

La bioproduction en thérapies cellulaires : le cas des CAR-T cells par la plateforme MEARY

Par Jérôme LARGHERO

Professeur à la faculté de médecine de l'Université Paris Cité,
Directeur du Département de Biothérapies de l'Hôpital Saint-Louis

Stéphanie DECOOPMAN

Directrice générale adjointe de l'AP-HP

Philippe MENASCHE

Chirurgien cardiaque à l'hôpital européen Georges Pompidou et responsable d'une équipe Inserm

La France se situe au deuxième rang en Europe pour la production de médicaments biologiques, qui représente une part croissante du marché mondial du médicament. La préservation du *leadership* français dans ce domaine suppose de concilier enjeux éthiques, technologiques, financiers et réglementaires. La France dispose d'atouts dans ce secteur très concurrentiel, mais doit encore faire émerger une filière pour assurer la transition entre les travaux de R&D, les essais cliniques et la phase d'industrialisation, et étendre ses capacités de production. Le Centre MEARY, dédié à la fabrication des médicaments de thérapies cellulaires et géniques, sur le site de l'hôpital Saint-Louis de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris peut jouer un rôle décisif pour transformer l'excellence, le savoir-faire et les technologies de rupture de nos chercheurs et *start-up* en briques articulées vers l'innovation et l'industrialisation. Depuis sa création en 2020, le Centre MEARY a pour ambition de faciliter la transition vers la clinique en proposant un processus simplifié. Il a déjà développé de nombreux projets académiques et conclu plusieurs partenariats industriels. Par ce projet, l'AP-HP contribue à structurer et animer l'offre médicale et scientifique autour de la bio-production des médicaments de thérapie innovante, dans le cadre global de sa stratégie d'innovation.

La France dans le paysage de la bio-production

L'industrie de la santé vit une véritable révolution avec des médicaments dont les principes actifs sont produits à partir d'organismes vivants et issus de la recherche fondamentale en biotechnologie (vaccins, anticorps et autres protéines thérapeutiques). Ces « biomédicaments » incluent notamment les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) qui regroupent les thérapies géniques et cellulaires, l'ingénierie cellulaire et leur combinaison. Ces biothérapies ont permis le développement de la médecine dite personnalisée en apportant des solutions thérapeutiques qui ont fait leurs preuves dans de nombreuses indications (oncologie, immunologie, maladies rares...). Au cours des dernières décennies, la bio-production en France a connu une évolution significative et s'affirme désormais comme un secteur stratégique de l'économie qui représente, selon une étude réalisée par le cabinet EY en 2020, près de 8 % du PIB industriel et emploie plus de 100 000 personnes. En 2019, 36 sociétés développaient 84 produits de thérapie cellulaire et

génique répartis dans 71 programmes de recherche (R&D et pré-cliniques) et 29 études cliniques de médicaments candidats (Phases I à III). Le nombre d'acteurs s'élève cependant à plus de 110 si on ajoute à ces entités les différentes sociétés proposant des services de développement et de bio-production (CRO, CMO, CDMO⁽¹⁾). La France se situe ainsi au deuxième rang en Europe derrière le Royaume-Uni pour la production de médicaments biologiques, secteur en progression constante puisque ce marché qui représentait 24,3 % du marché mondial du médicament en 2019 (environ 240 milliards de dollars) devrait croître à un rythme annuel moyen de 8 % à 9 %, pour atteindre 320 milliards d'euros d'ici 2025. Cette performance financière est le double de celle du marché pharmaceutique et les projections indiquent qu'en 2024, la part des produits biologiques sur le marché global des produits pharmaceutiques devrait atteindre 32 % (EvaluatePharma World Preview, Outlook to 2024). L'objectif de la France est de conserver une position de *leader* sur ces marchés en combinant équité

⁽¹⁾ Contract Development and Manufacturing Organization ou façonnier en bioproduction.

d'accès des patients à ces thérapies innovantes, soutien technologique pour favoriser l'innovation, accompagnement financier des sociétés, soutenabilité du modèle économique compte tenu des coûts de production et simplification du cadre réglementaire, toutes conditions qui sont des prérequis pour notre indépendance sanitaire.

Le cas de la Région Île-de-France

Dans ces domaines des thérapies cellulaires et géniques, l'Île-de-France qui représente dans le secteur de la santé 50 % de l'écosystème national, peut capitaliser sur l'expérience pionnière d'organismes tels que Généthon/YPOKESI et, à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, les plateformes des hôpitaux Necker et Saint-Louis ; sur des centres d'expertise de classe mondiale en biologie et haute technologie ; et sur un écosystème entrepreneurial mondialement reconnu. Elle dispose également de ressources académiques, scientifiques et hospitalières exceptionnelles, et d'une situation géographique inégalée en Europe de l'Ouest, position renforcée par une forte interconnexion avec les régions et pays voisins.

Cependant, deux obstacles majeurs doivent être surmontés pour que ces actifs fonctionnent en synergie, et pour que l'opportunité industrielle des médicaments de quatrième génération soit saisie :

- 1. La création d'une filière pour assurer la transition entre les travaux de R&D, les essais cliniques et la phase d'industrialisation ;
- 2. L'extension des capacités de production en adéquation avec les dernières évolutions réglementaires et les spécificités des MTI « personnalisés » (cellules CAR-T par exemple).

Le passage de la preuve de concept à la production clinique est en effet ardu pour les MTI, et renforcé par :

- La rareté des centres d'expertise capables d'accueillir et d'accompagner cette transition, alors même que les biotechs représentent les principaux acteurs dans le domaine de la thérapie cellulaire et génique en France ;
- Le manque de capacités industrielles de bio-production, qui s'aggrave pratiquement au même rythme que la croissance rapide de ce secteur.

Il est essentiel que ces difficultés soient surmontées pour maintenir et améliorer la lisibilité et l'attractivité internationale des activités de biothérapie et de bio-fabrication franciliennes. Sur ce plan, la création labélisation récente du *biocluster* « GénoTher » (dans le cadre du plan Santé 2030) qui inclut les deux plateformes MTI de l'AP-HP (le Centre Méary à Saint-Louis et le laboratoire de l'hôpital Necker) représente un atout important.

Le Centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)

La coordination entre les différents acteurs et la définition des priorités en matière de bio-production pour aller vers l'industrialisation sont des goulots d'étranglement qui limitent le développement

industriel et économique. C'est dans ce contexte que l'AP-HP a soutenu la création du Centre MEARY, dédié à la fabrication des médicaments de thérapies cellulaires et géniques, sur le site de l'Hôpital Saint-Louis.

Le Centre, qui est parfaitement intégré à son environnement scientifique, industriel et clinique au cœur de Paris, s'est fixé trois grandes orientations stratégiques :

- 1. Être un lieu de rencontre, de collaboration et de partage entre les acteurs de la recherche, de l'industrie et de l'hôpital ;
- 2. Être un acteur de l'innovation visant à simplifier, miniaturiser, rendre plus économique et plus écologique la bio-production des thérapies cellulaires et géniques ;
- 3. Être un moteur des technologies de pointe en matière de bio-production pour en améliorer l'efficacité.

Ces objectifs n'ont donc pas seulement pour finalité de structurer un écosystème de recherche riche mais visent surtout à transformer l'excellence, le savoir-faire et les technologies de rupture de nos chercheurs et *start-up* en briques articulées vers l'innovation et l'industrialisation.

Le Centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique a obtenu son autorisation d'ouverture en janvier 2020, délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM). Il est ainsi autorisé à fabriquer, en se conformant aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), des MTI de thérapie cellulaire et génique et d'ingénierie tissulaire. La même année, le Centre MEARY a été labellisé « intégrateur industriel » par le Grand Défi Bio-Médicaments. Il a également été lauréat du PIA Sésame filière de la Région Île-de-France.

Bénéficiant de la mise en place de l'intégrateur industriel, le Centre MEARY a développé une structure permettant d'offrir à ses partenaires une gamme de services :

- Optimisation de la conception des MTI ;
- Automatisation et optimisation des processus de bio-production ;
- Conformité réglementaire ;
- Accompagnement à la mise à l'échelle de la production ;
- Aide au lancement d'essais cliniques ;
- Bio-production pour les premiers essais cliniques ;
- Formation des équipes projets.

Dès le départ, l'objectif a été de faciliter la transition vers la clinique en proposant un processus le plus simplifié possible. Cela se traduit par :

- Un guichet unique : le Centre MEARY propose l'ensemble des services et compétences clés ;
- Une base contractuelle et tarifaire pré-établie, à partir de laquelle une signature accélérée de l'AP-HP est mise en place.

Cette offre est ainsi conçue pour permettre un effet de levier maximal en se concentrant sur le domaine à forte croissance et à fort potentiel des MTI

personnalisés et en visant à créer un continuum entre recherche fondamentale, recherche appliquée, transfert de technologie, recherche clinique et R&D industrielle. Dans ce cadre, plusieurs projets (tous déjà financés) ont été mis en place depuis la labellisation du Centre :

- Concernant les projets académiques : 2 essais de phase précoce liés à la transplantation de cellules CAR-T en hématologie (Pr BOISSEL) ; 2 autres dans le domaine de la greffe de cellules T-reg (Pr MYARA) ; 3 essais utilisant des cellules stromales mésenchymateuses (pour le traitement des brûlures oculaires (Pr GABISON), la prise en charge des traumatismes crâniens (Pr DEGOS), le traitement des rejets chroniques en transplantation rénale (Pr DURRBACH)), 1 lié à l'injection de vésicules extracellulaires pour le traitement de la cardiomyopathie dilatée (Pr MENASCHE), et 1 basé sur la greffe de la fraction vasculaire stromale pour le traitement de la maladie de Crohn (Pr GRIMAUD). Par ailleurs, le Centre MEARY est partenaire du RHU EpCART, sélectionné pour un financement en 2021 (Cellules CAR-T dans les tumeurs solides).
- Concernant les partenariats industriels, le Centre MEARY est impliqué dans plusieurs projets avec différentes sociétés, pour des essais cliniques ou pour le développement de procédés de bio-production : SMARTIMMUNE (transplantation de progéniteurs T), TREEFROG THERAPEUTICS (industrialisation de production de cellules iPS), BIOMERIEUX (contrôle-qualité microbiologique des MTI), EVERZOM (fabrication de vésicules extracellulaires), ASTRAVEUS (optimisation des procédés de bio-production par microfluidique), MNEMO TX (cellules CAR-T), MILTENYI BIOTECH (cellules CAR-T).

Ainsi, en favorisant les synergies et les accords entre partenaires académiques, institutionnels et industriels de l'écosystème et notamment en accompagnant les *start-up* et les biotechs, leurs innovations de rupture, et la consolidation de celles existantes, le Centre MEARY apparaît comme un moteur d'innovation pour la filière qui permet d'accélérer le développement de nouvelles solutions thérapeutiques ou d'outils de bio-production, préalables à une validation à plus grande échelle.

Le Centre MEARY dans la stratégie de l'AP-HP

Le Centre MEARY est un élément clé de la stratégie d'innovation de l'AP-HP, qui porte le projet depuis son origine, notamment sur le plan budgétaire. Il faisait ainsi partie du nombre limité de projets identifiés par l'AP-HP pour jouer le rôle de plateforme au profit de l'ensemble de ses 39 hôpitaux et contribuer ainsi à structurer et animer l'offre médicale et scientifique autour de la bio-production des MTI. À cet égard, le rôle central déjà acquis par le Centre MEARY tant au sein de l'AP-HP que sur l'ensemble du paysage francilien témoigne du succès de la démarche, appelée à s'étoffer et à se développer dans les années à venir.

Plus que jamais, l'AP-HP est convaincue de la pertinence d'une démarche d'engagement fort des acteurs académiques pour accompagner l'émergence d'une filière nationale de production des MTI. Compte tenu du contexte international et des contraintes économiques et industrielles, nul doute qu'une telle filière ne pourra émerger que si elle s'appuie sur des collaborations originales entre acteurs académiques et privés. C'est tout l'intérêt à la fois des partenariats scientifiques noués autour de la plateforme, qui dépasse le seul cercle de l'AP-HP, et de la démarche d'accueil des *start-up* au sein même du Centre MEARY, dans une logique proche de celle qui prévaut dans les «laboratoires communs» entre académiques et industriels. La fécondité de cette démarche est déjà perceptible par la présence, au sein du centre, de *start-up* développant des approches et des produits originaux. Ce type de fertilisation croisée ne peut être envisagé en dehors de l'environnement particulier proposé par le Centre MEARY. Ce faisant, le Centre MEARY s'inscrit pleinement dans la stratégie d'innovation portée par l'AP-HP, qui donne désormais une place cardinale à la construction de relations partenariales étroites entre les acteurs cliniques et scientifiques d'une part, et les acteurs économiques d'autre part, dans une logique de « co-innovation ».

Des discussions ont d'ores et déjà commencé, au sein de l'AP-HP, pour envisager les étapes ultérieures du Centre MEARY afin d'accompagner sa croissance et de renforcer encore sa capacité d'interaction avec les acteurs économiques et de développement de solutions innovantes. Il s'agit d'un enjeu majeur tant en termes de qualité des soins, de maîtrise des circuits d'approvisionnement que de construction de nouveaux modèles économiques dans une triple logique de souveraineté, d'équité et d'efficacité.

Conclusion

La France, et en particulier la Région Île-de-France, dispose des forces et des talents pour faire partie des grandes nations de la recherche qui seront demain à la pointe de l'ingénierie des sciences du vivant et des biothérapies. Pour cela, il est impératif d'investir dans le soutien d'une filière interdisciplinaire connectant laboratoires de recherche, entreprises et structures de production répondant aux exigences réglementaires afin d'accélérer l'intégration des biotechnologies de pointe dans la pratique clinique dès lors que preuve de concept et sécurité ont été validées. Dans un contexte international très compétitif, l'AP-HP peut jouer un rôle à la mesure de son poids dans le domaine médical et scientifique à condition que trois conditions principales soient remplies : l'attribution de financements conséquents et s'inscrivant dans la durée afin, notamment, de sécuriser les initiatives à risque ; la rapidité dans les prises de décision d'ordre administratif ; et la fluidification des démarches réglementaires à la fois pour accélérer l'accès des patients aux traitements innovants, encourager l'implantation d'entreprises et donner à la filière recherche-développement-production-essai clinique une lisibilité motivante pour les investisseurs.

Centre MEARY : <https://centremeary.aphp.fr/>