intégrer les études *in vitro/in silico* en amont des études *in vivo* ;
- Prendre en compte les exigences des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) dans l'utilisation des données *in silico*.

3.3. Durée des études de toxicologie

Différentes difficultés ont été rencontrées : les 3 R, le coût et le temps nécessaire à la réalisation des études de 6 mois, le délai nécessaire à la consultation des autorités compétentes (6 mois) si bien que la stratégie est décidée à risque avant une interaction possible avec celles-ci. Une proposition a été apportée, qui est de clarifier les lignes directrices au sujet de l'acceptabilité des études sur 3 mois. En effet, le risque majeur recherché lors des études de toxicologie est souvent la réponse immune, qui se développe avant 3 mois, en prenant en compte les limites du modèle animal pour la détecter. Toutefois, le profil de toxicité est multifactoriel selon le type de MTI, de la dose, de la voie d'administration, de la pathologie à traiter, etc. et il est difficile de le généraliser. La persistance du vecteur, la dissémination et la distribution dans les gonades peuvent aussi conduire à étendre la durée d'étude si des données préliminaires sont disponibles.

3.4. Disponibilité des anticorps anti-transgène pour l'évaluation de l'immunogénicité

La recherche d'anticorps (Ac) anti-transgène et anti-capside (le cas échéant) est attendue pour évaluer l'immunogénicité/immunotoxicité d'un MTI de thérapie génique. Pour détecter les Ac, le test ELISA utilise la protéine d'intérêt qui doit présenter les antigènes. Plusieurs difficultés ont été relevées, notamment le fait que des protéines intra-cellulaires, non sécrétées et faiblement immunogènes sont difficiles à produire pour générer/développer un ELISA. La protéine produite peut alors ne pas être représentative des épitopes. Une clarification des « guidelines » au sujet de l'acceptabilité d'absence d'évaluation de réponse anti-transgène dans certains cas ou d'une méthode peu sensible apparaît nécessaire. L'évaluation se baserait alors sur l'évaluation anatomopathologique des tissus, les transaminases.

3.5. Exigences en matière d'études de reprotoxicité et toxicité juvénile - études de transmission à la lignée germinale

Les requis pour une étude de reprotoxicité et une étude juvénile ont été présentés. Le constat est alors le suivant : si l'animal est bien prédictif de l'exposition au produit (voie d'administration, biodistribution), l'absence de détection du MTI dans les organes sexuels permet de justifier l'absence d'étude de reprotoxicité (cela a été accepté pour tous les MTI approuvés par l'EMA hormis pour les deux premiers Glybera et Imlygic). L'ICH S11 instaure la notion de « *weight of evidence* » qui permet de décider dans quelle situation il faut faire ou non des études de toxicité sur les animaux juvéniles, mais cette ICH ne s'applique pas au MTI. Ainsi, certains MTI autorisés en Europe dans des indications pédiatriques, ont été autorisés avec des études de toxicité juvénile et d'autres sans ces études. Une mise à jour des « *guidelines* » (incluant l'ICH S11) comprenant un arbre décisionnel afin de déterminer la nécessité ou non de telles études serait nécessaire.

Annexe 1 – Table ronde sur les études précliniques pour les MTI : Sources et références bibliographiques

[Justice Department charges 8 in alleged international monkey smuggling ring](#) –NBC News, 16 novembre 2022;

[Reportage Envoyé Spécial -Recherche Sacrifice des singes-](#) France Télévisions, Juin 2023 ;

Site Internet Emulate : <https://emulatebio.com/>

EMA/CAT/80183/2014 (2018) “*Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products*”;

ICH S6 ICH guideline S6 (R1) “*Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals*”;

ICH guideline S11 “*Nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals*” - Step 5 - Scientific guideline;

Exemples d'études utilisant des systèmes microphysiologiques en thérapie génique pour :

- l'immunogénicité, Ramamurthy et al. Blood (2021) ;
- la séroprévalence, Völkner et al. Hum Gene Ther (2021) ; Meyer-Berg et al., Stem Cell Res Ther (2020) ;
- la prédiction de l'efficacité de transduction/tropisme, Paul et al. Mol Ther (2018) ; Wei et al., J Biol Chem (2019) ;
- l'intégration, Ramamurthy et al. Blood (2021) ;
- la toxicité, McClements et al. Transl Vis Sci Technol (2022) ; Depla et al. Mol Ther Methods Clin Dev (2020)

« First animal workshop on non-animal approaches in support of medicinal product development – challenges and opportunities for use of micro-physiological systems” (EMA/CHMP/SWP/250438/2018, 5 octobre 2017;

Marx, U. et al. Biology-Inspired Microphysiological Systems to Advance Patient Benefit and Animal Welfare in Drug Development. ALTEX (2020);

Ingber, D.E. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. Nat Rev Genet (2022);

Ewart, L. et al. Performance assessment and economic analysis of a human Liver-Chip for predictive toxicology. Commun Med (2022);

Leung, C.M. et al. A guide to the organ-on-a-chip. Nat Rev Methods Primers (2022)

Loewa, A. et al. Human disease models in drug development. Nat Rev Bioeng (2023)

Approche “in silico”:

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M15_ConceptPaper_Final_2022_1102.pdf

Rousseau CF, Beurdeley A, et al., 2023, “Regulatory Trends in the Nonclinical Development of Viral Vector-Based Gene Therapies: A Benchmark Analysis of Approved Products”, Medical Research Archives, [online] 11(5). <https://doi.org/10.18103/mra.V11i5.3885>

Durée des études toxicologiques: “Nonclinical studies that support viral vector-delivered gene therapies: An EFPIA gene therapy working group perspective” Bolt MW et al, Mol Ther Methods Clin Dev. 2020 Sep 1;19:89-98;