



**PREMIER
MINISTRE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

**Secrétariat général
pour l'investissement**



Communiqué de presse
Paris, le 16 juin 2021

INVESTISSEMENTS D'AVENIR : ANNONCE DES 6 LAUREATS DE L'APPEL A PROJETS « NOUVAUX SYSTEMES D'EXPRESSIONS » DU GRAND DEFI BIOMEDICAMENTS

Guillaume Boudy, secrétaire général pour l'investissement, Thomas Courbe, directeur général des entreprises, Jérôme Salomon, directeur général de la santé, Claire Giry, directrice générale de la recherche et de l'innovation et Emmanuel Dequier, directeur du Grand Défi « Biomédicaments : améliorer les rendements et maîtriser les coûts de production » présentent les six lauréats de l'appel à projets « Nouveaux systèmes d'expressions » doté de 6 900 000 € et mis en place dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir et du plan France Relance. Identifié comme enjeu stratégique pour le développement de notre système de santé par le Gouvernement, ce dispositif permet d'accompagner le développement de la production des biomédicaments.



L'appel à projet « Nouveaux Systèmes d'Expression », six consortia public-privé lauréats

Cet appel à projets vise à soutenir les projets de développement de nouveaux systèmes d'expression cellulaires ou a-cellulaires. La production des biomédicaments se fait aujourd'hui avec des systèmes cellulaires principalement issus d'organismes eucaryotes supérieurs (cellules d'insectes et cellules de mammifères). Les productions se font avec des lignées cellulaires et des milieux de cultures standards qui ont fait l'objet de procédures de caractérisations longues et coûteuses afin d'être qualifiées et autorisées en production pharmaceutique. Bien que les systèmes actuels fassent référence, la communauté scientifique s'accorde pour indiquer que les rendements de production de ces systèmes pourraient être améliorés afin de diminuer les coûts de production et de couvrir une demande plus large. À cette fin, plusieurs pistes sont explorées par les six porteurs de projets lauréats :

- le développement de nouvelles lignées cellulaires utilisées pour la production, quelle que soit l'espèce d'origine,
- le développement de nouveaux milieux de cultures, de nouvelles conditions de cultures afin d'entraîner une amélioration des rendements ou une diminution des coûts de ces milieux de cultures,
- pour des productions de petites quantités de principes actifs, le développement de systèmes de production a-cellulaires (cell free) permettraient d'éliminer à la source les impuretés dues à la complexité de composition cellulaire (ADN, protéines des cellules hôtes..) associé et donc de diminuer les coûts de purification.

EN BREF : Le Grand Défi « Biomédicaments : améliorer les rendements et maîtriser les coûts de production » mis en place en janvier 2020 a pour objet de soutenir et d'accélérer le développement des innovations qui permettront de produire les biomédicaments d'aujourd'hui et de demain. Ce Grand Défi participe à l'effort national qui permettra à la France de retrouver sa place de leader européen en production pharmaceutique d'ici 2030.

Biomédicaments, des principes thérapeutiques en pleine expansion

L'essor de ces biothérapies a permis le développement de la médecine dite personnalisée en apportant des solutions thérapeutiques qui ont fait leur preuve dans de multiples indications (oncologie, immunologie, virologie, maladies rares...). Ces biomédicaments qui représentent 50% des essais cliniques en cours constituent souvent une opportunité décisive pour les patients. Aujourd'hui, la France ne produit sur son territoire qu'un vingtième des biomédicaments dont elle a besoin et les capacités de production mondiales ne permettront pas de répondre à la future demande. **Le Grand Défi vient soutenir les innovations technologiques et biologiques qui permettront de produire plus, à un prix maîtrisé, tout en garantissant la sécurité des patients.** Ce programme de soutien à l'innovation s'articule autour de trois axes :

- le développement d'outils de pilotage des lignes de bioproduction,
- la création de dispositifs robotiques innovants pour offrir plus de flexibilité et de sécurité dans les usines du futur
- le développement des nouveaux systèmes biologiques qui permettront de produire les biomédicaments du futur.

PRESENTATION DES 6 LAUREATS DE L'APPEL A PROJETS

Projet iCFREE

Improved cell-free systems to accelerate therapeutic proteins production at minimal cost

Porteurs : Institut MICALIS (INRAe/U. Paris-Saclay),

Enveloppe budgétaire de l'aide : 1 100 000 €

L'objectif du projet iCFree est de développer des systèmes de synthèse de protéines sans micro-organismes ou cellules eucaryotes en culture (acellulaire), optimisés par des méthodes d'apprentissage machine (deep-learning) pour la production de produits thérapeutiques difficiles à synthétiser in vivo.

La majorité des protéines à potentiels thérapeutiques restent difficiles à produire en raison de leur toxicité induite en système cellulaire (in vivo) ou de l'inactivité des protéines recombinantes faute d'un environnement de synthèse optimal. Les systèmes acellulaires permettent de synthétiser des protéines difficiles à exprimer en systèmes cellulaires, et ceci en quelques heures, à des coûts maîtrisables et rendent ainsi possible la génération de bibliothèques de mutants ou encore l'incorporation d'acides aminés non canoniques afin de modifier les propriétés des protéines produites.

A partir d'une séquence génétique, la plateforme développée dans le cadre **d'iCFree** permettra, en moins de 10 jours, la synthèse à la volée par transcription-traduction de gènes d'intérêts, la quantification et la purification des protéines correspondantes en vue d'une production à plus grande échelle.

Trois systèmes acellulaires optimisés seront proposés utilisant des systèmes de traduction à base d'extraits cellulaires procaryotes, procaryotes-purifiés et mammifères. Au cours du projet, la plateforme sera utilisée pour produire des protéines antimicrobiennes (défensines, collicines, nisines).

Projet EVERETT

Engineered mesenchymal stromal cell Extracellular Vesicles for immunomodulatory biotherapy and Enzyme REplacement Therapy

Chef de fil : Laboratoire Matière et Systèmes Complexes - Université de Paris UP EPSCP

Enveloppe budgétaire de l'aide : 1 400 000 €

La barrière qui entoure le cerveau (barrière hémato-encéphalique) étant très sélective, la délivrance de protéines thérapeutiques dans cet organe reste problématique, limitant les traitements de nombreuses maladies neurodégénératives. Sont notamment concernées par cette impasse thérapeutique, les maladies de Fabry et de Batten, qui touchent de jeunes

enfants actuellement sans espoir de traitement. Les **vésicules extracellulaires** (petites particules) issues de cellules souches stromales mésenchymateuses (CSM-VE) ont la capacité d'atteindre le cerveau et diminuer l'inflammation cérébrale. Il est aussi possible de charger les CSM-VEs avec une protéine thérapeutique, lui permettant ainsi d'être protégée du système immunitaire jusqu'à ce qu'elle soit délivrée au niveau du cerveau.

L'objectif général du projet EVERETT est d'optimiser un processus de production à haut rendement de cellules souches stromales mésenchymateuses à la fois sûres et efficaces et de permettre l'industrialisation du procédé à un coût abordable. Pour cela le consortium a choisi d'utiliser des cellules mères immortalisées (durée de vie allongée) et de comparer plusieurs sources cellulaires. La technologie originale de vésiculation par turbulence, développée par le laboratoire Matière et Systèmes Complexes et la société EverZome, permet de gagner un facteur 10 sur le temps de production et sur le nombre de VEs produites par rapport à des méthodes de production standards. Les deux partenaires, avec la société EVORA Biosciences et l'intégrateur industriel du Grand Défi « Biomédicaments » MEARY ont ainsi l'ambition de rendre technologiquement et économiquement faisable le développement d'une biothérapie au bénéfice des enfants atteints des maladies de Fabry et de Batten et plus généralement des patients atteints de maladies neurodégénératives.

Projet PHAEOMAbs

Amélioration du rendement de production d'anticorps monoclonaux produits dans la microalgue *Phaeodactylum tricornutum*

Chef de fil : Laboratoire Glyco-MEV – Université de Rouen

Enveloppe budgétaire de l'aide : 1 013 315 €

Avec la prévalence croissante des maladies chroniques comme les cancers, les maladies autoimmunes et infectieuses telles que la COVID-19, le besoin en médicaments de type anticorps s'accroît considérablement. Ces médicaments sont actuellement produits en utilisant des cellules de mammifères comme usines cellulaires. Le coût de production de ces anticorps est très élevé. En conséquence, il devient indispensable de développer des systèmes alternatifs de production d'anticorps qui permettent de décroître leurs coûts de production et ainsi de les rendre plus accessibles. Récemment, les microalgues comme *Phaeodactylum tricornutum* ont été utilisées avec succès pour produire des anticorps fonctionnels dirigés contre des virus. Cependant, les taux de production obtenus sont faibles, retardant ainsi l'industrialisation de ce système de production éco-conçu. Dans ce contexte, l'ambition du projet PHAEOMAbs est de développer des approches innovantes permettant d'augmenter le rendement de production des anticorps. Pour atteindre cet objectif, un consortium français s'est constitué regroupant des scientifiques en biotechnologie, combinant les expertises de l'Université de Rouen Normandie, de l'intégrateur industriel du Grand Défi « Biomédicaments » TIBH (INRAE), de l'IFREMER et du CEA réparties sur l'ensemble du territoire national (Normandie, Occitanie, Pays de Loire et Région Sud Provence-Alpes-Côte d'Azur).

Projet ASCENDING

Scaling-up the production, quality and safety of Adipose-derived Mesenchymal Stromal Cells (ASCs) for therapeutic applications

Chef de fil : Institut RESTORE, Université de Toulouse, CNRS U-5070, EFS, ENVT, Inserm U1301

Enveloppe budgétaire de l'aide : 895 049 €

La thérapie cellulaire consiste à administrer comme traitement aux patients des cellules médicamenteuses appelées MTI (pour médicament de thérapies innovantes). Ces approches, en plein développement, semblent très prometteuses pour l'homme, ayant déjà démontré leur faisabilité, leur sécurité, et donné des premiers résultats d'efficacité pour certaines applications. Actuellement le développement de telles stratégies à une plus grande échelle (production, sécurité, efficacité et coût des MTI) pour traiter un plus grand nombre de patients nécessite d'améliorer significativement les systèmes de bioproduction par les établissements pharmaceutiques.

Le projet ASCending a pour ambition de développer un procédé de culture contrôlé pour la production de cellules médicament à partir de tissu adipeux adulte (cellules stromales mésenchymateuses) afin de garantir une production stable quantitativement et qualitativement (maintien des propriétés biologiques) des cellules tout en préservant la sécurité du produit et l'efficacité thérapeutique.

A partir d'un procédé de production développé par le partenaire Cell Easy, les équipes scientifiques (Restore, Toxalim) envisagent de l'améliorer par une meilleure compréhension des besoins nutritifs des cellules en culture, à l'aide d'approches de biotechnologie des systèmes et de modélisation pour optimiser les rendements. En parallèle le partenaire industriel Roquette permettra la substitution de tout composant animal ou humain du milieu par des produits d'origine végétale afin d'assurer une sécurité maximale. L'amélioration du procédé de bioproduction sera validée à chaque étape par des tests biologiques évaluant la fonctionnalité des cellules (partenaire Restore).

Le projet devrait permettre d'atteindre les niveaux de rendements requis avec un maximum de sécurité et d'assurer le maintien des propriétés thérapeutiques pour un procédé de production optimisé en accord avec les exigences sécuritaires et réglementaires pour les MTI.

Projet GREEN-AAV

Nouveau système de production de vecteurs viraux AAV en Microalgues

Chef de fil : Laboratoire de Thérapie Génique de Nantes, UMR1089, UNIVERSITE DE NANTES UN EPSCP

Enveloppe budgétaire de l'aide : 1 100 000 €

Parmi les médicaments de thérapie génique injectables, les vecteurs viraux adéno-associés (AAV) sont aujourd'hui les produits les plus prometteurs pour administrer un ADN in vivo. Aujourd'hui, le succès de nombreux essais cliniques a mené à la commercialisation de deux médicaments pour traiter deux maladies jusqu'alors incurables. De nombreuses applications

cliniques nécessitent l'injection intraveineuse de fortes doses d'AAV. Or, les technologies existantes pour la production de ces nouveaux médicaments restent à ce jour extrêmement coûteuses et difficiles à implémenter à l'échelle commerciale. Il est donc indispensable de développer des procédés innovants permettant de les produire en grande quantité et à coût réduit, tout en maintenant une qualité compatible avec un usage humain.

Le CPV du Laboratoire de Thérapie Génique de Nantes (UMR 1089, Inserm), labellisé « intégrateur industriel » et ses partenaires ont pour objectif de développer un nouveau système cellulaire de bioproduction des médicaments AAV basé sur l'utilisation des microalgues. Les microalgues sont des organismes eucaryotes permettant la production de bioproduits à partir de lumière et de milieux simples. Leur culture en bioréacteur est d'ores et déjà utilisée en santé à l'échelle industrielle pour la production de protéines recombinantes. Le projet GREEN-AAV vise à obtenir la preuve de concept de la production des vecteurs AAV en microalgues, de la transformation de ces cellules à leur culture en bioréacteurs, en passant par la purification des vecteurs viraux AAV ainsi produits et leur caractérisation. Le projet vise également à proposer une modélisation économique du procédé de bioproduction ainsi développé afin de le comparer aux procédés existants et d'en projeter l'industrialisation.

GREEN-AAV est un projet innovant de rupture dont l'originalité réside dans une approche intégrative, à l'interface de la recherche académique et de l'industrie. Il rassemble des experts dans les domaines de la virologie, la vectorologie, la biologie des algues et les technologies de bioproduction. Si la preuve de concept est obtenue, le projet GREEN-AAV devrait offrir à terme à la filière Française de bioproduction une technologie de rupture qui rendra les traitements de thérapie génique abordables pour un plus grand nombre de patients.

Projet BiopRNA

Bioproduction d'ARN messagers à usage thérapeutique et vaccinal (BiopRNA)

Chef de fil : Centre de Biophysique Moléculaire, Centre National de la Recherche Scientifique - Orléans

Enveloppe budgétaire de l'aide : 1 400 000 €

L'efficacité remarquable des vaccins ARN messagers (ARNm) contre la COVID-19 a permis de démontrer la potentialité thérapeutique des ARNm. Outre son utilisation pour les vaccins, l'ARNm est un biomédicament prometteur offrant un large éventail d'applications thérapeutiques. Actuellement, ces ARNm sont produits de façon synthétique en utilisant de nombreux réactifs chimiques et enzymatiques et matériels sous licence, disponibles en quantité limitées et en provenance de l'étranger, associé à un processus de purification complexe.

Le projet BiopRNA est issu d'une technologie innovante brevetée de bioproduction d'ARNm dans une usine cellulaire. Celle-ci sera optimisée pour constituer une plateforme robuste pour produire des ARNm stables et de qualité à grande échelle. L'ambition est de porter cette technologie au niveau industriel pour créer une filière nationale de bioproduction d'ARNm indépendante des approvisionnements étrangers et à un coût maîtrisé afin de répondre à de nouvelles infections (vaccins) et développer de nouveaux traitements. Le projet sera mené par un consortium interdisciplinaire composé de trois laboratoires académiques dont un

intégrateur industriel du Grand Défi « Biomédicaments », d'une PME et d'un grand laboratoire pharmaceutique réunissant des compétences en biologie moléculaire, biotechnologie et ingénierie biochimique.

Contacts presse :

Secrétariat général pour l'investissement : presse.sgpi@pm.gouv.fr – 01 42 75 64 58

À propos du Programme d'investissements d'avenir

Engagé depuis 10 ans et piloté par le Secrétariat général pour l'investissement auprès du Premier ministre, le PIA finance des projets innovants, contribuant à la transformation du pays, à une croissance durable et à la création des emplois de demain. De l'émergence d'une idée jusqu'à la diffusion d'un produit ou service nouveau, le PIA soutient tout le cycle de vie de l'innovation, entre secteurs publics et privés, aux côtés de partenaires économiques, académiques, territoriaux et européens. Ces investissements reposent sur une doctrine exigeante, des procédures sélectives ouvertes, et des principes de cofinancement ou de retours sur investissement pour l'Etat. Le quatrième PIA (PIA4) est doté de 20 Md€ d'engagements sur la période 2021-2025, dont 11 Md€ contribueront à soutenir des projets innovants dans le cadre du plan France Relance. Le PIA continuera d'accompagner dans la durée l'innovation, sous toutes ses formes, pour que notre pays renforce ses positions dans des secteurs d'avenir, au service de la compétitivité, de la transition écologique, et de l'indépendance de notre économie et de nos organisations. »

Plus d'informations sur : <https://www.gouvernement.fr/secretariat-general-pour-l-investissement-sgpi> Nous suivre sur [@SGPI_avenir](#)