

## Compte-rendu

Direction de l'Inspection

Pôle : INS BIO1

Personne en charge : Béatrice PANTERNE

### Comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante Séance du 22 mars 2024 (visioconférence)

#### Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Présentation / Durée	Pour info/avis
<b>1 – Point d'information sur les actualités européennes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retour du CAT</li> <li>• Sécurité des cellules CAR-T</li> <li>• Actualités Pharmacopée européenne : groupes « CTP- et GTP-working party »</li> <li>• Projet pilote de l'EMA offrant un soutien accru aux développeurs universitaires et à but non lucratif de médicaments de thérapie innovante</li> </ul>	DEI /DMM1/DMS (30 min)	Pour information
<b>2 – Etudes pré-cliniques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Présentation de l'article scientifique « <i>National reflection on organs-on-chip for drug development: New regulatory challenges</i> »</li> <li>• Information sur le guide de la FDA « <i>Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products</i> »</li> </ul>	Paul HOUETO -DMS (25 min) DEI	Pour information et discussion

Points prévus à l'ordre du jour	Présentation / Durée	Pour info/avis
<p><b>3 – Retour sur la synthèse du 21/12/2023 et Programme de travail 2024</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Principaux points à considérer pour la fabrication des MTI expérimentaux (Locaux et environnement) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Clarification/restriction dans les autorisations d'ouverture des établissements/organismes</li> <li>○ Articulation BPF partie IV (point 2.50) et informations au promoteur</li> </ul> </li> <li>• Mise en place d'actions pour les aspects qualité <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gestion d'un OOS et circuit de déclaration</li> <li>○ Matières premières</li> </ul> </li> <li>• Mise en place d'actions pour les aspects pré-cliniques</li> <li>• Mise en place d'actions pour les aspects cliniques et réglementaires</li> </ul>	<p>DEI/DI/DMM1/DMS/DA (55 min)</p>	<p>Pour information et discussion</p>
<p><b>4 – Informations diverses</b></p> <p>Date de la prochaine réunion</p>	<p>DI</p>	<p>Pour information</p>

## Participants

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
<b>Dr. Céline AUXENFANS</b>	HCL – Hôpital Edouard Herriot	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Pascale PASCAL</b>	HCL – Hôpital Edouard Herriot	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pr. Danièle BENSOUSSAN – LEJZEROWICZ</b>	CHU Nancy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Mme Mélanie GAUTHIER</b>	CHU Nancy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Véronique DECOT</b>	CHU Nancy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Loïc REPPEL</b>	CHU Nancy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Dr Boris CALMELS</b>	IPC Marseille	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Pr Christian CHABANNON</b>	IPC Marseille	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Pr John de VOS</b>	CHU Montpellier	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Dr. Anne FIALAIRE-LEGENDRE</b>	EFS Siège	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Karine TERTRAIS</b>	EFS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mme Ariane GALAUP</b>	LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Dr. Camille GIVERNE</b>	CHU Rouen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pr. Julie KERR-CONTE</b>	CHU Lille	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Mme Chrystel MARTON</b>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Dr Valérie LAPIERRE</b>	IGR Villejuif	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Pr. Jérôme LARGHERO</b>	Centre Meary AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Dr. Elisa MAGRIN</b>	CHU Necker AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mme Caroline TUCHMANN-DURAND</b>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Dr Anne-Christine MENDES Elodie ORMES</b>	CTSA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>M. Julien ROMANETTO</b>	France Biotech	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mme Valérie SALENTEY</b>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>M. Laurent LAFFERRERE</b>	France Bioleads	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pr. Florence SABATIER</b>	CHU Conception AP-HM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Dr Julie VERAN</b>	CHU Conception AP-HM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Dr. Beatrice CLEMENCEAU</b>	CHU Nantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Dr Florence VRIGNAUD</b>	CHU Nantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
<b>Violaine CLOSSON-CARELLA</b>	DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Solène MAITENAZ</b>	DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Guillaume VAQUER</b>	DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Flore BERTIN</b>	DI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Vanessa BOUABDALLAOU</b>	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
Christophe GENISSET	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Béatrice PANTERNE	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michelle MARCHAL	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 de LIGNIVILLE	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"/>
Paul HOUETO	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire MENORET	DA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nadine SPIEVOGEL	DRD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

### Acronymes

AIS : Agence de l'Innovation en Santé  
 ALT : ALanine aminoTransférase  
 AMED : Agence japonaise pour la recherche et le développement médical  
 AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
 B-ALL : B-Acute Lymphoid Leukemia  
 CAT : *Committee for Advanced Therapies*  
 CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use*  
 CSP: Comité Scientifique Permanent  
 CTP : *Cell Therapy Product*  
 DLBCL : acronyme anglais pour « Lymphome B diffus à grandes cellules »  
 DGOS: Direction générale de l'Offre de Soins  
 EC : Essai Clinique  
 EUROoCS: *European Organ-on-Chip Society*  
 FDA: *Food and Drug Administration*  
 FL: *Follicular Lymphoma*  
 GTP-WP : *Gene Therapy Product – Working Party*  
 HAS: Haute Autorité de la Santé  
 hDMT : *human Organ and Disease Model Technologies*  
 INN : International Nonproprietary Name  
 LEEM : Les Entreprises du Médicament  
 MAH : Marketing Autorisation Holder  
 MESR : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la recherche  
 MPUP : Matière première à usage pharmaceutique  
 MSA : Modification Substantielle de l'Autorisation  
 MTI : Médicament de Thérapie Innovante  
 MTIpp : Médicament de Thérapie Innovante préparé ponctuellement  
 OGM : Organisme Génétiquement Modifié  
 OoC: *Organ-on-Chip*  
 OOS: *Out Of Specifications*  
 ORCHID : *Organ-on-Chip in development*  
 PMDA: *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*  
 PRAC: *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*  
 PSURs : *Periodic Safety Update Reports*  
 RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit

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	Indications
<b>Abecma</b>	AMM conditionnelle Médicament orphelin	Opinion positive CAT/CHMP : 25 janvier 2024  + passage à l'AMM complète  Autorisation CE : 21 mars 2024	<i>Idecabtagene vicleucel</i>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Abecma est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire qui ont reçu <b>au moins deux traitements antérieurs</b> , dont un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et qui ont montré une progression de la maladie lors du dernier traitement.  → 3ème ligne
<b>Carvykti</b>	AMM conditionnelle Médicament orphelin	Opinion positive CAT/CHMP : 25 janvier 2024  + passage à l'AMM complète  Autorisation CE : 21 mars 2024	<i>Ciltacabtagene autoleucel</i>	Janssen-Cilag International NV	CARVYKTI est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire, qui ont reçu <b>au moins un traitement antérieur</b> , y compris un agent immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, qui ont montré une progression de la maladie lors du dernier traitement et <b>qui sont réfractaires au lénalidomide</b> .  → 2ème ligne

Il a également été donné des informations concernant la 2ème consultation publique du « Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational ATMPs in clinical trials ». Une première consultation publique s'était déroulée de février à août 2019 et une révision complète sur la base des commentaires reçus (plus de 200 pages) et les connaissances actuelles a été conduite en 2023 jusqu'en février 2024. En mars 2024, une 2ème version a été adoptée par le CAT et le CHMP et publiée sur le site de l'EMA pour une seconde consultation publique jusqu'à fin mai 2024.

### 1.2. Sécurité des cellules CAR-T

Le 28 novembre 2023, la FDA a publié sur son site Internet une information de sécurité concernant les cellules CAR-T : « FDA Investigating Serious Risk of T-cell Malignancy Following BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies ».

A ce jour, 6 médicaments de thérapie génique composés de cellules CAR-T sont autorisés en Europe :

Nom	Année d'autorisation	Cible	Indications
Yescarta	2018	anti CD19	Lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) + lymphome médiastinal primitif à cellules B (PMBCL) + Lymphome folliculaire (FL)
Kymriah	2018	anti CD19	Leucémie aigüe lymphoïde B (B-ALL) + DLBCL + FL
Tecartus	2020	anti CD19	Lymphome à cellules du manteau (MCL) + B-ALL
Breyanzi	2022	anti CD19	DLBCL + PMBCL + FL
Abecma	2021	anti BCMA	Myélome Multiple (MM)
Carvykti	2022	anti BCMA	Myélome Multiple

Lors de l'évaluation des demandes d'AMM, le risque de cancer secondaire a été évalué et considéré comme un risque potentiel important (inclus plan de gestion des risques et les PSURs). En complément de la soumission périodique des « Periodic Safety Update Reports » (PSURs) post AMM, une surveillance renforcée et de longue durée a été mise en place avec :

- **Des recommandations dans les RCP (section 4.4) :** « Les patients traités par XX (l'un des 6 MTI de cellules CAR-T) peuvent développer des cancers secondaires ou une rechute de leur cancer. Les patients doivent être surveillés toute leur vie pour ces cancers secondaires. Dans le cas où un cancer secondaire survient, le laboratoire pharmaceutique doit être contacté pour qu'il puisse donner des instructions sur la collecte d'échantillons du patient en vue de leur analyse. »
- Une obligation de suivre la **sécurité et l'efficacité pendant les 15 premières années suivant autorisation** et de soumettre les rapports intermédiaires.

En janvier 2024, le PRAC a initié une revue des données portant sur des cancers secondaires liés aux lymphocytes T dont des lymphomes, et des leucémies sur l'ensemble de ces médicaments et l'ensemble des données disponibles, dont les 23 cas de cancers secondaires liés aux cellules T.

### 1.3. Actualités Pharmacopée européenne : groupes « *Cell Therapy Product- et Gene Therapy Product-working party* »

Il n'y avait pas d'activité particulière de ces 2 groupes de la Pharmacopée européenne à présenter lors de cette séance.

### 1.4. Projet pilote de l'EMA offrant un soutien accru aux développeurs universitaires et à but non lucratif de médicaments de thérapie innovante

L'EMA a mis en place des incitations financières pour les avis scientifiques dans l'Union européenne, les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et les inspections préalables à l'autorisation dans le cadre du projet pilote de soutien aux centres académiques pour les MTI.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/progress-update-pilot-academic-non-profit-developers-advanced-therapy-medicines>

Suite au lancement de l'initiative en septembre 2022, l'EMA a accepté trois projets issus des centres académiques à but non lucratif développant des médicaments de thérapie innovante dans leur programme pilote, dans lequel ils bénéficient d'un soutien renforcé.

Les projets sont les suivants :

**Septembre 2022 :** CAR-T ARI-0001, qui était aussi déjà « désigné » dans le programme PRIME ;

**Décembre 2023 :** 11 candidats au total ont exprimé leur intérêt pour participer au projet pilote.

L'EMA a sélectionné 2 nouveaux participants développant des médicaments de thérapie génique :

- **TregTacRes**, un médicament basé sur des cellules T modifiées, destiné à être utilisé comme thérapie adjuvante après une transplantation, est développé par le Berlin Center for Advanced Therapies (BeCAT) – Charité;
- **Telethon 003** (Etuvetidigene autotemcel) est développé par la « Fondazione Telethon » et est destiné au traitement du syndrome de Wiskott-Aldrich, une immunodéficience rare et potentiellement mortelle.

Pour plus de renseignements :

- Consulter le document de « questions et réponses » (Q&R) sur le projet pilote de l'EMA offrant un soutien renforcé aux développeurs universitaires à but non lucratif de MTI (ATMPs) ;
- Contacter [ATMPpilot@ema.europa.eu](mailto:ATMPpilot@ema.europa.eu)

Dans le cadre d'une demande de soutien par les centres académiques, il est nécessaire d'enregistrer son projet sur <https://iris.ema.europa.eu/RPI>

## 2. Etudes pré-cliniques

### 2.1. Présentation de l'article scientifique « *National reflection on organs-on-chip for drug development: New regulatory challenges* » par la DMS

Cette étude a été conduite par un comité scientifique permanent (CSP) piloté par l'ANSM et publiée dans Toxicology Letters en 2023. Les organes sur puce en remplacement de modèles animaux ont pour objectifs de permettre le développement de médecine personnalisée, de nouvelles molécules (efficacité/toxicité) et de la médecine régénératrice. Un organe sur puce est :

- un système **microphysiologique** combinant l'ingénierie tissulaire et la **microfluidique**, composé d'un ou de plusieurs types cellulaires cultivés **in vitro**, en **3D**, et **perfusés** en continu ;
- basé sur une technologie visant à reproduire une architecture proche de la **physiologie in vivo**, en recréant un **microenvironnement** propre à l'organe grâce à différents stimuli.

L'enjeu et l'objectif de cette étude sont d'élaborer une liste de critères de validation pharmacotoxicologiques dans une logique d'exigence réglementaire et de lister des molécules de référence issues de la littérature. L'organe essentiel pour les études de toxicologie et pharmacocinétique étant le foie, les organes sur puce ont principalement été développés pour mimer cet organe.

**Méthodologie** : les ressources utilisées sont :

- les sites des agences réglementaires (EMA, FDA, PDMA...) ;
- les moteurs de recherche comme PubMed, Science Direct, Google Scholar, Web of Science ;
- les recommandations de l'OCDE et ICH ;
- des discussions avec les experts de la formation restreinte non-clinique du CSP ;
- l'audition des parties prenantes par le CSP ;
- et des Webinaires.

**Résultats des investigations effectuées** :

Plusieurs publications ont montré que les organes sur puce présentaient une amélioration des fonctions hépatiques (production d'albumine et d'urée) par rapport aux modèles *in vitro* classiques, se rapprochant de la physiologie humaine<sup>1,2</sup>.

Ils ont permis la détection des effets toxiques de molécules (bosentan, fialuridine, ...) qui n'avaient pas été mis en évidence dans des modèles animaux<sup>1,3</sup>

Ces études se poursuivent pour s'assurer de la validité des organes sur puce qui doivent être au moins aussi efficaces que les modèles conventionnels.

**Etat de l'art** :

<sup>1</sup> Janget al. Reproducing human and cross-species drug toxicities using a Liver-Chip. 2019

<sup>2</sup> Lee et al. Cell-printed 3D liver-on-a-chip possessing a liver microenvironment and biliary system. 2019

<sup>3</sup> Ewart et al. Qualifying a human Liver-Chip for predictive toxicology: Performance assessment and economic implications. 2021

**Au niveau américain**, de nombreuses collaborations se développent entre parties prenantes. Une loi de modernisation de la FDA a été votée en 2022 pour réformer le processus d'approbation de médicaments et favoriser l'utilisation de méthodes non animales, comprenant des technologies *in vitro* plus prédictives.

**Au niveau européen**, est mené le projet ORCHID avec la création de la société EUROoCS en 2018 et la participation active des Pays-Bas (hDMT).

Enfin, **au niveau japonais**, le projet AMED-MPS a été lancé en 2017 entre industriels, universités et le gouvernement. Depuis 2020, la PMDA joue un rôle d'observateur.

**Ebauche de prérequis réglementaires – Validation du modèle :**

Justification des concentrations utilisées	Choix des méthodes d'analyses et de quantification
Choix de la puce microfluidique utilisée	Date d'utilisation
Choix des paramètres mesurés	Durée de l'étude
Justification du protocole expérimental (compatibilité avec les phénomènes physiologiques)	Bonnes pratiques de cultures cellulaires

Les éléments à considérer pour valider le modèle sont, a minima, les suivants :

- le contrôle qualité sur la durée de l'étude avec :
  - o la viabilité cellulaire, l'activité métabolique et la fonctionnalité ;
  - o la morphologie cellulaire, la polarité et la répartition ;
  - o l'adsorption ;
  - o l'évaporation des fluides ;
  - o l'adhésion et le confinement cellulaire...
- la sensibilité (témoins positifs) ;
- la spécificité (témoins négatifs) ;
- la reproductibilité intra- et inter-expériences ;
- le prélèvement d'échantillons provenant de différents compartiments (sang, bile...).

**Tableau des molécules de référence :**

Molécule	Modèle animal	OOC	Statut
Diclofénac	Hépatotoxicité	Hépatotoxicité (apoptose, modification production d'albumine)	Sur le marché
Fialuridine	Pas de toxicité hépatique	Hépatotoxicité (stéatose hépatique sévère)	Arrêt en phase II des essais cliniques
Trovaflouxacine	Pas de toxicité hépatique	Hépatotoxique (↓albumine, ↓viabilité cellulaire, ↑ALT)	Retrait du marché

**Avantages :**

Les OoC sont des modèles *in vitro* prometteurs présentant plusieurs avantages, notamment en améliorant la prédiction et la représentativité. Ils permettent l'intégration des cellules humaines en limitant les différences entre espèces. Ils se rapprochent de la complexité de structure et de fonction des organes et rendent possible la connexion de plusieurs organes entre eux.

**Limites :**

Il existe des limites techniques telles que : l'adsorption des molécules dans le matériau de la puce (développement de matériaux alternatifs pour contourner ce problème), la gestion des petits volumes notamment en PK.

Les OoC représentent également un dilemme d'acceptation réglementaire avec notamment : l'absence de consensus, l'absence de normes et de standardisation et la nécessité d'avoir plus de preuves de leur pertinence physiologique.



## **Conclusion – Perspectives :**

Un intérêt croissant pour les OoC est constaté au niveau international avec des modèles *in vitro* prometteurs pour le développement de médicaments. Cette technologie en complément de l'expérimentation animale s'inscrit dans la philosophie des 3R («Raffiner, Réduire, Remplacer»). (voir le *guideline* sur les principes des 3R de l'EMA en cours de révision - EMA/CHMP/CVMP/JEG-3Rs/450091/2012).

Il existe aujourd'hui en France, des perspectives d'organisation d'une filière OoC avec un pôle de compétitivité et un projet structurant de bioproduction en lien avec le MESR.

### **2.2. Information sur le guide de la FDA « Points à considérer pour le développement de produits à base de lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (*CAR-T cells*) »**

Un retour sur le webinaire de la FDA présentant le guide sur les points à considérer pour le développement de produits cellulaires de type CAR-T a été proposé aux membres du comité pour leur information. Ces informations peuvent être retrouvées en suivant le lien ci-contre : <https://www.fda.gov/news-events/otp-events-meetings-and-workshops/fda-cber-webinar-considerations-development-car-t-cell-products-03072024>.

Ont été abordés :

- La conception du produit : elle doit être évaluée au début du développement sur la base d'éléments clés tels que la construction CAR, le type de vecteur, le matériel cellulaire de départ, la formulation du produit pharmaceutique ;
- Pour les études permettant l'obtention d'une autorisation d'essai clinique au cours de la phase initiale de développement des CAR-T autologues, l'utilisation de matériel de départ provenant de donneurs sains a été considérée comme généralement approprié pour la fabrication de lots pilote du processus mais l'applicabilité aux cellules provenant de patients devrait être discutée, en examinant attentivement les risques potentiels de non-représentativité ;
- L'importance de l'uniformité de la collecte et du traitement des cellules pour les CAR-T autologues a été soulignée : si des intermédiaires sont stockés, leur stabilité doit être démontrée ;
- Le titre du vecteur par l'expression du transgène est probablement suffisant pour la phase I (un test de fonctionnalité du transgène à la libération est nécessaire pour les phases ultérieures) ;
- Gérer soigneusement les changements de fabrication et analytiques en évaluant la comparabilité au cours du cycle de vie du produit cellulaire CAR-T (évolution du procédé, fabrication sur plusieurs sites, changements et évolutions de méthodes).

Le guide "Manufacturing changes and comparability for human cellular and gene therapy products" (<https://www.fda.gov/media/170198/download>) peut être consulté.

Pour les aspects non cliniques:

- En raison de la diversité des programmes/approches et des modalités (autologue/allogénique, types de vecteurs utilisés pour délivrer le matériel génétique codant pour le CAR des cellules T (par ex. lentiviraux, transposons, ARNm...)), une évaluation au cas par cas doit être réalisée en utilisant une combinaison d'études *in vitro*, *in silico* et *in vivo* ;
- La spécificité à l'antigène et l'effet hors cible doivent être soigneusement documentés ;
- L'évaluation du potentiel des cellules CAR-T à subir une croissance indépendante de la stimulation est désormais désignée comme un risque de « prolifération incontrôlée » (versus croissance indépendante de la cytokine auparavant) pour inclure à la fois la croissance indépendante de la cytokine et de l'antigène.

#### Pour les aspects cliniques:

- La sélection de la population étudiée doit tenir compte des risques anticipés et des bénéfices potentiels pour les patients de l'étude, afin de s'assurer que les bénéfices globaux l'emportent sur les risques;
- Le plan de traitement doit être détaillé: dose de départ, règles d'augmentation ou de diminution de la dose, gestion des retards ou des échecs de fabrication, thérapie de transition, définition de la toxicité limitant la dose (DLT), règles d'arrêt ;
- Un recrutement échelonné est recommandé pour les nouveaux CAR-T et les administrations dans un protocole simultané ne sont pas souhaitables car il n'est pas garanti que l'expansion des cellules CAR-T sur chaque administration n'est pas équivalente.

### **3. Retour sur la synthèse du 21/12/2023 et Programme de travail 2024**

#### **3.1. Principaux points à considérer pour la fabrication des MTI expérimentaux (Locaux et environnement)**

- o Quelques rappels sur les BPF partie IV :

« 2.50 : Tandis que des MTI expérimentaux doivent être fabriqués dans une installation soumise à des exigences relatives à la qualité de l'air conformément aux exigences définies aux chapitres 4.3.2 (Environnement aseptique) et 9.5 (Fabrication aseptique), dans le cas de MTI expérimentaux en phase très précoce/essais de preuve de concept, le produit peut exceptionnellement être fabriqué dans un système ouvert situé dans une zone d'atmosphère contrôlée de classe A dans un environnement immédiat de classe C si les conditions suivantes (cumulatives) sont remplies :

(i) Une évaluation des risques a été réalisée et a montré que les mesures de contrôle mises en œuvre sont adaptées pour garantir la qualité du produit fabriqué. De plus, la stratégie de contrôle doit être décrite dans le dossier relatif au médicament expérimental ;

(ii) Le produit est destiné à traiter un état qui met la vie du patient en danger lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique ;

(iii) **Les autorités compétentes donnent leurs accords** (accord des évaluateurs de l'essai clinique et des inspecteurs du site).

9.41. Production en système clos, dans un isolateur, ou dans des isolateurs à pression positive : dans un local de classe D à minima.

9.44 Lorsque des matériels sont ajoutés/retirés du système clos sans utiliser de raccord aseptique (par exemple, l'utilisation\* de connecteurs stériles, ou filtres), le système ne peut plus être considéré comme clos. (\*il faut comprendre sans utilisation).

9.45 Dans des circonstances exceptionnelles et à condition que cela soit dûment justifié (par exemple, si la fabrication des MTI se déroule en salle d'opération et qu'il est impossible de déplacer la production vers une zone d'atmosphère contrôlée extérieure du fait du délai très court entre le don et l'administration du produit, et que le patient se trouve aussi dans la salle d'opération en attendant l'administration du MTI), des systèmes clos peuvent être mis en place dans un environnement contrôlé mais non classé. »

- o Clarification/restriction dans les autorisations d'ouverture des établissements/organismes

Concernant les établissements fabriquant des MTI expérimentaux autorisés au titre de l'article L.4211-9-2 du CSP et au vu des points ci-dessus des BPF la rubrique clarification/restriction des autorisations émises selon le format européen est complétée. Par exemple, il peut être précisé « Opérations de fabrication limitées au système clos » lorsque les installations ne disposent pas de zones de production de classe A dans un environnement immédiat de classe B.

Il convient, lors de la demande d'autorisation d'un essai clinique prévoyant la fabrication de MTI expérimentaux dans ces établissements que le promoteur s'assure des conditions de réalisation des opérations au regard des exigences applicables au MTI mis en œuvre pour l'essai considéré. Il convient également qu'il vérifie la possibilité d'engager une fabrication selon le point 2.50 le cas échéant, ces conditions étant vérifiées par l'ANSM dans le cadre de l'évaluation de la demande d'autorisation d'essai clinique.

Ces aspects s'appliquent également pour les essais cliniques utilisant des MTIpp.

Concernant les établissements autorisés au titre de l'article L.4211-9-1 du CSP, un nouveau format de dossier pour les demandes d'autorisation de MTIpp sera fixé par une décision du Directeur général de l'ANSM (en remplacement de l'arrêté du 04/02/2013) et ce, afin de prendre en compte les évolutions réglementaires telles que la préparation de MTIpp péri-opérateur<sup>4</sup>. Une modification substantielle de l'autorisation de l'établissement ou de l'organisme est nécessaire conformément aux dispositions du IV de l'article R.4211-51-1 du CSP pour être autorisé au titre du II de l'article L.4211-9-1 du CSP (MTIpp péri-opérateur).

### 3.2. Mise en place d'actions pour les aspects qualité

#### ○ Gestion d'un OOS et circuit de déclaration

Il est apparu lors de la table ronde « qualité » que les circuits de déclaration des OOS et des défauts qualité n'étaient pas suffisamment clairs. L'ANSM mettra à jour les informations sur son site internet pour clarifier les obligations de déclaration et les circuits correspondants. Ceci fera l'objet d'une communication lors d'un prochain comité d'interface MTI de l'année.

#### ○ Matières premières

Plusieurs thèmes sont proposés pour réfléchir collectivement :

- Thème 1: Organisation pour le choix des matières de substitution (*back-up*) et leur validation ;
- Thème 2: Mutualisation entre plusieurs structures pour l'audit des fournisseurs ;
- Thème 3: Sécurisation des matières premières en fonction de leur statut (DM, médicament ayant une AMM, utilisation dans le cadre d'une recherche).

Les opérateurs ayant un retour d'expérience positif concernant les thèmes proposés pourraient présenter leur organisation au cours d'un prochain comité d'interface MTI L'ANSM fera un rappel de ce que contiennent les référentiels applicables pour les matières premières qui sont les BPF partie IV, les *guidelines* de l'EMA et le chapitre technique 5.2.12 de la Pharmacopée Européenne.

### 3.3. Mise en place d'actions pour les aspects pré-cliniques

Sur la base des thématiques abordées et des axes d'amélioration identifiés lors des ateliers, il est proposé d'identifier les effets indésirables chez l'homme à partir des données disponibles (dossiers d'AMM et d'EC) pour orienter les études précliniques réalisées (type d'étude, durée, espèce animale, dose, etc.) selon le schéma suivant :

i) Identifier les effets indésirables ;

ii) Analyser les données pré-cliniques en lien avec ces effets indésirables et identifier les problématiques les plus souvent rencontrées (questions soulevées lors de l'évaluation) ;

iii) Identifier les études les plus pertinentes, proposer d'affiner ou de réaliser des études plus spécifiques ou plus adaptées au type de produit.

Les principales conclusions seront communiquées selon une modalité à définir afin de contribuer à l'harmonisation des pratiques. Toutefois, il est manifeste qu'en raison de la spécificité propre à chaque produit, la mise en commun des données issues de ces études est plus complexe (effet limité à un produit en particulier, impact du procédé de fabrication, variabilité inter-donneurs etc...).

### 3.4. Mise en place d'actions pour les aspects cliniques et réglementaires

Il est proposé d'organiser une séance d'un prochain comité d'interface MTI autour de l'utilisation des MTI en invitant les différentes institutions impliquées dans celle-ci, notamment la DGOS et les ARS, la HAS et le MESR, en particulier pour les aspects touchant à l'utilisation confinée des produits de thérapie génique. Concernant les aspects de soutien à l'innovation, il est également prévu d'inviter l'AIS.

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

<sup>4</sup> Médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement autologues, c'est à dire provenant de la personne elle-même, et ne faisant pas l'objet d'une manipulation substantielle au sens de l'annexe I du règlement (CE) no 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, préparés et distribués dans le cadre de la même intervention médicale que celle du prélèvement des tissus ou des cellules autologues entrant dans leur composition.