



COFINANCÉ
PAR L'UNION
EUROPÉENNE

RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTÉ

Dossier de presse

BioIMP

Bioprocesses improvement

Amélioration des

procédés de fabrication de

biomédicaments innovants

Lancement du projet lundi 14 octobre 2024
à BioInnovation



SOMMAIRE

1. Le projet BioIMP en bref	p. 3
2. Les membres du Consortium BioIMP	p. 5
3. Les objectifs du projet	p. 8
4. Les résultats attendus	p. 11
5. Financement	p. 13
6. Chiffres et informations clés	p. 14
7. Contacts presse	p. 15

1. Le projet BioIMP en bref

Le développement de biomédicaments, médicaments dont le principe actif est d'origine biologique, est en plein essor. Un enjeu de santé publique a émergé ces dernières années face au coût de production de ces médicaments innovants, limitant leur déploiement malgré des premiers résultats scientifiques probants. La souveraineté de la France pour produire ses propres biomédicaments est également un enjeu majeur : le chef de l'état a fixé fin 2021 comme objectif la réalisation de 20 biomédicaments en France d'ici à 2030, et présenté la stratégie d'accélération « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes » pour replacer la France en tête du développement et de la production de biomédicaments.

C'est dans ce contexte que se présente le projet « BioIMP » (bioprocesses improvement – Amélioration de la Bioproduction).

Porté par un consortium d'acteurs académiques et industriels spécialisés en bioproduction, biotechnologies et microtechnologies, BioIMP est un projet d'envergure visant à développer et déployer des solutions technologiques et biotechnologiques innovantes, afin d'optimiser les procédés de fabrication des biomédicaments.



Plusieurs acteurs de ce projet ont collaboré lors d'un précédent projet collaboratif financé par les fonds FEDER, le projet MiMédI : Microtechniques pour les Médicaments Innovants. En plus de fédérer d'importants acteurs locaux autour d'objectifs communs, MiMédI a permis d'évaluer plusieurs innovations technologiques à même d'optimiser les procédés de production. Ces travaux ont également fait émerger de nouveaux verrous ou besoins, ainsi que la nécessité de déployer ces solutions innovantes pour en démontrer l'efficacité en conditions réelles.

Suite à ces réussites et à la nécessité de poursuivre les travaux d'optimisation de la bioproduction, une grande majorité des acteurs de ce consortium ont témoigné de leur intérêt pour poursuivre la mise en commun de leurs compétences. C'est ainsi que CellQuest, RD-Biotech, Diaclone, Med'Inn'Pharma et Lymphobank, en collaboration avec l'EFS, les laboratoires RIGHT et FEMTO-ST de l'Université de Franche-Comté et FC'innov souhaitent s'allier autour de ce nouveau projet d'envergure visant à poursuivre l'implémentation de technologies de rupture dans les procédés de bioproduction, mais également à explorer et développer de nouvelles solutions dans le but d'optimiser les procédés de fabrication des biomédicaments.



2. Les membres du Consortium BioIMP

Le consortium est composé à la fois d'industriels et de laboratoires académiques dans le domaine de la biologie/bioproduction et des technologies/microtechnologies. Le chef de file est l'EFS Bourgogne-Franche-Comté.



Autour de son cœur de métier, la transfusion sanguine, l'EFS développe des activités importantes dans le domaine de la biologie médicale, des soins de proximité, de la thérapie cellulaire et tissulaire, du développement de médicaments de thérapie innovante, de la production de réactifs sanguins et de la recherche.

Les laboratoires académiques



L'université de Franche Comté intervient dans le projet à travers deux de ses laboratoires de recherche : l'UMR RIGHT et l'Institut FEMTO-ST.



L'UMR RIGHT 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 dans la lutte contre des cancers et des maladies inflammatoires. Sa longue expérience d'étude sur les biomédicaments fait de l'UMR RIGHT un atout majeur dans le projet, car elle maîtrise tout le processus de l'étude des phases précliniques jusqu'aux phases cliniques précoces.



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 pluri disciplinaires sont simultanément 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. FEMTO-ST possède des savoir-faire en micro et nanotechnologie, robotique, informatique, automatique, optique, biomécanique et biophysique qui permettront de casser de nombreux verrous technologiques dans le projet. Son expertise technologique permettra d'apporter des solutions innovantes aux outils de bioproduction.



Les partenaires industriels



CellQuest est une société de développement de systèmes de production de biothérapies personnalisées (médicaments biologiques composés des cellules du patient). Elle développe des machines permettant d'automatiser des procédés de cultures cellulaires complexes à destination des biotechs ou des CDMO. Contract Development and Manufacturing Organization



L'**entreprise Diaclone** (partie de la société Medix Biochemica depuis 2021), développe, produit et distribue des réactifs immunologiques (Anticorps monoclonaux, kits immuno-essais et protéines recombinantes) destinés à la recherche.



FC'INNOV est une fondation partenariale créée en 2013 par l'Université de Franche-Comté pour assurer l'interface entre la recherche académique et le monde socio-économique. La fondation a pour objet de contribuer au développement et à la promotion de toutes activités de recherche développées par ses membres fondateurs (Université de Franche-Comté, EFS Bourgogne Franche-Comté et SupMicroTech ENSMM) et notamment au sein de deux Unités Mixtes de Recherche, l'Institut FEMTO-ST et le Laboratoire RIGHT.

La Fondation assure également la coopération scientifique et pédagogique entre différents acteurs de tous milieux socio-économiques, afin d'améliorer la qualité des formations de la science et de la technologie et de valoriser ses activités à tous niveaux.





Lymphobank est une biotech spécialisée dans le biosourcing de produits dérivés du sang de donneurs adultes sains ou provenant du sang de cordon ombilical, à des fins de recherches.



Med'Inn'Pharma est une Biotech développant une nouvelle génération de médicaments biologiques dérivées de cellules humaines dans le traitement des maladies dégénératives.



RD-Biotech est une CDMO proposant des services de production d'ADN, en particulier l'ADN plasmidique. Cet ADN constitue une matière biologique indispensable à la fabrication de nombreuses thérapies innovantes (thérapies à virus, thérapies cellulaires, thérapies à ARN messenger...). La société est en mesure de concevoir les vecteurs à ADN plasmidiques, pour ensuite les produire à différents grades selon l'avancement des projets de la préclinique à la clinique. RD-Biotech a emménagé dans de nouveaux laboratoires en 2021 lui permettant d'accroître ses capacités de production. En 2021 RD-Biotech a démarré la construction d'une unité de production d'ADN plasmidique en grade GMP afin de répondre aux besoins croissants du marché des thérapies innovantes et ce pour les phases cliniques et commerciales.



3. Les objectifs du projet

Les acteurs de ce consortium collaboratif public/privé visent à développer et déployer des solutions technologiques et biotechnologiques innovantes afin d'optimiser les procédés de fabrication des biomédicaments.

Le projet est composé de deux axes, aux objectifs distincts mais complémentaires.

Un premier axe visera à mieux exploiter les produits sanguins, matière biologique de départ à la production des bio-médicaments conçus et fabriqués par l'EFS et MIP. Ces produits, qui peuvent être des prélèvements sanguins, des sangs placentaires, de la moelle osseuse, des composés sanguins tels que du plasma, des concentrés plaquettaires entre autres exemples, sont des composés complexes. Des technologies de micro et nano manipulation telles que la diélectrophorèse et l'acoustophorèse, couplés à la fluidique et la robotique, permettront d'optimiser la sélection et la purification de composés choisis (avec FEMTO-ST et FC'Innov). Cette meilleure exploitation de la matière première permettra à l'EFS de mieux exploiter ces produits, à MIP d'améliorer ses rendement et coûts de production ou encore à CellQuest d'élargir sa gamme de production.

Un second axe permettra de tester en condition réelle des briques technologiques destinées à améliorer les procédés de production et de conservation. L'un des objectifs visés est celui de pouvoir utiliser de nouvelles technologies de modification génétiques, tels que les ciseaux génétiques et la sonoporation (couplant modification génétique et ondes acoustiques). De nouvelles technologies de synthèse d'ADN seront également développées notamment par et pour la société RD-Biotech, acteur majeur de la production de matériel pour la fabrication de vaccins, lui permettant de diversifier son offre de service et de l'adapter à la production de matériel génétique pour le développement de vaccins.

4 objectifs :

- **Mieux exploiter les produits biologiques**
- **Tester en conditions réelles l'amélioration des procédés**
- **Contrôler la qualité des procédés au moyen de microsystemes intelligents**
- **Concevoir des biomédicaments novateurs**

Objectif n°1 : mieux exploiter les produits biologiques, matière première pour la production de biomédicaments

Les produits sanguins, matière biologique de départ à la production de biomédicaments, sont complexes. Ils peuvent être des prélèvements sanguins, des sangs placentaires, de la moelle osseuse, des composés sanguins tels que du plasma, ou encore des concentrés plaquettaires.

Des technologies de pointe comme la di-électrophorèse et l'acoustophorèse, couplées à la fluidique et la robotique, permettront d'optimiser leur sélection et leur purification.

Cette meilleure exploitation de la matière première permettra d'améliorer les coûts de production des biomédicaments, mais aussi d'ouvrir la voie à de nouveaux biomédicaments, cellulaires ou non.

Objectif n°2 : tester en condition réelle l'amélioration des procédés de production et de conservation

Ce second axe vise à tester, en condition réelle, des briques technologiques destinées à améliorer les procédés de production et de conservation. L'un des objectifs est l'utilisation de nouvelles technologies de modification génétiques, comme les ciseaux génétiques et la sonoporation (couplant modification génétique et ondes acoustiques).

De nouvelles technologies de synthèse d'ADN seront également développées, notamment pour adapter la production de matériel génétique au développement de vaccins.

Objectif n°3 : contrôler la qualité des procédés au moyen de microsystemes intelligents

Un aspect incontournable lors de la conception de biomédicaments est le contrôle qualité : le consortium BioIMP souhaite identifier des techniques pour contrôler la fabrication du biomédicament en direct, pendant son processus de fabrication. Les avantages seraient multiples : obtenir en temps réel des informations sur le contenu des produits, sans manipulation, ni perte de matière première ou dégradation, et déceler une éventuelle anomalie au plus tôt.

Les compétences en microsystemes du consortium seront utilisées pour développer un « laboratoire sur puce » permettant par exemple de vérifier l'éligibilité des patients aux thérapies, en reproduisant les conditions les plus proches possibles du corps humain. Cette approche permettrait de proposer un traitement ultra-personnalisé, qui soit le plus efficace et le plus adapté au patient.

Avec l'émergence de biomédicaments toujours plus innovants, les outils de caractérisation doivent eux aussi évoluer : les biomédicaments acellulaires (qui ne s'appuient pas sur l'utilisation de cellules mais sur ce qu'elles sécrètent) sont particulièrement complexes à identifier et contrôler. Là aussi, l'apport de capteurs innovants couplés à des outils biotechnologiques tels que des anticorps ou autres protéines permettront d'accroître la performance de ces caractérisations, et donc la sécurité des patients traités par la suite.

Objectif n°4 : concevoir des biomédicaments novateurs, au bénéfice des patients

Enfin, la dernière composante de ce projet sera la conception de biomédicaments novateurs, afin de poursuivre les travaux en lien avec les cliniciens et de développer des biomédicaments répondant aux besoins identifiés pour leurs patients.

En effet, si les médicaments à base de lymphocytes T (CAR-T) sont de mieux en mieux connus et maîtrisés, un important travail reste à mener pour maîtriser les procédés de production d'autres cellules telles que les NK ou les monocytes génétiquement modifiés.

Le développement de ces biomédicaments permettra d'accroître la gamme de biomédicaments pouvant être produits par l'EFS et proposés aux cliniciens, mais également d'implémenter au plus tôt de nouvelles technologies : par exemple, la sonoporation, qui pourrait lever certains verrous technologiques limitant la modification génétique de cellules.

4. Les résultats attendus

Ce projet permettra aux entreprises développant, fabriquant ou exploitant des biomédicaments (EFS, MIP) ou des matières premières nécessaires à cette fabrication (RD-Biotech, Diaclone, CellQuest, Lymphobank) de bénéficier de l'expertise de chercheurs experts en microtechniques (FEMTO-ST, FC'innov-Femto Engineering) et en immunologie (RIGHT, FC'innov-Bionoveo) afin de conjointement développer les solutions de demain nécessaires à la production de biomédicaments sur le territoire de la Bourgogne-Franche-Comté.

À l'issue de ce projet, le consortium vise à valider en conditions réelles de production de biomédicaments les technologies développées dans le but à la fois de réduire les coûts et d'améliorer les rendements de production.

L'ensemble des tâches et actions menées durant ce projet doivent mener à :

- ✓ La fabrication de biomédicaments de type « CAR » à partir de matériel biologique isolé grâce aux technologies d'acoustophorèse et de tri automatisé par densité.
Ces biomédicaments pourront être dérivés de cellules lymphocytes T (CAR-T), cellules Natural Killer (CAR-NK) ou monocytes (CAR-monocytes). Ils seront ensuite caractérisés par les développements réalisés dans le cadre du contrôle qualité : preuve d'efficacité, composition du produit, absence d'impuretés de production.
- ✓ La fabrication de CAR-T cells à l'aide du prototype développé par CellQuest ainsi que l'évaluation financière de cette production. Ces « CAR-T » pourront être mono ou multivalent (dirigés contre une ou plusieurs cibles).
- ✓ La mise en place de modèles expérimentaux pertinents permettant d'évaluer l'efficacité et la non-toxicité des divers biomédicaments conçus au cours du projet. Ces modèles pourront être mis en place à l'aide de cellules directement sélectionnées à partir de produits sanguins, ou sélectionnées à l'aide d'outils développés lors d'autres tâches du projet.
- ✓ La définition de procédés de production de médicaments de thérapie cellulaire avec modifications génétiques réalisées à l'aide de ciseaux génétiques et de sonoporation.

- ✓ La fabrication de biomédicaments non cellulaires produits à partir de produits sanguins fragmentés et dont les composés d'intérêt ont été finement identifiés et sélectionnés.
La caractérisation de plusieurs biomédicaments cellulaires à l'aide de microsystèmes, démontrant la reconnaissance de cibles par les cellules médicaments à l'aide de la diélectrophorèse.
- ✓ La définition des modalités de cryopréservation optimisées des médicaments cellulaires, et la description des résultats obtenus avec des modes de conservation innovants pour les médicaments non-cellulaires.
- ✓ La faisabilité d'exploitation d'une technologie de synthèse d'ADN par voie enzymatique en flux continu, et si possible l'exploitation de cet ADN à des fins de thérapie cellulaire.
- ✓ La caractérisation des biomédicaments cellulaires et non cellulaires en cours de production à l'aide de biocapteurs intégrés aux systèmes de production.
- ✓ Des prévisions de coûts de revient des procédés intégrant de nouvelles technologies seront également calculés, de manière à évaluer les impacts financiers de ces technologies et de contrôler l'atteinte des objectifs de réduction des coûts de production.
Les résultats attendus sont principalement liés à la maturation de dispositifs issus des laboratoires de recherche, à l'intégration de ces procédés dans les industries locales et aux développements technologiques nécessaires à l'amélioration de la bioproduction de médicaments.
En complément, des travaux de recherche seront menés de manière à préparer les futures innovations et à permettre à la région Bourgogne Franche-Comté d'affirmer un savoir-faire de pointe dans ce secteur de développement de biomédicaments.

5. Financement



COFINANCÉ
PAR L'UNION
EUROPÉENNE

RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTÉ

Le projet BioIMP est soutenu par la Région Bourgogne-Franche-Comté et financé par le fonds européen de développement régional (FEDER) à hauteur de 17 884 924,02 €, soit 89,19% du cout total éligible.

Budget total : 20 051 613,10 €
Financement FEDER : 17 884 924,02 €
Autofinancement : 2 166 689,08 €



6. Chiffres et informations clés

Budget total : 20 051 613,10 €



Un consortium de 10 entités réparties en 8 partenaires et plus de 100 personnes impliquées

Un projet sur 4 ans



4 grands objectifs

5 prototypes attendus



2 à 3 biomédicaments attendus

Plus de 10 publications et brevets



7. Contacts presse

Marion LE BLOND - EFS Bourgogne Franche-Comté

Directrice Communication Marketing

marion.leblond@efs.sante.fr

06 70 74 53 26

Florence DEMOUGEOT - EFS Bourgogne Franche-Comté

Responsable Communication

florence.demougeot@efs.sante.fr

07 62 68 54 64 - 03 80 70 60 38

Clémentine GAMONET - EFS Bourgogne Franche-Comté

Ingénieur de Recherche

Responsable Cellule Interface et Maturation en Bioproduction (CIM-BP)

Responsable intégrateur industriel Pôle Innovation en Bio-Thérapies (PIBT)

clementine.gamonet@efs.sante.fr

03 81 615 615 - 06 58 55 87 17