

Quel rôle pour la recherche et l'innovation académique dans le domaine des biothérapies et de leur bioproduction ?

Présentation du Programme et Équipements Prioritaires de Recherche (PEPR) Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes

Par **Cécile MARTINAT**,

Comité de pilotage pour l'Inserm du Programme et Équipements Prioritaires de Recherche (PEPR) Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes

Anne JOUVENEAU

Coordinatrice de la stratégie d'accélération Biothérapies et bioproduction en thérapies innovantes de l'Agence de l'innovation en Santé

Et **Christophe JUNOT**

Co-pilote pour le CEA du PEPR Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes et directeur de recherche au CEA

Le Programme et Équipements Prioritaires de Recherche (PEPR) Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes (BBTI) constitue l'une des premières phases de la stratégie nationale autour des biothérapies et de la bioproduction. L'enjeu de ce PEPR est de contribuer à positionner la France en acteur majeur dans ce domaine sur le plan international en facilitant le passage de la recherche académique à l'innovation, puis au prototypage. Piloté par l'INSERM et le CEA pour une durée de 7 ans et doté d'un budget de 80 M€, le PEPR BBTI a pour ambition de fédérer la communauté nationale de recherche publique en liaison étroite avec les acteurs industriels et du monde hospitalier autour de deux axes : (i) les défis technologiques associés à la production et au déploiement des biothérapies actuelles et (ii) préparer les futures biothérapies innovantes en développant leurs modalités de production.

Introduction

L'industrie de la santé connaît actuellement une véritable révolution grâce aux médicaments dont les principes actifs sont produits à partir d'organismes vivants. Ces médicaments incluent : i) les vaccins, anticorps et autres protéines thérapeutiques produits par ou à partir de micro-organismes vivants (virus, bactéries ou cellules) et sont plus communément appelés biothérapies ou biomédicaments, et ii) les vecteurs de thérapie génique et les thérapies cellulaires, appelés médicaments de thérapie innovante (MTI). Le développement de ces biothérapies s'inscrit dans le contexte d'une médecine dite personnalisée, qui permet de prendre en compte à la fois les caractéristiques individuelles des patients et des pathologies dont ils sont atteints. Les biothérapies constituent un secteur en fort développement, dans la mesure où il est estimé qu'elles représentent aujourd'hui 50 % des essais cliniques en cours⁽¹⁾.

Les biothérapies représentent un enjeu économique majeur, notamment en termes de soutenabilité pour le système de santé et d'adaptation de l'organisation des soins. En effet, par rapport aux médicaments « classiques » obtenus par synthèse chimique, la recherche et la production de biothérapies sont plus complexes et plus coûteuses. Elles nécessitent des investissements considérables et risqués, principalement dans les phases initiales de mise en place des bioprocédés, mais aussi lors des essais cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché par les autorités réglementaires. Il existe également des défis liés à la normalisation et à la standardisation des bioprocédés, à leur développement en masse, aux défis analytiques, à l'étude de leurs mécanismes d'action souvent multiples et à l'étude de leur toxicité. Ainsi, une question clé est de savoir comment assurer l'accès des patients aux nouvelles biothérapies compte tenu des prix élevés auxquels ces thérapies sont actuellement commercialisées (Fischer, 2019).

⁽¹⁾ <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2022-01/dossier-de-presse---bioth-rapies-15877.pdf>

L'industrie française de la santé (tous acteurs confondus) représente un chiffre d'affaires annuel de 90 milliards d'euros, dont 47 % à l'exportation, avec plus de 3 000 entreprises et 2 500 sites répartis sur l'ensemble du territoire. Elle représente 455 000 emplois directs et associés, soit 5 % des emplois industriels⁽²⁾. Malgré un écosystème de formation et de recherche académique dont l'excellence est reconnue au niveau international (3^e place mondiale au classement Shanghai 2020), la France est passée en quelques années de la 1^{re} à la 4^e place européenne en termes de production pharmaceutique. En ce qui concerne les biothérapies, seules 5 sont produites en France contre 21 en Allemagne et 12 en Italie, sur les 76 autorisées et commercialisées en Europe. La France dépend à 95 % des importations pour les biothérapies (Innovation Santé 2030⁽³⁾).

Dans ce contexte, l'ambition de la France est de se positionner à la pointe des technologies de biothérapie et de bioproduction. Pour cela, le gouvernement français a mis en place trois dispositifs :

- un comité stratégique de filière des industries et technologies de santé, dont le contrat a été signé le 4 février 2019, et dont un des objectifs sera de créer une alliance française de bioproduction ;
- un grand défi « biomédicaments : améliorer les rendements et maîtriser les coûts de production » pour soutenir le développement de nouveaux outils de bioproduction *via* des intégrateurs industriels⁽⁴⁾ ;
- la stratégie nationale d'accélération des biothérapies et de bioproduction de thérapies innovantes⁽⁵⁾, qui s'articule autour de quatre axes principaux : (i) maintenir l'excellence de la recherche française en biothérapie et accélérer l'ensemble du processus d'innovation, de la paillasse au lit du patient, (ii) simplifier et accélérer l'accès au marché des nouveaux biomédicaments, (iii) développer l'outil industriel français, et (iv) renforcer la structuration de la filière et mobiliser les acteurs de santé pour améliorer l'accès des patients à ces nouvelles biothérapies.

Dans ce contexte, le Programme et Équipements Prioritaires de Recherche Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes (PEPR BBTI), dont le pilotage scientifique a été confié au CEA et à l'Inserm, constitue le volet recherche de la stratégie nationale d'accélération pour les biothérapies et de bioproduction de thérapies innovantes. Ce programme a pour ambition de soutenir l'effort de recherche de la communauté scientifique dans le domaine des biothérapies et de leur bioproduction, et de fédérer la communauté nationale de recherche publique en liaison étroite avec les acteurs industriels et le monde hospitalier. Ce PEPR s'inscrit dans une volonté plus large de construire ou

consolider un *leadership* français dans des domaines scientifiques liés ou susceptibles d'être liés à une transformation technologique, économique, sociétale, sanitaire ou environnementale. Le PEPR BBTI fait partie des 21 PEPR développés dans le cadre des stratégies nationales⁽⁶⁾.

Construction et périmètre scientifique du programme

Les choix scientifiques du PEPR BBTI sont le fruit d'une réflexion collective à l'échelle nationale basée sur l'identification de forces académiques capables d'intégrer à la fois les défis technologiques de la bioproduction, et les défis liés aux biothérapies actuelles ou aux innovations technologiques des biothérapies futures.

Méthodologie de construction du programme

L'Inserm et le CEA ont reçu une lettre de mission en date du 29 juillet 2021 et co-signée par le secrétaire général pour l'investissement et par la directrice générale de la recherche et de l'innovation. Ce courrier a mandaté ces deux organismes publics de recherche pour l'écriture d'un document cadre et d'un projet de gouvernance, et il indique les objectifs du PEPR « Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes » : (i) contribuer au développement des biothérapies de demain et des technologies clé associées, (ii) développer de nouveaux bioprocédés et équipements associés, (iii) faciliter la mise sur le marché de ces nouvelles biothérapies, et (iv) décloisonner l'écosystème de recherche français.

Dans un premier temps, un état des lieux de cet écosystème de recherche français et de son positionnement par rapport aux voisins européens a été réalisé, en s'appuyant notamment sur un rapport commandé par le conseil national de l'industrie⁽⁷⁾. Ce rapport a permis d'identifier les défis à relever en France en termes de bioproduction. Il a également fourni une cartographie des compétences et expertises disponibles en France, avec leurs forces et faiblesses, et un état des lieux des initiatives en cours à l'international. L'analyse de ce rapport et les discussions entre le CEA, l'Inserm et le Secrétariat Général Pour l'Investissement (SGPI), auxquelles les autres organismes de recherche, les universités et centres hospitaliers universitaires concernés ont été associés, ont abouti à un document de cadrage qui propose des axes scientifiques, une structuration de programme ainsi qu'un schéma de gouvernance. Ce document a été transmis fin 2021 à la direction générale de la Recherche et de l'Innovation (DGRl) et au SGPI. Il a ensuite été évalué par un Comité Scientifique et Technologique de Programme (CSTP), constitué d'experts académiques et industriels internationaux. Une version amendée du document de cadrage prenant en compte les remarques et critiques du CSTP, accompagné d'un projet de gouvernance et

⁽²⁾ Contrat Stratégique de Filière Industries et Technologies de Santé, février 2019, https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files_cni/files/csf/sante/contrat-de-la-filiere-sante-signé-fev-2019.pdf

⁽³⁾ https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piecejointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf

⁽⁴⁾ <https://www.gouvernement.fr/labellisation-des-integrateurs-industriels-par-le-grand-defi-biomedicaments>

⁽⁵⁾ <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/industrie/biotherapies-et-bioproduction-de-therapies-innovantes>

⁽⁶⁾ <https://anr.fr/en/france-2030/programmes-et-equipements-prioritaires-de-recherche/>

⁽⁷⁾ D&Consultants. Propositions pour le CSF-Industries des Technologies de Santé, Projet n°1 Bioproduction, novembre 2020.

d'animation scientifique ont finalement été transmis à l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et à la DGRI en mai 2023. Le contenu de ces deux documents est synthétisé dans la suite de cet article.

Périmètre scientifique du programme

La définition du périmètre scientifique du PEPR BBTI est basée sur le double constat : les projets de recherche ayant trait à des technologies de bioproduction ne peuvent être développés sans une connaissance approfondie de la famille de biothérapies concernée et la conception de biothérapies innovantes doit être réalisée en prenant en compte dès le départ les problématiques liées à leur bioproduction.

Ainsi, le programme s'articule autour de quatre axes principaux :

- accélérer le déploiement des thérapies géniques ;
- anticiper la montée en puissance et la fabrication à l'échelle industrielle des thérapies cellulaires et l'émergence des thérapies tissulaires (médecine régénérative) ;
- développer l'ingénierie au service de biothérapies et des bioprocédés destinés à l'oncologie ;
- et accompagner une filière industrielle naissante autour des usages des vésicules extracellulaires.

Trois projets prioritaires ont été définis pour chaque axe (voir la Figure 1).

Présentation des quatre axes du programme

Axe 1 : Accompagner le développement des thérapies cellulaires et l'émergence des thérapies tissulaires

Les deux principaux objectifs de cet axe sont, d'une part, d'identifier de nouvelles sources de cellules pour développer des thérapies cellulaires innovantes, et d'autre part d'améliorer la production automatisée tout en diminuant le coût des processus de bioproduction.

Axe 2 : Faciliter le déploiement des thérapies géniques

Cet axe aborde des approches pour perfectionner les thérapies géniques existantes et pour en limiter les coûts de production. Il s'agit, d'une part de développer des stratégies innovantes de thérapie génique basées sur un adressage cellulaire spécifique et sur l'édition de gènes, et d'autre part de développer des solutions de bioproduction reposant sur l'amélioration de la production de vecteurs et des méthodes non disruptives de contrôle qualité.

Axe 3 : Développer l'ingénierie pour les biothérapies et les bioprocédés

Les activités de recherche menées dans le cadre de l'axe 3 ont pour but de développer une nouvelle classe de biothérapies basées sur l'ingénierie génétique des cellules B et leur bioproduction, de travailler sur

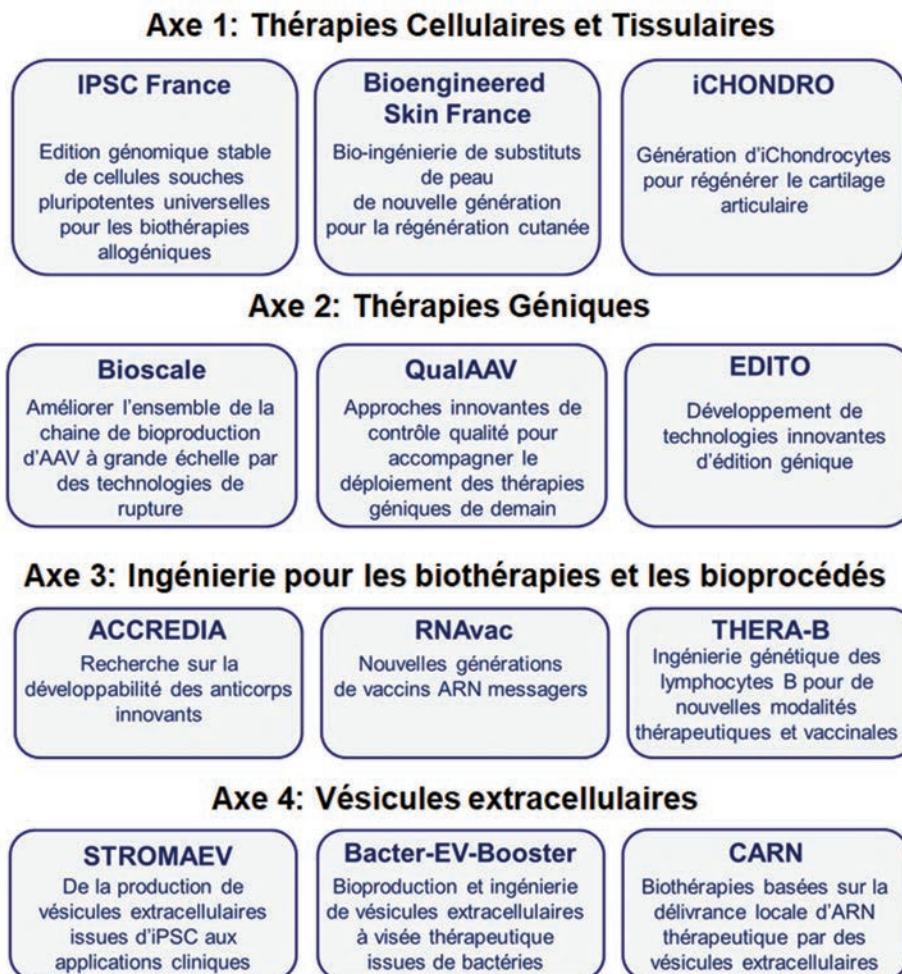


Figure 1 : Les douze projets prioritaires du Programme et Équipement Prioritaire de Recherche Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes.

la développabilité de nouveaux formats d'anticorps, et d'implémenter des technologies de modifications génétiques innovantes par édition de gènes et la livraison d'ARNm de protéines thérapeutiques et d'antigènes vaccinaux.

Axe 4 : Soutenir le secteur émergent des vésicules extracellulaires thérapeutiques et leur industrialisation

Il s'agit ici d'identifier de nouvelles méthodes de production à haut rendement et à moindre coût de vésicules extracellulaires thérapeutiques, de développer l'ingénierie de vésicules extracellulaires hybrides fonctionnelles pour la délivrance d'ARN thérapeutiques, et enfin de favoriser la bioproduction de vésicules extracellulaires à partir de bactéries Gram+ à des fins thérapeutiques.

Mise en œuvre du programme

Gouvernance et animation du programme

Dotée d'un budget de 4 M€, la gouvernance du PEPR BBTI aura pour objectif de s'assurer du bon déroulement des projets et de la définition des futurs appels à projets, en interaction avec l'ANR. Ces appels à projet se diviseront autour d'un appel à manifestation d'intérêt et de futurs appels à projet. La gouvernance s'attachera également à développer une animation scientifique et à promouvoir un écosystème de recherche académique riche, en lien avec les acteurs de la stratégie nationale d'accélération en biothérapie et en bioproduction.

Cette gouvernance sera organisée autour de quatre comités : (i) un Comité Directeur, constitué du président-directeur général de l'Inserm et de l'Administrateur Général du CEA, qui a défini le programme initial et qui sera en charge de valider

les changements et adaptations éventuelles ainsi que l'arbitrage final de l'affectation des ressources, (ii) un Comité de Pilotage, composé de co-pilotes Inserm et CEA nommés par leurs directions respectives et de chargés de mission. Ce comité de pilotage sera en charge du suivi des projets et de l'implémentation des futures actions du PEPR, (iii) un Comité Stratégique Institutionnel (CSI), composé des co-pilotes, de représentants des universités, hôpitaux universitaires et organismes de recherche français, et des principaux acteurs de la stratégie nationale d'accélération pour les biothérapies et leur bioproduction, qui sera impliqué dans le suivi des projets et des actions, et qui assistera le comité directeur et le comité de pilotage dans les prises de décision, et (iv) un Conseil Consultatif Scientifique qui sera composé de personnalités scientifiques et d'industriels experts et de renom dans les domaines de la biothérapie et de la bioproduction (voir la Figure 2).

Les actions de gouvernances seront organisées autour de cinq lots de travaux (voir la Figure 1) : (i) gestion et coordination, (ii) : gestion des connaissances et transferts technologiques, (iii) : enseignement et formation, (iv) : Europe et international et (v) : communication. Ces actions seront conçues et mises en œuvre en étroite collaboration avec les autres acteurs de la stratégie d'accélération en BBTI.

Structuration du programme

La structuration du PEPR BBTI repose sur trois actions : la mise en œuvre de projets « prioritaires », un appel à manifestation d'intérêt, et un appel à projets de type ANR. Le PEPR BBTI dispose d'un budget de 80 M€ sur une durée de 7 ans (2023-2030). Il est co-piloté par l'Inserm et le CEA, en étroite collaboration avec les communautés de recherche publique, privées et hospitalières.

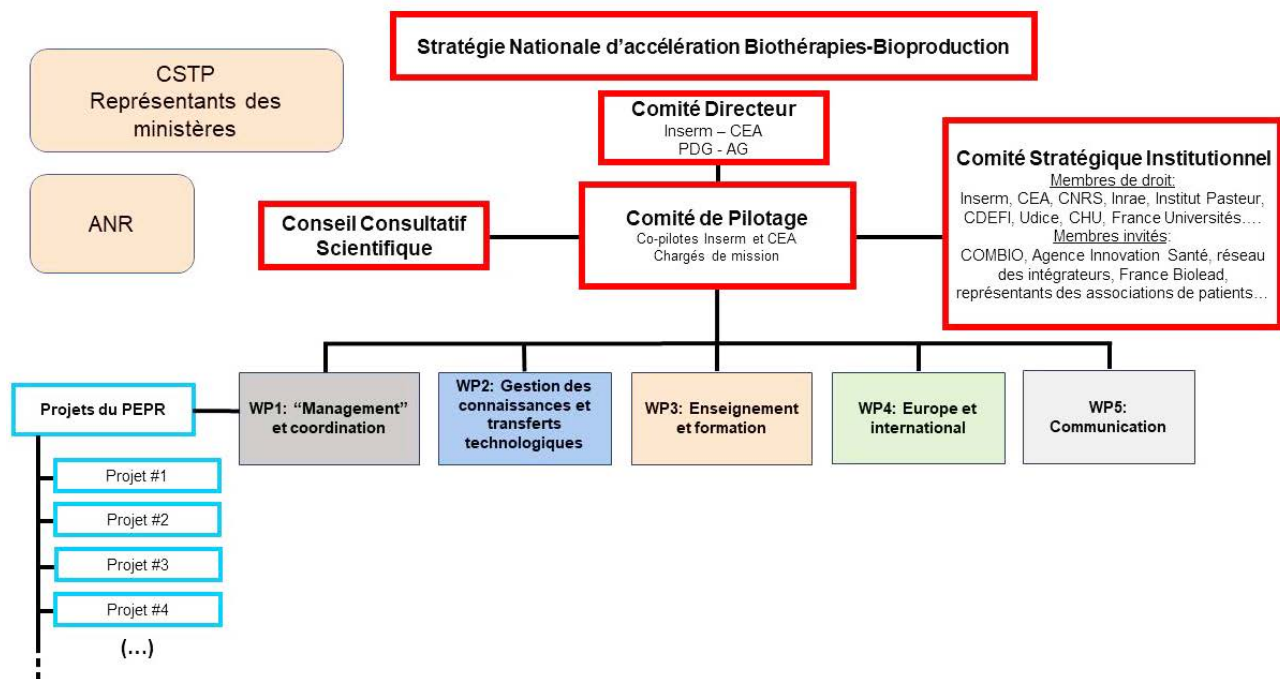


Figure 2 : Schéma de gouvernance et d'animation du Programme et Équipement Prioritaire de Recherche Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes.

Les projets « prioritaires »

Douze projets « prioritaires » ont été pré-sélectionnés, proposés par l'Inserm et le CEA, et validés par le CSTP (voir la Figure 1). Ils visent des domaines et des verrous identifiés comme majeurs au niveau international, et pour lesquels les équipes françaises sont bien positionnées. Ils impliquent des partenaires provenant d'une trentaine d'organismes ou instituts de recherche, hôpitaux universitaires, universités et écoles d'ingénieurs et dont les compétences et l'expertise sont internationalement reconnues. Ces projets, d'une durée de 4 ans en moyenne, seront suivis par l'ANR et par le comité de pilotage. Ils représentent 61 % du budget total du PEPR.

L'appel à manifestation d'intérêt

Un appel à manifestation d'intérêt (AMI) sera lancé au début de l'année 2024. L'objectif principal sera de renforcer la recherche technologique pour la bioproduction en s'appuyant sur l'expertise disponible, mais non encore mobilisée dans le cadre du PEPR (voir la Figure 3). Pour cela, une réunion initiale comprenant un large panel d'experts sera organisée par le comité de pilotage afin de définir les principaux défis technologiques et scientifiques à relever. La mise en place de nouveaux projets se fera en deux étapes : (i) une première sélection d'équipes sur la base de lettres d'intention par le conseil consultatif scientifique et les pilotes PEPR pour la construction de *consortia* qui élaboreront des projets scientifiques, et (ii) l'évaluation de ces projets scientifiques par l'ANR. Cette démarche devrait aboutir à la sélection de 3 à 4 nouveaux projets.

L'appel à projet

Un appel à projets (AAP) sera lancé en 2025 avec le support de l'ANR afin d'approfondir les questions déjà couvertes par les projets prioritaires, ou d'en aborder

de nouvelles. Les projets sélectionnés feront l'objet d'un suivi dans le cadre du PEPR. Les avis du conseil consultatif scientifique et du CSI du PEPR seront sollicités au moment de la sélection afin d'assurer la cohérence et la diversité des propositions retenues.

Conclusion et perspectives

Déployé sur une période allant de 2023 à 2030, le PEPR BBTI constitue la phase amont de la stratégie d'accélération en biothérapies et bioproduction de thérapie innovante. À travers les activités de recherche qui y seront développées, un de ses principaux enjeux sera de renforcer les activités et la visibilité de la communauté de recherche académique dans les domaines des biothérapies et de leur bioproduction, en étroite concertation et collaboration avec les autres acteurs de la filière (fédérés au sein de l'association France BioLead⁽⁸⁾), en particulier les industriels et les partenaires hospitaliers afin de s'assurer d'un transfert et valorisation vers le monde économique et médical. Ceci se fera en étroite collaboration avec les autres acteurs et lauréat de la stratégie d'accélération. La mise en œuvre de ce programme devrait également permettre de renforcer le positionnement français au niveau de l'espace européen de la recherche.

Bibliographie

FISCHER A., DEWATRIPONT M. & GOLDMAN M. (2019), "Benefit Corporation: a path to affordable gene therapies?", *Nature Medicine*, 25(12), 1813-1814.

⁽⁸⁾ <https://www.france-biolead.fr/>

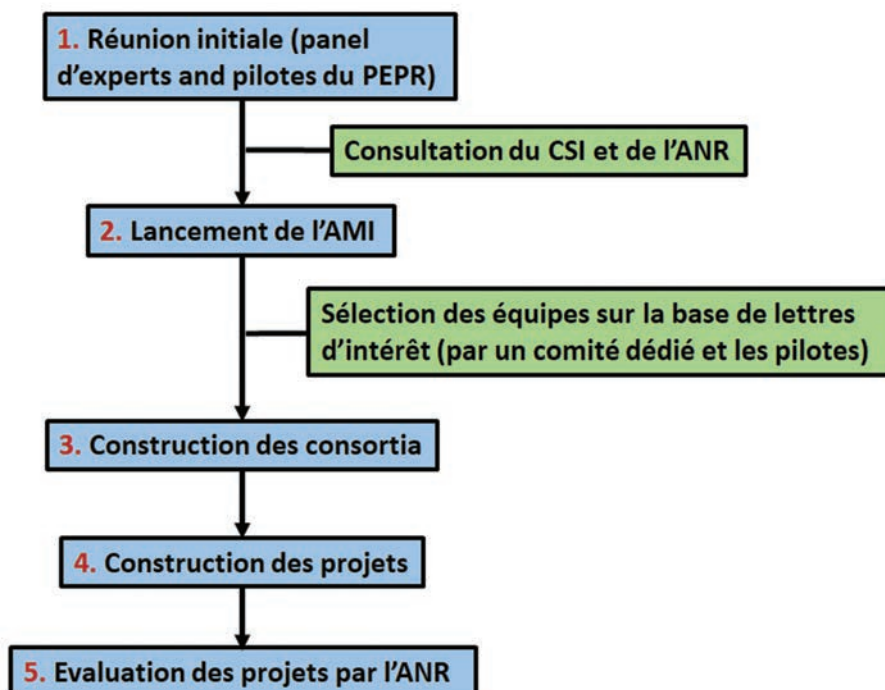


Figure 3 : Principales étapes de déroulement de l'appel à manifestation d'intérêt (AMI).