

À Besançon, l'EFS donne vie aux premiers CAR-T-cells *made in France*

Véritable révolution dans le traitement des cancers du sang, les CAR-T-cells représentent un espoir de guérison immense pour de nombreux patients en impasse thérapeutique. Alors que la France souhaite renforcer sa souveraineté sanitaire et industrielle en matière de biotechnologies, l'EFS développe à Besançon ce qui pourrait devenir les premiers CAR-T-cells *made in France*. Immersion au cœur de l'écosystème bisontin de biothérapies et de biotechnologies.

« À Besançon, nous avons l'avantage d'avoir toutes les structures sur place pour développer des CAR-T-cells : de la recherche à la production en passant par le développement, l'optimisation, et l'essai clinique », explique la chercheuse Marina Deschamps. C'est en effet un écosystème de biotechnologies et de biothérapies unique en France qui s'est peu à peu structuré dans le quartier bisontin des Hauts-de-Chazal. À quelques centaines de mètres du site de l'EFS, on aperçoit le centre hospitalier régional universitaire (CHRU) qui collabore étroitement avec l'établissement sur le développement des CAR-T-cells. Depuis début 2021, des patients y reçoivent ces médicaments de thérapie innovante que l'hématologue Étienne Daguindeau n'hésite pas à qualifier d'« authentique révolution ». À quelques encablures de là se dresse, sur 4 000 m², le très moderne bâtiment Bio Innovation. Ce nouveau centre de développement, inauguré en mars 2021, regroupe des acteurs majeurs des biothérapies innovantes

et intègre une plateforme de biotechnologie opérée par l'EFS. Un lieu de synergies qui favorise les échanges entre chercheurs, praticiens, industriels et start-up innovantes (voir encadré, page 15). Les locaux de l'EFS abritent quant à eux le laboratoire MiMédi (voir encadré), un consortium de partenaires académiques et privés visant à automatiser et à améliorer

« À Besançon, nous avons l'avantage d'avoir toutes les structures sur place pour développer des CAR-T-cells : de la recherche à la production en passant par le développement, l'optimisation, et l'essai clinique. »

Dr Marina Deschamps

Chercheuse à l'EFS Bourgogne-Franche-Comté et à l'origine du CAR-T IL-1RAP

les procédés de production des médicaments de thérapie innovante.

UN SAVOIR-FAIRE HISTORIQUE EN MICROTECHNIQUE

Cet environnement idéal pour expérimenter des solutions nouvelles, articulées autour de la médecine, de la biologie et des technologies d'ingénierie, a été favorisé par

le savoir-faire historique de l'industrie bisontine en matière de microtechnique. Une technologie de pointe héritée de la tradition horlogère qui s'est développée à Besançon au cours du XIX^e siècle.

« C'est de tout ce contexte bisontin qu'ont émané des travaux historiques en matière de thérapie cellulaire et génique à la fin des années 1990 », raconte le chercheur Christophe Ferrand, qui se souvient du premier essai de thérapie cellulaire et génique mené *ex vivo* chez l'Homme par l'équipe de Pierre Tiberghien en 1996. Une première nationale. À Besançon, on modifiait déjà il y a une vingtaine d'années des lymphocytes T pour les réinjecter à des patients dans le cadre de leur greffe de moelle osseuse. C'est à travers cette expérience acquise que la recherche sur les CAR-T-cells s'est ensuite développée à l'EFS Bourgogne-Franche-Comté (BFC). « La France est le premier pays européen à traiter →



Au cœur du laboratoire MiMédi, où l'EFS collabore avec des partenaires régionaux, académiques et industriels afin de développer des solutions innovantes pour faciliter la production de MTI.



DE LA RECHERCHE À LA PRODUCTION : MIMÉDI, L'INCUBATEUR INÉDIT

Lancé en 2017, le projet collaboratif MiMédi - Microtechniques pour les Médicaments innovants - a pour ambition de transformer la production fastidieuse des médicaments de thérapie innovante (MTI) en faisant émerger de nouvelles méthodes de production novatrices, automatisées, contrôlées. Ces innovations technologiques permettront de produire plus facilement des MTI et d'en réduire significativement les coûts, pour demain en ouvrir l'accès au plus grand nombre.

Un projet qui s'inscrit donc dans la dynamique du Grand Défi gouvernemental Biomédicaments visant à renforcer la souveraineté sanitaire et industrielle de notre pays.

Les travaux de recherche en immunologie et oncologie portés par l'UMR1098 RIGHT « Interactions Hôte-Greffon-Tumeur & Ingénierie Cellulaire et Génique » dirigée par Philippe Saas, alliés au savoir-faire du service d'activité d'ingénierie cellulaire et tissulaire dirigé par Fabienne Pouthier, font de l'EFS l'acteur central de ce consortium. « Le but de notre structure est de gérer des projets à haut risque et des innovations sur des niches thérapeutiques qui ne sont pas prises en charge par les industriels », explique Stéphan Roux, pharmacien délégué et responsable préparation des activités MTI/ITC.

Initialement prévu sur une durée de quatre ans, le projet MiMédi est censé arriver à son terme fin 2021. Clémentine Gamonet, responsable de la cellule d'interface et de maturation de la plateforme de biothérapies, est persuadée qu'il se poursuivra, sous une forme qui reste encore à définir : « Le consortium a encore de belles années devant lui, car il contribue à lever les verrous technologiques et à rattraper le retard de la France dans la production de biomédicaments. »

EN CHIFFRES



15 millions d'euros de budget, cofinancés par le Fonds européen de développement régional (75%) et par le Fonds régional d'innovation.



10 partenaires en consortium, dont 6 entreprises privées et 4 structures académiques.



9 partenaires régionaux, industriels et académiques, impliqués dans ce projet.

10 collaborateurs et collaboratrices (ETP).

LES CAR-T-CELLS EN 15 DATES CLÉS

- Étapes de développement EFS
- Temps forts de l'écosystème CAR-T-cells

1996

Premier essai de thérapie cellulaire et génique *ex vivo* chez l'Homme en France, issu des travaux de l'équipe de Pierre Tiberghien à Besançon

2012

Première patiente traitée et soignée par CAR-T-cell aux États-Unis

2014

Début des travaux de recherche de Christophe Ferrand et Marina Deschamps sur le CAR-T-cell IL-1RAP

Drs Christophe Ferrand et Marina Deschamps, qui ont mis au point le CAR-T IL-1RAP dirigé contre différents types de leucémies, dont la leucémie aiguë myéloïde qui touche chaque année 5 000 personnes en France.

« Grâce à CanCell Therapeutics, nous levons actuellement des fonds auprès d'investisseurs, pour espérer inclure le premier patient en 2023. Nous avons fait un business plan, une étude de marché... nous devenons un peu des startupezurs! »

Dr Christophe Ferrand

Chercheur à l'EFS Bourgogne-Franche-Comté et à l'origine du CAR-T IL-1RAP

des patients avec des CAR-T (environ 400 par an), mais le dernier à se lancer dans un essai clinique. Il existe de forts enjeux de souveraineté, à la fois sanitaire et industrielle, qui se sont encore renforcés avec la crise sanitaire liée à la Covid-19. C'est pourquoi beaucoup de gens comptent sur nous», poursuit Christophe Ferrand.

BESANÇON, FER DE LANCE DES BIOMÉDICAMENTS MADE IN FRANCE

La filière des biomédicaments a en effet été identifiée comme stratégique et le gouvernement en a fait en 2020 l'un des cinq « Grands Défis » financés par le Fonds pour l'innovation et l'industrie (FII). Se fixant pour objectif d'améliorer les rendements et de maîtriser les coûts de production de ces traitements du futur qui sont pour l'heure très onéreux (un CAR-T-cell coûte environ 350 000 euros), le Grand Défi Biomédicaments a labellisé plusieurs plateformes technologiques en tant qu'intégrateurs industriels, dont la plateforme de préparation de MTI

du site de Besançon. Il s'agit de l'une des rares plateformes académiques françaises répondant aux normes européennes pour la fabrication des CAR-T-cells.

Il a fallu pour cela que le site de l'EFS à Besançon obtienne en 2016 le statut d'établissement pharmaceutique – un impératif réglementaire indispensable à la production de ces biomédicaments. Grâce à ce statut, la plateforme accompagne l'industrialisation des projets de recherche académiques.

« Nous sommes sollicités par des entreprises de biotechnologie pour assurer le transfert en grade clinique du projet et les premiers essais cliniques chez l'Homme »,

précise Stéphan Roux, responsable préparation des activités MTI/ITC.

CAR-T-CELLS MADE IN EFS: OBJECTIF COMMERCIALISATION

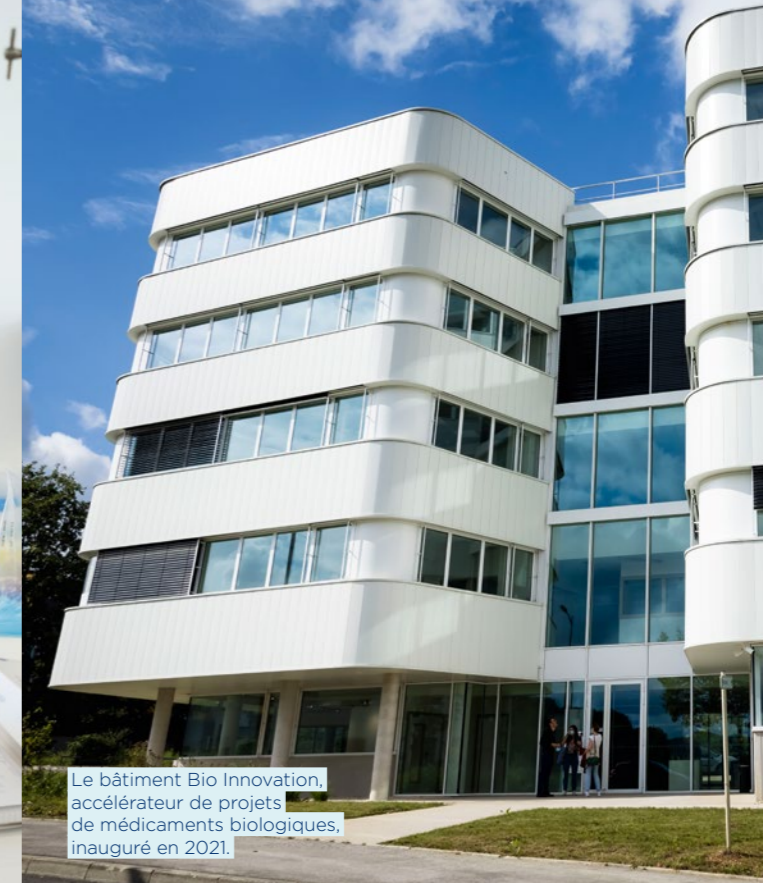
Actuellement, l'EFS BFC abrite deux projets de CAR-T-cells qui ont démontré leur efficacité en phase préclinique. Pour la première fois en France, ils devraient faire l'objet d'essais cliniques de phase 1 dans les prochaines années. Au sein de l'unité mixte de recherche (UMR) accolée aux locaux de l'EFS, les chercheurs Marina Deschamps et Christophe Ferrand travaillent depuis près de dix ans au développement du CAR-T-cell IL-1RAP.



Dans l'un des laboratoires de Bio Innovation.

BIO INNOVATION, UN TERREAU D'EXCELLENCE POUR LA BIOMÉDECINE DE DEMAIN

Projet initié par Grand Besançon Métropole dès 2013, le bâtiment Bio Innovation a été inauguré le 30 mars 2021, en présence du Président de l'EFS François Toujas. Réunissant de nombreux acteurs académiques et industriels, ce lieu unique et fédérateur a pour vocation de faciliter les preuves de concept, favoriser la maturation de projets de recherche-développement et accélérer l'innovation dans le domaine des médicaments biologiques et des biotechnologies. Intégrant la plateforme d'innovation en biothérapies de l'EFS récemment labellisée intégrateur industriel du Grand Défi Biomédicaments, Bio Innovation renforce le positionnement de Besançon comme un territoire de bioingénierie et de production biomédicale de renommée internationale.



Le bâtiment Bio Innovation, accélérateur de projets de médicaments biologiques, inauguré en 2021.

Il tire son nom d'une protéine exprimée dans différents types de cancers du sang, dont la leucémie aiguë myéloïde qui touche chaque année environ 5 000 personnes en France. C'est en 2012, à l'occasion d'un congrès scientifique, que l'idée germe chez eux, lorsqu'ils entendent parler de l'histoire d'Emilie Whithead, la première patiente au monde soignée grâce à un CAR-T-cell. « À l'époque, il y avait des essais cliniques aux États-Unis, se souvient Marina Deschamps. En France, on parlait d'une page blanche ». Leurs travaux de recherche démarrent en 2014 et aboutissent, cinq ans après, à la validation de la preuve de concept sur des modèles murins. L'EFS, aux côtés de ses partenaires publics, dépose alors deux familles de brevets et les deux chercheurs cofondent, en 2020, une spin-off baptisée « CanCell Therapeutics » pour réaliser l'essai clinique puis, à terme, commercialiser le médicament. « L'essai clinique coûte cher, de l'ordre de 5,5 millions d'euros pour inclure 15 patients, explique Christophe Ferrand. Grâce à CanCell Therapeutics, nous levons actuellement des fonds

auprès d'investisseurs, pour espérer inclure le premier patient en 2023. Nous avons fait un business plan, une étude de marché... nous devenons un peu des startupezurs! ». Cette phase de recherche de financements, les biologistes Francine Garnache Ottou, Fanny Delettre et Élodie Bôle Richard la mènent également dans le cadre de leur projet de CAR-T dénommé « CARLA » (CAR123 tRansfer for pDC Leukemia), qui cible les leucémies pDC. Depuis 2004, elles travaillent en lien étroit avec le CHRU de Besançon et l'université de Franche-Comté pour améliorer les connaissances sur ces leucémies rares et très agressives. « C'est une pathologie de niche pour laquelle nous avons développé une expertise à la fois clinique et biologique. Tous les nouveaux cas en France, environ 20 à 30 par an, nous sont adressés », précisent elles. Après la publication en 2020 de la preuve préclinique du CAR123, l'objectif est désormais de valoriser cette technologie soit par le transfert vers un industriel, soit par la création d'une start-up, pour développer la technologie, et notamment lancer →

2016

2016

2017

2018

2019

2020

Début des travaux de recherche de Francine Garnache Ottou sur le CAR-T-cell CARLA

Obtention du statut d'établissement pharmaceutique pour la plateforme MTI de Besançon

Lancement du projet MiMédi, laboratoire visant à développer et optimiser la production de médicaments de thérapie innovante

Premières autorisations de mise sur le marché de CAR-T-cell en France

Publication scientifique qui valide la preuve de concept du CAR-T-cell IL-1RAP

Publication scientifique qui valide la preuve de concept du CAR-T-cell CARLA

Pr Francine Garnache Ottou, qui a mis au point le CAR-T CARLA dirigé contre CD123, une leucémie rare et très agressive.

« Nous avons obtenu de très bons résultats précliniques qui montrent l'efficacité du CAR-T CARLA, maintenant l'objectif est de réaliser l'essai clinique à horizon 2023-2024. »

Pr Francine Garnache-Ottou

Biologiste et chercheuse à l'EFS Bourgogne-Franche-Comté, à l'origine du CAR-T CARLA

l'essai clinique à horizon 2025. Pour espérer commercialiser ces CAR-T-cells, les chercheurs travaillent en lien étroit avec le laboratoire MiMédi pour réduire les coûts de production. Un enjeu majeur pour démocratiser les CAR-T-cells, dont le coût unitaire se situe actuellement autour de 350 000 euros. « Pour l'instant, le faible nombre de patients traités nous évite de nous poser la question du coût lorsque nous décidons d'utiliser des CAR-T en réunion pluridisciplinaire, explique le Dr Étienne Daguindau du CHRU de Besançon. Mais cela pourra être un frein lorsque les indications vont s'ouvrir ». Au-delà de l'optimisation des bioréacteurs sur lesquels travaillent les équipes de MiMédi, c'est aussi la capacité à produire localement et dans un cadre académique qui permettra de rendre ces traitements accessibles au plus grand nombre.



Dr Étienne Daguindau, hématologue au CHRU de Besançon, accrédité pour l'administration des CAR-T « commerciaux ».

3 QUESTIONS À

Dr Étienne Daguindau

HÉMATOLOGUE AU CHRU DE BESANÇON

Comment collaborez-vous avec l'EFS en matière de CAR-T ?

Dr Étienne Daguindau : Nous avons deux grands cadres de collaboration avec l'EFS à travers les CAR-T : d'abord pour l'utilisation des CAR-T « commerciaux » dans leur AMM (autorisation de mise sur le marché) et ensuite pour accompagner les équipes de recherche dans le développement de nouveaux CAR-T. Pour pouvoir traiter des patients avec des CAR-T « commerciaux » qui disposent d'une AMM, nous avons dû traverser des processus d'accréditation établis par les laboratoires fabricants, dans lesquels l'EFS a été fortement impliqué. C'est relativement nouveau pour nous de recevoir l'accord d'un industriel pour délivrer son médicament. Mais les CAR-T sont une telle révolution que nous nous sommes pliés à cette exigence. D'autre part, pour le développement préclinique des CAR-T de l'EFS, nous participons notamment à l'activité des équipes de recherche en leur délivrant des échantillons biologiques de patients. Ces prélèvements, réalisés dans un cadre réglementaire, leur permettent d'identifier les meilleures cibles thérapeutiques pour créer de nouveaux CAR-T. Ainsi, sur le projet IL1-RAP, nous avons prélevé des cellules leucémiques de patients qui leur ont permis de démontrer l'efficacité de leur CAR-T.

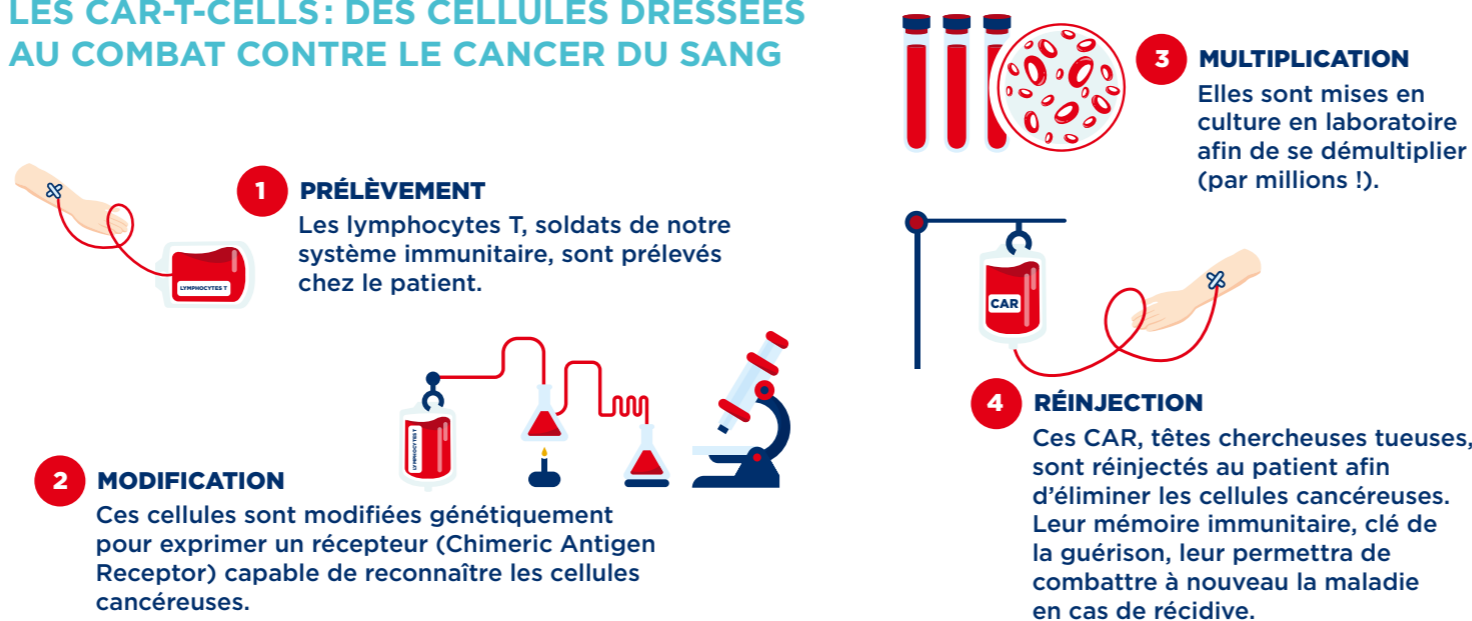
À quels types de patients sont destinés les CAR-T ?

Dr E.D. : En hématologie, les patients éligibles aux CAR-T souffrent soit de lymphomes agressifs réfractaires aux chimiothérapies, soit de leucémies aiguës lymphoblastiques à un stade avancé et en impasse thérapeutique. Dans le cas des lymphomes, les CAR-T sont réservés aux adultes alors que pour les leucémies aiguës, les CAR-T sont indiqués seulement pour les enfants ou adolescents. Dans tous les cas, il est impératif que la maladie hématologique soit contrôlée, car les CAR-T sont peu efficaces quand la maladie est explosive. Aujourd'hui, ceux-ci sont donc exclusivement destinés à traiter des maladies hématologiques. Les CAR-T fonctionnent moins bien dans les cancers solides car il semble que l'accès à la tumeur soit plus difficile et que le microenvironnement du cancer réduise leur efficacité.

Comment se déroule l'administration d'un CAR-T à un patient ?

Dr E.D. : Pour administrer ce médicament de thérapie innovante, une équipe pluridisciplinaire est nécessaire, faisant intervenir certes des hématologues mais aussi des infectiologues, des réanimateurs et des neurologues. L'une des exigences est en effet de pouvoir accéder très rapidement à la réanimation, car il s'agit d'un médicament à toxicité importante qui peut entraîner un syndrome de relargage des cytokines se traduisant par des défaillances d'organes et une chute de tension. Au préalable de l'administration du CAR-T, le patient reçoit une chimiothérapie pour créer dans son organisme un environnement favorable à l'expansion des cellules injectées. Au CHRU de Besançon, entre notre accréditation de février dernier et mi-septembre, nous avons traité deux patients. Nous prévoyons désormais d'en traiter environ un par mois.

LES CAR-T-CELLS: DES CELLULES DRESSÉES AU COMBAT CONTRE LE CANCER DU SANG



2020

Création de la spin-off de l'EFS « Cancell Therapeutics » pour produire et commercialiser le premier CAR-T-cell made in France

2020

Lancement du Grand Défi gouvernemental Biomédicaments pour améliorer les rendements et maîtriser les coûts de production des nouveaux médicaments biologiques

2020

Labellisation de la plateforme d'innovation en biothérapies de Besançon comme « intégrateur industriel du Grand Défi Biomédicaments »

2021

Accréditation du CHRU de Besançon pour traiter des patients avec des CAR-T-cells, obtenue avec le concours de l'EFS BFC

2021

Inauguration du bâtiment « Bio Innovation » à Besançon, centre de développement des MTI

2024

Horizon des premiers essais cliniques de phase 1 pour les deux projets de CAR-T-cells « made in EFS »