

Photochimiothérapie extracorporelle

Aspects réglementaires

Caroline Matko

Evaluatrice Clinique

Isabelle Sainte-Marie

**Responsable du pôle Hémovigilance, produits sanguins,
thérapie cellulaire, transplantation et radiopharmaceutiques**

Direction ONCOH

ANSM

Montpellier

8 novembre 2018

Les différents types de PCE actuellement utilisées

Procédés PCE

Procédures « au lit du malade » (on-line)

= Produits autologues prélevés et administrés au cours d'une seule intervention médicale

Uvadex + Therakos Cellex ou Uvar XTS

Procédés mis en œuvre par une Unité de thérapie cellulaire (off-line)

= Produits de Thérapie Cellulaire (PTC)

DM marqués CE (Séparateur + irradiation : Macogénic, Bio-genic)
+ 8-MOP autorisé (PTA, AMM, DM)

Les différents types de thérapies cellulaires

MTI	Processus industriel	BPF médicaments (prochainement BPF MTI)
MTI-PP	Processus industriel mais préparation spécifique pour un patient	BPF MTI PP (prochainement BPF MTI)
PTC	Tissus, cellules autologues ou allogéniques quel que soit le niveau de transformation	BP préparation tissus et cellules
Produit autologue prélevé et administré au cours d'une seule intervention médicale	Risque maîtrisé Absence de contrôle justifiée	Pas de bonnes pratiques de préparation applicables

MTI	Modification substantielle Ou utilisation non homologue
MTI-PP	préparation spécifique pour un patient
PTC	Tissus, cellules autologues ou allogéniques quel que soit le niveau de transformation
Produit autologue prélevé et administré au cours d'une seule intervention médicale	Risque maîtrisé Absence de contrôle justifiés

**si risque qualité ou
sécurité lié à la
préparation**

Comment s'assurer que le risque est maîtrisé ?

Systeme on-line

DM marqué CE / produit avec AMM

compatibilité validée

+

Qualité et caractéristiques reproductibles
pour les produits issus de la procédure

Risque microbiologique maîtrisé

Validation
lors de la
procédure
d'AMM

Les différents cadres réglementaires applicables

Cadre réglementaire

Préparation de thérapie cellulaire

En routine

Directive tissus cellules 2004/23/CE

Art L1243-2 du CSP

- **Etablissement autorisé pour la préparation/conservation/distribution**
 - ❖ Par l'ANSM après avis de l'ABM
 - Évaluation par la direction de l'inspection (DI) puis inspections

+

- **Produit autorisé**
 - ❖ Par l'ANSM après avis de l'ABM
 - Evaluation par la Direction ONCOH

Autorisation
unique
« Warsman »

Cadre réglementaire

Préparation de thérapie cellulaire

En routine

Evaluation des « Etablissements »

- 15 établissements autorisés pour la PCE (8 CHU et 7 EFS)
- Données relatives aux établissements assurant la préparation
 - Personne responsable
 - Application des BP tissus cellules
 - Environnement A dans D minimum ou isolateur

Cadre réglementaire

Préparation de thérapie cellulaire

En routine

Evaluation des « produits » (PTC)

- 15 procédés PCE
- 3 PCE cryopreservées (2 CHU et 1 EFS)
- **Données qualité indispensables**
 - **Description et validation du procédé**
 - Prélèvement/Dilution/incubation/irradiation...
 - Produits et matériels utilisés
 - Transports et durées de conservation
 - **Contrôles obligatoires (si résultats post administration)**
 - Contrôle bactériologique
 - Test de transformation lymphoblastique (TTL)

Cadre réglementaire

Préparation de thérapie cellulaire

En routine

Evaluation des « produits » (PTC)

- **Indications cliniques validées lors des autorisations initiales**
 - **Lymphomes cutanés à cellules T (LCCT)**
aux stades érythrodermiques III ou IVA
avec un ou plusieurs critères mineurs définis
 - **Maladie du greffon contre l'hôte**
traitement curatif et préventif des GVHD, aiguës ou chroniques, sévères ou extensives,
en cas de résistance ou de dépendance aux traitements initialement recommandés ou en cas d'effet indésirable des traitements immunosuppresseurs

**Ajout d'une nouvelle indication
modification soumise à autorisation
Données bibliographiques ou résultats d'essai clinique**

Cadre réglementaire

Produits de thérapie cellulaire

En essai clinique

L.1123-8 du CSP

- **Recherche autorisée** (Protocole, BI, produit exp)
 - ❖ Par l'ANSM après avis de l'ABM + un CPP
 - Evaluation par la Direction Produits « ONCOH »

+

- **Etablissement de préparation/conservation/distribution autorisé**

Ou, si le site n'est pas autorisé, l'autorisation RIPH vaut autorisation pour le site de préparation dans le cadre de la recherche (éléments spécifiques à fournir)

- Évaluation par la direction de l'inspection (DI)

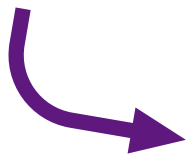
Cadre réglementaire

Procédure « au lit du malade »

En routine

Art L.1211-8 du CSP

Ne sont soumis aux dispositions du présent livre ni les produits du corps humain pour lesquels il est d'usage de ne pas appliquer l'ensemble des principes qu'énoncent les articles L. 1211-1 à L. 1211-7, ni **les éléments et produits du corps humain prélevés et utilisés à des fins thérapeutiques autologues dans le cadre d'une seule et même intervention médicale, sans être conservés ou préparés à aucun moment au sein d'un organisme ou d'un établissement autorisé en application de l'article L. 1243-2.**



Acte de soin

Cadre réglementaire

Procédure « au lit du malade »

Systeme de photophérèse Therakos Cellex ou Uvar XTS

+

Uvadex

Indications de l'AMM

traitement palliatif des manifestations cutanées des lymphomes cutanés à cellules T (CTCL) au stade avancé (T2-T4),
uniquement chez des patients n'ayant pas répondu à d'autres formes de traitement

Mises en garde spéciale

L'Uvadex n'a pas été évalué sur le plan clinique chez l'enfant ni chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques

Cadre réglementaire

Procédure « au lit du malade »

En essai clinique

L .1123-8 du CSP

Recherche Hors Produit de Santé (HPS)
ou recherche Médicament si utilisation hors AMM

- recherche **autorisée**
 - ❖ Par l'ANSM et un CPP
 - Evaluation par la Direction produit « ONCOH »

Pour l'avenir

- **Produit « frontière »**

Saisine de la commission européenne sur le statut du produit

- **Réflexion sur les modalités de développement de la PCE**

possibilité d'ouverture pour la réalisation d'essais cliniques

Pour l'avenir

Technique off line

Particularité envisageable pour le stade des essais cliniques

Comme l'autorisation d'essai clinique vaut autorisation de préparation

**Possibilité que la préparation du PTC
soit réalisée HORS d'une UTC**

sous réserve

de garantir le même niveau de qualité et de sécurité du produit
d'appliquer les BP TC (ou équivalent)

+

De fournir une convention entre le service clinique et une UTC autorisée

OU

De fournir l'ensemble des éléments relatifs à l'autorisation d'un site de
préparation d'un PTC (annexe 2 de la Décision du 2 juillet 2015)

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.