BioPharmAnalyses

N° 136
(14 juin 2016)

Institut Méary : l'AP-HP se dote d'un institut pour la recherche translationnelle en hémato-oncologie et en biothérapies

◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶

TxCell : nouveaux essais en préparation et production réorganisée

◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶

Celyad s'allie à l'Institut Curie pour explorer une nouvelle forme d'immunothérapie anticancéreuse

◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶

Le suisse Lonza produira les lots commerciaux de BlueBirdBio

◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶

Thérapies cellulaires et géniques : état des lieux de la production au Royaume-Uni

Institut Méary : l'AP-HP se dote d'un institut pour la recherche translationnelle en hémato-oncologie et en biothérapies

A l'automne prochain, vont débuter sur le site de l'hôpital Saint Louis à Paris les travaux de construction du futur Institut Méary. Dédié à la recherche translationnelle en hémato-oncologie et en biothérapies, ce projet est l'aboutissement de dix ans de travaux initiés par le professeur François Sigaux puis poursuivis par les professeurs Hervé Dombret, directeur de l'Institut Universitaire d'Hématologie (IUH) et chef du service des Maladies du Sang de l'Hôpital Saint-Louis (AP-HP), et Jérôme Larghero, chef du département de Biothérapies Cellulaires et Tissulaires de Hôpital Saint-Louis (AP-HP). « *Le projet a mûri en parallèle à la structuration du site pour la recherche dans tous ses aspects, translationnel, clinique et fondamental, en onco-hématologie et en biothérapies*, explique le professeur Dombret. *L'Institut Méary a été pensé pour être un pont entre les activités hospitalières, c'est-à-dire la prise en charge des patients, et les activités de recherche, le troisième trépied du tabouret étant les partenaires privés désireux de développer de nouvelles approches, de nouvelles technologies de traitement dans ces champs d'application.* »

Avec la création de l'Institut Méary, l'objectif est de favoriser le développement de nouveaux outils innovants pour une meilleure prise en charge et un meilleur traitement des patients. L'initiative a reçu le soutien de ses tutelles académiques et institutionnelles (AP-HP, Ville de Paris, Groupement Hospitalier de Territoire Saint-Louis – Lariboisière – Fernand Widal, Université Paris-Diderot, Conseil Régional d'Ile-de-France, Inserm, CEA, CNRS), l'Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (AP-HP) et la Ville de Paris s'étant engagées chacune à hauteur de six millions d'euros pour la construction et l'équipement de l'institut. Dans la pratique, la nouvelle structure se focalisera sur l'accueil de partenariats public-privé, la formation et le développement de nouveaux métiers et sur la production de médicaments de thérapie innovante via une plateforme dédiée.

Production de MTI et partenariats public-privé

L'Institut Méary, qui devrait abriter de 150 à 200 personnes, s'organisera autour de trois niveaux, chacun d'entre d'eux étant dévolu à une mission spécifique. Un premier niveau sera exclusivement réservé aux partenariats public-privé et permettra l'hébergement de start-up et de petites équipes de deux à quatre chercheurs menant des travaux de recherche et développement avec des partenaires industriels.

Sont concernés des projets visant le développement de nouveaux diagnostics, traitements (thérapies ciblées, ingénierie cellulaire et tissulaire…) ou de technologies applicables dans le champ de l'onco-hématologie et des biothérapies. « *Nos thématiques de recherche ne se réduisent pas à l'onco-hématologie*, ajoute le professeur Hervé Dombret. *Elles incluent l'hématologie, l'oncologie, la transplantation, l'immunologie de la transplantation, les immunothérapies mais aussi la virologie et la dermatologie qui s'inscrivent dans les grandes traditions de l'hôpital Saint-Louis.* »

Un étage entier de l'Institut Méary sera consacré à une plateforme de production de médicaments de thérapie innovante. Celle-ci a vocation à être ouverte à une large variété de publics qu'ils appartiennent à l'AP-HP, au mon-

de de la recherche académique ou à l'industrie. « *Historiquement l'hôpital Saint-Louis possède une forte activité de thérapie cellulaire au travers de son unité de thérapie cellulaire en lien avec les activités de greffe développées depuis les années 1970 et sa banque de sang de cordon ombilical. Au regard de l'expérience acquise sur le site et des évolutions réglementaires, s'est donc posée la question d'une deuxième structure capable de répondre aux nouvelles exigences de la directive Médicaments de thérapie innovantes (MTI) et de permettre à l'AP-HP de se doter d'une structure adaptée à la fois aux demandes des cliniciens, des industriels et des chercheurs et conforme aux contraintes pharmaceutiques supérieures aux contraintes lourdes auxquelles nos pratiques sont déjà soumises* », souligne le professeur Jérôme Larghero.

C'est ainsi que les réflexions menées à l'AP-HP ont conduit à opter pour la mise en place d'une plateforme BPF en interface avec l'AGEPS (Agence Générale des Équipements et Produits de Santé), structure de l'AP-HP dont les missions de fabrication, contrôle et mise sur le marché de médicaments et de préparations hospitalières lui imposent de posséder le statut d'établissement pharmaceutique.

Ce choix, en permettant la mise en place en France de protocoles conformes à la directive MTI, devrait contribuer à lutter contre l'externalisation des protocoles industriels vers des centres étrangers. « *Notre plateforme est ouverte au développement d'études cliniques précoces (phase 1 et phase 2) académiques et industrielles en thérapies cellulaires et ingénierie cellulaire et tissulaire. Elle a aussi vocation à être partenaire de grands essais industriels avec, par exemple, des cellules CAR-T* », précise le professeur Jérôme Larghero.

Le panel des possibilités est large et peut prévoir la mise au point d'un protocole en réponse aux besoins d'un clinicien ou d'un industriel ou la mise en œuvre d'un protocole pour un industriel.

« Omics » et multidisciplinarité

L'Institut Méary se positionne aussi au cœur de la révolution génomique et du développement des « omics » (génomique, protéomique, transcriptomique, métabolomique…). Un troisième niveau abritera une plateforme de ressources biologiques ainsi que l'instrumentation requise pour le séquençage à grande échelle du génome et l'ensemble des techniques dédiées à l'analyse des « omics ».

Ces installations seront complétées par un audi-torium et des salles de formation afin de répondre à la mission de formation multidisciplinaire de l'Institut Méary. « *La physique, la chimie, l'informatique et les sciences de l'ingénieur interviennent de plus en plus dans la recherche et dans la médecine,* rappelle le professeur Dombret. *Ces disciplines ne figurent pas dans notre patrimoine historique.Nous avons donc l'ambition d'attirer des ingéni eurs sur le site et de participer à la formation de ceux qui veulent s'orienter vers les sciences de la vie* ».

La multidisciplinarité sera en effet au cœur des activités de l'Institut Méary où seront introduites les nouvelles technologies en émergence (impression 3D, stéréolithographie, bioprinting, fabrication d'organoïdes…). « *Toutes ces technologies ont leur place naturelle à la fois sur le versant production sur la plateforme MTI pour la fabrication, par exemple, de greffons à partir d'imprimantes 3D et sur le versant partenariat avec des industriels, tout en intégrant, la formation à ces nouveaux métiers devenus indispensables pour mener à bien des projets dans les biomatériaux, les organoïdes ou les nouveaux types de cellules souches. C'est ce que nous cherchons à agréger autour de l'Institut Méary* », ajoute Jérôme Larghero.

Plusieurs projets sont d'ores et déjà associés à l'Institut Méary, dont les bâtiments doivent être livrés en octobre 2017. Une première start-up, Aenitis Technologies, a vocation à être hébergée au sein de l'institut. Installée depuis septembre dernier sur le site de Saint-Louis, la société développe des technologies innovantes de séparation et/ou manipulation sans contact des cellules et objets biologiques en suspension. Un partenariat est également à l'ordre du jour avec une entreprise en cours de création à partir de travaux réalisés par une équipe de l'hôpital Saint-Louis sur une protéine anti-apoptique.

Enfin, un projet de RHU (Recherche hospitalo-universitaire) porté par le DHU Hepatinov a été déposé dans le cadre du deuxième Programme des Investissements d'Avenir (PIA2) sur le thème des innovations technologiques pour la bioconstruction, avec des applications ciblées sur les thérapies cellulaires et la médecine réparatrice.

◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶

TxCell : nouveaux essais en préparation et production réorganisée

Depuis l'annonce de sa réorganisation stratégique en octobre dernier, TxCell a enregistré des progrès significatifs de sa R&D et de sa production (*BioPharmAnalyses* n°118). Au cours des trois derniers mois, la société spécialiste de l'immunothérapie cellulaire a conclu deux accords de R&D pour préparer l'entrée en clinique de deux nouveaux produits issus de sa plateforme ENTrIA basée sur l'utilisation de lymphocytes T régulateurs modifiés (cellules CAR-Treg porteuses d'un récepteur chimérique).

CAR-Tregs contre la pemphigoïde bulleuse…

La dernière opération en date porte sur le développement d'un traitement de la pemphigoïde bulleuse, en collaboration avec l'Institut de dermatologie expérimentale de Lübeck, en Allemagne.

Cette maladie autoimmune rare atteint principalement des sujets de plus de 60 ans et se caractérise par la présence de cloques inflammatoires qui résultent de la fixation d'auto-anticorps au niveau des zones tissulaires séparant le derme et l'épiderme. Alors que son pronostic est réservé, avec une mortalité de 30% à un an, le traitement actuel repose sur des dermocorticoïdes à forte dose, ou en cas de résistance aux corticoïdes, sur un traitement immunosuppresseur. Seul un nombre limité de solutions thérapeutiques, essentiellement à base d'anticorps, sont actuellement en cours de développement. On dénombre notamment trois études cliniques en cours. Celles-ci impliquent respectivement un anti-corps anti-IL5, le mepolizumab, en phase 2 à l'hôpital de Berne, un anticorps anti-éotaxine 1 (bertilimumab) de l'israélien Immune Pharmaceuticals également en phase 2, ainsi qu'un anticorps anti C1s (protéine de la cascade du complément), le TNT009 de l'américain True North Pharmaceuticals en phase 1.

Dans le cadre de ce partenariat, TxCell et l'Institut de dermatologie expérimentale de Lübeck vont travailler à la mise au point d'un produit de thérapie cellulaire CAR-Treg et à la réalisation des tests précliniques de pharmaco-

logie pour le lancement d'une première étude clinique. Une cible antigénique a d'ores et déjà été identifée par TxCell et le récepteur chimérique sera conçu pour une activation spécifique au niveau des lésions inflammatoires de la peau.

… et le lupus rénal

Le deuxième accord a été signé avec l'hôpital San Raffaele de Milan pour le développement de thérapies CAR-Treg dans le lupus rénal. Un premier candidat dont le récepteur contient un domaine de liaison à un antigène provenant d'un autoanticorps issu de patients atteints de lupus rénal a été développé. Txcell et les équipes de l'hôpital San Raffaele vont collaborer pour son développement préclinique. Des travaux sont aussi prévus avec les équipes d'Attilio Bondanza et de Fabio Ciceriva à l'hôpital San Raffaele pour la conception d'autres récepteurs chimériques destinés à la mise au point de nouveaux produits CAR-Treg dans d'autres maladies autoimmunes.

Par ailleurs, TxCell a reçu le feu vert des autorités européennes pour la reprise de son étude de phase 2b (étude CATS29) avec son produit d'immunothérapie cellulaire Ovasave® candidat au traitement de la maladie de Crohn. Cette autorisation inclut à la fois un protocole modifié et l'arrivée d'un nouveau fabricant, la CMO MasTherCell, avec laquelle TxCell a conclu un accord de production en juillet dernier. L'étude devrait finaliser le recrutement des patients au 3ème trimestre 2017, les premiers résultats étant attendus pour fin 2017, début 2018.

MasTherCell et PCT
pour la production des lots cliniques

Parallèment, TxCell, qui, dorénavant, sous-traite l'ensemble de ses activités de production, a maintenant sélectionné une CMO pour la production de ses lots cliniques aux Etats-Unis. PCT, filiale de Caladrius Biosciences, va prendre en charge une évaluation des procédés de production de TxCell avant d'engager le transfert de ses technologies dans ses unités de production. Enfin, conformément aux projets présentés lors de l'annonce de sa réorganisation stratégique, la société vient d'ouvrir son laboratoire dédié au développement de procédés de production industrielle. Celui-ci va se consacrer à l'amélioration du procédé de production existant pour la plateforme ASTrIA (*Antigen Specific Treg for Inflammation and Autoimmunity*) dédiée à la fabrication des produits de thérapie cellulaire à base de celllules T régulatrices de type 1 spécifiques d'antigènes autologues dont Ovasave®, et au développement d'un procédé de production pour la nouvelle plateforme ENTrIA pour les CAR-T reg. L'objectif est d'augmenter l'automatisation des procédés de et de réduire les temps de production.

Le site accueillera aussi une structure pour la formation des sous-traitants aux procédés de production développés par TxCell, afin de faciliter et d'accélerer le transfert de production à des tiers. Ces nouvelles installations sont situées à Sophia Antipolis, dans les locaux de Genbiotech, filiale des laboratoires Genevrier.

Celyad s'allie à l'Institut Curie pour explorer une nouvelle forme d'immunothérapie anticancéreuse

Le belge Celyad a conclu un accord de partenariat avec l'Institut Curie pour explorer le potentiel de sa plateforme NKR-T. Alors que les immunothérapies anticancéreuses basées sur les cellules CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*) reposent sur l'utilisation de lymphocytes T modifiés pour reconnaître l'antigène tumoral ciblé et activer le système immunitaire, la plateforme développée par Celyad exploite les propriétés de cellules de l'immunité innée, les cellules *Natural Killer* (NK).

Baptisée NKR-2, cette thérapie est issue du rachat de l'américain Oncocyte en janvier 2015. Elle emploie un récepteur antigène chimérique exprimant un récepteur spécifique de ces cellules, le récepteur NKG2D. Ce dernier est capable de se lier à huit types de cibles différentes, exprimées par différents types de cancers (ovaires, poumons, seins, prostate, mélanome), permettant en théorie de couvrir près de 80 % des cancers connus. L'activation de ce récepteur va induire non seulement la destruction des cellules cancéreuses mais aussi la sécretion par les cellules NK de cytokines impliquées dans la réponse immunitaire adaptative (lymphocytes T).

Dans la pratique, le principe est le même que celui des CAR-T. Les lymphocytes T prélevés sont modifiés et multipliés *in vitro* puis réinjectés au patient. Un premier essai de phase 1 est en cours depuis le début de l'année au *Dana Farber Cancer Institute* chez des patients atteints de myélome multiple ou de leucémie myeloïde aiguë et les premières données sont attendues pour la mi-2016.

Celyad qui dispose de données précliniques dans cinq formes de cancers (tumeurs solides et cancers hématologiques) va notamment concentrer ses travaux avec l'Institut Curie sur le développement d'une plateforme allogénique. Le partenariat mis en place dans le cadre de Curie-Cancer, sera supervisé par le directeur de l'unité Immunité et Cancer de l'Institut Curie, Sébastien Amigorena.

◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶

Le suisse Lonza produira les lots commerciaux de BlueBirdBio

Un an après l'annonce du doublement de ses capacités pour la production de thérapies géniques virales, via l'expansion de son site de Houston, au Texas, le suisse Lonza vient d'annoncer un accord avec l'américain Bluebirdbio. Celui-ci porte sur la production des futurs lots commerciaux de deux des produits de thérapie génique les plus avancés de

Bluebirdbio, Lenti-D™ et LentiGlobin™. Le premier est actuellement en phase 2/3 pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale tandis que le second est candidat au traitement de la Bêta-thalassémie (phase 2/3) et de la drépanocytose (phase 1/2).

Dans le cadre de cet accord, Lonza assurera la conception et la validation du procédé de fabrication de Lenti-D™ et LentiGlobin™ qui seront produits dans ses nouvelles installations texanes Ces dernières doivent être opérationnelles pour la mi-2017.

◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶

Thérapies cellulaires et géniques : 22 unités de production GMP au Royaume-Uni

La plateforme britannique *Cell and GeneTherapy Catapult* (CGTC) vient de publier son troisième bilan annuel des capacités présentes au Royaume-Uni pour la production de thérapies cellulaires et de thérapies géniques. Y sont recensées 22 unités de production contre 18 l'année précédentes. Celles-ci sont dotées de 4300 m^2 de salles blanches (2400 pour la thérapie génique et 1900 pour la thérapie cellulaire) avec 391 employés.

Sur l'ensemble de ces installations, on dénombre 16 unités pour la thérapie cellulaire, dont quatre interviennent aussi pour la production de thérapies géniques, et six unités dédiées uniquement à la thérapie génique. Dans le domaine de la thérapie cellulaire, les installations disponibles sont en majorité d'origine académique et ont été mises en place pour accompagner le passage de projets de recherche publique en phase clinique.

En matière de thérapie génique, les unités présentes appartiennent en majorité au secteur privé (4 sur 6). C'est dans ce domaine que les développements ont été les plus importants. Sur les quatre nouvelles installations répertoriées en 2016, trois concernent des activités de production pour la thérapie génique. Il s'agit d'un site supplémentaire pour Oxford BioMedica, à Yarnton (Oxford), d'une unité de la CMO Bioreliance et de l'unité de thérapie génique Wolfson dans le cadre de *l'University College London*.

L'année prochaine, ces capacités de production devraient encore être renforcées avec le propre centre de production de CGTC. Dédié à la fabrication de lots de phase 3 et de lots commerciaux, celui-ci est en cours de construction pour un investissement de 55 millions de £ et devrait être opérationnel mi-2017.

Bulletin d'abonnemement

♦ **Je m'abonne à la newsletter de *BioPharmAnalyses*** □

au tarif de 500 € HT (600 € TTC) pour 1 abonnement/an (40 numéros)

**Abonnements groupés possibles : nous contacter à alb@biopharmanalyses.fr*

Vos références et adresses de facturation

Nom : …… Prénom : …….....

Société : …….....……. Fonction : …….....

Adresse : …….....…….....…….....

Tél : …….....Email : …….....…….....

♦ **Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire ET à l'intégralité du site *BioPharmAnalyses*** □

au tarif de **1 000 € HT** (1200 € TTC) pour 1 abonnement/an

**Abonnements groupés possibles : nous contacter à alb@biopharmanalyses.fr*

Vos coordonnées pour recevoir vos codes de connexion (à remplir en lettres capitales)

Nom : …… Prénom : …….....

Société : …….....……. Fonction : …….....

Adresse : …….....…….....…….....

Tél : …….....…… Email : …….....

♦ **J'accepte les conditions générales d'utilisation de BioPharmAnalyses** □

Conditions générales d'utilisation (CGU) : La structure générale du site *BioPharmAnalyses*, ainsi que les textes, graphiques, images, sons et vidéos la composant, sont la propriété de l'éditeur ou de ses partenaires. Toute représentation et/ou reproduction et/ou exploitation partielle ou totale des contenus et services proposés par le site *BioPharmAnalyses* , par quelque procédé que ce soit, sans l'autorisation préalable et par écrit d'Anne-Lise Berthier et/ou de ses partenaires, est strictement interdite et serait susceptible de constituer une contrefaçon au sens des articles L 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle. La marque *BioPharmAnalyses* est une marque déposée par Anne-Lise Berthier. Toute représentation et/ou reproduction et/ou exploitation partielle ou totale de ces marques, de quelque nature que ce soit, est totalement prohibée.

Règlement :

Ci-joint mon chèque à l'ordre de BioPharmAnalyses accompagné du bulletin d'abonnement.

Bon pour accord **Fait le : ……/……..…/…….....**

(signature et cachet)

A retourner accompagné de votre règlement à :

Sarl BioPharmAnalyses

11, rue de Paris

92100 Boulogne-Billancourt

Email : anneliseberthier@yahoo.fr

Tél : 06 86 68 32 20

Les informations personnelles vous concernant sont destinées à la Sarl BioPharmAnalyses, éditeur de BioPharmAnalyses. Elles sont nécessaires au traitement de votre demande et à la gestion de votre abonnement. Conformément à la loi Informatique et Libertés vous disposez d'un droit d'accès et de rectification relativement aux informations vous concernant que vous pouvez exercer à tout moment en écrivant à l'adresse suivante : Sarl **BioPharmAnalyses**, 11, rue de Paris, 92100 Boulogne-Billancourt