

LES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE (MTI)



Dr Anaïck MOISAN – Ph. Délégué
Unité de Thérapie et d'Ingénierie Cellulaire
464 route de Lancey – 38330 Saint Ismier



DÉFINITION MTI – DIRECTIVE EUR. 1394/2007

↪ Contient ou consiste en des **cellules / tissus** qui ont fait l'objet d'une **manipulation substantielle** afin de modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu

DÉFINITION MTI – DIRECTIVE EUR. 1394/2007

↪ Contient ou consiste en des **cellules / tissus** qui ont fait l'objet d'une **manipulation substantielle** afin de modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu

Manipulations non substantielles

- découpage,
- broyage,
- façonnage,
- centrifugation,
- trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes,
- stérilisation,
- irradiation,
- séparation, concentration ou purification de cellules,
- filtration,
- lyophilisation,
- congélation,
- cryoconservation,
- vitrification.

DÉFINITION MTI – DIRECTIVE EUR. 1394/2007

OU

↪ des cellules ou tissus qui ne sont **pas** destinés à être utilisés pour la ou **les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur**

ET

↪ Possède des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.

IMPACT DE LA REGLEMENTATION EUROPEENNE

↪ Distinction avec les préparations de thérapie cellulaire

Manipulation substantielle

Fonction essentielle différente chez le donneur et le receveur

Fabrication au sein d'un établissement pharmaceutique

Classification par le CAT / EMA

↪ Médicaments de thérapie cellulaire somatique

↪ Médicaments de thérapie génique

↪ Médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire

↪ Médicaments combinés de thérapie innovante

Brief description (or name when available) of the active substance(s)

Human autologous adipose-derived stromal/stem cells (ADSCs).

Brief description of the finished product

In vitro expanded ADSCs suspended in solution of 0.9% NaCl or in Ringer's Lactate, 2.5% glucose, 1% albumin.

Proposed indication

Treatment of articular cartilage and bone defects.

EMA/CAT conclusion

The procedure was finalised on 16 June 2017 for the following recommendation.

On the basis that the product:

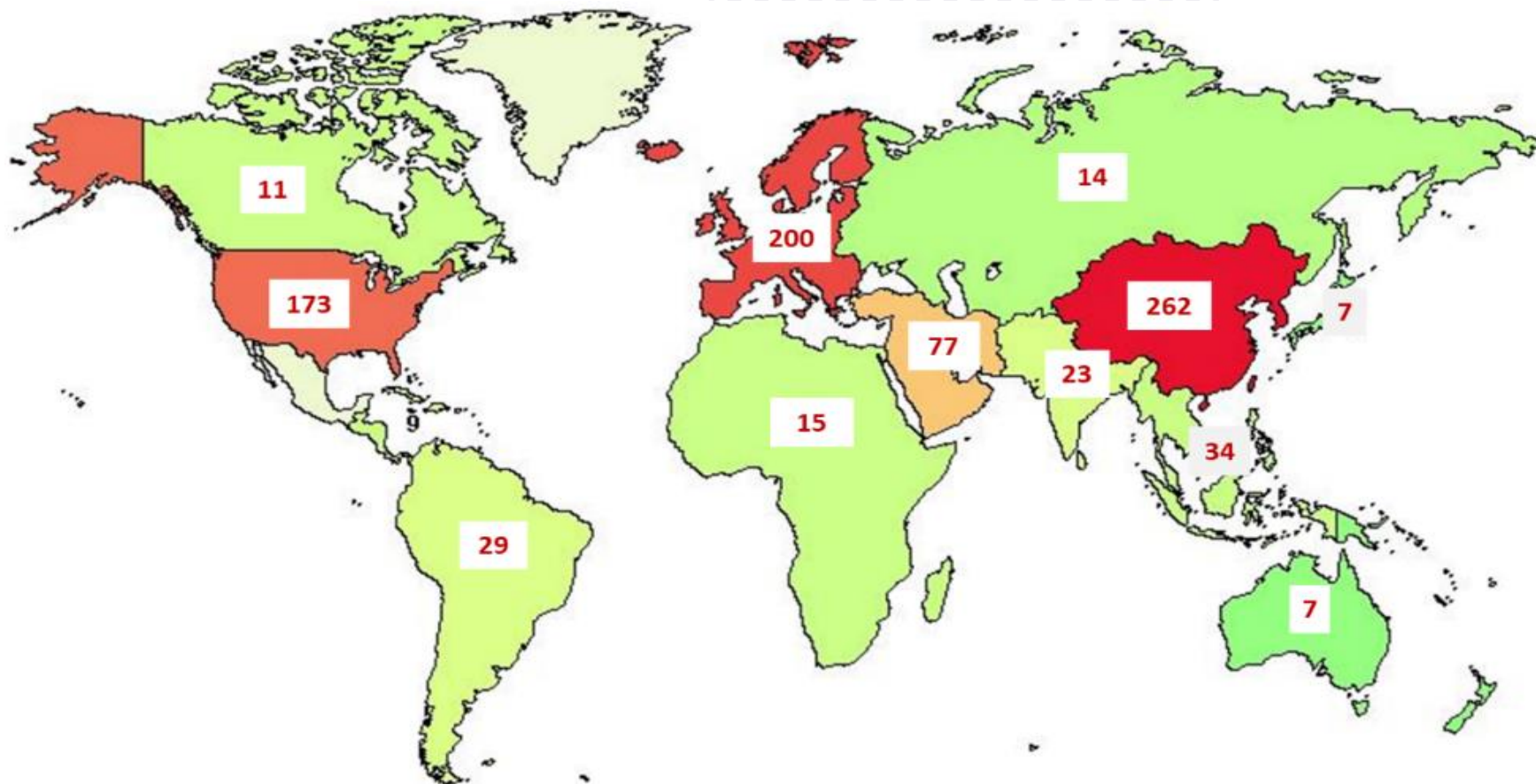
- product consists of engineered cells, which have been subject to substantial manipulation, so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended regeneration, repair or replacement are achieved, and that are not intended to be used for the same essential function or functions in the recipient as in the donor;
- the product is administered to human beings with a view to regenerating, repairing or replacing a human tissue,

the EMA/CAT considers that the Product falls within the definition of a tissue engineered product as provided in Article 2(1) of Regulation (EC) 1394/2007.

List of ATMPs approved by the EMA

Name	Developer	Indication	Approval date	Status
Alofisel	TiGenix	Perianal fistulas in Crohn's disease	March 2018	Approved
Spherox	CO.DON	Cartilage defects in the knee	May 2017	Approved
Zalmoxis	MolMed	Stem cell transplantation in high-risk blood cancer	June 2016	Approved
Strimvelis	GSK	ADA-SCID	April 2016	Approved
Imlygic	Amgen	Melanoma	October 2015	Approved
Holoclax	Chiesi	Severe limbal stem cell deficiency in the eye	March 2015	Approved
Provenge	Dendreon	Metastatic prostate cancer	October 2013	Withdrawn in 2015
MACI	Vericel	Cartilage defects in the knee	July 2013	Withdrawn in 2014
Glybera	uniQure	Lipoprotein lipase deficiency (LPLD)	November 2012	Withdrawn in 2017
Chondrocelect	TiGenix	Cartilage defects	November 2009	Withdrawn in 2016

GEOGRAPHICALLY ASSESSMENT OF THE MSC-BASED CLINICAL TRIALS REGISTERED ON THE CLINICALTRIALS.GOV DATABASE ON JANUARY 2019



Colors indicate the number of studies with locations in that region

Least  Most

Labels give the exact number of studies

IMPACT DE LA REGLEMENTATION EUROPEENNE

↪ **Catégorie MTI créée (1394/2007/CE) pour**

Assurer un haut niveau de protection de la santé des patients traités

Harmoniser les règles d'encadrement au niveau de l'UE (production, contrôle)

Favoriser la compétitivité européenne, adapter la directive 2001/83/CE

Référentiel opposable : Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament Partie V (MTI)

CHANGEMENTS MAJEURS

Directive 2004/23/CE vs BPF MTI

- ↪ **Environnement de travail**
- ↪ Exigences hygiène et habillage
 - ↪ Bionettoyage
- ↪ Fréquence de qualification des ZAC

- ↪ **Gestion des matières premières et articles de conditionnement**
- ↪ Contrôles qualité à réception
 - ↪ Echantillothèque

Habilitation – Validation

Habillage
Décontamination
Bionettoyage
Media Process Tests

Management de la Qualité

Gestion des changement
Plan Directeur de Validation
Protocoles et rapports de validation

LOCAUX UTICELL MTI

- ➔ Zones à atmosphère contrôlée (Classe B)
- ➔ Fabrication de médicaments stériles



MAILLAGE NATIONAL DE L'ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE EFS

1 siège national (Ph. Responsable; Anne Fialaire-Legendre)

5 plateformes de production/développement (Ph. Délégués/Ph. Adjoints)

1 plateforme Contrôle Qualité

EFS Saint-Denis

Services Centraux

- Anne Fialaire-Legendre

EFS Atlantic Bio GMP

Immunothérapie

Médecine régénérative

- Sophie Derenne

Plateforme CQ

Bordeaux

- Marie Colombat

Plateforme Toulouse

- Sandrine Fleury



EFS Créteil :

Médecine Régénérative

- Alexandra Meyer

EFS Besançon :

Immunothérapie

Thérapie génique

- Stephan Roux

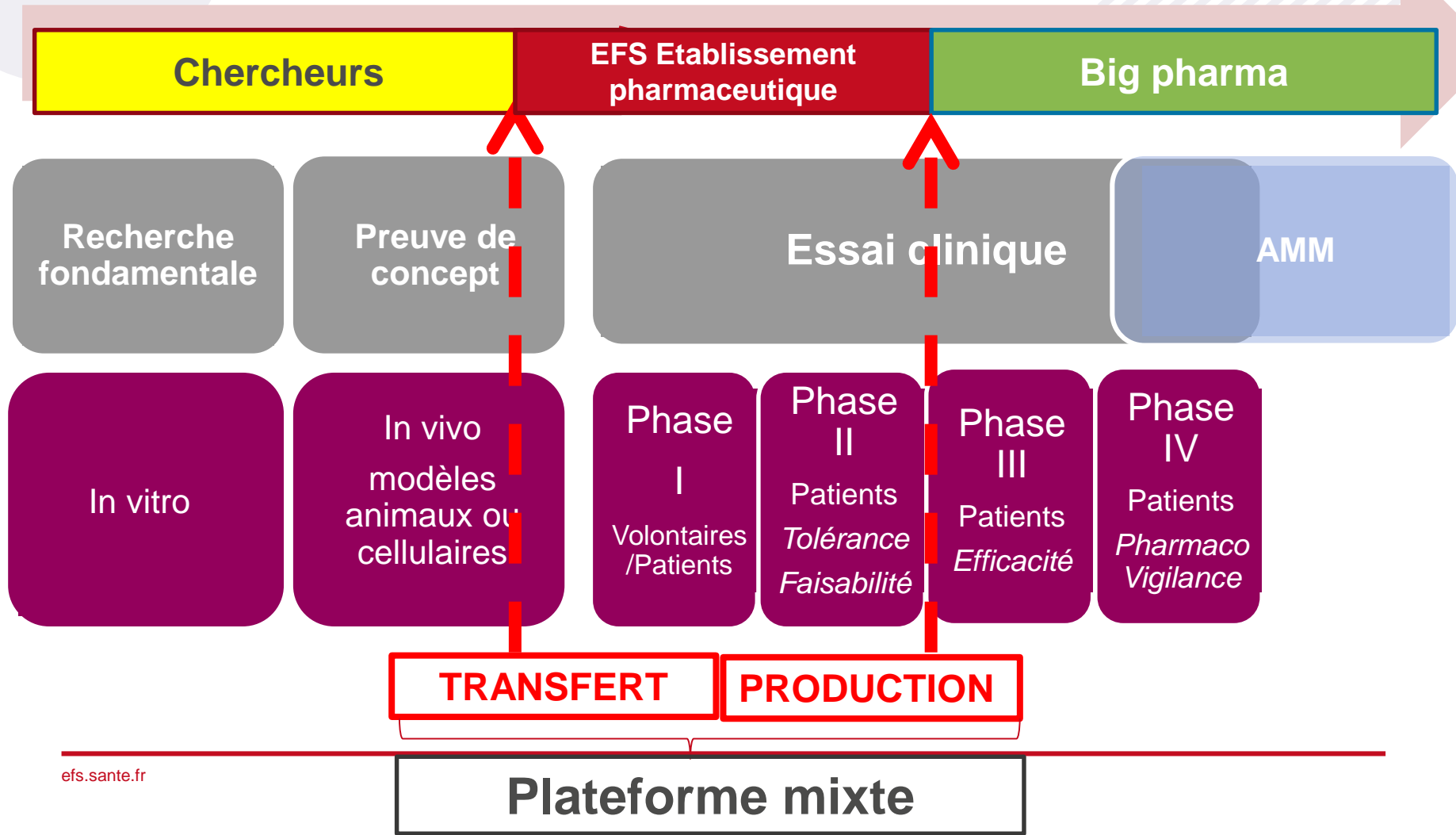
EFS Saint Ismier :

Immunothérapie

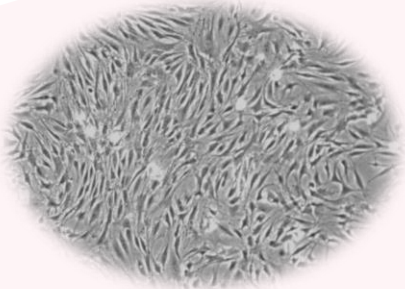
Médecine Régénérative

- Anaïck Moisan

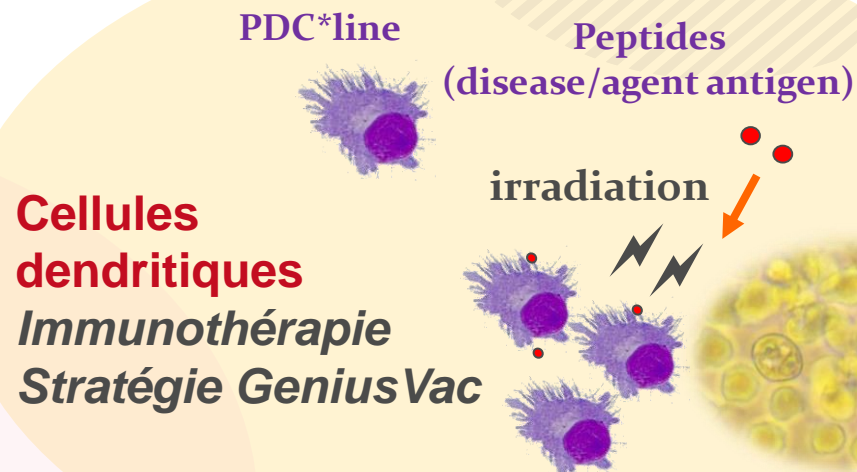
POSITIONNEMENT DE L'EFS DANS LE CYCLE DE DÉVELOPPEMENT D'UN MTI



2 PRODUITS PHARES SUR LA PLATEFORME



**Cellules souches
mésenchymateuses**
*Médecine
régénérative*



PLUSIEURS PROJETS – UN MÊME OBJECTIF

QUALITE, SECURITE et... PRODUCTIVITE



➔ **Développer un procédé de production autorisé pour une administration chez l'homme (ANSM)**

➔ **Produire des cellules de qualité (caractérisation)**

Préserver les caractéristiques des cellules tout au long du process

➔ **Garantir la sécurité des patients**

Plan d'échantillonnage contrôles qualité

Validation des méthodes analytiques

➔ **Optimiser / sécuriser les procédés de production pour limiter les contraintes liées aux exigences réglementaires et favoriser une industrialisation**

Vers des systèmes clos et automatisés

Limiter tout les facteurs de variabilité

SCALE-UP PDC*LINE PHARMA

D'un contrat de co-développement vers
un contrat de prestation de service

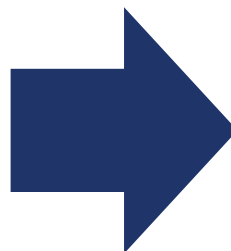


PDC*line
pharma

➔ Up-scaling du procédé de culture

Sécurisation, efficacité, augmentation du volume de production, semi-automatisation

Scale-up 1L à 10,5L



ESSAIS CLINIQUES EN COURS

↳ Productions

PDC*LUNG : cellules dendritiques en immunothérapie pour le traitement du cancer du poumon (Phase 1)

2 patients pré-screenés dans l'essai



RESSTORE: cellules souches mésenchymateuses allogéniques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux (Phase 1)

8 patients traités depuis 05/2018

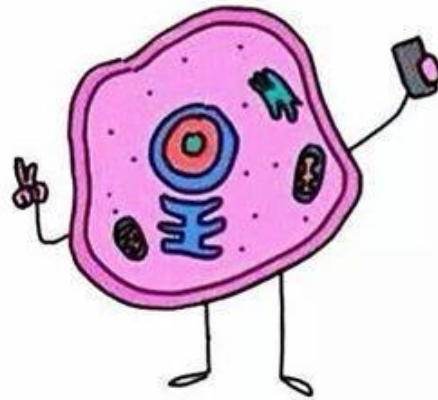
ADIPOA-2: cellules souches mésenchymateuses autologues pour le traitement des arthrites du genou (Phase 2)

100 patients traités depuis 2016



Merci

Anaïck MOISAN
Anaick.Moisan@efs.Sante.fr



Cell-fie



efs.sante.fr