



Inauguration de la 2^e plateforme MTI de l'EFS à Saint-Ismier

Le 25 septembre 2015, a été inaugurée à Saint-Ismier la seconde plateforme de production de Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) de l'Établissement Français du Sang (EFS). Elle porte trois grands projets de recherche liés au cancer, au diabète et aux neurosciences, et collabore déjà activement au niveau européen.

« Préparer aujourd'hui la médecine de demain », c'est l'ambition de l'EFS qui vient de lancer une seconde plateforme de production de Médicaments de Thérapie Innovante à Saint-Ismier, à proximité de Grenoble. Elle a été inaugurée le 25 septembre dernier conjointement par le Professeur Pierre TIBERGHEN, Directeur Général Délégué Médecine, Recherche, Innovation de l'EFS et représentant le Président de l'EFS Monsieur François Toujas le Dr Dominique LEGRAND, Directrice de l'EFS Rhône-Alpes et Auvergne-Loire, le Dr Anaïck MOISAN, et en présence du Professeur Patrick LEVY, Président de l'Université Joseph Fourier à Grenoble, de Monsieur Christian Villermet, Directeur de la Communication du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, du Professeur Pierre HAINAUT, Directeur de l'Institut Albert Bonniot de Grenoble, et du Professeur Frédéric SAUDOU, Directeur de Grenoble Institut des Neurosciences.

Deux suites de production indépendantes de MTI

L'Unité de Thérapie et d'Ingénierie Cellulaire (UTICell) est présente depuis plus de 20 ans sur le site EFS de Saint-Ismier. Elle y a été créée en 1992 pour réaliser l'activité de thérapie tissulaire au service des patients du CHU de Grenoble et, par la suite, elle a étendu ses activités dans le domaine de la thérapie cellulaire. Mais c'est dès 1996, que l'activité de développement de thérapies innovantes a débuté, dans une Unité devenu mixte EFS/CHU de Grenoble en 2001. Afin de répondre aux nouvelles exigences de la réglementation des thérapies innovantes, des travaux pour la création de nouveaux laboratoires de production ont été initiés en novembre 2014. Il s'agit de locaux de production de classe B, plus exigeants en termes d'habillage, de bionettoyage et de décontamination, de contrôle et de qualification environnementaux et microbiologiques. Après plusieurs mois de travaux, l'UTICell accueille depuis mai 2015 deux laboratoires de production dédiés à la fabrication de médicaments de thérapie innovante. Ces deux suites de production indépendantes et respectant la logique de « la marche en avant » permettent de produire simultanément des produits cellulaires différents sans risques de contamination.

Le choix du site de Saint-Ismier n'est pas anodin puisqu'il existe une activité soutenue de recherche dans le domaine des biothérapies sur le site de Grenoble qui fédère de nombreux partenaires autour de l'EFS : l'Université Joseph Fourier, l'INSERM, le CHU de Grenoble, l'Institut Albert Bonniot et l'Institut des Neurosciences. De plus, le soutien du Cancéropôle CLARA et de la région pour le projet GeniusVac de stratégie vaccinale innovante a été un élément déterminant permettant la production dans le cadre d'un essai de phase 1 à l'UTICell. Cette dernière est par ailleurs financée dans le cadre du consortium national ECELLFRANCE (voir ci-dessous).

Des exigences, un personnel formé et des Bonnes Pratiques de Fabrication respectées

Outre la formation et l'habilitation du personnel désormais en charge de la production pharmaceutique des MTI, les exigences portent sur :

- Des contrôles microbiologiques et particuliers systématiques en cours de production (air, surface et opérateurs) pour s'assurer de la maîtrise de l'environnement de travail tout au long des opérations de production.
- L'habilitation des opérateurs aux étapes

critiques des procédés de production par la réalisation de media process test (simulation des opérations à l'aide d'un milieu de culture propice au développement des bactéries).

- Un contrôle des réactifs et consommables incluant le contrôle à réception, la mise en quarantaine, la libération et l'échantillonnage qui consiste à conserver un échantillon de chaque réactif ou consommables entrant dans le procédé de production durant plusieurs années afin de pouvoir réaliser des contrôles en cas d'incident survenu sur un lot.
- Un référentiel Assurance Qualité exigeant intégrant les notions de Gestion des changements et de Gestion des résultats hors spécifications.

Le personnel de la plateforme, travaillant au sein de l'UTICell, comprend du personnel mixte EFS et CHU :

- 1 responsable de l'activité MTI également pharmacien délégué
- 1 responsable de production,
- 1 responsable du contrôle qualité,
- 1 ingénieur qualité
- 5 techniciens.

La production d'un médicament de thérapie innovante se déroule conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en plusieurs étapes :

1. La réception et contrôle de la matière première (moelle osseuse, tissu adipeux, lignée cellulaire,...) avec vérification :
 - De l'origine de la matière première,
 - De l'identité du donneur,
 - De la date du prélèvement,
 Cette étape comprend la réception, la mise en quarantaine, le contrôle et la libération des autres matières premières entrant dans les étapes de production et des articles de conditionnement de production et de contrôle qualité ainsi que la réalisation et la gestion de leur échantillonnage.
2. L'entrée en production :
 - Échantillonnage pour le contrôle qualité (numération, phénotypage, microbiologie,...)
 - Transformation du produit incluant sa congélation et conservation
3. Contrôle qualité du produit fini devenu un MTI

Cette étape ne doit pas faire oublier qu'il existe des contrôles qualité à toutes les étapes de production, qu'ils portent sur le produit intermédiaire lui-même ou sur l'environnement du travail.
4. Revue du dossier de lot par les responsables production et contrôle qualité
5. Certification du MTI par le pharmacien délégué
6. Libération par le promoteur de l'essai clinique (en l'occurrence le CHU de Grenoble pour les projets actuels)

S'agissant de la distribution d'un MTI, cette étape est réalisée par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, comme pour tout médicament en France. Le médicament est administré au patient et le suivi dans le cadre de la pharmacovigilance est assuré par le promoteur de l'essai clinique.

Trois grands projets de recherche porteurs

La plateforme de MTI de Saint-Ismier de l'EFS porte actuellement 3 grands projets de recherche :

GeniusVac : l'immunothérapie active contre le cancer

GeniusVac est une stratégie vaccinale innovante issue des travaux de recherche de l'équipe d'immunologie et immunothérapie des cancers dirigée par le Dr Joël Plumaz à l'Établissement Français du sang de Grenoble en lien avec l'INSERM et l'Université Joseph Fourier. L'approche GeniusVac est fondée sur une lignée cellulaire de cellules dendritiques plasmacytoïdes (PDC) irradiées et chargées avec des peptides tumoraux permettant de cibler diverses maladies tumorales et infectieuses.

Comparée aux stratégies d'immunothérapies existantes, cette technologie présente de nombreux avantages : elle est standardisable,



Fabrication de MTI dans un environnement à atmosphère contrôlée, sous un poste de sécurité microbiologique



Étape de centrifugation pour le lavage des cellules

facile à mettre en œuvre et utilisable pour le traitement de nombreux patients atteints notamment d'un cancer du poumon ou mélanome.

Le soutien du Cancéropôle CLARA et de la région pour ce projet, a permis à l'UTICell de produire, en 2012, deux lots de vaccins thérapeutiques pour un essai clinique de phase I (première injection de ce médicament à l'homme). L'objectif de cet essai clinique, en cours au CHU de Grenoble, est d'évaluer la sécurité et la tolérance du vaccin GeniusVac-Mel4, à base de cellules dendritiques plasmacytoïdes chargées avec des peptides antitumoraux, chez des patients atteints de mélanome.

Dans ce projet, l'UTICell participe également à l'optimisation du procédé de production de ces cellules dendritiques plasmacytoïdes pour assurer une production à plus grande échelle en vue d'essais cliniques de phase II.

Le développement d'un pancréas bioartificiel : traitement du diabète

L'UTICell possède également l'expertise d'isoler des îlots de Langerhans à partir de pancréas de donneurs multiorganes.

Dans ce cadre, l'UTICell est partenaire du projet européen BIOCAPAN, qui a pour objectif de développer un procédé complexe d'encapsulation d'îlots de Langerhans (projet coordonné par le CEA-Leti). Les biocapsules ainsi développées permettront d'éviter l'utilisation d'immunosuppresseurs chez les patients recevant des greffes d'îlots de Langerhans tout en améliorant la fonctionnalité et la survie de ces îlots chez les receveurs sur une durée de 2 ans.

Le consortium ECELLFRANCE : cellules souches mésenchymateuses et neurologie

L'UTICell participe à la recherche menée à l'Institut des Neurosciences de Grenoble et au CHU de Grenoble, sur l'utilisation de ces cellules souches mésenchymateuses (CSM) en médecine régénérative, pour le traitement de patients atteints d'accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Un essai clinique de phase II (ISIS, Dr O. Detante) a été conduit au CHU de Grenoble sur 30 patients atteints d'AVC (administration de CSM issues de leur propre moelle osseuse). Ce consortium est financé dans le cadre du

Programme investissement d'avenir

L'UTICell est par ailleurs partenaire du consortium RESSTORE, financé dans le cadre des programmes européens H2020. Ce programme a pour objectif le traitement, à partir de 2016, de 200 patients atteints d'AVC à l'aide de CSM issues du tissu adipeux de donneurs sains. La production de ces cellules se fera en France au sein de la plateforme de MTI de Saint-Ismier ainsi que dans 2 banques de cellules espagnoles et 1 banque finlandaise, selon un procédé de production et de contrôle qualité harmonisés.

L'Établissement français du sang est un établissement public de l'État, placé sous la tutelle du ministre chargé de la Santé. Présidé par François Toujas, il rassemble 9 810 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. Il 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).

L'EFS a créé en son sein un établissement pharmaceutique qui sera constitué à terme de plusieurs plateformes de production et de contrôle de MTI. Atlantic BioGMP (Saint Herblain-44), ouverte en 2014, est la première à avoir vu le jour. La plateforme MTI de Saint-Ismier qui vient d'être inaugurée est la seconde. Trois autres plateformes seront prochainement déployées à Besançon, Toulouse et Créteil. Le dispositif commence donc son essor...

Contact :
Établissement Français du Sang
Tél. : +33 1 55 93 95 00
www.dondusang.net