



Communiqué de presse

Le consortium C4C annonce la première plateforme française d'industrialisation des thérapies cellulaires et présente ses 5 médicaments en cours de développement pour une médecine personnalisée

- ✓ Un outil pharmaceutique et industriel efficace pour rendre la thérapie cellulaire accessible aux patients ;
- ✓ La première plateforme européenne permettant une production à grande échelle ;
- ✓ Un projet soutenu par OSEO dans le cadre du programme des Investissements d'Avenir et réalisé grâce à la collaboration d'acteurs privés et publics.

Paris, le 22 octobre 2012 – Le consortium C4C annonce la mise en place du premier plateau technique français dédié à la fabrication de produits de thérapie cellulaire. Le projet C4C, coordonné par [CELLforCURE](#), filiale de LFB BIOTECHNOLOGIES, repose sur un partenariat associant 2 sociétés de biotechnologie, [Celogos](#) et [CleanCells](#), ainsi que sept établissements publics et hospitaliers : l'Établissement Français du Sang (EFS) via ses établissements d'[Aquitaine-Limousin](#) et [Pyrénées-Méditerranée](#), le [CHU de Bordeaux](#), le [CHRU de Lille/Université de Lille 2](#), le [CHU de Nantes](#), le [CHU de Toulouse](#), et la [Banque de Tissus et de Cellules \(BTC\) des Hospices Civils de Lyon \(HCL\)](#). Cinq premiers produits sont en cours de développement pour valider le plateau technique dédié à la production de lots cliniques et thérapeutiques en routine situé aux Ulis (Essonne), ce plateau technique est implanté sur le site du LFB..

C4C est un projet d'envergure, d'un montant global d'investissement de 80 millions d'euros répartis entre les partenaires. et les aides publiques (OSEO) qui s'élèvent à près de 30 millions d'euros. C4C a été retenu par OSEO dans le cadre du programme des Investissements d'Avenir pour créer la première passerelle française de thérapie cellulaire entre recherche amont et production industrielle. Le projet bénéficie à ce titre d'aides publiques qui s'élèvent à près de 30 millions d'euros. Grâce à C4C les acteurs académiques, publics et privés sont dotés d'un outil industriel leur permettant de produire à la fois leurs lots cliniques de phase 3 et leurs lots commerciaux. Enfin, le projet C4C met en place la première entité européenne modulaire autorisant une production industrielle de médicaments de thérapies innovantes de grande ampleur.

La thérapie cellulaire : définition et enjeux

La thérapie cellulaire consiste en l'injection de cellules humaines dans le but de prévenir, traiter ou atténuer une maladie. Il s'agit de réparer des tissus lésés grâce à de nouvelles cellules qui vont les reconstruire. Les cellules sont soit utilisées pour réparer des tissus endommagés, soit transformées afin d'apporter aux tissus des molécules manquantes.

1



Au cœur de la médecine de demain, la thérapie cellulaire peut ouvrir la voie à de nouvelles solutions pour la prévention ou le traitement de nombreuses pathologies, souvent dépourvues de solutions thérapeutiques (cancers, maladies neuro-dégénératives, maladies neuro-musculaires, pathologies à l'origine de la destruction ou de la dégénérescence de cellules, voire de tissus, telles que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque ou encore la polyarthrite rhumatoïde...). Véritable « greffe » de cellules, celle-ci repose sur l'administration de cellules prélevées chez le patient ou chez un donneur, puis sélectionnées et modifiées ou traitées *in vitro* avant d'être injectées au malade. Elle implique ainsi le recours à des modèles de production souvent inédits et éloignés des schémas de fabrication pharmaceutique ou biotechnologique plus « traditionnels ».

Déjà évalué à 5,2 milliards de dollars en 2015, le marché de la thérapie cellulaire est aujourd'hui en pleine croissance et pourrait encore doubler pour atteindre 10 milliards en 2020. Alors que la première autorisation de mise sur le marché accordée pour un médicament issu de la thérapie cellulaire en Europe remonte à octobre 2009¹, les acteurs du secteur restent très diversifiés. PME, entreprises de taille intermédiaire, organismes publics et hôpitaux y côtoient les grands laboratoires pharmaceutiques dont la présence reste souvent limitée à des partenariats avec de grands instituts de recherche internationaux.

Un outil industriel validé par cinq médicaments de thérapie cellulaire

L'outil industriel mis en place dans le cadre du projet C4C aura le statut d'établissement pharmaceutique et répondra aux critères des agences de sécurité sanitaire européenne et américaine. Dans le cadre de ce projet, sa mise en place sera validée par cinq médicaments de thérapie innovante en cours de développement, avec l'expertise de tous les partenaires. Ces produits, utilisent des types cellulaires différents (cellules souches provenant de sang de cordon ou de tissu placentaire, lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs), cellules souches hématopoïétiques provenant de la moelle osseuse, cellules immunologiquement compétentes, cellules somatiques progénitrices ou adultes). Les premiers lots de produits de thérapie cellulaire seront produits à compter de fin 2013. Outre les cinq produits de thérapie cellulaire du projet C4C, la nouvelle structure aura, dès fin 2013, la possibilité de produire pour d'autres clients privés et publics.

Les 5 médicaments en cours de développement et les pathologies ciblées :

1. Le programme GRAPA (Phase I/II): Cellules souches hématopoïétiques du sang placentaire amplifiées ex-vivo (CHU de Bordeaux en partenariat avec l'Etablissement Français du Sang) pour traiter des maladies pour lesquelles il existe une indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques : maladies cancéreuses de la moelle osseuse ou des ganglions (Leucémies, Lymphomes, Myélomes, Aplasies médullaires, déficit immunitaires congénitaux, déficits enzymatiques congénitaux).

Depuis 2008, on compte chaque année 250 greffes en France (50% avec 2 unités de sang placentaire) ; 900 en Europe (source EBMT) et 900 aux USA (source CIBMTR).

Pour effectuer une greffe de cellules souches hématopoïétiques, il faut un donneur compatible. En l'absence d'un tel donneur, il reste la possibilité de trouver un greffon de sang placentaire. Prélevé après la naissance, dans les vaisseaux sanguins placentaires, ce sang contient de nombreuses cellules capables de donner naissance aux différents globules. Mais, bien que nombreuses, les cellules utiles à la greffe ne sont pas toujours suffisantes pour permettre une reconstitution rapide des globules chez le receveur. S'en suit une période prolongée de risques

¹ Le premier produit de thérapie cellulaire autorisé en Europe est ChondroCelect® développé par le belge Tigenix pour la réparation des lésions des cartilages du genou.

importants pour le receveur de complications infectieuses graves. Celui-ci doit être hospitalisé longuement dans une chambre protégée.

Pour contourner cette difficulté, GRAPA va permettre de proposer à des patients sélectionnés sur des critères précis, **une greffe à partir d'un sang placentaire qui a subi un traitement au laboratoire.**

2. Le médicament de thérapie cellulaire « CEL-02 » (Phase II) pour traiter l'incontinence anale (Celogos)

L'incontinence anale (IA) est une pathologie multifactorielle, dont les causes sont diverses (traumatismes, maladies neurologiques voire plus rarement, génétiques). Les IA par déficit sphinctérien peuvent être traitées grâce à la thérapie cellulaire avec des cellules musculaires autologues (ie du patient lui-même). L'IA, très invalidante pour le patient, pose de véritables problèmes sociétaux et médico-économiques et représente un réel enjeu de Santé Publique. Elle toucherait 2% de la population française soit environ 1,2 millions de personnes, dont plus du tiers sont atteints de lésions sphinctériennes. La population européenne atteinte d'IA par insuffisance sphinctérienne représenterait environ 2,1 millions de personnes, dont 10% de formes sévères.

Les traitements actuels de l'IA (médicaments, rééducation ou traitements interventionnels) sont peu satisfaisants, et ne permettent pas d'apporter une solution durable aux patient(e)s. Le médicament de thérapie cellulaire « CEL-02 » développé par **Celogos** conditionne des cellules musculaires autologues, qui seront injectées directement dans le muscle lésé afin de traiter l'IA par déficit sphinctérien. Il sera positionné comme traitement de seconde intention, préconisé avant toute chirurgie invasive.

Une étude clinique de Phase II est actuellement en cours à l'hôpital de Rouen (recrutement en cours), et le programme clinique de phase III, incluant des investigateurs européens devrait débuter courant 2014. Il sera effectué dans le cadre du projet « C4C » en partenariat avec CELLforCURE, qui assurera la fabrication des cellules médicaments selon la réglementation en vigueur et ultérieurement leur commercialisation.

3. Autogreffe d'îlots de Langerhans en Phase I/II pour traiter les patients atteints de diabète « pancréatoprive » (Lille)

Les patients qui subissent une chirurgie pancréatique étendue, totale ou subtotale pour des maladies pancréatiques bénignes (cystadénome, tumeur neuroendocrine bénigne) sont sujets à des complications métaboliques importantes. Ils développeront, dans une grande proportion de cas, un **diabète « pancréatoprive »** particulièrement difficile à équilibrer et dont les complications obèrent le pronostic vital à moyen et long terme. Le procédé mis en place par l'équipe du Pr François Pattou, sous la co-tutelle du CHRU et de l'Université de Lille 2 est fondé sur **une autogreffe intra-musculaire d'îlots de Langerhans**. Il permet d'obtenir une insulino-indépendance à long terme chez la majorité des patients. L'absence de maladie auto-immune et de rejet allogénique permet en outre de s'affranchir des contraintes de l'immunosuppression au long cours.

4. Produit d'immunothérapie cellulaire anticancéreuse (Phase III) pour traiter le mélanome au stade d'envahissement loco-régional (Nantes)

Le produit en développement à l'UTCG du CHU de Nantes est un produit d'immunothérapie cellulaire anticancéreuse. Il s'agit de lymphocytes T spécifiques des cellules tumorales qui sont présents à l'état naturel dans certains cancers mais en quantité insuffisante et dont l'action est bloquée par la tolérance locale induite par les cellules cancéreuses. Ces lymphocytes sont appelés TILs pour *Tumor infiltrating Lymphocytes* ou *Lymphocytes Infiltrant les Tumeurs*. L'administration des TILs est conjointe à celle d'interleukine 2 (IL-2), un facteur qui augmente la fonction cytotoxique de ces lymphocytes et qui est administré en faible dose.

La pathologie traitée est le mélanome au stade d'envahissement loco-régional (stade III AJCC ou stade ganglionnaire) dont la survie moyenne à 5 ans varie entre 15 et 45% en fonction du

nombre de ganglions envahis. Le traitement par TILs est un traitement adjuvant des mélanomes avec un seul ganglion envahi après curage ganglionnaire.

Chaque année, dans le monde, environ 130 000 mélanomes sont diagnostiqués ; approximativement 37 000 personnes en décèdent. Avec environ 9 780 nouveaux cas estimés en France en 2011, le mélanome se situe au 9ème rang des cancers. Les données de mortalité de 2011 montrent 1 620 cas de décès dus au mélanome. 30% des mélanomes primitifs avec un breslow supérieur à 1,5 mm développent une atteinte ganglionnaire.

Il n'existe aucun traitement validé au stade ganglionnaire en Europe à ce jour et un traitement par TILs associé à de l'interleukine 2 aura un effet préventif sur l'apparition d'une récurrence métastatique et sur la survie globale dans les mélanomes de stade III après un curage ganglionnaire avec un seul ganglion envahi.

5. Le programme MESAMI (MESemchymal And Myocardial Ischemia) (Phase II) pour démontrer l'intérêt des cellules souches mésenchymateuses (CSM) de la moelle osseuse pour lutter contre l'ischémie myocardique du ventricule gauche (Toulouse).

Ce produit est un Médicament de Thérapie Innovante (MTI) développé par le CHU de Toulouse en partenariat avec l'Etablissement Français du Sang pour les applications cardiovasculaires. Il s'agit de cellules de la moelle osseuse autologues mises en culture selon un procédé bien défini permettant de produire les cellules souches mésenchymateuses du patient lui-même.

Les cardiopathies ischémiques avec dysfonction ventriculaire gauche sont un défi majeur des années à venir, en raison de leur incidence croissante. Cette augmentation d'incidence est due à la fois à l'amélioration du pronostic vital après infarctus du myocarde et au vieillissement de la population. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur avec des conséquences médico-économiques importantes, puisque les dépenses croissent avec le vieillissement de la population.

Associées à un traitement médical optimal, les méthodes de revascularisation, pontages coronaires ou angioplasties, ont montré un intérêt tout particulier dans la diminution de la mortalité. Le développement de la resynchronisation biventriculaire a apporté une amélioration fonctionnelle avec un bénéfice sur la survie dans les stades les plus avancés. Toutefois et bien que les résultats cliniques de la transplantation cardiaque soient bons, le développement de cette technique souffre d'un manque de donneurs et des effets secondaires liés à la thérapie immunosuppressive. Chez les patients atteints de ce type de cardiomyopathie ischémique sévère sans autre possibilité thérapeutique, **la thérapie cellulaire cardiaque** est apparue comme une alternative prometteuse.

Le rapport épidémiologique annuel de l'American Heart Association souligne l'ampleur des problèmes médico-économiques que pose aujourd'hui l'insuffisance cardiaque dans les pays industrialisés : la prévalence de cette pathologie approche 10 pour 1000 après 65 ans et l'on estime à près de 6 millions le nombre d'Américains insuffisants cardiaques. Les coûts sont naturellement en rapport et s'élèvent, pour 2008, à près de 37 milliards de dollars. On estime que dans les pays industrialisés, l'insuffisance cardiaque consomme environ 2% du budget de la santé. Ainsi, le développement des procédures de thérapie cellulaire cardiaques pourrait à terme intéresser près de 5 000 patients par an en France et plus de 50 000 en Europe.

Un projet industriel entre recherche et patients

Alors que le vivier des produits de thérapie cellulaire est abondant en France, mais à des stades précoces de développement, et que les exigences réglementaires se renforcent en Europe, le projet C4C se propose de développer le premier plateau technique français d'industrialisation des thérapies cellulaires dédié à la fabrication de produits de thérapie cellulaire. Accessible aux acteurs académiques, publics et privés, cet outil industriel polyvalent permettra d'accompagner, jusqu'à la production industrielle, les projets de R&D innovants de thérapies cellulaires autologues et allogéniques, issus de la recherche publique comme des PME. Avec une capacité annuelle de production de plusieurs milliers de lots thérapeutiques (3 à 5 000 par an), le plateau technique mis

en place aux Ulis constituera la première entité européenne modulaire autorisant une production industrielle de grande ampleur.

CELLforCURE, coordinateur du projet

Créée en 2010, CELLforCURE est la filiale de LFB BIOTECHNOLOGIES dédiée aux thérapies cellulaires implantée aux Ulis (91) et compte 13 collaborateurs actuellement. CELLforCURE offre à ses clients la possibilité d'industrialiser leurs procédés, de produire et de distribuer leurs produits et médicaments de thérapie cellulaire. Le groupe LFB est un groupe biopharmaceutique français qui développe, fabrique et commercialise des médicaments dérivés du plasma indiqués dans la prise en charge de pathologies graves et souvent rares dans des domaines thérapeutiques majeurs : l'immunologie, l'hémostase et les soins intensifs. Numéro un en France et au 6ème rang dans le monde dans le domaine des médicaments dérivés du plasma, le groupe LFB, à travers sa filiale LFB BIOTECHNOLOGIES, est également une des premières entreprises européennes dans le développement d'anticorps monoclonaux et de protéines de nouvelle génération issues des biotechnologies. En 2011, 91 millions d'euros ont ainsi été consacrés à la recherche et au développement, avec un chiffre d'affaires de 432 millions d'euros. Le groupe LFB compte 1 835 collaborateurs. <http://www.lfb.fr/>

Celogos

Jeune entreprise de biotechnologie dont le siège social est situé à Paris, Celogos est depuis 2005 filiale du Laboratoire HRA Pharma. Entièrement dédiée à la R&D en thérapie cellulaire et Médecine Régénératrice, Celogos a pour mission d'identifier, développer, homologuer et commercialiser des Produits de Thérapies Cellulaires innovantes (PTC ou médicaments). A l'instar d'un bureau d'ingénierie spécialisé, l'entreprise identifie les expertises nécessaires et accompagne les acteurs impliqués dans ses programmes, en apportant son savoir-faire spécifique en matière de développement et de réglementation. Celogos assurera la commercialisation de ses produits en collaboration avec sa société mère, HRA Pharma. La société a entrepris avec succès deux études cliniques de phase II pour le traitement de l'incontinence urinaire par thérapie cellulaire. Celogos est maintenant focalisé sur le développement d'un produit de thérapie cellulaire destiné à soigner certaines incontinences anales consécutives à une lésion du sphincter strié. www.celogos.fr

Etablissement Français du sang (EFS)

Etablissement public de l'Etat, l'EFS est placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé et rassemble 9 950 personnes qui assurent les activités de transfusion sanguine dans toute la France : prélèvement du sang et de ses composants, préparation, qualification des produits sanguins labiles (PSL), distribution aux établissements de santé, et activités associées, notamment les banques de sang placentaire L'EFS est, un acteur majeur de l'ingénierie cellulaire en France, mettant à disposition des CHU plus de la moitié des plateformes de thérapie cellulaires en France. Environ 60% des prélèvements de cellules souches sont préparés, conservés et distribués dans 18 sites de l'EFS (répartis dans 12 des 14 établissements de métropoles). Grâce à ses plateformes l'EFS assure déjà majoritairement la mise en place des productions pour les essais de phase 1 et 2 au niveau national, les équipes de recherche liées à ces plates-formes faisant le lien indispensable entre recherche et production pour l'usage clinique. L'EFS, ayant vocation à acquérir le statut d'Etablissement pharmaceutique MTI, a structuré un réseau de six plateformes innovantes dédiées aux phases I & II (Atlantic Bio GMP (ABG)/Nantes, Besançon, Bordeaux, Créteil, Grenoble et Toulouse). Ces plateformes expertes sont reconnues et cofinancées dans le cadre de projets nationaux (plateforme ECELLFRANCE de médecine régénérative, STEMRED pour la production de globules rouges de culture à partir de cellules pluripotentes induites) et européens (programme Cascade, Reborne et ADIPOA). Le maillage territorial, associé au savoir-faire de l'EFS, en font un acteur et un moteur incontournable de la thérapie cellulaire et de la médecine régénérative.

www.dondusang.net

Contact CELLforCURE

Pierre-Noël Lirsac, PhD

Président

lirsacp@lfb.fr

Contacts ALIZE RP

Caroline Carmagnol – 06 64 18 99 59

caroline@alizerp.com

Emilie Dèbes – 01 42 68 86 40

emilie@alizerp.com