

Direction de l'Inspection

Pôle : INS BIO1

Personne en charge : Béatrice PANTERNE

### Comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante Séance du 21 juin 2024 (visioconférence)

#### Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Présentation / Durée	Pour info/avis
<b>I – Point d'information sur les actualités européennes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retour du CAT</li> <li>• Actualités Pharmacopée européenne : groupes « CTP- et GTP-working party » <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rappel enquête publique et chapitre 5.32</li> <li>○ Etude de la faisabilité d'un système de certification des matières premières utilisées dans la fabrication de MTI</li> </ul> </li> <li>• Q&amp;A de l'EMA sur la fabrication décentralisée</li> <li>• Point d'information sur le règlement SoHO</li> </ul>	DIE/DMS/DI/DRD - 30 min	Pour information et discussion
<b>II – Panorama sur les activités MTI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etude du LEEM : Analyse prospective sur les MTI</li> <li>• CAR-T dites académiques : Présentation du réseau France CAR-NET</li> <li>• Développement de CAR-T dans de nouvelles indications</li> <li>• TIL développés en AMM ou exemption hospitalière en Europe : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Indications, enjeux portés par ce MTI, parallèle avec l'autorisation de la FDA aux Etats-Unis</li> <li>○ Exemples de projets cliniques</li> </ul> </li> </ul>	Représentant du LEEM- 30 min Pr Yakoub-Agha (CHU Lille) – 25 min  DEI – 15 min	Pour information et discussion
<b>III– Informations diverses</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Information pour le prochain comité</li> <li>• Date de la prochaine réunion</li> </ul>	DI/DMM1 - 5 min	Pour information

## Participants

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
<b>Dr. Céline AUXENFANS</b>	HCL – Hôpital Edouard Herriot	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mme Carole LAROYE</b>	CHU Nancy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Véronique DECOT</b>	CHU Nancy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Dr Boris CALMELS</b>	IPC Marseille	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pr Christian CHABANNON</b>	IPC Marseille	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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>Mme Nathalie MANAUD</b>	LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pr Ibrahim YAKOUB-AGHA</b>	CHRU Lille	<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>	CRHU 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</b>	CTSA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Elodie ORMES</b>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 BOUABDALLAOUI</b>	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Christophe GENISSET</b>	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Béatrice PANTERNE</b>	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent /excusé
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	DMFR	<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"/>
Nadine SPIELVOGEL	DRD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire MENORET	DA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Acronymes

AAV : Associated-AdénoVirus

AIS : Agence de l'Innovation en Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARM : *Alliance for Regenerative Medicine*

ARS : Agence Régionale de Santé

CAT : *Committee for Advanced Therapies*

CTP : *Cell Therapy Product*

DMF: *Drug Master File*

DMLA: Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

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

EC : essais cliniques

EDQM: *European Directorate for the Quality Medicines*

EMA : European Medicine Agency

HAS: Haute Autorité de la Santé

INCA: Institut National du Cancer

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MAH : Marketing Authorisation Holder

MIA : Manufacturing Importation Authorization

MP : Matière première

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

MTIpp : Médicament de Thérapie Innovante préparé ponctuellement

Ph Eur : Pharmacopée européenne

Q&A : *Questions and Answers*

SoHO : *Substances of Human Origin*

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 : Point sur les AMM européennes MTI

NOM	AMM	Date d'AMM	INN	MAH	Indication
<b>DURVEQTIX</b> (ex BEQVEZ)	AMM conditionnelle	Opinion positive CAT/CHMP : mai 2024	Fidanacogene elaparavec AAVrh74-hu FIX Padua	Pfizer Europe MA EEIG	Traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez des patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX et sans anticorps décelables dirigés contre le virus adéno-associé de sérotype Rh74

Il s'agit du 2<sup>ème</sup> médicament de thérapie génique dans l'hémophilie B.

Pour rappel, le 1<sup>er</sup> est Hemgenix® (Etranacogene dezaparavec, AAV5-hu FIX Padua) dans le traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX. Il a obtenu une AMM conditionnelle le 20/02/2023.

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

#### Rappel concernant l'enquête publique pour le chapitre 5.32

Il est apparu nécessaire d'avoir un texte général couvrant la qualité des préparations à base de cellules. Ce chapitre dénommé « Produits cellulaires pour usage humain/ Cell-based preparations for human use » est un chapitre général donné à titre d'informations. Il s'agit d'un texte flexible pour englober à la fois les produits déjà sur le marché et les produits à venir. Pour rappel un chapitre général devient obligatoire lorsqu'il est mentionné dans une monographie pour un produit défini ou dans un autre chapitre général lui-même mentionné dans une monographie, sauf indication contraire.

Ce texte comprend :

- des exigences générales relatives à la production d'une part, de produits cellulaires incluant les substances et matériaux utilisés en production tels que les cellules sources, et d'autre part relatives au lot final (identification, essais et dosages). Elles sont applicables à tous les produits cellulaires ;
- des exigences spécifiques pour les cellules souches hématopoïétiques, les chondrocytes, les cellules souches limbiques et les cellules stromales mésenchymateuses, toutes d'origine humaine.

#### Etude de la faisabilité d'un système de certification des matières premières utilisées dans la fabrication de MTI<sup>1</sup>

Il est important d'avoir des informations fiables relatives aux matières premières (MP) pour les raisons suivantes :

- Les MP utilisées dans la production des MTI peuvent avoir un impact critique sur leur qualité, leur sécurité et leur efficacité ; il est donc essentiel que des MP de qualité adéquate soient utilisées ;
- Etant donné que la vérification de la qualité de la MP relève de la responsabilité du fabricant du MTI (point 7.15 BPF partie IV), celui-ci doit disposer de suffisamment d'informations pour lui permettre de procéder à une évaluation pertinente des risques relatifs à chaque MP ;

<sup>1</sup> Le Maux S, Closson-Carella V, Kolaj-Robin O, Bruguera H, Charton E. Informal investigation on the added value of a potential certification system for the qualification of raw materials for the production of ATMPs. Pharmeur Bio Sci Notes. 2023;2023:60-68.

Cependant, une grande partie des informations sur les MP ne sont pas mises à disposition du fabricant de MTI car celles-ci sont considérées comme confidentielles et relevant de la propriété intellectuelle.

Face à cette situation, en mars 2020, l'Alliance for Regenerative Medicine (ARM) a contacté l'EDQM pour évoquer la possibilité d'établir un Certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne (CEP) en utilisant le chapitre général 5.2.12 de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) « Matières premières d'origine biologique pour la production de médicaments de thérapie génique et cellulaire » comme référentiel. L'ARM a également proposé d'utiliser un système de Master File (MF), similaire aux systèmes de Drug Master File (DMF) et d'Active Substance Master File (ASMF) utilisés respectivement aux États-Unis et en Europe.

**Selon l'ARM, ce système de certification permettrait:**

- de garantir la qualité des MP ;
- d'harmoniser l'évaluation des données versées aux dossiers d'EC ou d'AMM ;
- de protéger la confidentialité des données et le savoir-faire des fabricants de MP ;
- de faciliter le cycle de vie des MP (changements, variations) ;
- d'éviter de conduire des évaluations multiples pour des produits utilisant les mêmes MP dans leur procédé de fabrication.

Une investigation informelle sur la faisabilité d'un système de certification des MP a été menée par le CTP (Cell-therapy products) working party de la Ph.Eur et 3 différents fabricants de MP ont partagé un total de 7 DMFs (conjugué microparticule-anticorps, un milieu de culture cellulaire, et 5 protéines recombinantes). Ces dossiers ont été revus par différents membres du groupe de travail (appartenant aux autorités compétentes) qui ont répondu à différentes questions :

- Un tel système serait-il utile ? Un système centralisé profiterait-il à tous les utilisateurs (fabricants de MP, de MTI, autorités réglementaires) ?
- Quels seraient les MP potentiellement certifiables ?
- Le chapitre général 5.2.12 de la Ph. Eur. est-il le bon référentiel pour délivrer un CEP ? Sinon, que manquerait-il dans ce chapitre, pourrait-il être complété avec les éléments manquants ?
- Les MP pourraient-elles être évaluées séparément des MTI ?

Les experts du CTP WP ont émis les commentaires suivants :

- Le chapitre 5.2.12 ne couvre que les MP biologiques (dans le cas d'un conjugué microparticule-anticorps, ce chapitre ne couvre que la partie anticorps) ;
- Le chapitre 5.2.12 n'indique pas de critères d'acceptation concernant les différents tests à effectuer sur la MP, ce sont seulement des principes généraux ;
  - Les critères d'acceptation dépendent de l'utilisation qu'en fait le fabricant de MTI ;
  - Il est donc difficile d'évaluer la MP *a priori*, indépendamment du procédé de fabrication dans lequel elle est mise en œuvre :
    - Exemple des impuretés dont les limites dépendent de plusieurs facteurs (présence d'étape(s) d'élimination au sein du procédé de fabrication, voie d'administration, indication);
  - Certains attributs de qualité de la MP sont donc à évaluer conjointement avec le MTI concerné
- Toutefois, certains attributs de qualité pourraient être évalués de manière générale (ex: sécurité virale, attributs microbiologiques) dans un système de certification ;
- Les MP biologiques les plus utilisées dans les procédés de fabrication des MTI (ex: protéines recombinantes) pourraient être de bons candidats en vue de cette certification.

En conclusion, un système de certification des MP selon le chapitre Ph. Eur 5.2.12 serait très apprécié bien que certains experts estiment qu'un tel système soit encore prématuré, notamment en raison du manque de sources d'approvisionnement et du besoin de plus de recul sur les différents MTI présents sur le marché. Il est noté une difficulté de mise en place d'un tel système de certification pour des matières premières diverses aux multiples utilisations. Il apparaît nécessaire d'examiner attentivement le format et l'impact d'un tel système.

### 1.3. Q&A de l'EMA sur la fabrication décentralisée

En lien avec l'évolution de la législation pharmaceutique, l'EMA a préparé un projet de Q&A « Questions & Answers on decentralised manufacturing with the current legal framework », (EMA/INS/GMP/96270/2024) publié par le « Quality Innovation Group » le 29/02/2024.

L'objectif est de clarifier les exigences légales au cas où une demande de fabrication décentralisée serait soumise avant la mise en œuvre de la nouvelle législation pharmaceutique. Le document est axé sur les médicaments à fabriquer à proximité du patient (dit « Point of Care »). Ce document va être soumis à l'IWG (Inspector Working Group) pour commentaires. La partie IV des BPF prévoit déjà ce scénario dans le contexte des MTI autorisés ainsi que pour les MTI expérimentaux (**Voir BPF partie IV : 11.3.3. Processus de libération des lots dans le cas d'une fabrication décentralisée**).

A ce jour, en France, les sites de fabrication de MTI à proximité du patient peuvent être des sites qui ne sont pas des établissements pharmaceutiques et qui fabriquent des MTI expérimentaux.

Les clarifications fournies répondront aux attentes du cadre juridique actuel en ce qui concerne les exigences en matière de BPF et de dossier (par exemple, dans le cas où des sites supplémentaires doivent être ajoutés au dossier)

Les questions abordées dans ce Q&A portent notamment sur:

- L'enregistrement des sites de fabrication décentralisée et les documents nécessaires à cet enregistrement ;
- La nécessité, pour chaque site impliqué dans la fabrication décentralisée d'un médicament, de disposer d'une autorisation de fabrication et d'importation MIA;
- La nécessité d'avoir une personne qualifiée sur les sites centraux et les sites de fabrication décentralisée.

Sur le territoire français, sera-t-il possible aux plateformes hospitalières de préparer des MTI dans le cadre d'une fabrication décentralisée pour un MTI bénéficiant d'une AMM centralisée?

- A date (juin 2024), sachant que ces plateformes correspondent aux établissements autorisés sur le fondement des articles L.4211-9-1 et L.4211-9-2 du CSP et selon la réglementation actuelle applicable, elles ne peuvent pas fabriquer de MTI autorisés dans le cadre d'une AMM centralisée.

### 1.4. Point d'information sur le règlement SoHO

Ce règlement, proposé par la Commission en juillet 2022, a été discuté en 2022 et 2023 lors de trilogues avec le Conseil et le Parlement européen, dans le cadre de la procédure de co-décision. Il a été voté par le Parlement européen le 24 avril 2024 et a été adopté formellement par le Conseil de l'UE le 29 mai 2024. Il devrait être publié au Journal officiel de l'Union européenne (JOUE) d'ici l'été 2024. Il entrera en vigueur pour la plupart de ses dispositions en 2027.

La proposition de Règlement est née du constat des lacunes et insuffisances de la réglementation européenne actuelle qui ne concerne que le sang, les tissus et cellules (dont l'assistance médicale à la procréation) et les organes. Les actuelles directives portant sur le sang et les tissus et cellules datent d'environ 20 ans. Des approches divergentes entre Etats membres dans la surveillance de ces produits constituent un frein à la libre circulation et à un accès de tous les patients à ces produits.

Avec ce Règlement, les directives relatives au sang et aux tissus et cellules sont abrogées, celle sur les organes n'est pas affectée.

Composé de 87 articles, il prévoit des mesures qui fixent des normes élevées de qualité et de sécurité pour l'ensemble des SoHO destinées à des applications humaines et réglemente différents aspects concernant tous les SoHO.

Le règlement couvre les SoHO destinées à « l'application humaine » et **les SoHO utilisées pour fabriquer des produits réglementés par d'autres législations de l'UE et destinées à l'Homme (comme les médicaments et les dispositifs médicaux)**. Sont donc encadrées, toutes les étapes (allant du prélèvement à l'administration) pour tous les SoHO sauf lorsque les étapes de traitement ou d'administration relèvent d'autres réglementations de l'UE. Dans ce cas, l'application du règlement SoHO est limitée à certaines activités (notamment la sélection des donneurs, le prélèvement et la libération).

Il inclut non seulement le sang, les tissus et les cellules mais aussi le lait maternel (sauf lorsqu'il est destiné à son propre enfant dans le cadre de l'alimentation et sans transformation effectuée par une entité SoHO), les selles d'origine humaine etc...Les SoHO utilisées dans le cadre autologue, qui ne sont ni transformées ni stockées avant l'administration ne sont pas concernées par ce Règlement (péri-médical autologue).

Les États membres peuvent maintenir ou introduire sur leur territoire national des mesures plus strictes que celles qu'il prévoit, à condition que ces mesures soient compatibles avec le droit de l'Union et proportionnées au risque pour la santé humaine.

## 2. Panorama sur les activités MTI

---

### 2.1. Etude du LEEM : Analyse prospective sur les MTI

Dans un contexte où les innovations sont nombreuses, parfois rapides et susceptibles de transformer les modalités de prise en charge des patients, il apparaît essentiel de se doter d'approches permettant d'anticiper et préparer l'arrivée des innovations. Une démarche d'analyse prospective (*Horizon Scanning*) a été mise en place par le Leem afin de :

- Donner plus de visibilité et de prévisibilité sur les innovations à venir ;
- Identifier l'impact de ces innovations sur la prise en charge des patients et les parcours de soins ;
- Anticiper les innovations en cours de prospection pour préparer leur cheminement jusqu'à leur mise sur le marché.

L'analyse prospective a été conduite sur la base des essais cliniques à promotion industrielle ayant des sites d'investigation en Europe ou aux Etats Unis (source Citeline®).

L'analyse portant sur les thérapies géniques et cellulaires inclut l'ensemble des développements cliniques en cours (toutes phases) ainsi que ceux ayant demandé ou obtenu une AMM de la FDA ou EMA.

### Principaux constats :

#### 1. Un total de 587 thérapies géniques et cellulaires développées par des industriels recensés recouvrant des stades de développement et des problématiques disparates.

- En phase avancée (phase 1/2 pivot et phase 3), les thérapies géniques et cellulaires représentent 19% des biothérapies en développement (soit environ moitié moins que les anticorps en développement).
- On distingue trois catégories : les thérapies géniques à médiation cellulaire dites ex vivo, thérapies géniques dites in vivo et thérapies cellulaires sans modification génique.
- Les thérapies cellulaires sans modification génique représentent 57% des thérapies géniques et cellulaires approuvées par la FDA et/ou EMA.
- On observe par ailleurs un accroissement du nombre de thérapies géniques ex vivo dans les phases précoces (58% des thérapies géniques et cellulaires en phase 1) avec de manière concomitante, une diminution du nombre de thérapies cellulaires non génique et de thérapies géniques in vivo en phase 1 par rapport à leur nombre en phase 2.



**L'oncologie représente 1/3 des thérapies géniques in vivo ou des thérapies cellulaires non génique et 86% des thérapies géniques ex vivo.** 60 % des thérapies géniques (ex vivo et in vivo) concernent par ailleurs des maladies rares<sup>2</sup>.

2. **Les programmes de recherche portant sur les thérapies géniques dites ex vivo (transformation génique de cellules avant leur introduction dans le patient) reposent essentiellement sur la transformation de cellules sanguines (95%)**
  - Les lymphocytes T (75%) sont les principales cellules utilisées. Dans 2/3 des cas, elles sont issues du patient (cellules autologues).
  - Alors que les cancers hématologiques sont les premières indications des thérapies géniques, les cancers solides représentent actuellement 42% des principaux programmes en cours.
  - En dehors de l'oncologie, se développent par ailleurs des indications ciblant des pathologies immunologiques (ex : Lupus, diabète de type 1), infectieuses (HIV, infections urinaires résistantes, ...), la drépanocytose ou la thalassémie.
3. **Les thérapies géniques avec des approches in vivo (170 programmes de recherche, soit 28% des programmes de thérapie génique) utilisent essentiellement des vecteurs viraux de type AAV.** Celles qui concentrent le plus de programmes de développement hors oncologie concernent :
  - Des maladies de la vision : rétinite pigmentaire (13 programmes), l'amaurose congénitale de Leber (6 programmes) ou la DMLA (7),
  - La dystrophie musculaire de Duchenne (6),
  - L'hémophilie A (5)Cinquante programmes ciblent des indications non rares et hors oncologie (22%) dont 9 sont en phase 3 et aucun de ces programmes n'est porté par une entreprise dont le siège social est européen.
4. **Les thérapies cellulaires sans modification génique utilisent essentiellement des cellules souches (46%) ou des cellules du système sanguin (36%) pour moitié allogéniques**

Hors indications cancéreuses (33% des programmes), ces thérapies cellulaires adressent 5 à 10% des aires thérapeutiques suivantes : neurologie (Alzheimer, Parkinson, sclérose en plaque, traumatisme cérébral), métabolisme (diabète de type 1), cardiovasculaire (Insuffisance cardiaque, Infarctus du myocarde, Ischémie cérébrale), infectieux (coronavirus), musculo-squelettique (régénération os et cartilage), dermatologie (ulcère diabétique),...
5. **Une Europe qui suit**
  - En termes d'attractivité, l'Europe propose en général beaucoup moins de programmes accélérés que les Etats-Unis (1:10) où les innovations sont prioritairement approuvées (1:4).
  - Les sièges sociaux des petites et moyennes entreprises impliquées dans le développement de thérapies géniques et cellulaires, lesquelles représentent 88% des programmes, sont moins nombreux en Europe qu'aux US (1:3)

## 2.2. CAR-T dites académiques : Présentation du réseau France CAR-NET

La production de thérapies cellulaires innovantes, telles que les cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell), représente une avancée majeure dans le domaine de la médecine. Ces traitements offrent de nouvelles perspectives pour combattre des maladies graves, y compris le cancer. En France, malgré l'existence d'institutions académiques capables de développer ces thérapies, la production académique de ces traitements n'est pas optimale par rapport à d'autres pays développés dans le monde et en Europe. Pour libérer pleinement son potentiel, il est impératif de mettre en place un réseau national de collaboration et de coordination entre les entités impliquées dans cette production. La création de ce réseau national français pour la production académique de cellules CAR-T et d'autres thérapies cellulaires innovantes représente une étape cruciale dans l'avancement de l'immunothérapie cellulaire et génique en France. Il vise à réunir les expertises, à surmonter les obstacles et à promouvoir

<sup>2</sup> Citeline classifies rare diseases as those with a prevalence of 1 in 2000 people in the EU, or affecting fewer than 200,000 people in the US (equivalent to around 1 in 1600 people). Rare diseases that are listed at one of the following US and European resources are tagged as Rare <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases> or <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN>



la recherche ainsi que l'application clinique de ces traitements révolutionnaires au bénéfice de tous les patients.

### **Les objectifs de ce réseau sont multiples :**

#### **La mise en place d'un réseau national de collaboration**

L'objectif principal est de créer une synergie entre les parties prenantes impliquées dans la production académique de cellules CAR-T et d'autres thérapies cellulaires innovantes. La collaboration entre les laboratoires de recherche, les établissements de santé, les universités et les entreprises est essentielle pour maximiser les ressources et les expertises.

#### **Élaboration d'un livre blanc:**

Il est nécessaire d'identifier et de comprendre les obstacles qui freinent le développement des thérapies CAR-T académiques en France. Sur la base de ces constats, le réseau proposera des solutions concrètes pour surmonter ces défis et faciliter la production académique.

#### **Promotion de la production académique :**

Pour que ces thérapies innovantes puissent bénéficier au plus grand nombre de patients possible, il est crucial de promouvoir ce thème auprès des autorités réglementaires en France et en Europe.

#### **Contrôle de la qualité et normalisation des pratiques :**

Le réseau s'efforcera d'établir des recommandations communes pour :

- Une plateforme de production harmonisée et standardisée, facilitant les autorisations réglementaires et réduisant les coûts de production.
- Le contrôle de la qualité des thérapies cellulaires, garantissant la sécurité et l'efficacité des traitements.

#### **Interface avec les installations de production de vecteurs cliniques :**

Une liaison étroite avec les unités de production de vecteurs à usage clinique est essentielle pour garantir un approvisionnement fiable en vecteurs viraux et autres composants nécessaires à la production de thérapies cellulaires, qu'il s'agisse de cibles habituelles ou de CART innovants.

#### **Le réseau prévoit également les actions suivantes :**

- Soutien aux essais cliniques multicentriques ;
- Promotion des ressources nationales ;
- Collaboration avec les sociétés savantes ;
- Positionnement pour les appels d'offres : Le réseau préparera la France à répondre efficacement aux appels visant à accroître les capacités nationales de bioproduction, renforçant ainsi la compétitivité du pays dans ce secteur en pleine expansion ;
- Implication des associations de patients.

Les structures et entités impliquées dont les établissements ou organismes MTI autorisés par l'ANSM sont réparties dans 13 villes en France ainsi qu'à Bruxelles et à Cologne.

### **2.3. Développement de CAR-T dans de nouvelles indications**

De nouveaux CAR-T se développent en Europe, en particulier en Italie dans le neuroblastome à haut risque<sup>3</sup>. Il s'agit d'une étude de phase 1 monocentrique (Rome) qui a inclus 27 enfants. Trois niveaux de dose ont été testés (3, 6 et 10×10<sup>6</sup> cellules CAR T/kg). Il a été observé :

- une toxicité acceptable malgré activité cytotoxique ;
- aucun effet toxique limitant la dose ;

<sup>3</sup> [GD2-CART01 for Relapsed or Refractory High-Risk Neuroblastoma](#).

Del Bufalo F. et al. N Engl J Med. 2023 Apr 6;388(14):1284-1295.

- un syndrome de libération de cytokines chez 20 des 27 patients (74 %), léger chez 19 des 20 patients (95 %) ;
- une amplification et persistance des cellules CAR-T ;
- un facteur prédictif de réponse prolongée : charge tumorale ;
- pas d'échec de la production de GD2-CART01.

#### 2.4. TIL développés en AMM ou exemption hospitalière en Europe

La FDA a approuvé le Lifileucel, premier médicament de thérapie cellulaire aux US, composé de lymphocytes infiltrant la tumeur et produit par la compagnie lovance. Ce MTI donne 30 à 35% de réponse de longue durée chez les patients en échec des traitements standards dans le mélanome réfractaire selon un essai de phase II.

En Europe, un TIL est développé au NKI à Amsterdam ainsi qu'au Danemark et les résultats d'une phase III ont été publiés dans le « Journal of Immunotherapy of Cancer »<sup>4</sup>.

Enfin, il est intéressant de citer l'essai PRAGMA TIL visant à optimiser le traitement des patients atteints de cancer par la thérapie cellulaire adoptive à base de lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL-ACT) et à étendre et améliorer considérablement la mise en œuvre clinique de cette modalité de traitement dans les hôpitaux universitaires. Cet essai est en cours à l'institut Gustave Roussy (Villejuif). Les liens suivants peuvent être consultés pour plus d'informations :

<https://pragmatil.eu/>

<https://www.gustaveroussy.fr/fr/5-questions-maria-alice-franzy-sur-lessai-clinique-pragmatil>

### 3. Informations diverses

---

**Prochain comité d'interface MTI** : 18 octobre 2024 à 14H.

Il est prévu d'inviter d'autres institutions dans le domaine des MTI telles que l' AIS, l'INCA, la HAS, les ARS...pour un retour d'expérience de leurs actions dans l'accompagnement et l'utilisation des MTI.

**Note post-réunion :**

Parution au JOUE du 17/07/2024 du règlement (UE) 2024/1938 du Parlement européen et du Conseil du 13 juin 2024 concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine et abrogeant les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE.

Le comité d'interface du 18 octobre a été annulé.

<sup>4</sup> [Cost-effectiveness of treating advanced melanoma with tumor-infiltrating lymphocytes based on an international randomized phase 3 clinical trial.](#)

Ten Ham RMT, et al. J Immunother Cancer. 2024 Mar 26;12(3)