

Compte-rendu

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

Comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante (MTI) Séance du 21 décembre 2023

Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Présentation / Durée	Pour info/avis
1 – Atelier de synthèse des 3 tables rondes 2023 (Aspects qualité, préclinique et clinique des MTI) <ul style="list-style-type: none"> Séquence 1 en sous-groupe Séquence 2 en sous-groupe 	10h – 10h45 10h45 – 11h30	Pour discussion
11h30 – 11h45 : Pause		
<ul style="list-style-type: none"> Séquence 3 en sous-groupe 	11h45 – 12h30	Pour discussion
12h30 – 13h45 : Repas		
2 – Restitution des travaux des ateliers	14h-15h30	Pour information et discussion
3 – Point d'information sur les actualités européennes : <ul style="list-style-type: none"> Retour du CAT Actualités Pharmacopée européenne : groupe « GTP-working party » 	DEI / DMS – 15h30-16h	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"/>
Mme Mélanie GAUTHIER	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"/>
Pr John de VOS	CHU Montpellier	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 (visio)	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr. Elisa MAGRIN	CHU Necker AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Caroline TUCHMANN-DURAND		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Anne-Christine MENDES (visio)	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			
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christophe GENISSET	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"/>

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
Elodie BOUSQUET	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Xavier CHENIVESSE (visio)	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laure DELIGNIVILLE (visio)	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Thérèse DUFFOUR	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lila LAMBERT (visio)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gabriela ULLIO-GAMBOA	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Acronymes :

ARS : Agence Régionale de Santé

CAT : *Committee for Advanced Therapies*

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

CTIS : *Clinical Trial Information System*

CTP : *Cell Therapy Product*

CTR : *Clinical Trial Regulation*

DGOS: Direction générale de l'Offre de Soins

DGS: Direction générale de la Santé

EC : Essai Clinique

GMP : *Good Manufacturing Practices*

GTP -WP : *Gene Therapy Product – Working Party*

HLA: *Human Leucocyte Antigen*

ICH: *International Conference for Harmonization*

IVDR: *In Vitro Diagnosis Reagents*

LBM: Laboratoire de Biologie Médicale

LEEM: Les Entreprises du Médicament

MPUP : Matière première à usage pharmaceutique

MSA : Modification Substantielle de l'Autorisation

MTI: Médicament de Thérapie Innovante

OBBI : Occitanie *Biotherapies Bioproduction Integrator*

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OOS : *Out Of Specifications*

PV : Pharmacovigilance

RBPP : Règles de Bonnes Pratiques de Prélèvement

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. Atelier de synthèse des 3 tables rondes 2023 (Aspects qualité, préclinique et clinique des MTI)

A la suite des 3 tables rondes organisées en 2023 dans le cadre des séances du comité d'interface MTI, il a été convenu d'organiser un séminaire à l'ANSM avec les membres du comité afin de synthétiser ces travaux et préparer la programmation et l'identification des sujets à traiter par le comité en 2024.

Trois ateliers ont donc été constitués (un par thématique : Qualité/Préclinique/Clinique) dans lesquels les membres se sont répartis avec comme objectifs pour chacun d'eux :

- De décrire la thématique : Que recouvre-t-elle ? (description des sujets à instruire dans le groupe) ;
- D'identifier les axes d'amélioration : Sur chaque sujet, et sans revenir sur tout ce qui a pu être réalisé, qu'est-ce qui n'a pas pu être finalisé ? Sur quoi devons-nous encore nous améliorer ? Avons-nous des points faibles à travailler ?;
- De proposer des perspectives : idées, actions, réflexions, réalisations qu'il nous semble pertinent de mener / sur lesquelles il est nécessaire de capitaliser en 2024 ou dans les années à venir ;

Les membres de ces ateliers ont permuté leur thématique pour poursuivre ces objectifs et compléter le plan d'actions et ont terminé par un classement des actions identifiées selon leur importance et la nécessité de la mettre en œuvre de façon prioritaire.

Ces travaux ont été restitués l'après-midi par la personne fil rouge et son scribe pour chaque atelier

2. Restitution des travaux des ateliers

2.1. Atelier Qualité

Description de la thématique

Qualité des matières de départ et des matières premières :

- (1) Validation du procédé sur donneurs sains alors que l'essai se déroulera en contexte autologue ;
- (2) Rupture de stocks des matières premières – rôle de l'agence pour faciliter la mise en œuvre, la permutation des matières, le choix des fournisseurs ;
- (3) Audits des fournisseurs et exigences applicables ;
- (4) Statuts des matières : marquage CE, MPUP, *GMP like* ;
- (5) Validation des milieux de transport pour la matière de départ ;

OOS :

- (6) Gestion des OOS et autres défauts qualité : comment les déclarer, comment les évaluer

Contrôle de la Qualité

- (7) Positionnement / validation des contrôles lorsqu'il y a évolution des chapitres techniques de la Ph. Eur : Quels sont les points bloquants ? Faut-il faire remonter les problèmes rencontrés ?
- (8) Certificat BPF pour les MTI exp mais pas pour les MTIpp - pour ces derniers, les laboratoires de CQ sont souvent des hospitaliers et il n'est pas exigé que ce soient des établissements pharmaceutiques ;

Procédé

- (9) Exigences pour les systèmes clos – automate dans un environnement C ou D.

Axes d'amélioration

- (1) Veiller à définir des spécifications adaptées aux prélèvements/produits issus de patients et tenant compte des différences entre patient et donneur sain (par exemple pour les concentrations cellulaires, définir une dose minimale plutôt qu'une valeur moyenne puisque le nombre de cellules disponibles peut être plus faible dans le cas d'un prélèvement autologue par rapport à un prélèvement réalisé chez un donneur sain ;
- (2) Prévoir plusieurs références de matières premières lors de la demande d'autorisation – voir le guideline de comparabilité de l'EMA – A considérer dès le développement clinique
- (3) Vérifier la bonne application des RBPP tissus cellules pour les résidus opératoires (par exemple pour des ganglions réséqués). Le chapitre général (5.2.12 *Raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products*) de la Ph.Eur est à suivre

pour la qualité des matières premières biologiques. Il est rappelé que ce chapitre est appelé par les BPF partie IV chapitre 7 pour la qualité des matières utilisées ;

- (4) Les matières qui ont un marquage CE ou un statut de MPUP voire une AMM sont à privilégier lorsque disponibles ;
- (5) Recenser les milieux de transport ainsi que les études sur la conservation/transport les utilisant ;
- (6) Engranger les connaissances sur les OOS et autres défauts qualité et clarifier les circuits de déclaration ;
- (7) Ph. Eur : Afficher les contacts de la pharmacopée française et le circuit des saisines pour permettre les interactions avec les demandeurs pour l'application des textes ;
- (8) Réalisation des CQ dans un laboratoire pharmaceutique en vue de la fabrication de MTI commerciaux. Clarifier cette exigence pour les phases précoces.

Perspectives

- Mutualisation à organiser pour les audits des fournisseurs ;
- Valoriser les études concernant les validations de matières, transport, etc...Par exemple, un milieu sans sérum s'est finalement avéré moins bon pour certaines fabrications de MTI qu'un milieu avec un sérum animal – communiquer lors de congrès ou par la publication d'articles scientifiques sur ces données de validation ;
- Renforcer les interactions Evaluation/Inspection notamment en ce qui concerne les conditions de réalisation des fabrications.

2.2. Atelier Préclinique

Description de la thématique

- (1) Les difficultés d'accès aux primates non-humains (PNH) => application des 3R et problématique de l'offre et de la demande (Chine). Pression des associations
- (2) Le recours à des méthodes alternatives (*organs on chip*) => problème de la validation
- (3) Les méthodes *in silico*
- (4) Nombre de modèles (animal) utilisés (Souris (déficit immunitaire et maladies orphelines), Zebra fish (repro-toxicité?))
- (5) Durée des études de toxicologie (3 mois, 6 mois?)
- (6) Disponibilité des Anticorps anti-transgènes
- (7) Reprotoxicité et toxicité juvénile (approche séquentielle)
- (8) Intégration du vecteur viral dans le génome. Difficulté d'établir le lien de causalité.
- (9) Utilisation de contrôle « historique »
- (10) Complexité de la toxicité des produits de thérapie génique

Axes d'amélioration

- (1) Projet d'implantation d'une animalerie primate (projet avorté dans le Sud de de la France). Approche par le risque pour rationaliser l'utilisation des primates non humains. Action européenne pour l'utilisation des primates non-humains (*reflection paper*)
- (2) Filière en création : intégrateur « OBB1 » en place en Occitanie (CEA et France Bio-valley). Action européenne qui se développe sur le modèle français. Publications de thèses, d'articles scientifiques, document ICH S12
- (4) Utilisation des données bibliographiques (*Prior knowledge*, plateforme), recommandations à élaborer.
- (8) Utilisation des données disponibles (Quid de l'analyse des données? Utilisation de l'IA.). Rendre les données pré-cliniques disponibles (notion de propriété) ?=> question à poser.
- (9) Utilisation de contrôle « historique générique » => difficulté de « matcher » les bras « contrôles ». Approche des autorités possible à toutes les étapes (avis scientifiques, communication autour de l'innovation *task force* de l'EMA).

Perspectives

- Disposer d'un répertoire des effets indésirables chez l'homme pour orienter le choix du modèle animal, le type d'étude etc. => portail des essais cliniques européen CTIS mais l'analyse des données est à faire ;

- Suivre les initiatives sur la disponibilité des données pré-cliniques ;
- Clarifier le niveau de risque acceptable pour orienter le choix du modèle animal et des études ;
- Partager rapidement les conclusions redondantes/importantes, (sous forme de Q&R/comité MTI?), des avis scientifiques (travail de synthèse) => problématique de la spécificité au vu des différents types de produits
- Animalerie primate non humain => remonter le sujet à d'autres institutions

2.3. Atelier Clinique

Description de la thématique

- Etat des lieux du sujet à l'international (CAR-T, TC, oncologie) ;
- Différence US vs Europe notamment au niveau financement ;
- Développement du domaine MTI en France (sur tout le territoire national), Espagne et Allemagne ;
- Présentation des points de « Comment choisir un pays au niveau EC (voir le CR de la séance du 20 octobre 2023 : [Évènement - Comité d'interface avec les représentants des industries du médicament - Médicaments de thérapie innovante - ANSM \(sante.fr\)](#)).

Axes d'amélioration

- (1) Avoir les éléments pour se positionner sur les différents EC et pour les producteurs, avoir une vision à plus long terme sur les possibilités :
 - Améliorer la visibilité organisationnelle des MTI (inter-organisationnelles (DGOS, DGS, ARS, ANSM), hospitaliers et leurs directeurs de recherche et administratifs, industriels) ;
 - Mise en place d'un réseau CAR-T cell autologue académique (objectif de mise en commun des expertises et harmonisation des produits)
- (2) Harmonisation de la production et besoin d'accompagnement des EC
- (3) Mise en place de la décentralisation des fabrications pour les MTI (partenariat académique/industriels)
- (4) Prospectives autour des EC et partage au niveau des régulateurs, organisations, hospitaliers

Perspectives

- (1) Mise en place de la décentralisation des fabrications pour les MTI (partenariat académique/industriels) :
 - Co-construction du schéma possible et accepté réglementairement (rôles et responsabilités sur l'ensemble de la chaîne de production MTI etc...)
- (2) Réglementaire et opportunités : Mettre autour de la table lors des discussions sur les MTI les autorités (ARS, DGOS, DGS, ANSM), hospitaliers (directeur recherche et directeur administratif), industriels, associations de patients, PUI :
 - Lever les points bloquants liés aux disparités sur le TN
 - Convaincre les acteurs
 - Développement des partenariats industriels/PUI/UTC pour fluidifier les circuits
 - Développement des technologies de production pour diminuer le coût des MTI académiques vs industriels (CAR-T-cells académiques)
 - Etre force de propositions pour mise à jour de texte réglementaire à objectif de simplification et/ou en amont de fabrication de MTI innovant
 - Mettre en place des BP de distribution des MTI ou un décret fixant ces conditions (du produit fini aux patients notamment pour les produits cryoconservés)
- (3) Avoir les éléments pour se positionner sur les différents EC et pour les producteurs avoir une vision plus long terme sur les possibilités

- Accompagnement des académiques sur le domaine MTI *CAR-T cells* et mise en place d'un réseau *CAR-T cells* autologues académiques (objectif de mise en commun des expertises et harmonisation des pratiques d'EC)
- (4) Registre (exemple : Health data Hub) et accès aux données : développer la data Science, valorisation des données académiques, faire entrer les données des essais cliniques MTI-PP et MTI-exp obtenues via les accès compassionnels dans des registres si possible (nécessité d'un outil commun)
- Outil de PV sécurisé pour répondre aux problèmes d'EC en double aveugle, placebo etc... ;
 - Rapprocher les rapports d'activité annuels et rapports de sécurité ;
 - Comment rendre les données disponibles

3. Point d'information sur les actualités européennes

3.1. Retour du CAT

NOM	AMM	Date d'AMM	INN	MAH	Indication
*Casgevy	AMM conditionnelle Médicament orphelin	Opinion positive CAT/CHMP : 14 décembre 2023	<i>Exagamglogene autotemcel</i>	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited	<p><u>β-thalassémie</u> Casgevy is indicated for the treatment of transfusion-dependent β-thalassemia (TDT) in patients 12 years of age and older for whom haematopoietic stem cell (HSC) transplantation is appropriate and a human leukocyte antigen (HLA)-matched related HSC donor is not available.</p> <p><u>Drépanocytose</u> Casgevy is indicated for the treatment of severe sickle cell disease (SCD) in patients 12 years of age and older with recurrent vaso-occlusive crises (VOCs) for whom haematopoietic stem cell (HSC) transplantation is appropriate and a human leukocyte antigen (HLA)-matched related HSC donor is not available.</p>

**Cellules autologues CD34+ génétiquement modifiées par la technologie CRISPR/Cas9 ciblant la région activatrice du gène BCL11 inhibiteur de la production d'Hb fœtale*

3.2. Actualités Pharmacopée européenne : groupes « GTP-working party »

L'évolution des textes de la Pharmacopée européenne sur les médicaments de thérapie génique a été présentée par la représentante de l'ANSM et présidente du GTP-working party :

Chapitre général 5.14 Médicaments de transfert génétique pour usage humain :

Monographie générale 3186
Médicaments de thérapie génique
pour usage humain

- Définition
- Exigences générales sur :
 - production de médicaments de TG
 - vecteurs recombinants
 - cellules génétiquement modifiées
- Cellules humaines autologues génétiquement modifiées
- Vecteurs AAV
- HSV oncolytiques recombinants

Chapitre général 5.34
Informations complémentaires sur les
médicaments de thérapie génique
pour usage humain

- Vecteurs plasmidiques
- Cellules bactériennes utilisées pour la production de vecteurs plasmidiques
- Cellules bactériennes génétiquement modifiées
- Vecteurs adénoviraux
- Vecteurs poxviraux
- Vecteurs dérivés de retroviridae

Sections révisées de 5.14
Nouvelles sections

Enquêtes publiques

Elles portent d'une part sur la **Monographie générale 3186** « Médicaments de thérapie génique pour usage humain » parue dans Pharmeuropa 34.3 (2022) avec les paragraphes suivants :

- Définition
- Exigences générales sur :
 - production de médicaments de TG
 - vecteurs recombinants
 - cellules génétiquement modifiées
- Cellules humaines autologues génétiquement modifiées
- Vecteurs AAV
- HSV oncolytiques recombinants

Et d'autre part sur le **Chapitre général 5.34** « Informations complémentaires sur les médicaments de thérapie génique pour usage humain » paru dans Pharmeuropa 35.2 (2023) avec les paragraphes suivants :

- Vecteurs plasmidiques
- Cellules bactériennes utilisées pour la production de vecteurs plasmidiques
- Cellules bactériennes génétiquement modifiées
- Vecteurs adénoviraux
- Vecteurs poxviraux
- Vecteurs dérivés de retroviridae

De très nombreux commentaires ont été reçus et ont été discutés au sein du GTP-WP conduisant à la modification des textes et à la finalisation de ces projets. Ils ont été présentés pour adoption à la Commission de la Ph. Eur.

Contact Pharmacopée à l'ANSM : Contactspharmacopeefrancaise@ansm.sante.fr

Prochains comités d'interface MTI : 22 mars 2024 / 21 juin 2024 / 18 octobre 2024 à 14H (dates modifiables si nécessaire)