

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

Comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante (MTI) Séance du 20 octobre 2023

Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Présentation / Durée	Pour info/avis
I – Point d'information sur les actualités européennes : <ul style="list-style-type: none"> - Retour du CAT - Actualités Pharmacopée européenne : groupes « CTP- et GTP-working party » 	ANSM – DEI (15 minutes)	Pour information
II – Table ronde sur les essais cliniques de MTI <ul style="list-style-type: none"> - Panorama et enjeux du développement clinique des MTI <ul style="list-style-type: none"> o Témoignage d'un industriel pour les « CAR-T cells » - Aspects réglementaires (autorisations des essais, règlement européen, OGM) - Aspects Bonnes Pratiques Cliniques (Inspection, investigateurs et promoteurs) - Aspects organisationnels – Interactions ANSM / Etablissements de santé / industriels (circuit du produit, recueil des données....) 	Présentation et animation : Mme GALAUP en tant que représentante du LEEM ANSM : DA/DEI/DI/ DMM1/DRD et opérateurs (1 heure 30)	Pour information et discussion Pour discussion
III – Information sur la synthèse des tables rondes : <ul style="list-style-type: none"> - Séance de travail à l'ANSM – 21 décembre 2023 - Dates des séances pour 2024 	ANSM	Pour information

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"/>
Dr Boris CALMELS	IPC Marseille	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr Christian CHABANNON	IPC Marseille	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Sophie THEVENET		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr John de VOS	CHU Montpellier	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Sandra REBUFFAT		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr. Anne FIALAIRE-LEGENDRE	EFS Siège	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Saliha HUQUELEUX		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Ariane GALAUP	LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Anne-Isabelle MERLAT-GUITARD		<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"/>
Mme Chrystel MARTON		<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Suppléé par le Dr Hélène BOUCHER		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr. Elisa MAGRIN	CHU Necker AP-HP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Suppléée par Mme Caroline TUCHMANN-DURAND		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Clotilde AUSSEL	CHU Necker AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Anne-Christine MENDES	CTSA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Julien ROMANETTO	France Biotech	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Valérie SALENTEY		<input checked="" 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 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			
Peggy CHOCARNE	DA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire MENORET	DA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
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"/>

Nom des participants		Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
Olivier LEBLAYE	DI		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique MARCHAL	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"/>
Alexandre MAES	DMM1		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elodie BOUSQUET	DMS		<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Laurence FLUCKIGER	DRD		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nadine SPIELVOGEL	DRD		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Acronymes :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CAT : *Committee for Advanced Therapies*

CEUCO : Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM, placé auprès du ministère chargé de la recherche

CI : Comité d'Interface

CNRC : Comité National de Coordination de la Recherche

CTIS : *Clinical Trial Information System*

CTP : *Cell Therapy Product*

CTR : *Clinical Trial Regulation*

DGOS: Direction générale de l'Offre de Soins

DMC : Dossier Médical Connecté

EC : Etude Clinique

EMR : Etat Membre Rapporteur

GRAALL: *Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*

GTP : *Gene Therapy Product*

IVDR: *In Vitro Diagnosis Reagents*

LBM: Laboratoire de Biologie Médicale

LEEM: Les Entreprises du Médicament

LYSA : LYmphoma Study Association

MSA : Modification Substantielle de l'Autorisation

MTI: Médicament de Thérapie Innovante

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OOS : *Out Of Specifications*

PGR : Plan de Gestion des Risques

QP : *Qualified Person*

REC : Règlement européen relatif aux essais cliniques

RFI : *Request For Information*

SFGM-TC : Société Française de Greffe de Moelle – Thérapie Cellulaire

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

Il n'y a pas de nouvelles AMM, ni d'extensions d'indications depuis le dernier CI MTI. Cependant, des dossiers sont en cours d'évaluation au CAT.

1.2. Actualités Pharmacopée européenne : groupes « CTP- et GTP-working party »

- Révision du chapitre général 2.6.27 Contrôle microbiologique des produits cellulaires / Microbiological examination of cell-based preparations,
 - o La durée d'incubation de l'essai de fertilité des milieux a été harmonisée avec le chapitre général 2.6.1. Stérilité : « au maximum 3 jours pour les bactéries et au maximum 5 jours pour les moisissures et levures » ;
 - o Publication prévue dans la **Ph Eur en janvier 2024** pour une application prévue au **1er juillet 2024**
- Révision du chapitre général 2.7.24 Cytométrie en flux / Flow cytometry pour refléter les techniques actuelles.
 - o Restructuration avec de nouvelles sections concernant les aspects techniques, la préparation des échantillons et les analyses des données, avec des exemples d'applications et des recommandations pour la qualification et la validation. Il couvre l'analyse des petites particules (par exemple les exosomes et les particules virales) et comprend un tableau décrivant les colorants fluorescents et fluorochromes couramment utilisés ;
 - o Publication dans **Pharmeuropa 35.4**: la consultation publique est ouverte jusqu'au **31 décembre 2023** et les commentaires sont à transmettre à l'ANSM à : Contactspharmacopeefrancaise@ansm.sante.fr

2. Table ronde sur les essais cliniques de MTI

Lors de la séance, la 3^{ème} table ronde a concerné les études cliniques de MTI. Son objectif était de dégager les éléments et difficultés à prendre en compte pour leur mise en œuvre. Cette table ronde a été animée par le LEEM et un industriel détenant une AMM pour des cellules CAR-T. Ont été présentés et discutés les aspects suivants :

2.1. Panorama et enjeux du développement clinique des MTI

La présentation a fait état des points suivants :

Les essais cliniques en cours sont au nombre de 1687 dont 20% se déroulent en Europe (54% pour l'Amérique du Nord). Plus précisément en Europe, 65 essais concernent une phase I, 141 une phase I/II, 61 une phase II, 15 une phase II/III et 47 une phase III. La part des essais entre industriels et non-industriels s'inverse au cours du développement avec 32% d'essais conduits par des industriels en phase I et 91% pour la phase III.

Les produits candidats à une potentielle autorisation en Europe et/ou aux Etats-Unis concerne principalement les anticancéreux (48), le domaine sensoriel (34) et le sang et la coagulation (14).

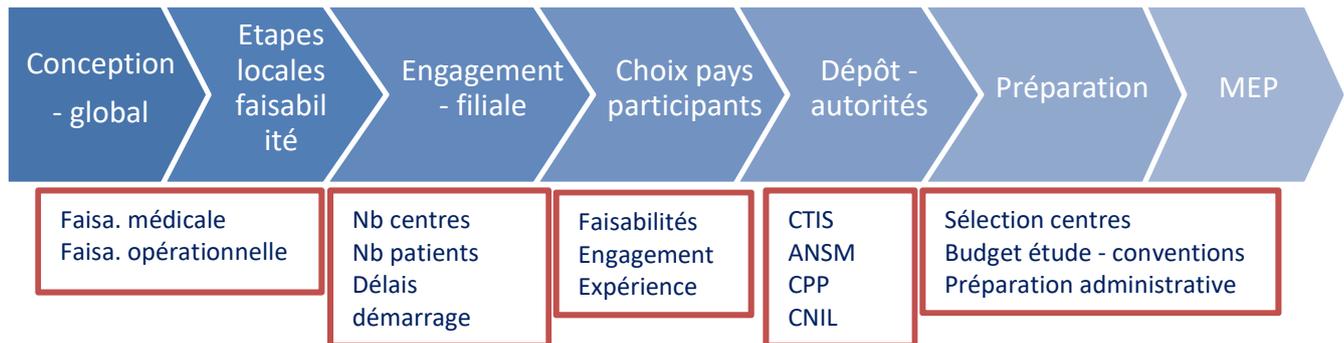
Les principaux challenges pour la conduite de ces essais cliniques sont les suivants :

- Les sites industriels de production ;
- Le manque de données économiques ;
- Essai avec un seul bras ;
- La taille réduite de la population incluse dans l'essai ;
- L'absence d'un comparateur pertinent ;
- La formation des professionnels impliqués ;
- L'hétérogénéité des résultats (site-dépendant) ;

- Le choix des critères intermédiaires ;
- L'absence d'essais en double-aveugle ;
- L'absence de données de long terme.

Dans la présentation faite par le représentant du LEEM, il est estimé que pour encourager l'attractivité de la France pour y développer ces essais, il est nécessaire d'y trouver de la performance avec une facilité d'inclusion, de maîtriser le coût par patient, de développer l'expertise au sein des sites investigateurs et la qualité avec les inspections et les audits.

Avant la mise en place d'un essai clinique, les études de faisabilité et les étapes d'organisation suivantes sont réalisées :



Développement de cellules CAR-T allogéniques :

Quinze essais cliniques sont en cours aux Etats-Unis dont 11 uniquement dans ce pays, 1 avec l'Australie et 3 avec l'Europe dont la France pour chacun d'eux (France-Pays-Bas/ France-Espagne/France).

o **Témoignage d'un industriel dans le domaine des « CAR-T cells »**

« Développer et Produire de façon industrielle les CAR-T (MTI) : Quels changements ? Quels Défis » :

- Capacité de production : passage d'un produit classique issu de cytophérèse à un procédé industriel de fabrication ;
- Qualité et qualification : Degré d'incertitude anormalement élevé, fournisseur de matière première : Hôpitaux/UTC ;
- Fiabilité : Modèle économique inhabituel (coût de production élevé, rentabilité, anticipation, concurrence) ;
- Innovation/amélioration : Nécessité d'opérer des changements en cours de cycle ;
- Courbe d'apprentissage : L'expérience patient devient (encore) plus importante.

L'industriel a l'obligation de répondre à certains critères (particulièrement dans les indications cibles pour les CAR-T) :

- Robuste et reproductible. Or, les patients sont fortement prétraités, ce qui peut conduire à une faible numération cellulaire et une grande variabilité des lymphocytes patient dépendant.
- Rapide et évolutif à grande échelle : les patients réfractaires ont souvent une maladie agressive et nécessitent un traitement rapide.
- Fiabilité : Il n'y a pas de « stock » de produit donc une fabrication défectueuse peut nécessiter le redémarrage du processus et ne peut pas être remplacée (OOS). Risque de capacités de production limitées.

Développement des CAR-T suite à l'accord entre l'Université de Pennsylvanie et l'industriel en 2012 - Modèle inédit qui a conduit à :

- la création d'un centre de thérapie cellulaire au sein de l'université et à l'achat d'un centre de fabrication aux Etats-Unis répondant aux BPF ;
- la mise en place des études cliniques pivot pour une AMM ;
- au développement dans des pathologies rares avec un besoin médical important ciblant l'antigène lymphocytaire CD19.

Ce témoignage apporte les questions suivantes :

- un essai de phase I/II suffit-il pour une approbation complète ? ou faut-il toujours une phase III ?

- développement clinique : Qualification des changements attendus au cours du processus de fabrication (et des sites) ?
- comment déterminer l'impact des changements de processus avec un patient/un lot ?
- après l'AMM, comment fournir des données en vie réelle ou de contrôle historique ?

En France, 72% des études utilisant des « CAR-T cells » sont des études de phase II, 2 sont des phases III, elles impliquent 12 centres.

Dans ce contexte, la France est attractive et est devenue une référence mondiale de par l'expérience et l'expertise reconnues ayant conduit à de nombreuses publications et communications. Notamment, cela est fondé sur les infrastructures de soins de santé de qualité, sur un environnement réglementaire favorable, sur l'organisation et la coopération en onco-hématologie (avec des groupes et sociétés savantes comme le LYSA, GRAALL, la SFGM-TC...), sur la protection du patient, les registres, la collaboration académique et industrielle et l'accès aux soins à une population large et diversifiée.

En octobre 2023, 38 centres en France étaient qualifiés pour répondre à une des étapes du traitement par les cellules « CAR-T ». Il est à noter la participation à toutes les études de développement des 4 principaux laboratoires les fabriquant : BMS, Gilead, Janssen et Novartis.

Enfin, il convient de noter que les hôpitaux traitant les patients à l'aide de cellules « CAR-T » doivent répondre à des critères spécifiques pour l'utilisation de ce MTI de thérapie génique autologue (utilisant les cellules du patient). Ce traitement implique une coopération de nombreux acteurs avec le service de cytophérèse, l'UTC, le LBM (dépistage de marqueurs infectieux), des hématologues expérimentés et qualifiés, les PUI (qui peuvent passer des conventions avec les UTC ou organisme autorisé au titre des articles L.4211-9-1 et L.4211-9-2 du CSP pour le stockage du MTI), le service de réanimation (proche du site d'administration) ainsi que les professionnels de santé tels que les neurologues, infectiologues, radiologues et infirmières.

2.2. Aspects réglementaires

Le représentant du LEEM fait état des questions suivantes auxquelles l'ANSM a apporté des éléments de réponse d'ordre général pour les aspects réglementaires, bonnes pratiques cliniques et organisationnels.

2.2.1. Autorisations des essais

- autorisation sous conditions :

Conformément à l'article 8 du règlement (UE) N°536/2014, l'ANSM peut rendre comme décision relative à une demande d'EC, une autorisation sous conditions. Celle-ci est limitée à des conditions qui, de par leur nature, ne peuvent être respectées au moment de ladite autorisation.

En effet, au moment de la décision d'autorisation sous condition de l'EC, la balance bénéfices/risques de l'EC est favorable. La condition est liée à une question posée au promoteur dans la RFI et qui n'a pas été résolue ; la RFI, si possible, indique si la condition devra être remplie en présentant une demande de modification substantielle pour autorisation (MSA) ou une modification non substantielle (MNS).

Exemples de conditions :

- demande de soumission des minutes du DMC (MNS sauf si la conclusion des minutes requiert la soumission d'une MSA ou d'une mesure urgente de sécurité)
- demande de soumission d'un document mis à jour si B/R positif (MNS). Ex: QP déclaration
- demande de soumission d'un document mis à jour avant l'inclusion du premier patient suite à une demande dans la RFI de l'EMR (MSA). Ex: protocole
- demande de soumission de données avant de commencer la dernière partie de l'essai (MSA). Ex : adaptation/montée de dose du ME.
- demande de mise à jour les documents de la partie II suite aux modifications apportées par l'évaluation de la partie I (MSA). Ex : Note d'information/consentement.
- Pour plus d'informations : cf question 2.8 du document [Questions and Answers Document - Regulation \(EU\) 536/2014](#).

- lettre aux investigateurs : le but du Règlement européen (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicament à usage humain et abrogeant la directive 2010/20/CE étant à terme que les spécificités nationales disparaissent, cette lettre pourrait s'appliquer à l'ensemble des investigateurs de l'essai clinique.

- circuit du produit – Voir le compte-rendu du comité MTI du 31 mars 2023.

- quelle durée pour une demande de précisions (inférieure ou égale à 50 jours ?): Il n'y a pas de critère prédéfini, cela va dépendre de chaque dossier.

- à quel moment le promoteur est-il informé? L'extension de calendrier peut être réalisée à tout moment à partir de la validation du dossier. Le promoteur est informé via les notices et les alertes sur CTIS (portail européen).

Procédure de « Fast-Track » :

Afin d'améliorer l'attractivité de la France en recherche clinique, l'ANSM a mis en place une procédure permettant de réduire les délais d'instruction des dossiers d'autorisation d'études cliniques mononationaux. Ainsi, le promoteur dépose un dossier complet sur CTIS. Les échanges entre autorités et promoteurs sont structurés de manière à permettre un gain de temps conséquent. La recevabilité du dossier déposée est jugée sous 5 jours et les délais totaux d'instruction sont raccourcis. Toutefois, les délais d'évaluation pour les MTI peuvent rester importants du fait de la complexité de l'évaluation de ces dossiers.

Règlements européens CTR / IVDR

Il existe une demande d'harmonisation européenne dans l'application de ces règlements pour les essais cliniques en particulier lorsqu'ils ont lieu dans plusieurs Etats Membres ainsi que pour les exigences concernant l'utilisation de dispositifs médicaux in vitro (par exemple, dans le cas de production cellulaire).

Ce point n'a pas été discuté lors de cette séance.

2.2.2. OGM

Utilisation de la plateforme dédiée (Démarche N° 57737 du portail Démarches-Simplifiées.fr) : Les représentants de l'industrie font état de retours positifs. Ainsi, les constats suivants sont partagés : La demande en lien avec la déclaration d'utilisation confinée est généralement traitée en quelques jours. Cependant la durée peut être plus longue quand le CEUCO est saisi par l'ANSM. Il est ainsi rappelé par l'ANSM que cette saisine s'apprécie au regard de la classe de risque revendiquée et du type d'OGM concerné. En cas de saisine du CEUCO, le demandeur est informé par l'ANSM.

2.3. Aspects Bonnes Pratiques Cliniques (Inspection, investigateurs et promoteurs)

L'ANSM précise que les inspecteurs BPC vont réaliser des missions d'inspection sur des sites investigateurs et promoteurs d'essais cliniques impliquant des MTI dans le cadre du programme 2024. Il pourra être présenté un retour d'expérience de ces inspections lors d'un comité d'interface MTI début 2025.

2.4. Aspects organisationnels – Interactions ANSM / Etablissements de santé / industriels

Le représentant du LEEM fait état des aspects suivants :

Circuit hospitalier complexe

- Réception, stockage, équipements techniques, reconstitution/préparation, dispensation, gestion des déchets, informatique.

Qualification des centres pour une étude

- Prise en compte d'un socle commun d'éléments entre plusieurs MTI
- Mutualisation les programmes de formation pour la mise en place des PGR et pas une formation pour chaque type de cellules « CAR-T ».

Recueil des données : Suivi à long terme, valorisation.

Contractualisation centres investigateurs - promoteurs

- Convention unique : Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 et arrêté du 28 mars 2022 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R. 1121-3-1 du code de la santé publique.
- Travaux DGOS visant à élaborer le modèle 2024 de convention unique.
- Valorisation des coûts/surcoûts liés aux MTI
- Propositions CNCR (GT pharmacie), Unicancer, Leem visant à faciliter l'utilisation de la convention unique - Arbitrage fin 2023

3. Information sur la synthèse des tables rondes

Il est annoncé que cette synthèse se tiendra à l'ANSM le 21 décembre 2023 avec des membres du comité d'interface MTI et des collaborateurs de l'ANSM. Des ateliers (Qualité, Pré-clinique et Clinique) seront organisés le matin et restitués l'après-midi. Cette synthèse fera l'objet d'un compte-rendu dédié (mise en ligne sur le site de l'ANSM dans la rubrique « Evènements »).

Prochains comités d'interface MTI : 22 mars 2024 / 21 juin 2024 / 18 octobre 2024 à 14H.