



ATLANTIC BIO GMP



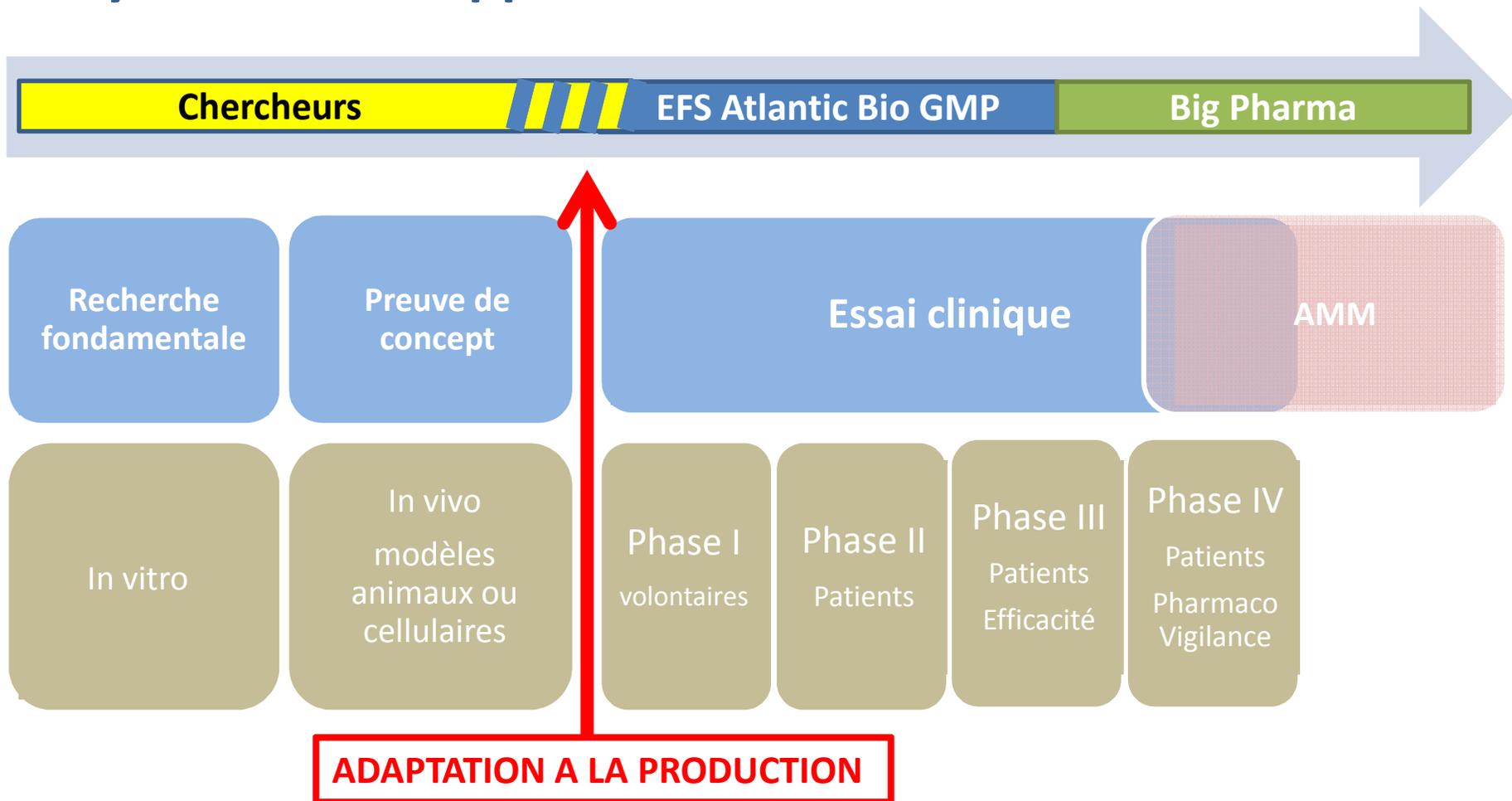
WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW

Médicaments de Thérapie Innovante : De la preuve de concept à la production pharmaceutique

Sophie DERENNE

EFS Atlantic Bio GMP

Cycle de développement d'un Médicament



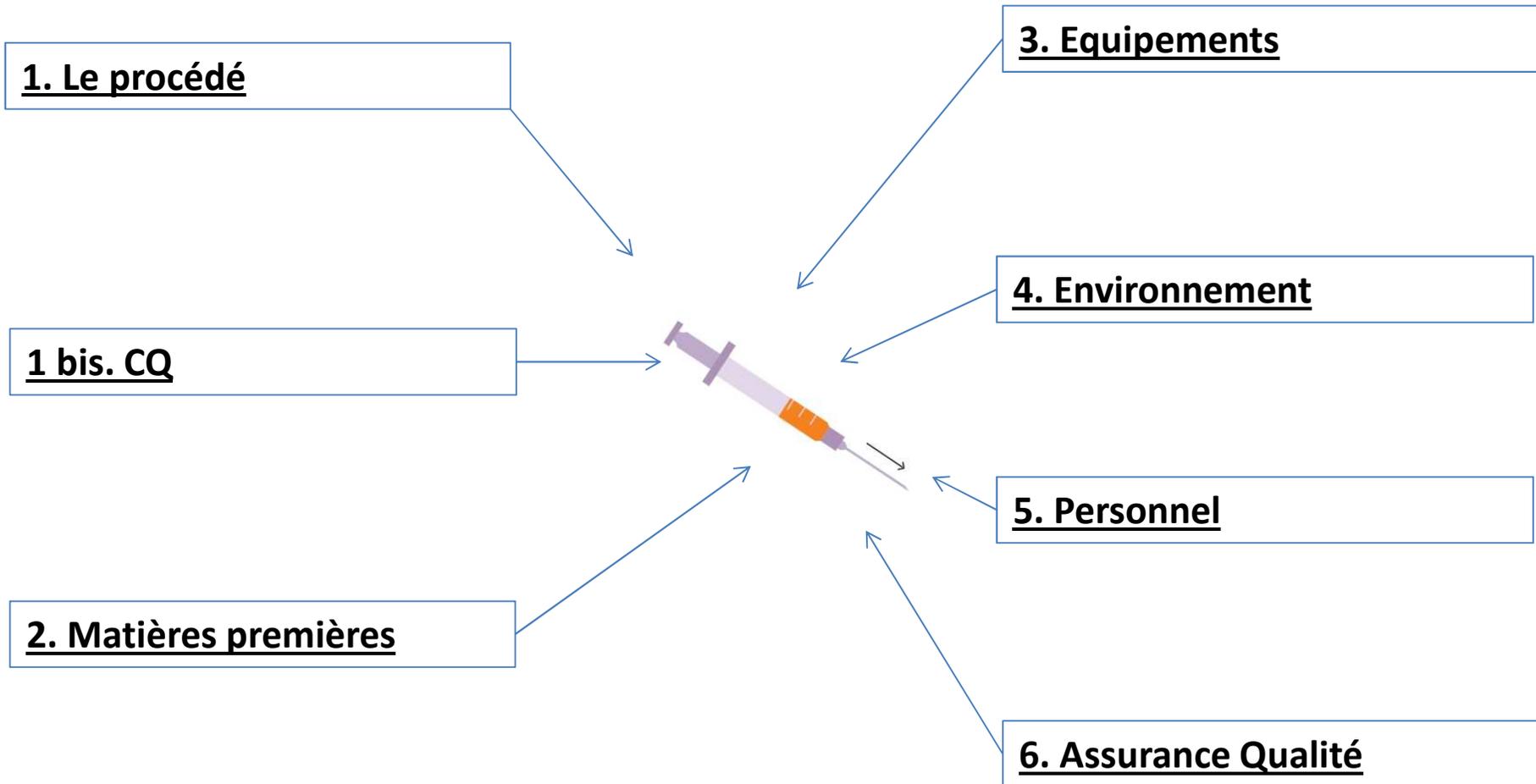
WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW

OBJECTIF :





WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW





ATLANTIC BIO GMP

WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW

1. Le procédé :





PROCESS DE PRODUCTION

Afin de répondre à aux exigences pharmaceutiques :

Maitrise de la **qualité** et de la **sécurité** du produit

Maitrise de l'**asepsie** : système clos ?

Mais :

Travail sur du « vivant » en MTI :

gestion de la variabilité inter-lot, limitée par les connaissances scientifiques actuelles, difficultés dans la définition de spécifications

Maitrise de l'aseptie :

- Retrait des antibiotiques souvent utilisés en recherche
- Définition des étapes critiques :
 - Etapes en circuit ouvert dans tous les cas
 - Produits subissant une filtration stérilisante (ex : produits de thérapie génique) => étape de répartition aseptique
 - Produits ne subissant pas une filtration stérilisante ou une stérilisation dans le conditionnement (ex : thérapie cellulaire) => ensemble du procédé de production

Validation du procédé

Développement = test de différentes conditions de production et optimisation

Production : nécessite un procédé « robuste » et « figé »

Validation d'un procédé => 3 lots tests reproductibles

-Définition des éléments de validation à chaque étape du procédé :

- Nombre de divisions en culture ?
- Taux de confluence des cellules ?
- Dose finale ? => études pharmaco et toxicologiques

On peut soigner un cartilage abîmé avec des cellules graisseuses



1. Le procédé :

Conforme GMP

Maitrise de l'asepsie = clos?

Robustesse

Procédé « figé » mais sur du vivant...

1 bis. CQ :

Validation du contrôles qualités

Méthode de référence ?

- En référence : la pharmacopée européenne
- Bien souvent, pas de méthode de référence donc « Validation » de la méthode
- Développement de méthodes dès la phase « développement » pour une méthode « qualifiée » en phase I/II
- Idéalement validation de méthode selon recommandations ICH...

Avancer avec l'EDQM et les autorités réglementaires pour établir des recommandations

Validation du contrôles qualités

Ecueils rencontrés :

- Certains contrôles sont aujourd'hui en stade « recherche »
 - ex : ° quantification des particules vides des particules pleines dans un lot de thérapie génique
 - ° caractérisation du DNA contaminant : DNA libre, DNA encapsidé, DNA adsorbé à la surface des capsides ?
- Tests d'efficacité in vitro représentent un vrai challenge technique voire n'existent pas !
 - ex : ° vecteur viral RPE 65 : l'AAV 2/4 ne permet aucune expression dans les cellules communément utilisées car il ne les infecte pas (promoteur spécifique de l'épithélium pigmentaire rétinien)
- Comment valider le dosage d'INF lié à l'activation des lymphocytes T ?

WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW

1. Le procédé :

Conforme GMP
Maitrise de l'asepsie = clos?
Robustesse
Procédé « figé » mais sur du vivant...

1 bis. CQ :

IPC
Spécifications
Qualifications de méthode

2. Matières premières:





ATLANTIC BIO GMP

WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW

Matières premières et réactifs : Compatibilité GMP ?

Pour mémoire, la qualification « GMP » d'une matière première n'est pas une assurance

A contrario, une matière première non GMP peut être utilisée en GMP : nécessite d'en assurer la qualité

En classe A/B : matières premières stériles => stérilisation par chaleur ou irradiation ou décontamination de matières premières double emballées

Matières premières et réactifs

Ex : Production de lymphocytes T cytotoxiques

Procédé grade recherche avec une colonne recherche ouverte

Options possibles :

- Remplacer la colonne recherche par une colonne CliniMacs
- Rassembler l'ensemble des données de qualification des colonnes recherche et prévoir si besoin des contrôles supplémentaires pour répondre aux BPF

Dans ce cas : l'utilisation d'une colonne CliniMacs apporte un plus : kit en circuit clos.



ATLANTIC BIO GMP

WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW



OU



Dans ce cas : l'utilisation d'une colonne CliniMacs apporte un plus : kit en circuit clos.

Cas particulier en TC : le prélèvement matière première. Définitions des spécifications sur le prélèvement :

A partir des impératifs du procédé et des connaissances scientifiques :

- Qualification biologique du donneur
- Aspects qualitatifs et quantitatifs
 - Quantité de prélèvement minimum ?
 - Spécifications nécessaires : quantité de cellules d'intérêt ?
Fonctionnalité du tissu ?
 - Définir les critères d'acceptation sinon risque d'échec
- Attention : sur du vivant, parfois complexe

WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW

1. Le procédé :

Conforme GMP
Maîtrise de l'asepsie = clos?
Robustesse
Procédé « figé » mais sur du vivant...

1 bis. CQ :

IPC
Spécifications
Qualifications de méthode

2. Matières premières:

Conforme GMP / stériles
⚠ produits biologiques
SMP
Identité /échantillonnage

3. Equipements :



Equipements

- Achat :
 - Doivent correspondre à leur destination.
 - Définition du besoin
 - Evaluation des propositions formelle
 - Décision d'achat
- Qualification :
 - Qualification de conception
 - Qualification d'installation
 - Qualification opérationnelle
 - Qualification de performance
- Entretien
- Maintenance préventive

TOUS CES ELEMENTS SONT TRACES ET CONSERVES

1. Le procédé :

Conforme GMP
 Maîtrise de l'asepsie = clos?
 Robustesse
 Procédé « figé » mais sur du vivant...

1 bis. CQ :

IPC
 Spécifications
 Qualifications de méthode

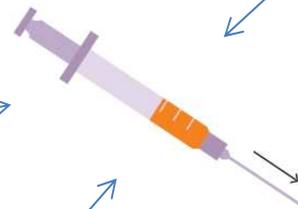
2. Matières premières:

Conforme GMP / stériles
 ⚠ produits biologiques
 SMP
 Identité /échantillonnage

3. Equipements :

Conforme GMP
 Qualification

4. Environnement :



Environnement

- Définition de la classe d'empoussièrement :
 - ❖ Circuit clos ou ouvert ?
 - ❖ Possibilité de filtration stérilisante ?
 - ❖ Sinon : classe A dans classe B
- A/B : Impact sur le suivi du procédé :
 - ❖ Fréquence des contrôles environnementaux
 - ❖ Désinfectants stériles (y compris bionettoyage)
 - ❖ Matières premières stériles
 - ❖ Monitoring du procédé en continu par sonde isocinétique



Contrôle de l'environnement :

- Impératif de travailler en classe A dans environnement B :
 - Poste de sécurité microbiologique (Classe II)



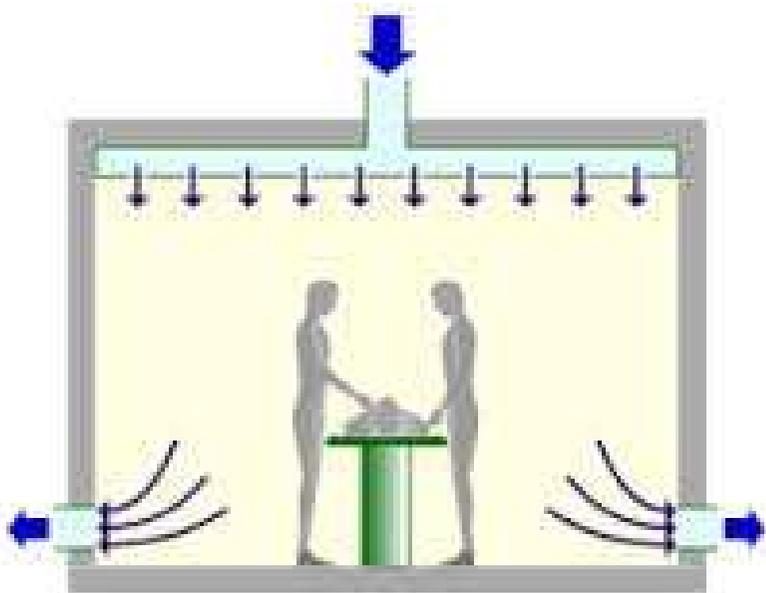
Contrôle de l'environnement :

- Isolateur



Contrôle de l'environnement :

- Plafonds soufflants



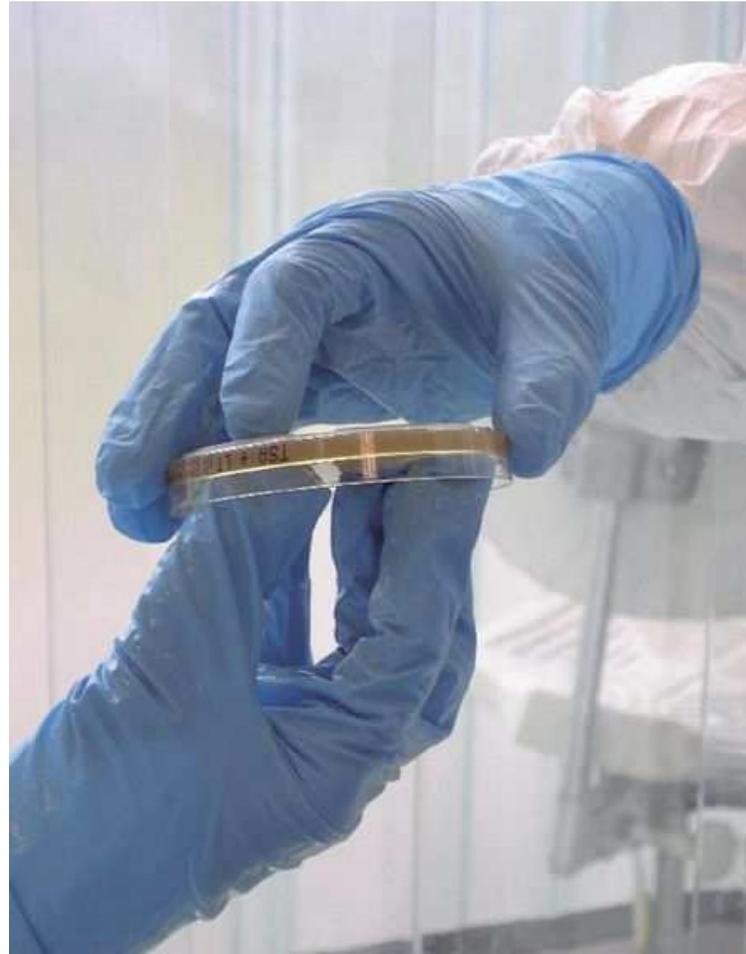
Contrôle de l'environnement :

- Contrôles environnementaux pendant toutes les étapes aseptiques :
 - Contrôles particulières en classe A en continu (PSM)
 - Contrôles particulière en classe B (salle)
 - Contrôles microbiologique de l'air en classe A et B
 - Contrôles microbiologiques des surfaces en classe A et B
 - Contrôles microbiologiques des opérateurs (gants, poignet, etc...)



ATLANTIC BIO GMP

WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW



Maitrise de l'aseptie :

- Contrôles environnementaux pendant toutes les étapes aseptiques :

Questions :

Où placer les géloses de sédimentation in process ?

Position de la sonde isocinétique sous PSM ?

Contrôles en classe B en continu ? Aux étapes critiques ?

Réponses au cours des lots de validation !

1. Le procédé :

Conforme GMP
 Maîtrise de l'asepsie = clos?
 Robustesse
 Procédé « figé » mais sur du vivant...

1 bis. CQ :

IPC
 Spécifications
 Qualifications de méthode

2. Matières premières:

Conforme GMP / stériles
 produits biologiques
 SMP
 Identité /échantillonnage

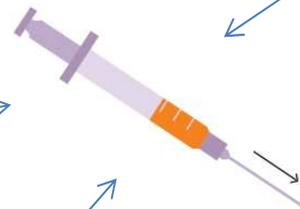
3. Equipements :

Conforme GMP
 Qualification

4. Environnement :

TC = classe A/B ou isolateur ?
 Monitoring environnemental

5. Personnel :



Personnel :

1/ Habillage :

- Procédure d'habillage
- Formation
- Modalités d'habilitation / Durée d'habilitation





Personnel :

2/ sur le process

- Formation par des lots « tests »
- Habilitation à l'issue :
 - Des lots de validation (3 en général avant un lot clinique)
 - Des Media Process Tests ou Medis Fill Tests (validation du procédé aseptique)
- Réhabilitation :
 - Fréquence définie ?
 - En tout cas à chaque modification

1. Le procédé :

Conforme GMP
 Maîtrise de l'asepsie = clos?
 Robustesse
 Procédé « figé » mais sur du vivant...

1 bis. CQ :

IPC
 Spécifications
 Qualifications de méthode

2. Matières premières:

Conforme GMP / stériles
 produits biologiques
 SMP
 Identité /échantillonnage

3. Equipements :

Conforme GMP
 Qualification

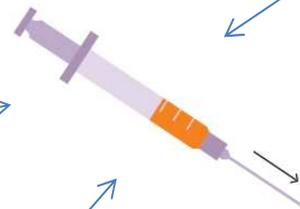
4. Environnement :

TC = classe A/B ou isolateur ?
 Monitoring environnemental

5. Personnel :

Habilitation l'habillement
 Habilitation à chaque procédé
 Validation asepsie = MPT

6. AQ :



Accompagnement AQ

- **Gestion de la documentation :**
 - ❖ Enregistrement, traçabilité et archivage des documents
 - ❖ Aide dans la rédaction du dossier réglementaire
- **Gestion des fournisseurs et sous-traitant :**
 - ❖ Choix / audit /accréditation /suivi
- **Gestion des non conformités :**
 - ❖ Gestion des anomalies et des OOS / analyse des causes et CAPA
 - ❖ Gestion des réclamations clients et des retraits de lot

5/ Accompagnement AQ

- **Analyse de risque :**
 - Connaitre les risques, analyser leurs conséquences
 - Les accepter ou non => actions correctives avec évaluation
 - Réévaluer les risques dans le temps
- **Audit qualité de l'ensemble du dossier de lot**



Objectif : Libération du produit fini

Définitions des Spécifications du produit fini:

- Identité
- Impuretés
- Dose
- Contaminants microbiologiques

Réalisé par le pharmacien responsable (ou la personne qualifiée pour les MTI-PP)

1. Le procédé :

Conforme GMP
 Maîtrise de l'asepsie = clos?
 Robustesse
 Procédé « figé » mais sur du vivant...

1 bis. CQ :

IPC
 Spécifications
 Qualifications de méthode

2. Matières premières:

Conforme GMP / stériles
 produits biologiques
 SMP
 Identité /échantillonnage

3. Equipements :

Conforme GMP
 Qualification

4. Environnement :

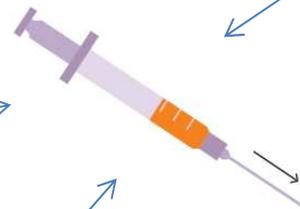
TC = classe A/B ou isolateur ?
 Monitoring environnemental

5. Personnel :

Habilitation l'habillement
 Habilitation à chaque procédé
 Validation asepsie = MPT

6. AQ :

Maîtrise procédé : SOP, ERQ
 Maîtrise des fournisseurs : audit, suivi, supply chain
 Gestion anomalies, OOS, ...
 Gestion du risque
Règlementaire +++





ATLANTIC BIO GMP

WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW

Exemple :

Transposition de la production de lymphocytes T cytotoxiques anti-CMV du grade recherche au grade pharmaceutique

Transposition d'échelle du protocole de production

- Adaptation du process aux exigences pharmaceutiques ?
 - ❖ Nos contraintes :
Quantité de cellules ? Pureté ? Procédé disponible ?
 - ❖ Vers un circuit le plus clos possible : tri sur colonne ?
remplacement des flasques de cultures ouvertes par des poches ?
 - ❖ Définition de critères de conformité formalisés et pertinents
(nombre de divisions ? Concentration cellulaire ?)

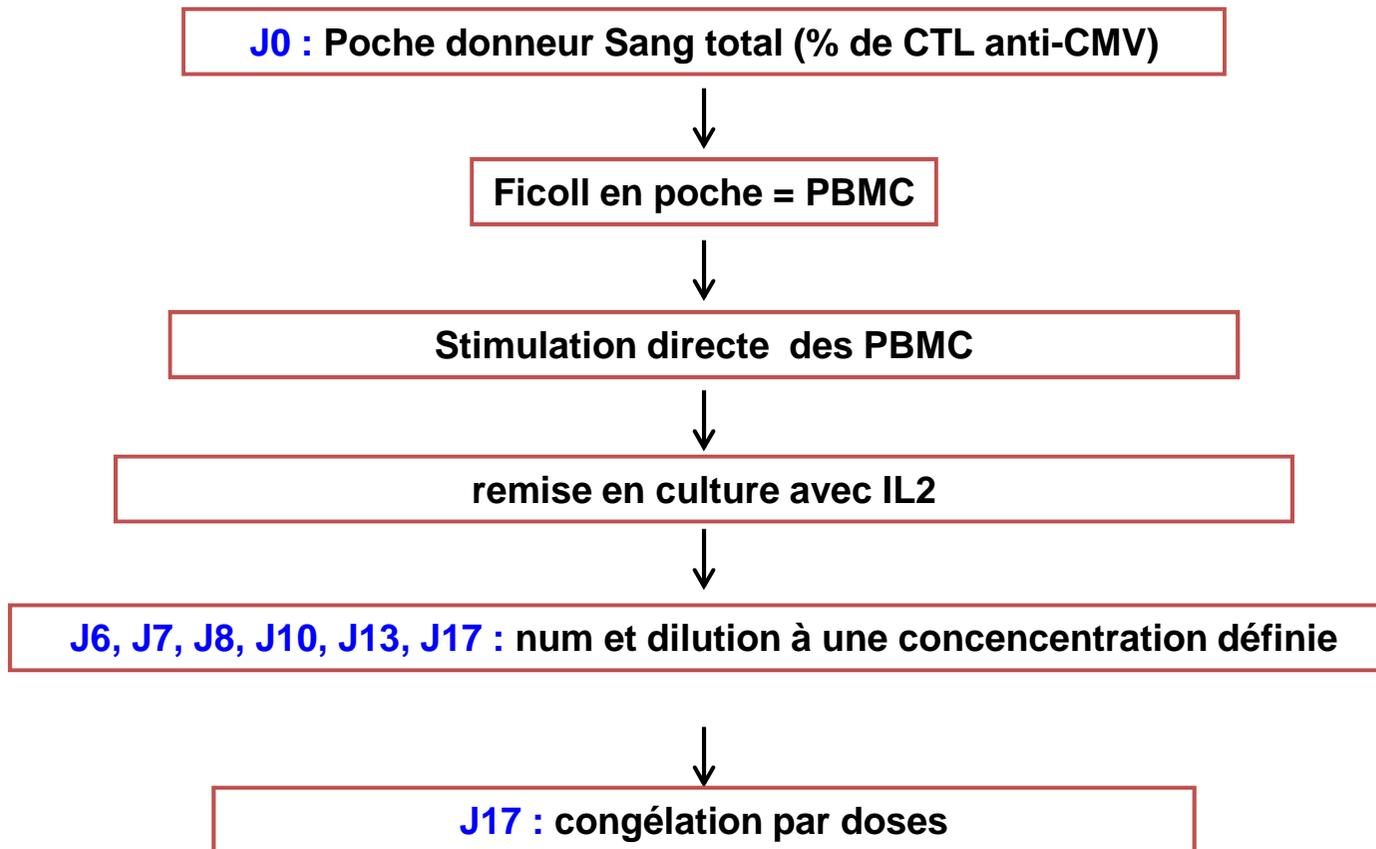
Transposition d'échelle du protocole de production

- Définition des matières premières :
 - ❖ Identification des matières premières. Ex : flasques de culture



source photo : site Miltenyi

Protocole définit pour la production CTL :



Validation du protocole de production :

- 3 runs de validation OK
- Contrôles environnementaux OK
- MPT/MFT OK
- Habilitation du personnel OK
- Documentation OK
- Autorisation d'essai clinique OK

=> GO pour la phase clinique





ATLANTIC BIO GMP

WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW



EFS-Atlantic Bio GMP

www.atlanticbiogmp.org

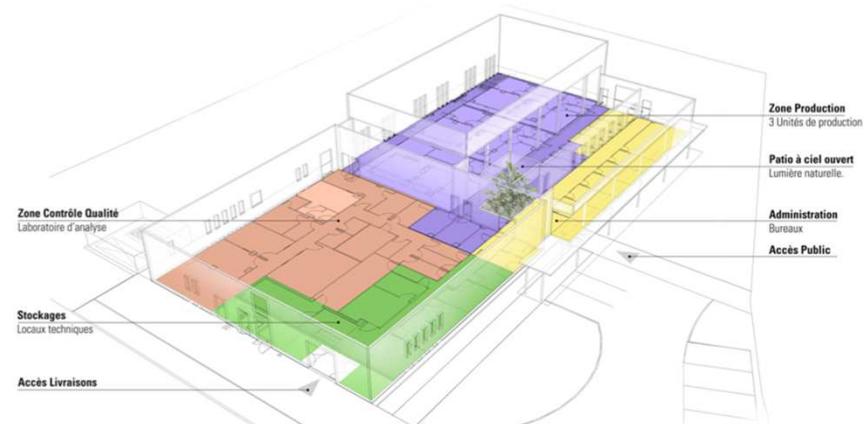
Effectif : 20 personnes

Etablissement pharmaceutique (certificat GMP)

Production et Caractérisation de **Médicaments de Thérapie Innovante** (TC et TG)

Objectif : proposer une offre de lots précliniques et de lots cliniques pour les essais de phase I/II.

Partenariats : avec des équipes de recherche académique ou des biotechs
Accompagnement vers la production de lots cliniques, développement, réglementaire, production et Contrôle qualité





ATLANTIC BIO GMP

WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW

3 Suites de Production (classe B)





ATLANTIC BIO GMP

WE PRODUCE TODAY THE MEDICINES FOR TOMORROW

Laboratoire de contrôle qualité



Les MTI demain à l'EFS

EFS Atlantic Bio GMP :



Thérapie génique
 Immunothérapie
 CSM

- Philippe Moullier (TG)
- Henri Vié (TC)
- Sophie Derenne

EFS Toulouse :



CSM

- Luc Sensébé
- Sandrine Fleury



EFS Créteil :



CSM

Production GR

- Luc Douai
- Hélène Rouard

EFS Besançon :



CSM

LT génétiquement modifiés
 Immunothérapie (Cellule apoptotique)

- Christophe Borg (TG)
- Philippe Saas (TC)
- Fabienne Pouthier

EFS Grenoble :



Immunothérapie
 (Vaccin thérapeutique)
 CSM

- Joël Plumas
- Anaïck Moisan