

Thérapies géniques

Avec CELLforCURE, Novartis met la France au cœur de sa stratégie industrielle et de ses investissements

La thérapie génique par cellules CAR-T apporte une réponse médicale inédite à la prise en charge de cancers du sang très agressifs. Révolution scientifique et médicale, doublée d'un défi industriel, elle est portée par l'expertise d'acteurs français comme CELLforCURE devenu en 2019 une société du groupe Novartis.

Depuis ses premiers succès dans les années 2000, la thérapie génique a franchi de nombreux obstacles, gagnant en efficacité et en sécurité. Une poignée de traitements précurseurs ont ainsi obtenu le feu vert des autorités de santé pour leur mise sur le marché. Cette technologie innovante ne ressemble toutefois en rien à un médicament « classique ».

Dans le cas des CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T Cells), elle consiste à prélever chez le patient des lymphocytes T, globules blancs qui jouent un rôle majeur au sein du système immunitaire. Ces cellules sont ensuite modifiées génétiquement pour reconnaître, combattre et tuer les cellules cancéreuses, avant d'être réinjectées chez le patient par perfusion en une seule séance (cf. schéma).

Des espoirs et des défis

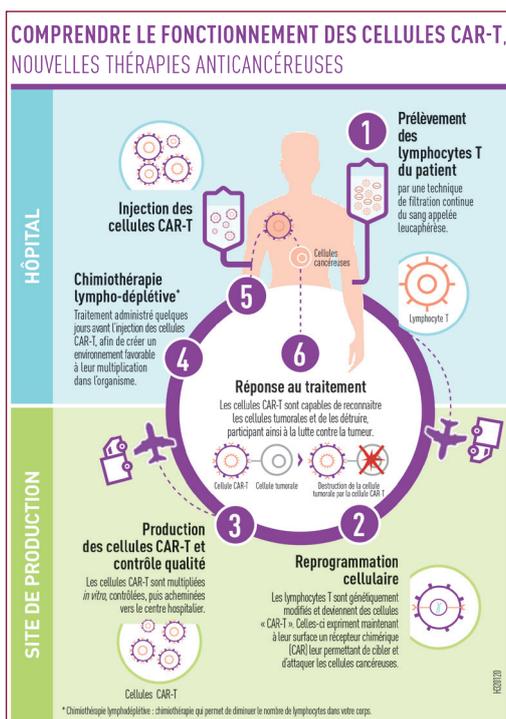
Les premiers traitements par cellules CAR-T visent des maladies complexes, en hématologie, où les besoins thérapeutiques restent majeurs, avec des taux de survie à 10 ans encore inférieurs à 55 % pour les hémopathies malignes. Ils peuvent être très efficaces contre certaines formes de cancers du sang et sont pour l'instant réservés aux patients réfractaires aux traitements traditionnels (chimiothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées, etc.). La révolution débute, ces thérapies ne concernent à ce stade que des populations limitées de quelques centaines de patients en France. Mais les experts s'attendent à de nombreux autres succès majeurs dans les prochaines années. Même si certains défis demeurent : comme la complexité de développement et de production de ces thérapies et les coûts associés, qui sont beaucoup plus importants que pour la chimie et les biotechnologies traditionnelles. De plus, peu d'industriels sont en capacité aujourd'hui de produire ces

médicaments complexes à grande échelle. Sans oublier, la nécessaire proximité des patients, pour réduire au maximum les délais logistiques, alors que les réglementations internationales peuvent limiter aujourd'hui les transports de produits biologiques entre pays.

Un engagement fort en France

Pour répondre au mieux aux besoins des patients, Novartis, un des pionniers dans le développement des cellules CAR-T, renforce son réseau de production de thérapie cellulaire et génique dans les pays en pointe sur ces technologies. Avec la récente acquisition de CELLforCURE, installé aux Ulis (Essonne), le laboratoire pharmaceutique concrétise une série d'investissements récents en France et s'appuie sur l'excellence académique, l'expertise de la communauté scientifique et le savoir-faire français. Après le transfert de la technologie de production, Novartis entend poursuivre ses investissements sur

le site, avec la création de nouveaux emplois à la clé. Un projet crucial pour le groupe, qui, avec ses nouvelles capacités, entend contribuer, depuis la France, à renforcer l'accès à plus grande échelle à ses thérapies géniques.



CELLforCURE en quatre points clés c'est :

- Une plateforme de huit lignes de production indépendantes et flexibles
- 2 200 m² d'installations ultra-modernes avec un procédé de fabrication complexe
- Une usine idéalement située à proximité des aéroports d'Orly et Roissy pour alimenter la France et l'Europe
- Le premier centre de fabrication de produits de thérapie cellulaire et génique en Europe de Novartis, en complément du site industriel de Stein (Suisse)

Trois questions à l'équipe de production du site CELLforCURE

« La thérapie génique est une très belle opportunité pour la France »

Quels sont les défis industriels de la production de thérapies géniques ?

Les méthodes de fabrication des cellules CAR-T se rapprochent de celles des traitements biologiques, comme les anticorps, qui ciblent les cancers. Mais elles sont nettement plus complexes. L'échelle de production est réduite, les volumes sont faibles et les systèmes de fabrication sont plus proches de ceux d'un laboratoire que d'une usine pharmaceutique. Ces traitements sont composés non pas d'une molécule, mais d'une cellule, transformée grâce à des virus modifiés. Injectée dans le système sanguin du patient, elle va ainsi attaquer, par exemple, les cellules cancéreuses. Mais les cellules sont beaucoup plus grosses que les molécules utilisées pour les traitements biologiques. L'utilisation de filtres stériles, qui ne les laisseraient pas passer, est exclue. Nous devons donc contrôler le procédé de fabrication à 100 %, dans un environnement stérile, pour éviter tout risque de contamination. C'est un élément indispensable pour assurer la qualité et la sécurité du produit au bénéfice des patients. **Nous n'avons aucun droit à l'erreur : dans le cas d'un produit autologue, les cellules sont prélevées sur le patient et il est impossible de les remplacer par d'autres.** Ces thérapies posent en outre un véritable défi logistique : aussi bien pour l'envoi des prélèvements obtenus par aphaérèse* des patients, qui sont réalisés dans des établissements labellisés, que pour celui du produit fini. Le planning doit être parfaitement maîtrisé pour répondre à des patients qui souffrent de pathologies graves, et qui ne peuvent pas attendre.

La France a-t-elle les compétences nécessaires pour répondre à ces défis ?

La France est plutôt bien placée dans le domaine de la thérapie cellulaire et génique. Des travaux sont menés depuis plusieurs années par des sociétés françaises, des acteurs académiques. Mais il s'agit d'un champ récent et le **recrutement d'experts** est clairement l'un des challenges que nous avons à relever. Il est difficile de trouver aujourd'hui des chercheurs qui ont toutes les compétences requises. Notre stratégie est donc d'attirer les jeunes potentiels très bien formés, qui ont une partie de l'expérience nécessaire, que ce soit dans la culture de cellules, la biologie cellulaire ou les techniques d'analyse, et ensuite de les former sur les autres sujets. Avec un certain succès : **nos équipes ont pratiquement doublé de taille depuis l'an dernier.** C'est une très belle opportunité pour la France. Les cellules CAR-T sont utilisées essentiellement en hématologie. Mais rapidement, les indications utilisant ces technologies pourraient s'étendre aux tumeurs solides et à d'autres pathologies, comme les maladies auto-immunes ou la transplantation. Le potentiel est immense. Nous avons une bonne recherche scientifique. Mais encore des manques au niveau technologique et industriel pour apporter ces traitements jusqu'aux patients. Il y a certainement un pari à faire, avec **la possibilité de faire de la France l'un des leaders de ce secteur de pointe.**

Quelles sont les perspectives de ce nouveau site Novartis de production de thérapies géniques ?

En reprenant CELLforCURE, Novartis investit dans cette technologie. Les coûts sont élevés, notamment pour certains réactifs spécifiques à la thérapie cellulaire et génique (vecteurs, anticorps et micro-billes servant à activer et à isoler les cellules modifiées). Sans oublier les investissements nécessaires pour certains équipements servant à isoler, concentrer, diluer les cellules modifiées selon les étapes du procédé. Le groupe possède d'autres sites, notamment aux États-Unis et en Suisse. Mais CELLforCURE à l'expertise du multi-produits. Nous pouvons couvrir les besoins de nombreux patients avec un produit, et fabriquer en parallèle d'autres produits. Nous avons l'expérience des nouveaux projets et des transferts de technologie. Il faut environ huit mois pour lancer la production de lots précliniques et cliniques de nouveaux traitements, qui serviront aux essais cliniques. **La formation des équipes est en outre essentielle.** Une personne habilitée sur un procédé spécifique aura besoin d'un complément d'habilitation pour travailler sur un nouveau produit. D'où l'aspect stratégique du recrutement et de la formation de nouveaux personnels dans les différents métiers en Production et Qualité en particulier. Novartis reconnaît cette expertise de CELLforCURE.

Notre priorité actuellement est la production de lots cliniques initiée en juillet 2019 et la préparation de lots commerciaux prévue en 2020 que nous souhaitons étendre aux thérapies cellulaires et géniques du pipeline de Novartis.

* L'aphérèse est une technique de prélèvement utilisée en hématologie qui permet d'extraire certains composants sanguins par circulation extra-corporelle du sang puis à le réinjecter après avoir séparé et supprimé certains composants, comme par exemple : les plaquettes, les globules blancs ou le plasma.