

L'industrialisation des thérapies géniques : l'exemple d'Yposkesi

Par Alain LAMPROYE
Directeur général d'Yposkesi

La thérapie génique est l'un des secteurs à la croissance la plus rapide dans le domaine des sciences de la vie, avec des perspectives de forte évolution dans les prochaines années. Les perspectives laissent entrevoir que 20 des nouveaux médicaments atteignant la mise sur le marché à l'horizon de 2025 seront des médicaments de thérapie génique. L'industrialisation de la production de ces médicaments de thérapie innovante constitue un des enjeux majeurs de la médecine. Le marché des CDMOs spécialisées dans ce domaine s'est considérablement complexifié ces dernières années, au travers d'investissements massifs dans de nouvelles capacités de production ou d'acquisition d'unités existantes. Les *leaders* du marché sont localisés essentiellement aux États-Unis, mais il est important pour l'Europe, dont la France, de développer des capacités suffisantes pour assurer les productions futures de ces nouveaux biomédicaments. L'exemple d'Yposkesi, premier acteur français, est présenté dans cet article.

Introduction

La thérapie génique est devenue récemment l'un des secteurs à la croissance la plus rapide dans le domaine des sciences de la vie, avec des perspectives de forte évolution dans les prochaines années. Son potentiel à soigner des maladies par le transfert de gènes dans des cellules cibles est spectaculaire. En effet, la thérapie génique permet d'apporter au sein des cellules déficientes une copie normale d'un gène muté au cours d'une maladie héréditaire, d'inhiber ou de modifier l'expression d'un gène pathologique, voire de corriger directement la mutation d'un gène ou de conférer une propriété thérapeutique à une cellule par l'introduction d'un gène naturel ou artificiel.

Conçue initialement au début des années 1970 comme un moyen de corriger une maladie héréditaire, l'idée de l'appliquer au traitement de cancers, voire de maladies dégénératives, a rapidement émergé. Actuellement, il y a environ 2 075 candidats médicaments de thérapie génique en cours de développement, et les perspectives laissent entrevoir que 20 des nouveaux médicaments atteignant la mise sur le marché à l'horizon de 2025 seront des médicaments de thérapie génique.

Cependant, les médicaments de thérapie génique sont de nature complexe, et les difficultés rencontrées pour leur fabrication ainsi que leurs coûts élevés de production sont autant de défis rencontrés. Ils sont aujourd'hui les médicaments plus chers au monde, leur prix atteignant jusqu'à 3 M€ la dose, posant un réel défi quant à l'accès des malades à ces nouveaux traitements ainsi qu'à leur remboursement par les systèmes de sécurité sociale. Les coûts de production contribuent fortement à ces prix très élevés, et au-delà de l'avantage thérapeutique que ces médicaments apportent.

L'industrialisation de la production de ces médicaments de thérapie innovante pour la réduction de leurs coûts constitue donc un des enjeux majeurs de la médecine.

L'industrialisation de la thérapie génique

L'histoire de la thérapie génique a débuté il y a une quarantaine d'années. Le début des années 2000 a vu le développement des premiers traitements pour combattre certaines maladies ultra-rares, notamment les cas de déficits immunitaires combinés sévères (maladie des « bébés bulles »). Au vu de la rareté de cette pathologie (moins de 10 enfants à traiter par an en Europe), l'industrialisation des procédés de fabrication n'était pas un sujet à l'époque. Aujourd'hui, avec les développements en cours de traitements pour des maladies génétiques bien plus fréquentes comme la drépanocytose (traitement qui concerne potentiellement des dizaines de milliers de patients), ou pour des maladies qui nécessitent l'injection de quantités importantes de produit (comme les myopathies), l'industrialisation de procédés de fabrication est devenue un enjeu majeur. C'est également le cas pour les maladies fréquentes pour lesquelles des traitements sont en cours d'expérimentation (cancer, maladies neurodégénératives...).

Les médicaments de thérapie génique sont constitués de particules virales transportant le gène thérapeutique. Ces particules peuvent avoir des natures différentes suivant l'indication thérapeutique considérée, les cellules à cibler... Les vecteurs les plus utilisés sont les vecteurs lentiviraux (LV) et adénoviraux associés (AAV), mais d'autres types tels les adénovecteurs, les vecteurs herpès ou

oncolytiques peuvent également être utilisés. Il s'agit de produits de nature complexe comprenant à la fois des protéines de capsid et le matériel génétique contenu dans chaque capsid. Aucune solution universelle de fabrication n'existe aujourd'hui pour ces produits. Les exigences de pureté, la quantité de vecteurs et d'autres besoins varient en fonction de l'indication thérapeutique, de la taille de la population de patients, de la voie d'administration et de la posologie requise.

De nombreux procédés de production de vecteurs viraux utilisés pour la thérapie génique ont été initialement développés en laboratoires par des centres de recherche universitaires. Ils nécessitent généralement de nombreuses manipulations manuelles, ce qui les rend peu pratiques pour la fabrication à plus grande échelle en conditions GMP⁽¹⁾. Ces processus académiques sont basés sur la culture de cellules adhérentes dans des flacons multicouches en plastique, dont la mise à échelle est difficile voire impraticable. À titre d'exemple, la Figure 1 compare les moyens à mettre en œuvre pour la production de doses pour traiter la rétinite pigmentaire et la maladie de Duchenne en cellules adhérentes.

Cependant, notamment en raison de contraintes de temps, les entreprises produisent leurs premiers candidats pour les essais cliniques de phase I en utilisant ces procédés « laboratoire ». En cas de réussite des essais cliniques et le passage aux étapes de développement ultérieurs, elles sont confrontées au défi de changer de procédé de production et de passer à un nouveau processus plus évolutif permettant la fabrication fiable et robuste de plus grandes quantités

de matériel. Ce changement de procédé nécessite de leur part l'obligation de démontrer la comparabilité des produits obtenus, ce qui est techniquement complexe et coûteux.

Les procédés de production utilisés aujourd'hui ont été notablement améliorés par rapport aux plates-formes de production académiques du passé. La transfection transitoire de cellules cultivées en suspension est l'approche la plus rapide et la plus utilisée actuellement. Deux grands types de technologie ont été développés depuis : la culture de cellules adhérentes en bioréacteurs sur lit fixe (Bioréacteurs iCellis – Cytiva) et celle cultivant les cellules en suspension en bioréacteurs, technique utilisée largement notamment pour la production d'anticorps monoclonaux. Cette dernière technique est celle qui a le plus de potentiel en termes d'évolutivité. La Figure 2 (page suivante) présente les avantages et objectifs des systèmes de production en suspension. À titre d'exemple de la complexité qu'engendre les systèmes alternatifs, la production du Zolgensma® (Novartis – traitement de l'amyotrophie spinale) utilise un système de production en bioréacteurs sur lit fixe, nécessitant le déploiement de plusieurs dizaines de bioréacteurs répartis sur plusieurs sites.

Cependant, les plates-formes actuelles de fabrication ne sont pas adaptées pour soutenir l'expansion de la thérapie génique au-delà des maladies monogéniques rares ou au traitement de maladies plus fréquentes. Pour permettre des chaînes de fabrication de vecteurs viraux véritablement robustes, reproductibles et à grande échelle, des technologies de rupture seront nécessaires pour augmenter considérablement les rendements de production.

⁽¹⁾ GMP : Good Manufacturing Practices (BPF= Bonnes Pratiques de Fabrication).

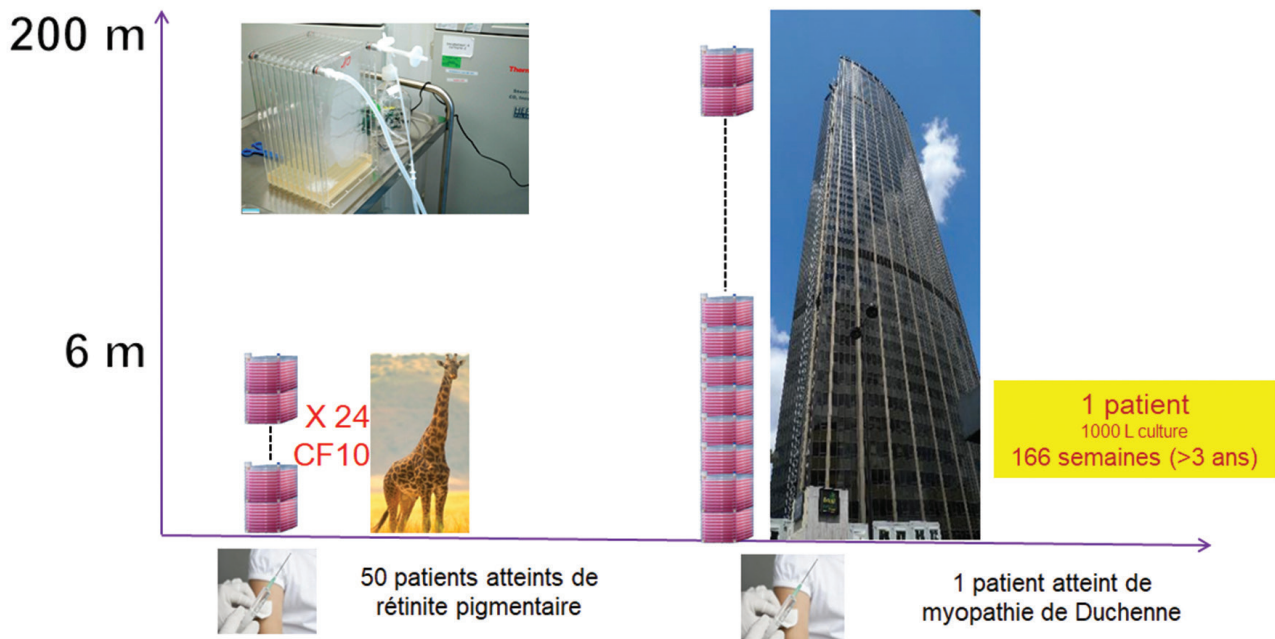


Figure 1: Procédés en cellules adhérentes. Comparaison des moyens à mettre en œuvre pour la production de 50 doses pour traiter le rétinite pigmentaire et d'une dose pour traiter la maladie de Duchenne.

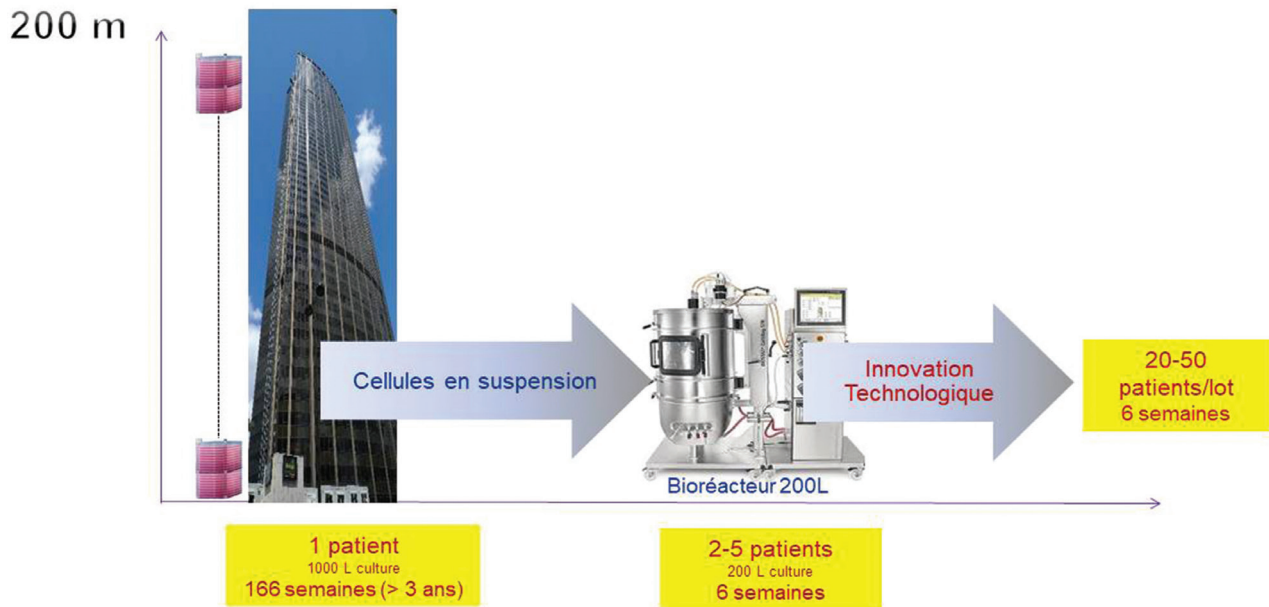


Figure 2: production de vecteurs viraux utilisant les techniques de production en suspension.

Le marché des CDMOs

La croissance et les perspectives du marché de la thérapie génique ont suscité beaucoup d'investissements de la part des CDMOs⁽²⁾, ainsi que des sociétés biotech et pharmaceutiques, soit au travers d'investissements massifs dans de nouvelles capacités de production, soit dans des acquisitions de capacités existantes. Au-delà des CDMOs, de nombreux hôpitaux et centres universitaires se sont également dotés de capacités de production, généralement dimensionnées pour alimenter des essais cliniques de phase I / II, et ce en Europe et aux États-Unis.

Le marché de la thérapie génique a réellement progressé en 2016/2017, avec à l'époque une capacité globale de production en deçà des besoins. Le nombre de

CDMOs actives en thérapie génique a depuis plus que doublé. En 2018, 27 CDMOs étaient recensées en Europe et aux États-Unis, elles sont au nombre de 59 en 2022 et le marché s'est aussi largement étendu en Asie et notamment en Chine (cf. Figure 3). 5 sociétés dominent aujourd'hui le marché, détenant à elles seules 40 % de la capacité globale et des sites de production localisés sur différents continents : Catalent, FujiFilm Diosynth, Lonza, Thermo Fisher Scientific et WuXi Advanced Therapies. Ces CDMOs existaient depuis de nombreuses années, et se sont souvent développées dans le domaine de la thérapie génique suite à des acquisitions (par exemple l'acquisition en 2019 de la société américaine Brammer Bio par Thermo Fisher). La capacité globale annuelle de l'ensemble des CDMOs en 2022 était estimée à 2 738 lots de vecteurs, dont la majeure partie est localisée aux États-Unis (60 % - 1 648 lots), le reste se répartissant entre l'Europe (26 % - 705 lots) et l'Asie.

⁽²⁾ Les entreprises de sous-traitance pharmaceutique aussi appelés CDMO (Contract Development Manufacturing Organisations) ont pour cœur de métier la fabrication et le conditionnement, à échelle industrielle, de médicaments.



Figure 3: Les CDMOs actives en production de vecteurs viraux (2022). Dans l'encadré, les CDMOs chinoises.

L'ensemble des CDMOs sont en général capables de produire plusieurs types de vecteurs viraux, un nombre réduit d'entre elles s'étant spécialisé dans un type précis de vecteurs (par exemple la production de vecteurs LV : Lentigen (États-Unis) et Oxford Biomedica (Royaume-Uni)). Certaines CDMOs (parmi les plus grandes) ont aussi décidé d'investir dans des capacités multiples, afin de couvrir la production de vecteurs viraux, de thérapie cellulaire (CAR-T), de plasmides, ainsi que de capacités analytiques. Cette stratégie d'offre de service large (*one stop shop*) répond à un besoin de simplification de la chaîne d'approvisionnement, ainsi que d'offrir aux clients des solutions d'approvisionnement alternatifs (*back up sourcing*), important à sécuriser lorsque le produit en question atteint les phases de commercialisation.

Au vu de la croissance du marché de la thérapie génique (CAGR > 25 %), il faudra s'attendre à de nouvelles consolidations de ce marché au travers de nouvelles fusions de sociétés dans un avenir proche / moyen terme. La Figure 4 montre les perspectives d'évolution de la demande en lots cliniques et commerciaux dans les prochaines années, ce qui va nécessiter de la part des CDMOs et des sociétés pharma de poursuivre l'agrandissement de leur capacité de production.

L'exemple d'Yposkesi

Yposkesi a été créée à l'initiative de l'AFM Téléthon et de BPI France en novembre 2016. L'objectif était de développer en France une CDMO spécialisée dans la thérapie génique et cellulaire. Yposkesi a ainsi pu bénéficier de plus de 30 ans d'expérience de Généthon en matière de développement de bioprocédés et de techniques de caractérisation de vecteurs viraux. En mars 2021, dans le cadre de sa stratégie de croissance dans le domaine des médicaments biologiques, SK pharmteco (filiale du conglomérat sud-coréen SK) est devenu l'actionnaire majoritaire de la société. Yposkesi est intégrée aujourd'hui dans une CDMO de dimension internationale, lui permettant d'accélérer son développement industriel. Le lancement de son deuxième bâtiment de produc-

tion large échelle en 2023 (bioréacteurs de 1 000 L et 2 suites de bioproduction) en est un des exemples (voir la Figure 5). Au travers d'une offre de service comprenant plusieurs plateformes de production et capacités industrielles, elle est à même aujourd'hui de répondre à des demandes émanant de grandes sociétés pharmaceutiques et de supporter des projets jusqu'à des phases de commercialisation de produits. Afin de poursuivre son développement industriel et assurer sa compétitivité dans un environnement de plus en plus complexe, ainsi qu'un *pipeline* de produits en développement de plus en plus étoffé avec des candidats arrivant en phase clinique avancée, Yposkesi/SK pharmteco a pris en compte plusieurs axes de développement stratégiques :

- L'investissement dans l'innovation technologique : capitaliser son partenariat avec Généthon et se différencier dans un environnement devenu très compétitif. Le développement de nouvelles technologies améliorant significativement les rendements des bioprocédés, la mise au point de lignées cellulaires à haut rendement ainsi que de nouveaux systèmes de production sont autant d'objectifs poursuivis.
- L'agilité opérationnelle : minimiser le temps requis pour la mise à disposition des clients du matériel clinique demandé. Pour ce faire, la société dispose de capacités importantes ainsi que de plateformes de production réduisant les temps de développement des bioprocédés.
- La flexibilité des capacités de production : disposer de zones de production optimisant l'utilisation de la capacité, permettant l'installation rapide d'équipements de production et flexibilisant les volumes de production, de façon à répondre au mieux en termes de temps et de budget aux requis des clients.
- La maîtrise de la *Supply Chain* : internaliser l'approvisionnement de matières premières clés (comme les plasmides) face aux pénuries de l'industrie, aux longs temps d'attente, ainsi qu'à la variabilité d'un lot à l'autre et à des COGS élevés⁽³⁾. La prise de participation de

⁽³⁾ Le COGS ou Cost of Goods Sold. Dans les sociétés de fabrication, il regroupe essentiellement les consommations de matières premières et les frais de main-d'œuvre liés à la production.

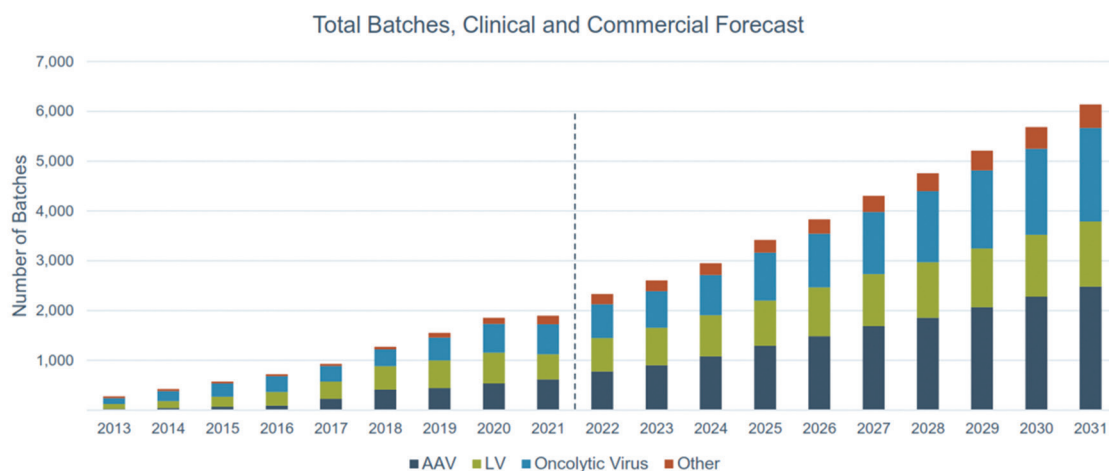


Figure 4: Evolution de la demande en lots cliniques et commerciaux de vecteurs viraux (2013 – 2030)



Figure 5: Nouveau bâtiment de bioproduction de vecteurs viraux d'Yposkesi.

SK pharmteco dans la CDMO américaine Center of Breakthrough Medicine disposant d'une offre de service étendue dont la production de plasmides répond à ce besoin.

- L'Excellence opérationnelle et la digitalisation.

La France comporte 3 CDMOs commerciales actives dans le domaine de la thérapie génique : Yposkesi/SK pharmteco (Évry - Génomôle), ABL (Lyon et Strasbourg) et Flash Therapeutics (Toulouse). Cette dernière est spécialisée dans la production de vecteurs lentiviraux et ABL (Groupe Mérieux) est spécialisée dans le développement et la production de virus oncolytiques, de thérapies géniques et de candidats vaccins basés sur des vecteurs viraux.

À l'heure actuelle, Yposkesi est la seule CDMO en France pourvue de larges capacités commerciales, avec un total de 7 000 L installés sur deux bâtiments de bioproduction, et une capacité annuelle supérieur à 80 lots de vecteurs. Elle est de ce fait dans le top 3 européen des CDMOs. La société dispose de plateformes propriétaires de production de vecteurs LV et AAV en suspension (ces 2 types de vecteurs représentant 75 % du marché), incluant des lignées cellulaires à haut rendements et agent de transfection spécifique. Grâce aux synergies développées au sein du groupe SK Pharmteco (dont le Center of Breakthrough Medicine aux États-Unis), Yposkesi est en mesure aujourd'hui de proposer à ses clients une offre de service large, tout en assurant la maîtrise la chaîne d'approvisionnement.

La société est bien positionnée pour répondre aux défis à venir. Dans le cadre du plan de relance France 2030, la Présidence de la République s'est donnée pour objectifs de produire 20 biomédicaments sur le territoire national à l'horizon de 2030. Cet objectif est majeur car la France doit assurer son indépendance quant à la production de ces médicaments « biologiques », dont une part importante sera constituée de médicaments de thérapie génique. Yposkesi / SK pharmteco sont prêts pour répondre à ce défi.

Références bibliographiques

- AMSELLEM-BOSQ S., HEBBEN M. & REVAH F. (2017), « Vers l'industrialisation de la bioproduction des produits de thérapie génique », *Biofutur*, vol. 383, pp. 37-39.
- BARRETT D. *et al.* (2023), "Gene, cell. + RNA therapy landscape report, Q2 2023 quarterly data report", American Society for Cell&Gene Therapy, pp. 1-53.
- CAPRA E., GENNARI A., LOCHE A. & TEMPS C. (2022), "Viral-vector therapies at scale: Today's challenges and future opportunities", McKinsey & Company.
- CLOVER C. & SZCZYPKA M. (2019), "Gene therapy: The road to industrialization", Pall Corporation.
- DANBY S. (2021), "Overcoming manufacturing challenges", Contract Pharma.
- FISHER A. (2017), « Naissance de la Thérapie Génique », *La Revue du Praticien*, vol. 67, pp. 1036-1042.
- LATHAM BIOPHARM GROUP (2022), Gene therapy manufacturing market.
- MULLAN B. (2022), "Advanced – But not advanced enough", *The Medicine Maker*, pp. 4044.