

ASPECTS REGLEMENTAIRES ET PHARMACEUTIQUES DE L'UTILISATION DES BACTERIOPHAGES EN THERAPEUTIQUE



21/01/2021

G LEBOUCHER ET T BRIOT – PHARMACIENS – HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE

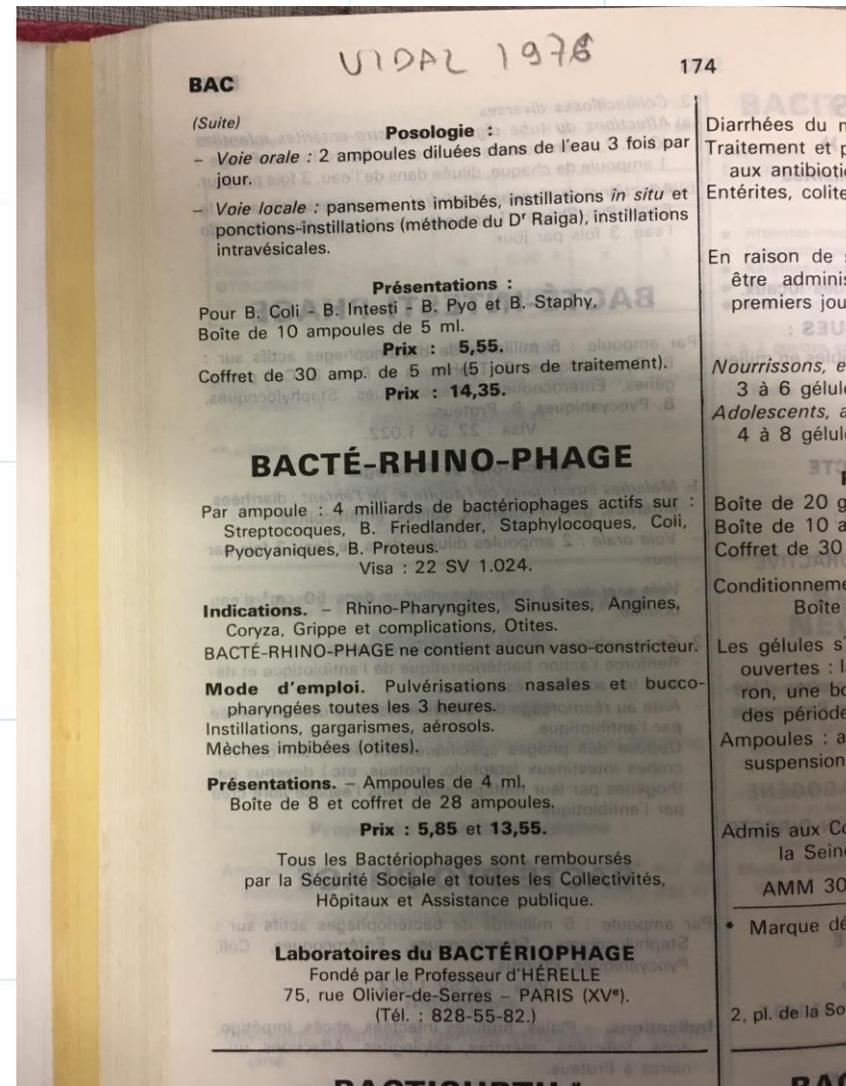
www.chu-lyon.fr

LA PHAGOTHÉRAPIE EST-ELLE UNE THÉRAPEUTIQUE MÉDICAMENTEUSE ?

2

POURQUOI ?

CONSEQUENCES



DEFINITION DU MEDICAMENT

EUROPEENNE: Medicinal product

A substance or combination of substances that is intended to treat, prevent or diagnose a disease, or to restore, correct or modify physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action.

<https://www.ema.europa.eu/en/glossary/medicinal-product>

FRANCAISE: Art L5111-1 du CSP: On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [...]

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/



OBJECTIFS DE CETTE REGLEMENTATION

Santé Publique

Sécurité des patients

Médicament par présentation et/ou par fonction : appliquer les exigences du statut de médicament dès lors qu'un produit est présenté comme tel (indication) ou qu'il en a les propriétés (principe actif, action curative)

complément alimentaire – dispositif médical

Charlatanisme

Exercice illégal de la pharmacie

Différents médicaments (L5121-1 et -2 du CSP):

Spécialité

Préparation magistrale

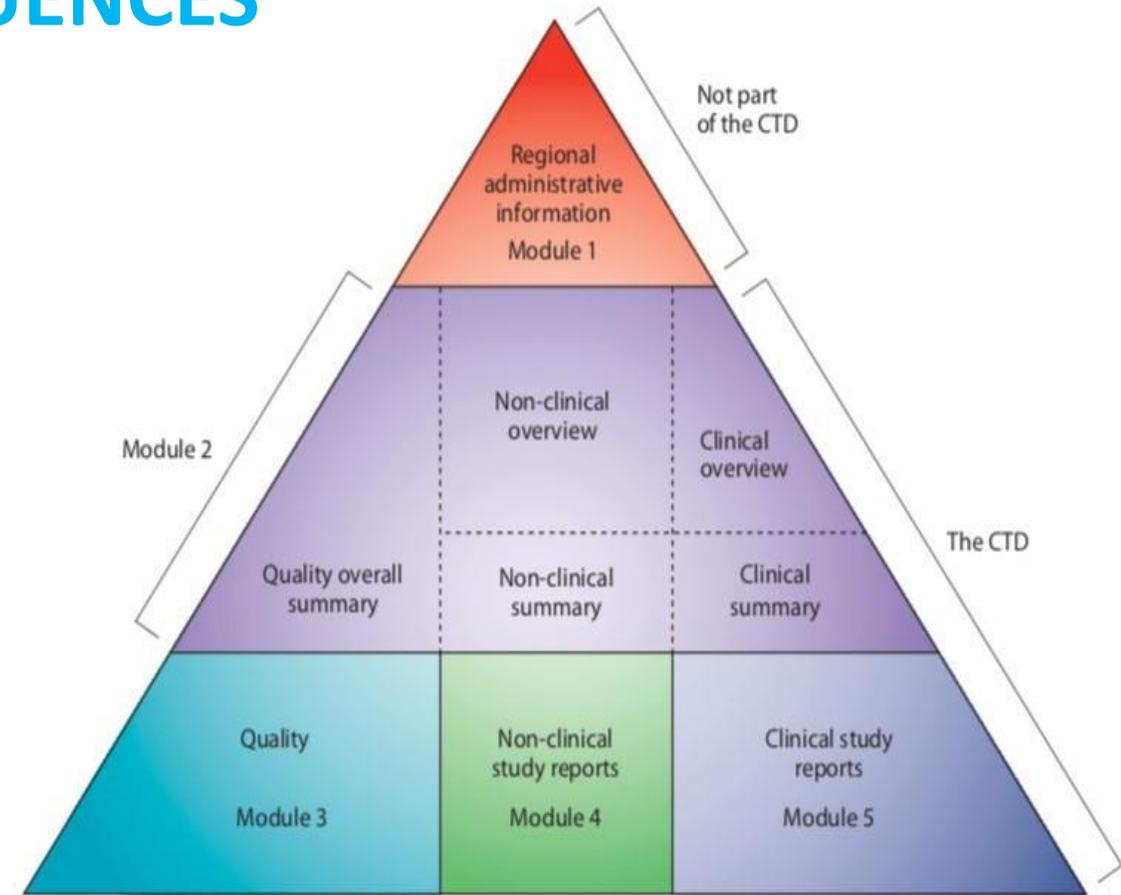
Médicament biologique: Un médicament est qualifié de biologique lorsque la substance active contenue dans la spécialité est produite ou extraite à partir d'une source biologique: la source est le couple phage-bactérie, la substance le phage (μ organisme ? Vivant ?)

CONSEQUENCES

Développement industriel encadré: Bonnes Pratiques de Fabrication, Bonnes Pratiques de Laboratoire, Bonnes Pratiques Cliniques

Etudes pré-cliniques (toxicologie)
Essais cliniques contrôlés randomisés
Dossier d'AMM

Les exigences varient en fonction du type de médicament et des procédés de production: médicament chimique, biologique, médicament de thérapie innovante (thérapie génique, cellulaire)



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

BACTERIOPHAGES

Deux approches complémentaires:

- **assemblage fixe** de plusieurs bactériophages ou phage unique à concentration définie : spécialité qui doit suivre tout le parcours du développement classique d'un médicament

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018_annex2_en.pdf
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018_annex2_en.pdf

développement clinique: essais

autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative puis de cohorte

AMM

- **matière première** (à usage pharmaceutique): fournie par un établissement pharmaceutique => **médecine personnalisée**

LIMITES ACTUELLES POUR LEUR LARGE UTILISATION

7

Les bactériophages n'entrent dans aucune catégorie: produit biologique « vivant », évolutif et en interaction avec son environnement

Non brevetable, mais procédés de fabrication oui

Études pré-cliniques: sécurisantes (toxicité animale)

Études cliniques: peu d'essais randomisés, case reports, bonne tolérance

Trop d'incertitudes pour les laboratoires pharmaceutiques: propriété industrielle, intellectuelle, quels critères de qualité, évolution des bactéries et des phages dans le temps

Start-up, laboratoires académiques

Qualité: Biological Master File proposé par A Fauconnier pour chaque phage ou groupe de phages mais pas suffisant pour EMA,

Pour les MTI (CarTcell), l'AMM est donnée sur la base du processus de fabrication,

Offre très limitée en qualité « pharmaceutique » et en variété de phages

Plaut RD, Stiblitz S. in Phage Therapy: a practical approach, 2019,

Nikolich et al, Antibiotics, 2020.

Brives C, Pourraz J. (2020) Palgrave communications

Fauconnier A. Sci Soc 2017

LIMITES ACTUELLES POUR LEUR LARGE UTILISATION

Beaucoup d'inconnues:

- formulation galénique optimale pour toutes les voies d'administration:
 - suspension injectable : voie IV, voie locale (articulation par ex)
 - incorporation dans une matrice: gel, liposome, nanoparticule:
 - voie externe, voie locale, voie orale
 - suspension ou liposome: aérosol
 - association avec des DM: VAC thérapie pex
 - ...
- quantité à administrer, nombre d'administrations, rythme d'administration
- devenir des phages après administration par voie générale: clairance, diffusion tissulaire, élimination
- interaction avec les antibiotiques

CADRE D'UTILISATION ACTUEL EN FRANCE

9

Aucune AMM (ni UE, ni USA, etc sauf Georgie, Pologne)

Aucune ATU

Quelques phages disponibles via

Pherecydes Pharma: laboratoire de recherche avec production validée par l'ANSM pour l'essai Phagoburn, procédés déposés à l'EMA

Hôpital militaire reine Astrid (Bruxelles): laboratoire de recherche et de production couplé à un établissement pharmaceutique pour obtenir la qualification d'API (Monographie belge)

Usage compassionnel possible, en l'absence d'alternative, sous forme de préparation magistrale réalisée dans un établissement de santé;

En pratique, au préalable:

- Responsabilité médicale et pharmaceutique du traitement: obtenir l'accord de toutes les parties
- étude de faisabilité par la pharmacien (Bonnes Pratiques de Préparation)
- information et accord du directeur de l'établissement de santé (responsabilité civile)
- information / avis du Comité d'éthique local

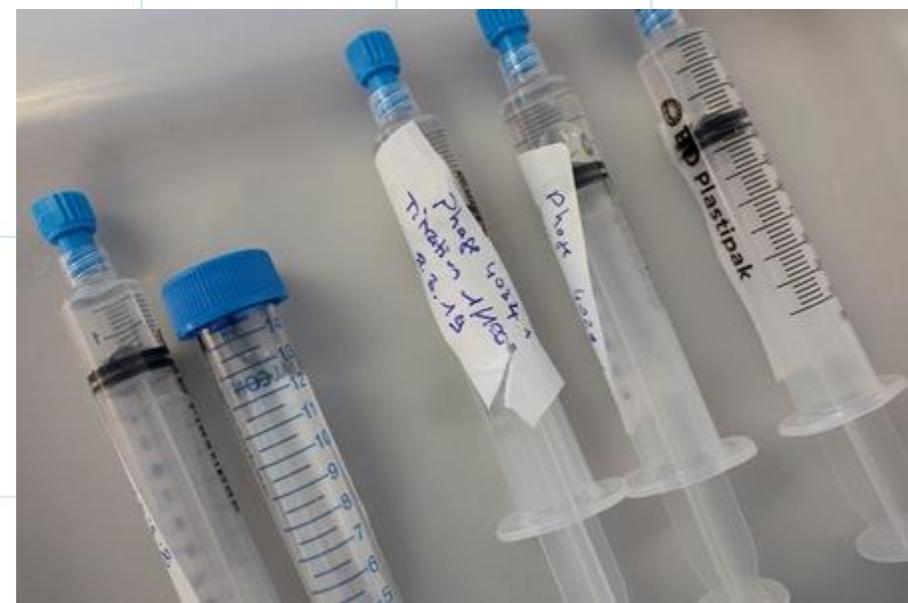
CADRE D'UTILISATION ACTUEL EN FRANCE

10

Mise en œuvre d'une phagothérapie:

- décision collégiale (RCP)
- établissement d'un programme thérapeutique adressé à l'ANSM pour « accompagnement »
- envoi de la souche bactérienne d'intérêt au laboratoire produisant les phages pour tester la sensibilité de la souche vis-à-vis des bactériophages de sa bibliothèque
- Si phages actifs, envoi au pharmacien de l'ES
- Analyse pharmaceutique du certificat d'analyse
- Préparation magistrale
- Administration unique ou répétée
- Surveillance
- suivi clinique
- Pharmacovigilance

CONSTITUER UNE EQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE



LA PREPARATION MAGISTRALE EN PRATIQUE

- Les phages sont classés en catégorie 1 : non pathogènes pour l'H
- La plupart des indications impose une stérilité microbiologique
- Le conditionnement ne garantit pas toujours la stérilité
- Cadre réglementaire : Bonnes pratiques de Préparation



LA PREPARATION MAGISTRALE EN PRATIQUE

12

- Donc:
 - PSM dans une pièce classée B ou isolateur
 - Empêcher contaminations croisées : pas d'autre préparation en même temps, pas de cytotoxiques: salle et PSM dédiés, procédure décontamination
 - Filtration stérilisante si nécessaire (risque d'adsorption des phages sur filtre)
 - Contrôles finaux: titre, stérilité, pyrogénicité (endotoxines)
 - Dossier de fabrication

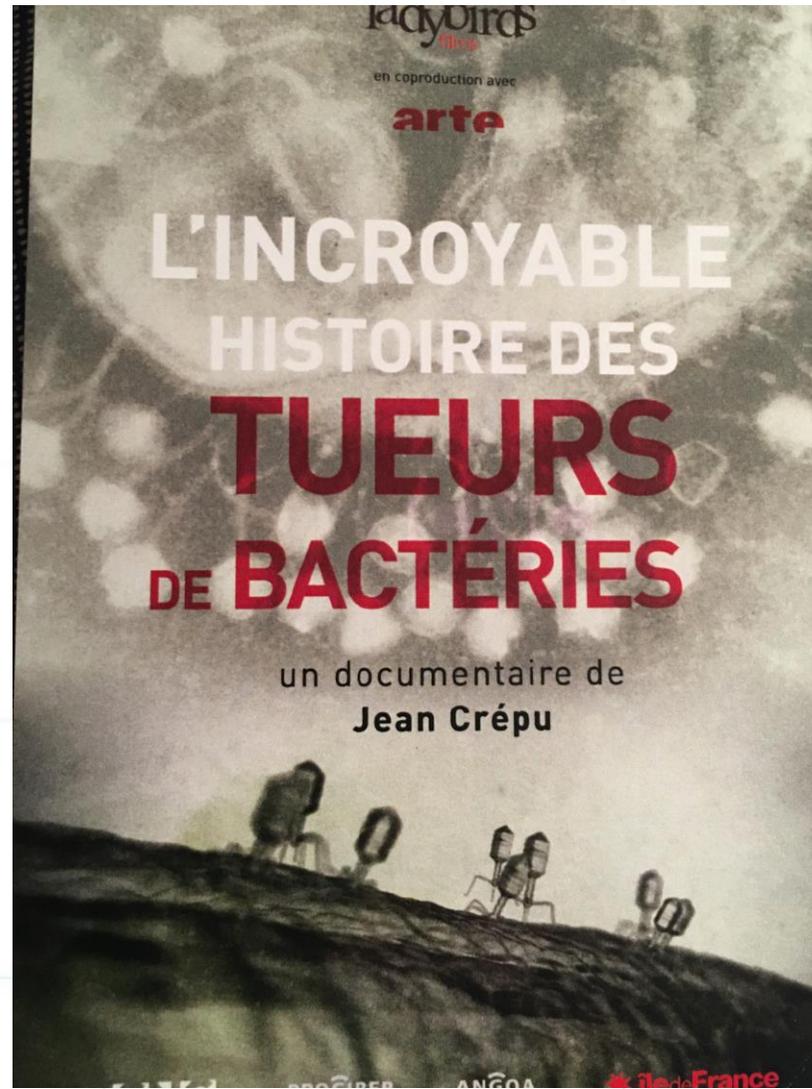


CONCLUSION

Comment améliorer l'accès à la phagothérapie ?

- En attendant décisions européennes: **Définition réglementaire nationale:** création d'une nouvelle catégorie « médicaments issus de bactériophages » et aménagement de la catégorie **MTI-PP** (si procédé industriel), créer une **Monographie** dans la Pharmacopée française (si procédé non industriel) et créer un nouveau groupe « **Préparation de thérapie par bactériophages** » (préparation hospitalière)
- Donner un cadre à la production/évaluation (ICH)
- Encourager/aider la recherche académique

MERCI



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON