



# L'URGENCE D'UNE FILIÈRE INDUSTRIELLE FRANÇAISE DES BIOTHÉRAPIES INNOVANTES

---

Conférence de presse – 14 juin 2018

# Le marché de la thérapie génique aujourd'hui & perspectives

Serge BRAUN, PharmD, PhD  
Directeur Scientifique



## LES 4 MTI DU RÈGLEMENT 2007/1394

- Médicaments de thérapie génique
- Médicaments de thérapie cellulaire
- Médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire
- Médicaments combinés de thérapie innovante

# Définitions: Médicament de thérapie génique

Annexe I partie IV de la directive 2001/83/CE (modifiée):

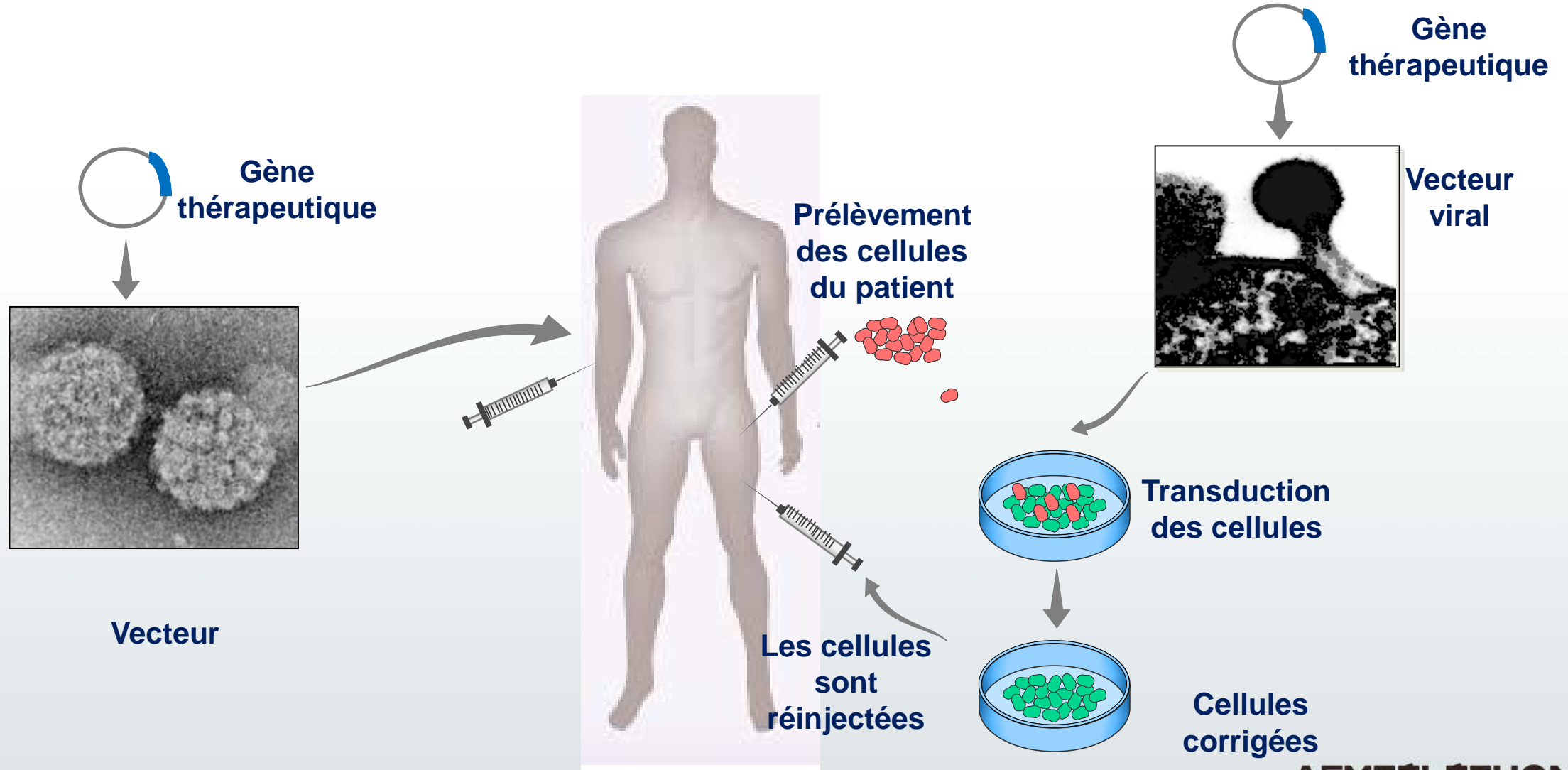
Par médicament de thérapie génique, on entend un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes:

- a) il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique; **et**
- b) son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence.

**A noter que les vaccins contre les maladies infectieuses sont exclus de cette définition et donc de ce règlement.**



# PRINCIPE DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE





## CONSEIL NATIONAL DE L'INDUSTRIE

### Réunion du comité exécutif

28 mai 2018



## Mission : Santé et bio-production

32 sites de bioproduction représentant 8 400 personnes en France

80% des produits développés par des acteurs autres que les big pharma : laboratoires de recherche, start up...

*« Les technologies du futur (nanotechnologies, biotechnologies, intelligence artificielle, sciences cognitives) vont révolutionner de manière rapide, large et profonde nos systèmes de production »*



## CONSEIL NATIONAL DE L'INDUSTRIE

### Réunion du comité exécutif

28 mai 2018



*La bio-production, qui repose sur la **maitrise des mécanismes élémentaires du vivant à des fins de synthèse industrielle de molécules ou de systèmes biologiques d'intérêt**, est un élément clé de cette transformation. (...) Elle a vocation à irriguer de nombreux domaines d'application (**chimie fine, plastiques, biocarburants, agroalimentaire, médicaments, traitement des déchets etc**) et présente un important potentiel de croissance.*

*Un travail de fond a été initié par l'alliance AVIESAN avec certains industriels dont Sanofi.*

*Cependant, la France accuse encore un retard en matière d'industrialisation, alors que la qualité scientifique de notre pays est reconnue mondialement, que l'on compte un nombre important de start-up dans le domaine. »*





## CONSEIL NATIONAL DE L'INDUSTRIE

### Réunion du comité exécutif

28 mai 2018



« Le CNI mandate le CSF Alimentaire, le CSF Industries et technologies de santé et le CSF Chimie & Matériaux pour lancer une mission de réflexion stratégique, qui sera appuyée par des personnalités scientifiques de haut niveau, spécialistes de ce domaine.

Cette mission visera à :

- Identifier les actions à mener pour assurer le développement de la bio-production en France.
- Dresser l'état des lieux de l'écosystème français de la bio-production, ses forces et ses faiblesses,
- Proposer des recommandations permettant de renforcer la dynamique de recherche, d'innovation et d'industrialisation de la France en matière de bio-production. »

**Conclusions attendues pour la fin octobre 2018**

**→ un plan de développement de la bio-production en France**  
Pré-rapport attendu pour début juillet (CSIS)



La santé représente le 2<sup>ème</sup> secteur exportateur français et l'un des derniers fleurons de l'industrie française

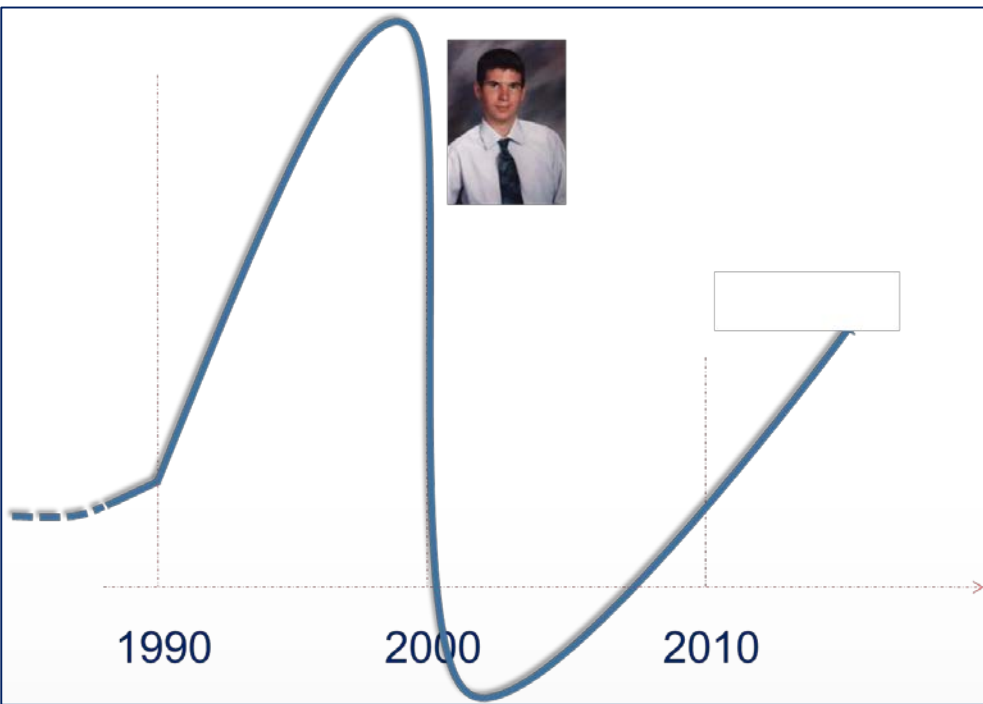
## **Le potentiel des thérapies génique et cellulaire:**

Les nouveaux médicaments reposent sur une médecine de plus en plus personnalisée et sur les thérapies issues de la connaissance des gènes

Notre pays est en pointe et ceci particulièrement grâce à l'investissement de plus de 1,3 milliard € par l'AFM-Téléthon et qui a représenté pendant longtemps 70% des investissements dans ce secteur en France (*Rapport Innovation Santé 2015, Plaidoyer pour les sciences du vivant; LEEM Recherche; nov. 2007*)

Nous avons manqué le virage industriel des anticorps monoclonaux

Ne ratons pas celui des MTI



Investissements en TG, monde: 7,5 Milliards \$

### Marché des maladies rares

	<u>\$ (milliards)</u>
2000:	20
2006:	45
2014:	97
2020:	176 (20% des médicaments ?)

**Marché pharmaceutique mondial  
>1200 milliards \$**

**Part des biomédicaments en croissance  
constante (20-30% par an)**

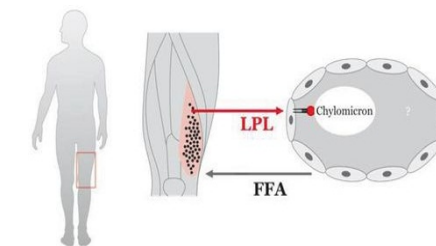
**Thérapies génique et cellulaire,  
représenteront à terme au moins 50% des  
nouvelles thérapies (30% dès 2020)**

*(La France n'investit pas assez dans les biomédicaments. Catherine Ducruet. Les Echos 21/06/2017).*

# « La thérapie génique arrive à maturité »

(Ledley et al. Gene Therapy 2013)

## Notre rôle pionnier



• **Strimvelis<sup>®</sup>** ADA-SCID

• **Kymriah<sup>®</sup>** LAL

• **Yescarta<sup>®</sup>** LNH



• **Luxturna<sup>®</sup>** Amaurose de Leber



• **Glybera<sup>®</sup>**, AAV-LDL  
(AMM EU Oct.2012;  
retiré 21 avril 2017)

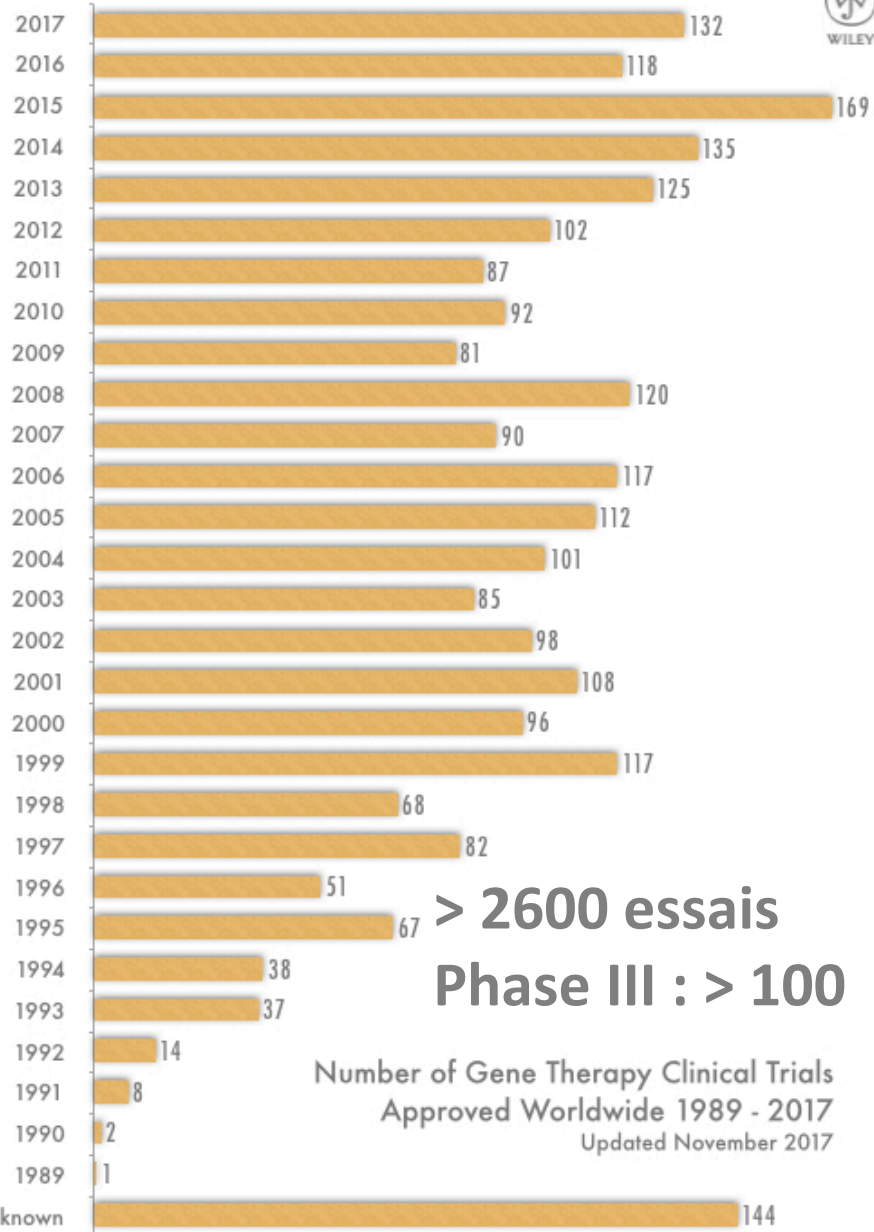
• **Imlygic<sup>®</sup>** (HSV1-GM-CSF) Mélanome

• A venir: - Plasmide HGF (AnGes MG/Vical)

- Lentiglobin (Bluebird Bio)

- Amyotrophie spinale (AveXis/Novartis)

En rouge: technologie développée ou soutenue directement ou indirectement par l'AFM-Téléthon



# Nous avons écrit l'histoire, ne laissons pas d'autres s'emparer du futur

La santé représente le 2<sup>ème</sup> secteur exportateur français et l'un des derniers « fleurons » de l'industrie française

- Mais notre pays a reculé, en 10 ans, de la 1<sup>ère</sup> place européenne à la 4<sup>ème</sup> pour la production de médicaments

France pionnière dans les anticorps monoclonaux, devenus depuis 10 ans une source majeure de nouveaux médicaments

- Mais elle en a raté le virage industriel, capté par les pays anglosaxons (premier médicament sur le marché en 1986; premier accord de Sanofi-Aventis avec l'américain Regeneron en 2003) → la France ne produit que 3% des anticorps monoclonaux prescrits à sa population

Premières cartographies du génome humain

- Mais sans politique entrepreneuriale le marché porteur des technologies de biologie moléculaire (séquenceurs, appareils et réactifs PCR, puces ADN...) a été capté par l'étranger.

➔ le 12 juin: Gilead et Novartis annoncent produire les cellules CAR-T aux Etats-Unis pour les patients européens alors que la technologie est née en France (Bébés-bulle)



**Non seulement pour ne pas se priver de débouchés industriels énormes, mais également pour ne pas se laisser imposer des produits vitaux à des prix dictés par un monopole exogène et qui pèsera lourdement sur notre système de santé**

# **Généthon, acteur de la thérapie génique au niveau mondial**

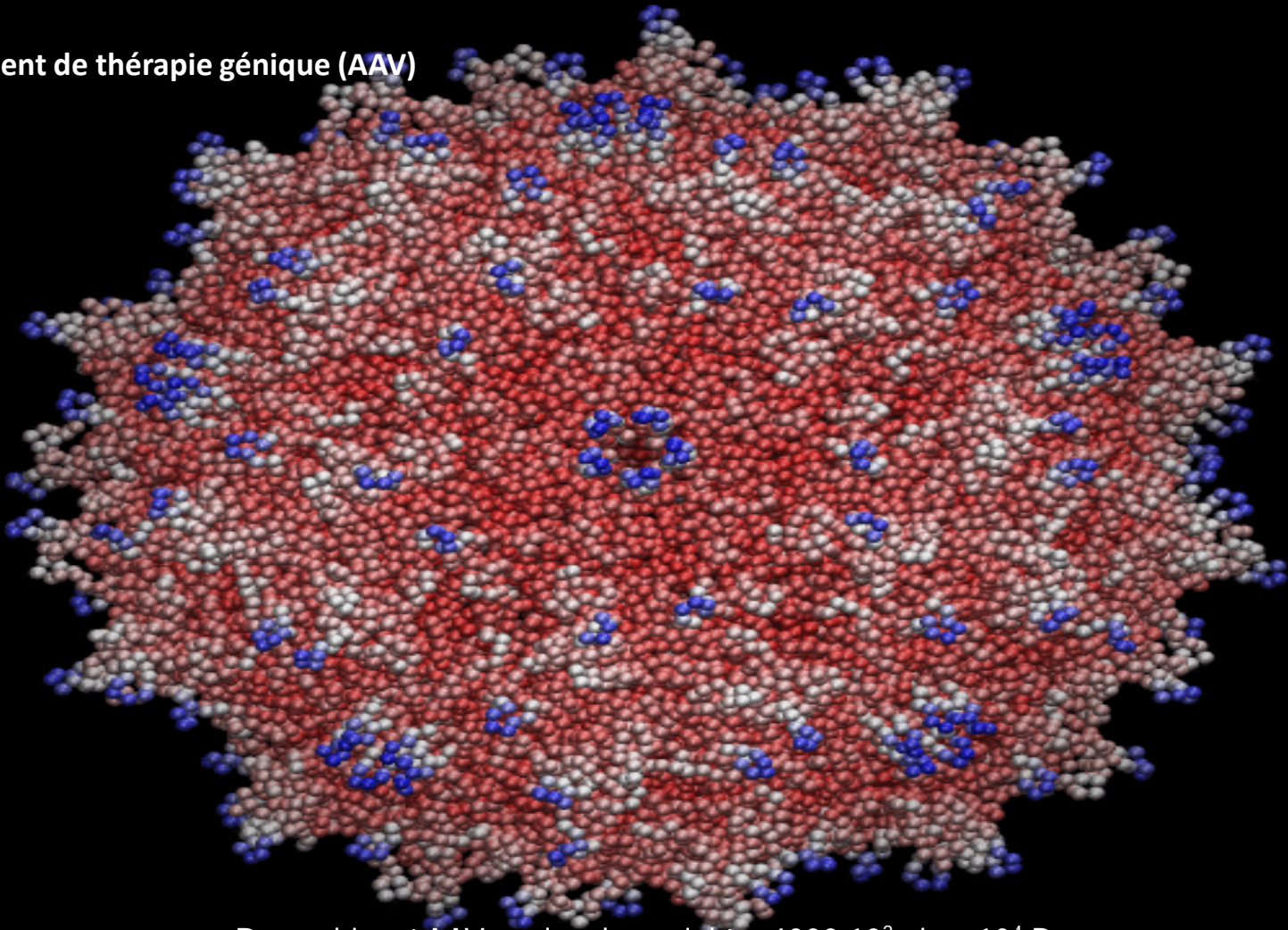
Frédéric REVAH

Directeur Général de Généthon, Président d'YposKesi





Médicament de thérapie génique (AAV)



Recombinant AAV: molecular weight  $> 4000 \cdot 10^3$ , ie  $\times 10^4$  Prozac

**Des biomédicaments  
très complexes**

# Généthon: Laboratoire pionnier de la thérapie génique pour les maladies rares



- Créé en 1990 par AFM-Téléthon, sans but lucratif
- Laboratoire de biotechnologie de la recherche à la démonstration clinique pour la thérapie génique pour les maladies rares
- 8 produits issus de la R&D en cours d'expérimentation clinique
- Établi les premières cartes du génome humain en 1992
- Pionnier de la thérapie génique, depuis 1997
- Engagé dans la bioproduction depuis 2006
- Domaines thérapeutiques: maladies neuromusculaires, déficiences immunitaires, maladies du sang, maladies du foie
- 180 scientifiques et experts





# Produits issus de Généthon en expérimentation clinique

## MALADIES DU MUSCLE

Myopathie Myotubulaire (essai en cours aux US)  
Myopathie de Duchenne (prévu 2019)  
Myopathie des ceintures (prévu 2019)



## SYSTEME IMMUNITAIRE ET SANG

Wiskott Aldrich (essai en France, US, UK)  
Granulomatose Chronique (essai en Fr US, UK)  
Anémie de Fanconi (essai en cours en Espagne)  
Immunodéficiences Sévère (essai US)  
Artemis (prévu 2018, France)



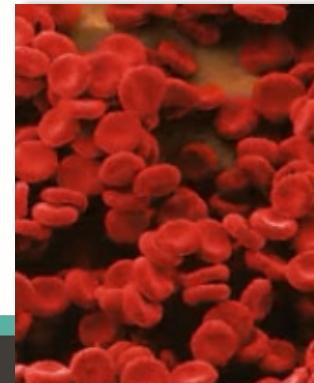
## MALADIES DE L'OEIL

Neuropathie Héréditaire



## MALADIES DU FOIE

Maladie de Crigler Najjar  
(essai en France, Italie,  
Hollande)



## DREPANOCYTOSE

Prévu 2018

# Franchir la « vallée de la mort »: l'exemple de la Myopathie Myotubulaire

- Faiblesse généralisée et difficultés respiratoires
- > 50% des patients meurent avant l'âge de 2 ans
- Pas de traitement curatif
- Conception et développement préclinique de la thérapie génique à base d'AAV sous la direction du Dr A. Buj Bello à Généthon depuis 2008
- Licencié à la société US Audentes pour réaliser l'essai clinique



## Gene Therapy Prolongs Survival and Restores Function in Murine and Canine Models of Myotubular Myopathy

Martin K Childers<sup>1,2,†</sup>, Romain Joubert<sup>3</sup>, Karine Poulard<sup>3</sup>, Christelle Moal<sup>3</sup>, Robert Grange<sup>4</sup>, Jonathan A Doering<sup>4</sup>, Michael W Lawlor<sup>5,6</sup>, Branden E. Rider<sup>5</sup>, Thibaud J. Nathalie Danièle<sup>3</sup>, Samia Martin<sup>3</sup>, Christel Rivière<sup>3</sup>, Thomas Soker<sup>6</sup>, Caroline Hamn Laetitia Van Wittenberghe<sup>3</sup>, Mandy Lockard<sup>7</sup>, Xuan Guan<sup>7</sup>, Melissa Goddard<sup>7</sup>, Erin Mitchell<sup>7</sup>, Jane Barber<sup>7</sup>, J. Koudy Williams<sup>7</sup>, David L Mack<sup>1</sup>, Mark E Furth<sup>6</sup>, Alban Vignaud<sup>3</sup>, Carole Masurier<sup>3</sup>, Fulvio Mavilio<sup>3</sup>, Philippe Moullier<sup>3,9,10</sup>, Alan H Beggs<sup>5</sup>, Anna Buj-Bello<sup>3,†</sup>



**Publication: Systemic AAV8-mediated gene therapy drives whole-body correction of myotubular myopathy in dogs.** David L Mack<sup>1,2</sup>, Karine Poulard<sup>3,4</sup>, Melissa A Goddard<sup>2</sup>, Virginie Latoumerie<sup>3,4</sup>, Jessica M Snyder<sup>5</sup>, Robert W Grange<sup>6</sup>, Matthew R Elverman<sup>2</sup>, Jérôme Denard<sup>3</sup>, Philippe Veron<sup>3,4</sup>, Laurine Buscara<sup>3,4</sup>, Christine Le Bec<sup>3</sup>, Jean-Yves Hogrel<sup>7</sup>, Annie G Brezovec<sup>6</sup>, Hui Meng<sup>8</sup>, Lin Yang<sup>9</sup>, Fujun Liu<sup>9</sup>, Michael O'Callaghan<sup>10</sup>, Nikhil Gopal<sup>11</sup>, Valerie E. Kelly<sup>1</sup>, Barbara K Smith<sup>12</sup>, Jennifer L. Strande<sup>13-15</sup>, Fulvio Mavilio<sup>3,4</sup>, Alan H Beggs<sup>16</sup>, Federico Mingozzi<sup>3,4,17</sup>, Michael W Lawlor<sup>8</sup>, Ana Buj-Bello<sup>3,4\*</sup>, and Martin K Childers<sup>1,2\*</sup>



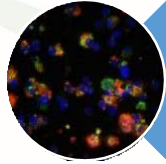
**YposKesi,  
noyau d'une filière industrielle  
d'excellence pour la production des MTI**

Alain LAMPROYE  
Directeur Général d'YposKesi



# YposKesi: Plateforme industrielle de thérapie génique et cellulaire

## Qui sommes-nous:

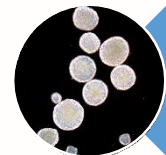


Société commerciale (SAS) créée en Novembre 2016 par l'AFM-Téléthon ainsi que Bpifrance (Fonds SPI)

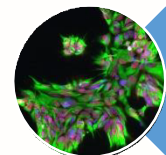


Acteur de référence relevant le **défi de l'industrialisation des MTI** pour les maladies rares mais également pour des maladies fréquentes

## Nos missions:



YposKesi a pour objectifs de produire et de commercialiser des **médicaments de thérapie génique et cellulaire** et de les rendre accessible aux patients à un **prix juste et maîtrisé**.



Se différencie par **son innovation** dans le domaine des méthodes de production industrielles et des technologies

**AFM TÉLÉTHON**  
INNOVER POUR GUERIR



**121 M €**  
**investissement**

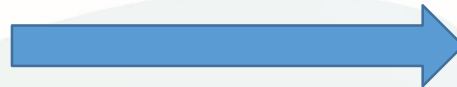


# YposKesi: capacités de production en thérapie génique

## *YposKesi: Expansion de nos capacités de production*



2018



2021



Production de lots cliniques de lots de vecteurs viraux pour la thérapie génique

Production de lots commerciaux de lots de vecteurs viraux

### **La plus grande capacité de production GMP en Europe:**

- 5'000 m<sup>2</sup> de bâtiment (2'000 m<sup>2</sup> de zones de production)
- Productivité annuelle: **35 lots**
- Commissionné en 2013 – inspecté par l'EMA
- 4 suites de production multiproduit (2\*200L bioréacteur)
- 2 suites de remplissage aseptique
- 160 employés

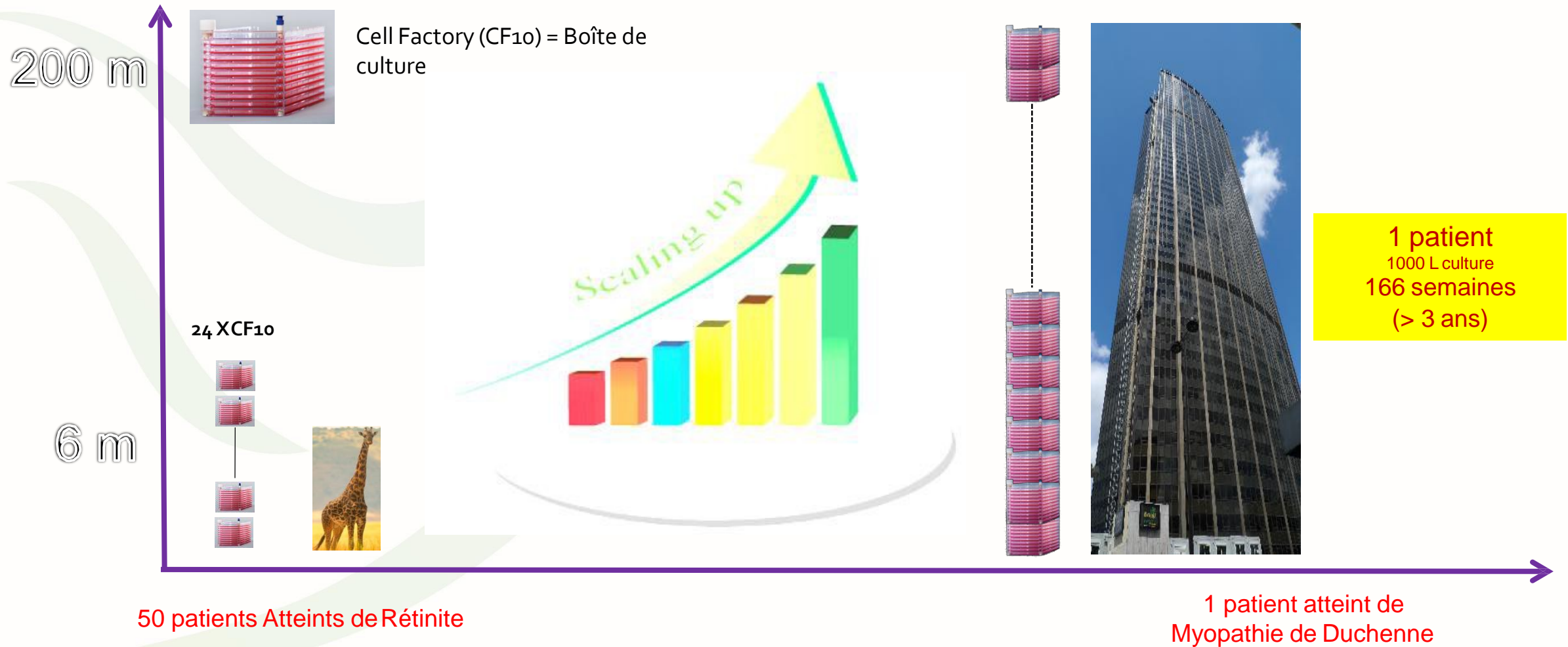
### **Nouvelle capacité large échelle pour lots commerciaux:**

- 4'500 m<sup>2</sup> de bâtiment
- Productivité annuelle: **40 lots**
- Opérationnel en 2021 – conformité réglementaire à la FDA & EMA
- 2 suites de production (2 \* 1,000 L bioréacteurs)
- > 300 employés



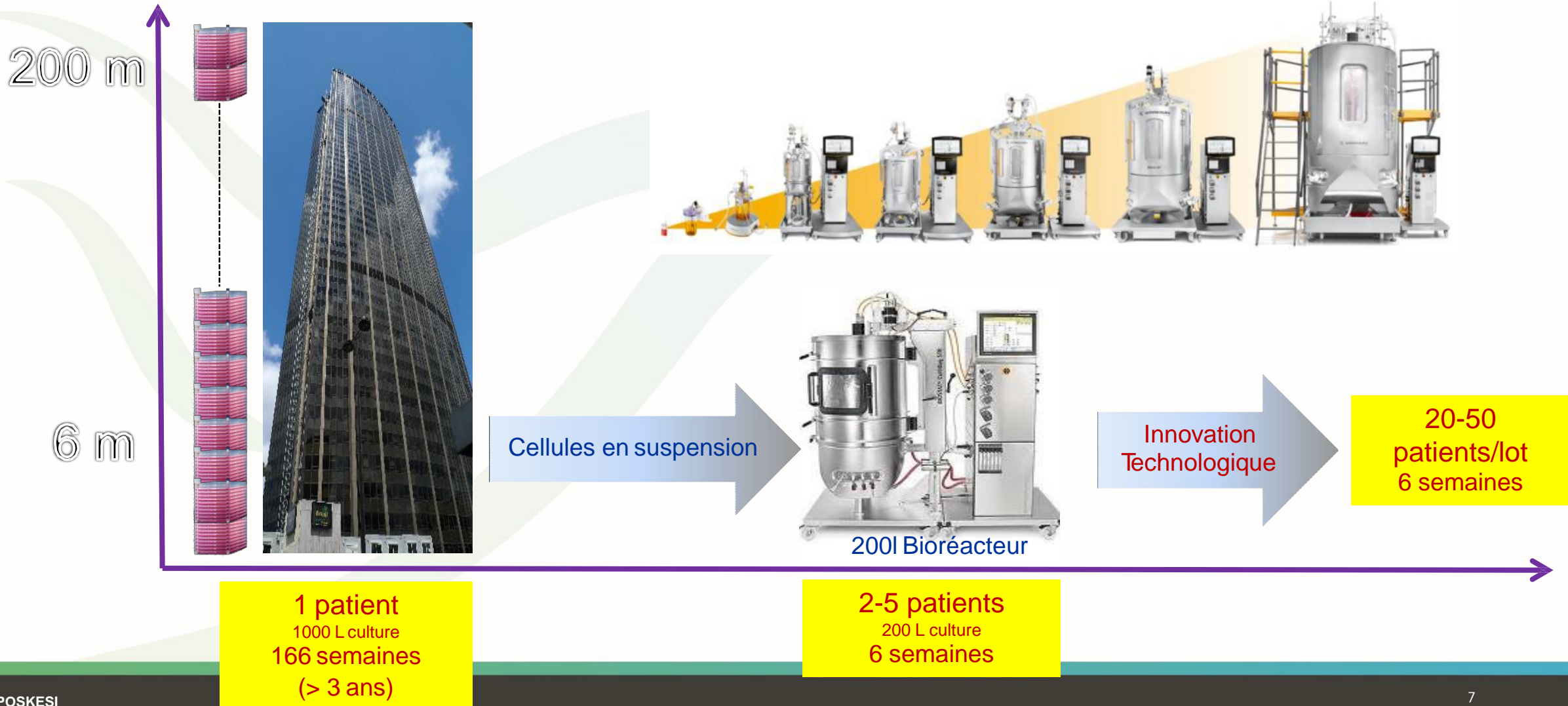
# Un problème de mise à échelle...

*Besoin d'innovation disruptive dans les bioprocédés et l'analyse*



# La nécessaire introduction de changements de paradigme

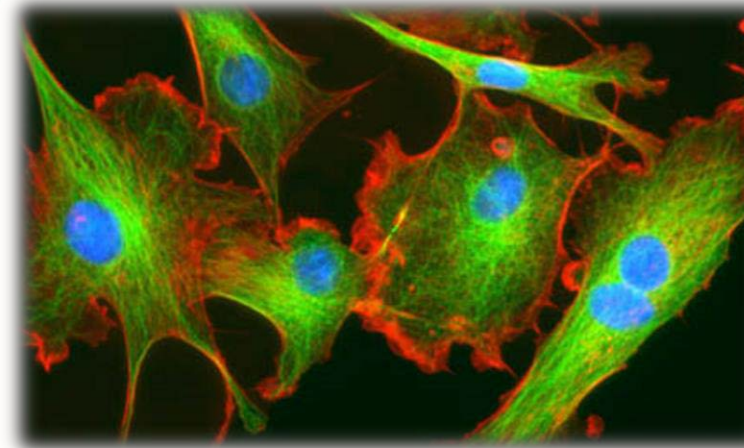
*Développement technologique et Optimisation des procédés:*  
→ réduire les coûts de production de 1M€ à 50 k€





# Projets réalisés à YposKesi en 2017

- 9 projets de production de thérapie génique menés à YposKesi en 2017
  - Pour Généthon et plusieurs sociétés pharma UK (dont Orchard Therapeutics) et US
- Neuromusculaire: Myopathie de Duchenne
  - Foie: Crigler-Najjar
  - Déficits Immunitaires:
    - Syndrome de Wiskott-Aldrich
    - Granulomatose chronique
    - Déficit immunitaire lié à l'X
    - Déficit en Artemis
  - Maladie du sang: Anémie de Fanconi
  - Maladie du sang: Drépanocytose
  - Ophtalmique: Rétinite pigmentaire



# Sites de bioproduction dans le monde

*Des investissements majeurs faits aux Etats-Unis récemment:*



**CAMBRIDGE, Mass., Nov. 27, 2017 /PRNewswire/ --** Brammer Bio ("Brammer"), a best-in-class cell and gene therapy contract development and manufacturing organization (CDMO), today announced the completion of renovations and launch of its late-stage clinical capacity and commercial-ready cGMP manufacturing site in Cambridge, Massachusetts for gene therapy products.



**Lonza Opens World's Largest Dedicated Cell-and-Gene-Therapy Manufacturing Facility in Pearland, Greater Houston, TX (USA)**

**April 10, 2018**

First-of-its-kind, state-of-the-art manufacturing facility with capacity to produce treatment for thousands of patients suffering from rare genetic disorders or life-threatening diseases

With 300,000 square feet (27,870 square meters), it is the largest dedicated cell-and-gene-therapy manufacturing facility in the world

Facility to reach 200 full-time staff by end of 2018 and continue to recruit high-value positions as market demand increases.



**WuXi AppTec Unveils Manufacturing Center for Cutting Edge Cell and Gene Therapies**  
**Oct 06, 2016**

SHANGHAI and Philadelphia, October 6, 2016 – WuXi AppTec (WuXi), a leading pharmaceutical, biotechnology, and medical device technology platform company, celebrated the grand opening of their new 150,000 square foot biomanufacturing facility in an event attended by Pennsylvania Lieutenant Governor Mike Stack and WuXi AppTec Chairman and Chief Executive Officer, Dr. Ge Li. The new facility is WuXi AppTec's third facility in the Philadelphia Navy Yard. When fully configured, the facility could employ an additional 200 manufacturing and support staff.



# Des solutions pour sécuriser l'accès des patients aux médicaments innovants

Laurence TIENNOT-HERMENT  
Présidente de l'AFM-Téléthon





# BIOTHÉRAPIES INNOVANTES : FORCES ET FAIBLESSES DE LA FRANCE

## NOS FORCES

- UNE RECHERCHE D'EXCELLENCE À L'ORIGINE DE PREMIÈRES MONDIALES
- DES MAILLONS FORTS : RECHERCHE ACADÉMIQUE / PÔLES STRATÉGIQUES / GÉNÉTHON / YPOSKESI
- UN ACCÈS POUR TOUS AUX MÉDICAMENTS INNOVANTS : UNE FORCE MENACÉE ?

## NOS FAIBLESSES

- UN FONCTIONNEMENT EN SILO
- UN SYSTÈME DE VALORISATION INADAPTÉ (MILLE-FEUILLE)
- UNE CULTURE ENTREPRENEURIALE INSUFFISANTE
- DES INVESTISSEMENTS INSUFFISANTS DANS LE DÉVELOPPEMENT THÉRAPEUTIQUE (POST AMORCAGE)
- DES INVESTISSEMENTS INSUFFISANTS DANS LA BIOPRODUCTION (SAUT TECHNOLOGIQUE INDISPENSABLE)
- ABSENCE D'UNE POLITIQUE VOLONTARISTE

# LES MESURES POUR SÉCURISER L'ACCÈS DES PATIENTS AU MÉDICAMENT : VALORISER – DEVELOPPER - PRODUIRE

## ➔ ADAPTER NOTRE ORGANISATION NATIONALE AUX SPÉCIFICITÉS DU DÉVELOPPEMENT DES MTI (TG/TC):

- Un interfaçage fluide entre secteurs public et privé (mobilité des acteurs, accélération des signatures d'accords technologiques, accompagnement des projets...)
- Un guichet public unique pour la valorisation des innovations thérapeutiques
- Création d'un vivier de start-up, d'entrepreneurs et d'incitations facilitant les transferts

## ➔ FRANCHIR LA VALLÉE LA MORT – PASSER DE LA PREUVE DE CONCEPT AU CANDIDAT MÉDICAMENT

- Création d'un fonds d'investissement apte à accompagner les start-up dans leur développement
- Création d'un environnement favorable réglementaire et fiscal et un accompagnement des porteurs/investisseurs
- Un cursus de formation aux métiers des biothérapies innovantes

## ➔ LA BIOPRODUCTION

- Mobilisation d'efforts massifs en R&D visant à réduire de façon significative les coûts de bioproduction (facteur >10), impliquant acteurs industriels, notamment YposKesi, et académiques
- Eviter le saupoudrage et conforter les initiatives ayant fait leurs preuves

## ➔ LE PRIX

- Revoir les mécanismes de fixation de prix de ces médicaments innovants.

POUR UNE POLITIQUE VOLONTARISTE ET AMBITIEUSE :  
**CRÉATION D'UNE FILIÈRE INDUSTRIELLE FRANÇAISE DES BIOTHÉRAPIES INNOVANTES**