

Compte-rendu

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

Comité d'Interface dédié aux Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) Séance du 21 mars 2025

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Panorama sur les activités MTI -Projet « CellAction » de l'Institut Curie – d'un concept scientifique aux produits de thérapies cellulaires et géniques présenté par Marion ALCANTARA – Institut Curie -Projet « The Drug Cell » : Développer la chaine de valeur pour une thérapie cellulaire européenne innovante présenté par Sophie DERENNE – EFS	Pour Information et discussion
2	Point d'information sur les actualités européennes présenté par la DEI/DMM1/DMS : - Retour du CAT - Information sur la « guideline » IMPD/ATMPs	Pour information
3	Informations diverses - Join 4 ATMP - Prochain sujet : Gestion des OOS en octobre	Pour information
4	Date de la prochaine réunion – 3 octobre 2025	Pour information

Membres et autres participants

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent/ excusé
Dr. Céline AUXENFANS	HCL – Hôpital Edouard Herriot	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale PASCAL	HCL – Hôpital Edouard Herriot	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pr. Danièle BENSOUSSAN – LEJZEROWICZ	CHU Nancy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Carole LAROYE	CHU Nancy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique DECOT	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr. Anne FIALAIRE-LEGENDRE	EFS Siège	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Karine TERTRAIS	EFS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Ariane GALAUP représentée par Mme BAILLY	LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr. Julie KERR-CONTE	CHRU Lille	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr Ibrahim YAKOUB-AGHA	CHRU Lille	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Aurélie BISSON	CHU Rouen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr. Camille GIVERNE	CHU Rouen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Valérie LAPIERRE	IGR Villejuif	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dr Jean-Roch FABREGUETTES	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	CHU Necker AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elodie ORMES	CTSA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Julien ROMANETTO	France Biotech	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Valérie SALENTEY	France Biotech	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Laurent LAFFERRERE	France Bioleads	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Alexis BEHRA	France Bioleads	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pr. Florence SABATIER	CHU Conception AP-HM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>

Mme Laure BOQUET	AP-HP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Marion ALCANTARA	Institut Curie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dr Sophie DERENNE	EFS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Participants ANSM

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent/ excusé
Violaine CLOSSON-CARELLA	DEI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Solène MAITENAZ	DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire GERARD	DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guillaume VAQUER	DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flore BERTIN	DI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vanessa BOUABDALLAOUI	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mathieu LE DEM	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michelle MARCHAL	DI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Béatrice PANTERNE	DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lisa DEBIN	DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coralie DELIGNY	DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marianne DELVILLE	DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès MAMBOLE-DEMA	DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Victor CHOUQUET	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Romaïssa BOUMEZOUED	DMS		
Elodie BOUSQUET	DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Xavier CHENIVESSE	DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laure de LIGNIVILLE	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Thérèse DUFFOUR	DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gabriela ULLIO-GAMBOA	DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Tristan RALLON	DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nadine SPIELVOGEL	DRD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline FEDRIGO	DA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire MENORET	DA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Acronymes

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ATMPs : Advanced Therapy Medicinal Products
BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication
CAT : Committee for Advanced Therapies
CAR-T: Chimeric Antigen receptor-T
CHMP : Committee of Medicinal Products for Human use
CHU: Centre Hospitalier Universitaire
CHRU: Centre Hospitalier Régional Universitaire
CTSA : Centre de Transfusion des Armées
DCI: Dénomination Commune Internationale
DA : Direction des Autorisations
DEI : Direction Europe et Innovation
DI : Direction de l'Inspection
DMM1 : Direction Médicale des Médicaments 1
DMS : Direction des Métiers Scientifiques
DRD : Direction Règlementation et Déontologie
EC : Essais Cliniques
EFS: Etablissement Français du Sang
EMA : European Medicine Agency
IGR : Institut Gustave Roussy
IMPD : Investigational Medicinal Product Dossier
IPC : Institut Paoli Calmettes
LEEM : Les Entreprises du Médicament
HCL : Hospices Civils de Lyon
MAH : Marketing Authorisation Holder
MIA : Manufacturing Importation Authorization
MP : Matière première
MTI : Médicament de Thérapie Innovante
MTIpp : Médicament de Thérapie Innovante préparé ponctuellement
OOS : *Out Of Specifications*
Ph Eur : Pharmacopée européenne
PIIEC : Projet Important d'Intérêt Européen Commun
PSL : Paris Sciences et Lettres
Q&A : Questions and Answers
R&D: Recherche et Développement
SoHO : Substances of Human Origin

Introduction

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- Panorama sur les activités MTI

Projet « CellAction » de l'Institut Curie – d'un concept scientifique aux produits de thérapies cellulaires et géniques - Résumé de la présentation

« CellAction est un laboratoire de recherche et développement de thérapies cellulaires et géniques innovantes et optimisées, au sein de l'Institut Curie, qui s'inscrit dans l'écosystème du Paris Saclay Cancer Cluster (PSCC). Il s'agit du premier biocluster français en cancérologie, dont l'objectif est d'accélérer la maturation de projets innovants, de la recherche à l'innovation industrielle française, pour améliorer la vie des patients atteints de cancers.

La thérapie cellulaire et génique est sans aucun doute la dernière révolution thérapeutique en immunoncologie. Après avoir intégré très rapidement l'arsenal thérapeutique d'un grand nombre de cancers hématologiques, ces traitements rencontrent pourtant de nombreux défis pour étendre leurs indications au-delà des hémopathies, et le modèle d'accès à ces thérapeutiques innovantes n'est pas encore clairement défini. Il existe une « vallée de la mort » entre la recherche fondamentale et l'évaluation du fruit de cette recherche de pointe dans des essais cliniques, notamment du fait d'une sous-estimation de l'importance du développement de procédé dans les programmes précliniques.

CellAction est une structure de recherche intégrée de près de 600m² sur le site Saint-Cloud de l'Institut Curie, qui propose une chaîne de valeur complète pour permettre à ses partenaires industriels ou académiques d'accélérer l'entrée en clinique des thérapies cellulaires et géniques de nouvelle génération : des technologies de pointe, une équipe pluridisciplinaire avec une expertise scientifique et médicale, l'accompagnement par des consultants spécialisés en business et développement de procédé, et l'intégration dans l'environnement opérationnel de l'Institut Curie.

CellAction a pour objectif de transformer un concept scientifique en produit de thérapie cellulaire et génique, en intégrant toutes les étapes du développement, de la découverte des cibles jusqu'aux essais cliniques, en passant par l'ingénierie cellulaire et les preuves de concept *in vitro* et *in vivo*. Le développement de procédé est positionné au cœur de la génération de données précliniques afin d'accélérer le transfert entre la science et l'industrialisation des thérapies cellulaires et géniques vers la clinique.

L'objectif ultime est de développer des produits de thérapie cellulaire et génique entièrement caractérisés et prêts pour une production BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), en vue de leur évaluation dans des essais cliniques.

Un des projets menés aujourd'hui au laboratoire repose sur l'augmentation de la persistance fonctionnelle des cellules CAR-T à travers leur reprogrammation épigénétique et la modification du design du CAR. Il s'agit du projet EpCART, RHU (Recherche Hospitalo-Universitaire en santé, vague 5) obtenu en 2022, et co-dirigé par Sebastian Amigorena et Marion Alcantara. EpCART est un projet collaboratif entre l'Institut Curie, Mnemo Therapeutics, « *spin-off* » de l'Institut Curie et du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), et le Centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique de l'AP-HP.

Sont actuellement en cours de développement le procédé de production et les méthodes analytiques du produit CAR-T anti-CD19 conçu spécifiquement pour ce projet, qui devrait être prêt pour son transfert vers une structure de production BPF fin 2025. Le développement de ce procédé va permettre de déployer un essai clinique de phase I/II pour des patients qui présentent un lymphome primitif du système nerveux central CD19+ en rechute/réfractaire. Un ambitieux projet de partenariat avec le Brésil est également en cours de mise en place, suite à l'obtention d'une chaire franco-brésilienne signée par l'Université PSL, l'Université de São Paulo et le Consulat général de France à São Paulo en février 2025, et devrait permettre de mener un essai clinique franco-brésilien dans cette indication. »

Projet « The Drug Cell » : Développer la chaîne de valeur pour une thérapie cellulaire européenne innovante - Résumé de la présentation

« Le constat actuel est que la thérapie cellulaire, en particulier la médecine régénérative, utilise encore des procédés très manuels et n'a pas les outils technologiques nécessaires pour totalement émerger. The Drug Cell est une société créée début 2025, portant le projet PIIEC Santé The Drug Cell, destiné à répondre à ce besoin et lever les verrous. Son ambition est de fournir ces nouvelles biothérapies aux patients à un coût acceptable pour notre modèle sociétal.

The Drug Cell est une société associant 9 acteurs experts impliqués dans la thérapie cellulaire :

- l'EFS qui coordonne le projet depuis 4 ans et apporte son expertise dans le développement et la production BPF de biomédicaments ;
- GPI France qui assure la présidence de la société et aura un apport dans le domaine de la digitalisation et l'intelligence artificielle ;
- le Centre d'Etude des Cellules Souches (CECS) ;
- MGA Technologie pour la conception d'équipements et d'usines innovantes ;
- EVerZom, entreprise de biotechnologies qui développe des exosomes ;
- Carroucell, société spécialisée dans la fabrication de microporteurs cellulaires ;
- l'université de Montpellier ;
- et les CHUs de Rennes et de Montpellier.

Le programme The Drug Cell est défini comme une chaîne de valeur adressant l'ensemble des briques nécessaires à l'émergence de cette thérapie cellulaire :

- les matières premières de départ que sont les lignées cellulaire iPSC (induced Potential Stem Cells) de grade clinique ;
- les briques technologiques nécessaires à une production plus adaptée et plus performante : automatisation, contrôle qualité en ligne mais aussi jumeau numérique (ou « *digital twin* » qui reproduit numériquement un actif physique dans un environnement virtuel) et une usine modulaire, connectée, robotisée et avec un fort engagement environnemental ;
- les nouvelles thérapies à destination des patients puisque The Drug Cell portera une dizaine de programmes cliniques.

L'ensemble de ces innovations nécessitent une étroite collaboration avec les autorités réglementaires afin d'avancer de concert et prendre en compte les impératifs réglementaires.

Le programme se décline sur 10 ans avec 3 à 5 ans d'emprunts innovation R&D. Il est attendu le dépôt de plus d'une dizaine de famille de brevets, la construction d'un outil de production unique pour les futures générations et la mise sur le marché de nouvelles biothérapies pour répondre aux besoins médicaux non couverts. »

2- Point d'information sur les actualités européennes

Retour du CAT - point sur les AMM européennes MTI

NOM	AMM	Date d'AMM	DCI	MAH	Indication
Breyanzi	Extension d'indication	Opinion positive CAT/CHMP Janvier 2025	Lisocabtagene maraleucel	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Ajout de l'indication Lymphome folliculaire en 3 ^{ème} ligne
Vyjuvek	AMM complète + PASS post AMM	Opinion positive CAT/CHMP février 2025	Beremagene geperpavec HSV-hu Col7A1	Krystal Biotech Netherlands B.V.	Traitement des plaies chez les patients de tous âges atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique causée par des mutations dans le gène de la chaîne alpha 1 du collagène de type VII (COL7A1)

Vyjuvek:

- Premier médicament de thérapie génique topique avec une application hebdomadaire ;
- Essai contrôlé randomisé sur 31 patients âgés de 1 à 44 ans dans lequel 67,4% des plaies traitées par Vyjuvek étaient cicatrisées totalement, contre 21,6% des plaies traitées par placebo ;
- Autorisé en accès précoce en France.

Information sur la « guideline » IMPD/ATMPs

“Lignes directrices sur les exigences de qualité non cliniques et cliniques pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux dans les essais cliniques” (“Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials”)

- Cette ligne directrice fournit des orientations concernant la structure et les exigences en matière de données pour une demande d’essai clinique pour des essais exploratoires et confirmatoires avec des médicaments expérimentaux de thérapie innovante ;
- La ligne directrice est multidisciplinaire et aborde le développement, la fabrication et le contrôle qualité ainsi que les aspects non cliniques et, dans une certaine mesure, cliniques des MTI expérimentaux ;
- S’il existe une spécificité concernant les thérapies cellulaire et génique, cela est mentionné ;
- Adoption finale en janvier 2025 – entrée en vigueur en juillet 2025

Cette ligne directrice est disponible au lien suivant :

<https://www.ema.europa.eu/en/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials-scientific-guideline>

3- Informations diverses

- Les membres sont invités à répondre à l’enquête européenne en suivant le lien ci-contre : <https://www.join4atmp.eu/news/participate-in-our-atmp-survey-and-help-shape-the-future-of-atmps-in-europe>

Il s’agit d’une initiative conçue pour accélérer le développement des MTI et améliorer l’accès à ces thérapies à travers l’Europe. Cette enquête vise à identifier les défis cliniques, réglementaires et économiques liés à la mise en œuvre des MTI et à aider à formuler des recommandations pour les décideurs politiques, les conseillers économiques et les organismes de réglementation.

- Prochain sujet : Lors du prochain comité, la DMS présentera un sujet sur la gestion des OOS concernant les MTI à base de cellules ou de tissus qui, dans certaines situations, peuvent être utilisés à la demande du médecin prescripteur et avec une évaluation fournie par le fabricant. Ce type d’utilisation est soumis à déclaration auprès de l’autorité compétente du pays où se situe le fabricant.

Date de la prochaine réunion : 3 octobre 2025 (de 14h à 16h en visioconférence)