

## Etude Thérapie cellulaire

« *Des Cellules pour la Santé* »

Février 2010

## Contexte de l'étude

- a** Objectifs de l'étude
- b** Calendrier de travail et méthodologie
- c** Composition du Comité de Pilotage
- d** Liste des entretiens réalisés

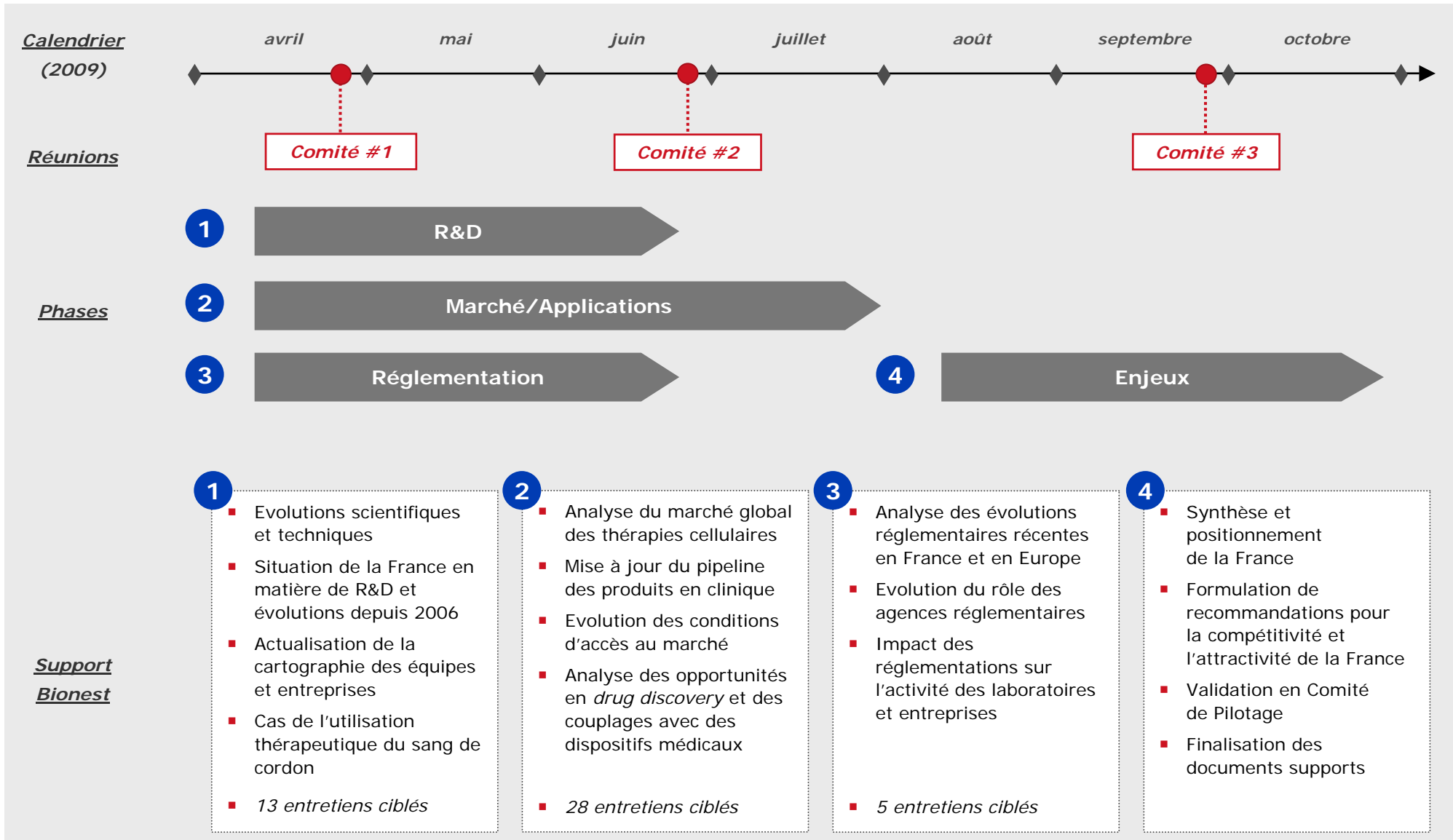
# Dans la perspective de la révision de la loi de bioéthique fin 2009, le Comité Biotechnologies du Leem a souhaité mettre à jour l'étude « Thérapie Cellulaire » publiée en 2007

- **La première étude a été publiée en 2007 et a été réalisée sur une durée de six mois, avec l'appui de Bionest Partners et grâce à un financement du Ministère de la Recherche. Elle a permis de couvrir les sujets suivants en s'appuyant notamment sur plus d'une quarantaine d'entretiens avec des acteurs du secteur :**
  - ✓ Identification des enjeux scientifiques et médicaux ouverts par les applications des thérapies cellulaires et tissulaires ;
  - ✓ Décryptage et analyse des enjeux économiques et industriels, notamment en termes d'intensité compétitive et de dynamiques de marchés ;
  - ✓ Clarification des aspects réglementaires et des implications éthiques engendrés par l'utilisation de produits issus des thérapies cellulaires et tissulaires ;
  - ✓ Analyse et positionnement des compétences scientifiques et industrielles françaises dans le domaine ;
  - ✓ Formulation de recommandations pratiques permettant de renforcer et de soutenir la position de la France.
  
- **Les recommandations et pistes d'action étaient diverses et agissaient sur cinq principaux leviers :**
  - ✓ *Réglementation* : adaptation de la loi bioéthique à la compétitivité internationale en matière de recherche
  - ✓ *Financement* : Promouvoir la recherche translationnelle et les applications cliniques grâce à deux appels à projets thématiques de l'Agence Nationale de la Recherche
  - ✓ *Attractivité* : Compléter l'offre de banques en France par la mise en place d'une banque dédiée aux cellules souches embryonnaires
  - ✓ *Compétitivité* : Utiliser les pôles de compétitivité comme catalyseurs des initiatives déjà en place dans les clusters d'excellence
  - ✓ *Éducation* : Développer des actions de communication ciblées auprès de relais d'opinion à sensibiliser sur les enjeux du domaine
  
- **En 2009, suite aux échos et à l'impact très positifs recueillis par cette étude et dans la perspective de la révision de la loi de bioéthique, le Comité Biotechnologies du Leem a décidé de :**
  - ✓ Procéder à une mise à jour de l'étude publiée en 2007
  - ✓ Elargir le champ de l'étude aux produits et matériels utilisés avec la thérapie cellulaire
  - ✓ Approfondir l'intérêt des industriels de santé pour les outils dérivés des recherches en thérapie cellulaire, utilisables dans les phases de découverte de nouveaux médicaments (*i.e.* applications hors thérapeutique)

## Contexte de l'étude

- a** Objectifs de l'étude
- b** Calendrier de travail et méthodologie
- c** Composition du Comité de Pilotage
- d** Liste des entretiens réalisés

# Calendrier de travail et méthodologie utilisée



## Contexte de l'étude

- a** Objectifs de l'étude
- b** Calendrier de travail et méthodologie
- c** Composition du Comité de Pilotage
- d** Liste des entretiens réalisés

## Composition du Comité de Pilotage

| Prénom      | Nom        | Organisation  | Fonction  |
|-------------|------------|---|---|
| Annick      | Schwebig   | Actelion Pharmaceuticals France                                   | Présidente Directrice Générale<br><u>Présidente du Comité de Pilotage</u> |
| Pierre-Yves | Arnoux     | Leem  | Chef de Projet - Comité Biotechnologies                                   |
| Oliver      | Blin       | Centre de Pharmacologie Clinique<br>et d'Evaluation Thérapeutique | Directeur   |
| Olivier     | Boisteau   | Clean Cells   | Président   |
| Bruno       | Dalle      | Myosix  | Directeur de la R&D et de la production                                   |
| Marc        | Peschanski | I-Stem  | Directeur scientifique  |
| Christian   | Pinset     | I-Stem  | Responsable de l'équipe Maladies du muscle                                |
| Pierre      | Tiberghien | EFS   | Directeur scientifique  |

## Contexte de l'étude

- a** Objectifs de l'étude
- b** Calendrier de travail et méthodologie
- c** Composition du Comité de Pilotage
- d** Liste des entretiens réalisés

## Entretiens : une quarantaine d'experts a été interviewée

| Typologie     | Organisation  | Pays   | Prénom                       | Nom                                       | Fonction   |
|---------------|---|--------|------------------------------|---|--|
| Académique    | CHU Nantes - Institut du Thorax                                   | France | Patricia                     | <b>Lemarchand</b>                         | Directrice de la Recherche   |
| Académique    | Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes                  | France | Jean-Hugues                  | <b>Trouvin</b>                            | Professeur<br>Membre du Comité pour les Thérapies Avancées (CAT) de l'EMEA   |
| Académique    | Harvard Stem Cell Institute                                       | USA    | Laurence                     | <b>Daheron</b>                            | Directrice de l' <i>IPS Core Facility</i>  |
| Académique    | INSERM - Equipe AVENIR "Cellules souches et cardiogénèse"         | France | Michel                       | <b>Pucéat</b>                             | Directeur de l'équipe  |
| Académique    | Université Paris Descartes / AP-HP / INSERM U633                  | France | Philippe                     | <b>Menasché</b>                           | Professeur des Universités / Praticien Hospitalier<br>Directeur de l'unité   |
| Académique    | I-Stem  | France | Marc Christian               | <b>Peschanski Pinset</b>                  | Directeur scientifique<br>Responsable de l'équipe Maladies du muscle   |
| Académique    | Université de Nantes<br>INSERM U791                               | France | Pierre                       | <b>Weiss</b>                              | Directeur du Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire (LIOAD)  |
| Académique    | Université Paul Sabatier de Toulouse<br>UMR 524 (CNRS/INSERM/UPS) | France | Louis                        | <b>Casteilla</b>                          | Directeur de l'unité   |
| Pharma        | GSK   | France | Jorge<br>Alexis<br>Stéphane  | <b>Kirilosky<br/>Denis<br/>Huet</b>       | Centre de Recherche des Ulls. Respectivement :<br>- Directeur du Centre<br>- Directeur des Opérations<br>- Directeur des Partenariats Scientifiques      |
| Pharma        | LFB   | France | Rémi                         | <b>Urbain</b>                             | Directeur des Partenariats Scientifiques   |
| Pharma        | Pierre Fabre  | France | Jean                         | <b>Deregnacourt</b>                       | Conseiller scientifique auprès de la Présidence  |
| Pharma        | Sanofi-Aventis  | France | François                     | <b>Ballet</b>                             | Directeur du centre de recherche de Vitry  |
| Réglementaire | Afssaps   | France | Sophie                       | <b>Lucas-Samuel</b>                       | Responsable Unité des produits biologiques à effets thérapeutiques   |
| Réglementaire | Agence de la Biomédecine  | France | Arnaud<br>Isabelle           | <b>Deguerra<br/>Martinache</b>            | Direction Médicale et Scientifique, respectivement :<br>- Responsable recherche sur les cellules souches embryonnaires<br>- Responsable banque de tissus |
| EFS           | EFS - Direction nationale   | France | Gérard<br>Isabelle<br>Pierre | <b>Tobelem<br/>Desbois<br/>Tiberghien</b> | Président de l'EFS<br>Responsable du Pôle ingénierie tissulaire et cellulaire<br>Directeur Scientifique (et Professeur, Université de Franche-Comté)     |
| EFS           | EFS - Aquitaine-Limousin  | France | Jean-Michel                  | <b>Boiron</b>                             | Directeur  |
| EFS           | EFS - Ile de France   | France | Christophe                   | <b>Soler</b>                              | Responsable adjoint de l'Unité de Thérapie Cellulaire<br>Responsable de la production  |

## Entretiens - suite

| Typologie      | Organisation                  | Pays     | Prénom              | Nom                           | Fonction  |
|----------------|-------------------------------|----------|---------------------|-------------------------------|---|
| Biotech        | <b>AbCell Bio</b>             | France   | Chris               | <b>Conwway</b>                | Directeur général   |
| Biotech        | <b>Artelis</b>                | Belgique | Matthieu<br>Nicolas | <b>Egloff<br/>Vertommen</b>   | Market Analyst<br>Market Assistant                                  |
| Biotech        | <b>Projet CardioCell</b>      | France   | Guillaume           | <b>Costecalde</b>             | Porteur du projet   |
| Biotech        | <b>Collectis</b>              | France   | David               | <b>Sourdive</b>               | Vice-Président exécutif<br>Président d'Ectycell                     |
| Biotech        | <b>Clean Cells</b>            | France   | Olivier             | <b>Boisteau</b>               | Président   |
| Biotech        | <b>ERYtech Pharma</b>         | France   | Yann                | <b>Godfrin</b>                | Directeur général et directeur scientifique                         |
| Biotech        | <b>Genzyme</b>                | France   | Elena               | <b>Ritsou</b>                 | Responsable du Business Développement                               |
| Biotech        | <b>Laboratoires Génévrier</b> | France   | Elsa                | <b>Tran</b>                   | Responsable du Business Développement en Biotechnologie             |
| Biotech        | <b>Myosix</b>                 | France   | Bruno               | <b>Dalle</b>                  | Directeur de la R&D et de la production                             |
| Biotech        | <b>Natural Implant</b>        | France   | Jean-Luc            | <b>Baradat</b>                | Directeur général   |
| Biotech        | <b>Oncodesign</b>             | France   | Cyril               | <b>Berthet</b>                | Directeur associé des partenariats scientifiques                    |
| Biotech        | <b>PAA</b>                    | UK       | Adrian              | <b>Stavely</b>                | Managing Director, UK   |
| Biotech        | <b>Proxy Biomedical</b>       | Irlande  | Peter               | <b>Mulrooney</b>              | Director des Opérations   |
| Biotech        | <b>TBF</b>                    | France   | Laurent             | <b>Laganier</b>               | Pharmacien Responsable  |
| Biotech        | <b>Theregen</b>               | USA      | Michael             | <b>Siani-Rose</b>             | Président   |
| Biotech        | <b>TxCell</b>                 | France   | Frédéric            | <b>Hammel</b>                 | Directeur général   |
| Cosmétique     | <b>EpiSkin</b>                | France   | Estelle<br>Alain    | <b>Tessonneaud<br/>Roman</b>  | Directrice du site de Lyon<br>Co-gérant                             |
| Cosmétique     | <b>L'Oréal</b>                | France   | Patricia            | <b>Pineau</b>                 | Directrice de la communication de la Recherche                      |
| Institutionnel | <b>Oseo</b>                   | France   | Catherine<br>Edith  | <b>Borg-Capra<br/>Petitet</b> | Direction du Programme ISI<br>Equipe Santé, Biotechnologies, Chimie |

## Contexte de l'étude

**0**

**Introduction aux concepts liés à la thérapie cellulaire**

**1**

**Avancées lors des trois dernières années**

**2**

**Un exemple d'application : l'utilisation des cellules souches de sang de cordon ombilical**

**3**

**Marché de la thérapie cellulaire**

**4**

**Essais cliniques de thérapie cellulaire**

**5**

**Aspects réglementaires**

**6**

**Applications hors thérapeutique**

**7**

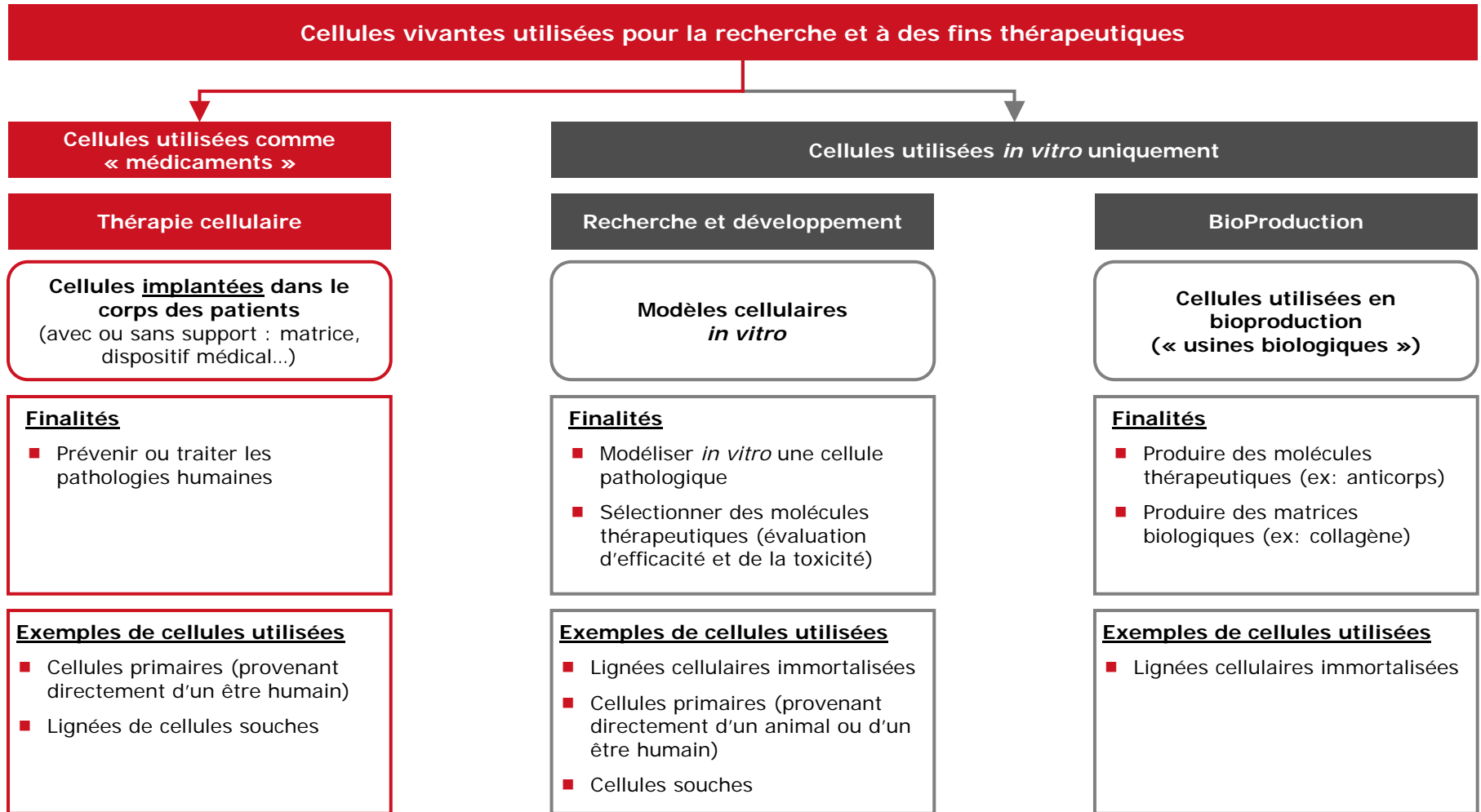
**Enjeux et pistes de recommandations**

- 0** Introduction aux concepts liés à la thérapie cellulaire
  - a** Définition de la thérapie cellulaire
  - b** Définitions des cellules utilisées en médecine régénératrice

### Messages-clés

- Les thérapies cellulaires préviennent ou traitent les pathologies humaines par l'administration de cellules vivantes
- La thérapie cellulaire a deux principales finalités :
  - ✓ La médecine régénératrice dont le but est de remplacer des cellules déficientes ou de reconstituer des organes endommagés
  - ✓ Les applications en oncologie (ces dernières ne sont pas traitées dans ce rapport)

# Les cellules peuvent être utilisées de différentes manières par les équipes de R&D, qu'elles soient publiques ou privées



➔ Seules les applications en thérapie cellulaire et celles concernant les modèles cellulaires issus de cellules souches sont investiguées dans le présent rapport

# Les thérapies cellulaires peuvent prévenir ou traiter les pathologies humaines par l'administration de cellules vivantes

## Définitions médicales de base

### Thérapie cellulaire

- Les cellules utilisées pour la thérapie cellulaire ont été choisies, multipliées et traitées ou modifiées en dehors du corps (*ex vivo*)
- La thérapie cellulaire est principalement utilisée dans trois types de traitements :
  - ✓ La médecine régénératrice
  - ✓ Les soins de support hématopoiétique en oncologie
  - ✓ L'immunothérapie

### Médecine Régénératrice

- La médecine régénératrice remplace des cellules déficientes ou reconstitue des organes endommagés
- La médecine régénératrice peut être appliquée à deux principaux types de maladies :
  - ✓ Les maladies dégénératives (ex: maladie de Parkinson)
  - ✓ Les pathologies impliquant une destruction des cellules, tissus ou organes (ex: diabète)
- L'ingénierie tissulaire est l'une des stratégies d'action en médecine régénératrice et concerne :
  - ✓ Les tissus non vivants traités (ex: valves cardiaques)
  - ✓ Les tissus issus d'une du corps du patient lui-même ou d'un autre patient (ex: transplantation)
  - ✓ Reconstruction d'organes et de tissus *ex vivo*



Dans le cadre de cette étude, l'ingénierie tissulaire qui utilise des cellules vivantes est considérée comme étant de la thérapie cellulaire

# Les champs de la médecine régénératrice et de la thérapie cellulaire sont complémentaires et leur zone de recouvrement fait l'objet de la présente étude

## Recouvrements entre médecine régénératrice et thérapie cellulaire

### Thérapie cellulaire en médecine régénératrice

*Champs d'investigation de cette étude*

#### Exemples :

- Transfert de cellules pour reconstruire un tissu défaillant, par exemple le cœur
- Matrices contenant des cellules appliquées aux plaies pour faciliter leur résorption

*Médecine régénératrice*

*Thérapie cellulaire*

### Ingénierie tissulaire

*Implantation de substituts biologiques construits in vitro  
Ces dispositifs médicaux ne contiennent pas de cellules vivantes*

#### Exemples :

- Matrices de biopolymères contenant des facteurs de croissance pour favoriser la reconstruction tissulaire
- Greffons d'os décellularisés

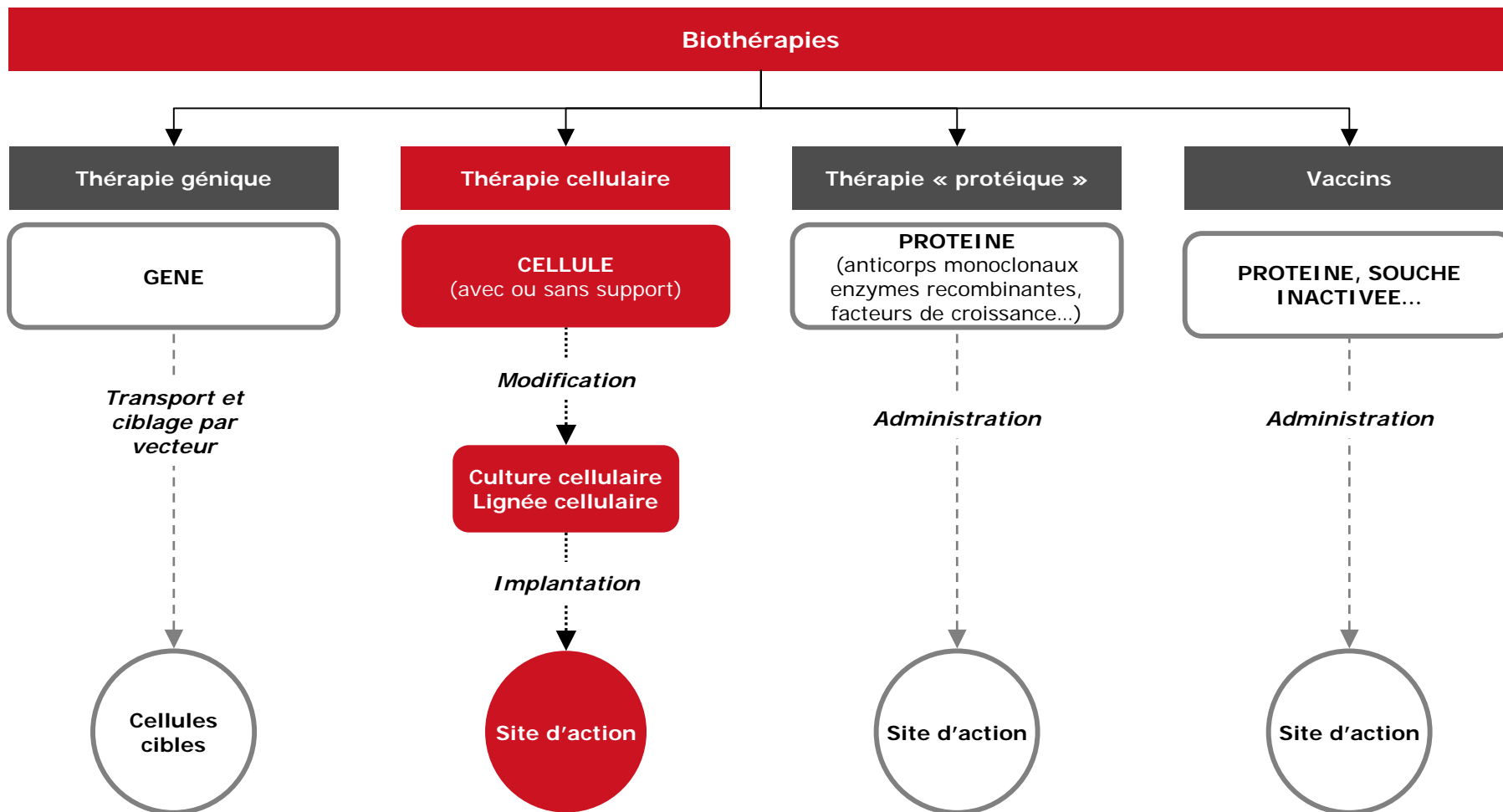
### Autres thérapies cellulaires

*Utilisation de cellules en tant qu'outil thérapeutique mais sans visée régénératrice (principalement en oncologie)*

#### Exemples :

- Supports hématopoïétiques en oncologie comme les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH)
- Immunothérapies où les cellules immunitaires sont « éduquées » *ex vivo* pour cibler les cellules tumorales

# Les thérapies cellulaires appartiennent à la classe des biothérapies, au même titre que les thérapies génique, « protéique » ou vaccinale



➔ Les approches de thérapie génique *in vivo* ont été exclues de cette étude. Seule la thérapie génique *ex vivo* en tant qu'outil a été considérée (modification génétique de cellules avant leur implantation dans le cadre d'une thérapie cellulaire)

- 0** Introduction aux concepts liés à la thérapie cellulaire
  - a** Définition de la thérapie cellulaire
  - b** Définitions des cellules utilisées en médecine régénératrice

### Messages-clés

- Les cellules utilisées en médecine régénératrice sont principalement segmentées selon leur origine...
  - ✓ Autologues, c'est-à-dire provenant du patient lui-même
  - ✓ Allogéniques, c'est-à-dire provenant d'un don
- ... et leur niveau de différenciation (cellules souches ou cellules différenciées)

# Les cellules peuvent être obtenues de quatre sources différentes

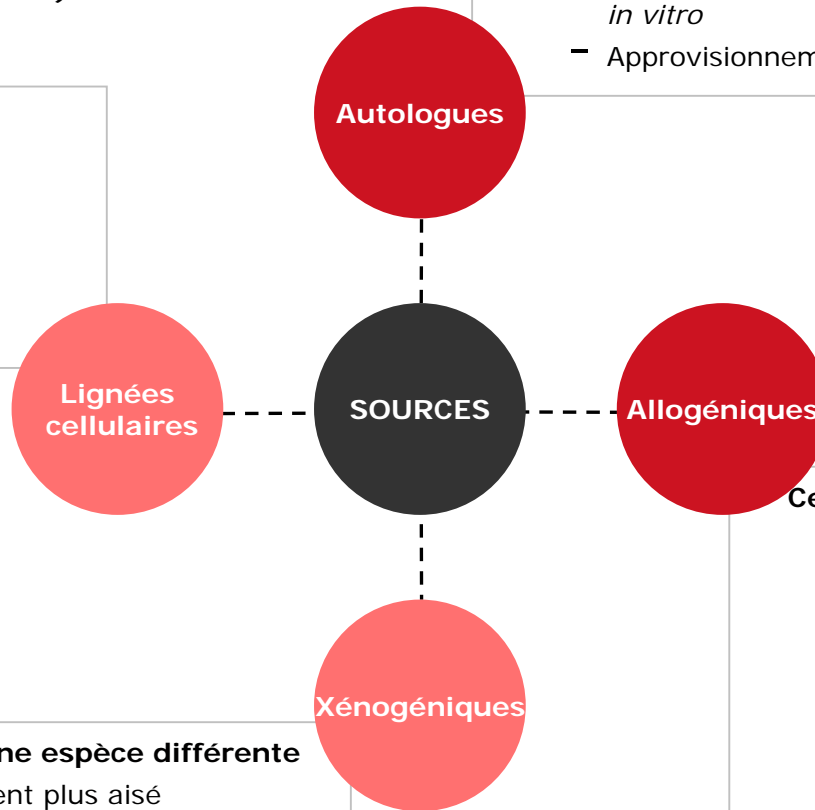
Les principales sources de cellules utilisées en médecine régénératrice sont les cellules **autologues** (du patient lui-même) et **allogéniques** (provenant d'un don)

## Cellules immortalisées

- + Approvisionnement infini
- Provoquent des réactions immunitaires
- Provoquent des tumeurs dans certains cas

## Cellules provenant du même organisme

- + Bien tolérées
- + Soulèvent moins de questions éthiques
- + La plupart peuvent être multipliées *in vitro*
- Approvisionnement limité



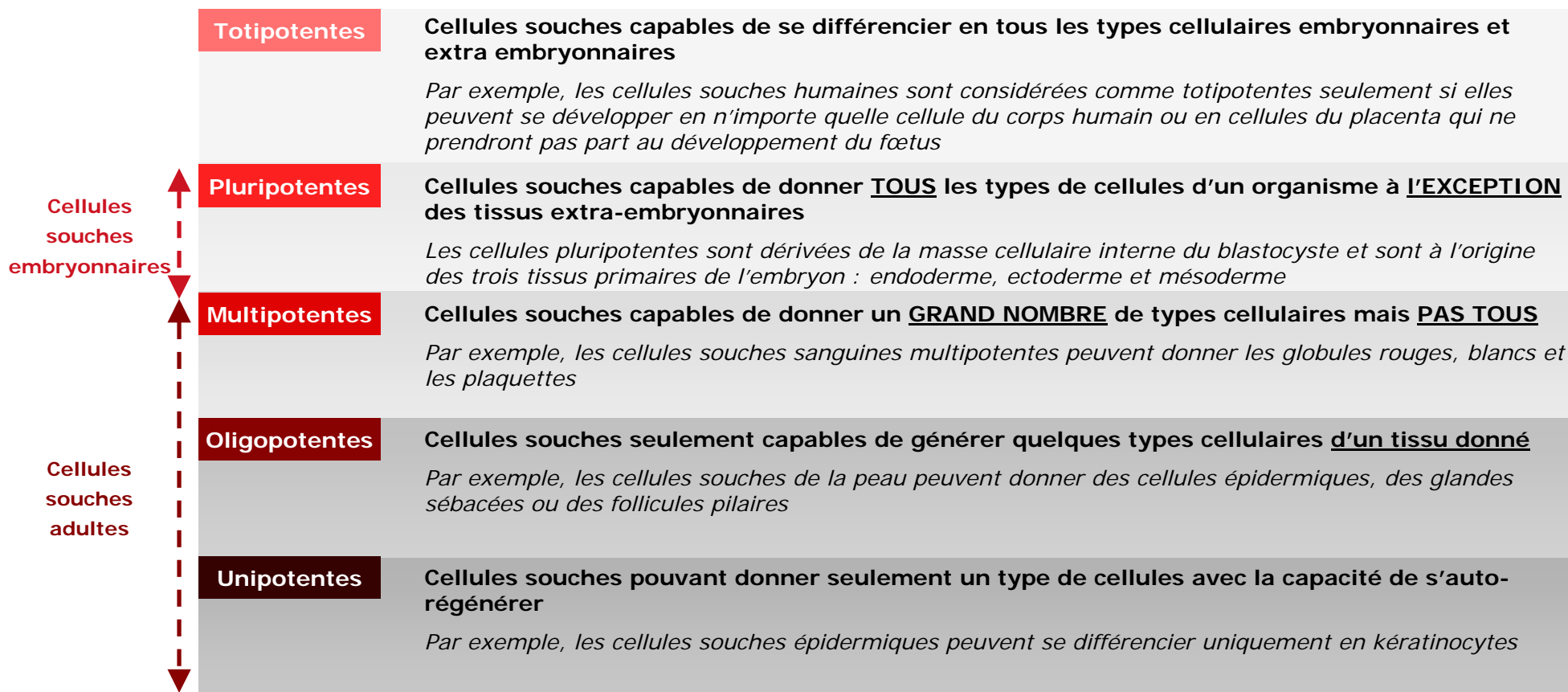
## Cellules provenant d'une espèce différente

- + Approvisionnement plus aisé
- Risques de transmission d'un nouveau virus d'une espèce à une autre
- Les cellules xénogéniques provoquent des réactions immunitaires

## Cellules provenant de la même espèce

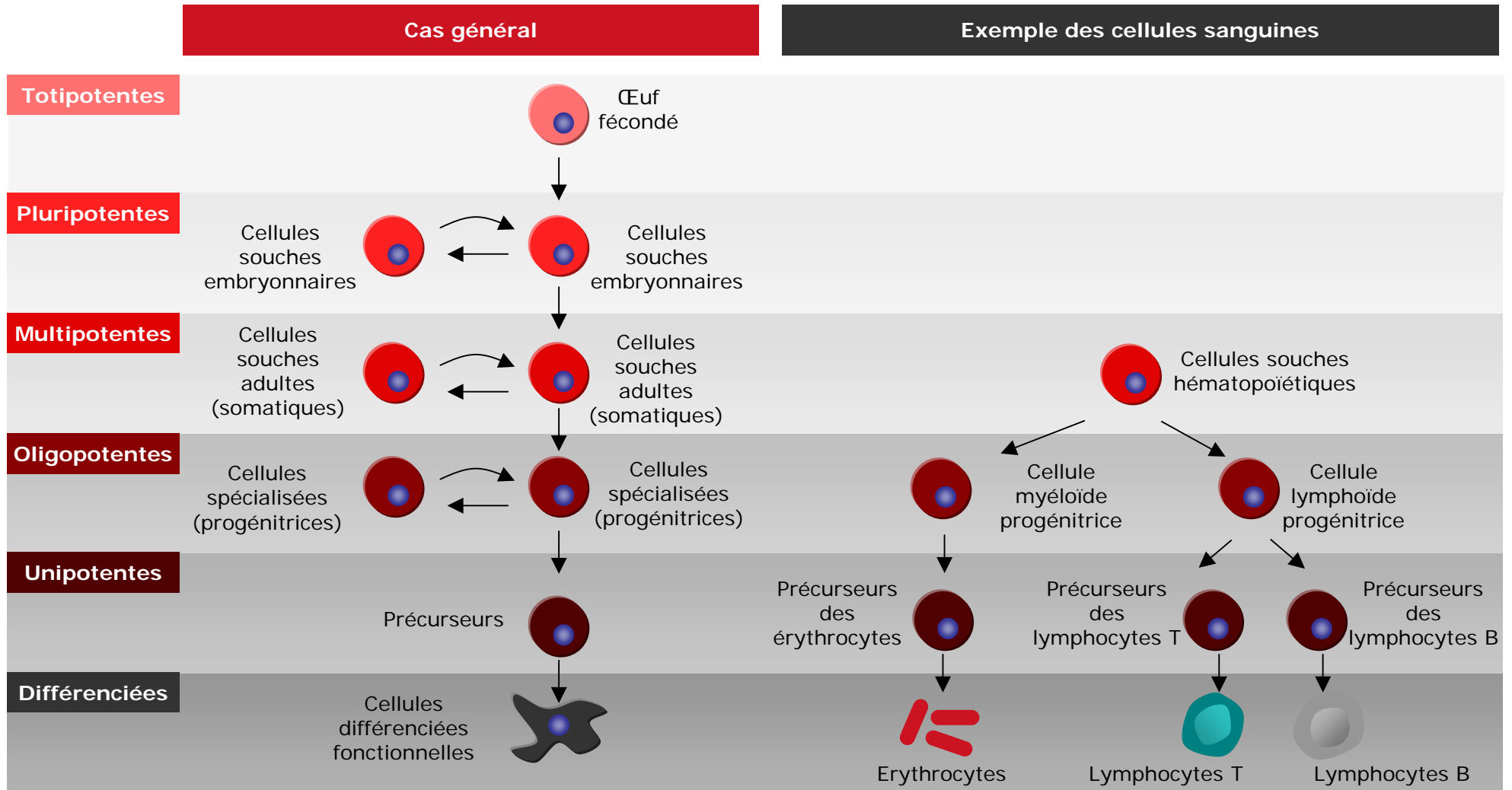
- + Disponibles en plus grand nombre que les cellules autologues
- + Possibilité de standardisation des procédés
- Soulèvent des questions éthiques si elles proviennent d'embryons
- Initient fréquemment des réactions immunitaires

# Les cellules souches peuvent être classées selon cinq catégories suivant leur potentiel de développement



➔ Il est important de mentionner que les scientifiques discutent de nos jours sur la désignation des différents types cellulaires

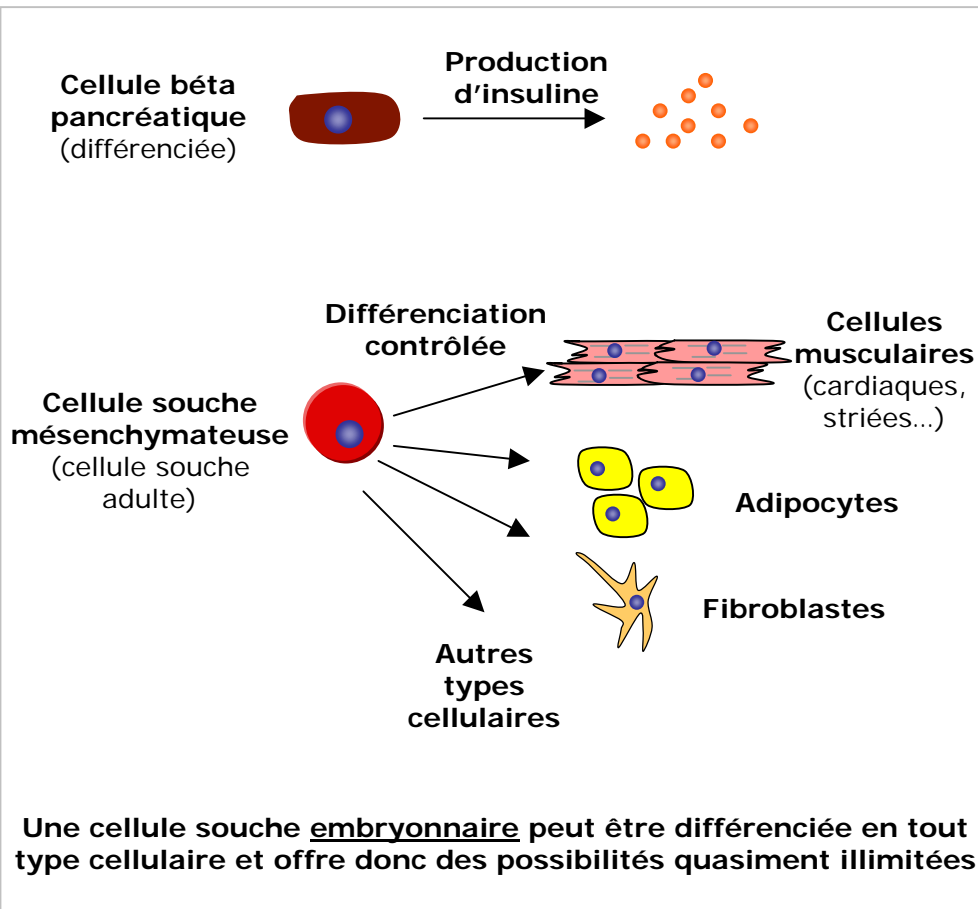
# Classement des cellules souches selon leur potentiel de développement



Source: Whitehead Institute for Biomedical Research 2006, Cell 2004

# Les thérapies cellulaires peuvent être développées à partir de cellules différenciées fonctionnelles ou de cellules souches

## Comparaison des cellules différenciées et des cellules souches



## Les cellules différenciées offrent moins de possibilités

- Il existe deux principales stratégies de traitement en thérapie cellulaire :
  - ✓ Utilisation de cellules souches pouvant **se substituer** aux cellules ciblées
  - ✓ Utilisation de cellules saines pouvant **produire une substance** dont a besoin l'organisme
- Les cellules différenciées (« matures ») fonctionnelles peuvent produire dès leur implantation des substances actives qui permettent par exemple la stimulation d'autres cellules pour fermer une plaie
  - ✓ Ce type de cellules a été utilisé dès les débuts de la thérapie cellulaire, c'est pourquoi elles sont désignées comme étant des thérapies cellulaires de première génération
  - ✓ L'utilisation de ces cellules a fait ses preuves depuis de nombreuses années
- L'utilisation de cellules souches est particulièrement intéressante pour la substitution de cellules lésées ou mortes, comme dans le cas des problèmes cardiovasculaires
  - ✓ Remplacement de cellules cardiaques lésées lors d'accidents cardiaques
  - ✓ Injection de cellules souches de moelle osseuse pour permettre la revascularisation d'un organe ischémique
  - ✓ Dans ces cas, l'utilisation de cellules souches est nécessaire car celles-ci ont **une plasticité nettement supérieure à celle des cellules matures. Elles peuvent donc facilement s'intégrer au tissu ciblé**

➔ Parce qu'elles présentent les meilleures capacités de différenciation et de prolifération, les cellules souches adultes et embryonnaires sont au centre de la recherche et du développement de nouveaux traitements

1

## Avancées lors des trois dernières années

- a Innovations et aboutissements
- b Les iPS : dernière innovation majeure en thérapie cellulaire
- c La situation de la R&D en France (privée et publique)

### Messages-clés

- Une révolution scientifique s'est produite en 2006 : la découverte des iPS. Ces cellules souches ont les mêmes capacités que les cellules souches embryonnaires, mais sont produites à partir de cellules adultes
- Un essai clinique d'une thérapie utilisant des cellules souches embryonnaires a été autorisé aux Etats-Unis début 2009

# Le domaine de la thérapie cellulaire a fortement évolué au niveau de la recherche depuis trois ans et a avancé de manière plus conventionnelle en clinique

Innovations  
majeures  
en R&D  
depuis 2007

1. Découverte des cellules souches pluripotentes induites (iPS) par l'équipe du Professeur Yamanaka (Université de Kyoto, Japon)
2. Compréhension des effets directs et indirects des cellules thérapeutiques
3. Amélioration des dispositifs de délivrance des cellules thérapeutiques

Accomplissements  
importants  
depuis 2007

1. Développement clinique : autorisation du premier essai clinique mondial utilisant des cellules souches embryonnaires
2. Stratégie industrielle : implication des *Big Pharma* dans la thérapie cellulaire
3. Réglementation : harmonisation européenne de la réglementation des médicaments de thérapie cellulaire
4. Routine clinique : augmentation de l'utilisation du sang de cordon ombilical pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Innovations  
majeures  
en R&D  
depuis 2007

## 1. Découverte des cellules souches pluripotentes induites (iPS) par l'équipe du Professeur Yamanaka (Japon)

1. Possibilité de produire des cellules souches aux propriétés similaires aux cellules souches embryonnaires en reprogrammant des cellules adultes
2. Véritable **révolution** dans le domaine de la thérapie cellulaire

## 2. Compréhension des effets directs et indirects des cellules thérapeutiques

1. Les cellules apportées n'ont pas uniquement des effets réparateurs directs mais **agissent aussi sur le microenvironnement**
  1. Diminution de la réponse immunitaire du receveur grâce aux cellules souches mésenchymateuses
  2. Production de facteurs de croissance stimulant les cellules du tissu à régénérer

## 3. Amélioration des dispositifs de délivrance des cellules thérapeutiques

1. Les injections directes des cellules, parfois de manière non dirigée, n'ont pas permis d'obtenir de résultats probants
2. De nouvelles approches sont en développement comme l'utilisation de matrices ou de films permettant une mise en contact « douce » des cellules avec le tissu à régénérer
3. L'ajout de facteurs solubles dans les matrices où sont présentes les cellules thérapeutiques permet d'améliorer leur efficacité

Accomplissements  
importants  
depuis 2007

Innovations  
majeures  
en R&D  
depuis 2007

Accomplissements  
importants  
depuis 2007

## 1. Développements cliniques

1. Autorisation du **premier essai clinique utilisant des cellules souches embryonnaires**
  1. Essai clinique du produit *GRNOPC1* pour soigner des patients atteints de lésion de la moelle épinière par la société américaine Geron. Accord de la FDA en janvier 2009 pour un essai de phase I multicentrique
2. Greffe de vaisseaux sanguins produits à partir de cellules de patients (essai commencé en 2004 et suivi depuis par la société Cytograft, publié dans *The Lancet* en avril 2009)
3. Essai de Phase III réussi en immunothérapie cancéreuse
  1. Essai IMPACT utilisant Provengé™ développé par Dendreon, résultats préliminaires publiés en avril 2009

## 2. Stratégie industrielle : implication des Big Pharma dans la thérapie cellulaire

1. Création du Département de Médecine régénératrice chez Pfizer en 2008
2. Collaboration entre GSK et le *Harvard Stem Cell Institute* en 2008
3. Partenariat Sanofi-aventis et du *Salk Institute* : "*Sanofi-aventis Regenerative Medicine Program*" lancé en 2009

## 3. Réglementation : harmonisation européenne de la réglementation des médicaments de thérapie cellulaire

1. Création en janvier 2009 du Comité pour les Thérapies Innovantes (CAT) de l'EMA<sup>1</sup> avant la mise en œuvre du Règlement « Médicaments de Thérapie Innovante » adopté en 2007
2. Suppression des restrictions de financement fédéral aux recherches sur les cellules issues d'embryons humains par le Président américain Barack Obama (mars 2009)
3. **ChondroCelect®** de TiGenix, **premier produit de thérapie cellulaire à obtenir une autorisation de mise sur le marché européenne** (centralisée) en octobre 2009
4. L'Office Européen des Brevets a statué en novembre 2008 que la **brevetabilité des cellules souches embryonnaires humaines** (CSEh) et des produits dérivés **va à l'encontre du droit européen**

## 4. Routine clinique : augmentation de l'utilisation du sang de cordon ombilical pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques

1. Le sang de cordon ombilical permet la réalisation de greffes hématopoïétiques **à tous les patients**
2. D'où une politique d'amplification des dons de sang de cordon et la **création de cinq nouvelles banques** en France en 2008 et 2009

1: Agence Européenne des Médicaments

# La découverte des iPS mise à part, les autres innovations majeures en R&D ont permis de faire progresser les connaissances sur l'utilisation des cellules à des fins thérapeutiques

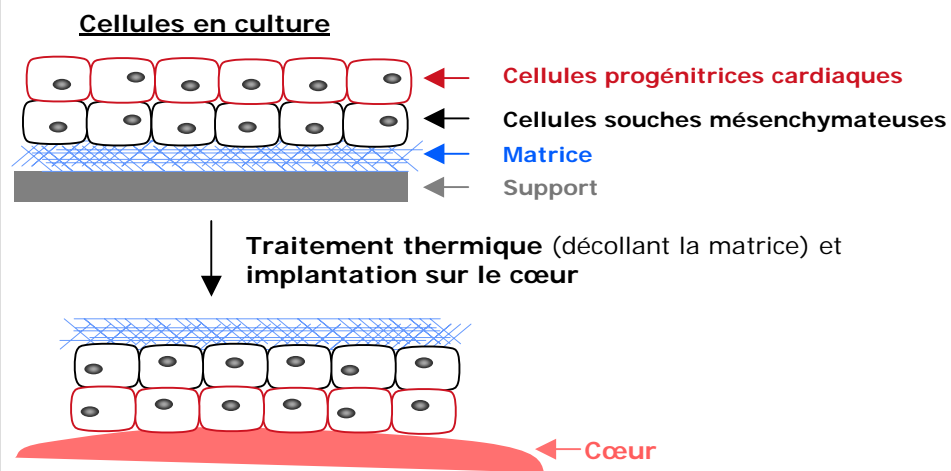
## Compréhension des effets directs et indirects des cellules thérapeutiques

- Les cellules apportées n'ont pas uniquement des effets réparateurs directs mais agissent aussi sur le microenvironnement
- Il a été démontré que les cellules souches mésenchymateuses inhibent la réponse immunitaire
  - ✓ Elles inhibent différentes cellules de l'immunité comme
    - Les lymphocytes T
    - Les lymphocytes B
- Ces capacités de diminution de la réponse immunitaire trouvent des applications thérapeutiques pour lesquelles les cellules souches ne sont pas uniquement utilisées dans un but de reconstruction mais aussi pour le traitement de pathologies immunologiques
  - ✓ Utilisation de cellules souches mésenchymateuses pour lutter contre les maladies auto-immunes comme la maladie de Crohn
  - ✓ Prévention et traitement des rejets de greffes
    - Par exemple, des cellules souches de moelle osseuse de la donneuse ont été injectées à la patiente ayant subi la première greffe de visage (équipes du Professeur Devauchelle et du Professeur Dubernard en 2005)
    - Des essais cliniques sont réalisés concernant le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte grâce à des cellules souches mésenchymateuses

## Amélioration des dispositifs de délivrance des cellules thérapeutiques

- Il a été démontré que des injections directes de cellules souches dans le tissu à régénérer n'est pas optimal
  - ✓ Les cellules peuvent être endommagées et la mise en contact n'est pas suffisamment longue pour que le transfert de cellules soit réalisé totalement
- De nouvelles procédures ont été mises en place depuis via des cathéters ou des membranes biologiques
  - ✓ Par exemple, les équipes du Professeur Menasché et du Docteur Pucéat ont utilisé des membranes biologiques pour transférer des cellules progénitrices cardiaques dérivées de cellules souches embryonnaires (études précliniques, cf. ci-dessous)

## Membrane biologique utilisée pour transférer des cellules progénitrices cardiaques



Source: GECSOM, Bone Marrow Transplantation (Hequet et al., 2009), Biomaterials (Shimizu et al. 2003)

# Les industriels pharmaceutiques s'impliquent de plus en plus dans la thérapie cellulaire et prennent des positions dans le secteur depuis 2007

## Exemples d'implications en thérapie cellulaire des *Big Pharma*

| <i>Big Pharma</i>         | Evènement  | Année |
|---------------------------|--|-------|
| GSK, Roche et AstraZeneca | Investissement dans la société à but non lucratif <i>Stem Cells for Safer Medicine (SC4SM)</i> avec des instituts académiques britanniques et le Ministère de la Santé britannique | 2007  |
| Roche et Novartis         | Investissement dans la société espagnole de thérapie cellulaire <i>Cellerix</i> (27 millions d'euros)  | 2007  |
| Pfizer                    | Création du Département de Médecine régénératrice basé aux USA (Cambridge) et au Royaume-Uni (Cambridge et Sandwich)   | 2008  |
| GlaxoSmithKline (GSK)     | Collaboration avec le <i>Harvard Stem Cell Institute (USA)</i>   | 2008  |
| Johnson & Johnson         | Investissement dans la société américaine de thérapie cellulaire <i>Tengion</i> (21 millions de dollars)   | 2008  |
| Sanofi-aventis            | Création du <i>Sanofi-aventis Regenerative Medicine Program</i> en partenariat avec le <i>Salk Institute (USA)</i>   | 2009  |

Source: site internet des sociétés, analyse Bionest Partners

## Analyse

- **Les leaders mondiaux de l'industrie pharmaceutique** (les « *Big Pharma* »), qui étaient peu impliqués il y a quelques années dans la thérapie cellulaire, se sont pour la plupart investis récemment dans ce domaine
- **Plusieurs types d'implications ont été réalisés**
  - ✓ Création de départements internes spécialisés dans la thérapie cellulaire
  - ✓ Mise en place de partenariats avec des sociétés de biotechnologie et des centres de recherche
- **Actuellement, les *Big Pharma* tendent plus vers l'optimisation et l'usage de modèles cellulaires issus de cellules souches plutôt que du développement propre d'approches à des fins thérapeutiques**
  - ✓ Pour les développements de thérapies cellulaires, les *Big Pharma* investissent dans des sociétés spécialisées comme *Cellerix* ou *Tengion*
- **Par ailleurs, et cela reste un cas isolé, *Genzyme* (une « *Big Biotech* ») est depuis longtemps impliquée dans la thérapie cellulaire**
  - ✓ *Genzyme* commercialise des produits de thérapie cellulaire depuis plus de dix ans : *EpiCel*<sup>®</sup>, *Carticef*<sup>®</sup> (Etats-Unis) et *MACI*<sup>®</sup> (Europe)
  - ✓ *Genzyme* est le principal actionnaire de la société française de thérapie cellulaire *Myosix*
  - ✓ *Genzyme* est le principal partenaire de la société américaine de thérapie cellulaire *Osiris Therapeutics*

# Les industriels pharmaceutiques sont principalement dans une démarche de veille scientifique active

## Analyse du positionnement actuel des *Big Pharma* concernant la thérapie cellulaire

- **Les industriels pharmaceutiques investissent de plus en plus dans la thérapie cellulaire, mais les montants dédiés sont encore restreints**
  - ✓ A titre d'exemple, Pfizer investit **100 millions de dollars** dans son unité *Pfizer Regenerative Medicine*
    - Cette unité est spécialisée dans les pathologies cardiaques et dégénérative du système nerveux central
  - ✓ ... pour un budget total de R&D annuel d'environ **8 milliards de dollars** pour l'ensemble de la société...
  - ✓ ... et un budget total de développement d'un produit pharmaceutique « conventionnel » estimé à 1 milliard de dollars
  
- La démarche actuelle des industriels pharmaceutiques implique **principalement des partenariats plutôt que des développements en interne**
  
- **Les industriels pharmaceutiques sont en attente d'un succès clinique concret** d'une société de biotechnologie (biotech) de thérapie cellulaire, avec **un modèle économique proche du modèle économique de l'industrie pharmaceutique**
  - ✓ Les *Big Pharma* suivent donc particulièrement les sociétés développant des **produits cellulaires allogéniques**, permettant une **distribution large et simplifiée**
    - La distribution de ces produits se rapprocherait de celle des produits biologiques thérapeutiques courants comme les poches de sang
    - Ces produits allogéniques ne nécessitent pas d'installations techniques complexes (comme les Unités de Thérapies Cellulaires)...
    - ... et peuvent être administrés à un grand nombre de patients, contrairement aux produits cellulaires autologues qui suivent le paradigme « un produit pour un patient »
    - Les produits cellulaires actuellement sur le marché sont majoritairement des produits autologues
  
- **Hors applications thérapeutiques, les *Big Pharma* investissent d'ores et déjà dans le développement de modèles cellulaires innovants dérivant des cellules souches**
  - ✓ Tous les industriels pharmaceutiques sont à la recherche de modèles cellulaires plus **prédictifs**, c'est-à-dire **plus proches de la réalité biologique** et donc permettant de mieux comprendre les mécanismes biologiques liés à l'action des molécules actives...
  - ✓ ... les modèles issus de cellules souches permettent l'obtention de ce type de modèles, mais des efforts de R&D importants sont encore à fournir
  - ✓ Un exemple de partenariat en France est l'accord signé en juin 2009 entre I-Stem et Roche (d'un montant de 7,5 millions d'euros sur deux ans) pour le *screening* des molécules de Roche sur les modèles cellulaires de pathologies neuronales d'I-Stem

Source: interviews, table ronde World Stem Cells 2009, site internet des sociétés, analyse Bionest Partners

**1**

## Avancées lors des trois dernières années

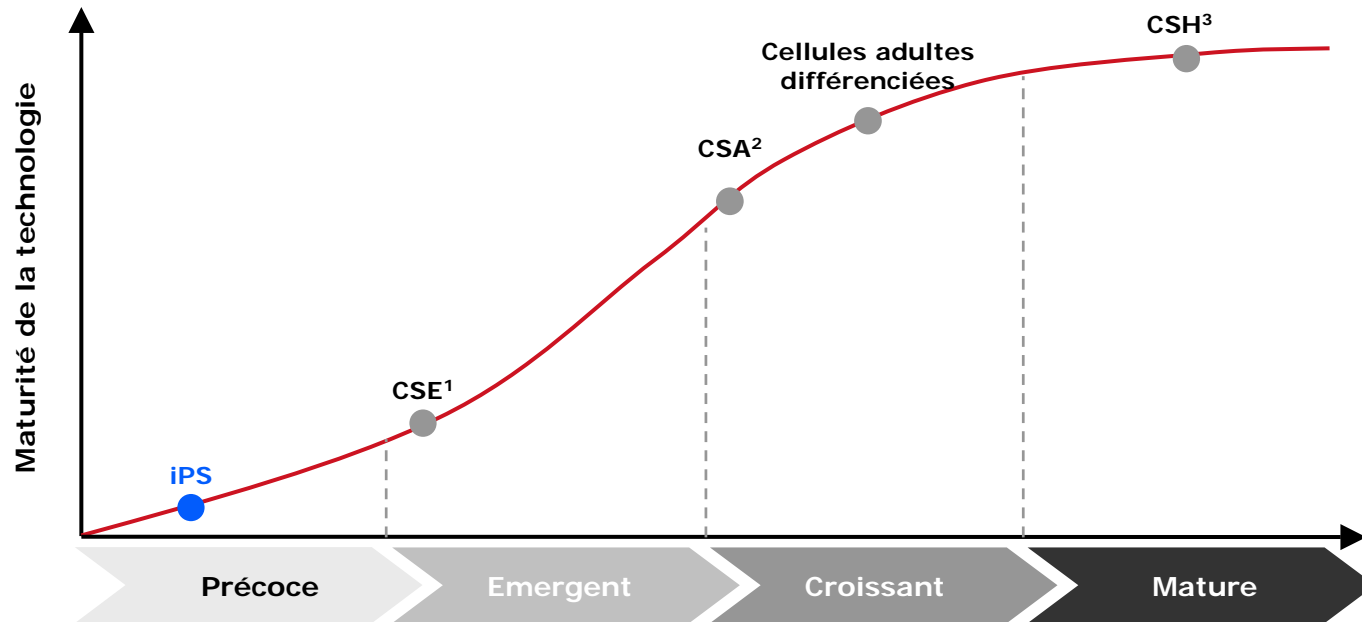
- a** Innovations et aboutissements
- b** Les iPS : dernière innovation majeure en thérapie cellulaire
- c** La situation de la R&D en France (privée et publique)

### Messages-clés

- Les iPS sont des cellules adultes reprogrammées
- Ces cellules souches ont les mêmes capacités que les cellules souches embryonnaires

Les iPS sont le dernier type de cellules étudiées actuellement en thérapie cellulaire ; leur potentiel suscite l'intérêt général de la communauté scientifique

## Profil de maturité des technologies de thérapie cellulaire

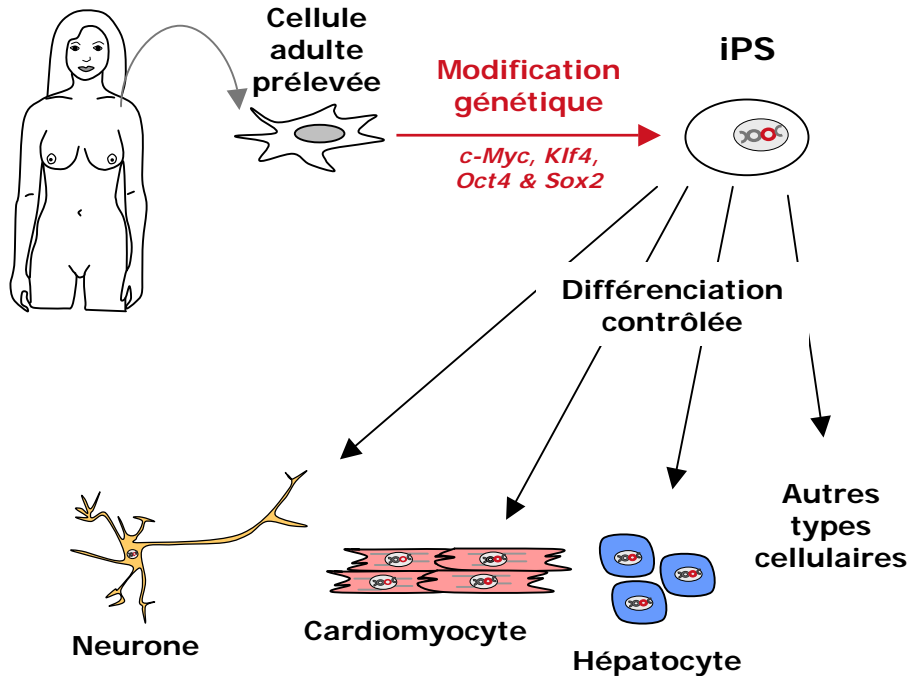


Source: analyse Bionest Partners

1: cellules souches embryonnaires ; 2: cellules souches adultes ; 3: cellules souches hématopoïétiques

# Les iPS, cellules souches pluripotentes induites, présentent des caractéristiques proches des cellules souches embryonnaires tout en provenant d'individus adultes

## Génération des iPS



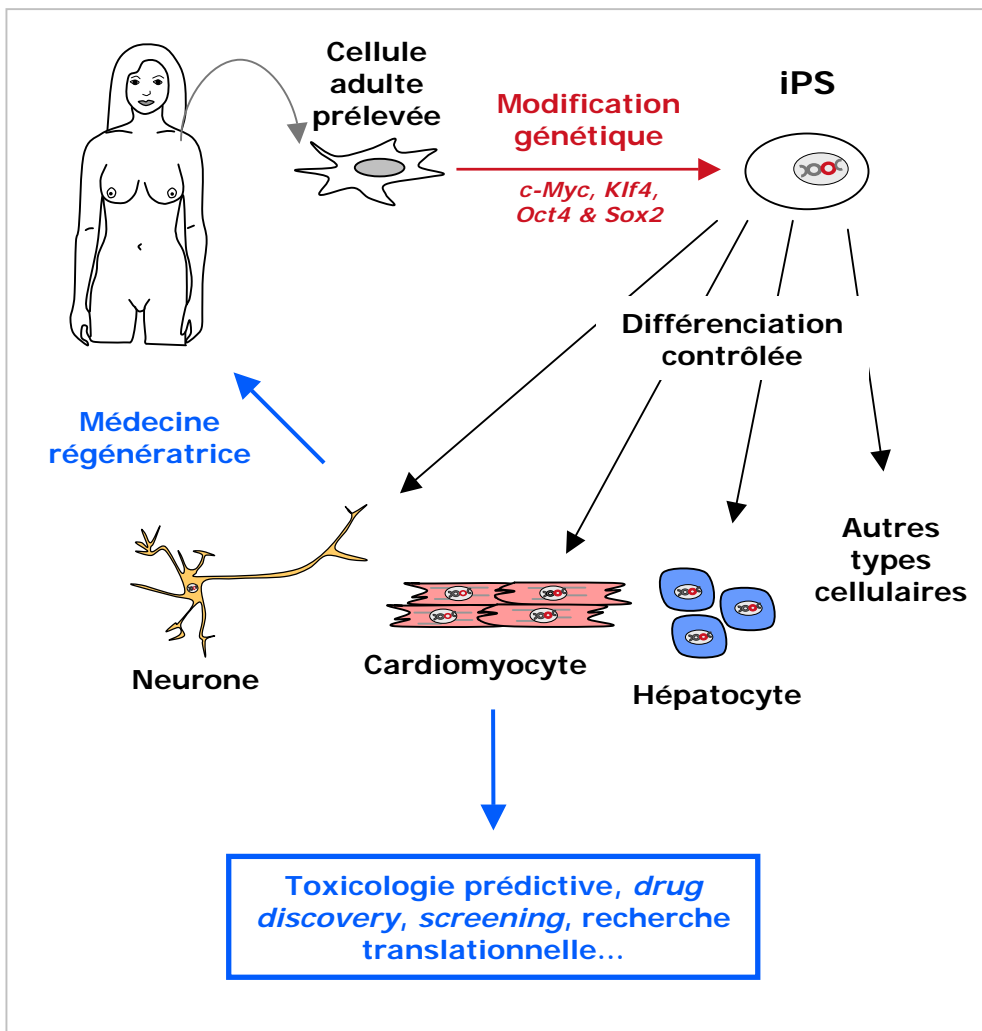
## Description des iPS

- **Les cellules souches pluripotentes induites ou iPS** (pour *induced pluripotent stem cells*) **représentent la dernière révolution scientifique dans le domaine des cellules souches**
  - ✓ Elles ont été découvertes en **2006** chez la souris par l'équipe du Professeur Yamanaka (Université de Kyoto, Japon)
    - Les iPS humaines ont été identifiées en 2007
  - ✓ Cette révolution est telle que les deux principaux instigateurs des iPS, Shinya Yamanaka et James Thomson (Université du Wisconsin-Madison, USA), ont été intégrés en 2008 dans la liste des *100 personnes les plus influentes au monde* du magazine *Time*
- **Ce sont des cellules adultes modifiées génétiquement (reprogrammées) qui possèdent les mêmes propriétés que les cellules souches embryonnaires**
  - ✓ Les iPS peuvent être potentiellement **différenciées en tous les types cellulaires**, en fonction des conditions de culture (facteurs de croissance, matrices...)
- **Seuls quatre gènes sont nécessaires pour induire cette reprogrammation des cellules adultes différenciées**
- **Ces gènes impliqués dans l'induction des cellules sont *Klf4*, *c-Myc*, *Oct3/4* et *Sox2***
  - ✓ Seul *Oct3/4* est indispensable, les autres pouvant être remplacés par des gènes aux fonctions similaires (ex: *Klf4* par *Klf2*...)

Source: Yamanaka (Cell, 2009), entretiens, The 2008 TIME 100, analyse Bionest Partners

# Du fait de leurs multiples différenciations possibles, les iPS ont de nombreuses applications

Les cellules différenciées issues d'iPS peuvent être utilisées en médecine régénératrice ou pour la recherche



Source: Yamanaka (Cell, 2009), entretiens, analyse Bionest Partners

## Applications potentielles des iPS

### Applications en médecine régénératrice

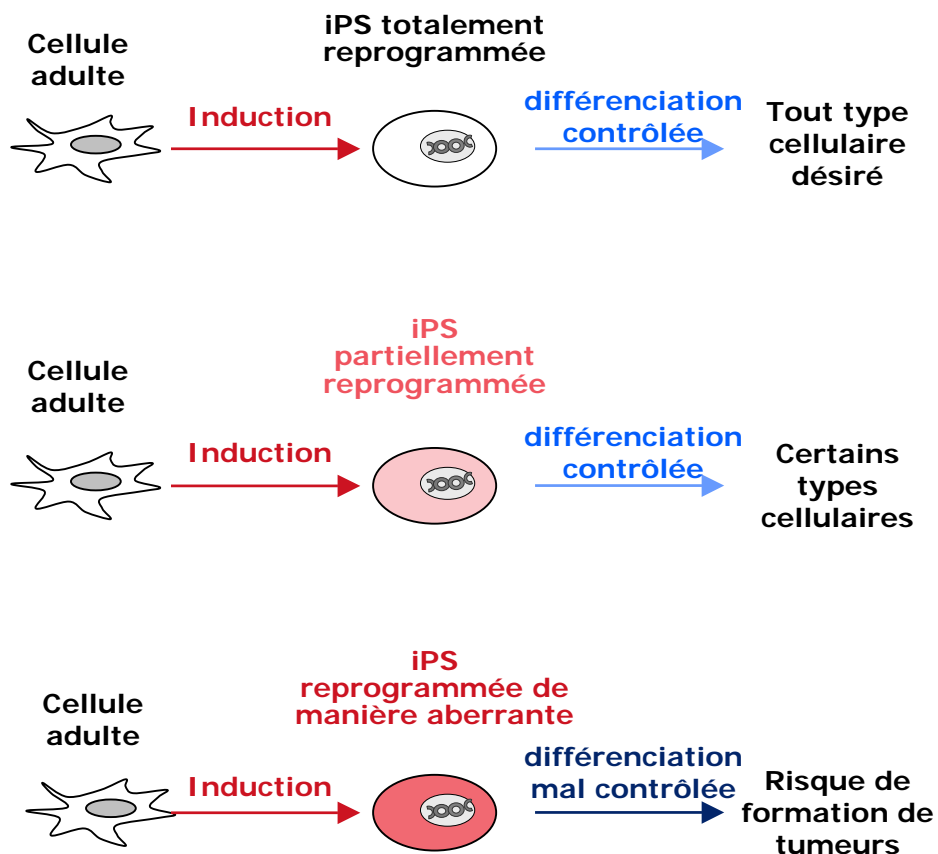
- Les cellules générées peuvent être utilisées pour remplacer des cellules lésées ou *via* la modification des cellules porteuses de maladies
  - ✓ Une équipe barcelonaise a corrigé des cellules progénitrices hématopoïétiques porteuses de l'anomalie génétique responsable de l'anémie de Fanconi (*Nature*, mai 2009)
- Ces applications, en routine, ne devraient être disponibles qu'à long terme (dans plus de dix ans)

### Applications en recherche et développement

- Les applications en recherche sont nombreuses *via* la production de modèles cellulaires
  - ✓ Ces modèles cellulaires peuvent intéresser de nombreux acteurs, aussi bien en recherche fondamentale qu'appliquée (laboratoires académiques, industries pharmaceutique et cosmétique)
- Les iPS permettront de produire des modèles cellulaires jusqu'alors impossibles à créer comme des modèles provenant de patients adultes (maladies ne se déclenchant qu'à l'âge adulte)
- Les modèles cellulaires générés à partir d'iPS permettront la réalisation de tests d'efficacité et de toxicité des molécules
  - ✓ Ces modèles provenant d'un grand nombre de patients reflèteront la diversité génétique présente dans la population
  - ✓ Tests cellulaires individualisés préalables à l'inclusion des patients dans un essai clinique

# Les iPS présentent de grands avantages par rapport aux cellules souches embryonnaires mais leur mode de production reste encore à parfaire

## Problème de la reprogrammation incomplète des iPS



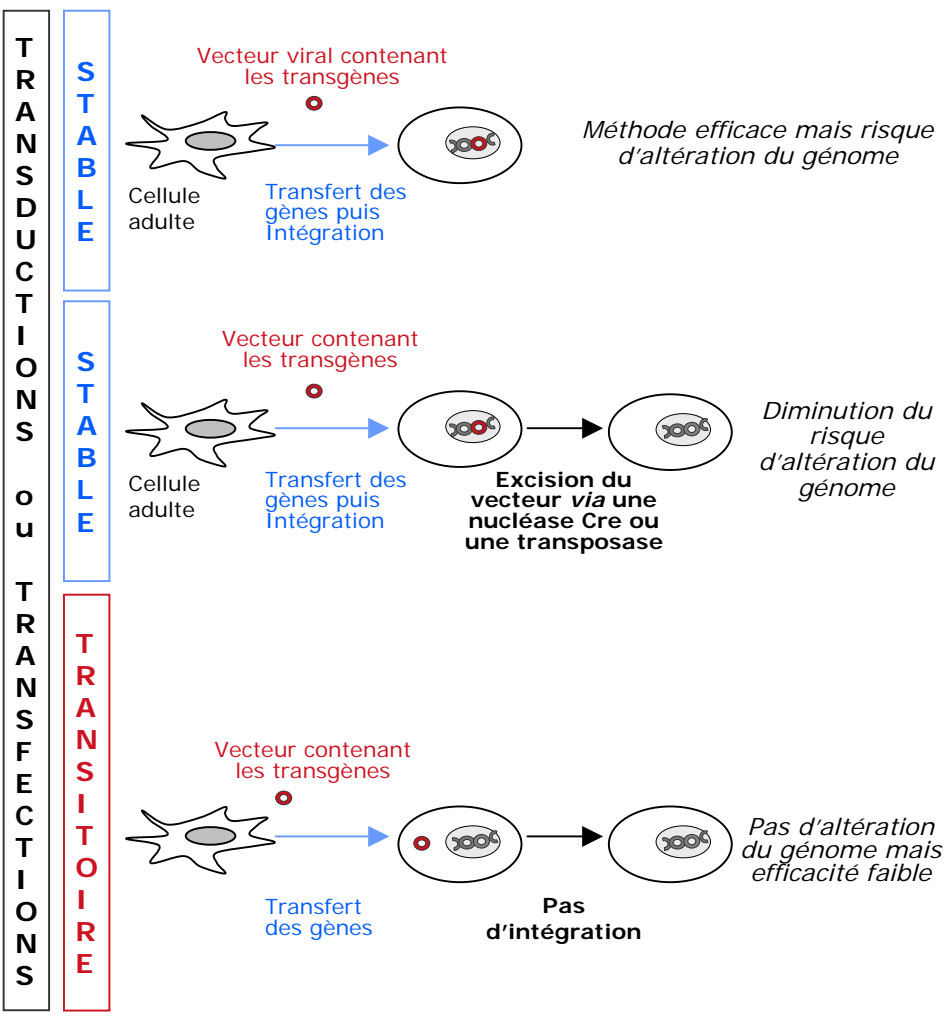
Source: Yamanaka (Cell, 2009), entretiens, analyse Bionest Partners

## Avantages et inconvénients des iPS

- Le principal avantage des iPS est qu'elles peuvent provenir d'un patient adulte. Il n'y a donc aucun problème éthique lié au travail sur l'embryon
- Actuellement, les iPS humaines ont été générées à partir de divers types cellulaires adultes (ou embryonnaires) dont
  - ✓ Des fibroblastes cutanés
  - ✓ Des kératinocytes (des cellules très différenciées)
  - ✓ Des cellules progénitrices sanguines
- Cette possibilité de produire n'importe quelle cellule à partir d'une cellule prélevée sur un patient laisse envisager de nombreuses applications en médecine personnalisée
  - ✓ Si le patient est porteur d'une maladie génétique, les iPS peuvent servir de modèles cellulaires proches de la « réalité physiologique » du patient
- Les iPS présentent deux inconvénients principaux
  - ✓ le risque de reprogrammation incomplète
    - Une reprogrammation incomplète risque d'empêcher la différenciation des cellules dans la voie désirée...
    - ... voire d'accroître le risque de formation de tératome
    - Il est actuellement difficile d'évaluer précisément si une cellule est correctement reprogrammée ou non, ce qui engendre la nécessité de cultiver en parallèle de nombreux clones (coût important et perte de temps)
  - ✓ les méthodes les plus efficaces pour produire des iPS nécessitent une **modification génétique**
    - Parmi les gènes utilisés figure *c-Myc*, qui est un **oncogène**
    - De même, l'intégration des transgènes dans le génome peut aussi favoriser le « réveil » d'autres oncogènes
    - L'expression non contrôlée **peut engendrer l'émergence de cancers**

# La recherche autour des iPS avance à une vitesse exponentielle, de nombreuses techniques de génie génétique ont déjà été publiées en trois ans...

## Comparaison des technologies de génie génétique utilisées



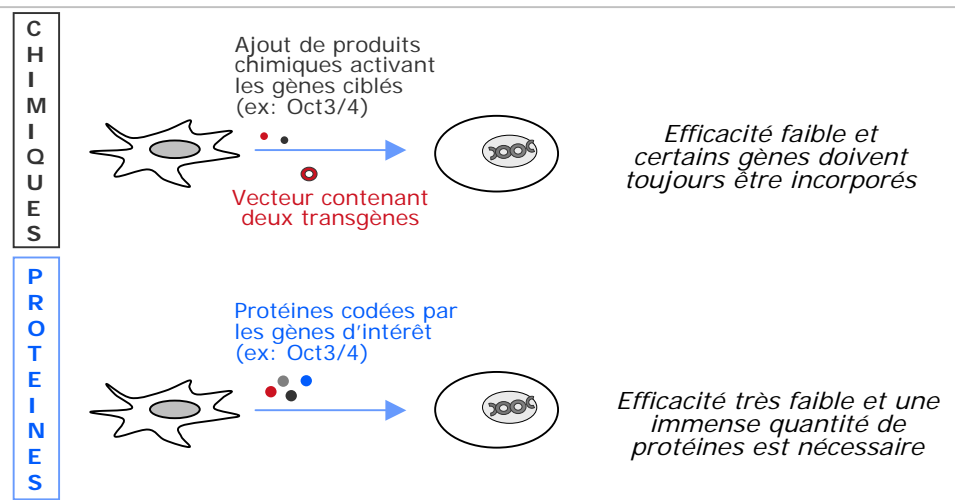
Source: Yamanaka (Cell, 2009), entretiens, analyse Bionest Partners

## En moins de trois ans de multiples méthodes ont été développées

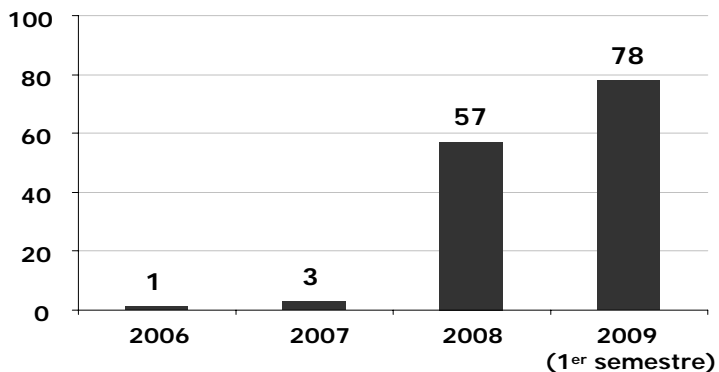
- **Un des principaux défauts des iPS est qu'à l'origine ces cellules nécessitent une modification génétique pour être produites**
  - ✓ De plus, cette **transduction** (méthode pour incorporer les gènes dans la cellule cible à l'aide d'un vecteur viral) utilisait une méthode **rétrovirale** (Takahashi & Yamanaka, 2006)
  
- **Depuis, de nouvelles technologies de transduction, moins dangereuses ont été développées comme l'utilisation de lentivirus**
  - ✓ Cependant, comme les rétrovirus, cette technique implique une **intégration des transgènes dans le génome** (de manière pérenne)
  - ✓ Cela peut induire une **activation de gènes pro-tumoraux** (proto-oncogènes) ou des modifications non désirées et incontrôlées de la physiologie de la cellule
  
- **Il est maintenant possible de se soustraire des problèmes d'intégration via l'utilisation de transferts de gènes transitoires...**
  - ✓ Grâce à des **plasmides** (on parle de **transfections**, Okita *et al.*, 2008)
  - ✓ Ou des **adénovirus** (Stadtfield *et al.*, 2008)
  
- **... ou en retirant les gènes incorporés par différents systèmes**
  - ✓ Grâce à des systèmes utilisant des nucléases capables d'exciser les transgènes intégrés (Kaji *et al.*, 2009) ou *via* des systèmes transposons/transposases (Wojten *et al.*, 2009)

# ... voire des technologies laissant présager la possibilité de se soustraire d'une modification génétique à moyen terme

## Comparaison des technologies « hors génétique » utilisées



## Nombre d'articles scientifiques publiés sur les iPS



Résultats obtenus en utilisant « induced pluripotent stem cells » comme expression clé dans la base d'articles scientifiques PubMed

Source: Yamanaka (Cell, 2009), PubMed, entretiens, analyse Bionest Partners

## Description des techniques réduisant l'usage de transferts de gènes

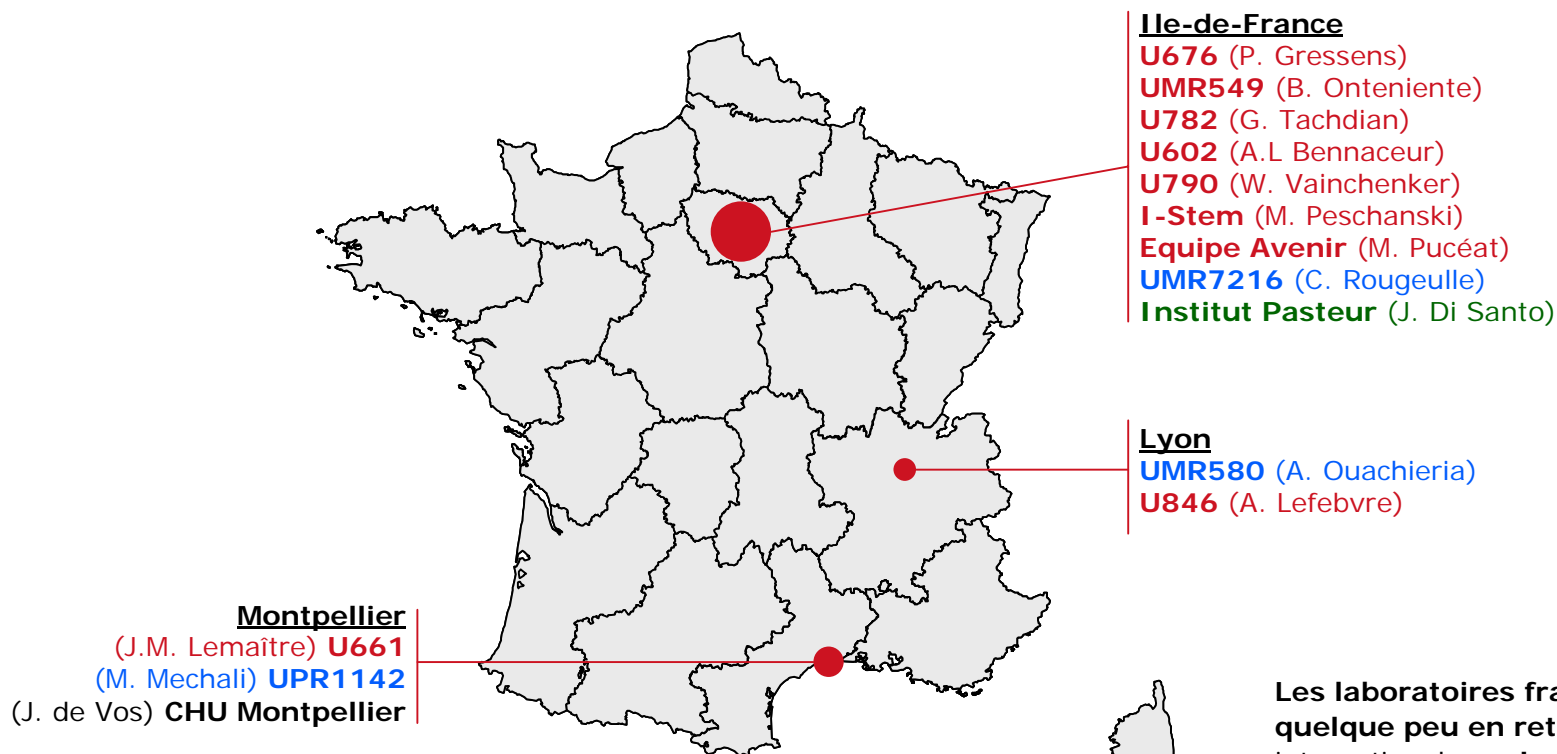
- **Des technologies sans transfert de gènes ont été développées ces deux dernières années**
  - ✓ Les cellules ne seraient plus génétiquement modifiées, ce qui **élimine les risques liés à l'intégration des gènes** dans le génome des patients et réduit les problèmes éthiques
- **Les premières utilisent des produits chimiques (modulant les histones), mais nécessitent toujours la transfert de certains gènes**
  - ✓ L'équipe de Huangfu a utilisé de l'acide valproïque et seulement les transgènes *Oct4* et *Sox2* (Nature Biotechnology, 2008)
  - ✓ L'équipe de Shi a utilisé une molécule chimique qui lui a permis de restreindre les transgènes nécessaires à *Oct3/4* et *Klf4* (Cell Stem Cell, 2008)
- Une équipe a récemment réussi à **se soustraire complètement d'une technique de génétique en apportant au milieu de culture les protéines** codées par les gènes *Oct4*, *Klf4*, *c-Myc* et *Sox2* aux cellules à induire (Kim et al., Cell Stem Cell, 2009)
- **Ces méthodes moins dangereuses sont nettement moins efficaces et sont encore à un stade très fondamental**
  - ✓ Par exemple, le nombre de cellules induites est extrêmement faible et les quantités de protéines nécessaires sont gigantesques
- Cependant, étant donné le **rythme auquel avance la recherche sur les iPS**, il est **fort probable** que ces technologies soient rapidement améliorées et donc permettent de produire des **iPS non génétiquement modifiés**
  - ✓ Un exemple de cette rapidité est la réussite de trois équipes à **produire des souris viables** à partir d'iPS (Boland et al. Nature; Xao et al. Nature; Kang et al. Cell Stem Cell. Résultats publiés mi-2009)



# Les laboratoires travaillant sur les iPS doivent maîtriser les techniques de culture des cellules embryonnaires ; ce sont donc généralement les mêmes équipes qu'identifiées en 2006

## Répartition des laboratoires français travaillant sur les iPS

NON EXHAUSTIF



### Légende:

INSERM

CNRS

CHU

Institut Pasteur

Les laboratoires français sont quelque peu en retard sur le plan international, car le premier article issu d'un laboratoire français utilisant des iPS a été publié en septembre 2009 par l'équipe de Michel Pucéat (Stefanovic *et al.*, *J Cell Biol.*)

Source: Agence de la Biomédecine, PubMed, entretiens

1

## Avancées lors des trois dernières années

- a Innovations et aboutissements
- b Les iPS : dernière innovation majeure en thérapie cellulaire
- c La situation de la R&D en France (privée et publique)

### Messages-clés

- Les équipes françaises de recherche académique en thérapie cellulaire ont atteint une certaine masse critique pour compter au niveau international mais une dispersion géographique des équipes persiste
- La France possède le terreau nécessaire - *encore insuffisamment exploité* - à la création d'entreprises de thérapie cellulaire grâce à une recherche académique de haut niveau et des réseaux/*bioclusters* structurés

# L'Ile-de-France regroupe le plus grand nombre de laboratoires de recherche académique impliqués dans la thérapie cellulaire, suivi par Nantes

## Répartition des principaux clusters de laboratoires français impliqués dans la thérapie cellulaire

Nord de la France

NON EXHAUSTIF

### Ile-de-France

Le STEM-Pôle fédère plus de 80 laboratoires et centres d'investigation clinique franciliens impliqués dans l'étude des **cellules souches** et leurs applications thérapeutiques.



Ces équipes sont associées :

- ✓ À l'INSERM
- ✓ Au CNRS
- ✓ Au CEA
- ✓ Aux Universités...

### Nantes



#### Laboratoires de référence

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| <b>Inst. du Thorax</b> | <i>P. Lemarchand</i> |
| <b>LIOAD</b>           | <i>P. Weiss</i>      |
| <b>CHU Nantes</b>      | <i>B. Dreno</i>      |
|                        | <i>D. Heymann</i>    |
| <b>Univ. Nantes</b>    | <i>N. Ferry</i>      |
| <b>EFS / ABG</b>       | <i>P. Moullier</i>   |
| <b>ATGC</b>            |                      |

### Tours

**Laboratoire de référence**  
EFS *L. Sensebé*

### Lille

#### Laboratoires de référence

IFR-114  
EFS *F. Pattou*  
*J.J. Huart*

### Stasbourg

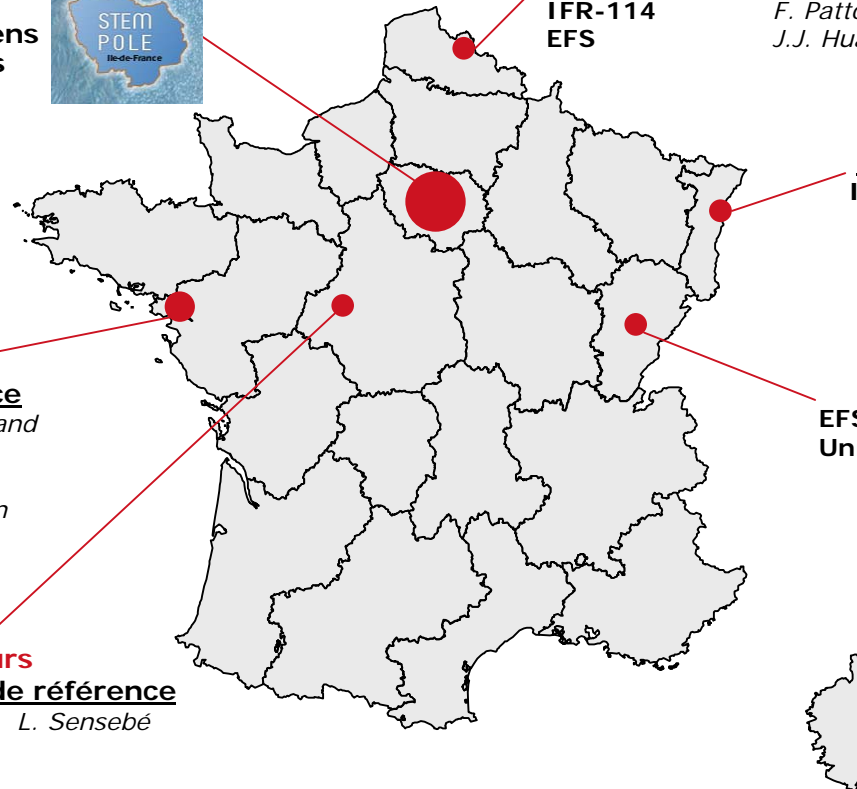
#### Laboratoires de référence

IGBMC *S. Viville*  
*O. Pourquié*

### Besançon

#### Laboratoire de référence

EFS / *P. Tiberghien*  
Univ. Franche-Comté



Note : la carte ne prend pas en compte les centres cliniques travaillant sur les cellules souches hématopoïétiques (hors recherche)

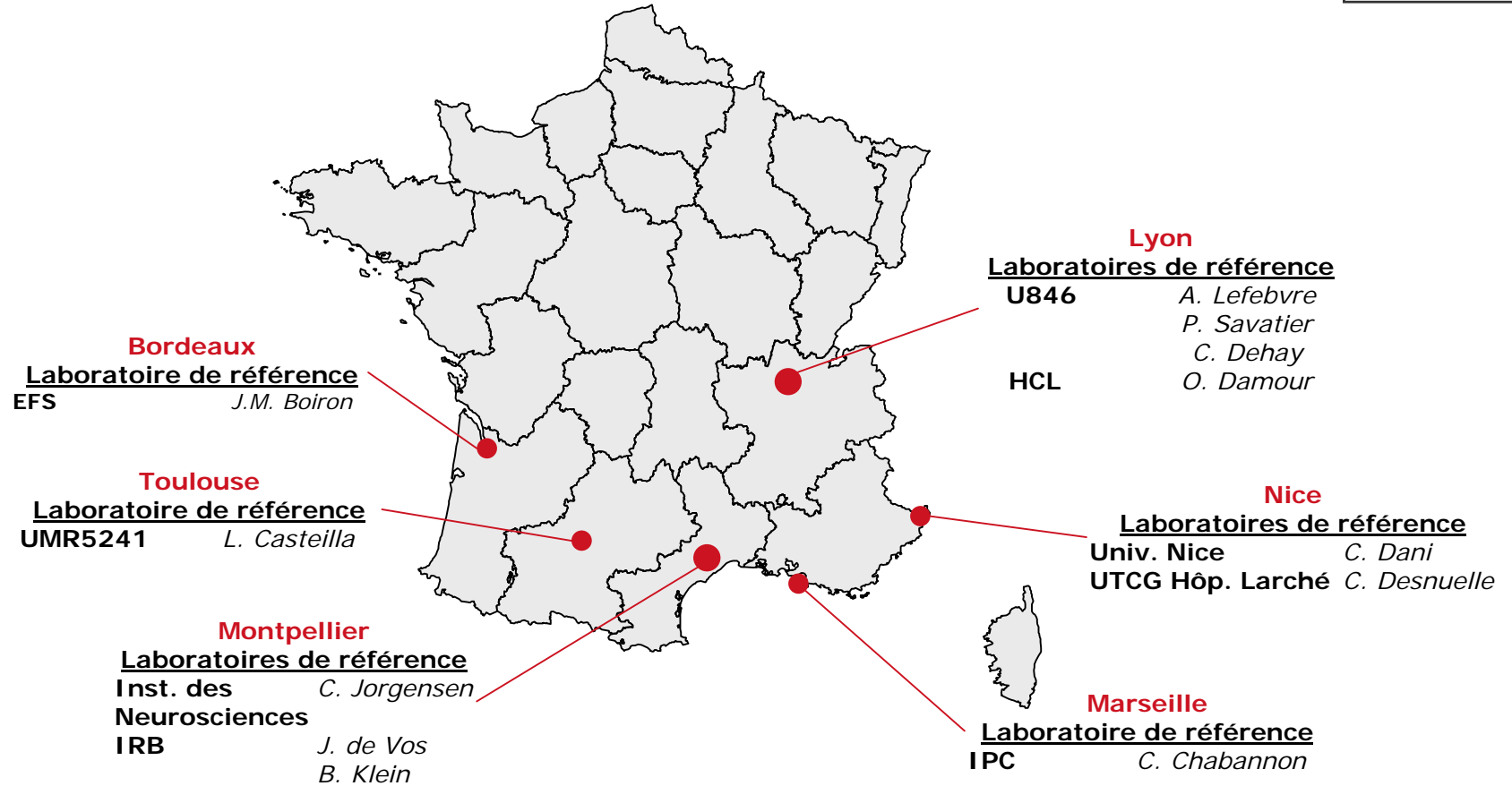
Source: INSERM, stempole-idf.com, Agence de la Biomédecine, PubMed, entretiens

# Dans le sud de la France, la répartition des laboratoires impliqués dans la thérapie cellulaire est plus diffuse

Répartition des principaux clusters de laboratoires français impliqués dans la thérapie cellulaire

Sud de la France

NON EXHAUSTIF



Note : la carte ne prend pas en compte les centres cliniques travaillant sur les cellules souches hématopoïétiques (hors recherche)

Source: INSERM, PubMed, entretiens

# Les sociétés françaises impliquées en thérapie cellulaire sont réparties sur tout le territoire français, avec un principal *biocluster* en région parisienne

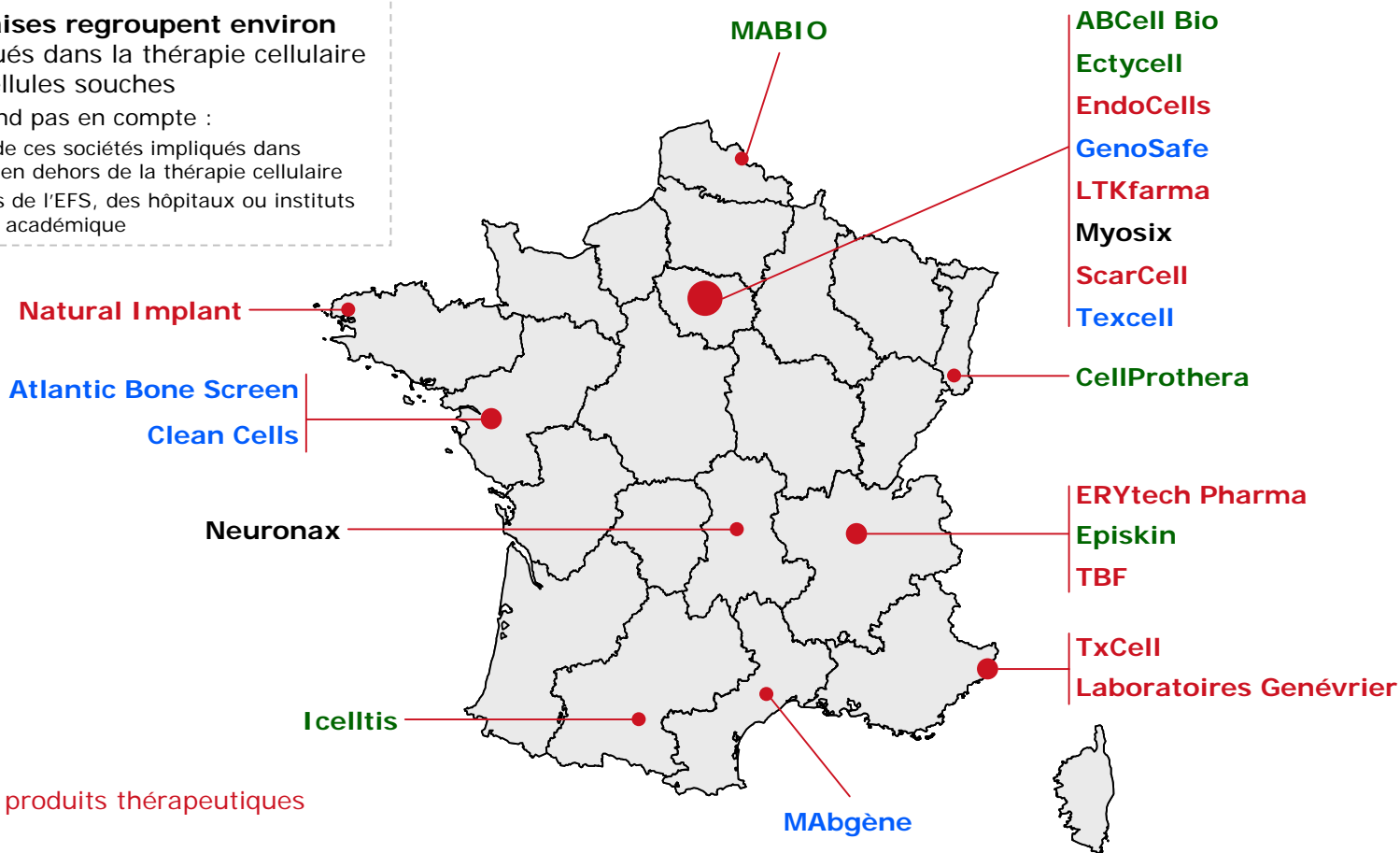
## Cartographie des sociétés françaises impliquées actuellement dans la thérapie cellulaire

NON EXHAUSTIF

■ Les sociétés françaises regroupent environ **300 salariés** impliqués dans la thérapie cellulaire ou l'utilisation des cellules souches

✓ Ce chiffre ne prend pas en compte :

- Les salariés de ces sociétés impliqués dans des activités en dehors de la thérapie cellulaire
- Les employés de l'EFS, des hôpitaux ou instituts de recherche académique



### Légende:

Société développant des produits thérapeutiques

Société de services

Sociétés développant des outils de production ou de R&D

Société à modèle économique mixte

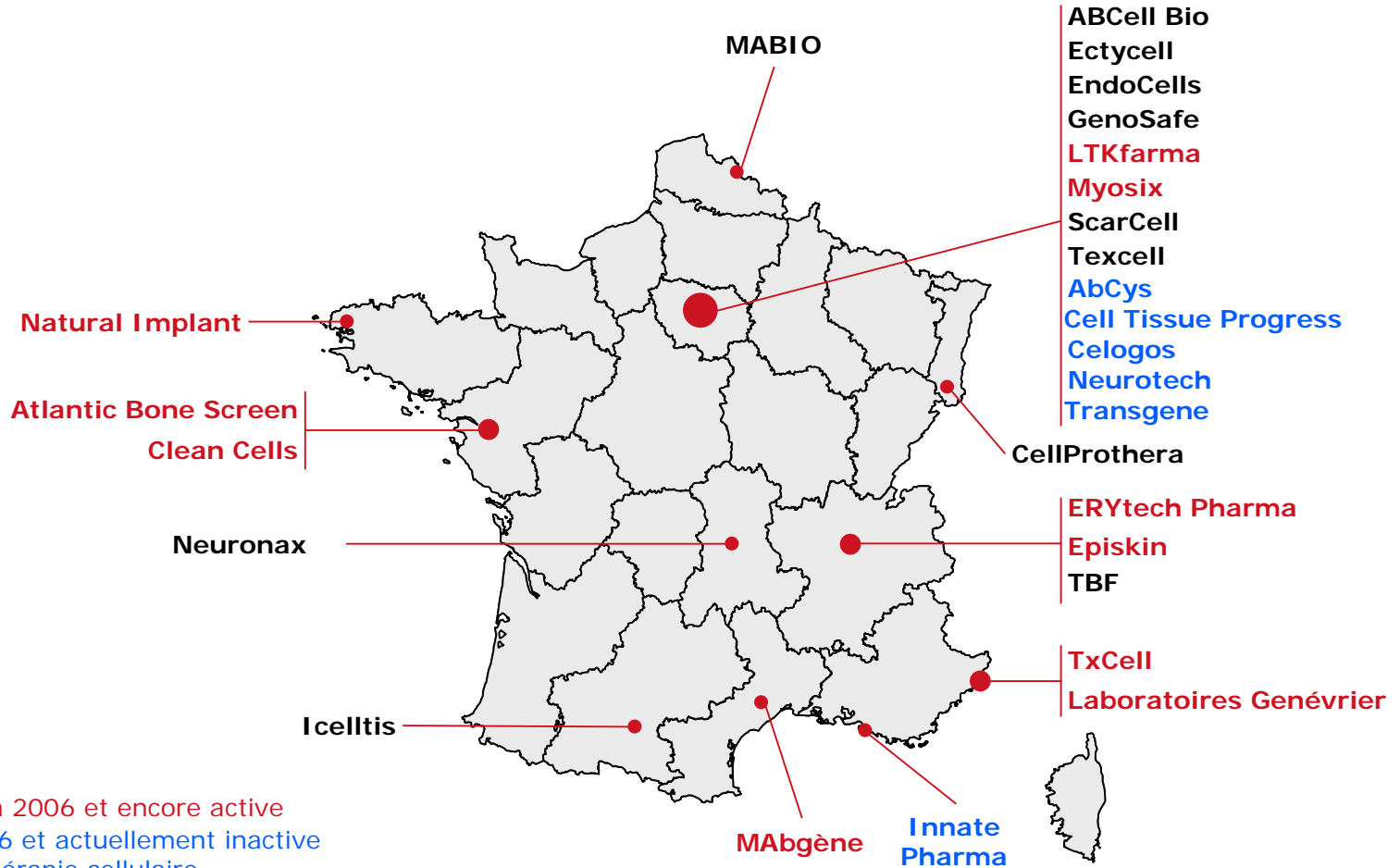
Source: entretiens, analyse Bionest Partners

Note : les sociétés étrangères actives dans le domaine de la thérapie cellulaire en France n'ont pas été représentées

# Depuis 2006, une petite dizaine d'entreprises françaises ont lancé des activités dans le domaine de la thérapie cellulaire

Cartographie des sociétés françaises impliquées (actuellement et précédemment) dans la thérapie cellulaire

NON EXHAUSTIF



**Légende:**

- Société déjà présente en 2006 et encore active
- Société présente en 2006 et actuellement inactive dans le domaine de la thérapie cellulaire
- Société active dans le domaine depuis 2006

Source: entretiens, analyse Bionest Partners

Note : les sociétés étrangères actives dans le domaine de la thérapie cellulaire en France n'ont pas été représentées

# Principales sociétés françaises de produits de thérapie cellulaire

| Société                | Ville                 | Dirigeant               | Statut   | Indication   | Type de produit                                      | Partenariats  | Financements                       |
|------------------------|-----------------------|-------------------------|--|--|--|---|------------------------------------|
| ENDOCELLS              | Paris (75)            | Dean Slagel             | Préclinique                                      | Diabète de type I  | Cellules bêta pancréatiques humaines immortalisées   | INSERM/CNRS   | VC (Esperante Ventures)            |
| ERYTECH PHARMA         | Lyon (69)             | Yann Godfrin            | Phase II   | Leucémie lymphoblastique aiguë                           | Asparaginase encapsulée dans des érythrocytes        | Centre Léon Bérard EFS  | VC (12 M€)                         |
| LABORATOIRES GENEVRIER | Sophia Antipolis (06) | Arturo Licenziati       | Phase III  | Brûlures sévères   | Kératinocytes autologues                             | -   | -                                  |
| LTK FARMA              | Evry (91)             | Evence-Charles Coppée   | Préclinique                                      | Leucémies et maladies auto-immunes                       | Lymphocytes T  | INSERM CNRS   | ANVAR (450 k€)                     |
| MYOSIX                 | Paris (75)            | Frédéric Turner         | Phase I/II                                       | Dystrophie musculaire                                    | Myoblastes autologues                                | INSERM Genzyme  | Genzyme                            |
| NATURAL IMPLANT        | Brest (29)            | Jean-Luc Baradat        | Phase I  | Remplacement des dents                                   | Biomatériaux et cellules ligamentaires périodontales | NA  | Tremplin Entreprise ANVAR (450 k€) |
| NEURONAX               | Clermont-Ferrand (29) | Stéphane Gobron         | Préclinique                                      | Pathologies du système nerveux central                   | Cellules souches mésenchymateuses                    | INSERM Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand                    | -                                  |
| SCARCELL THERAPEUTICS  | Paris (75)            | Roland de Laage de Meux | Préclinique                                      | Cicatrisation des artères souffrant d'anévrisme          | Fibroblastes gingivaux autologues                    | AP-HP, INSERM, HEGP, Service de Santé des Armées, Paris Descartes | -                                  |
| TBF                    | Mions (69)            | Laurence Barnouin       | Phase III<br>2 essais : 1 français et 1 européen | Cartilages dégradés chez les patients de moins de 50 ans | Chondrocytes autologues associés à une matrice       | CHU de Brest  | -                                  |
| TXCELL                 | Sophia Antipolis (06) | Frédéric Hammel         | Phase I/II                                       | Maladie de Crohn   | Cellules T régulatrices                              | EFS Besançon INSERM/CNRS  | VC (21 M€)                         |

## ■ Il y a dix principales sociétés de produits de thérapie cellulaire en France, la plus avancée ayant un produit en phase III

- ✓ Fin 2006, dix sociétés de produits de thérapie cellulaire avaient été répertoriées en France
- ✓ Les sociétés présentes en 2006 et qui ne sont plus actives en thérapie cellulaire sont AbCys, Celogos, Innate Pharma et Neurotech
- ✓ Les sociétés françaises récemment impliquées dans la thérapie cellulaire sont EndoCells, Neuronax, ScarCell Therapeutics et TBF

## ■ Des sociétés, spécialisées dans l'ingénierie tissulaire (acellulaire) et développant des produits susceptibles d'être associés à des cellules, peuvent être ajoutées comme BiomAtlante (près de Nantes)

Sources : sites web des sociétés, interviews, analyse Bionest Partners

# Principales sociétés françaises de services (ou support) de thérapie cellulaire

| Société              | Ville         | Dirigeant                          | Service  | Partenariats                   | Financements |
|----------------------|---------------|------------------------------------|--|--------------------------------|--------------|
| ATLANTIC BONE SCREEN | Nantes (44)   | Ronan Le Bot                       | Analyses phénotypiques et fonctionnelles de composés sur des lignées cellulaires d'os et de cartilages | Université de Nantes Atlanpole | -            |
| CLEAN'CELLS          | Boufféré (85) | Frédéric Henry / Olivier Boisteanu | Contrôle qualité de cultures de cellules et de produits biopharmaceutiques                             | Vivalis Généthon               | -            |
| GENOSAFE             | Evry (91)     | Didier Caizergues                  | Contrôles de biosécurité, de qualité   | Généthon Transgene Biomérieux  | Généthon/AFM |
| MABGENE (Groupe LFB) | Alès (30)     | Patrick Henno                      | Culture cellulaire et <i>banking</i>   | Génopole INSERM LFB            | -            |
| MYOSIX               | Paris (75)    | Frédéric Turner                    | Culture cellulaire   | Hôpital Saint-Louis (Paris)    | -            |
| TEXCELL              | Evry (91)     | Bernard Plichon                    | Contrôles de biosécurité, de qualité   | -                              | -            |

## ■ Il y a six principales sociétés de services pour la thérapie cellulaire en France, spécialisées dans la culture cellulaire ou le contrôle qualité

- ✓ Fin 2006, huit sociétés de services de thérapie cellulaire avaient été répertoriées en France
- ✓ Les sociétés présentes en 2006 et qui ne sont plus actives en thérapie cellulaire sont AbCys, Transgene et Cell Tissue Progress
- ✓ Les sociétés françaises récemment impliquées dans les services de thérapie cellulaire sont Genosafe, et Texcell

## ■ Parmi ces sociétés, **deux sont situées à Nantes et dans sa périphérie** (Atlantic Bone Screen et Clean'Cells auxquelles BiomAtlante peut être ajoutée) **profitant de la dynamique du pôle de recherche académique en thérapie cellulaire**

- ✓ Tous ces acteurs (académiques et privés) sont regroupés au sein du « biocluster » **Atlantic Biotherapies**
- ✓ Le « biocluster » Atlantic Biotherapies regroupe aussi des sociétés et laboratoires impliqués dans la thérapie génique, le diagnostic...
- ✓ D'autre part, l'EFS a construit récemment à Nantes une plate-forme de production GMP/BPF destinée principalement aux sociétés de biotechnologie en thérapie cellulaire : **Atlantic Bio GMP**

Sources : sites web des sociétés, interviews, analyse Bionest Partners

# Principales sociétés françaises d'outils de production ou de R&D pour la thérapie cellulaire

| Société             | Ville            | Dirigeant                               | Offre  | Partenariats                             | Financements                     |
|---------------------|------------------|---|--|--|----------------------------------|
| ABCELL-BIO          | Villejuif (94)   | Christophe Conway                       | Production de milieux de culture sans sérum et de modèles cellulaires (primaires ou cellules souches)                    | INSERM/CNRS<br>Medicen                   | -                                |
| CELLPROTHERA        | Mulhouse (68)    | Philippe Hénon                          | Développement et commercialisation d'automates et de kits de production de greffons cellulaires en cardiologie           | Centre Hospitalier de Mulhouse           | Oseo / Ministère de la Recherche |
| ECTYCELL            | Romainville (93) | David Sourdivé                          | Modèles cellulaires dérivés d'iPS pour le développement de médicaments   | Collectis (membre du groupe)             | Collectis                        |
| EPISKIN             | Lyon (69)        | Estelle Tinois-Tessoneaud / Alain Roman | Modèles de peaux humaines pour la recherche en cosmétologie  | L'Oréal (membre du groupe)               | -                                |
| ICELLTIS            | Verniolle (09)   | Véronique Santran                       | Sélection et commercialisation de cellules souches mésenchymateuses et cellules dérivées de cellules souches pour la R&D | INSERM U577<br>Cirimat (ENSIACET)        | -                                |
| MABIO INTERNATIONAL | Tourcoing (59)   | Dominique Malard                        | Bioréacteurs destinés à la production de cellules ou de tissus en grade médical  | Key Biologics (USA)<br>FUNAKOSHI (Japon) | -                                |

## ■ Il y a six sociétés développant et/ou commercialisant des produits destinés à la production de cellules ou à la R&D en thérapie cellulaire en France

- ✓ Les sociétés présentes en 2006 dans ce marché et qui ne sont plus actives en thérapie cellulaire sont AbCys et Cell Tissue Progress
- ✓ ABCell-Bio a repris une partie des actifs d'AbCys

## ■ Certaines sociétés ont été créées très récemment, notamment CellProthera lancée en juin 2008 et Ectycell en septembre 2009

## ■ Un certain nombre de projets d'entreprise sont en cours de développement. C'est le cas, entre autres, du projet CardioCell incubé à l'Incubateur Midi-Pyrénées

- ✓ **Cardiocell** vise à produire à l'échelle industrielle et sous conditions GMP des **cellules cardiaques humaines à partir de cellules souches**

Sources : sites web des sociétés, incubateurmipy.com, interviews, analyse Bionest Partners

# Des regroupements locaux de laboratoires académiques et/ou de sociétés ont été créés pour favoriser le développement de la thérapie cellulaire en France



## Atlantic Biotherapies

- **Date de création du pôle** : 2005
- **Implantation géographique** : Pays-de-la-Loire
- **Le réseau** (toutes les entités ne sont pas dans la thérapie cellulaire)
  - ✓ 44 entreprises dont Clean Cells, Atlantic Bone Screen et Biomatlante
  - ✓ 34 structures de recherche (dont l'Institut du Thorax, le LIOAD...)
    - 28 Unités de Recherche
    - Deux universités, deux CHU et deux Centres de Lutte contre le Cancer
- **Budget**
  - ✓ Atlanpole, qui coordonne Atlantic Biotherapies, recevra **1,3 million d'euros** de financements publics en 2009
  - ✓ L'Union Européenne soutient les opérations menées par Atlantic Biotherapies à hauteur de 25%
- **Ambition** : « Devenir un centre de référence international pour le développement de solutions diagnostiques et thérapeutiques dans le domaine des biothérapies »
- **Quatre domaines d'expertise** : les thérapies cellulaire et génique, ainsi que les immunobiothérapies, les biomatériaux et les radiopharmaceutiques
- **Atlantic Biotherapies est un des leaders français sur les projets de thérapie cellulaire**
  - ✓ Deux plateformes de production
    - **Atlantic Bio GMP (ABG)** : plate-forme de production de vecteurs viraux et de produits de thérapie cellulaire
    - **Unité de Thérapie Cellulaire et Génique (UTCG)** : unité hospitalière de production en thérapie cellulaire et génique en conditions GMP
  - ✓ Projet de plateforme de bioproduction « PibCell », coordonné par Clean Cells et le CHU de Nantes



## STEM-Pôle

- **Date de création du pôle** : 2007
  - ✓ Suite à la labellisation comme « Domaine d'Intérêt Majeur » de la thématique « Cellules souches et Médecine cellulaire » par le Conseil Régional d'Ile-de-France
- **Implantation géographique** : Ile-de-France
- **Le réseau** : plus de **80 laboratoires de recherche académique impliqués dans l'étude des cellules souches à des fins thérapeutiques**, issus de
  - ✓ 12 institutions partenaires (dont l'EFS)
  - ✓ 12 structures de recherche
- **Budget**
  - ✓ Pour l'année 2009, le Conseil Régional d'Ile-de-France a attribué **4,3 millions d'euros** pour les dépenses de **fonctionnement** (allocations de recherche) et d'**équipement** des laboratoires du STEM-Pôle
- **Ambition**
  - ✓ Le STEM-Pôle a pour objectif de **fédérer les équipes de recherche académique franciliennes** impliquées dans l'étude des cellules souches afin de leur donner collectivement les atouts d'un pôle de compétence
- **Quatre axes thématiques sont investigués dans le domaine de la thérapie cellulaire**
  - ✓ Les nouvelles lignées
  - ✓ Les mécanismes moléculaires associés à la prolifération et à la différenciation
  - ✓ La thérapie cellulaire
  - ✓ La modélisation cellulaire des tissus sains et pathologiques

Source: atlantic-biotherapies.com, stempole-idf.com, iledefrance.fr, analyse Bionest Partners

2

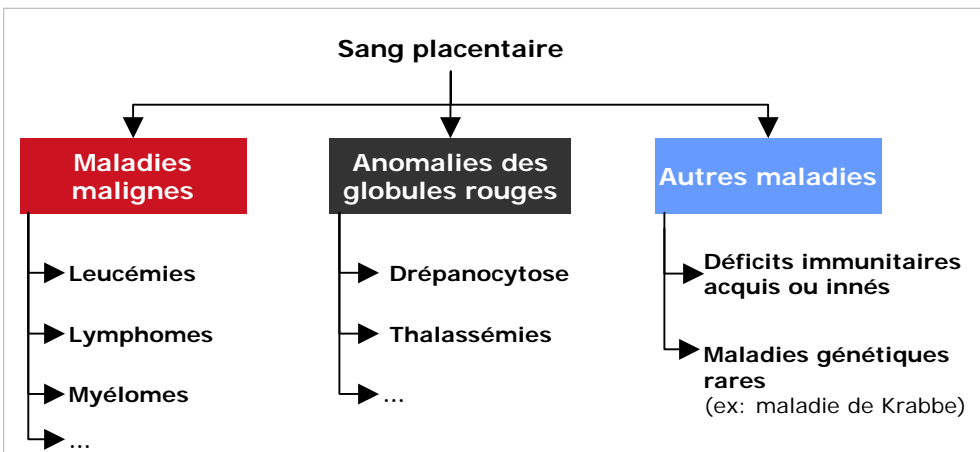
## Un exemple d'application : l'utilisation des cellules souches de sang de cordon ombilical

### Messages-clés

- La greffe de sang de cordon ombilical, ou sang placentaire, permet des applications similaires à celles obtenues grâce à la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques périphériques
- Le sang placentaire présente un avantage très important par rapport à la moelle osseuse : les greffons demandent une compatibilité tissulaire receveur/donneur moins importante
- La France est encore en retard en terme de stockage de sang de cordon mais de nombreux efforts ont été réalisés lors des trois dernières années (création de nouvelles banques par exemple)

# La greffe de sang de cordon ombilical, ou sang placentaire, permet une alternative à la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques périphériques

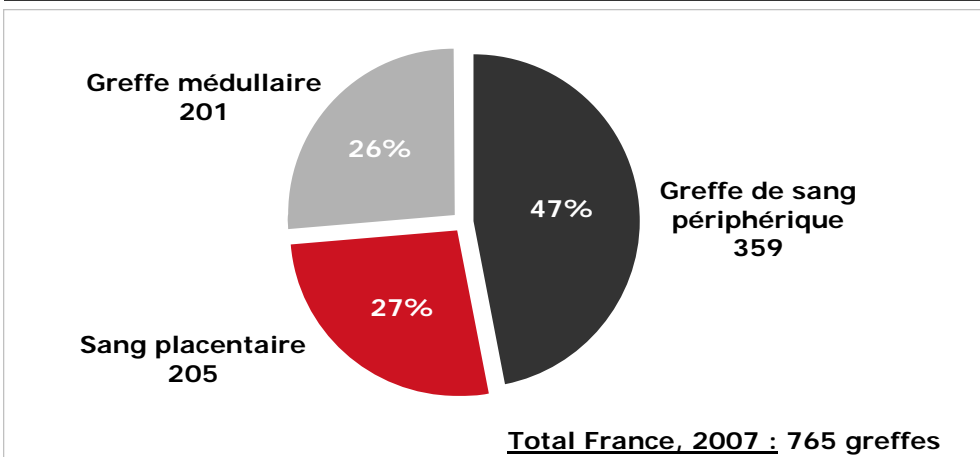
Les applications de la greffe de sang placentaire sont les mêmes que celles de moelle osseuse



Le sang de cordon est une source de cellules souches adultes relativement accessible

- Le sang de cordon ombilical est une source de cellules souches hématopoïétiques
- Ce sang est prélevé après l'accouchement sur le cordon ombilical qui vient d'être coupé, sans douleur pour la mère et l'enfant
  - ✓ Après qualification et validation, le sang prélevé peut alors servir de greffon et/ou être stocké dans des banques de sang placentaire autorisées
  - ✓ En France, ces banques sont publiques et à but non lucratif uniquement
- Le sang placentaire présente un avantage très important par rapport à la moelle osseuse : les greffons demandent une compatibilité tissulaire receveur/donneur moins importante
  - ✓ Les cellules souches issues du sang de cordon sont moins agressives pour le receveur car elles sont "naïves" sur le plan immunologique
  - ✓ Le risque de réaction du greffon contre l'hôte est donc moindre
- Ces avantages expliquent que l'utilisation est en croissance constante et représente maintenant 27% des greffes
- Cependant, le volume des prélèvements est souvent trop faible (et donc le nombre de cellules souches disponibles) pour un receveur adulte
- De plus, le fait que les cellules soient naïves immunologiquement augmente le risque d'infections

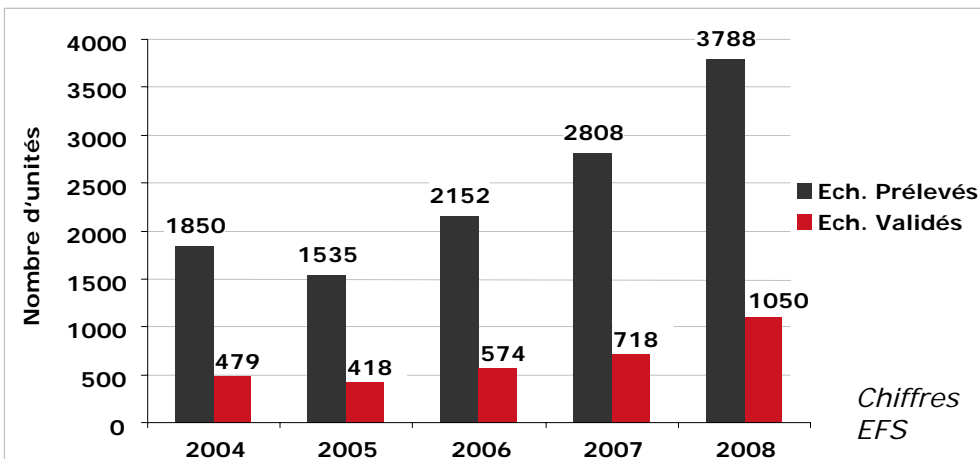
Origine des greffes hématopoïétiques non apparentées



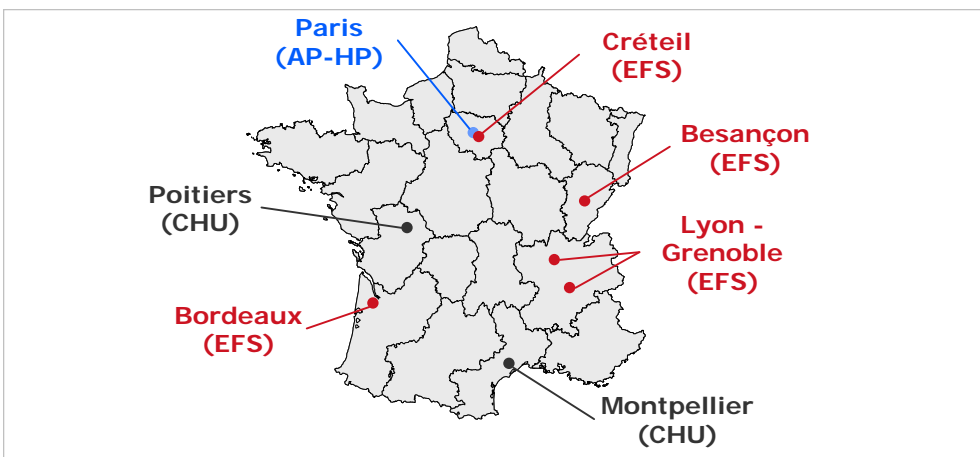
Source: EFS (Rapport annuel 2007), Tiberghien et al. (Transfusion Clinique et Biologique, 2009), SOGC, entretiens

# Les dons de sang placentaire sont en constante augmentation en France, ainsi que les structures de stockage

Les prélèvements et les stockages de greffons de sang placentaire sont en constante augmentation depuis 2005



Localisation des banques de sang de cordons en France



Source: EFS (Rapport annuel 2008), Tiberghien et al. (Transfusion Clinique et Biologique, 2009), entretiens

La collecte de sang placentaire est encore trop peu développée, mais de nombreux investissements sont réalisés actuellement

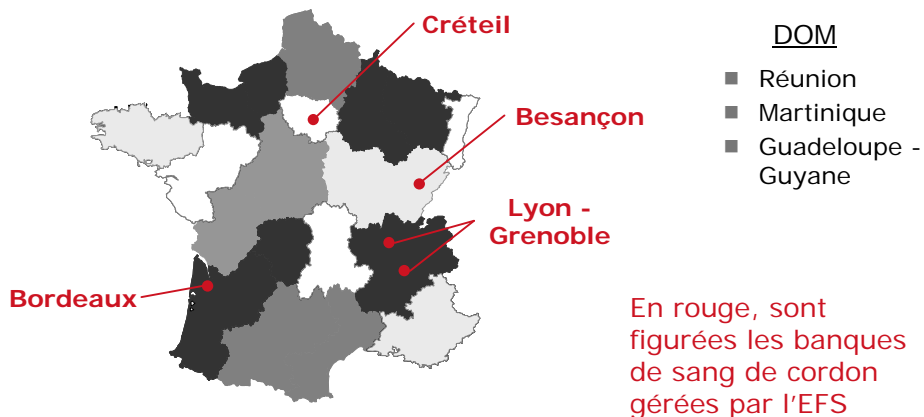
- **Le principal problème concernant le sang de cordon est sa collecte, encore insuffisante en France...**
  - ✓ Bien qu'en constante augmentation depuis 2005, la collecte et le stockage restent faibles (6 400 en cumulé en 2007).
  - ✓ La France est encore en retard en terme d'unités stockées par habitant (16<sup>ème</sup> rang mondial en 2007)
  - ✓ Seulement 25-30% des échantillons prélevés seront utilisables (c'est-à-dire validés et stockés), principalement car le volume obtenu est trop faible
- **... mais les greffons peuvent provenir de l'étranger...**
  - ✓ Le manque de greffons est donc plus relatif (à la France) qu'absolu
  - ✓ Le principal problème est financier : les greffons venant de l'étranger sont environ deux fois plus onéreux que les greffons français, pour des raisons logistiques
- **... et plusieurs greffons peuvent être administrés à un même patient**
  - ✓ Les « bigreffes » sont courantes en routine
    - En 2007, 55% des greffes étaient réalisées avec deux greffons
    - Le nombre de greffons utilisés maximal est de sept (en recherche)
- **Fin 2009, huit banques de sang de cordons seront établies en France (contre trois en 2008)**
  - ✓ Quatre sont gérées par l'EFS
  - ✓ Trois gérées par des structures hospitalières (AP-HP ou CHU), créées en 2008 et 2009

# L'Établissement Français du Sang, principal organisme impliqué dans la collecte et le stockage du sang de cordon, est un acteur majeur de la thérapie cellulaire en France

## L'EFS en quelques chiffres

- L'EFS a été créé officiellement en janvier 2000
- 9 000 collaborateurs travaillent à l'EFS
- Chaque année, près d'un million de malades sont soignés avec des produits de l'EFS
  - ✓ 500 000 transfusés
  - ✓ 500 000 soignés grâce aux médicaments dérivés du sang
- L'EFS fournit près de 1 900 établissements de santé
- Le chiffre d'affaires 2008 s'élève à 783,4 millions d'euros

## L'EFS est organisé sous forme de 17 établissements régionaux avec une direction nationale



Source: EFS (Rapport annuel 2008), clinicaltrials.gov, entretiens

## L'EFS est un partenaire majeur des organismes menant des essais cliniques de thérapie cellulaire en France

- **La mission première de l'EFS est d'assurer l'autosuffisance de la France (DOM compris) en produits sanguins**
  - ✓ Il est aussi impliqué dans le prélèvement et le stockage de cellules, tissus et d'organes (lymphocytes, moelle osseuse, cornées...)
- **Depuis sa création, l'EFS a été directement impliqué dans le domaine de la thérapie cellulaire**
  - ✓ Via son implication dans la collecte de sang de cordon ombilical
  - ✓ Via des **collaborations dans certains essais cliniques**
- A titre d'exemple, **l'EFS de Bourgogne Franche-Comté** est impliqué dans le traitement des échantillons utilisés pour **l'essai clinique de phase I/II mené par la société française TxCell dans la maladie de Crohn**
- De même, **l'EFS est impliqué dans l'essai clinique multicentrique (phase III) promu par le CHU de Reims pour le traitement de l'ischémie critique des membres inférieurs**
- De part son historique, **l'EFS est reconnu pour son expertise dans la logistique de produits biologiques, le traitement et le stockage des produits de thérapie cellulaire**
  - ✓ Un autre avantage de l'EFS est qu'il forme un réseau coordonné au niveau national et implanté dans toutes les régions françaises
- **Ces différentes caractéristiques font de l'EFS un acteur incontournable du développement de la thérapie cellulaire en France**

# L'Établissement Français du Sang a pour objectif de conforter son rôle d'acteur de premier plan dans le domaine de l'ingénierie tissulaire et de la thérapie cellulaire

## L'Établissement Français du Sang prépare son avenir en investissant de manière conséquente dans la thérapie cellulaire

- **L'EFS a établi à Nantes une plateforme de bioproduction aux normes GMP/BPF : la plateforme Atlantic Bio GMP**
  - ✓ Cette plateforme est particulièrement adaptée pour la **fabrication de lots de préparations de thérapie cellulaire pour les essais cliniques de grande envergure**
    - En effet, **un des problèmes actuels de la thérapie cellulaire est le passage à l'industrialisation des procédés**
    - Cette industrialisation intervient en premier lieu lors de l'élargissement des essais cliniques (passage d'une phase I/II à une phase III), il faut alors augmenter la production des lots (« **scale-up** »)
  - ✓ Cette plateforme est particulièrement destinée aux sociétés de biotechnologie
  - ✓ L'EFS a pour but de pérenniser les collaborations avec les sociétés de biotechnologie, **confirmant l'essai réalisé avec la biotech française TxCell (EFS de Bourgogne-Franche-Comté, site de Besançon)**
  - ✓ Cette plateforme n'est cependant pas à ce jour un établissement pharmaceutique et ne peut de ce fait produire seul des médicaments de thérapie cellulaire (au sens réglementaire du terme, cf. partie « Aspects réglementaires » de ce document) dans le cadre d'essais cliniques ou de mise sur le marché
  
- **Afin d'atteindre des équipes de taille critique, l'EFS a commencé le regroupement de ces plateformes de thérapie cellulaire**
  - ✓ Ce regroupement permettra des **semi-spécialisations**, gérées au niveau national...
  - ✓ ... et **favorisera la recherche**, en collaboration ou non avec d'autres entités publiques (INSERM, Université) ou privées (Biotech), françaises ou non
  - ✓ Par exemple, les cinq plateformes du Grand Ouest ont été regroupées à Tours
  
- **L'EFS n'envisage pas de développer seul ses propres produits de thérapie cellulaire**, à la manière d'une société de biotechnologie
  - ✓ Cela ne fait pas partie des missions de l'EFS
  - ✓ **Cependant, des co-développements pourraient être envisagés**

Source: EFS (Rapport annuel 2008), entretiens

**3**

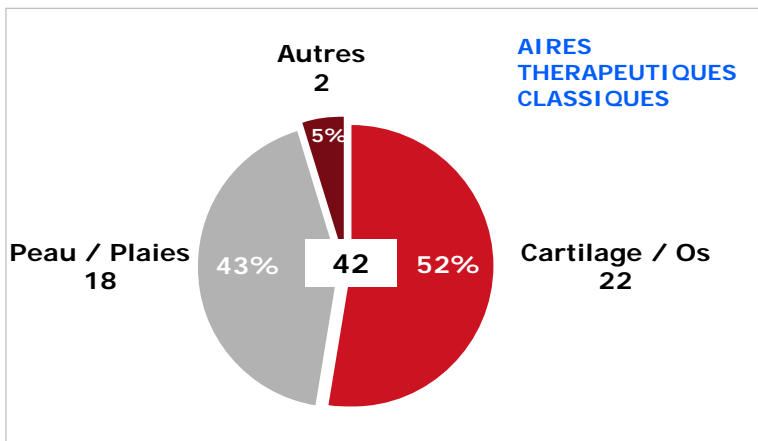
## Marché de la thérapie cellulaire

### Messages-clés

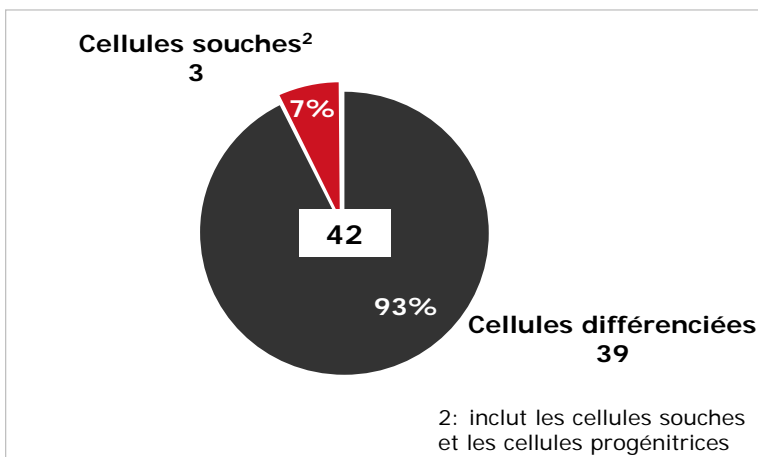
- La thérapie cellulaire représente actuellement un marché de taille relativement faible (près de 100 millions de dollars au niveau mondial)
- Une quarantaine de produits est actuellement commercialisée dans le monde, mais seule une poignée réalise des ventes importantes
- Seuls deux nouveaux produits ont été commercialisés depuis 2007, néanmoins les produits autorisés avant cette date sont maintenant acceptés par la communauté médicale

# Une quarantaine de produits de thérapie cellulaire sont actuellement sur le marché

Nombre de produits commercialisés<sup>1</sup>  
par aire thérapeutique au niveau mondial



Nombre de produits commercialisés<sup>1</sup>  
par type de cellules au niveau mondial



Peu de produits ont été lancés récemment,  
à cause d'un changement fondamental du modèle économique

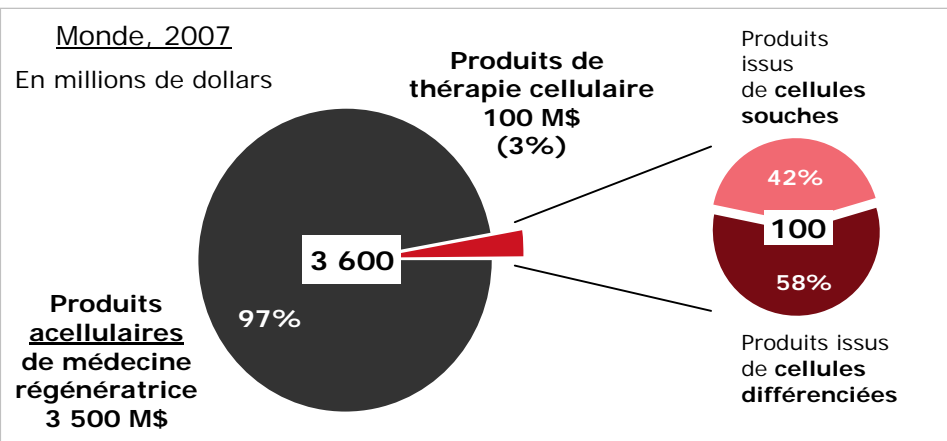
- **42 produits de thérapie cellulaire sont actuellement commercialisés** par des sociétés privées, la plupart sur leurs marchés nationaux
  - ✓ Les traitements de thérapie cellulaire correspondant à des greffes de cellules souches hématopoïétiques et réalisés par des hôpitaux ne sont pas comptabilisés
- **Les aires thérapeutiques** concernées sont la **dermatologie** (principalement le traitement des plaies) et la **réparation osseuse et cartilagineuse**
  - ✓ Ces aires thérapeutiques ont été investiguées depuis plus d'une décennie par les sociétés de thérapie cellulaire, c'est pourquoi elles sont considérées comme étant les **aires thérapeutiques « classiques »**
  - ✓ Ces applications utilisent principalement des **cellules différenciées** (kératinocytes, chondrocytes)
- **Les trois seuls produits utilisant des cellules souches sont :**
  - ✓ *Osteocele*<sup>®</sup> commercialisé par la société américaine NuVasive (produit racheté à Osiris Therapeutics en 2008) utilisé pour différentes réparations osseuses
    - *Osteocele*<sup>®</sup> est composé de cellules souches mésenchymateuses **allogéniques**
  - ✓ *EpiDex*<sup>®</sup> et *EuroGraft*<sup>®</sup>-M, commercialisés par la société suisse Euroderm, respectivement utilisés pour la réparation des plaies et des problèmes de pigmentation de la peau. Ils sont composés de cellules progénitrices autologues issues de follicules capillaires
- **Seuls deux produits de thérapie cellulaire ont été lancés commercialement depuis 2007 :**
  - ✓ *Vavelta*<sup>®</sup> d'Intercytex (fibroblastes **allogéniques** dermiques), lancé au Royaume-Uni en 2008 comme produit esthétique (réparation et rajeunissement de la peau)
  - ✓ *Cryoskin*<sup>®</sup> de CellTran (kératinocytes **allogéniques** congelés associés à une matrice)
  - ✓ **Ce faible nombre de lancements** peut être expliqué par la **transition de l'utilisation de**
    - **Cellules autologues**, c'est-à-dire un traitement proche d'une greffe (c'est-à-dire suivant le principe d'« un produit pour un patient »)...
    - ... aux **cellules allogéniques**, permettant plus facilement une **industrialisation** et potentiellement **l'accès à un grand nombre de patients**

Source: Institute for Science and Society, Avril 2009, sites web des sociétés, analyse Bionest Partners

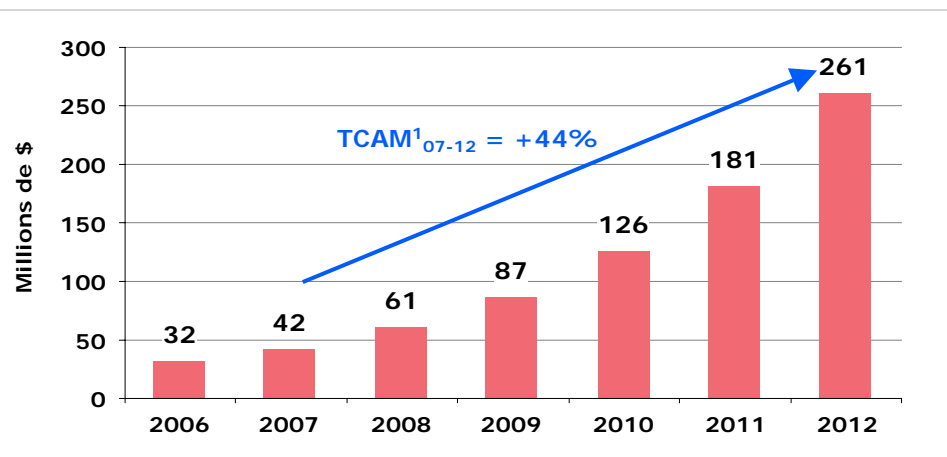
1: produits commercialisés par des sociétés privées

# Le marché de la thérapie cellulaire est encore émergent mais l'arrivée future de produits issus de cellules souches permet d'envisager des perspectives de croissance intéressantes

La thérapie cellulaire n'est actuellement qu'un marché de niche de la médecine régénératrice



Evolution du marché mondial de la thérapie cellulaire à base de cellules souches



Source: Institute for Science and Society, Avril 2009, World Stem Cells 2009, BCC research, analyse Bionest Partners

## Analyse

### ■ Le marché des produits de thérapie cellulaire ne représente que 3% du marché mondial de la médecine régénératrice

- ✓ La taille de ce marché est de **100 millions de dollars** contre 3,6 milliards pour la médecine régénératrice au niveau mondial
- ✓ Cette valeur ne tient pas compte du « chiffre d'affaires » généré par les greffes (cellules souches hématopoïétiques et autres tissus)

### ■ Cette faible valeur s'explique par le fait que peu de produits sont disponibles commercialement...

### ■ ... et que seuls quelques produits réalisent des ventes significatives

- ✓ *Carticel*<sup>®</sup>/*IMACI*<sup>®</sup> de Genzyme a permis de soigner plus de 20 000 patients depuis 1995 et est utilisé sur plus de 1 000 patients par an actuellement
- ✓ *Apligraf*<sup>®</sup> d'Organogenesis soigne près de 35 000 patients par an
- ✓ Les ventes d'*Osteocele*<sup>®</sup> (alors commercialisé par Osiris Therapeutics) ont atteint 40 millions de dollars lors des trois années suivant son lancement

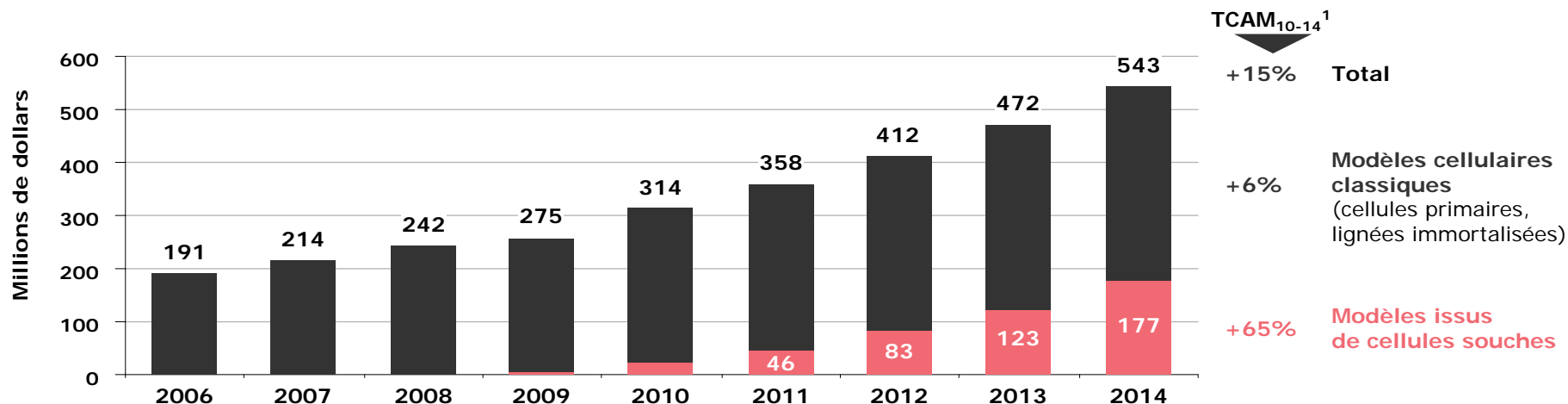
### ■ Cependant, les potentiels thérapeutiques des nombreux produits à base de cellules souches en développement devraient favoriser la croissance de ce marché

- ✓ Il a ainsi été évalué qu'une croissance annuelle de l'ordre de 44% devrait être atteinte d'ici 2012 au niveau mondial

1: Taux de croissance annuelle moyen

# Le marché mondial des modèles cellulaires dérivant de cellules souches devrait croître très rapidement et offrir une source de revenus aux biotechs impliquées dans la thérapie cellulaire

## Dynamique du marché mondial des modèles cellulaires en fonction de la nature des cellules



- **Le marché mondial des modèles cellulaires utilisés en recherche et dérivant de cellules souches est embryonnaire actuellement, cependant sa croissance annuelle moyenne est estimée à 65% pendant la période 2010-2014, atteignant 177 millions de dollars (soit près d'un tiers du marché global)**
- **Cette forte croissance est expliquée par les nombreux avantages de ces modèles par rapport aux modèles classiques...**
  - ✓ Cellules plus proches de la physiologie d'une cellule normale par rapport aux lignées (en particulier les hépatocytes et les cardiomyocytes)
  - ✓ Possibilité de tester sur des cellules représentant *in vitro* la diversité génétique présente dans la population humaine
  - ✓ Approvisionnement sécurisé, ce qui n'est pas le cas avec les cellules primaires
- **... d'où une forte demande de la part des industriels pharmaceutiques** dont une des priorités est de réduire le taux d'attrition pendant les phases de développement clinique et **des industriels cosmétiques** qui ne sont plus autorisés à tester leurs molécules sur des animaux
- **Ce marché est donc ciblé par certaines biotechs impliquées dans la thérapie cellulaire** (comme Geron, Novocell, iPierian...), les produits vendus ne nécessitant pas d'autorisation de mise sur le marché et donc de long développement comme c'est le cas des produits thérapeutiques

Source: Frost & Sullivan, analyse Bionest Partners

1: Taux de croissance annuel moyen 2010-2014

4

## Essais cliniques de thérapie cellulaire

a

Situation globale

b

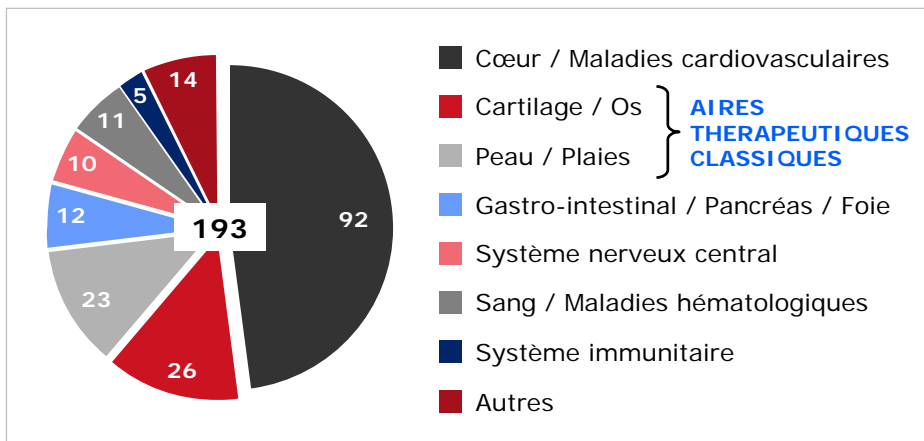
Etudes de cas

### Messages-clés

- Une réelle difficulté à développer en clinique les produits de thérapie cellulaire
- Un peu moins de 200 essais cliniques sont en cours, la thérapie cellulaire cardiovasculaire étant la plus représentée
- Seuls quelques essais de phase III sont en cours, suggérant que peu de produits de thérapie cellulaire seront disponibles à court terme
- Un essai clinique de phase I pour une thérapie utilisant des cellules souches embryonnaires a été autorisé aux Etats-Unis au début de l'année 2009

# Les produits de thérapie cellulaire actuellement en phase d'essais cliniques ciblent principalement les maladies cardiovasculaires

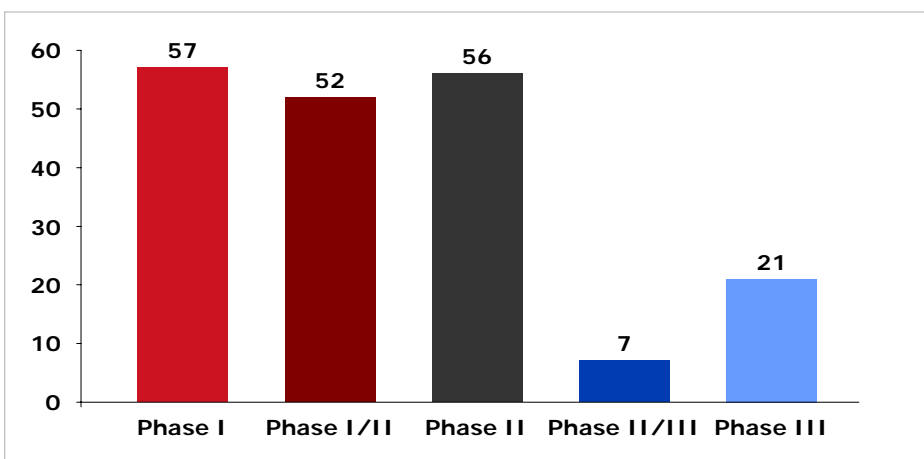
## Nombre d'essais<sup>1</sup> par aire thérapeutique au niveau mondial



Depuis 2006, les essais cliniques de produits à base de cellules souches mésenchymateuses ont connu une très forte progression

- **Le nombre d'essais cliniques de médecine régénératrice est assez restreint actuellement : 193 essais**
  - ✓ Ce nombre exclut les essais de thérapie cellulaire visant à améliorer les conditions de vie des patients sous chimiothérapie ayant une insuffisance en cellules sanguines et les essais d'immunothérapie cancéreuse
  - ✓ Ce nombre n'inclut pas les produits acellulaires dont la production a nécessité l'utilisation de cellules (ex: protéines thérapeutiques)
  - ✓ Les trois principaux pays où sont réalisés ces essais cliniques sont **les Etats-Unis** (92 essais), **l'Allemagne** (18) et **la France** (13)
- **Le domaine cardiovasculaire est particulièrement investigué avec 92 essais cliniques (48%)**
  - ✓ La thérapie cellulaire permettrait une alternative aux greffes cardiaques ou autres traitements très lourds
  - ✓ La quasi-totalité de ces essais utilisent des **cellules souches mésenchymateuses**
- **Les aires thérapeutiques « traditionnelles » de la thérapie cellulaire sont encore très représentées (25%)**
  - ✓ 23 essais de traitements cutanés (incluant les soins des cicatrices)
  - ✓ 26 essais concernant des traitements du cartilage et des pathologies osseuses
  - ✓ Il est intéressant de noter que **ces pathologies sont très investiguées par les sociétés privées** : l'industrie assure la promotion de 90% des essais recensés dans ces domaines
- **Les autres aires thérapeutiques sont très minoritaires**
  - ✓ Cependant, certaines sont très innovantes comme le système nerveux central pour lequel un essai clinique utilisant des cellules souches embryonnaires vient d'être autorisé aux Etats-Unis
- **Peu de produits devraient arriver sur le marché à court terme car seules 21 phases III sont en cours**

## Nombre d'essais par phase au niveau mondial

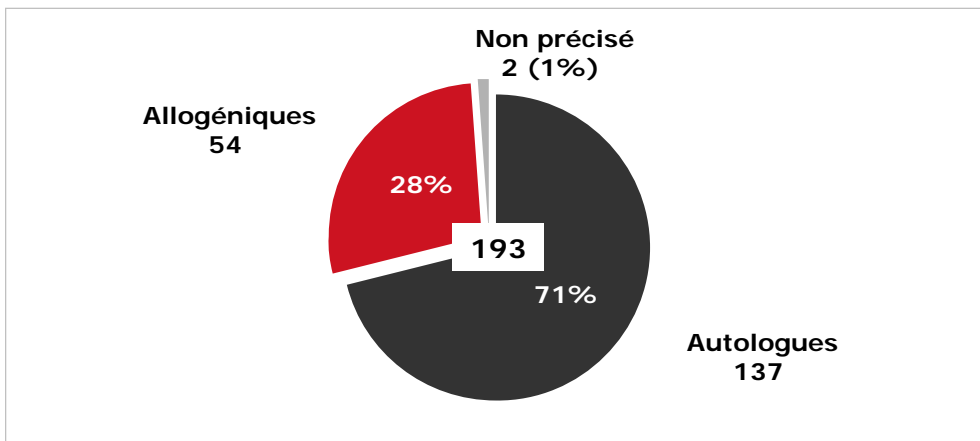


Source: Institute for Science and Society, April 2009, clinicaltrials.gov, analyse Bionest Partners

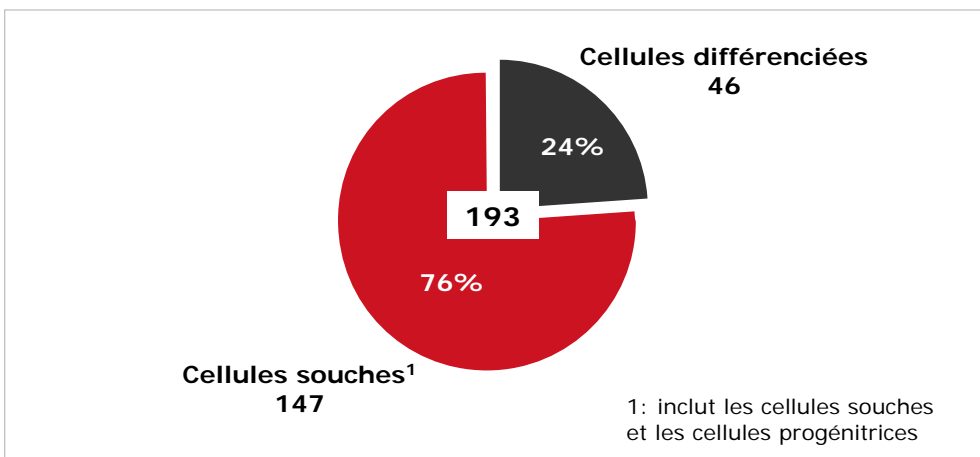
1: non exhaustif

# Malgré leur potentiel plus important en terme industriel, les greffes allogéniques sont encore minoritaires en termes d'essais cliniques

Nombre d'essais par origine du produit de thérapie utilisé au niveau mondial



Nombre d'essais par type de cellule au niveau mondial



Source: Institute for Science and Society, April 2009, Clinicaltrials.gov, analyse Bionest Partners

## Analyse

- **Les produits allogéniques sont plus simples à industrialiser que les produits dépendants d'un process autologue...**
  - ✓ Ils ne dépendent pas de chacun des patients et sont donc plus facilement qualifiables
  - ✓ Ils peuvent être produits dans un centre unique et être distribués tels des médicaments
  
- **... cependant, ils sont encore minoritaires par rapport aux produits autologues en nombre d'essais cliniques**
  - ✓ Les problèmes immunologiques et le fait que ces produits ont été étudiés plus récemment sont les principales causes de ce léger retard
  
- **Les produits utilisant des cellules souches, produits de deuxième génération, sont devenus majoritaires par rapport aux cellules différenciées, produits de première génération**
  - ✓ Au sein de ces cellules souches, une catégorie est fortement étudiée depuis quelques années : les **cellules souches mésenchymateuses**,
    - Capables de se différencier en un grand nombre de types cellulaires...
    - ... et modulant la réponse immunitaire (par exemple diminuant les rejets de greffes)
      - **Cette immunomodulation intéresse particulièrement les industriels**
  
- **Les cellules souches embryonnaires, par conséquent allogéniques, cellules thérapeutiques de nouvelle génération et *a priori* plus facilement industrialisables n'en sont qu'à leurs débuts en phase clinique**
  - ✓ Un seul essai clinique a été autorisé actuellement, aux Etats-Unis, en janvier 2009 (produit *GRNOPC1* de Geron)<sup>2</sup>

2: cet essai n'ayant pas débuté, il n'est pas comptabilisé

**4**

## Essais cliniques de thérapie cellulaire

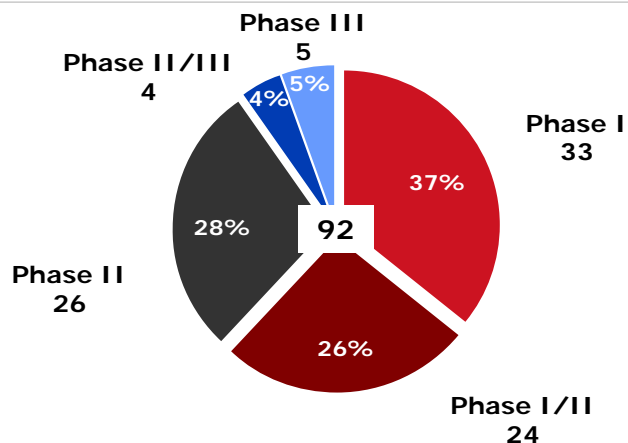
**a**

Situation globale

**b**

Etudes de cas

## Produits actuellement en développement au niveau mondial



## Détail sur des essais cliniques en phase III

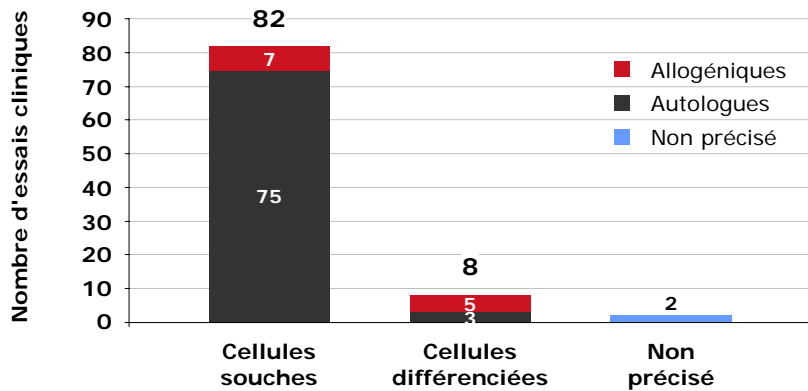
### ■ Essai Cardio133 (Injection intra myocardique de cellules autologues CD133+ / Miltenyi Biotec (Allemagne))

- ✓ Type de cellules : cellules souches autologues provenant de moelle osseuse
- ✓ But de l'essai : évaluer si les patients subissant un pontage coronarien supplémentés avec des cellules CD133+ n'ont pas une fraction d'éjection ventriculaire gauche plus élevée que les patients subissant un pontage coronarien seul (mesure six mois après l'opération)
- ✓ Population ciblée : patients nécessitant un pontage suite à un infarctus du myocarde
  - 60 patients doivent être recrutés
- ✓ Essai monocentrique (Institut Allemand du Cœur à Berlin), en double aveugle
- ✓ Commencé en avril 2007

### ■ Essai BALI (« Bone marrow Autograft in Limb Ischemia » mené par le CHU de Reims en collaboration avec l'EFS)

- ✓ Type de cellules : **cellules souches hématopoïétiques (CD34+) autologues**
- ✓ But de l'essai : évaluer si l'injection de cellules souches hématopoïétiques permet d'éviter l'amputation des membres inférieurs
- ✓ Population ciblée : patients atteints d'**ischémie critique des membres inférieurs** sans possibilité de chirurgie
  - Près de 110 patients doivent être recrutés
- ✓ **Essai multicentrique, sur 15 centres hospitaliers en France**
- ✓ Commencé en mars 2009 et fin prévue en août 2011

## Type de cellules utilisées dans les essais en cardiologie au niveau mondial



Source: Institute for Science and Society (Avril 2009), site web des sociétés, clinicaltrials.gov, analyse Bionest Partners

# 21 janvier 2009 - Geron reçoit l'approbation de la FDA pour commencer le premier essai clinique pour un traitement à base de cellules souches embryonnaires humaines



GERON Corporation

- **Société américaine basée près de San Francisco** (Menlo Park, Californie) et **fondée en 1990**
- **Spécialisée en oncologie...**
  - ✓ Un produit en Phase I et un en phase II, ciblant la télomérase
- **... et en médecine régénératrice**
  - ✓ En particulier sur l'utilisation de cellules souches embryonnaires
- Geron est à l'origine de brevets portant sur la **télomérase**
  - ✓ Cette enzyme serait impliquée dans l'immortalisation des cellules
  - ✓ Elle pourrait jouer un rôle déterminant dans le développement de la thérapie cellulaire, notamment pour la greffe de cellules adultes dont la longévité pourrait être ainsi durablement prolongée
- **Partenariat avec le Roslin Institute (Edimbourg, Ecosse)**
  - ✓ Le *Roslin Institute* est un pionnier du clonage par transfert de noyau et ses travaux sur le clonage reproductif ont abouti à la naissance de la brebis Dolly
  - ✓ Le *Roslin Institute* axe ses recherches sur la nature du mécanisme permettant au transfert nucléaire de faire rendre une cellule différenciée totipotente
  - ✓ La société issue de ce partenariat, **Geron Bio-Med**, est une filiale de Geron et détient les droits exclusifs sur les travaux réalisés

Source: site web de Geron

Essai clinique **GRNOPC1**

- **Première étude mondiale réalisée chez l'homme utilisant des cellules dérivant de cellules souches humaines embryonnaires (CSEh)**
- **Le produit GRNOPC1 : premier candidat thérapeutique à base de CSEh**, contenant des cellules progénitrices d'oligodendrocytes dérivées de CSEh
  - ✓ Ces progéniteurs ont démontré avoir des propriétés de stimulation de la croissance du tissu nerveux et de remyélinisation
  - ✓ Le produit *GRNOPC1* a ainsi permis d'aboutir à la restauration de la fonction dans des modèles animaux de lésion aiguë de la moelle épinière (*Journal of Neuroscience*, 2005)
- **GRNOPC1 – Phase I**
  - ✓ **Objectif** : établir l'innocuité du produit *GRNOPC1* chez les patients souffrant de lésions subaiguës « complètes » de la moelle épinière
  - ✓ Dix patients participeront à cette étude
  - ✓ **Approbation de la FDA obtenue le 21 janvier 2009**
  - ✓ **Cette approbation a été suspendue provisoirement en août 2009 par la FDA**, en attente de l'analyse de données précliniques supplémentaires. **Cette suspension ne préjuge pas a priori d'une interdiction de l'essai**
- **GRNOPC1 – Phase II** (en cas de succès de la phase I)
  - ✓ Si la sécurité de ce traitement cellulaire est confirmée, Geron conduira alors un essai clinique de phase II, à plus grande échelle
  - ✓ Le but sera d'évaluer l'efficacité de cette thérapie innovante, à savoir la restauration de la sensibilité et/ou de la mobilité des patients



## La société TiGenix

- **Tigenix est une société belge basée à Louvain, fondée en 2000**
  - ✓ La société utilise des technologies développées par l'Université Catholique de Louvain et l'Université de Gand
- **Tigenix est spécialisée en médecine régénératrice, développant des produits de thérapies cellulaires principalement dans la réparation des cartilages**
  - ✓ Tigenix développe des produits à bases de cellules différenciées et de cellules souches mésenchymateuses
    - Ces derniers produits sont encore à un stade de développement précoce

## Le produit *ChondroCelect*<sup>®</sup>

- ***ChondroCelect*<sup>®</sup>, le produit le plus avancé de TiGenix, a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne en octobre 2009**
  - ✓ Il avait obtenu **un avis favorable** de la part du **CAT** (Comité pour les thérapies innovantes) et du **CHMP** (Comité des Médicaments à Usage Humain) de l'EMA en juin 2009
  - ✓ C'est le **premier produit de thérapie cellulaire** à obtenir une autorisation de mise sur le marché européenne centralisée. Ces autorisations centralisées sont délivrées par la Commission Européenne après avis du CHMP
  - ✓ Le CHMP a toutefois demandé à Tigenix de fournir des données de suivi concernant les patients qui seront soignés avec *ChondroCelect*<sup>®</sup>
- ***ChondroCelect*<sup>®</sup> est destiné à réparer les cartilages du genou**
  - ✓ Il contient des **chondrocytes autologues**
  - ✓ Les résultats de l'essai de phase III, d'une durée de trois ans, ayant servi de base à l'obtention de l'avis du CHMP avaient été publiés en février 2008
    - 118 patients avaient été inclus

Source: BioCentury, site web de Tigenix

### La société Osiris Therapeutics

- **Osiris Therapeutics est une société américaine basée à Columbia dans le Maryland et fondée en 1992**
  - ✓ Osiris Therapeutics est en partenariat avec Genzyme, une « Big Biotech »
  - ✓ Osiris Therapeutics a ainsi reçu 130 millions de dollars de Genzyme en échange d'un accès aux futurs droits de commercialisation de *Prochymal*<sup>TM</sup>
- **Osiris Therapeutics est la société de référence de thérapie cellulaire à base de cellules souches mésenchymateuses**
  - ✓ Les cellules mésenchymateuses peuvent se différencier en de nombreux types cellulaires
  - ✓ Elles sont aussi capables de diminuer les réponses immunitaires

### Le produit *Prochymal*<sup>TM</sup>

- ***Prochymal*<sup>TM</sup> est le produit le plus avancé d'Osiris Therapeutics**
  - ✓ Il est composé de cellules souches mésenchymateuses allogéniques
- **Les deux essais internationaux de phase III les plus avancés de *Prochymal*<sup>TM</sup> concernaient le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte**
  - ✓ Cette maladie concerne certaines personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Ces dernières reconnaissent alors les cellules du patients comme du non-soi et les dégradent
  - ✓ **Dans les deux essais, les résultats ont été négatifs** (*Prochymal*<sup>TM</sup> n'améliorait pas la condition des patients)
- **Un autre essai a été suspendu cette année dans le traitement de la maladie de Crohn**

Source: BioCentury, site web d'Osiris Therapeutics

**5**

## Aspects réglementaires

- a** Analyse de la réglementation en France
- b** Procédure de demande d'autorisations d'essais cliniques
- c** Evolution de la réglementation en Union Européenne

### Messages-clés

- En France, les produits de thérapie cellulaire sont considérés comme étant des médicaments ou des préparations de thérapie cellulaire
- Les autorités compétentes en France sont l'Afssaps et l'Agence de la Biomédecine
- Au niveau européen, le Règlement « Médicament de Thérapie Innovante » est entré en vigueur en 2008 avec l'objectif d'harmoniser les législations des différents pays d'ici fin 2012

# La position réglementaire de la France est plus flexible depuis la publication en février 2006 du décret autorisant, par dérogation, la recherche sur les CSE humaines

■ Depuis février 2006, la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines (CSE) ainsi que l'importation de lignées cellulaires sont « autorisées » en France, mais uniquement après dérogation


- ✓ Précisément, ce type de recherche est interdit mais des dérogations peuvent être obtenues
- ✓ Ces recherches doivent avoir une finalité thérapeutique

■ La dérogation s'obtient auprès de l'Agence de la Biomédecine

|  | Position réglementaire | Commentaire  |
|--|------------------------|--|
| Transfert nucléaire somatique                              | ■ Interdit             | ■ Conformément à la loi de bioéthique de 2004  |
| Recherche sur les CSE humaines                             | ■ Autorisée*           | ■ *Uniquement par dérogation, selon le décret d'application de février 2006<br>✓ Ce décret ne permet pas d'envisager une application en clinique |
| Création de CSE humaines à partir d'embryons surnuméraires | ■ Autorisée*           | ■ *Uniquement par dérogation, selon le décret d'application de février 2006  |
| Création d'embryon pour la recherche                       | ■ Interdite            | ■ Correspondant à la loi de bioéthique de 2004   |
| Importation de lignées embryonnaires                       | ■ Autorisée*           | ■ *Uniquement par dérogation, selon le décret d'application de février 2006  |
| Recherche sur les CSA                                      | ■ Autorisée            | ■ Le seul domaine pour lequel tous les pays ont la même réglementation   |

Source: Agence de la Biomédecine, Afssaps, entretiens

# Les deux agences encadrant la recherche non clinique, les essais cliniques et l'approbation des produits de thérapie cellulaire en France sont l'Agence de la Biomédecine et l'Afssaps

|   | Autorité   | Commentaires   |
|---|--|--|
| Autorisation de recherche <u>non clinique</u> sur les CSE |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ L'Agence attribue les autorisations de recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines (CSE) après évaluation de dossiers                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Délai de 4 mois</li> <li>✓ Les autorisations sont données pour cinq ans</li> </ul> </li> <li>■ Autorisation unique</li> </ul>  |
| Autorisation d'essais cliniques                           |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Le Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur les thérapies cellulaires est responsable de l'évaluation des demandes d'essais cliniques</li> <li>■ Délai : entre 90 et 180 jours (<i>en 2008, la moyenne était de 166,5 jours</i>)</li> <li>■ De 1996 à 2007, 230 demandes d'essais cliniques (60% utilisant des cellules souches hématopoïétiques) ont été évaluées                             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ces demandes incluent les essais en oncologie</li> </ul> </li> <li>■ Autorisation expresse</li> </ul> |
| Autorisation de mise sur le marché <sup>1</sup>           |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ La Commission de thérapie génique et cellulaire donne un avis sur les demandes d'autorisations relatives aux préparations de thérapie cellulaire et émet des recommandations sur le bon usage de ces préparations</li> <li>■ Délai : entre 19 et 172 jours (jusqu'à 206 jours dans le cas de réponses négatives)</li> <li>■ Autorisation nationale</li> </ul>   |

Source: Agence de la Biomédecine, Afssaps, Décret 2008-968 du 16-09-08, entretiens

1: soit AMM complète, soit autorisation de type « produit/procédé »

# L'Agence de la Biomédecine est responsable des autorisations d'importation, stockage, et/ou recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines sur le territoire français

## Agence de la Biomédecine - Présentation



### Présentation générale

- Créée par la loi de Bioéthique du 6 août 2004, l'Agence de la Biomédecine dispose d'un rôle transversal couvrant quatre domaines principaux de la biomédecine
  - ✓ Greffe d'organe
  - ✓ Reproduction
  - ✓ Embryologie
  - ✓ Génétique humaine
- Sa position particulière, en relation étroite avec les équipes médicales, les chercheurs et les patients permet à l'Agence d'appréhender au mieux les applications cliniques ainsi que toutes nouvelles questions d'ordre éthique
- L'Agence est opérationnelle depuis le 5 mai 2005
- Budget 2008 : 58,4 M€ (2005 : 33 M€)

### Rôle spécifique de l'Agence dans le domaine de la recherche sur les cellules à des fins thérapeutiques

- **L'Agence accorde les autorisations de recherche *in vitro*** (pour une finalité thérapeutique) **sur les embryons et/ou sur les CSE humaines** (pour une période de cinq ans)
- Elle rend un **avis à l'Afssaps** sur les essais cliniques utilisant des **préparations de thérapie cellulaire** (CSP R1125-9)
- Elle accorde les autorisations d'importation, de conservation et de transfert de tissus, gamètes, et/ou CSE humaines à des fins de recherche. Elle rend un avis sur les établissements impliqués dans ces démarches (ex: banques de tissus)
- Elle s'assure que les travaux de recherche sont menés en accord avec les conditions d'autorisation et les règles éthiques (mission d'inspection)
  - ✓ Chaque groupe de recherche doit envoyer un rapport d'activité annuel à l'Agence
  - ✓ L'Agence peut interrompre un programme de recherche ou retirer une autorisation qu'elle a accordée si des irrégularités sont relevées
- Elle évalue à la fin de la période d'autorisation de cinq ans les résultats scientifiques obtenus afin de décider d'une éventuelle prolongation de la période d'autorisation de recherche

Source: Agence de la Biomédecine, entretiens

# L'Afssaps est responsable de l'autorisation des essais cliniques et des produits de thérapie cellulaire

## Afssaps - Présentation



### Présentation générale

- L'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) est l'autorité compétente concernant les médicaments et autres produits de santé (diagnostic, dispositifs médicaux...) en France
  - ✓ Elle est en charge de **délivrer les autorisations de réaliser des essais cliniques**
- Créée par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998, son organisation repose sur cinq directions scientifiques
  - ✓ Évaluation des médicaments et des produits biologiques
  - ✓ Évaluation des dispositifs médicaux
  - ✓ Évaluation de la publicité et des produits cosmétiques et biocides
  - ✓ Laboratoires et contrôles
  - ✓ Inspection et des Établissements
- L'Agence est opérationnelle depuis le 9 mars 1999
- Budget 2009 : 109,6 M€
  - ✓ Près d'un millier de personnes sont employées par l'Afssaps

### Rôle spécifique de l'Afssaps dans le domaine de la thérapie cellulaire

- L'Afssaps a mis en place en son sein le **Groupe d'experts** sur les recherches biomédicales portant **sur des produits de thérapie cellulaire** et la **Commission de thérapie génique et cellulaire**
- Le Groupe d'experts est chargé de rendre un avis au Directeur Général de l'Afssaps sur toute demande d'autorisation d'essai cliniques portant sur un médicament de thérapie cellulaire ou une préparation de thérapie cellulaire
- La Commission a pour missions :
  - ✓ De donner un avis sur les demandes d'autorisations relatives aux préparations de thérapie cellulaire
  - ✓ De donner un avis sur toutes questions relatives à la thérapie cellulaire
  - ✓ D'émettre des recommandations dans les domaines relevant de sa compétence et notamment sur le bon usage des préparations de thérapie cellulaire
- La Commission vérifie la qualité, l'efficacité et la sécurité des procédés de prélèvement, de transformation, de stockage et distribution des cellules relatifs aux préparations de thérapie cellulaire
- Les décisions prises par l'Afssaps ne sont valides qu'en France
- Depuis 2008, un poste de « **réfèrent innovation** » a été mis en place dont les principaux objectifs sont d'aider à formaliser les dossiers et faire connaître les process réglementaires

Source: Afssaps, Décret 2008-968 du 16-09-2008, entretiens

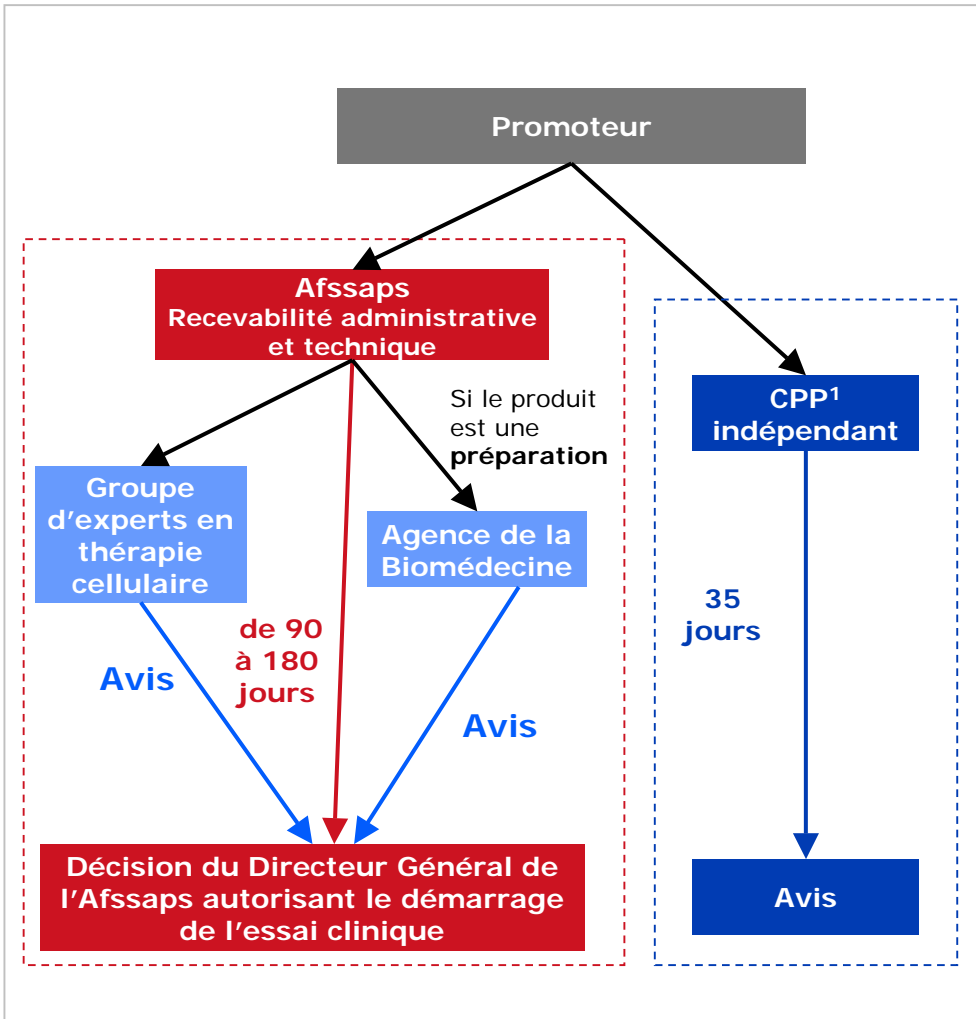
**5**

## Aspects réglementaires

- a** Analyse de la réglementation en France
- b** Procédure de demande d'autorisations d'essais cliniques
- c** Evolution de la réglementation en Union Européenne

# La procédure de demande d'autorisation d'essai clinique en thérapie cellulaire se fait en France auprès de l'Afssaps

## Procédure de demande d'autorisation d'essai clinique en thérapie cellulaire



Source: Afssaps, entretiens

## Les essais de thérapie cellulaire sont strictement encadrés

- **Tout essai clinique (de thérapie cellulaire ou autre) réalisé en France doit obtenir une autorisation préalable de l'Afssaps**
  - ✓ L'Afssaps a **90 jours** dans le cadre des produits de thérapie cellulaire (**le délai pouvant être porté à 180 jours**) pour **donner son autorisation**
    - Le délai moyen en 2008 a été de 166,5 jours
  - ✓ L'Agence est conseillée pour cela par le **Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur les thérapies cellulaires**
- **Le promoteur de l'essai clinique (clinicien ou société privée) doit décrire dans son dossier de demande :**
  - ✓ **Le produit de thérapie cellulaire utilisé**
    - **Le matériel de départ** : origine des cellules ou tissus et les produits thérapeutiques annexes associés (ex: milieu de culture)
    - **Le principe actif** : cellules manipulées, associées ou non à une matrice
    - **Le produit fini** : principe actif formulé dans son conditionnement
  - ✓ **Tous les processus de fabrication, de contrôle qualité, de traçabilité, de transport, ainsi que les locaux...**
- **Le promoteur en parallèle doit déposer un dossier auprès d'un Comité de Protection des Personnes (CPP)**
  - ✓ Le CPP a 35 jours pour donner son avis
- **L'Agence de la Biomédecine donne son avis** lorsque le produit est une **préparation de thérapie cellulaire, quel que soit le type de cellule utilisé**

1: Comité de Protection des Personnes

**5**

## Aspects réglementaires

- a Analyse de la réglementation en France
- b Procédure de demande d'autorisations d'essais cliniques
- c Evolution de la réglementation en Union Européenne**

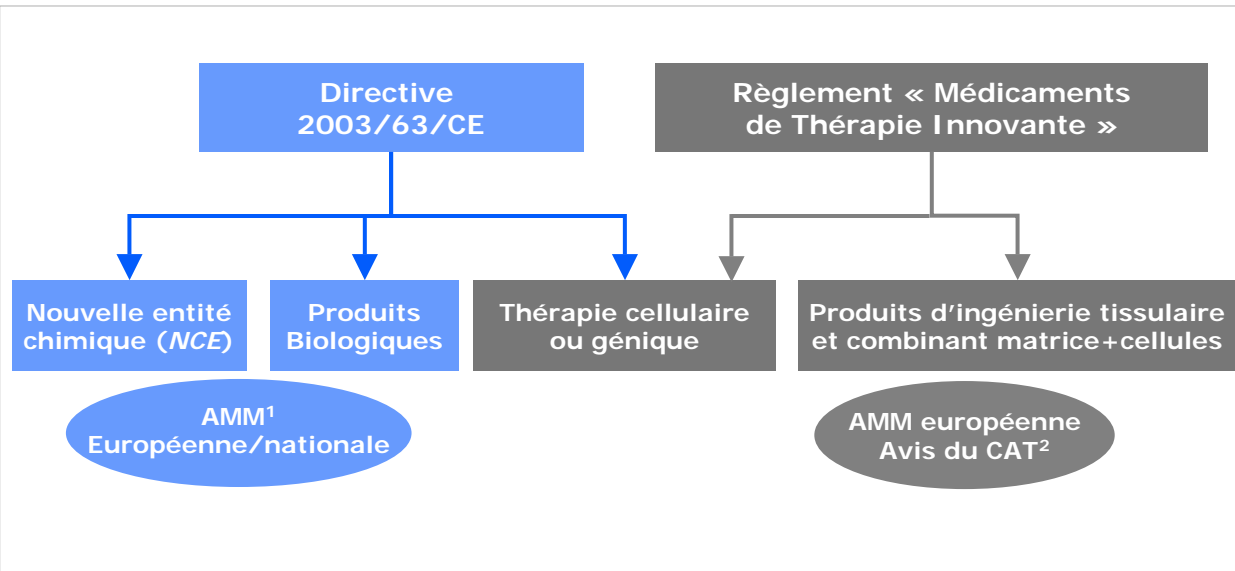
### Messages-clés

- Au niveau européen, le Règlement « Médicaments de Thérapie Innovante » (MTI) est entré en vigueur en 2008 avec l'objectif d'harmoniser les législations des différents pays d'ici fin 2012, donnant à la plupart des produits de thérapie cellulaire le statut de médicaments (*via* une AMM centralisée)
- Cette harmonisation devrait favoriser le développement de ces thérapies
- Cependant, cette réglementation introduit des exemptions au statut de médicament de thérapie innovante (Article 28 du Règlement). Ces médicaments, réglementés au niveau national, correspondent à une production ponctuelle, pour un patient, dans un établissement
- Les produits de thérapie cellulaire qui ne répondent pas aux critères du Règlement « Médicaments de Thérapie Innovante » sont gérés selon la Directive « Tissus-Cellules »

# De fortes variations existent entre les différents pays européens concernant la réglementation des thérapies innovantes, ce qui a motivé une harmonisation

## Aperçu des cadres réglementaires nationaux concernant les thérapies cellulaires

| Cadre réglementaire (autologue et allogénique) | France | Autriche | Allemagne | Espagne | Royaume-Uni |
|--|--------|----------|-----------|---------|-------------|
| Aucun  |        | ●        |           |         |             |
| Médicament                                     | ●      |          | ●         |         |             |
| Dispositif médical (DM)                        |        |          |           |         |             |
| Médicament ou DM (cas par cas)                 |        |          |           | ●       | ●           |
| Réglementation nationale spécifique            | ●      |          |           |         | ●           |



Source: Joint Research Center, Commission Européenne, Afssaps

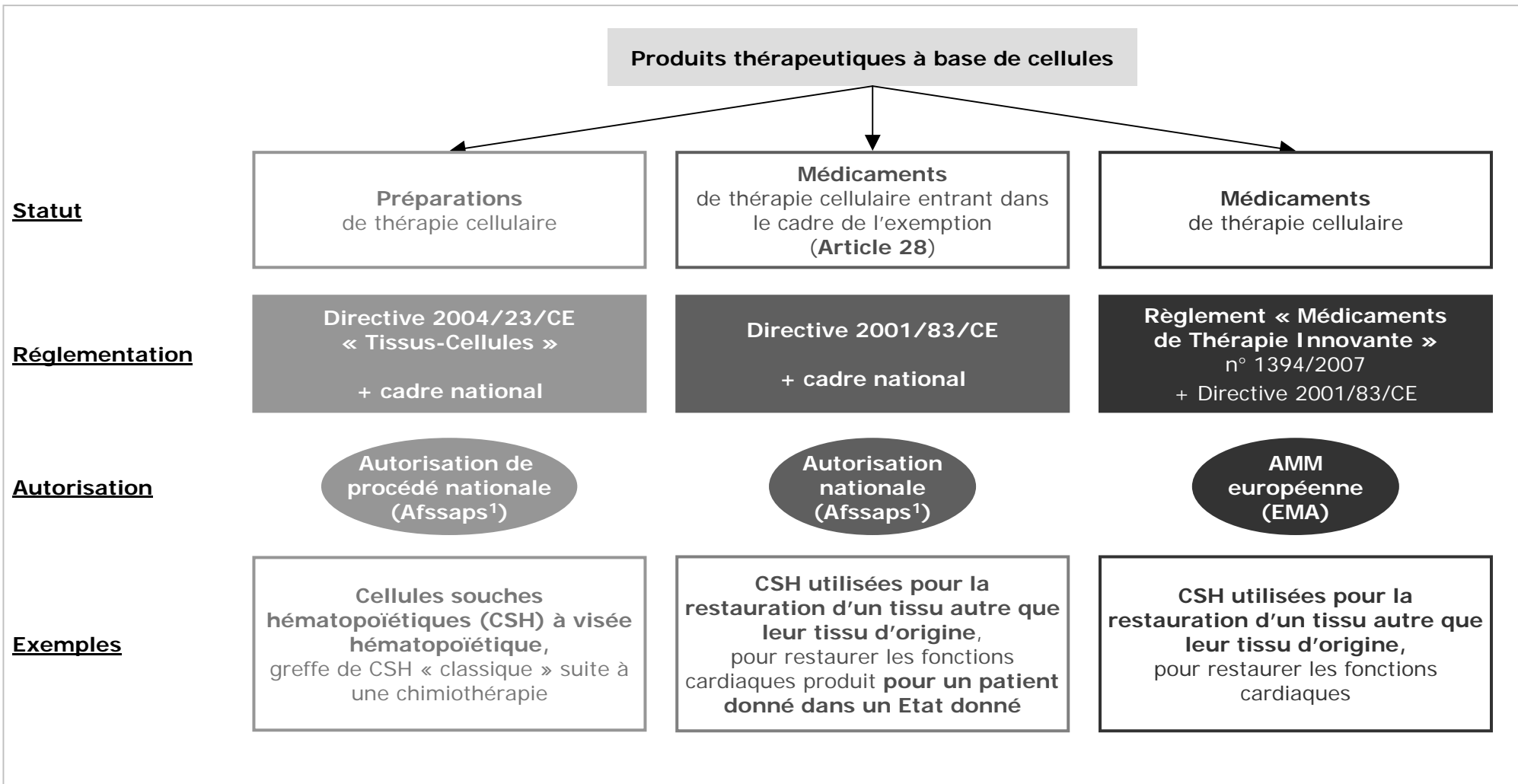
1: Autorisation de mise sur le marché; 2: Comité pour les thérapies innovantes de l'EMA

## Analyse

- Les médicaments de thérapie cellulaire sont concernés par une réglementation européenne : le Règlement « Médicaments de Thérapie Innovante » (Règlement (CE) n° 1394/2007)
  - ✓ Un règlement est applicable à chaque Etat membre, sans nécessiter de transposition en droit interne
- La procédure d'enregistrement sera centralisée par l'EMA et non plus nationale
- Le Règlement s'impose à tous les pays mais accorde un délai aux sociétés ayant déjà un produit sur un ou des marchés nationaux et correspondant à la définition de médicament de thérapie innovante (MTI) pour se mettre aux normes
  - ✓ Produits de thérapie cellulaire : période transitoire jusqu'au 30 décembre 2011
  - ✓ Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire : période transitoire jusqu'au 30 décembre 2012
- Les produits fabriqués dans un seul hôpital et pour un seul patient, de façon ponctuelle (c'est-à-dire pas « en routine ») sont pris en compte dans l'Article 28 du Règlement « Médicaments de Thérapie Innovante »
  - ✓ Leur régulation se fait au niveau national...
  - ✓ ... mais ceux-ci restent des médicaments (avec une autorisation nationale)

Certains produits de thérapie cellulaire ne sont pas considérés comme étant des médicaments et sont réglementés par la Directive « Tissus-Cellules » de 2004 (1/2)

Aperçu des cadres réglementaires européens concernant les thérapies à base de cellules



Source: Commission Européenne, Afssaps, entretiens

1: en France

## Les produits thérapeutiques à base de cellules peuvent être classés selon trois statuts réglementaires

1. **Des médicaments de thérapie innovante (MTI)** entrant dans le cadre du Règlement n°1394/2007
  2. **Des médicaments de thérapie innovante entrant dans le cadre de l'exemption** (Article 28 du Règlement n°1394/2007), s'ils correspondent à la définition de médicament de thérapie innovante mais sont préparés pour **un seul patient**, utilisés dans un hôpital, dans un seul pays et ne sont pas produits de façon industrielle (préparation ponctuelle)
    - ✓ Ils restent des médicaments mais **sont réglementés au niveau national**, notamment pour ce qui est de l'AMM (qui n'est donc plus centralisée)
    - ✓ Ces produits doivent répondre aux mêmes exigences de traçabilité et de pharmacovigilance, et à des normes de qualité équivalentes à celles prévues pour les médicaments entrant dans le cadre du Règlement n°1394/2007
  3. **Des préparations de thérapie cellulaire**, s'ils ne correspondent pas à la définition de médicament de thérapie innovante
    - ✓ Dans ce cas, **ces produits n'ont pas le statut de médicaments** et doivent suivre la Directive européenne « Tissus-Cellules » (Directive 2004/23/CE), implémentée nationalement
    - ✓ La procédure d'autorisation est nationale
- **La segmentation** entre les trois types de produits et donc leurs statuts peut dans certain cas être complexe, il est dans ce cas conseillé de consulter les autorités compétentes pour avoir un avis, comme au cours d'une demande de classification auprès du CAT de l'EMA

## La nouvelle réglementation va favoriser les entités détenant les premières AMM européennes de MTI

- **Les hôpitaux auront intérêt à utiliser un médicament ayant une AMM...**
  - ✓ Pour des raisons de protection juridique
  - ✓ Pour ne pas avoir à investir massivement dans une unité de thérapie cellulaire
- **... de plus, seuls les médicaments (MTI) disposant d'une AMM européenne pourront circuler dans l'Union Européenne**
  - ✓ Pour les médicaments entrant dans le cadre de l'exemption, les autorisations devront être obtenues pays par pays pour des opérateurs basés dans chaque pays
    - De plus, si une société « 1 » possédant un MTI disposant d'une AMM européenne démontre qu'un médicament entrant dans le cadre de l'exemption (et similaire à son MTI) est produit de manière industrielle par la société « 2 », alors la société « 1 » pourrait attaquer juridiquement (à partir de 2012) la société « 2 » et faire interdire le produit concerné
- **La plupart des sociétés françaises ont donc comme but d'obtenir cette AMM européenne pour leurs médicaments**
  - ✓ Il y aurait cependant un risque concernant les acteurs publics ou semi-publics impliqués dans la thérapie cellulaire (hôpitaux, EFS), et dont la finalité n'est pas la « commercialisation » de produits, de devenir uniquement des acteurs limités aux préparations de thérapie cellulaire

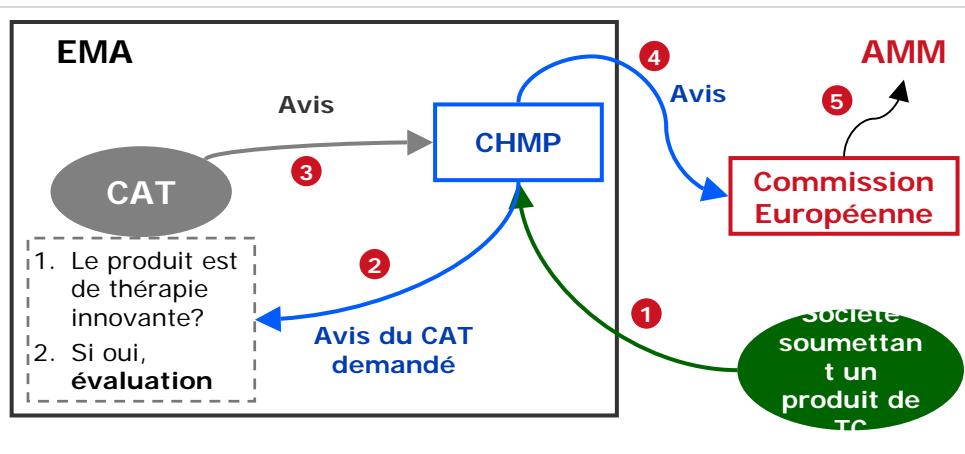
Source: Commission Européenne, Afssaps, entretiens

# Le CAT, Comité pour les Thérapies Innovantes, est le comité central européen spécifiquement dédié aux thérapies innovantes, dont la thérapie cellulaire

## Carte d'identité du CAT

- **Dépend de l'EMA** (Agence Européenne des Médicaments)
  - ✓ **Reporte directement au CHMP** (Comité des médicaments humains)...
  - ✓ ... et lui donne son avis concernant les médicaments de thérapie innovante tels que définis dans le Règlement
- **Première réunion officielle en janvier 2009**
- **Premier produit de thérapie cellulaire évalué : ChondroCelect® de Tigenix**
  - ✓ Avis favorable du CHMP donné en juin 2009
  - ✓ Autorisation de mise sur le marché européenne, délivrée en octobre 2009 par la Commission Européenne
  - ✓ Préalablement à la mise en place du CAT, la première phase d'évaluation de *ChondroCelect®* a été conduite par le CHMP

## Processus d'évaluation avant l'obtention d'une AMM<sup>1</sup> européenne pour un produit de thérapie innovante



Source: EMA, entretiens, analyse Bionest Partners

## Missions et composition du CAT

- Le premier semestre d'existence du CAT a été principalement dédié à la mise en place du Comité et de ses procédures
- **Les principales missions du CAT sont :**
  - ✓ Donner des avis sur la classification des produits, c'est-à-dire statuer **sur le fait qu'ils répondent ou non aux définitions précisées dans le Règlement et définissant les médicaments de thérapies innovantes**
    - Si le médicament est considéré comme étant un médicament de « thérapie innovante », alors il devra être développé selon les référentiels techniques et la réglementation applicables à ce type de médicament
    - A terme, ce médicament devra être autorisé *via* une procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché centralisée
  - ✓ Donner des **avis scientifiques** sous commandite du CHMP
  - ✓ **Certifier les données de qualité et précliniques de Petites et Moyennes Entreprises (PME)** développant des thérapies innovantes
    - Un avis positif indique que le plan de développement de la qualité et préclinique du produit conforme aux critères d'une future AMM potentielle...
    - ... mais **ne préfigure ni l'autorisation d'un essai clinique, ni l'octroi de l'AMM** lors du futur dépôt du dossier clinique
- **Les membres du CAT représentent les autorités réglementaires de chacun des pays de l'Union Européenne...**
  - ✓ Dont cinq membres sont **aussi membres du CHMP**
  - ✓ Les autres représentants n'étant pas membres du CHMP
- **... auxquels sont associés d'autres représentants**
  - ✓ Des membres représentant les pays de AELA-EEE<sup>1</sup>
    - Norvège, Islande et Liechtenstein
  - ✓ Deux représentants d'associations européennes de cliniciens
  - ✓ Deux représentants d'associations européennes de patients

1: Association européenne de libre-échange - Espace économique européen

# Le statut français des Produits Thérapeutiques Annexes devrait évoluer vers le statut de dispositif médical suite à une harmonisation européenne

**Les Produits Thérapeutiques Annexes (PTA) sont un statut réglementaire n'existant qu'en France qui est amené à disparaître au profit du statut européen de dispositif médical**

- **Actuellement, les produits ayant le statut en France de Produits Thérapeutiques Annexes (PTA) sont les produits**, à l'exception des dispositifs médicaux mentionnés à l'article L.5211-1 (article L.1261-1 du code de la santé publique) :
  - ✓ **Entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale...**
  - ✓ ... au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport...
  - ✓ ... **avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme**, ainsi que tout produit entrant en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation
  
- **Le statut de ce type de produits**, qui ne sont pas administrés à l'homme, **n'était pas harmonisé au niveau européen, ce qui posait des problèmes pour leur développement et leur commercialisation**
  - ✓ Un produit qui possède une autorisation de commercialisation en tant que PTA en France doit avoir une autorisation spécifique pour chacun des pays où la société correspondante veut le commercialiser ; le statut de PTA n'étant pas reconnu à l'étranger, contrairement au marquage CE
  - ✓ Le Règlement « Médicaments de Thérapie Innovante » ne cible pas ces produits et ne permet donc pas d'harmonisation
  
- **Depuis le milieu de l'année 2009, le *Medical Devices Expert Group on Borderline and Classification* qui dépend de la Commission Européenne a adopté un consensus concernant les produits de type PTA. Ces produits vont obtenir le statut de dispositifs médicaux dans l'Union Européenne**
  
- **Cependant, les PTA contenant des cellules vivantes ne peuvent pas être des dispositifs médicaux. Ces produits, au niveau européen, entrent dans le cadre de la Directive « Tissus-Cellules »**
  - ✓ C'est le cas du produit *Endocell*® développé par les Laboratoires Genévrier
    - Ce produit utilise des cellules en tant que cellules nourricières pour les embryons générés par fécondation *in vitro*, avant implantation chez la mère
    - Ce produit est en concurrence avec des produits ne contenant pas de cellules, qui ont un statut de dispositif médical avec un marquage CE, et donc sont commercialisés dans toute l'Europe avec ce statut
  
- **Le statut français de PTA devrait donc ne plus être nécessaire dans les prochaines années**

Source: Afssaps, Commission Européenne, entretiens

**6**

## Applications hors thérapeutique

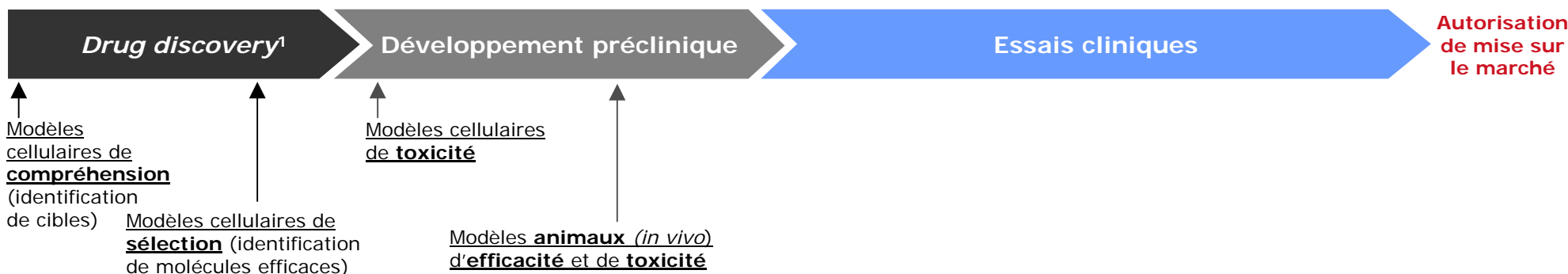
### Messages-clés

- Les applications hors thérapeutique concernent les modèles cellulaires issus des cellules souches
- Ces nouveaux modèles sont plus proches de la réalité biologique
- *Via* les iPS, ces modèles seront des modèles individuels et non plus généraux comme précédemment
- Ces avantages permettront une meilleure évaluation des médicaments

# Les cellules souches peuvent aussi avoir des applications non thérapeutiques, *via* leur utilisation pour produire des modèles cellulaires

- **Les applications thérapeutiques** correspondent aux applications pour lesquelles **les cellules sont utilisées comme « médicaments »**
  - ✓ Les cellules sont injectées (ou délivrées d'une autre manière) aux patients
- Cependant, du fait de leur propriétés, **les cellules souches peuvent aussi être utilisées pour produire des modèles cellulaires (modèles *in vitro*)**
  - ✓ Les modèles cellulaires sont des outils de recherche constitués de cellules (un ou plusieurs types) et représentent *in vitro* des cellules normales ou pathologiques, ce qui permet leur étude au niveau cellulaire
  - ✓ Les modèles cellulaires permettent la découverte et le développement de médicaments mais **ces cellules ne sont pas « injectées » aux patients**
- **Les modèles cellulaires permettent l'identification *in vitro* de molécules d'intérêt qui seront développées pour donner des médicaments**
  - ✓ Ces modèles permettent aussi de tester les molécules pharmaceutiques : tests de toxicité, d'efficacité, compréhension des mécanismes d'action au niveau cellulaire...
- **De manière générale, à l'heure actuelle, les modèles cellulaires (*in vitro*) précèdent l'utilisation de modèles animaux (*in vivo*), indispensables avant le test des molécules chez l'homme (essais cliniques)**

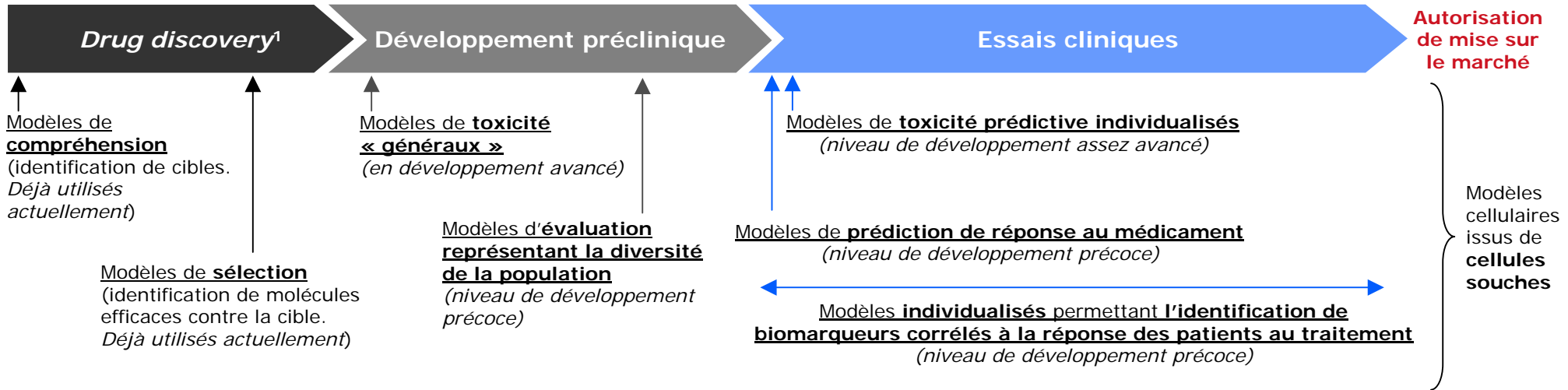
Utilisation des modèles cellulaires et animaux dans le process de développement de médicaments, à l'heure actuelle



1: Découverte de médicament

# Du fait de leur potentiel en tant que modèles cellulaires, les cellules souches vont permettre d'améliorer la sélection des médicaments

Les applications potentielles font que les sociétés pharmaceutiques sont particulièrement intéressées par ces modèles cellulaires



- Les modèles *in vitro* issus des cellules souches étant plus proches de la réalité biologique, ils permettent une meilleure sélection des molécules pharmaceutiques testées
  - ✓ Ils peuvent donc être utilisés en phase de *drug discovery*
- Ils permettent aussi la production de **modèles plus pertinents pour étudier la toxicité des molécules** : production d'hépatocytes, de cardiomyocytes capables de battre... **qui permettront de restreindre l'utilisation de modèles animaux**
  - ✓ L'hépatotoxicité et la cardiotoxicité des médicaments figurent parmi les principales barrières durant leur développement
- Par contre, ces modèles cellulaires ne sont pas encore acceptés comme références pour les dossiers de demande d'essais cliniques
- Enfin, les IPS permettront de produire des **modèles cellulaires individualisés**
  - ✓ Ces modèles pourront être utilisés pendant le développement préclinique pour représenter la **diversité génétique** de la population humaine *in vitro*...
  - ✓ ... et pendant les essais cliniques pour mieux sélectionner les patients à inclure et définir des biomarqueurs corrélés à leur réponse au traitement

Source: IMI, analyse Bionest Partners

1: Découverte de médicament

# Les cellules souches permettent de produire des modèles cellulaires plus proches de la réalité biologique que les modèles standards, améliorant ainsi leur prédictivité

## Comparaison des modèles cellulaires standards et des modèles issus des cellules souches

### Modèles cellulaires standards

#### Origine

#### Modèle utilisé

Hépatocyte ou cellule tumorale hépatique

Lignée cellulaire immortalisée



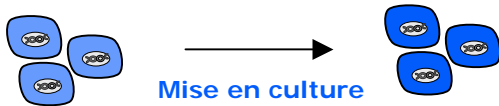
Immortalisation

#### Avantages / inconvénients

- Facilité d'approvisionnement
- Génome aberrant
- Physiologie éloignée d'une cellule normale

Hépatocyte prélevé

Hépatocyte primaire cultivé



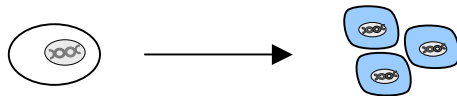
Mise en culture

- Proche d'un contexte normal
- Génome « normal »
- Principalement d'origine animale
- Grandes difficultés d'approvisionnement en cellules humaines
- Culture difficile

### Modèles issus des cellules souches

Cellule souche (embryonnaire ou iPS)

« Hépatocyte-like »



Différenciation contrôlée

- Facilité d'approvisionnement
- Génome « normal »
- Proche d'une physiologie cellulaire normale
- Hépatocytes immatures

## Les modèles issus de cellules souches permettent plus d'applications que les modèles cellulaires standards

- Les modèles cellulaires standards sont souvent des cellules immortalisées, c'est-à-dire des cellules tumorales
  - ✓ Les génomes de ces cellules sont souvent aberrants avec des chromosomes multiples et des voies de signalisation dérégulées
  - ✓ Ces cellules ont donc souvent des physiologies éloignées de la réalité biologique
  - ✓ Les résultats expérimentaux obtenus peuvent donc être biaisés
- ... ou des cellules prélevées et cultivées sous forme de culture primaire
  - ✓ Ces cellules sont difficiles à obtenir chez l'homme
  - ✓ Le maintien en culture primaire est très complexe
- De plus, certaines maladies complexes ne peuvent être modélisées par ces modèles cellulaires standards
- Les cellules différenciées *in vitro* issues des cellules souches permettent de s'affranchir de ces différents inconvénients

Source: Yamanaka (Cell, 2009), entretiens, analyse Bionest Partners

# Les modèles *in vitro* issus de cellules souches favoriseront une meilleure compréhension des maladies et une amélioration des criblages réalisés en phases précoces de développement

## Modélisation de maladies complexes

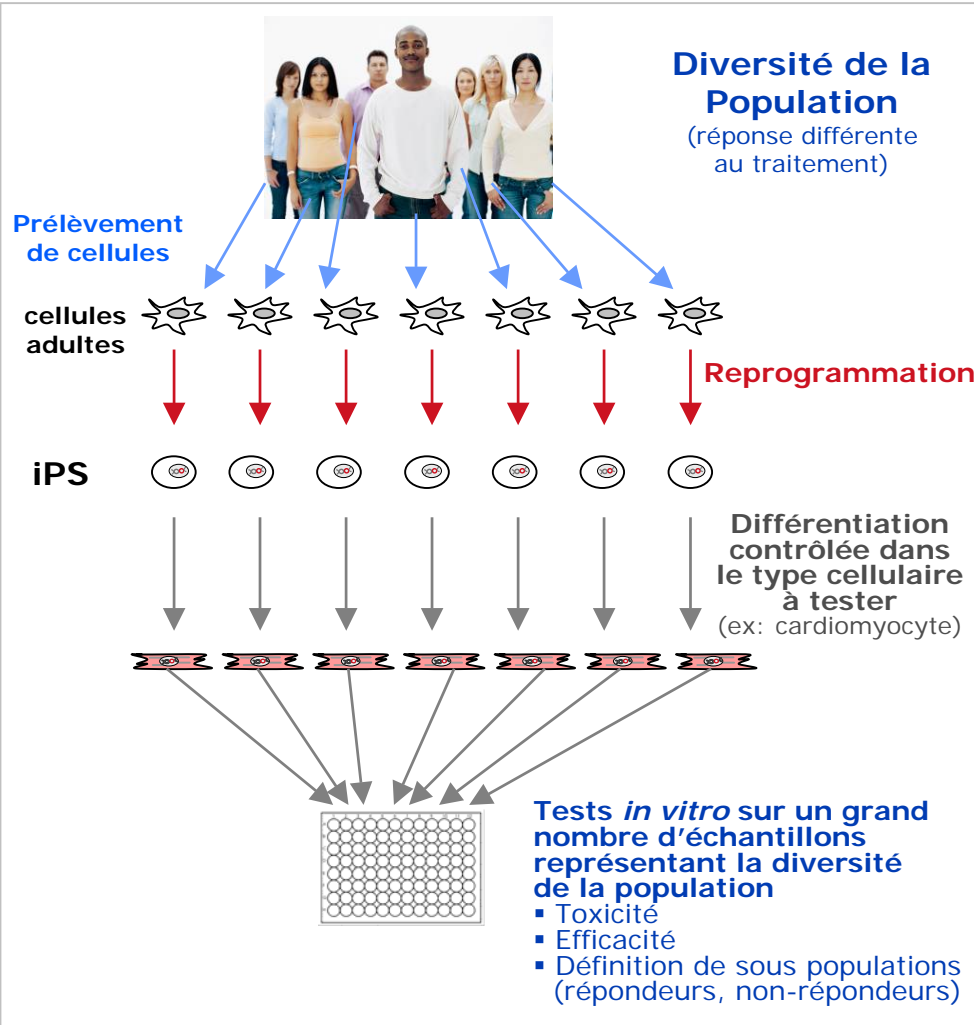
- Dans le cas des maladies complexes comme la maladie de Huntington, où les symptômes se présentent à l'âge adulte et touchent l'organisme dans sa globalité, **ces modèles permettront d'évaluer les mode de réponse et/ou d'échappement des cellules porteuses de mutations aux médicaments**
  - ✓ Ces modèles sont utilisés en recherche fondamentale (modèles de compréhension) ou dans les phases précoces de développement de molécules thérapeutiques

## Evaluation des effets biologiques de molécules d'intérêt

- **L'évaluation de la toxicité des molécules d'intérêt peut être conduite à différents stades de différenciation**
  - ✓ Cela permet de savoir si les médicaments induisent des toxicités à des moments précis de la vie des cellules
- **Les modèles cellulaires issus de cellules souches permettent de réaliser des tests de toxicité prédictive**
  - ✓ Des modèles de cardiotoxicité et d'hépatotoxicité sont déjà commercialisés avancés comme ceux :
    - De la société japonaise ReproCELL, qui commercialise un modèle de cardiotoxicité évaluant l'effet d'une molécule testée sur l'intervalle QT (QTempo Assay service)
    - Ou de la société suédoise Cellartis
- **Ces modèles « généraux » (*i.e.* non individualisés) peuvent être obtenus à partir de tout type de cellules souches pluripotentes (cellules souches embryonnaires ou iPS) ou de cellules souches adultes si le type cellulaire à tester le permet**
- **Ces modèles « généraux » seront principalement utilisés dans les phases précoces de développement des médicaments**

# Les iPS vont permettre à moyen terme de réaliser des modèles individualisés permettant de représenter *in vitro* la diversité génétique présente dans la population humaine

Génération de modèles cellulaires représentant *in vitro* la diversité de la population



Les modèles cellulaires issus des iPS combinent les avantages de ceux issus de cellules souches et une approche individuelle

## ■ Une des difficultés majeures lors du développement de médicaments est la prise en compte de la diversité des patients

- ✓ Cette diversité ne peut être à l'heure actuelle retranscrite *in vitro* ou *in vivo* (modèles animaux)
- ✓ Les sociétés pharmaceutiques y sont confrontées dans les **phases tardives de développement** (phase III des essais cliniques) où un grand nombre de patients est inclus (souvent plusieurs milliers)
- ✓ Il est donc très important de pouvoir modéliser le plus tôt possible cette diversité, afin de **diminuer le taux d'attrition**<sup>1</sup>

## ■ Les iPS ajoutent un côté individuel aux modèles issus des cellules souches...

- ✓ Ces cellules souches pluripotentes sont issues d'individus adultes, contrairement aux cellules souches embryonnaires. Les caractéristiques des individus (phénotypes) sont donc connus

## ■ ... elles peuvent donc permettre de modéliser *in vitro* cette diversité

- ✓ La diversité serait ainsi modélisée **avant** de tester les molécules sur des patients

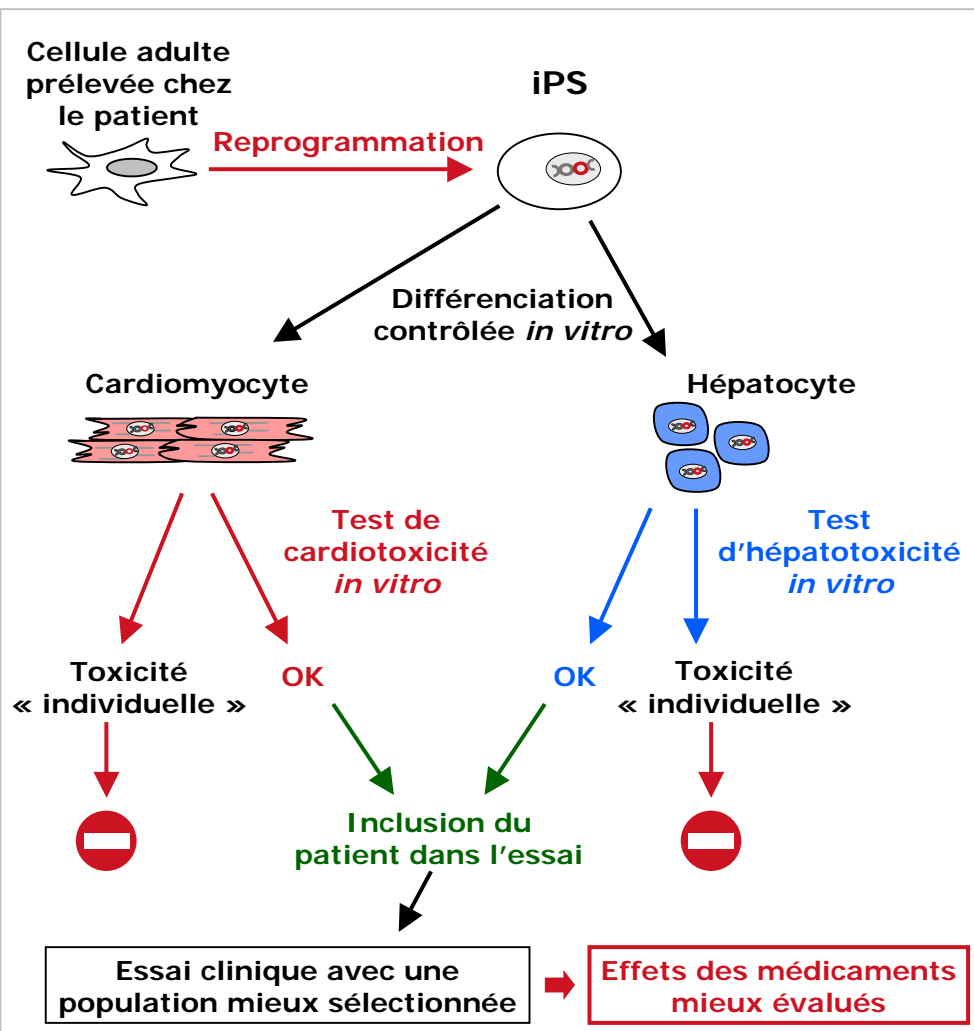
## ■ En connaissant le génome des cellules (par séquençage), il sera possible de **définir quel génotype est associé à un risque de toxicité, une plus faible réponse**, etc.

- ✓ Ces modèles seraient d'autant plus puissants **si les données médicales des patients étaient connues**
- ✓ Cependant, ce point soulève d'**importants problèmes éthiques**

1: taux d'échec des molécules thérapeutiques testées

# Les modèles cellulaires individualisés issus des iPS vont permettre à moyen terme de mieux sélectionner les patients à inclure dans les essais cliniques

## Test de toxicité prédictive grâce aux iPS



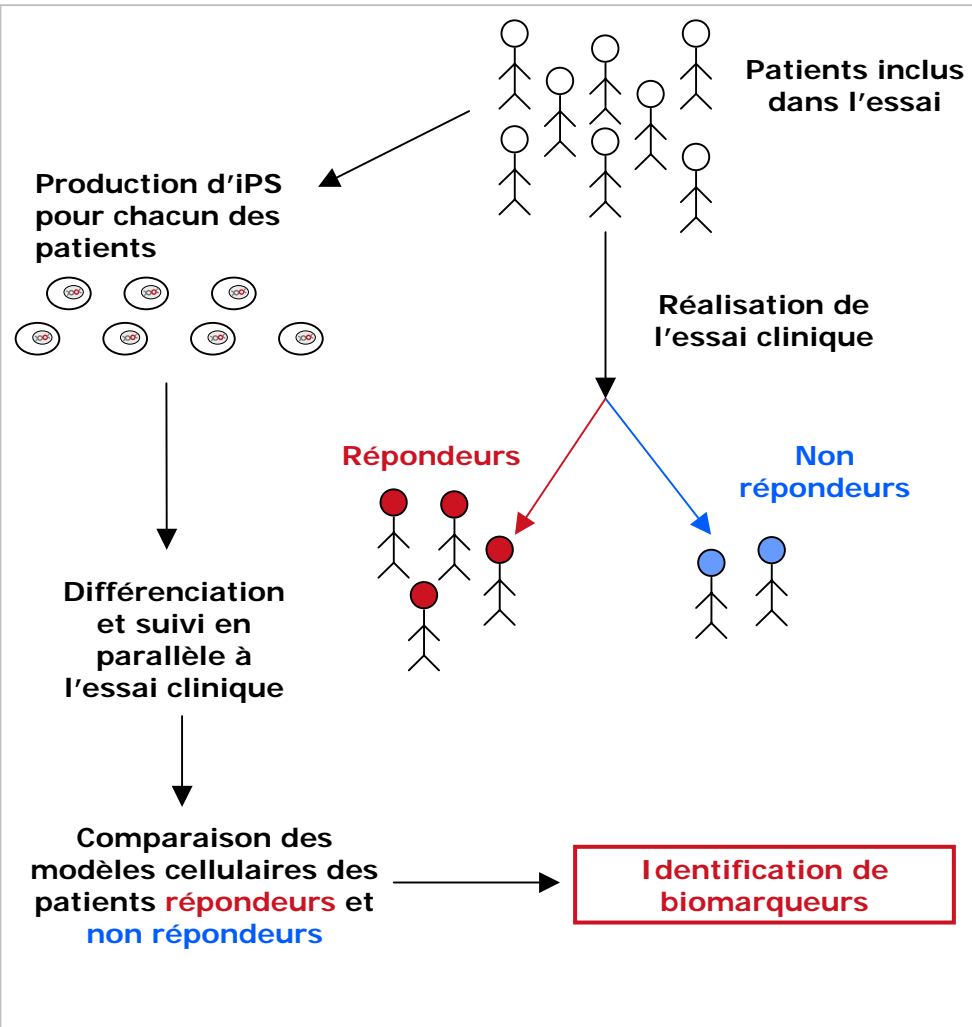
## Les modèles cellulaires issus des iPS combinent les avantages de ceux issus de cellules souches et une approche individuelle

- Les modèles cellulaires issus d'iPS provenant de patients pourront permettre de réaliser des tests de toxicité prédictive avant inclusion de ces patients dans un essai
- Ils pourront aussi prédire la réponse des cellules d'un patient particulier à la molécule utilisée (lors d'essais cliniques ou en routine)
  - ✓ Ces tests sont nettement plus complexes à développer car les paramètres à mesurer sont à définir
- Ces tests prédictifs de réponse et de toxicité permettront de mieux définir les patients à inclure dans les essais thérapeutiques
  - ✓ Effets secondaires délétères évités pour les patients à risque
  - ✓ Efficacité des médicaments mieux évaluée du fait de la non-inclusion des patients non répondeurs
- Cette meilleure définition des patients à inclure dans les essais cliniques devrait engendrer une diminution du nombre d'échecs d'essais cliniques
  - ✓ Les essais cliniques représentent la principale source de coûts dans le développement des médicaments

Source: World Stem Cells, ReproCELL, entretiens, analyse Bionest Partners

# Enfin, des biomarqueurs seront définis grâce à l'utilisation de modèles *in vitro* individualisés en parallèle à l'essai clinique

## Modèles *in vitro* de caractérisation de biomarqueurs



Source: World Stem Cells, ReproCELL, entretiens, analyse Bionest Partners

## La comparaison des modèles cellulaires individuels permettra l'identification de *surrogate* marqueurs

- Actuellement, des prélèvements sont réalisés chez les patients inclus dans les essais cliniques
- Ces prélèvements permettent le **génotypage des patients et l'identification de génotypes corrélés avec la réponse au traitement**
  - ✓ Par exemple, les patients dont les tumeurs présentent des mutations du gène *KRAS* ne répondent pas aux traitements basés sur des anticorps anti-EGFR (ex: *Vectibix*<sup>®</sup> et *Erbix*<sup>®</sup>)
- L'utilisation de modèles cellulaires individuels ira plus loin : les modèles cellulaires individuels feront l'objet d'un **suivi en parallèle des essais cliniques, avec possibilité de tests sur différents types cellulaires**
  - ✓ Ce sera une forme de « troisième bras » de l'essai clinique (après le deux bras correspondant aux patients soumis au traitement à tester et ceux soumis au traitement de référence ou au placebo)
- Les multiples comparaisons des cellules dérivées des patients répondeurs ou non au traitement permettra l'identification de biomarqueurs de réponse au traitement (ou de toxicité)
  - ✓ En particulier, des **surrogate marqueurs** seront mis en évidence
  - ✓ Les *surrogate* marqueurs sont des paramètres biologiques se substituant à un critère clinique réel (par exemple la mesure du PSA<sup>1</sup> sanguin pour la rechute du cancer de la prostate)
  - ✓ Les *surrogate* marqueurs ainsi définis pourront être utilisés pour la suite de l'essai clinique ou les essais suivants

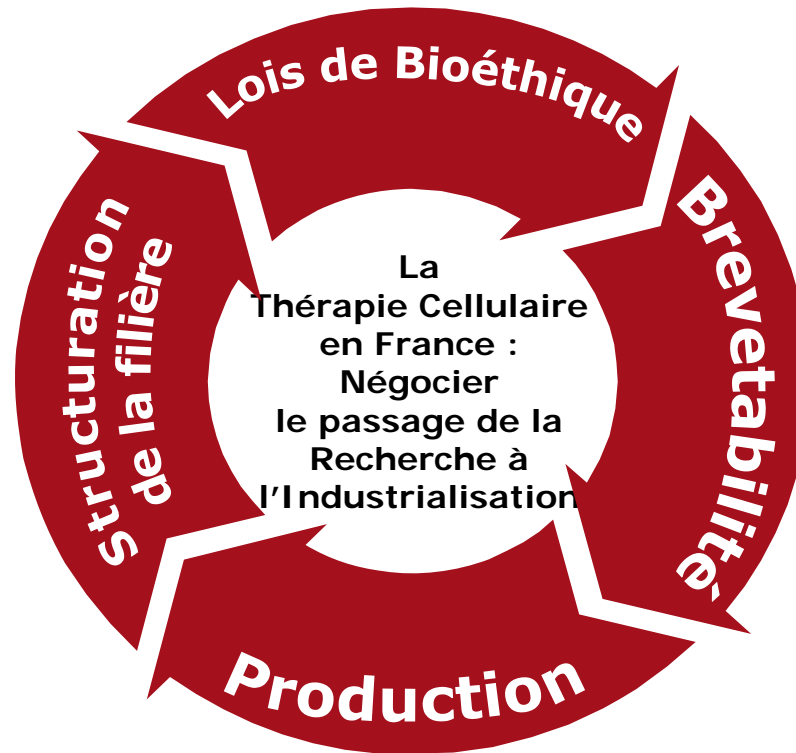
1: antigène prostatique spécifique

**7**

## Enjeux et pistes de recommandations

# Le secteur français de la thérapie cellulaire doit se structurer, en partenariat avec les pouvoirs publics, afin de passer du stade recherche au stade industriel

Favoriser l'instauration d'un cadre réglementaire pérenne apportant de la visibilité aux laboratoires, entreprises et investisseurs publics et privés

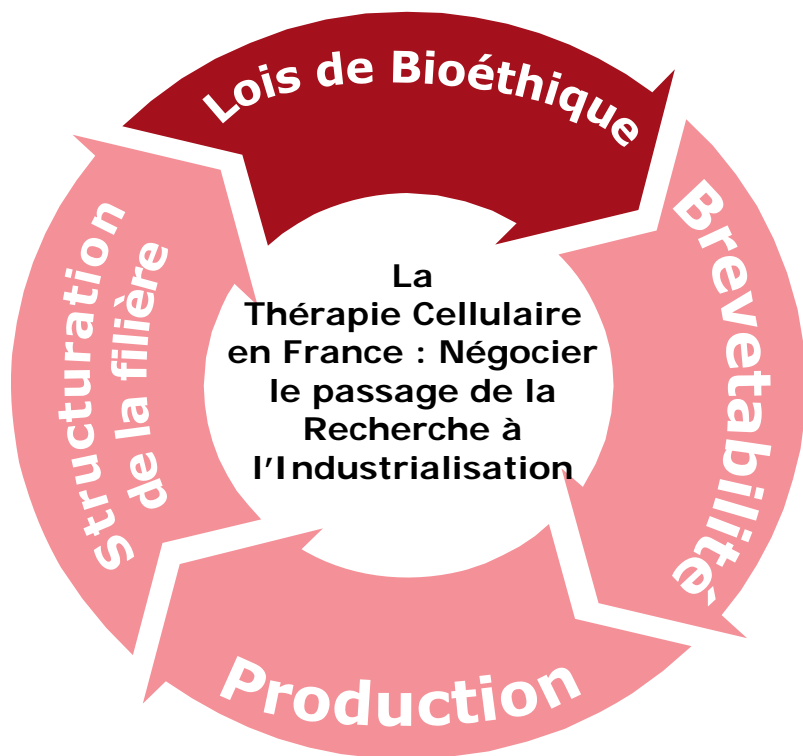


Augmenter la masse critique de compétences scientifiques, médicales et industrielles en s'appuyant la formation et l'investissement en projets structurants

Influer sur la position de l'Office Européen des Brevets afin de restaurer l'attractivité de l'Europe continentale pour les industriels

Anticiper les besoins en capacités de production afin d'occuper un rang international en matière de production cellulaire sous conditions BPF/GMP

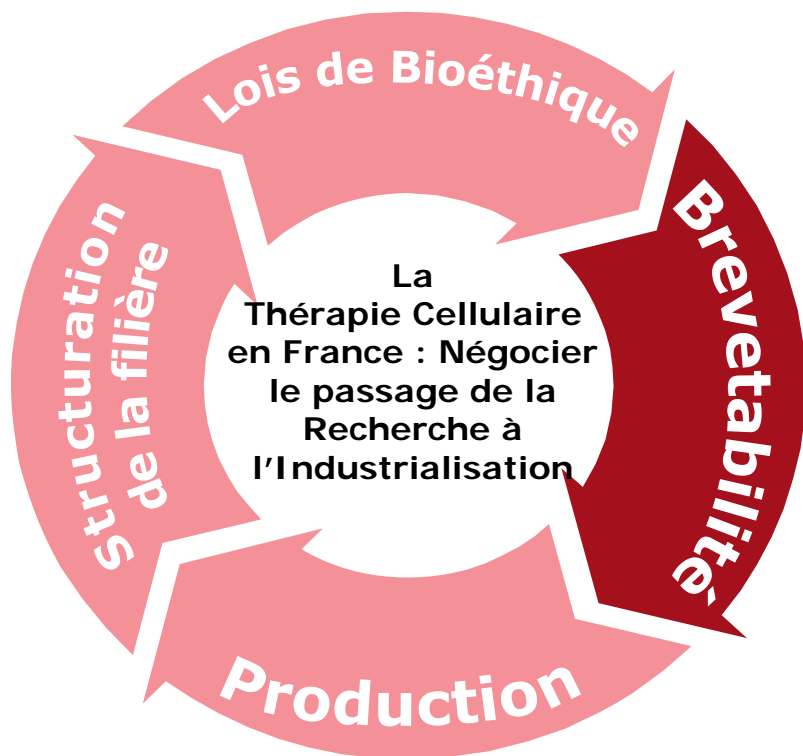
# Favoriser l'instauration d'un cadre réglementaire pérenne apportant de la visibilité aux laboratoires, entreprises et investisseurs publics et privés



## Pistes d'action

- 1. Etre vigilant sur la définition et l'applicabilité des futures lois de Bioéthique, en s'assurant notamment de :**
  1. La levée de la contrainte temporelle de révision tous les cinq ans
  2. L'assouplissement des démarches nécessaires au développement des lignées et du champs possible d'investigation en matière de cellules souches embryonnaires
  3. La mise en place d'autorisations d'importations de lignées de CSE sans dérogation, et de l'autorisation de réaliser des transferts de noyau sous contrôle strict
- 2. Encourager les échanges entre les différentes agences réglementaires et les acteurs du domaine afin de surmonter les importants challenges réglementaires**

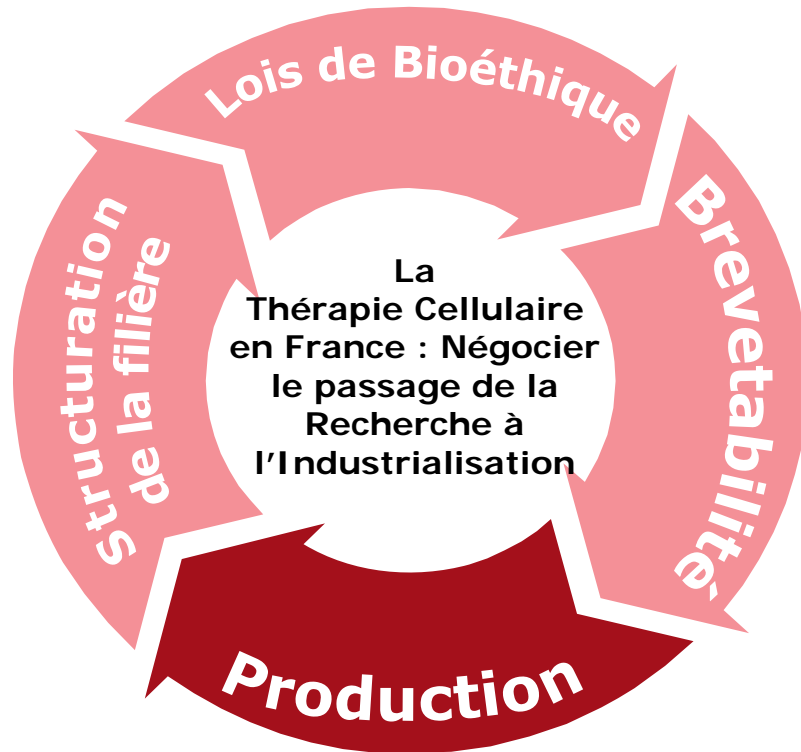
# Influer sur la position de l'Office Européen des Brevets afin de restaurer l'attractivité de l'Europe continentale pour les industriels



## Pistes d'action

1. Faire entendre la voix de la France *via* les instances concernées (INPI, ...) afin de faire revenir l'OEB sur sa décision d'exclure de la brevetabilité les produits issus de cellules souches embryonnaires

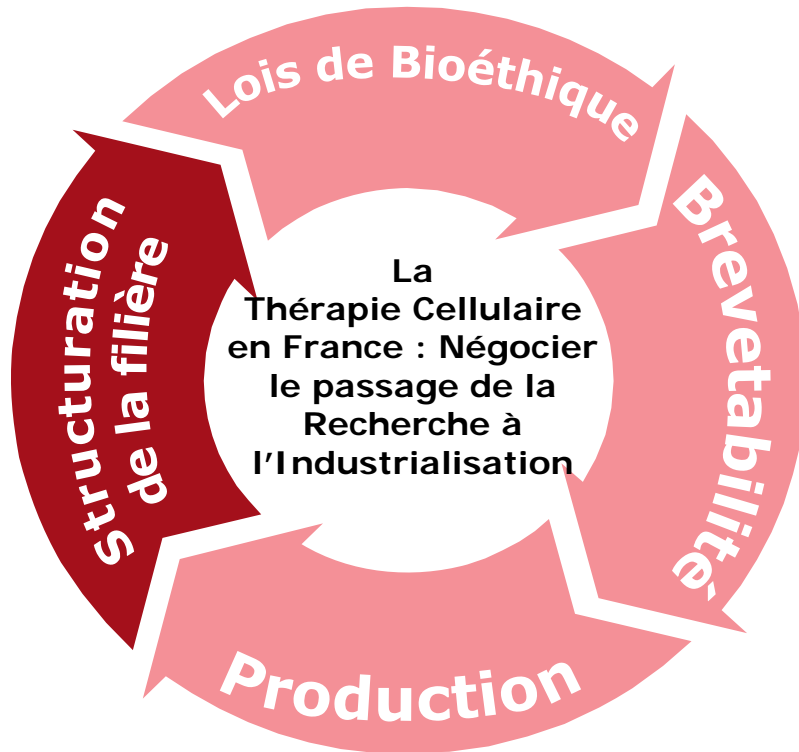
# Anticiper les besoins en capacités de production afin d'occuper un rang international en matière de production cellulaire sous conditions BPF/GMP



## Pistes d'action

- 1. Etablir un lien avec les conclusions de l'étude « Leem Bioproductions »**
  1. Identifier des actions communes aux deux sujets
  2. Coordonner les messages à délivrer
- 2. Conduire un état des lieux sur les besoins en production « cellulaire » et les forces en présence**
  1. Organiser une table ronde entre les différents acteurs concernés (industriels, EFS, académiques, hospitaliers)
  2. Développer une position commune concernant les technologies/procédés et compétences clés à développer/acquérir
  3. Définir une stratégie/vision nationale en matière de production cellulaire
  4. Dessiner des rôles et responsabilités en vue du développement d'un réseau national coordonné de plateformes de production
  5. Identifier les relais de financement nécessaires au montage du/des projet(s)

# Augmenter la masse critique de compétences scientifiques, médicales et industrielles en s'appuyant la formation et l'investissement en projets structurants



## Pistes d'action

- 1. Permettre le développement d'un tissu de *start-ups* au stade pré clinique/clinique précoce, afin d'accroître la masse critique du secteur industriel**
  1. Utiliser le levier des pôles de compétitivité orientés « biothérapies » pour promouvoir la collaboration entre les laboratoires de recherche et les sociétés privées dans le domaine de la thérapie cellulaire
  2. Faciliter la mise en place d'appels à projets nationaux orientés « thérapies cellulaires » pour faire émerger des projets valorisables
  3. Favoriser la mise en place de consortiums public/privés ambitieux en s'appuyant sur des programmes existants (de type Oseo-ISI)
- 2. Soutenir les promoteurs d'essais cliniques académiques par le biais d'enveloppes nationales de financement de projets dédiées (de type PHRC « cancer »)**
- 3. Assurer le meilleur niveau de formation pour les équipes médicales et les cliniciens impliqués dans les projets de thérapie cellulaire**
  1. Assurer une formation spécifique des équipes cliniques aux spécificités du développement en thérapie cellulaire en utilisant les structures hospitalières et les CIC
- 4. S'appuyer sur des structures existantes (ex: EFS) pour mettre en place des modèles d'accès au marché**
  1. Production industrielle, logistique et distribution des médicaments de thérapie cellulaire

19, rue du Général Foy  
75008 Paris  
France

Tel: +33 1 58 05 14 00  
Fax: +33 1 58 05 14 09

14 Wall Street, 20th floor  
New York, NY 10005  
USA

Tel: +1 646 386 2900

[info@bionest.com](mailto:info@bionest.com)

***BIONEST***  
P A R T N E R S

[www.bionest.com](http://www.bionest.com)

## Abréviations utilisées dans ce document – Lexique (1/2)

|                    |   |                       |  |
|--------------------|---|-----------------------|--|
| <b>ABG</b>         | Atlantic Bio GMP  | <b>CNRS</b>           | Centre national de la recherche scientifique   |
| <b>AELA-EEE</b>    | Association européenne de libre-échange - Espace économique européen  | <b>CPP</b>            | Comité de protection des personnes   |
| <b>Afssaps</b>     | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  | <b>CSA</b>            | Cellule souche adulte  |
| <b>AMM</b>         | Autorisation de mise sur le marché  | <b>CSE, CSEh</b>      | Cellule souche embryonnaire, Cellule souche embryonnaire humaine                                   |
| <b>AP-HP</b>       | Assistance publique - Hôpitaux de Paris   | <b>CSH</b>            | Cellule souche hématopoïétique   |
| <b>Big Pharma</b>  | Leaders mondiaux de l'industrie pharmaceutique  | <b>DM</b>             | Dispositif médical   |
| <b>Biomarqueur</b> | Outils de mesure de caractéristiques biologiques (ex: pouls, PSA...). Ils permettent, entre autres, d'identifier un état pathologique | <b>\$, M\$</b>        | Dollar américain, millions de dollars américains   |
| <b>Biotech</b>     | Société de biotechnologie   | <b>DOM</b>            | Départements d'outre-mer   |
| <b>BPF</b>         | Bonnes pratiques de fabrication (GMP françaises)  | <b>Drug discovery</b> | Découverte de molécules thérapeutiques   |
| <b>CAT</b>         | Comité pour les Thérapies Innovantes<br>( <i>Committee for Advanced Therapies</i> )   | <b>EFS</b>            | Etablissement Français du Sang   |
| <b>CD133+</b>      | Cellules exprimant CD133<br>(marqueur des cellules souches hématopoïétiques)  | <b>EGFR</b>           | Récepteur du facteur de croissance épidermique<br>(surexprimé dans certains cancers)               |
| <b>CD34+</b>       | Cellules exprimant CD34<br>(marqueur des cellules souches hématopoïétiques)   | <b>EMA</b>            | Agence européenne des médicaments<br>( <i>European Medicines Agency</i> )                          |
| <b>CEA</b>         | Commissariat à l'Energie Atomique   | <b>€, M€</b>          | Euro, millions d'euros   |
| <b>CHMP</b>        | Comité des Médicaments Humains<br>( <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )   | <b>FDA</b>            | <i>Food and Drug Administration</i><br>(agence réglementaire américaine en charge des médicaments) |
| <b>CHU</b>         | Centre hospitalier universitaire  | <b>GMP</b>            | Good Manufacturing Practices   |
| <b>CIC</b>         | Centre d'Investigation Clinique   | <b>GSK</b>            | GlaxoSmithKline  |

## Abréviations utilisées dans ce document – Lexique (2/2)

|                     |   |                         |  |
|---------------------|---|-------------------------|--|
| <b>HCL</b>          | Hospices Civils de Lyon   | <b>PHRC</b>             | Programme hospitalier de recherche clinique                            |
| <b>IFR</b>          | Institut Fédératif de Recherche   | <b>PME</b>              | Petites et moyennes entreprises  |
| <b>IGBMC</b>        | Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire  | <b>PSA</b>              | Antigène prostatique spécifique (biomarqueur du cancer de la prostate) |
| <b>INPI</b>         | Institut national de la propriété industrielle  | <b>PTA</b>              | Produit Thérapeutique Annexe   |
| <b>INSERM</b>       | Institut national de la santé et de la recherche médicale   | <b>R&amp;D</b>          | Recherche et développement   |
| <b>Inst.</b>        | Institut  | <b>Scale-up</b>         | Processus de passage à une production industrielle                     |
| <b>IPC</b>          | Institut Paoli-Calmettes  | <b>Screening</b>        | Criblage (sélection) de molécules                                      |
| <b>iPS</b>          | Cellules souches pluripotentes induites ( <i>induced pluripotent stem cells</i> )                             | <b>Taux d'attrition</b> | Taux d'échec des molécules thérapeutiques testées                      |
| <b>IRB</b>          | Institut de Recherches en Biothérapie   | <b>TC</b>               | Thérapie cellulaire  |
| <b>J Cell Biol.</b> | Journal of Cell Biology   | <b>TCAM</b>             | Taux de croissance annuel moyen  |
| <b>LFB</b>          | Laboratoires Français de Fractionnement et des Biotechnologies  | <b>U</b>                | Unité  |
| <b>LIOAD</b>        | Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire  | <b>UMR</b>              | Unité Mixte de Recherche   |
| <b>Marquage CE</b>  | Marquage obligatoire pour certains produits commercialisés en Union Européenne, dont les dispositifs médicaux | <b>Univ.</b>            | Université   |
| <b>NCE</b>          | Nouvelle entité chimique  | <b>UPR</b>              | Unité Propre de Recherche  |
| <b>OEB</b>          | Office européen de brevets  | <b>USA</b>              | Etats-Unis d'Amérique  |
| <b>Oseo-ISI</b>     | Programme aide au projet d'Innovation Stratégique Industriel d'Oseo   | <b>UTCG</b>             | Unité de Thérapie Cellulaire et Génique                                |