

# Thérapies cellulaires et ingénierie tissulaire

## *Attractivité et compétitivité de la France*

*Dr. Annick Schwebig*

*PDG Actelion Pharmaceuticals France*

*Vice-Présidente Comité Biotechnologies Leem*

*Rencontres nationales de pharmacologie clinique de Giens*

*29 septembre 2007*

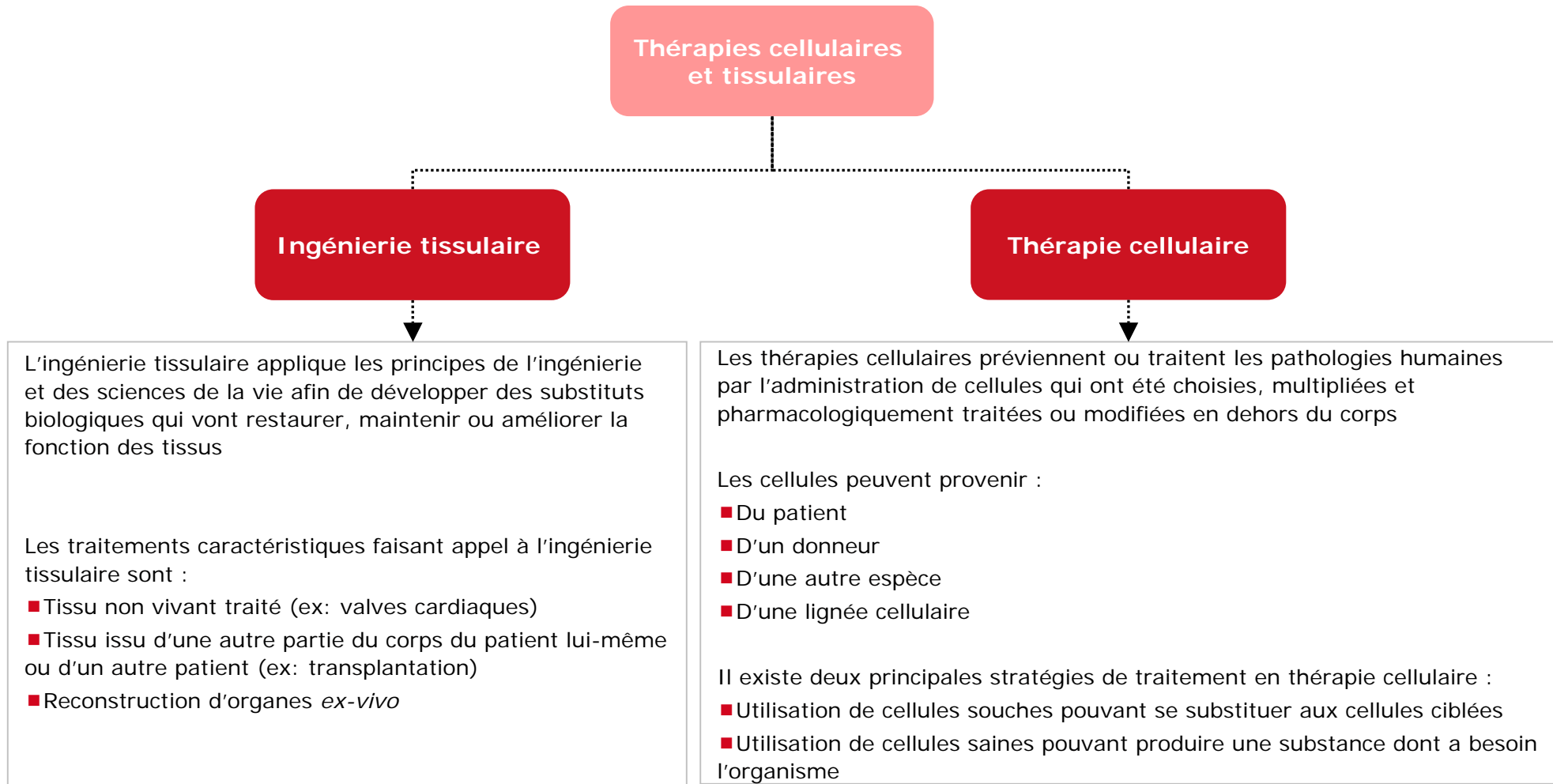
## Contexte de l'étude

- Le Comité Biotechnologies du Leem a fait le choix parmi ses actions prioritaires de se concentrer depuis 2004 sur l'optimisation de l'attractivité de la France pour la production biologique de médicaments, en se basant sur deux études qui ont permis de faire mesurer les enjeux nationaux de la bioproduction
- Le périmètre de ces études était celui des protéines thérapeutiques dont les marchés et l'intérêt médical ne cessent de croître ces dernières années
- Le Comité Biotechnologies du Leem, souhaitait élargir son message au domaine de la thérapie cellulaire et tissulaire, et lancer en 2006, en coordination avec le Leem Recherche, et en partenariat avec le Ministère de la Recherche, une étude sur la compétitivité et l'attractivité de la France dans ce domaine d'applications thérapeutiques émergentes issues des biotechnologies

## Objectifs de l'étude

- L'étude a été réalisée sur une durée de six mois, avec l'aide du cabinet de conseil en stratégie Bionest Partners. Elle a permis de couvrir les sujets suivants :
  - Identification des enjeux scientifiques et médicaux des thérapies cellulaires et tissulaires
  - Décryptage et analyse des enjeux économiques et industriels
  - Analyse des aspects réglementaires et éthiques
  - Analyse et positionnement des compétences scientifiques et industrielles françaises
  - Formulation de recommandations permettant de renforcer et de soutenir la position de la France.

## De quoi parlons nous ?



➔ Les approches de thérapie génique curative ont été exclues de cette étude.  
Seule la thérapie génique *ex-vivo* en tant qu'outil a été considérée

La France possède un haut niveau scientifique, reconnu dans le monde, et a développé des programmes de recherche spécifiques pour la thérapie cellulaire

### Avantages français pour la recherche en thérapie cellulaire

#### Compétences de recherche

- La France possède des compétences reconnues dans le monde et des scientifiques de haut niveau dans des domaines de la biologie fortement liés à la thérapie cellulaire
  - Génétique et biologie moléculaire
  - Biologie du développement
  - Biologie cellulaire
  - Immunologie

#### Programmes de formation

- L'innovation en thérapie cellulaire implique la conduite de recherches dans divers domaines de la biologie
- Il n'y a pas de formation scientifique spécifique en thérapie cellulaire
  - Des efforts doivent à l'inverse être menés pour renforcer (et compléter) les formations actuelles en biologie cellulaire, biologie du développement, génétique et immunologie
  - Les scientifiques doivent être sensibilisés aux BPL

### Thèmes principaux de recherche en thérapie cellulaire

#### Inserm

- Foie, hépatocytes
- Rein
- Peau
- Sang, vaisseaux
- Pancréas
- SNC

#### CNRS

- Sang, vaisseaux
- Muscle
- Foie
- Différenciation cellulaire

#### Institut Pasteur

- Modèles animaux
- Biologie des cellules souches
- Différenciation cellulaire

#### Institut Curie

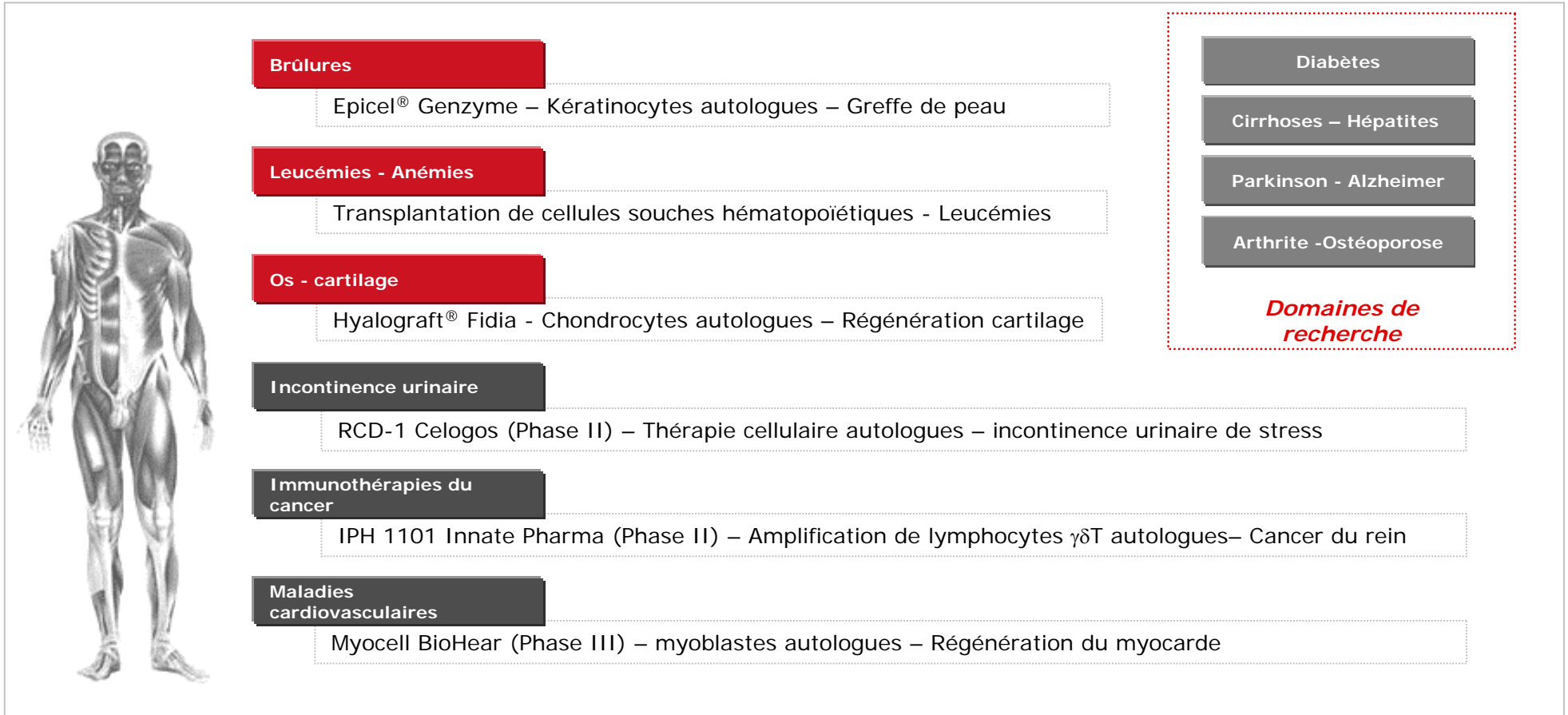
- Biologie du développement
- Cancérologie

#### AFM

- Maladies génétiques
- Plasticité cellulaire et capacités de multiplication
- Muscle

Sources : Interviews, Analyse Bionest

Il est prévisible que la médecine régénératrice soit un jour utilisée pour traiter une grande variété de pathologies



Disponibles

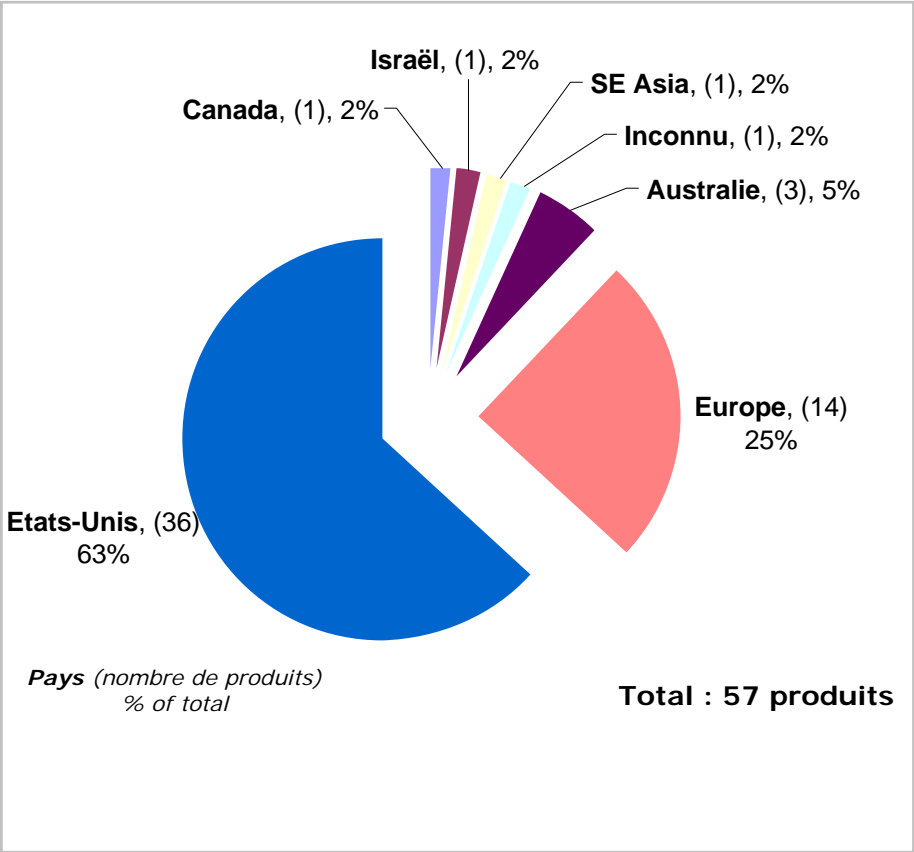
En développement clinique

Liste non exhaustive

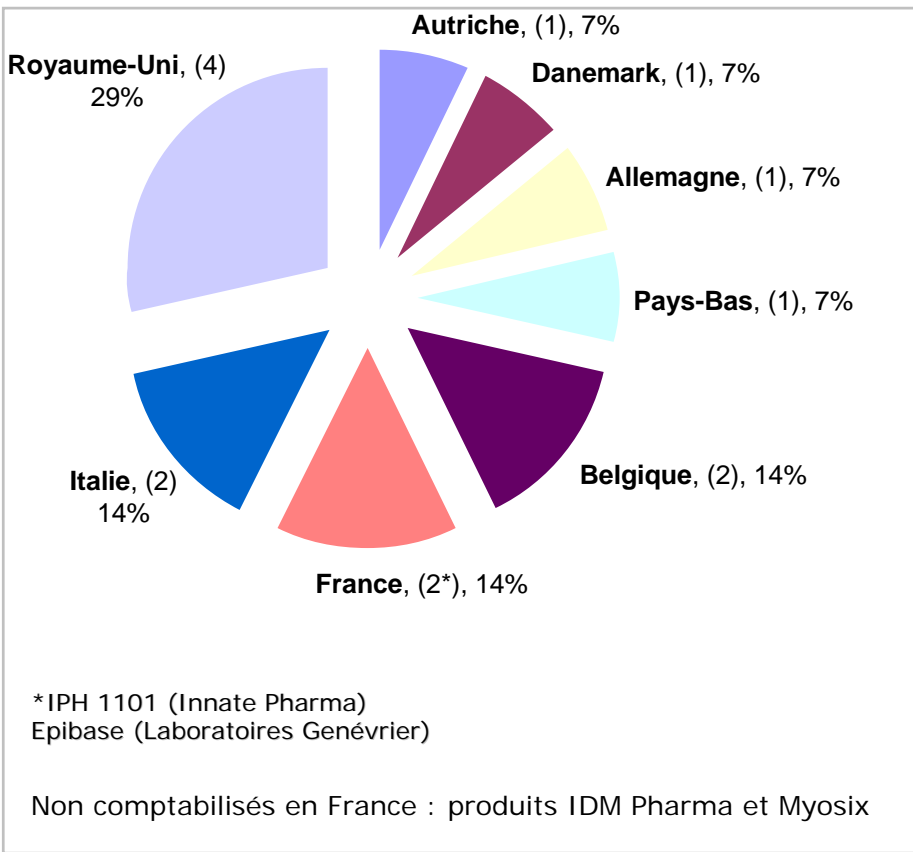
Source: NIH stem cell 2001, Jain 2006, analyse Bionest

## Vue générale du portefeuille de produits en développement clinique (source PHARMAPROJECT)

Répartition géographique du développement clinique des produits de thérapie cellulaire au niveau mondial



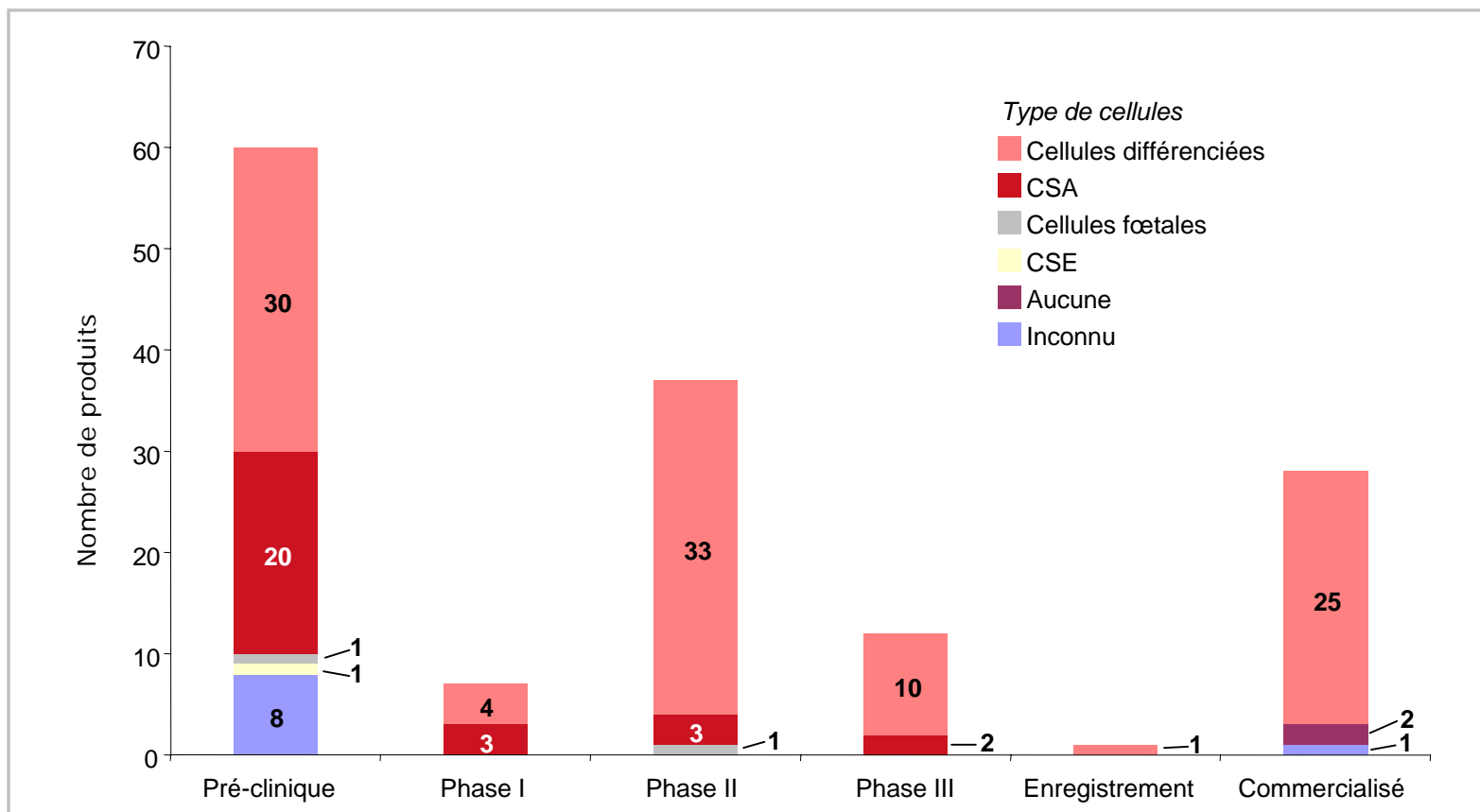
Répartition géographique du développement clinique des produits de thérapie cellulaire en Europe



Source : Pharmaprojects (Juin 2006), IPTS (Oct 2003), ISI Fraunhofer (Avril 2003), Analyse Bionest

La majorité des thérapies cellulaires actuellement en développement utilise des cellules différenciées. Il n'y a pas de produit à base de cellules souches embryonnaires en développement clinique.

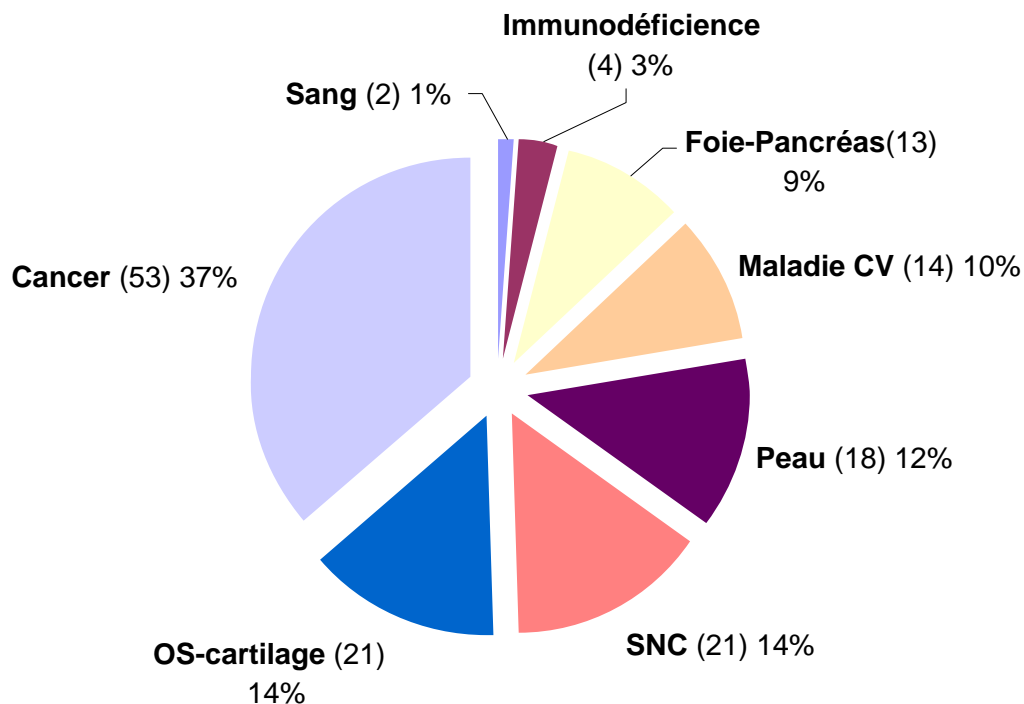
### Vue générale du portefeuille produits en fonction des types cellulaires



Source : Pharmaprojects (Juin 2006), IPTS (Oct 2003), ISI Fraunhofer (Avril 2003), Analyse Bionest

La thérapie cellulaire est intensivement développée en oncologie alors que les secteurs cliniques plus exposés à une concurrence des thérapies classiques sont moins explorés

### Vue générale du portefeuille produits en fonction des aires thérapeutiques Produits sur le marché + produits en développement clinique



- La majorité des produits sont développés dans le domaine du cancer (37%)
- Les secteurs les moins explorés sont les « maladies du sang » et les « Immunodéficiences »
  - Ces domaines d'applications souffrent de la compétition avec les thérapies classiques comme par exemple la transfusion sanguine

Source : Pharmaprojects (Juin 2006), IPTS (Oct 2003), ISI Fraunhofer (Avril 2003), Analyse Bionest



D'autres aspects de la recherche sur les cellules souches peuvent être intéressants pour les sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologie

### Cellules souches en recherche de médicaments ou toxicologie

#### Découverte de médicaments

- Les cellules souches peuvent être un outil précieux pour certaines phases du processus de recherche de médicament
- Les cellules souches peuvent être cultivées en grands nombres et transformées en types cellulaires spécifiques (par initiation de différenciation)
- Ces cellules peuvent être cultivées avec différentes molécules chimiques ou biologiques afin d'identifier les produits cibles qui peuvent avoir un effet sur la physiologie ou la survie des cellules
- Les résultats sont plus robustes (reproductibles) et pertinents (générés avec des cellules humaines)

#### Toxicologie

- Les cellules souches peuvent être utiles en toxicologie prédictive
- Les cellules souches peuvent être cultivées en grands nombres et transformées par exemple en foie ou coeur
- Les profils de toxicité de composés en recherche pourraient être déterminés en étudiant la réponse physiologique des cellules cultivées en leur présence
- Ceci améliorerait probablement l'évaluation préclinique de nouveaux médicaments
- A plus long terme, cela pourrait également réduire les études réalisées sur animaux

Source : UKSCI (Nov 2005), Bionest analysis

# Brevetabilité

Seul des produits dérivés du vivant ou des procédés de transformation peuvent être protégés par des brevets

## Produits brevetables

Les inventions brevetables doivent:

- Être nouvelles
- Avoir une activité innovante
- Avoir une application industrielle
- Être suffisamment décrites

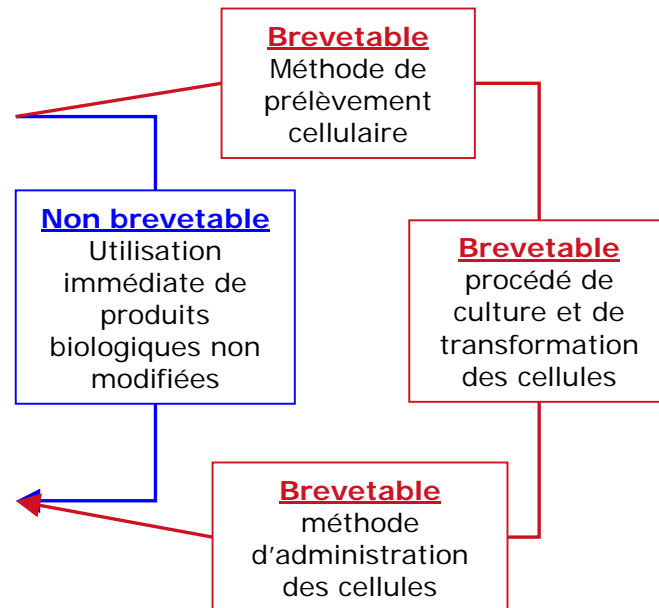
## Produits non brevetables en biologie

- Bioinformatique
- Méthodes
- Cellules vivantes et ADN
  - Procédés de clonage humain
  - Modifications germinales d'identité génique
  - Utilisation d'embryons humains à des fins industrielles



Produits humains, sang, greffe...

Produits de thérapie cellulaire



Le vivant ne peut être breveté car il ne peut pas être vendu (Article L.611-17 CPI de l'office européen des brevets ; cas du brevet d'Edinburgh ou cas du brevet Biocyte)

Afin de breveter des produits de thérapie cellulaire autologue, le procédé doit être divisé en 2 étapes:

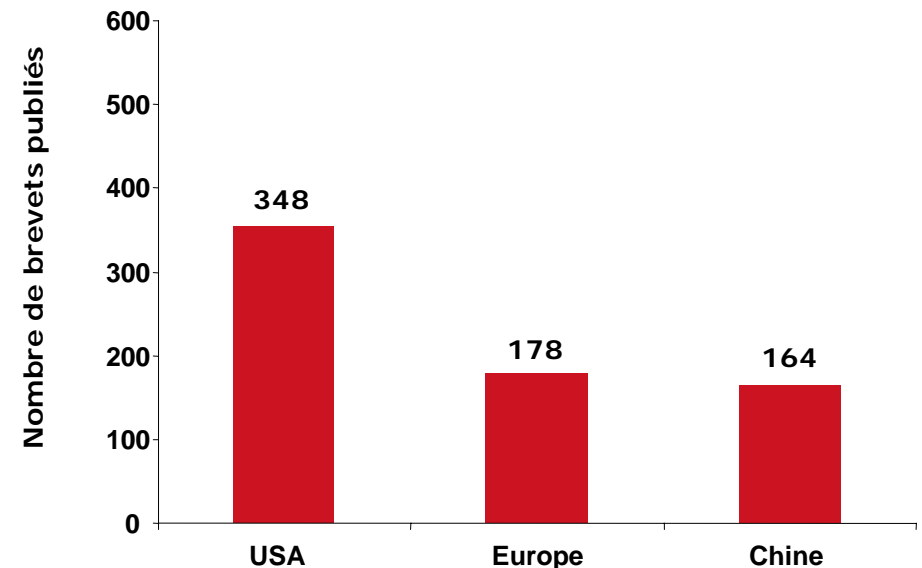
- Procédé de production cellulaire
- Utilisation des cellules transformées pour la thérapie cellulaire

Plus de 2000 brevets liés aux technologies de thérapie cellulaire sont en cours d'examen ou accordés dans le monde depuis 2000, les États-Unis en réunissant le plus grand nombre

L'activité de brevetabilité est en croissance : elle a augmenté de 41% entre 2000 et 2004

- Les États-Unis ont une activité de propriété intellectuelle très développée
  - L'office américain des brevets (USPTO) a, pour le moment, délivré le plus grand nombre de brevets
- L'Europe est sérieusement en retard
  - Pour chaque brevet accordé par l'office européen des brevets (EPO), 13 sont accordés aux États-Unis
  - Au sein du marché européen, le Royaume-Uni est le pays leader, avec 35% des brevets accordés
  - L'Allemagne est en 2e position avec 20% des brevets
- La Chine possède pratiquement autant de brevets que l'Europe
  - A l'image des autres pays asiatiques (Corée du Sud, Singapour) la Chine rattrape rapidement son retard
  - 164 brevets ont été accordés jusqu'à maintenant, à comparer aux 178 brevets européens

Nombre de brevets actuellement accordés

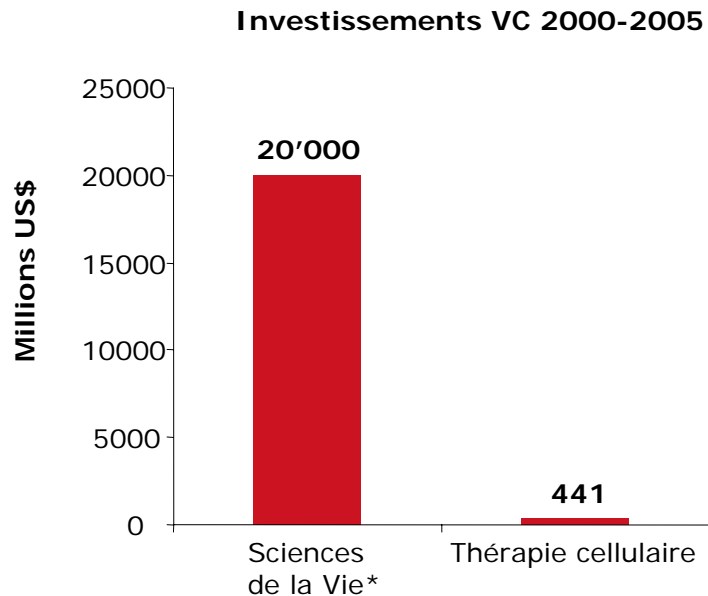


Source: USPTO, Marks & Clerk 2005, Analyse Bionest

## Investissements du capital risque

La thérapie cellulaire est le secteur rassemblant les plus faibles investissements du capital risque, principalement à cause des incertitudes sur le modèle d'affaire et le retour sur investissement potentiel

### Investissements du capital risque dans le secteur des thérapies cellulaires/tissulaires



- Les capitaux risqués ont investi 441 millions de \$ dans 16 sociétés impliquées dans la thérapie cellulaire dans les 5 dernières années
  - Les investissements dans les autres secteurs des Sciences de la Vie ont atteint 20 milliards de \$ sur la même période
- Les principaux freins à l'investissement privé dans le secteur sont les suivants:
  - La science est à un stade trop précoce
  - Des incertitudes persistent sur la propriété intellectuelle, principalement dues à la complexité intrinsèque du procédé
  - Les sociétés ont encore un profil de risque trop élevé pour la plupart des investisseurs
  - Pas de cadre réglementaire clair et harmonisé pour le secteur
  - Modèle d'affaire difficile à appréhender, principalement à cause de la fragmentation du marché

\* Inclus : entreprises de biotechnologies, de dispositifs médicaux et de services en santé

Source : Red Hering (Juin 2005), Scientific American (Juin 2005)

Le marché mondial de la thérapie cellulaire et tissulaire est estimé à 145 millions de \$ en 2005, et devrait croître à un rythme de 28% par an pour atteindre 2.1 milliards de \$ en 2015

## Taille

- Actuellement, l'ingénierie tissulaire et la thérapie cellulaire sont utilisées pour la peau, le cartilage et l'os
- Le marché mondial correspondant est estimé à **144.6 M\$**
- Le marché total en **2015** devrait atteindre **2,1 Mds\$**, avec une croissance annuelle moyenne de 28%, et couvrir les domaines de la peau, des os, du cartilage, des maladies cardiovasculaires, la régénération ou le remplacement de dents et d'organes, etc...
- En comparaison :
  - Le marché pharmaceutique mondial devrait croître de 556 Mds\$ en 2005 à 834 Mds\$ d'ici à 2011
  - Le marché mondial des biomédicaments devrait croître de 47 Mds\$ en 2005 à 114 Mds\$ sur la même période

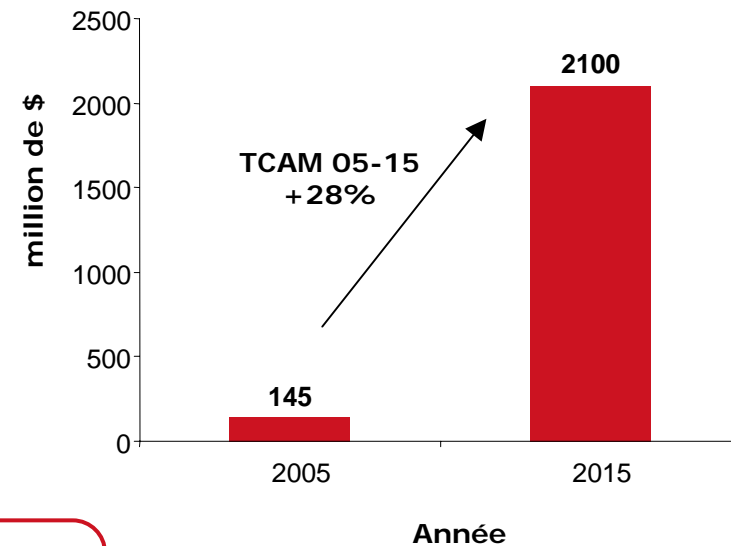
## Maturité

- Profil industriel de faible maturité
  - *Les pipelines sont principalement composés de produits en phase précoce d'essais cliniques (phase I & II)*
  - *Essentiellement des sociétés au stade de recherche*

## Sociétés

- Plus de 350 sociétés de biotechnologie évoluent sur ce marché
- Très peu de sociétés pharmaceutiques ou de sociétés de dispositifs médicaux sont présentes sur ce marché

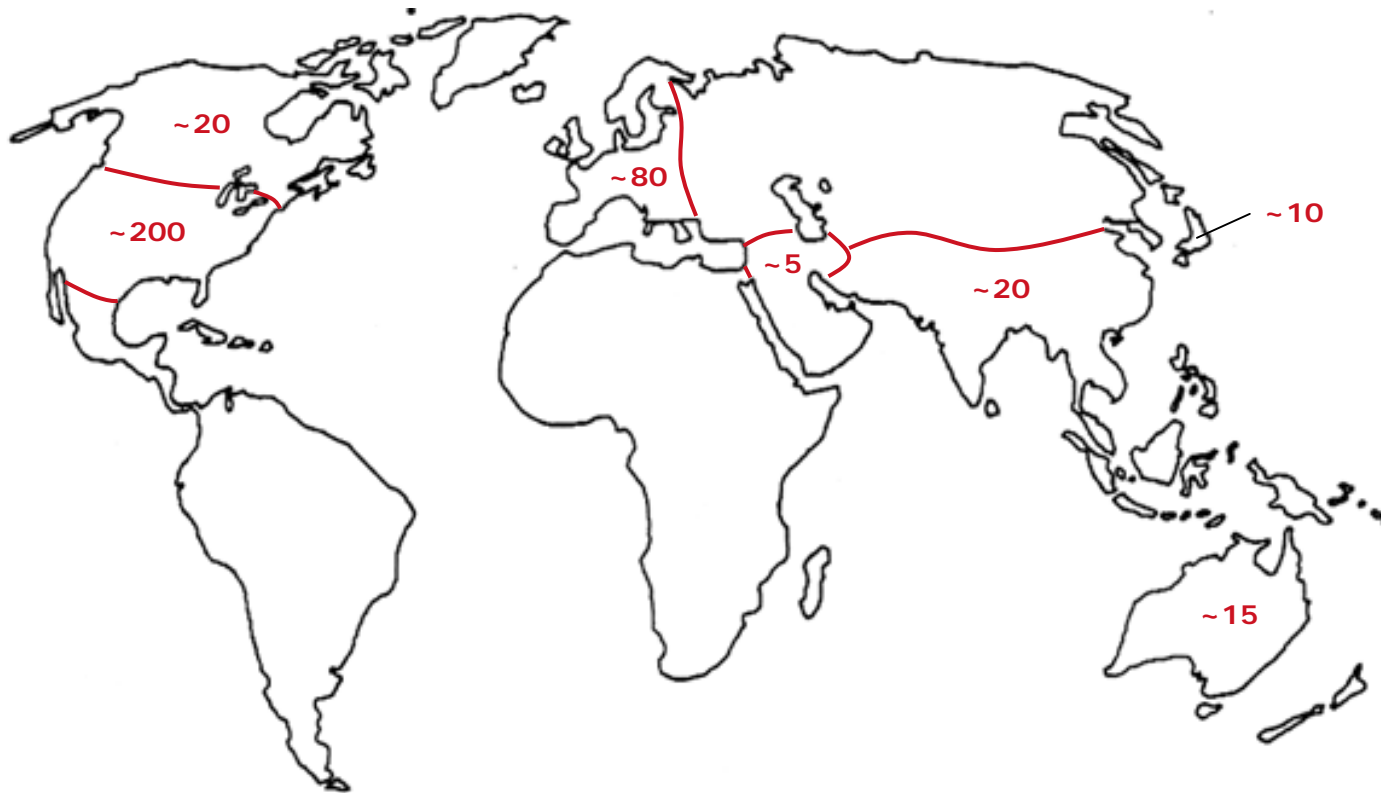
Estimation du marché mondial de la thérapie cellulaire



Source : MedMarket Diligence, LLC (April 2005), Jain 2006, analyse Bionest

Il y a environ 350 sociétés impliquées dans le secteur, 60% d'entre elles étant basées aux Etats-Unis

### Répartition géographique mondiale des sociétés impliquées dans la thérapie cellulaire/tissulaire

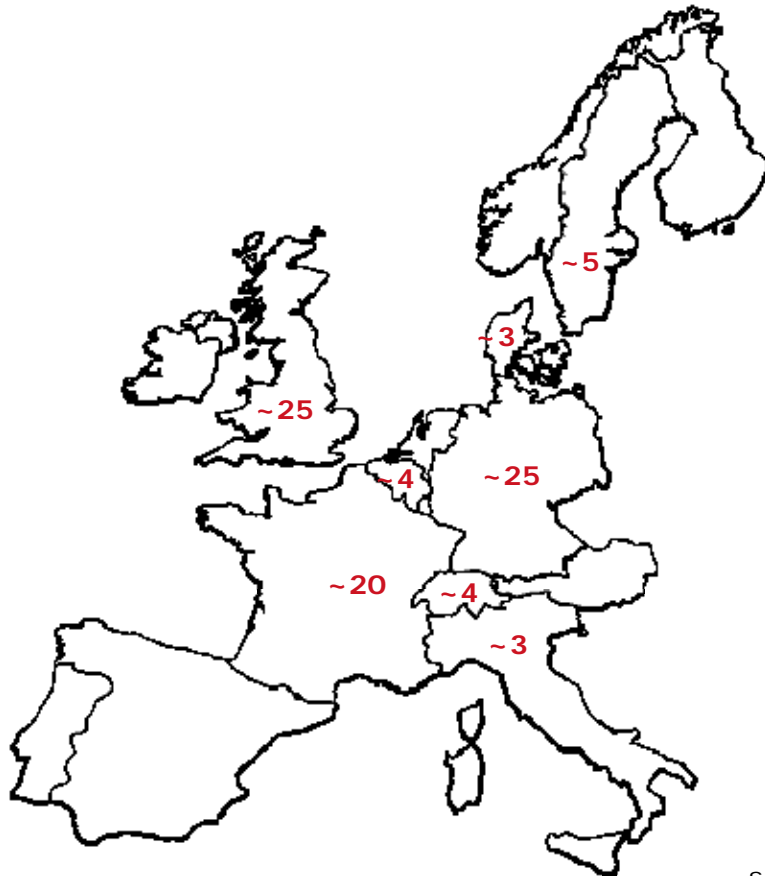


- Plus de 350 entreprises dans le monde sont impliquées dans le secteur de la thérapie cellulaire
- Les sociétés développent des produits thérapeutiques innovants ou sont impliquées dans la logistique, l'instrumentation, la culture cellulaire
- La majorité des sociétés est située aux Etats-Unis (~60%)
- Les sociétés d'Asie du Sud Est apportent une forte pression concurrentielle mondiale

Source : Jain (2006), Pharmaprojects (Juin 2006), MedMarket Diligence (2005), Estimations Bionest

En Europe, les pays possédant le plus grand nombre de sociétés sont le Royaume-Uni et l'Allemagne. La France est 3ème, avec environ une vingtaine de sociétés

### Répartition géographique européenne des sociétés impliquées dans la thérapie cellulaire/tissulaire



#### Les principales sociétés françaises

- 10 sociétés de produits de thérapie cellulaire
  - ABCYS Recherche
  - Celogos
  - Erytech
  - Innate Pharma
  - Laboratoires Genévrier
  - LTK Farma
  - Myosix
  - Natural Implant
  - Neurotech
  - TxCELL
- 8 sociétés de service pour la thérapie cellulaire
  - ABCYS SA
  - Atlantic Bone Screen
  - Cell Tissue Progress
  - Clean'Cells
  - Mabgene
  - Myosix
  - Transgene
  - Vivalis

Source : Jain (2006), Pharmaprojects (Juin 2006), MedMarket Diligence (2005), Estimations Bionest



Il y a 10 principales sociétés de produits de thérapie cellulaire en France, la plus avancée ayant un produit en phase III

### Principales sociétés françaises de produits de thérapie cellulaire

Société	Ville	PDG	Statut	Indication	Type de produit	Partenariats	Financements
ABCYS- Recherche	Paris	Jean Pierre Mouscadet	Pré clinique	Maladies du foie	CSE/CSA	Inserm, CNRS Meditech, Genostem	-
CELOGOS/ HRA PHARMA	Paris	André Ulmann	Phase II	Incontinence urinaire liée au stress Incontinence anale	Myoblastes autologues	Inserm, I-Stem	HRA Pharma
ERYTECH PHARMA	Lyon	Yann Godfrin	Phase II	Leucémie lymphoblastique aiguë	Asparaginase encapsulée dans des érythrocytes	Centre Léon Bérard EFS	ANVAR (450K€) Amorçage
INNATE PHARMA	Marseille	Hervé Brailly	Phase II	Carcinome rénal métastatique	Cellules T gamma delta activées	Inserm, Novo Nordisk	VC (56 M€)
LABORATOIRES GENEVRIER	Sophia Antipolis	Arturo Licenziati	Phase III	Brûlures sévères	Keratinocytes autologues	-	-
LTK FARMA	Evry	Laurent de Narbonne	Pré clinique	Leucémie	Lymphocytes T 'suicides'	Inserm, CNRS	ANVAR (450K€)
MYOSIX	St Germain en Laye / Hôpital Saint Louis	Frédéric Chéreau	Phase II	Cardiomyopathie ischémique	Myoblastes autologues	Inserm Genzyme	Genzyme
NATURAL IMPLANT	Brest	Jean Luc Baradat	NA	Remplacement des dents	Biomatériaux et cellules ligamentaires periodontales	NA	Tremplin Entreprise ANVAR (450K€)
NEUROTECH	Paris Lincoln (RI, USA)	Ted Danse	Phase II	Retinis Pigmentosa	Cellules humaines génétiquement modifiées et encapsulées	The National Eye Institute University of Pennsylvania INSERM, Paris, France	VC (35M€)
TXCELL	Biot	Frederic Hammel	Phase I	Maladies inflammatoires (Crohn)	Cellules T régulatrices	EFS Besançon Inserm/CNRS	VC (10,5M€)

**NB** : La société IDM, bien que fondée en France en 1987, possède maintenant son siège aux États-Unis

Sources : sites web des sociétés, Interviews, Analyse Bionest





Il y a 8 sociétés principales de services pour la thérapie cellulaire en France, spécialisées dans la culture cellulaire ou le contrôle qualité

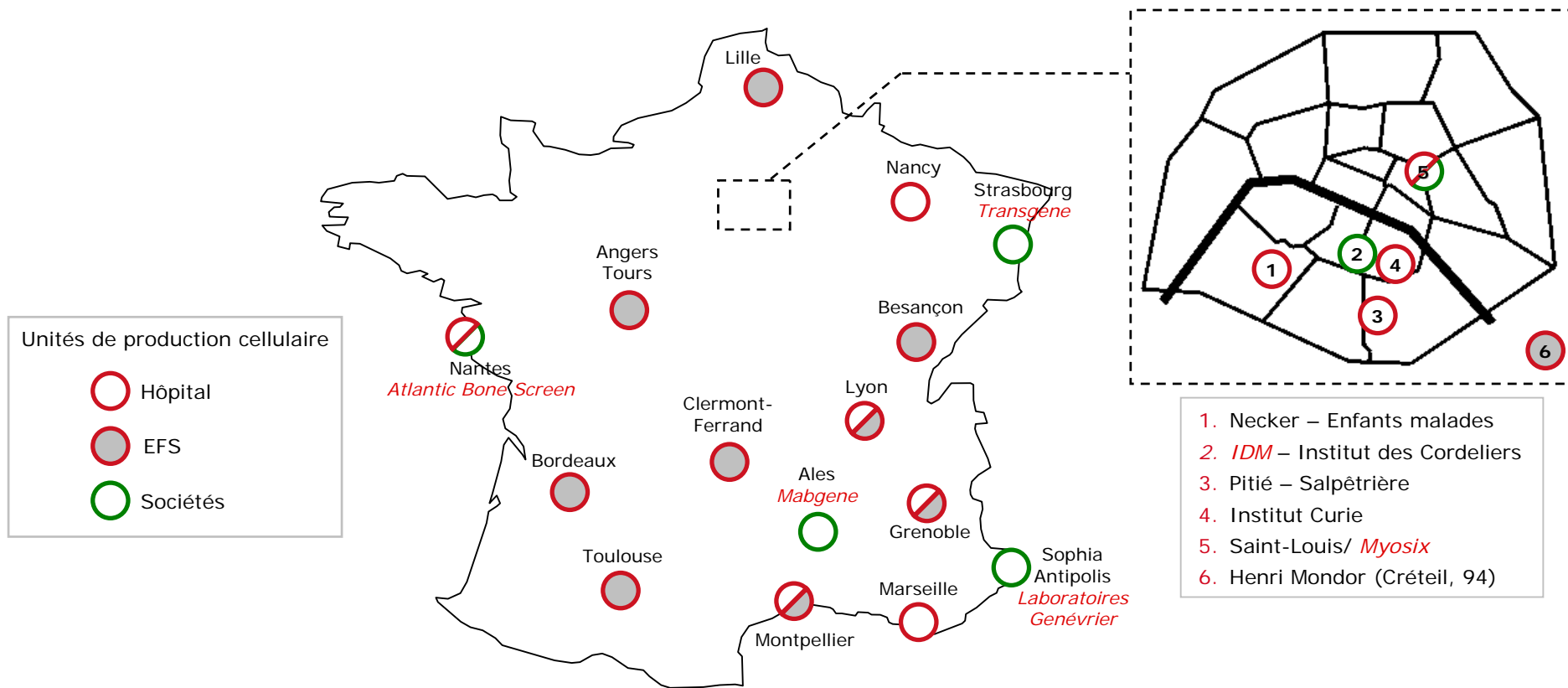
### Principales sociétés françaises de services dans le domaine de la thérapie cellulaire

Société	Ville	PDG	Service	Statut	Partenariats	Financements
ABCYS SA	Paris	Jean Pierre Mouscadet	Etude de toxicologie sur cultures organotypiques de CSE	En développement	Inserm/CNRS Medicen/Genostem	-
ATLANTIC BONE SCREEN	Nantes	Ronan Le Bot	Analyses phenotypiques et fonctionnelles de composés sur des lignées cellulaires d'os et cartilages	NA	Université de Nantes Atlanpole ANVAR	-
CELL TISSUE PROGRESS	Paris	Christophe Conway	Services et outils de culture cellulaire pour des produits de qualité clinique	NA	Static Biotom	-
CLEAN'CELLS	Nantes	Frédéric Henry	Contrôle qualité de cultures de cellules et de produits biopharmaceutiques	Disponible	IDM AFSSAPS Genethon	-
MABGENE	Ales	Patrick Henno	Culture cellulaire	Disponible	Genopole Inserm Institut Pasteur	-
MYOSIX	St Germain en Laye Hôpital Saint Louis	Frédéric Chéreau	Culture cellulaire	Disponible	Hôpital Saint-Louis (Paris)	-
TRANSGENE	Strasbourg	Philippe Archinard	Production de produits cellulaires et de vecteurs de qualité clinique	Disponible	-	Société cotée
VIVALIS	Saint-Herblain	Franck Grimaud	Culture de cellules (plateforme Ebx)	Disponible	-	Groupe Grimaud CDC

Sources : sites web de sociétés, Interviews, Bionest analysis

Les unités de production cellulaire sont réparties dans tout le pays, au sein d'hôpitaux ou de centres de l'Établissement Français du Sang. Six sociétés ont développé leurs propres plateformes de production

Principales unités de production en France



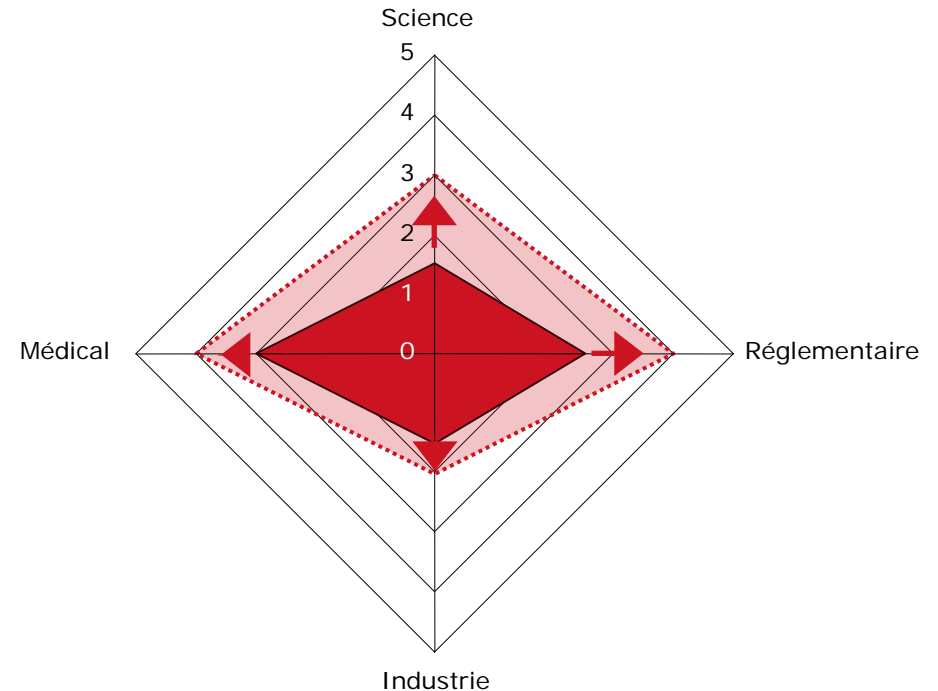
Sources : sites web de sociétés, Interviews, Analyse Bionest

## Évolution possible pour la France

### Objectifs

- Afin de rester dans la course internationale, la France doit adopter des mesures sur les 4 axes analysés

- 1. Réglementaire:** L'adaptation du cadre réglementaire est la première étape vers le développement de la thérapie cellulaire en France
- 2. Science:** La France pourrait fortement améliorer sa position scientifique en adoptant une politique de recherche dynamique et plus favorable aux CSE humaines
- 3. Médical:** En capitalisant sur les forces existantes, on peut faire évoluer positivement l'axe médical
- 4. Industrie:** Les actions sur l'axe industriel semblent les plus difficiles à mettre en oeuvre, car aucun modèle d'affaires clair n'a encore émergé dans le domaine



## Le Leem propose de jouer avec cette étude un rôle de fédérateur des acteurs publics et privés

- Mission d'étude en Grande Bretagne mars 2007
- Consultation / cercle de réflexion avec les parties prenantes :
  - société civile et autorités religieuses
  - politiques
  - scientifiques & régulateurs
- Contribution aux États Généraux de la bioéthique en 2008
- Contribution au Conseil Stratégique des Industries de Santé

---

## Deux rendez vous à noter

→ **Forum « Innovation Santé 2015 »**

10 octobre 2007, Institut Pasteur, Paris

→ **Assemblée Générale du Leem Recherche**

6 novembre 2007, Collège de France, Paris, en présence de Pierre Louis Fagniez