



Transplantation de microbiote fécal (TMF) : de la fabrication aux défis réglementaires

Gerber Susanna¹, Laurent Carrez¹, Stobbaerts Constanca¹, Cavassini Mathias^{2, 3}, Ballif Aurélie², Galperine Tatiana², Farshid Sadeghipour^{1, 4, 5}

¹Service de pharmacie et ²Service des maladies infectieuses, centre de transplantation de microbiote fécal, CHUV, 1011 Lausanne ; ³Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne ; ⁴Centre de Recherche et d'Innovation en Sciences Pharmaceutiques cliniques, CHUV et Université de Lausanne ; ⁵Institut des Sciences Pharmaceutiques de Suisse Occidentale, Université de Genève, Université de Lausanne

Contexte

- La TMF est une thérapie efficace pour les infections à *Clostridioides difficile*
- Produit en cours de développement dont le mécanisme de fonctionnement est inconnu
- CHUV, seul centre spécialisé Suisse en TMF depuis 2019 ; Collaboration multidisciplinaire infectiologie / pharmacie

Objectifs

Obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un produit en développement et non standardisé, mais dont le procédé de fabrication est standardisé, dans un délai de 12 mois suite à la révision de la loi sur les produits thérapeutiques (LPT) en 2020 → une course contre la montre 🕒

Conclusion :

Soumission de l'AMM en juin 2021 (5 modules, > 320 pages) et re-soumission en février 2022 selon la nouvelle checklist TMF
Nombreux défis / contraintes futurs encore à résoudre :

Pour la fabrication

- Obtenir les données manquantes (stabilité, désagrégation)
- Anticiper les changements futurs suite aux développements / amélioration de nos formulations, l'évolution des spécifications et le changement de matériel

Pour le suivi donneurs et receveurs

- Mise en place du registre, de la biobanque et du système de pharmacovigilance

L'AMM dite simplifiée TMF est plutôt une AMM complexifiée !

Etat «start-up» du centre TMF CHUV :

- Retard CoVid: Mise en place de la fabrication de gélules seulement en début 2021 en parallèle avec le début rédactionnelle de l'AMM
- Lien entre donneur et receveur assuré par dossier électronique du patient
- Gestion des échantillons (selles, sang et produits finis) → traçabilité assurée par les logiciels de fabrication

Problèmes liés à la matière première :

- Matière vivante dont on **souçonne seulement le(s) principe(s) actif(s)**
- **Non standardisable** – consistance dépend de : alimentation (végétarien, riche en fibres, graines...), mastication, digestion, hydratation, hygiène de vie

Spécifications :

- **Spécifications par exclusion** des risques de transmission de pathologie
- **Évolutives** (nouveau pathogène)

Problèmes liés à des données issues d'une revue de littérature et non d'études propres :

- **Études cliniques visées sur l'efficacité et non sur la production**
 - Produits similaires mais pas identiques
 - Modes de production non détaillées et variables (type et quantité de diluant, quantité de matière première, mode opératoire,...)
- **Manque de données publiées sur**
 - la stabilité
 - le lieu de désagrégation de la gélule
 - le suivi patient et la traçabilité
 - la pharmacovigilance
- **Difficulté d'extrapoler ces données sur nos produits et nos procédures de fabrication**

Fabrication :

- **Impossible de standardiser le filtrat** (quantité de filtrat, densité, consistance...)
- **Impossible de définir la dose** de(s) principe(s) actif(s) par capsule et la dose totale réelle absorbée

