

MIMEDI

Microtechniques pour les médicaments innovants

NOUVELLES SOLUTIONS TECHNOLOGIQUES POUR OPTIMISER LA FABRICATION DE «CELLULES MÉDICAMENTS»

PROJET COLLABORATIF INSCRIT DANS LE CADRE DU PROGRAMME DE SPÉCIALISATION INTELLIGENTE (RIS3)

CONTEXTE

Les médicaments innovants (Médi) ont récemment émergé afin de proposer de nouvelles solutions de traitement pour les patients en impasse thérapeutique ou pour de nouvelles thérapies. Ces « Médi » sont basés sur l'utilisation de « cellules - médicaments » dotées de nouvelles fonctions physiologiques, de caractéristiques biologiques ou de propriétés reconstitutionnelles qui s'inspirent des processus naturels de l'organisme.

Or, la fabrication de ces médicaments nécessite de mettre en œuvre des technologies complexes de tri cellulaire, d'amplification, de transduction génétique, d'amplification-division, d'activation; et ce à plusieurs étapes de la production et le tout dans un environnement maîtrisé de type salle blanche.

Compte tenu de ces différentes contraintes de fabrication, leur production est donc coûteuse. C'est pourquoi une nouvelle conception du mode actuel de production et de qualification des Médi est nécessaire.

PRESENTATION DU PROJET

C'est dans ce contexte qu'intervient le projet MiMédi (Microtechniques pour les médicaments innovants). Il prévoit en effet d'associer des compétences en microtechniques (microfluidique, acoustique, vision, automatisme, nano et micro-technologies) à celle de la production de médicaments personnalisés de demain dans une enceinte réduite et hermétique qui pourra être installée au lit du patient.

L'idée est en effet d'automatiser la fabrication de ces produits à l'intérieur d'un système clos intégrant les différentes étapes de production et permettant, à moindre coût et en toute sécurité, d'assurer la reproductibilité des processus à mettre en œuvre.

Concrètement, dans ce « bioréacteur », les cellules prélevées dans le sang d'un patient pourront ainsi être traitées, modifiées et multipliées avant d'être réinjectées à des fins thérapeutiques dans l'organisme de ce même patient.

La production des Médi nécessite le développement de protocoles complexes afin d'obtenir un médicament biologique.

Basés sur des protocoles de laboratoires courant de culture, de tri ou de sélection cellulaire, ils doivent aussi mettre en œuvre de nouveaux procédés de caractérisation du système de production et du produit final.

Ainsi, une analyse de procédés de production des Médi a permis de mettre en évidence l'ensemble des contraintes propres à ces activités d'ingénierie cellulaire.

La première des contraintes reste l'obligation d'absence de contamination des produits manipulés, ce qui oblige à travailler dans un environnement contrôlé et à préserver le plus souvent possible le système clos. Cette obligation est fréquemment rendue difficile par l'absence de contenants, de réactifs ou de matériels adaptés au protocole ou au volume à traiter. Cette contrainte oblige alors à réaliser de nombreux échantillonnages au cours du protocole, comme des prélèvements pour l'évaluation de la contamination bactériologique, augmentant de fait, le risque de contamination du produit, le temps de réalisation et obligeant à une traçabilité accrue. Ces évaluations étant longues, le processus de fabrication



continue en parallèle, obligeant parfois à arrêter une fabrication après plusieurs jours en cas de contamination. Ces arrêts augmentent de fait le coût de la fabrication et retardent d'autant ou même stoppent la livraison du médicament au patient.

La deuxième contrainte est la complexité des protocoles et/ou des manipulations nécessitant un très grand nombre d'étapes scrupuleusement et clairement définies obligeant des opérations répétitives et complexes, sources potentielles d'erreurs et imposant un processus de fabrication très long.

Enfin, la production de Médi apporte son lot de problématiques nouvelles et originales. Citons par exemple, le besoin en tri cellulaire plus spécifique (de la centrifugation globalisée vers le tri cellule par cellule) ou la caractérisation, la quantification ou la détection quasi-instantanée de facteurs physico-chimiques ou de contamination bactérienne, par l'utilisation de « profiling protéique » assurant une qualification des produits tout au long du processus de production.

C'est pourquoi, la recherche, le développement, la mise sur le marché et la production de masse de Médi nécessitent de reconcevoir leurs modes de fabrication et de qualification en proposant :

le développement de méthodes innovantes de production, capables de modularité pour s'adapter à la grande variété des Médi, de « clôture » du système pour éviter les contaminations et de compacité pour limiter les coûts d'infrastructure.

- ▶ Point de vue procédé

la mise sur le marché de médicaments innovants issus de ces nouvelles méthodes après validation préclinique (preuve de concept) et clinique (phases précoces).

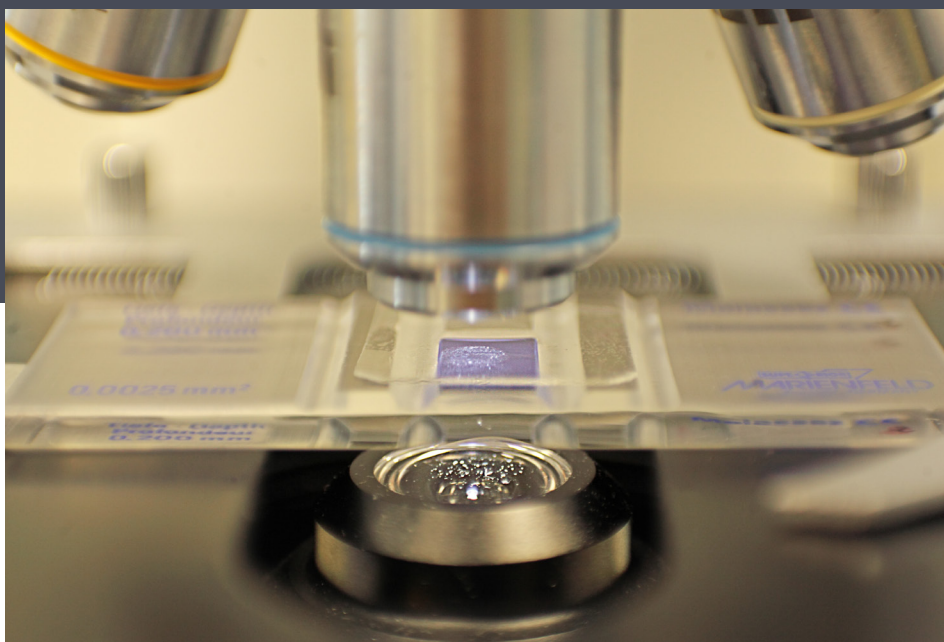
- ▶ Point de vue produit

PERSPECTIVES

Ce projet régional d'envergure vise ainsi à optimiser la production des Médi et à réduire leur coût de fabrication pour faciliter l'accès à ces nouveaux traitements personnalisés qui proposent une alternative ou un complément aux traitements actuels réalisés par voie chimique. Leur mise sur le marché devrait ainsi permettre de lutter plus efficacement contre les problèmes de santé publique tels que le cancer, l'inflammation ou la réparation tissulaire et de produire au plus près du patient.

DUREE, MONTANT ET FINANCEMENT

Le projet collaboratif MiMédi associant 10 partenaires régionaux (6 entreprises privées, 3 partenaires académiques et un organisme de transfert) s'inscrit dans le cadre du programme européen de spécialisation intelligente régionale (RIS3) et plus particulièrement dans le domaine des microsystèmes appliqués au secteur de la santé. D'une durée de 4ans et d'un coût total de 13,6 M€, il est financé à hauteur de 75 % par les fonds FEDER et cofinancé en partie par le fond régional d'innovation.





jeudi 8 février 2018



Point presse à 10h00



INSTITUT FEMTO-ST
15B avenue des Montboucons
25000 BESANÇON



FEMTO-ST
olivier.lehmann@femto-st.fr
03 81 40 27 99
www.femto-st.fr

ILSA
E.Beuffe@ilsa-france.com
03 81 57 91 02
www.ilsa-france.com



UNION EUROPEENNE

RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTÉ

avec le Fonds européen de développement régional (FEDER)



	PARTENAIRES INDUSTRIELS	ATOUTS DANS LE PROJET
	ILSA, société implantée à Marchaux est spécialiste en micromécanique et en mécatronique, c'est un fabricant reconnu d'instruments d'analyses pour laboratoires.	Chef de file du projet, Ilsa aura en charge l'étude du démonstrateur technologique de fabrication d'un Médi ainsi que son industrialisation.
	SMALTIS est une société de biotechnologies spécialisée dans les domaines de la bactériologie et de la biologie moléculaire.	De par son expertise et sa capacité à proposer des solutions nouvelles, SMALTIS apporte au projet sa compétence autour des moyens d'identification nouveaux et innovants de contaminations bactériennes lors du processus de fabrication du Médi et sa compétence autour des bio-seringues bactériennes pour réaliser la transgénése.
	AUREA Technology (Besançon 25) développe, fabrique et commercialise une nouvelle génération d'instruments de mesures optiques de hautes performances, compactes, rapides et faciles d'utilisations basés sur des technologies de comptage de photons capable de détecter de très bas niveaux de lumières. AUREA Technology propose des modules de comptage de photons dotés d'un très haut rendement quantique (Quantum Efficiency) pour un très faible bruit de détection (Dark Count Rate).	AUREA apporte son savoir-faire en détection d'événements rares nécessitant une très grande sensibilité, comme par exemple, la détection de la présence de cellules en très faible quantité ou la présence de molécules spécifiques dans un mélange, ou d'une contamination bactérienne à très bas bruit de par son expertise dans : La détection ultra-sensible L'émission - l'excitation laser, La transmission/émission fibrée, Les capteurs optiques dans l'infra-rouge ou la lumière visible déportés ou non, L'électronique de pilotage ou de traitement du signal
	Diaclone est une société fondée en 1986 à Besançon. En 30 années, Diaclone a développé une forte expertise et une renommée mondiale dans le développement d'anticorps monoclonaux. Par son expertise dans le diagnostic, Diaclone participe au développement de nouveaux tests biologiques pour apprécier la réponse des patients au Médi (biomonitoring), à la qualification des Médi ou la sélection des patients pouvant recevoir le Médi (Tests compagnons). et de tests d'immunoanalyse (ELISA, ELISPOT, multiplex...). Les spécificités de Diaclone sont les biomarqueurs des cellules sanguines saines ou cancéreuses. Certains des anticorps développés par Diaclone sont aujourd'hui reconnus comme des références sur le marché de l'analyse.	Par son expertise dans le diagnostic, Diaclone participe au développement de nouveaux tests biologiques pour apprécier la réponse des patients au Médi (biomonitoring), à la qualification des Médi ou la sélection des patients pouvant recevoir le Médi (Tests compagnons).
	BioExigence est une société de biotechnologies spécialisée dans les domaines de la culture cellulaire notamment autour de la peau et de la cosmétique. Elle possède ainsi l'expertise pour réaliser des tests in-vitro de produits cosmétiques et/ou pharmaceutiques.	Bioexigence développe actuellement des tests d'efficacité in vitro permettant d'évaluer l'effet de différents principes actifs sur la croissance et la minéralisation des cellules osseuses. Ainsi Bioexigence maîtrise les différentes étapes permettant de cultiver des ostéoblastes (cellules osseuses) humains. L'objectif est d'aller plus loin dans l'utilisation de ces cellules et de créer dans un avenir proche un substitut osseux autologue qui pourra être greffé aux patients. Les substituts osseux sont longs à obtenir du fait de la différenciation ostéoblastique (21 jours). Or le patient en attente de greffe osseuse doit rester hospitalisé et les risques de complications sont nombreux. Pour les chirurgiens orthopédiques une diminution du temps d'obtention de greffon serait une grande avancée technologique. C'est pourquoi des dispositifs permettant d'obtenir plus rapidement le substitut osseux seront testés. Bioexigence est donc à ce titre un utilisateur des résultats du projet et du démonstrateur.
	La société MED'INN' Pharma à Besançon est dédiée au développement de médicaments innovants inspirés de processus biologiques naturels de l'organisme, notamment dans le domaine de la pharmacologie résolutive. Il s'agit d'une spin off de l'UMR1098.	Med' Inn Pharma maîtrise l'ensemble des processus de création d'un Médi et peut apporter son expertise dans toutes les étapes de leur fabrication. La société ayant pour objectif la mise sur le marché d'un Médi, elle sera aussi un utilisateur du démonstrateur.

	PARTENAIRES ACADÉMIQUES ET PUBLICS	ATOUTS DANS LE PROJET
	<p>Opérateur civil unique de la transfusion sanguine dans notre pays, l'Etablissement Français du Sang (EFS) est un établissement public qui a pour mission principale de garantir l'autosuffisance nationale en produits sanguins labiles. Il s'investit par ailleurs dans de nombreuses activités, comme la biologie médicale, le soin au malade, la thérapie cellulaire et tissulaire, la recherche, l'enseignement et le développement de médicaments de thérapie innovante (MTI).</p>	<p>L'EFS Bourgogne Franche-Comté, plateforme de production de MTI L'EFS BFC offre un terrain privilégié de production de MTI: ceux issus de ses recherches et d'autres en collaborations dans le cadre d'études cliniques. Des savoir-faire acquis par la manipulation de la cellule sanguine, l'EFS BFC s'est spécialisé dans la mise au point de Médicaments de thérapie innovantes en immunothérapie. Il s'est doté des infrastructures de recherche et de production, ces dernières sont autorisées par de l'ASN depuis 2016. L'EFS Bourgogne Franche-Comté mettra ses compétences en termes de recherche et développement comme en production et qualification des Médicaments Innovants au service du projet.</p>
	<p>FEMTO-ST L'institut FEMTO-ST, UMR 6174 a la spécificité d'associer les Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication avec les Sciences de l'Ingénieur. Les activités de recherche inter et pluridisciplinaires sont à la fois fondamentales et appliquées, avec des applications dans les secteurs des transports de l'énergie, de la santé, des télécommunications, de la métrologie et de l'instrumentation.</p>	<p>FEMTO-ST possède des savoir-faire en micro-et nanotechnologies, microsystèmes, robotique, informatique, automatique, optique, biomécanique et protéomiques qui permettront de franchir de nombreux verrous technologiques dans le projet. Son expertise technologique apporte des solutions innovantes aux outils de productions des Médi.</p>
	<p>UMR 1098 126 pers L'UMR 1098 (Besançon, 25) est l'une des équipes pionnières à l'échelle internationale à avoir utilisé des cellules génétiquement modifiées comme médicament dans le traitement des leucémies à la fin des années 1990. Depuis, l'unité a étendu son expertise au développement de nouveaux traitements Sa longue expérience d'étude sur les Médi fait de l'UMR 1098 un atout majeur dans le projet dans la lutte contre des cancers et des maladies inflammatoires.</p>	<p>Sa longue expérience d'étude sur les Médi fait de l'UMR 1098 un atout majeur dans le projet, car elle maîtrise tout le processus de l'étude des phases précliniques jusqu'aux phases cliniques précoces.</p>
	<p>Centre de développements technologiques franc-comtois, FEMTO Engineering (Besançon, 25) assure l'interface entre la recherche et les besoins d'innovation des industriels. Dans le prolongement de l'institut de recherche FEMTO-ST, il réalise des développements dans 6 grandes filières technologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Energie, - Optique, - Temps-Fréquence, - Micro-technologies de salle blanche, - Biomédical, - Mécanique, - Robotique 	<p>FEMTO Engineering assurera en association avec Ilsa et l'EFS la gestion du projet. Elle possède aussi des compétences en structuration de surface par laser femto-seconde, en robotique, en intégration mécatronique et en microfabrication en salle blanches nécessaires au bon développement du démonstrateur technologique.</p>
	<p>Le Centre d'Investigation Clinique du CHU de Besançon (Inserm CICB 1431) 1431 est labélisé par l'Inserm et la DGOS pour deux activités: les biothérapies, dont font partie les Médi, et l'innovation technologique. Le CIC-1431 est en lien étroit avec les acteurs publics et privés franc-comtois dans ces deux domaines et celui des microtechniques pour la santé en particulier».</p>	<p>Le CICB INSERM 1431, grâce à son module « Biothérapie », participera à la conception et la préparation des études cliniques précoces dont les premiers Médi candidats feront l'objet et à la rédaction des documents réglementaires associés. Ainsi, les objectifs du CICB seront de définir et rédiger le(s) protocole(s) des études cliniques précoces (phase I et phase II). De plus, par l'intermédiaire de son module « Innovations technologiques », il fera le lien avec les acteurs des microtechniques.</p>