



Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ La Cité - Toulouse

**#biotherapie
#bioproduction
#ADOCC**



**BIOTHÉRAPIE
INNOVATION
OCCITANIE**



CeBBOc
Centre de Biothérapie et de Biochimie



La Cité



Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

23.11 / Biothérapie Innovation Occitanie



Photo Inserm

Introduction de la journée

Région Occitanie	Vincent BOUNES, Vice-Président Santé
AD'OCC	Catherine POMMIER
Eurobiomed	Elina RAMUS



PÔLE DE COMPETITIVITE HEALTHTECH
DU SUD DE LA FRANCE

QUI SOMMES-NOUS ?

Une équipe qui se concentre sur la réussite de nos membres de la filière santé



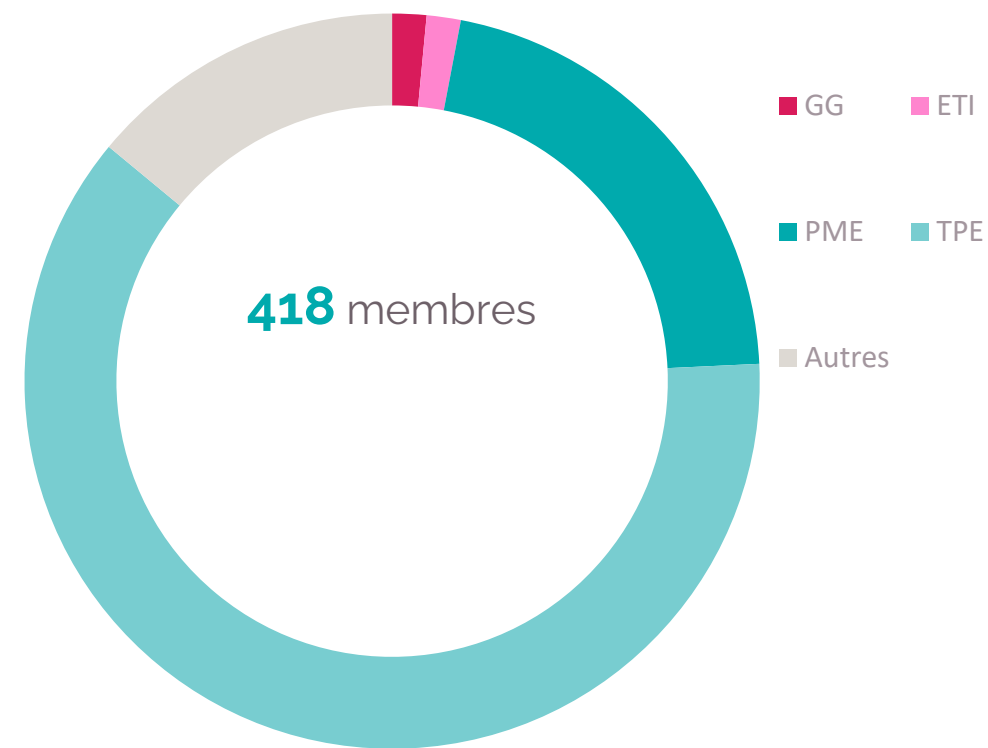
Nos missions

- Soutenir la transformation des innovations en produits et services
- Accélérer le développement des entreprises de la filière santé dans nos régions

Nos principaux objectifs

- Développer un écosystème dynamique
- Encourager et faciliter l'émergence de leaders du secteur
- Fournir aux membres un accompagnement pour tirer profit de France 2030

CHIFFRES CLÉS DE 2023



15 entreprises soutenues par nos programmes premium pour accélérer leur développement

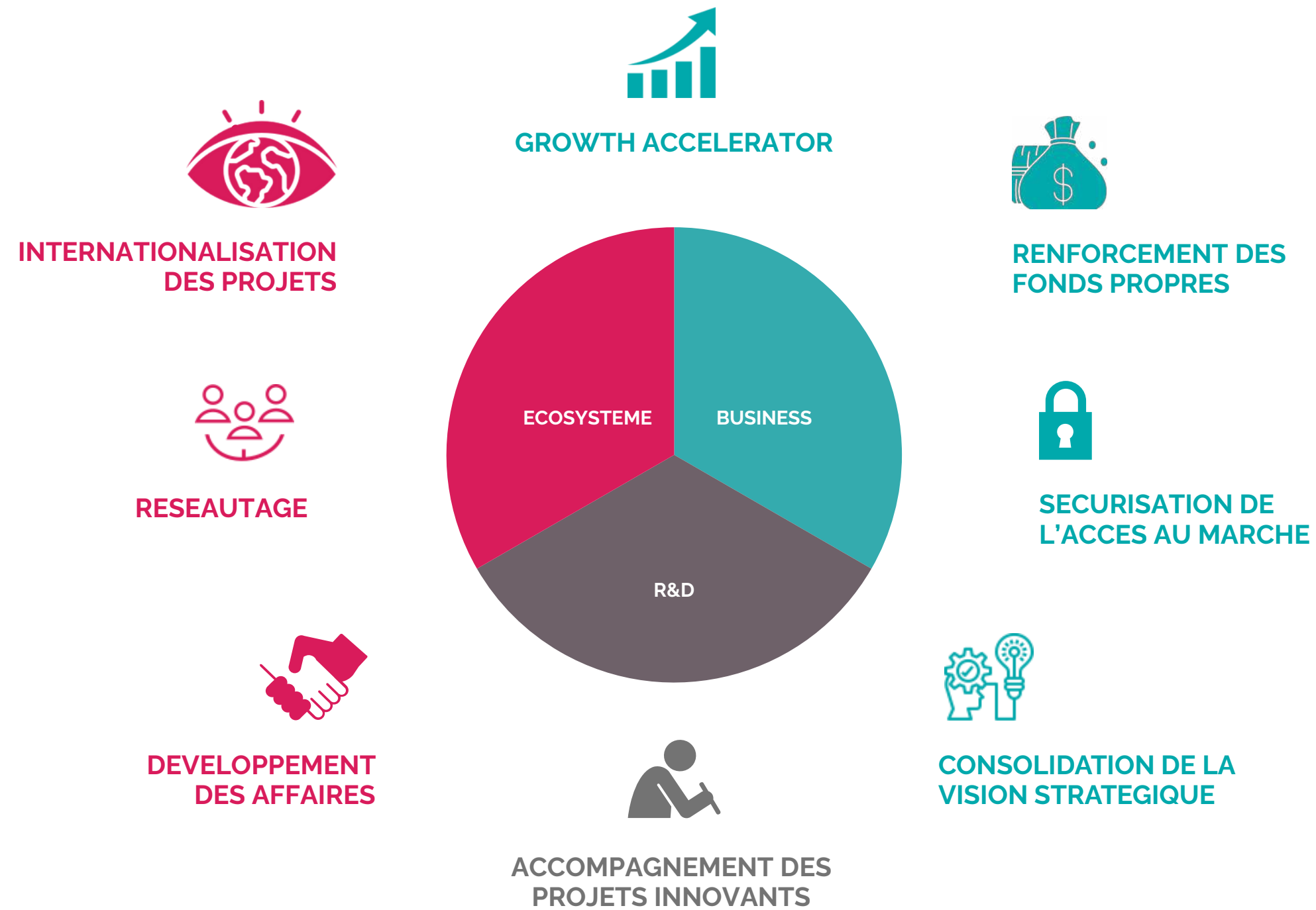


> 60 accompagnements business
102M€ levés par 23 entreprises via "Invest In Biomed"

73 projets innovants évalués
+160M€ de subventions obtenues pour accélérer l'innovation

> 40 évènements

UNE OFFRE 360°



LES FORCES DU RÉSEAU EUROBIOMED

93 acteurs industriels et **43** projets labellisés/financés (hors ANR).

De nombreux projets d'envergures, plateformes et outils pour accélérer les biothérapies, de la formation au développement industriel :

- 2 intégrateurs : TIBH et OBBI
- 2 IHU : HealthAge et Immun4Cure
- Projet Bio'Occ
- Plateformes : MI-mAbs - CIPHE - TWB - MabImprove - ECellFrance (Mpt - Tls) - CARTIGEN
- Instituts : IRCAN, CIML, CRCM, C2VN, AFMB, IGH, IGF, IRMB, IRCM, CRCT, Stromalab, IPBS, LAAS, CEA

Des CHU et CLCC pionniers et 2 EFS (PACA-Corse & Occitanie)



Un environnement favorable au niveau national :

- Stratégie d'accélération France 2030
- Association France Biolead
- Alliance France Bioproduction
- [Grand Défi] Bioproduction – Biomédicaments

MERCI



[eurobiomed.org](https://www.eurobiomed.org)



[Eurobiomed](#)



[Newsletters](#)



[@PoleEurobiomed](#)



contact@eurobiomed.org



AVEC LE SOUTIEN DE NOS FINANCEURS



11:00 Introduction de la journée : Région, AD'OCC et Eurobiomed

Keynote d'ouverture - MSC Therapy: Present Challenges and Future Opportunities

Franck BARRY, Professor of Cellular Therapy at National University of Ireland Galway

Feuille de route France Biolead

Laurent LAFFERRERE, Directeur général

Déploiement Bio'Occ

Valérie PLANAT, UT3 et **Hervé GALTAUD**, IMT

12:45 Pause déjeunatoire

Pitches de projets lauréats

Intégrateur OBBI / Stem Genomics / Genoskin / Evotec / IHU Immun4cure

16:00 Pause café

16:30 Ingénierie pour la bioproduction

Fabrication et contrôle

Sandrine ASPA, Sartorius - Platform Development Specialist Applications Services

Stratégie et défis réglementaires en matière de production en Biothérapies

Luc DUBOIS - Validapro

Evolution de la réglementation

Jonathan ROBERT - D&Consultants

17:15 Keynote de clôture

Développer les thérapies innovantes au bénéfice des patients et de la société

Emmanuelle RIAL-SEBBAG, CERPOP Inserm-Université de Toulouse, Plateforme Ethique et Biosciences, Genotoul Societal

17:45 Actions de Biothérapie Innovation Occitanie

Marjorie MONLEAU, **Bérénice CHAILLOU**, **Louis CASTEILLA**, **John DE VOS**



Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse



Photo Inserm

23.11 18h30 - Soirée de Gala Networking

au restaurant Sapiens

24.11 de 8h30 à 16h30 - Cell Based Biotherapies Day



Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

23.11 / Biothérapie Innovation Occitanie



Photo Inserm

Keynote d'ouverture MSC Therapy: Present Challenges and Future Opportunities

Franck BARRY

**Professor of Cellular Therapy at National University
of Ireland Galway**

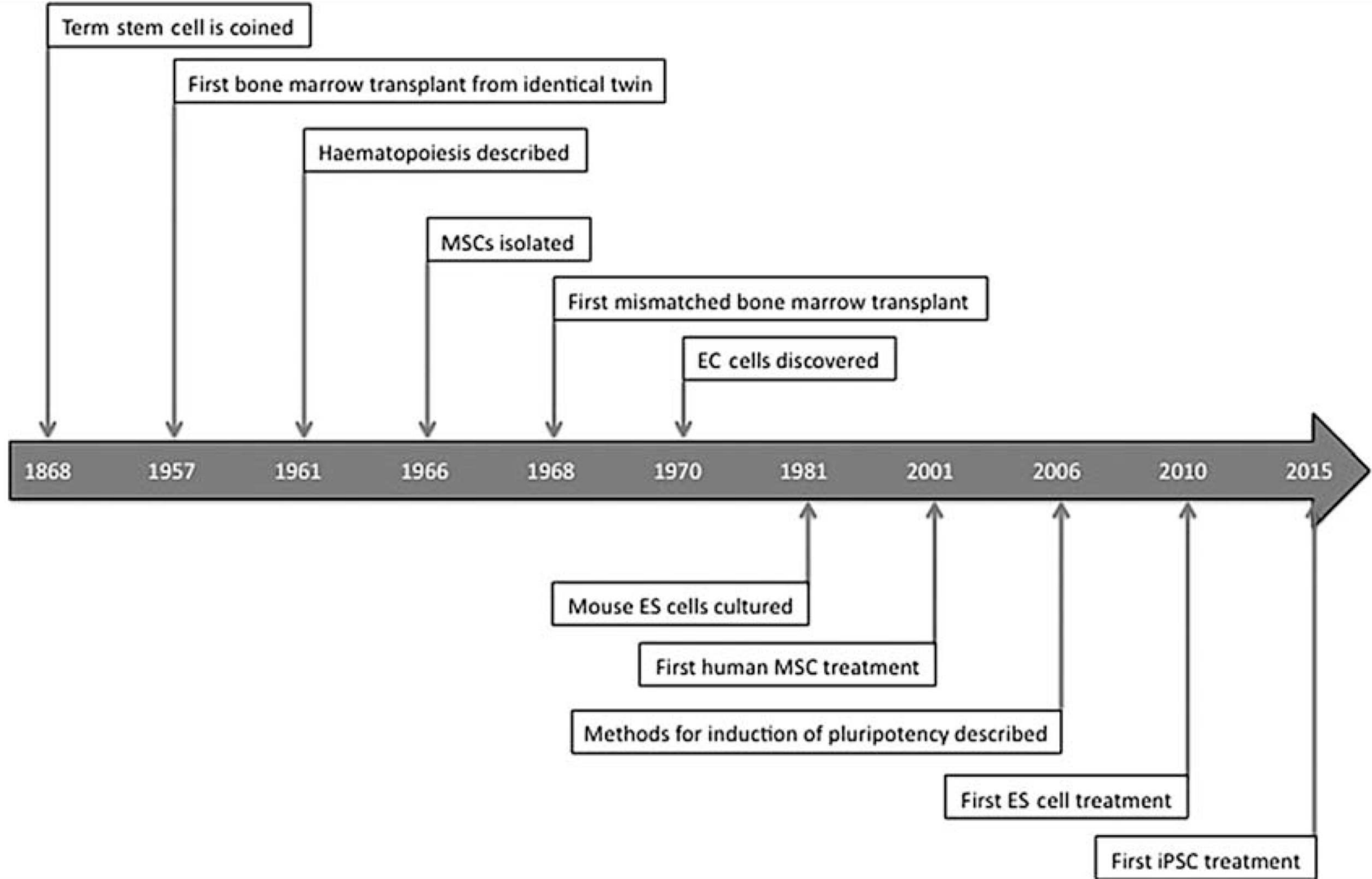


MSC Therapy: Present Challenges and Future Opportunities

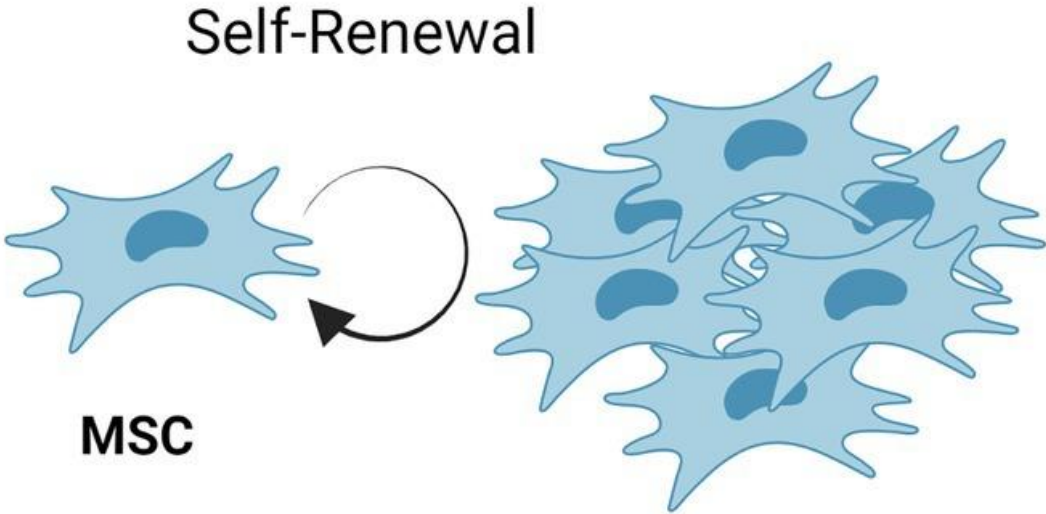
Frank Barry PhD
University of Galway Ireland

Biotherapies Days
Toulouse
23 November 2023





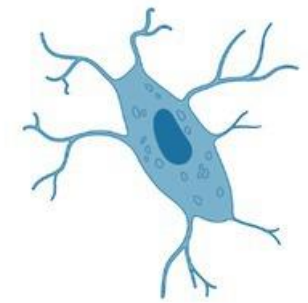
Mesenchymal Stem Cell (MSC) Properties



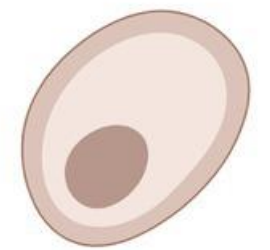
Multilineage Differentiation



Adipocyte

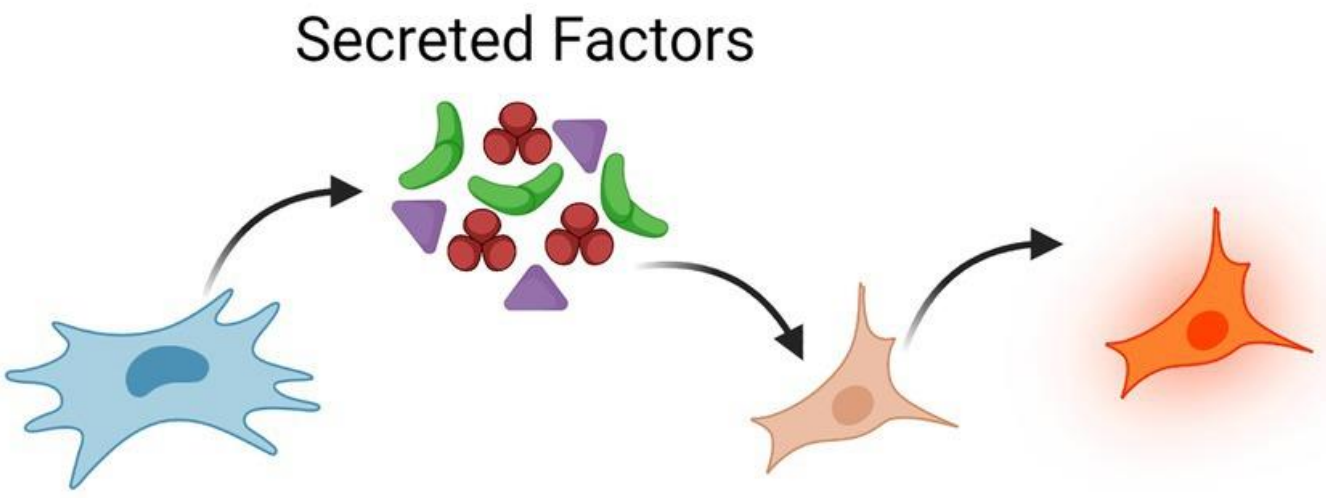


Osteocyte



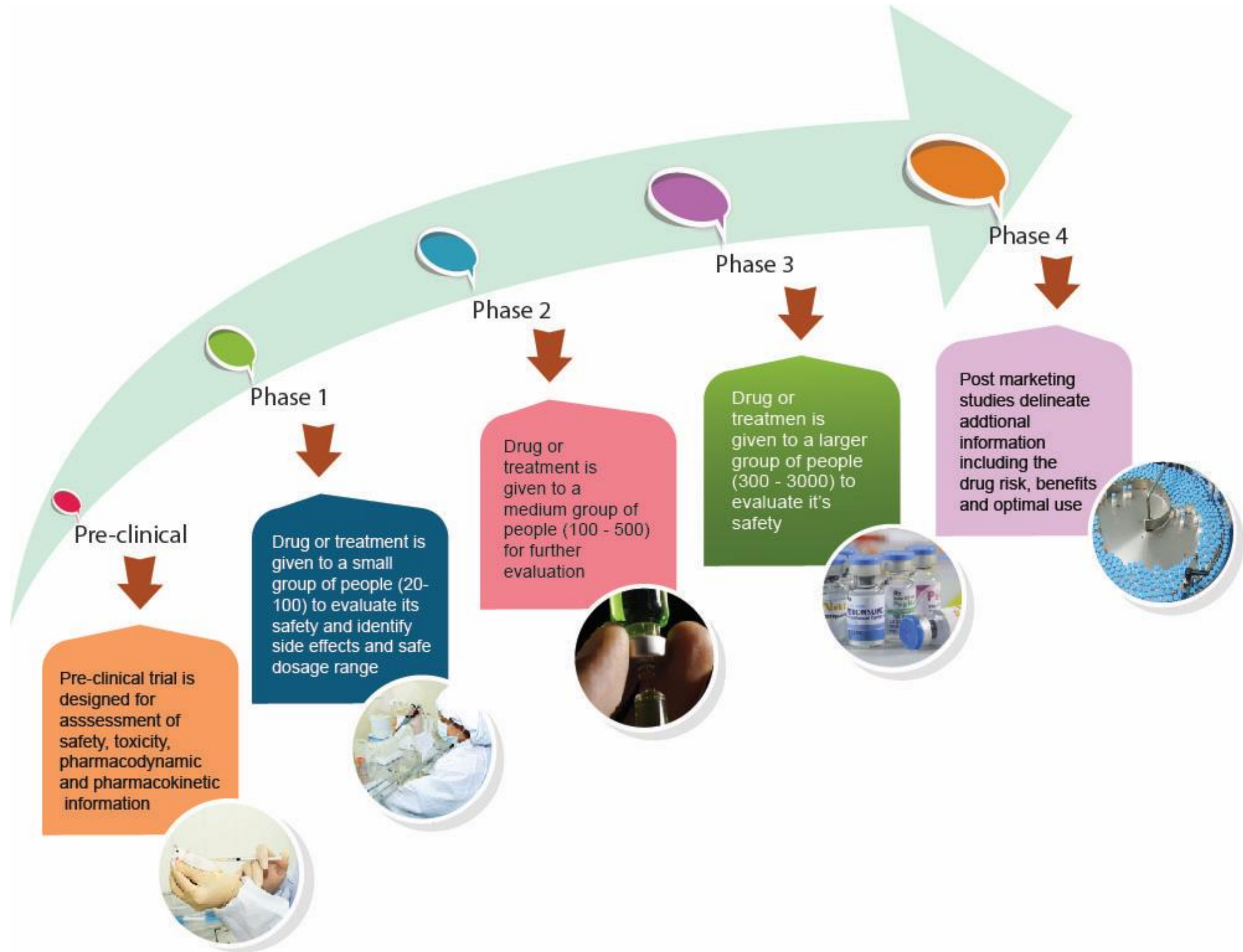
Chondrocyte

Paracrine Signaling Effects

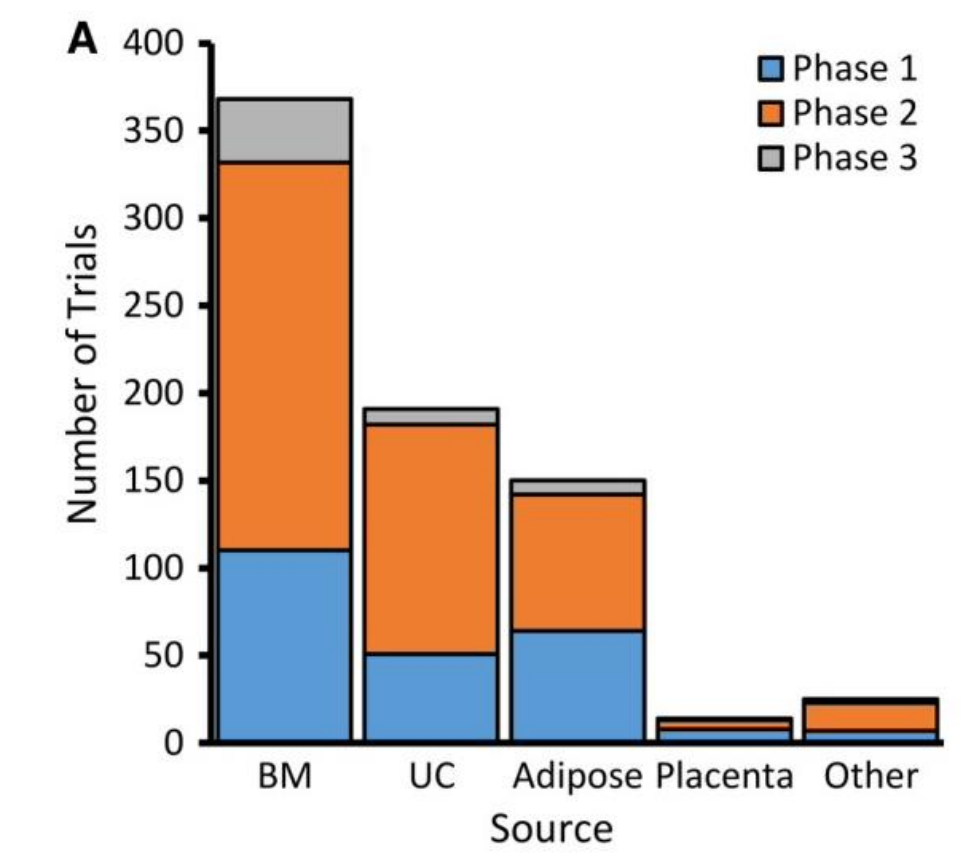
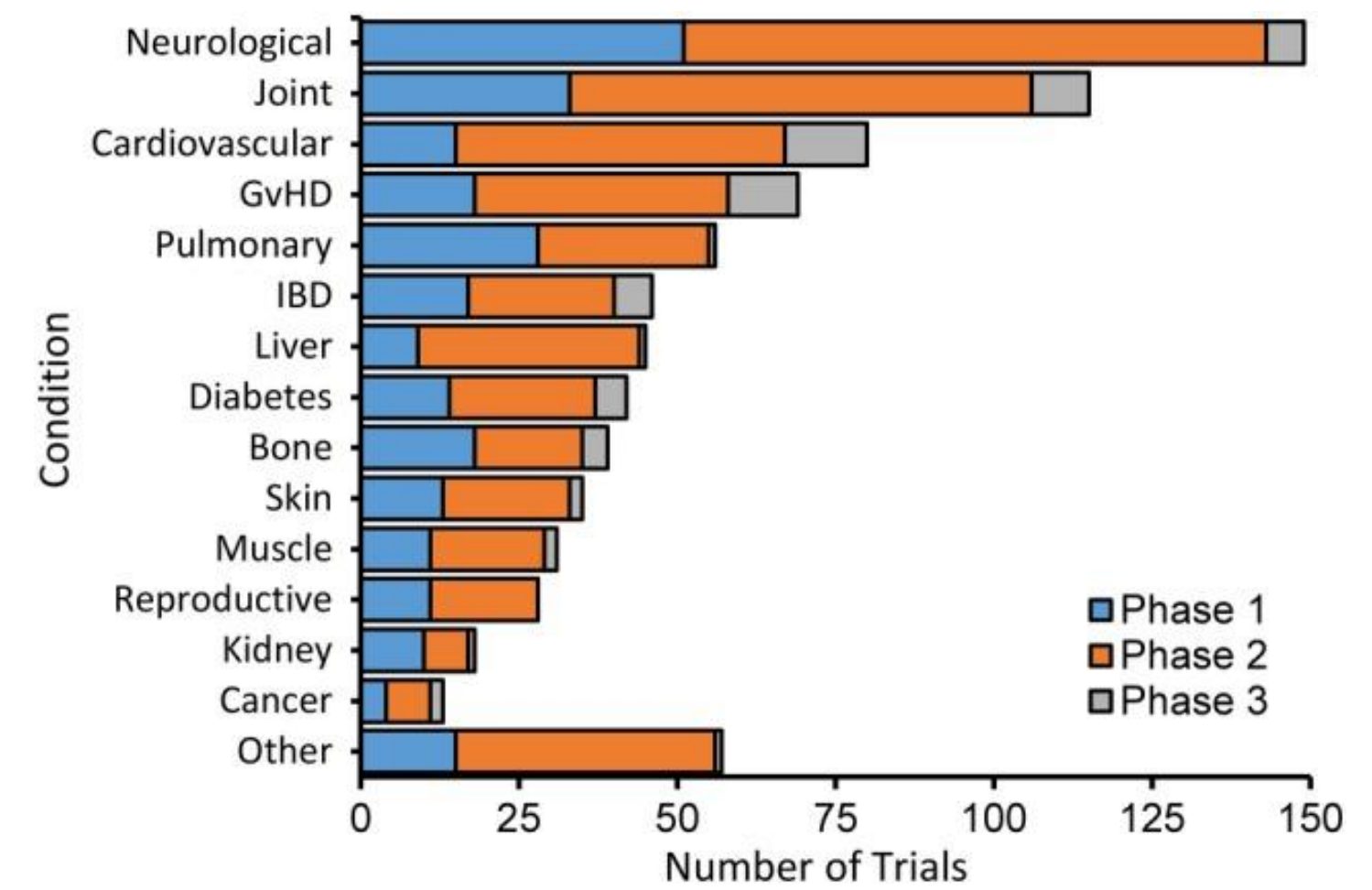
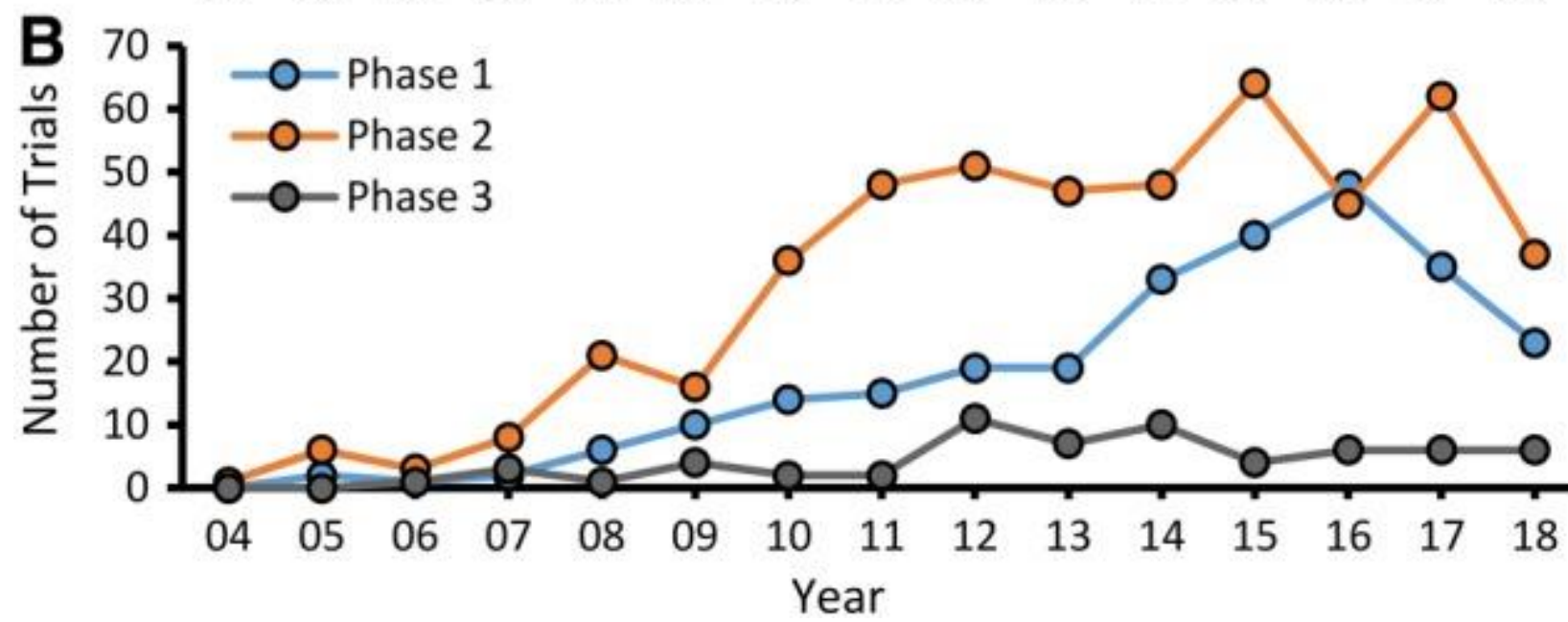
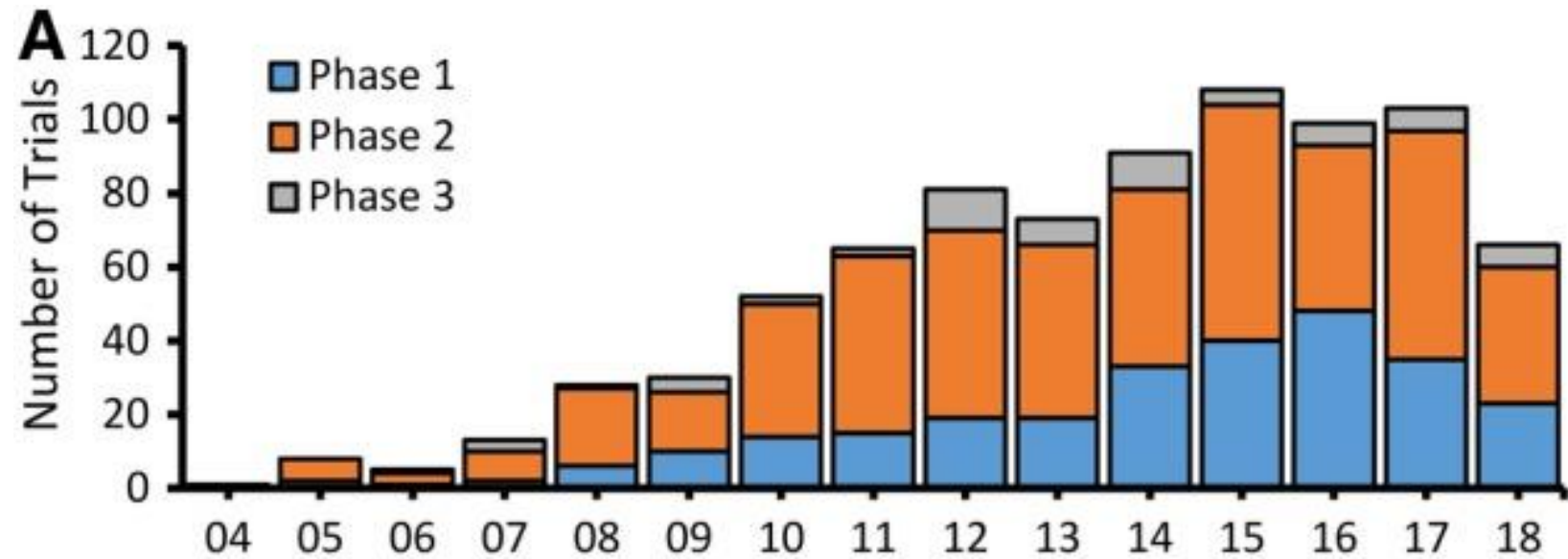


Immunomodulation





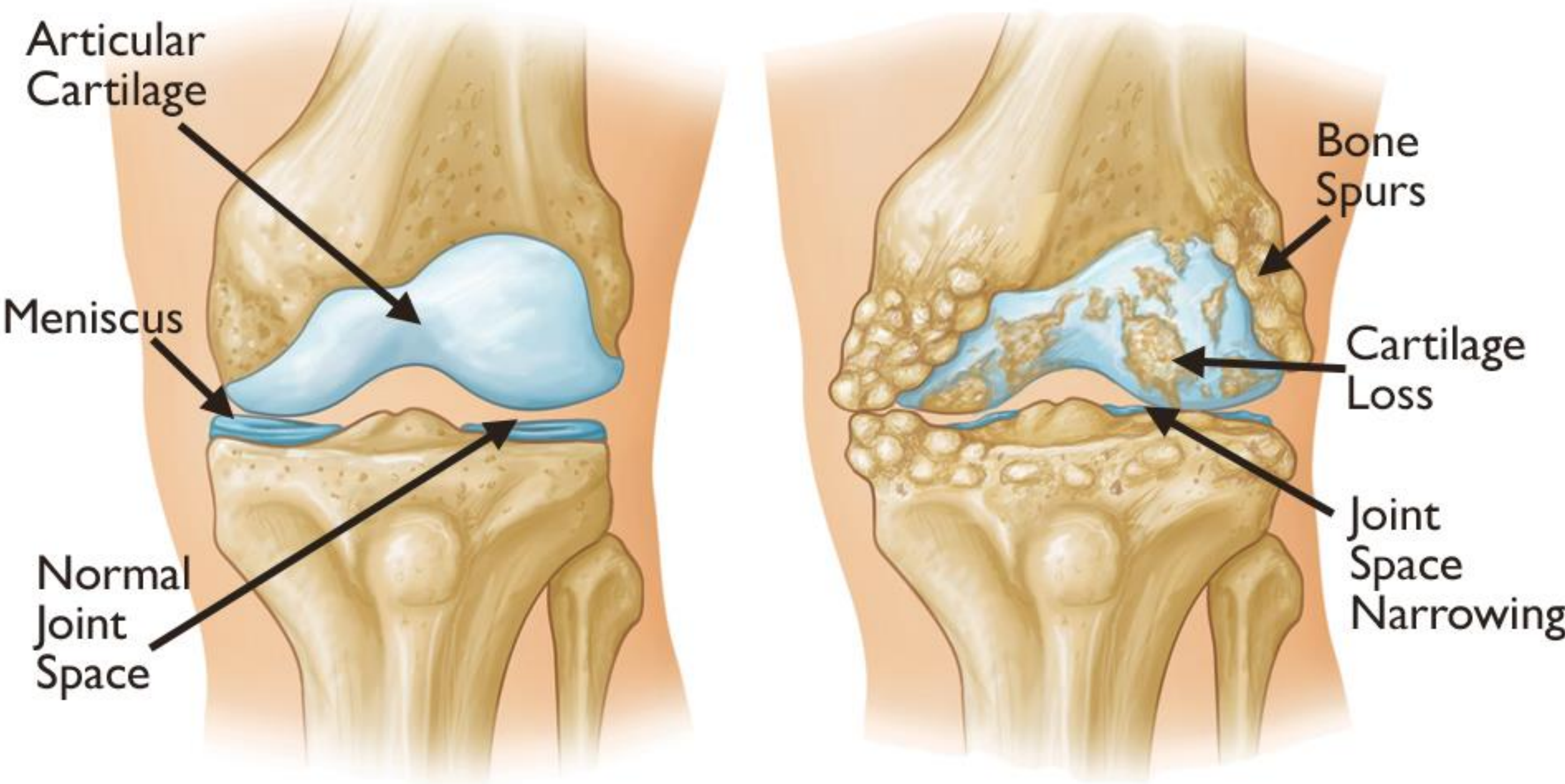
MSCs in Human Trials



MSC products which have received regulatory approval

Name	MSC type	Indication	Country of approval (year)	Company
Alofisel	Human AT-MSC	Complex perianal fistulas in CD	Europe (2018)	TiGenix NV/Takeda
Prochymal (remestemcel-L)	Human BM-MSC	GvHD	Canada (2012) New Zealand (2012)	Osiris Therapeutics Inc./ Mesoblast Ltd.
Temcell HS Inj	Human BM-MSC	GvHD	Japan (2015)	JCR Pharmaceuticals
Queencell	Human AT-MSC	Subcutaneous tissue defects	South Korea (2010)	Anterogen Co. Ltd.
Cupistem	Human AT-MSC	Crohn's fistula	South Korea (2012)	Anterogen Co. Ltd
Neuronata-R	Human BM-MSC	Amyotrophic lateral sclerosis	South Korea (2014)	Corestem Inc.
Cartistem	Human UC-MSC	Knee articular cartilage defects	South Korea (2012)	Medipost Co. Ltd.
Stemirac	Human BM-MSC	Spinal cord injury	Japan (2018)	Nipro Corp.
Stempeucel	Human BM-MSC	Critical limb ischemia	India (2016)	Stempeutics Research PVT
Cellgram-AMI	Human BM-MSC	Acute MI	South Korea (2011)	Pharmicell Co. Ltd.

Osteoarthritis



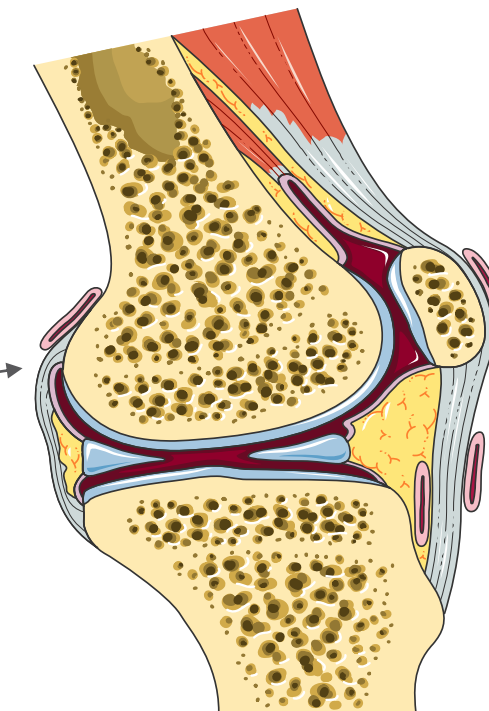
ADIPOA 1 Trial

lipoaspiration



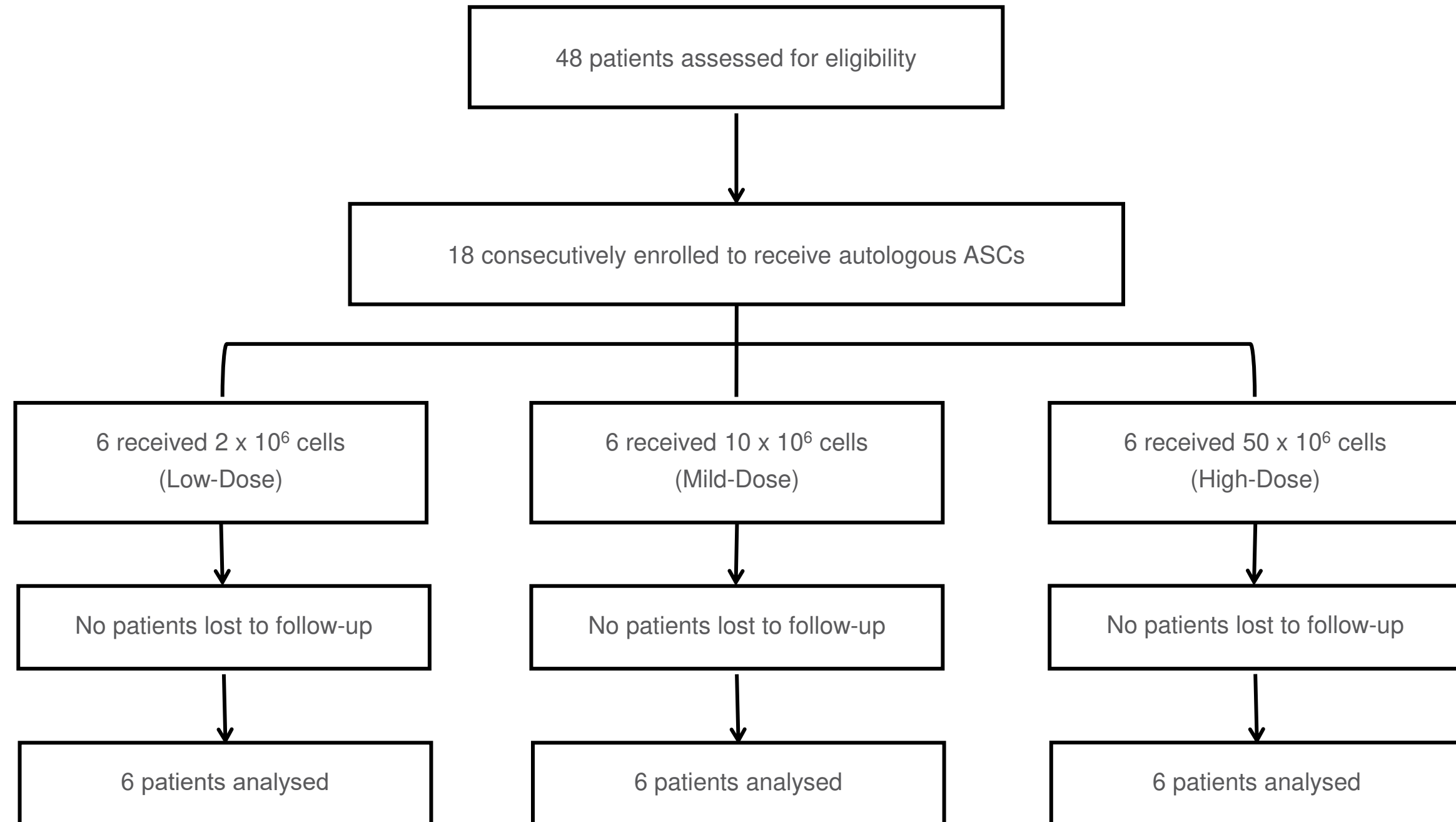
ADSC
isolation/expansion
GMP conditions
Cell viability
Release
criteria/toxicology

Intraarticular injections
safety, dose



Evaluation: phase 1 trial
safety, dose response
clinical evaluation (WOMAC...)

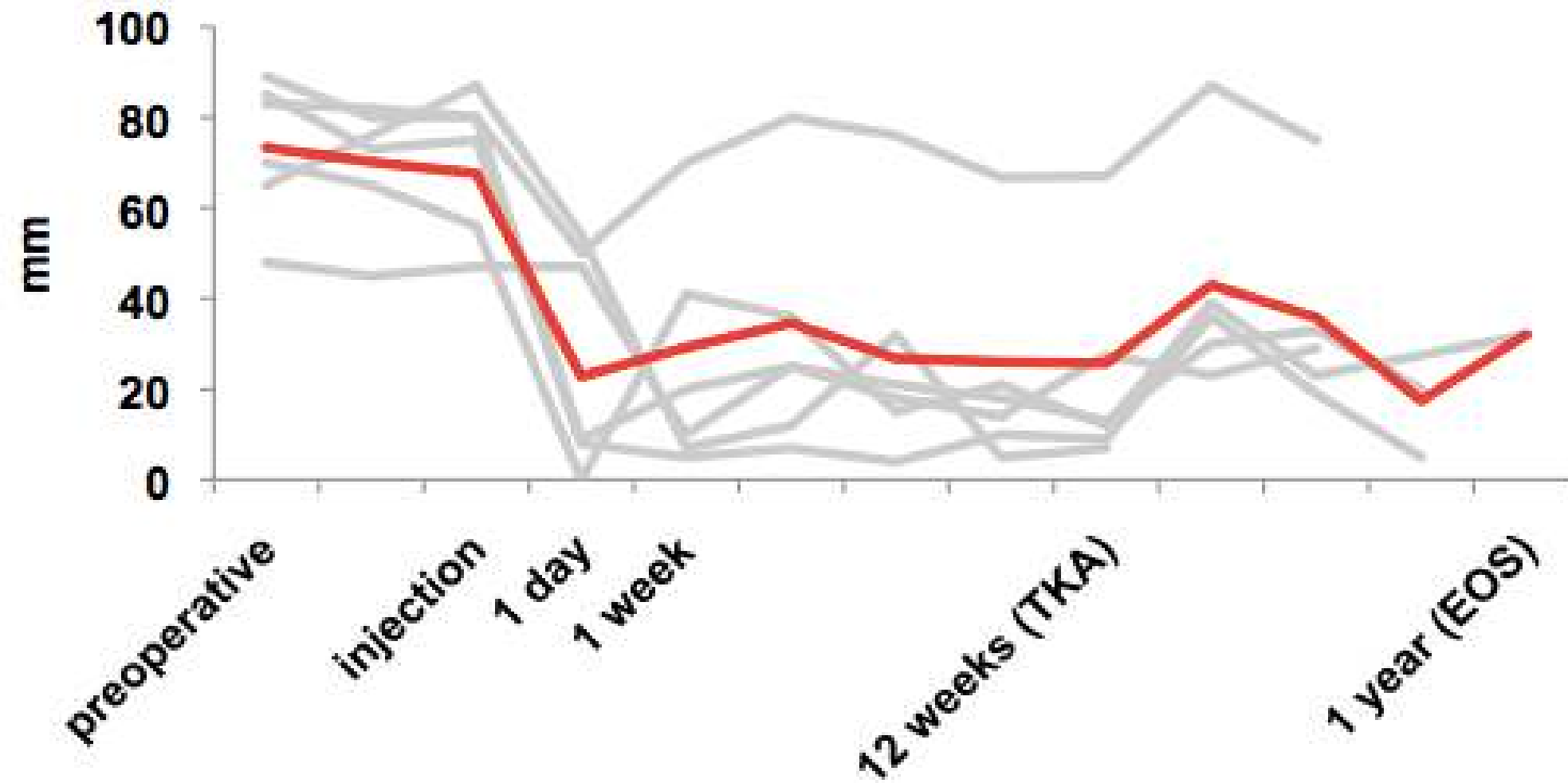
ADIPOA 1 Trial



ADIPOA1 Clinical Trial

Pain (VAS)

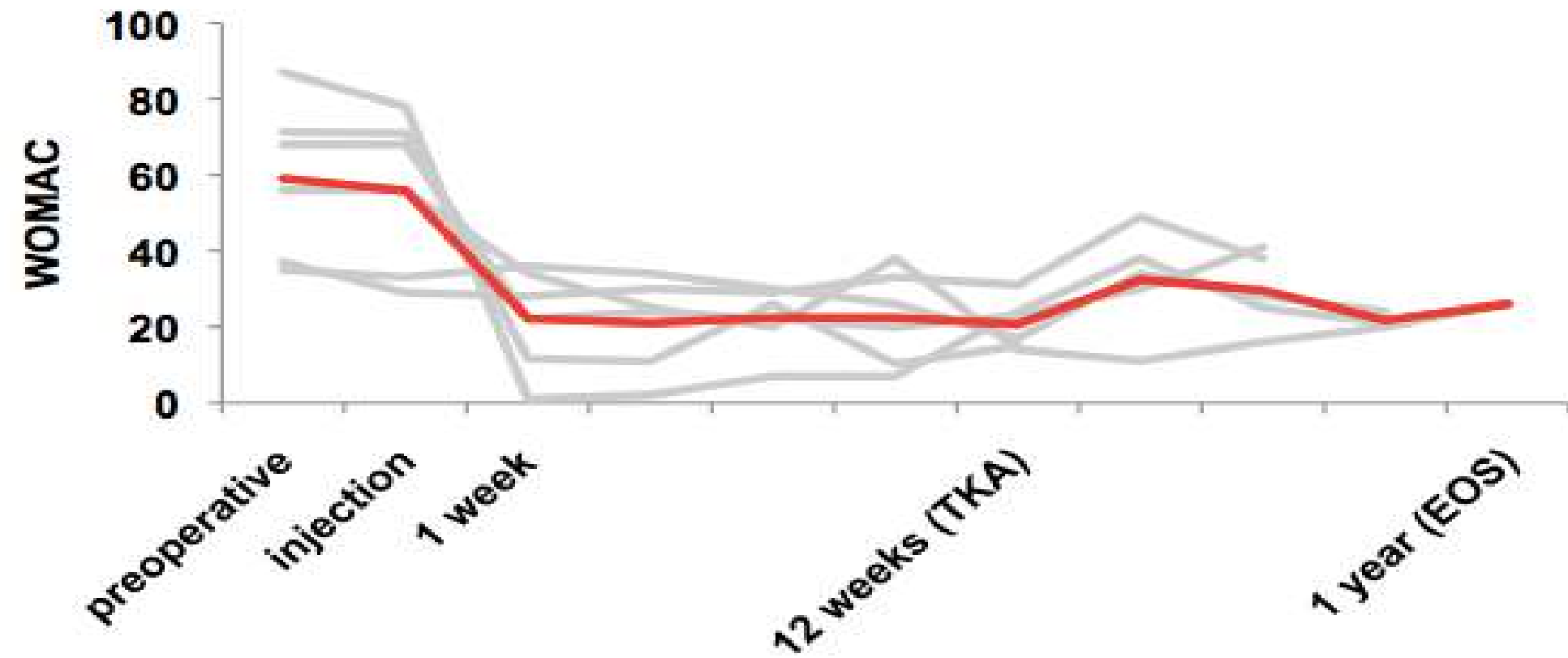
2 x 10⁶ ADSC



ADIPOA1 Clinical Trial

WOMAC

2 x 10⁶ ADSC



ADIPOA 2

- A phase IIb, multi-centre, prospective, randomized, **double-blind study**, comparing culture-expanded autologous ASC with placebo
- **3 arms to a total of 153 patients** and followed up for 25 months (1 month before and 24 months after knee injection)
- Duration of recruitment for each centre: 12 months

Treatment group	Dose	Frequency	Number of patients
Group 1	2.10 ⁶ ADSC	Single injection	51
Group 2	10.10 ⁶ ADSC	Single injection	51
Group 3	Vehicle	Single injection	51



Cell-based versus corticosteroid injections for knee pain in osteoarthritis: a randomized phase 3 trial

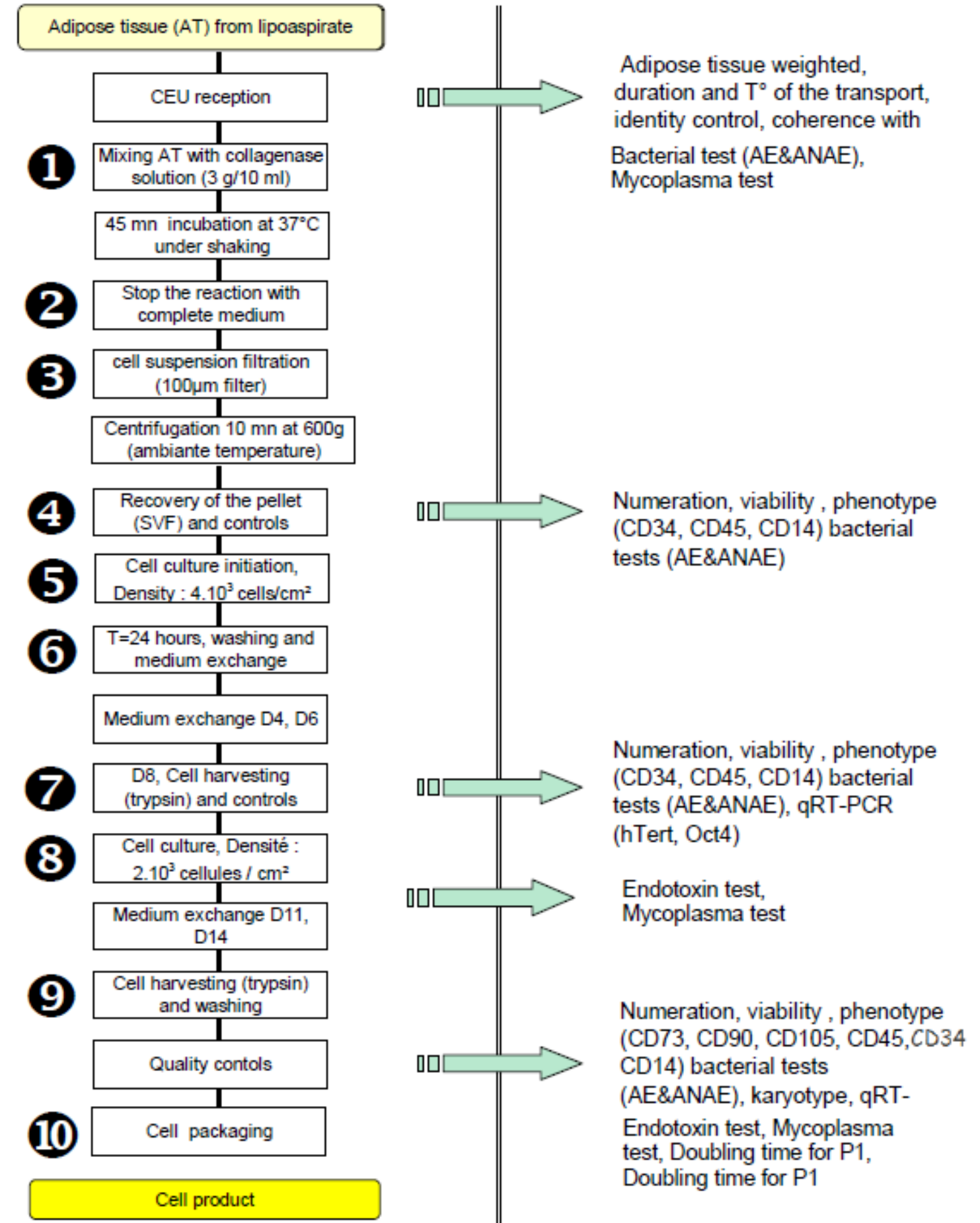
At 1 year post injection, none of the three orthobiologic injections was superior to another, or to the CSI control.

Takeda Announces Topline Results of Phase 3 ADMIRE-CD II Trial of Alofisel[®] (darvadstrocel) in Complex Crohn's Perianal Fistulas

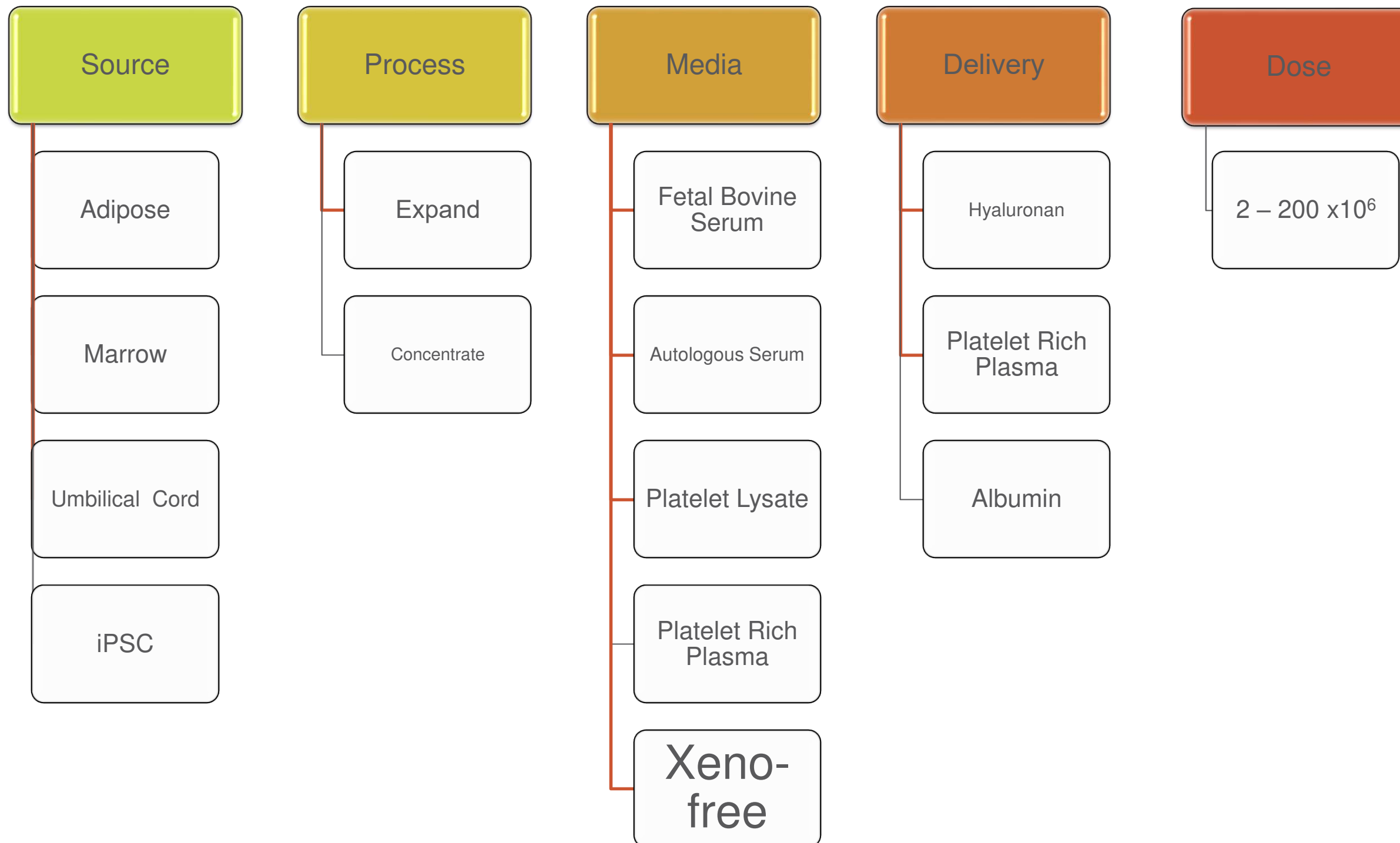
Phase 3 ADMIRE-CD II study, assessing the efficacy and safety of Alofisel[®] (darvadstrocel) for the treatment of complex Crohn's Perianal Fistulas (CPF), did not meet its primary endpoint of combined remission at 24 weeks, based on topline data.

Alofisel is approved in the European Union, Israel, Switzerland, Serbia, United Kingdom and Japan based on positive data from the previously completed ADMIRE-CD stud

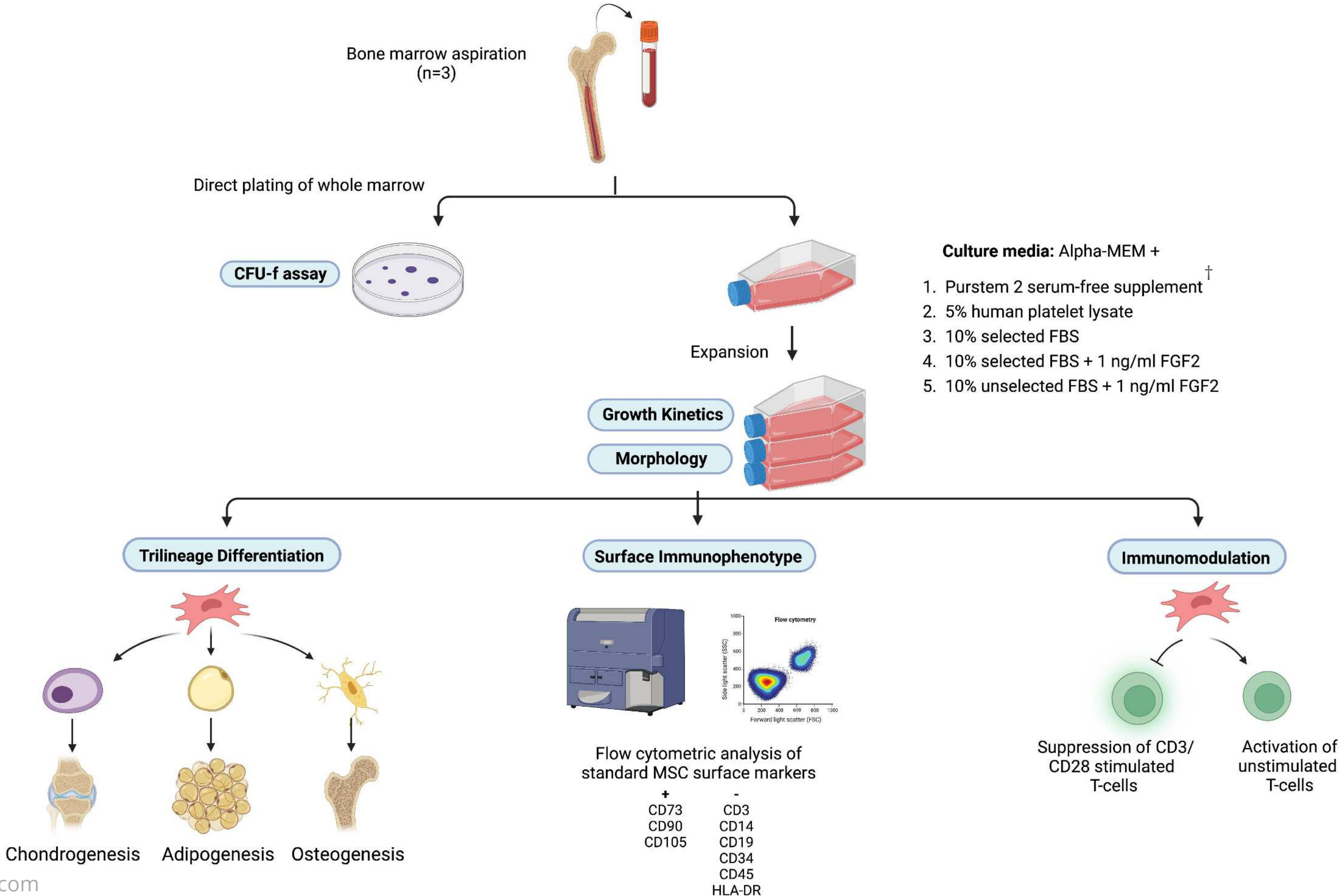
Overview of Manufacturing Process



MSC Process Variables



Experimental Outline



[†] (Barry, 2015)

Differentiation Profiles

SF

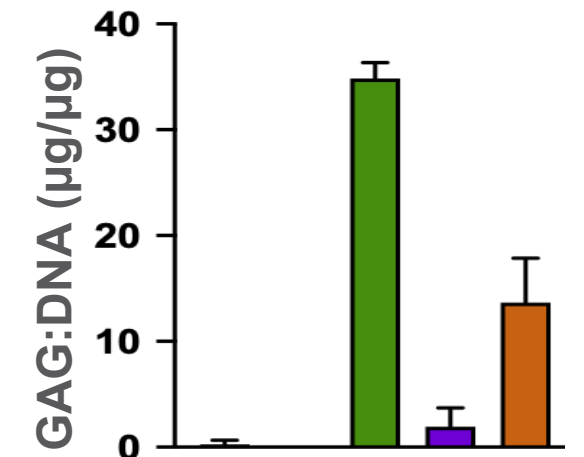
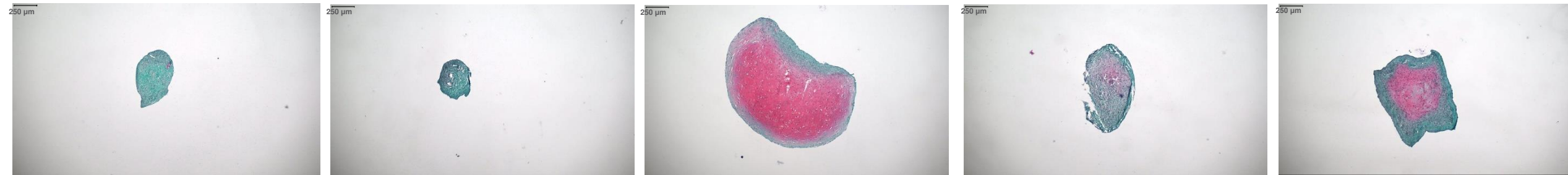
hPL

Screened FBS +FGF2

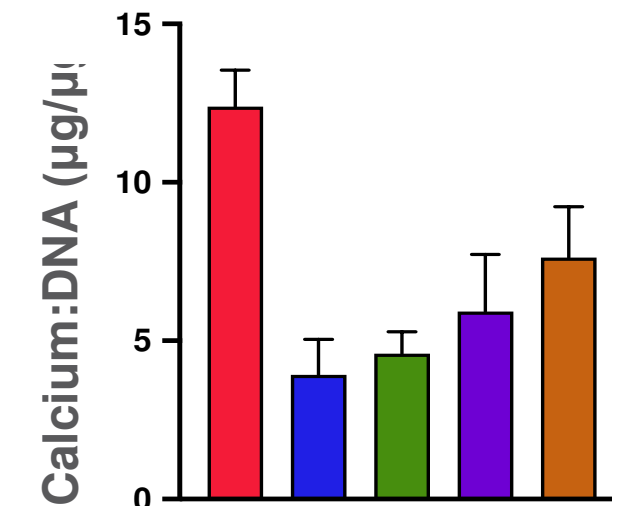
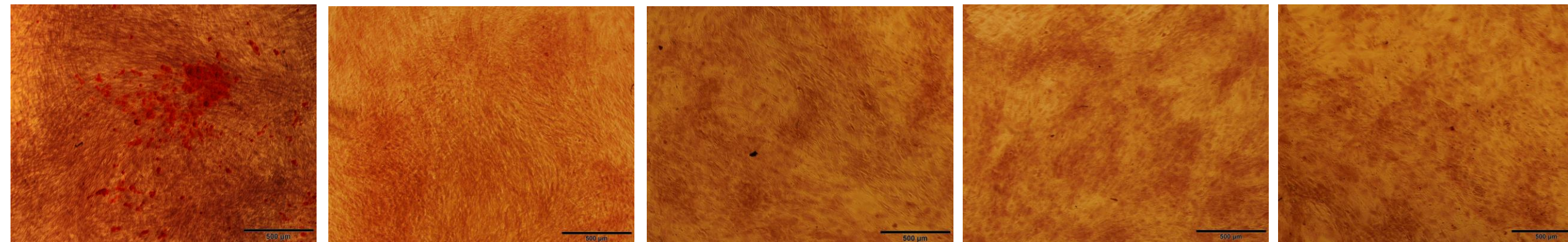
Screened FBS

Unscreened FBS +FGF2

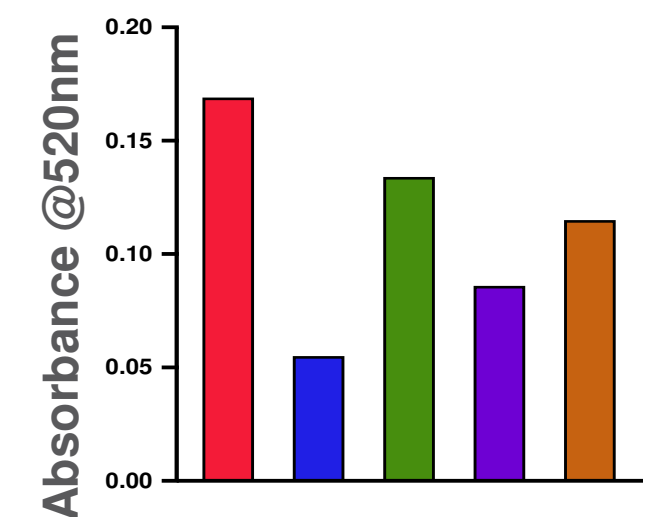
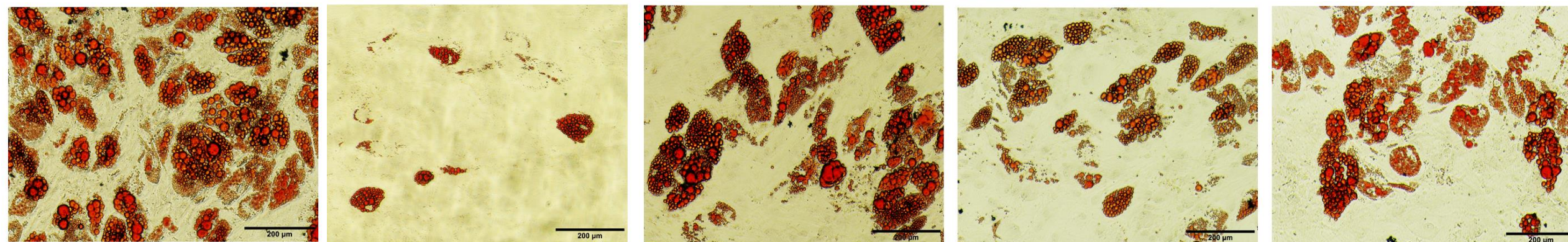
Chondrogenesis
(Safranin-O)



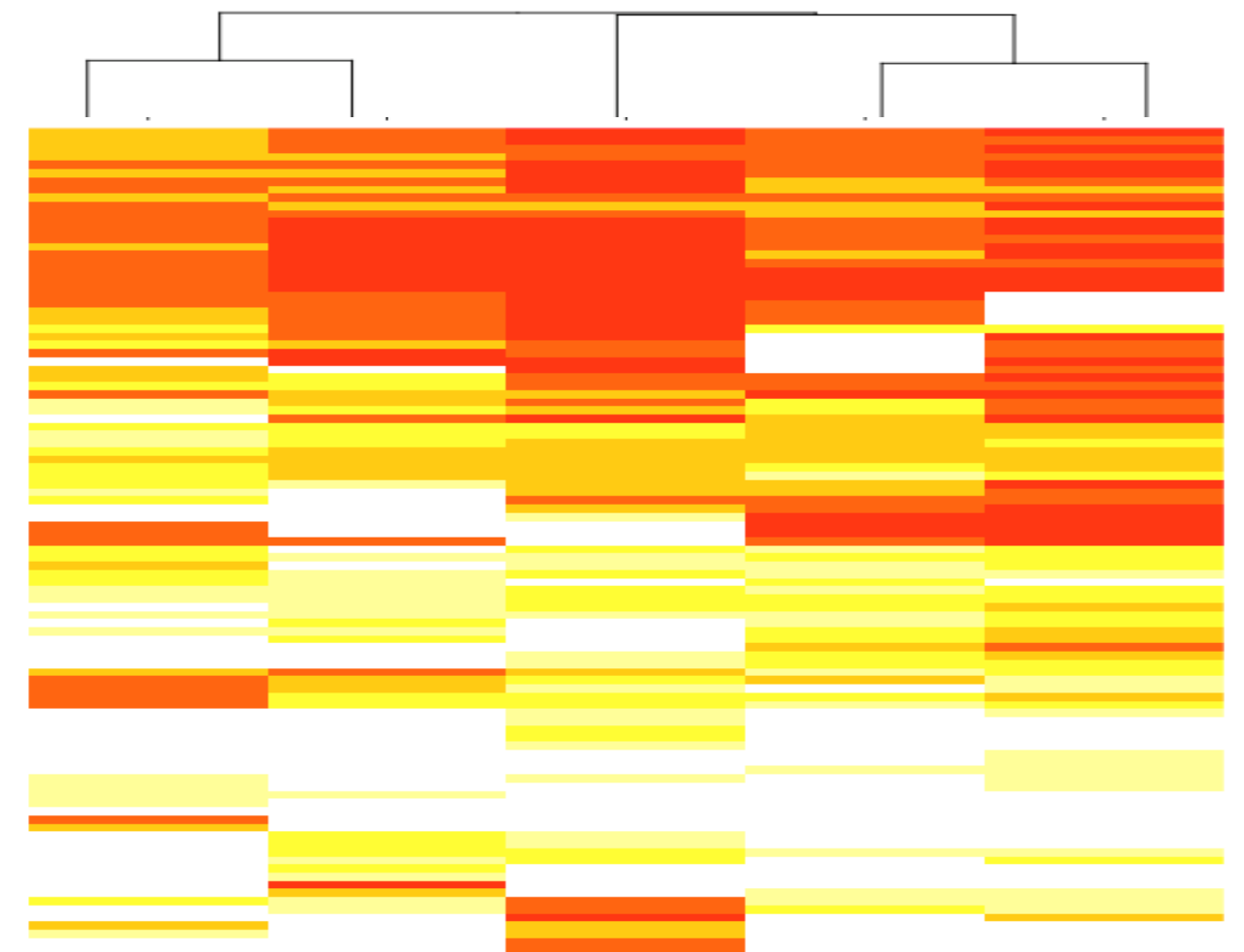
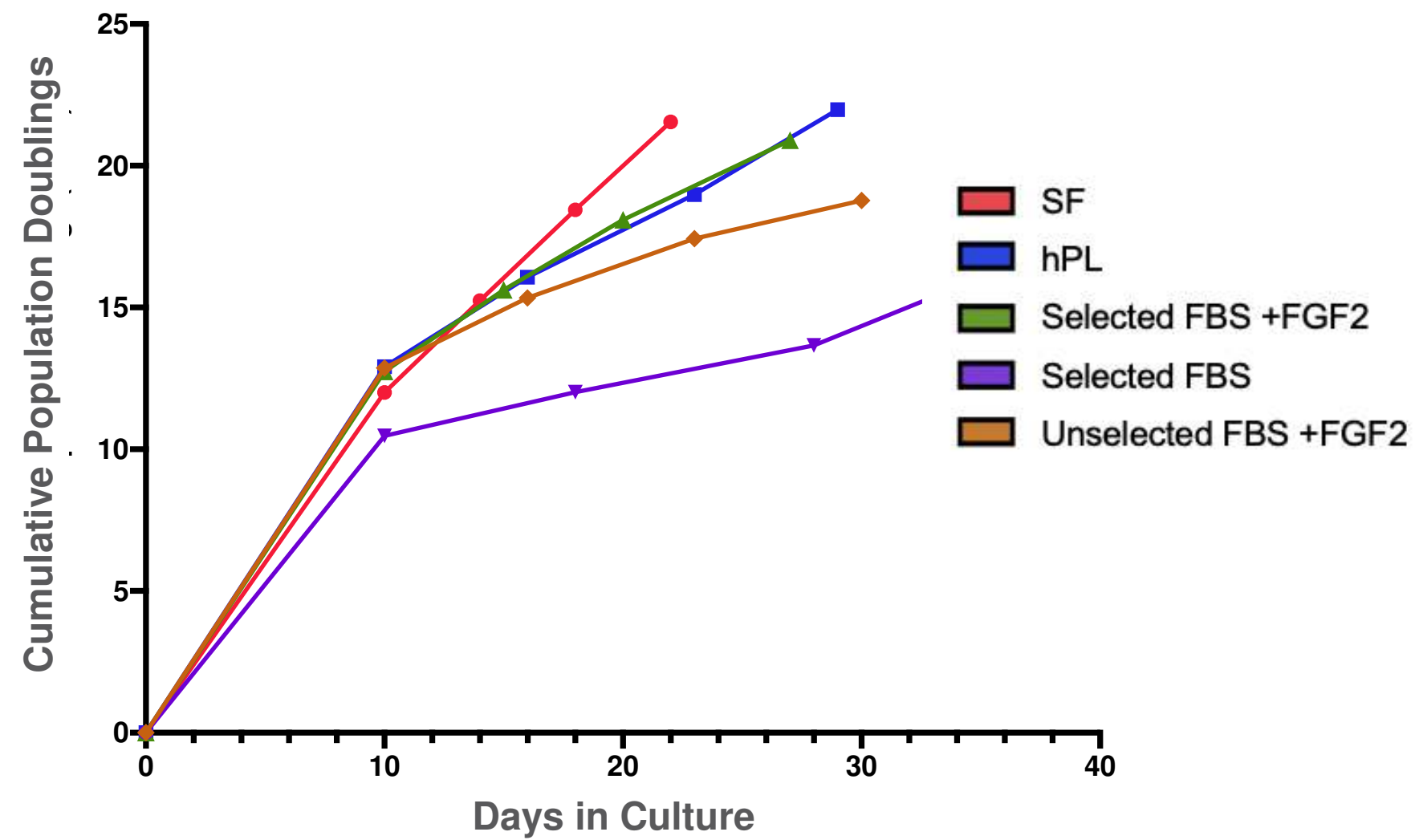
Osteogenesis
(Alizarin Red)



Adipogenesis
(Oil Red O)

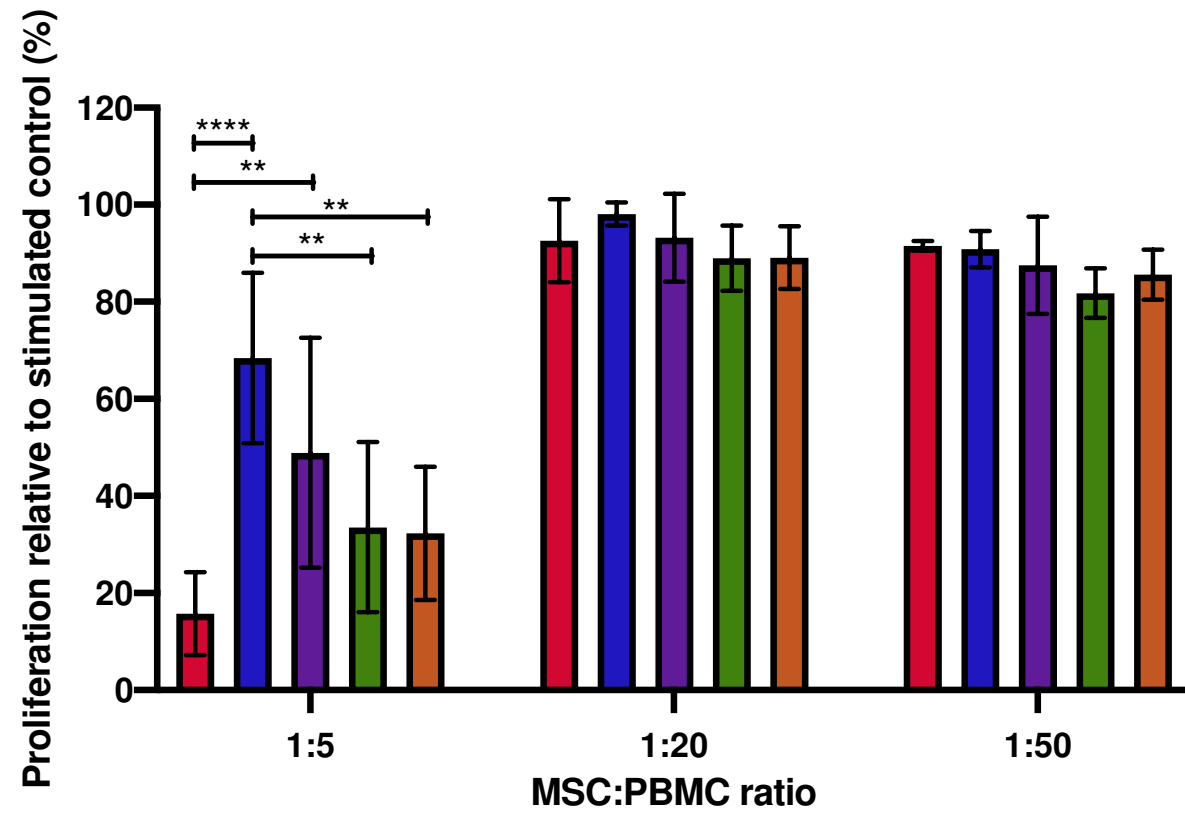


Culture-Dependent Phenotypic Instability

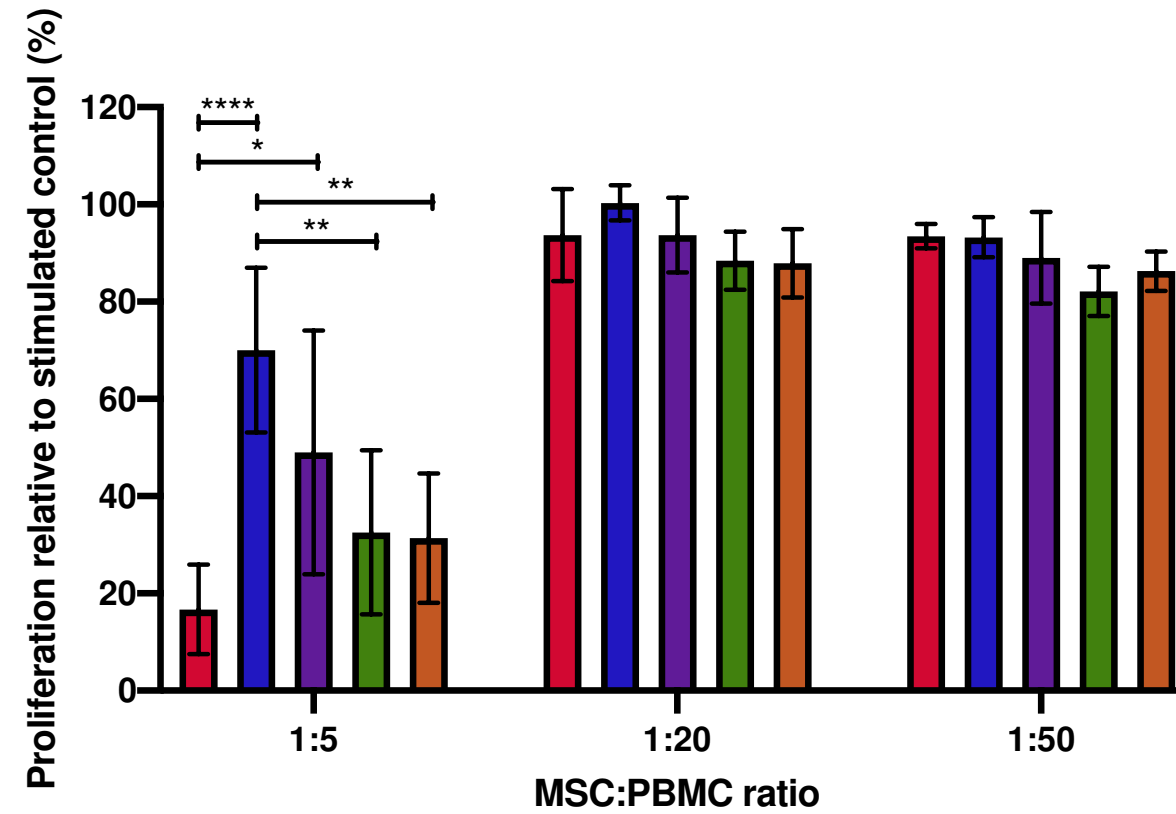


The immunosuppressive potential of BM-MSCs on activated T-lymphocytes is dependent on the composition of the culture medium

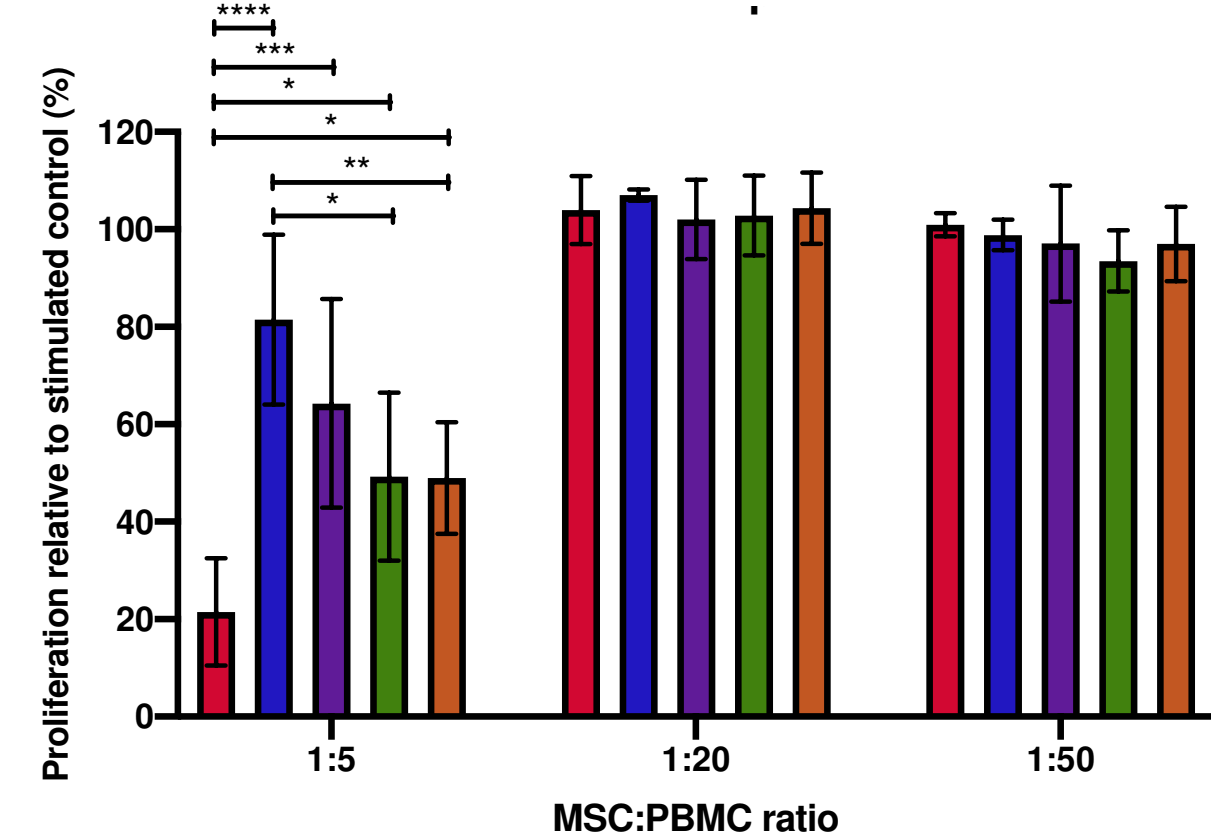
Total CD3⁺ Population



CD3⁺CD4⁺ Population



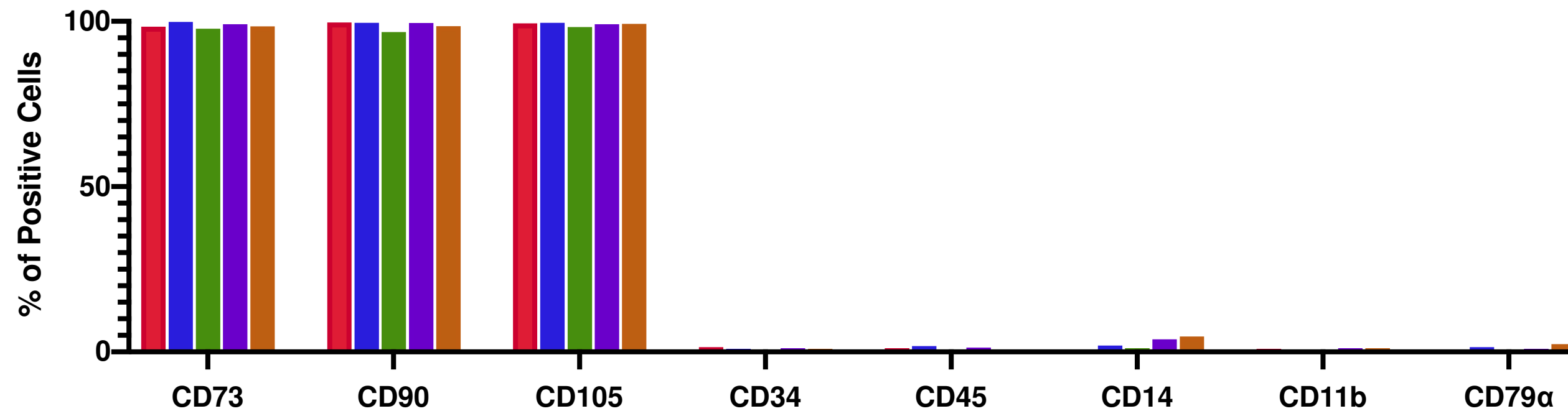
CD3⁺CD4⁻ Population



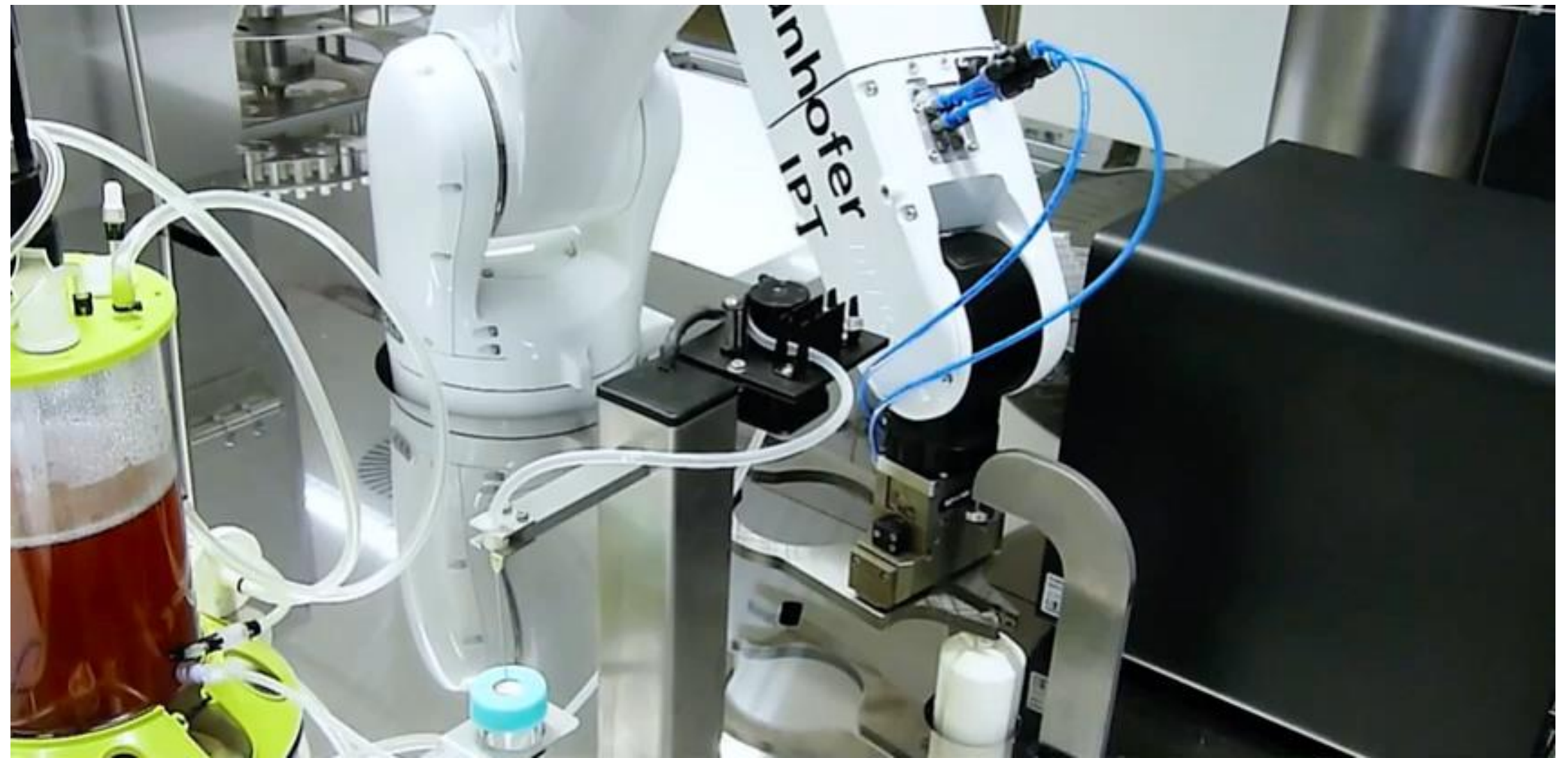
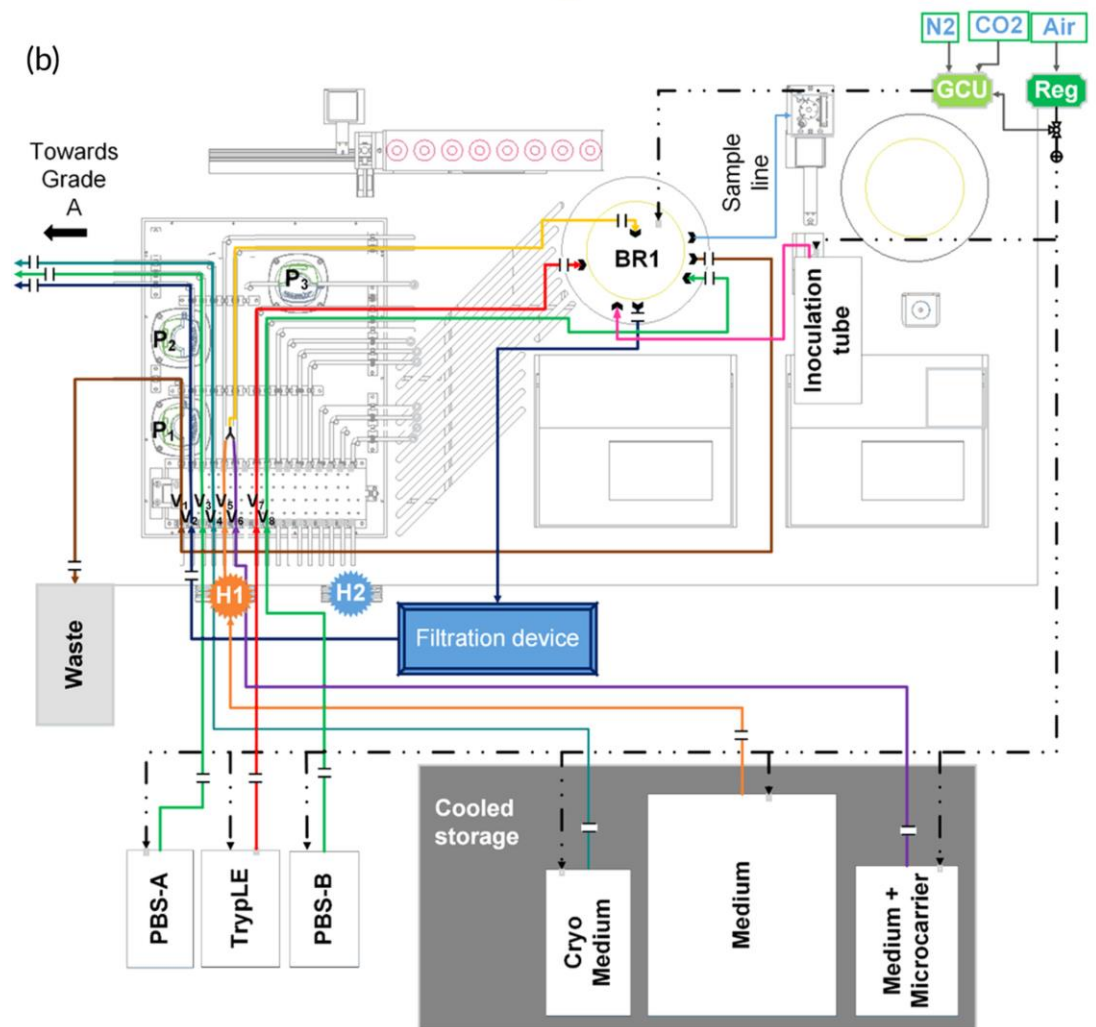
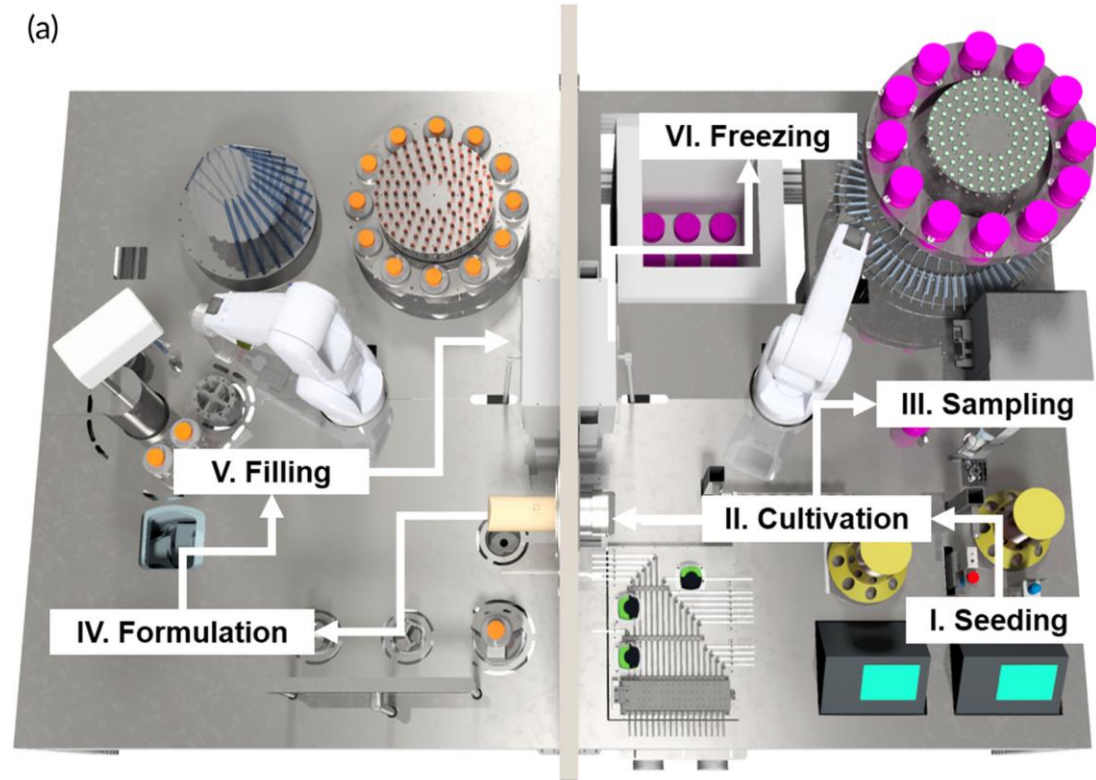
- PS2
- PL
- Selected FBS
- Selected FBS + FGF2
- Unselected FBS + FGF2

Mean ± standard deviation (SD) of three biological replicates (n=3)
 (*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, ****p < 0.0001)

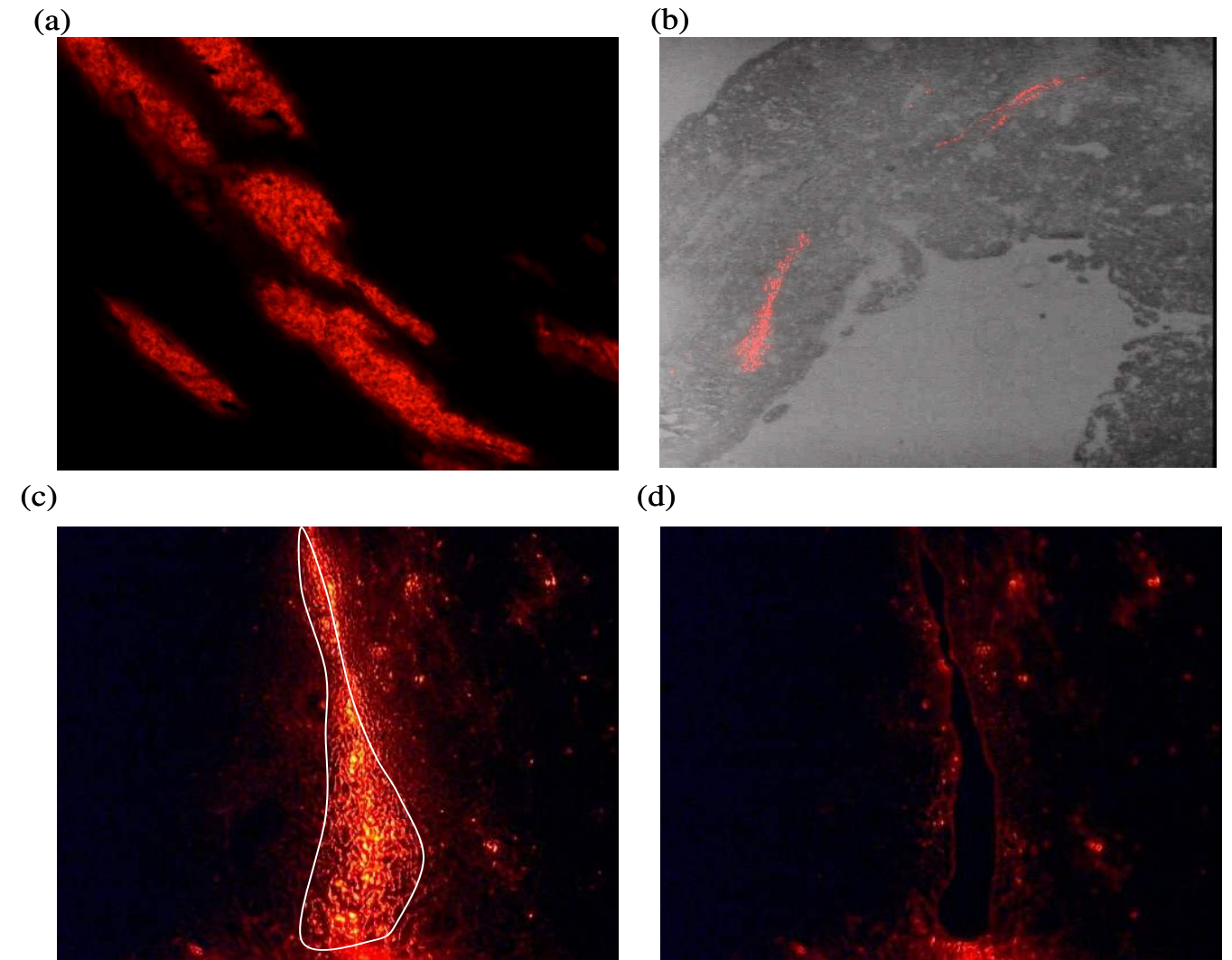
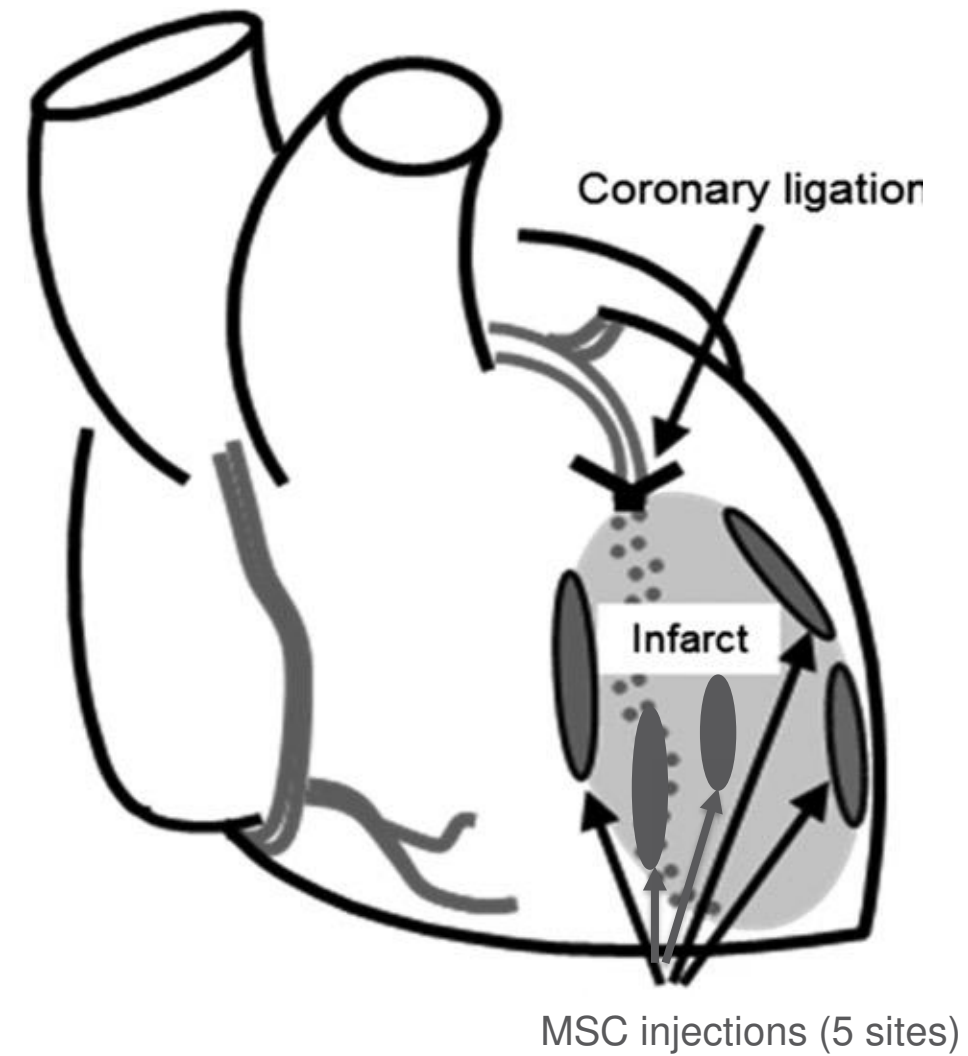
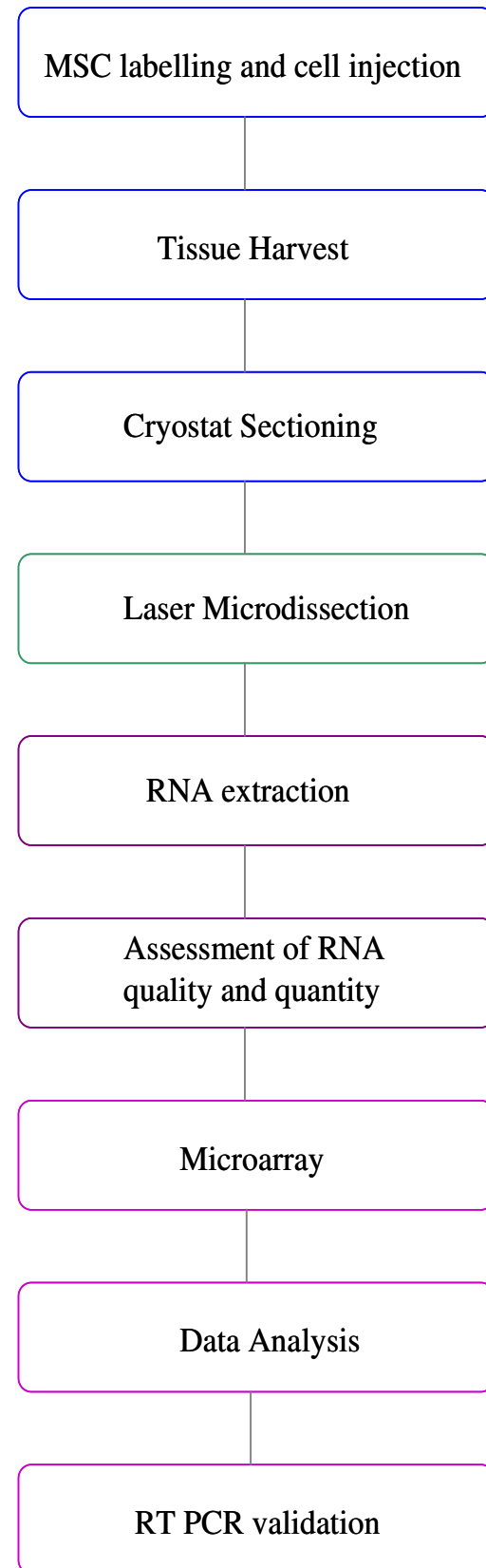
Current release criteria fail to distinguish phenotypically distinct cell preparations



ISCT Release Criteria: First, MSCs must be plastic-adherent when maintained in standard culture conditions. Second, MSCs must express CD105, CD73 and CD90 and be negative for haematopoietic markers.

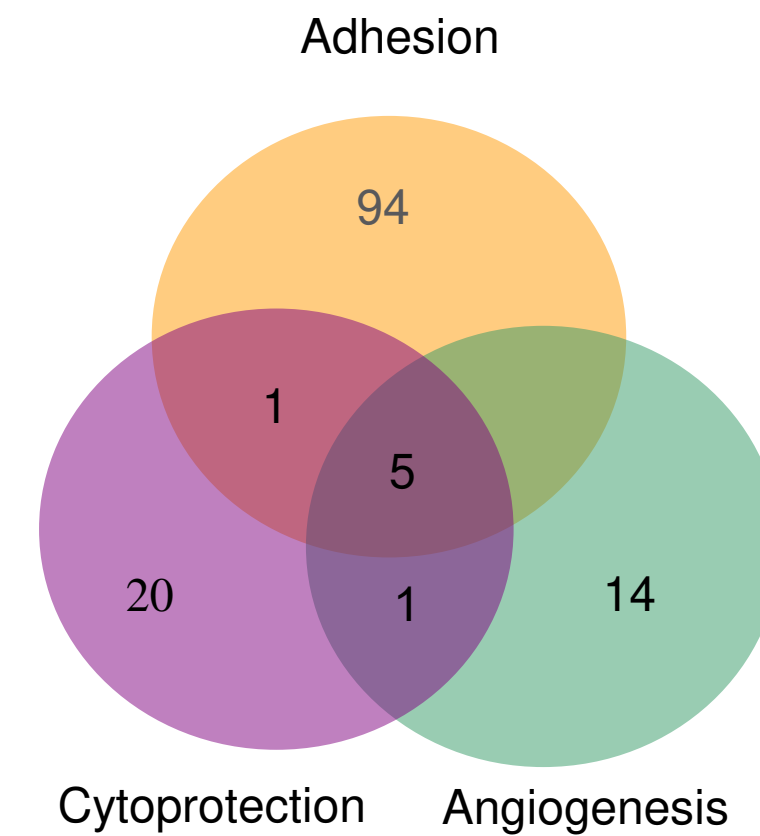
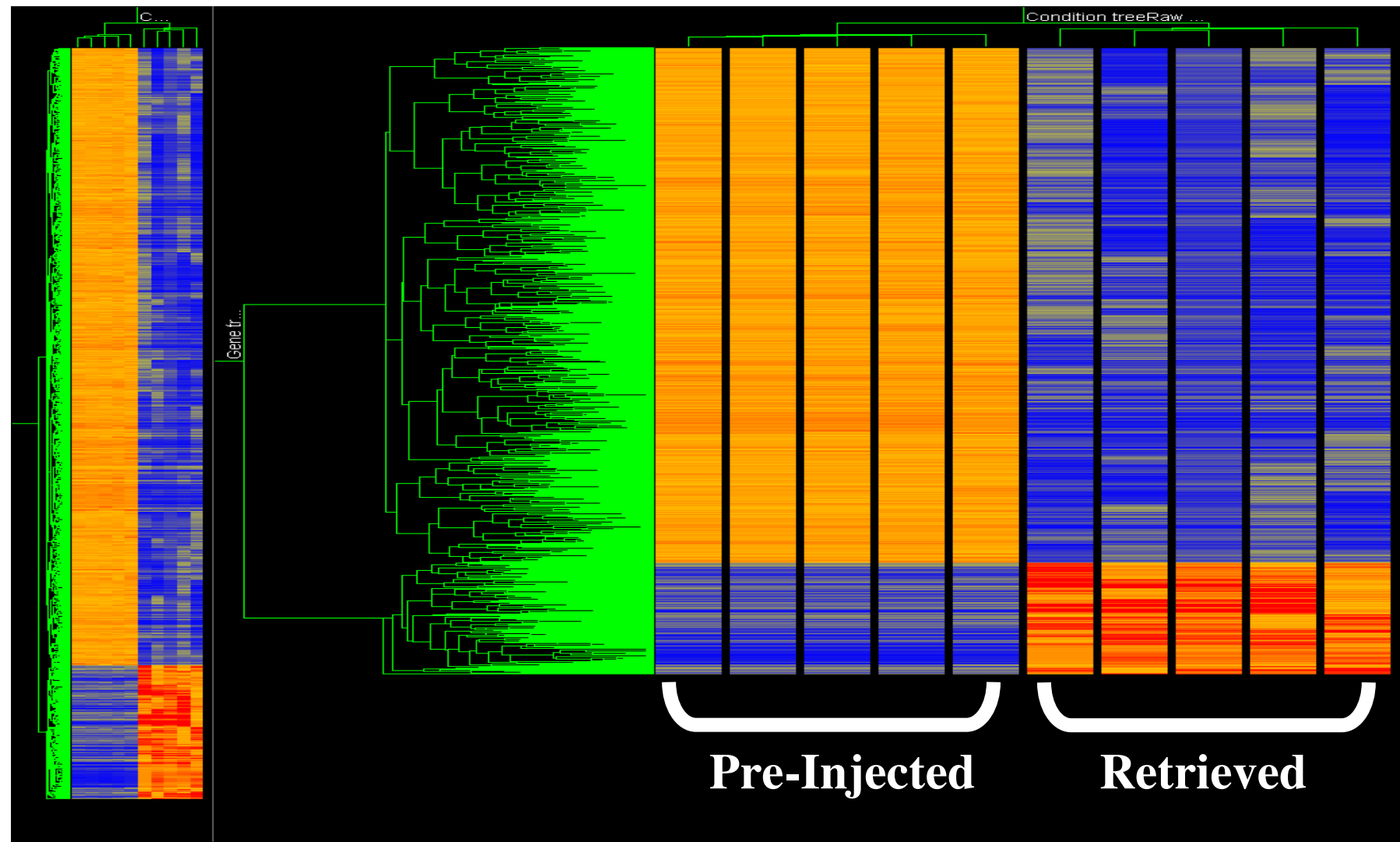


Injections and retrieval of BM_MSCs in myocardial infarction rat model



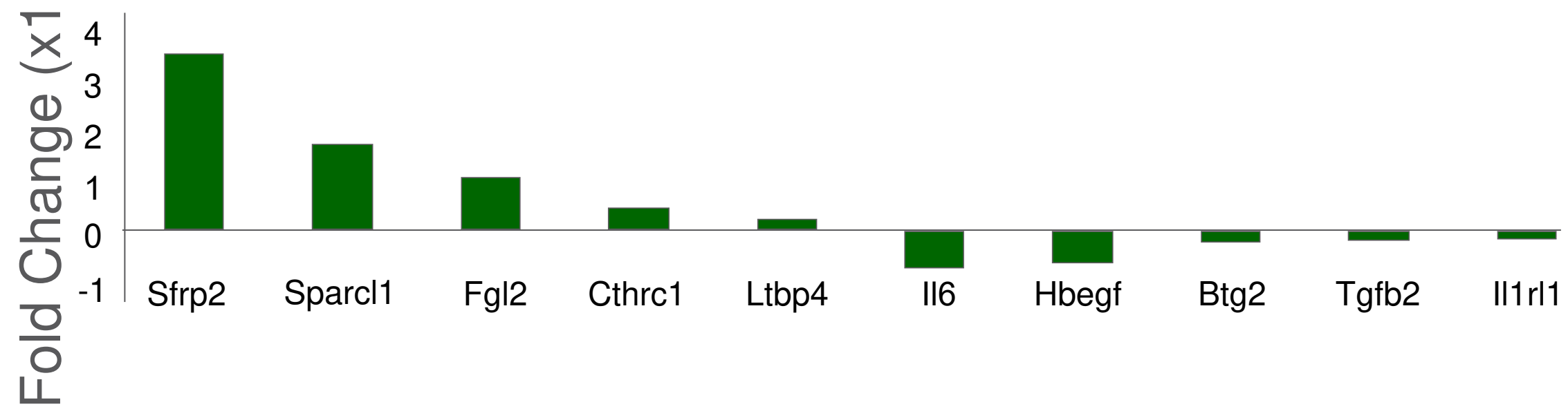
PKH-26 MSCs in damaged myocardium and their retrieval 1 week post-injection

Microarray Analysis

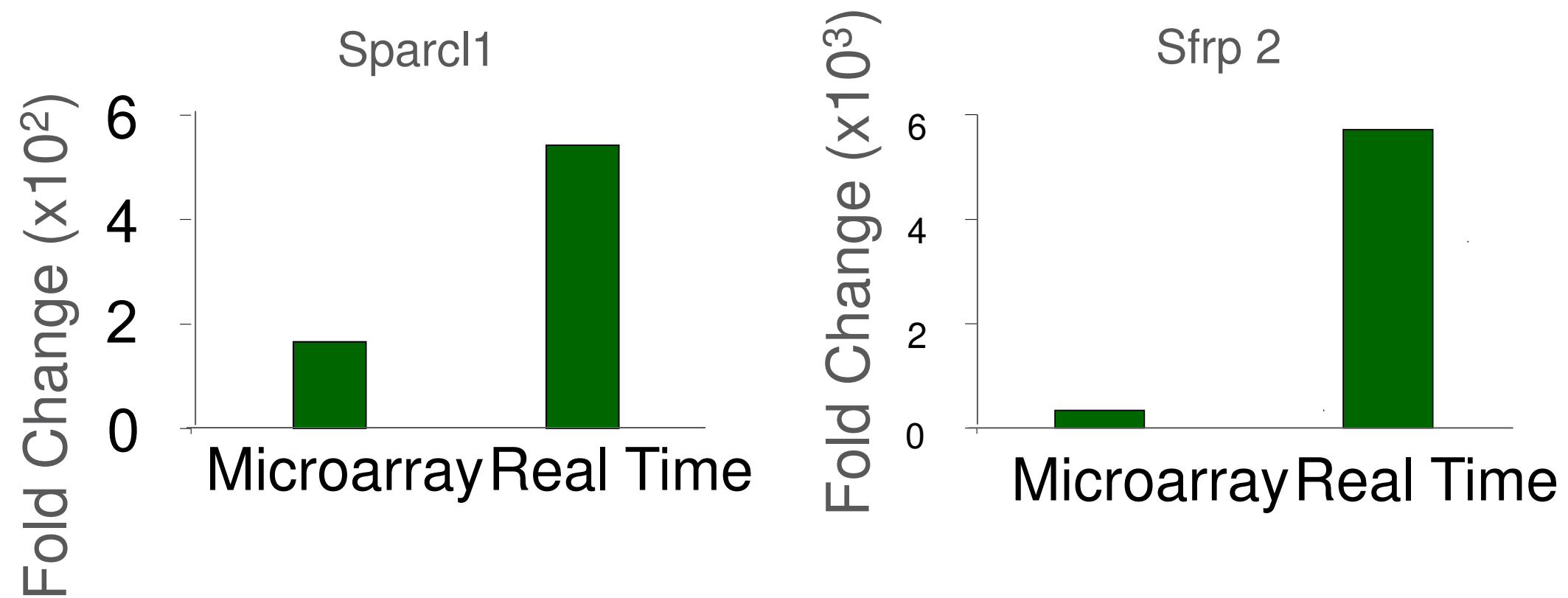


Affymetrix Genechip Rat Genome 2.0 Array
987 transcripts down-regulated
205 transcripts up-regulated

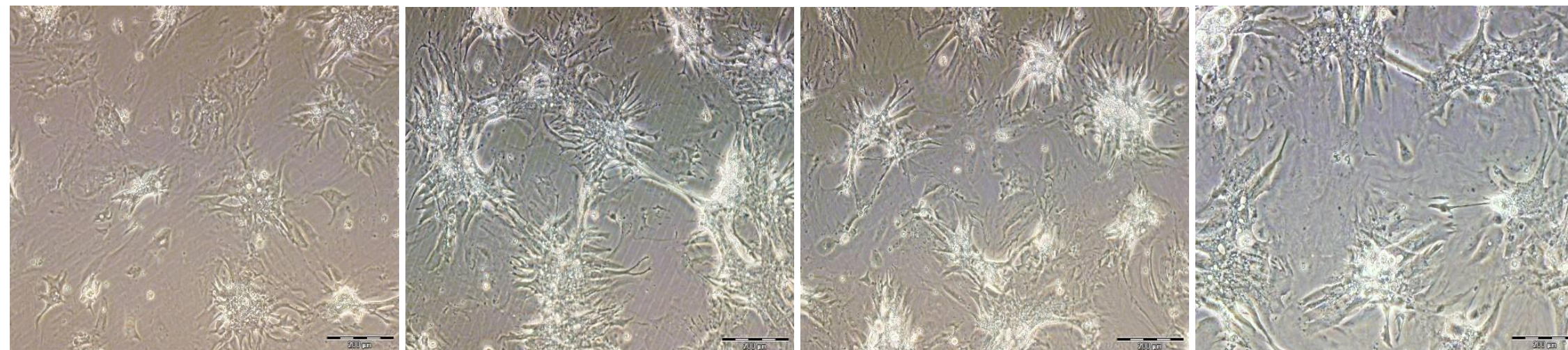
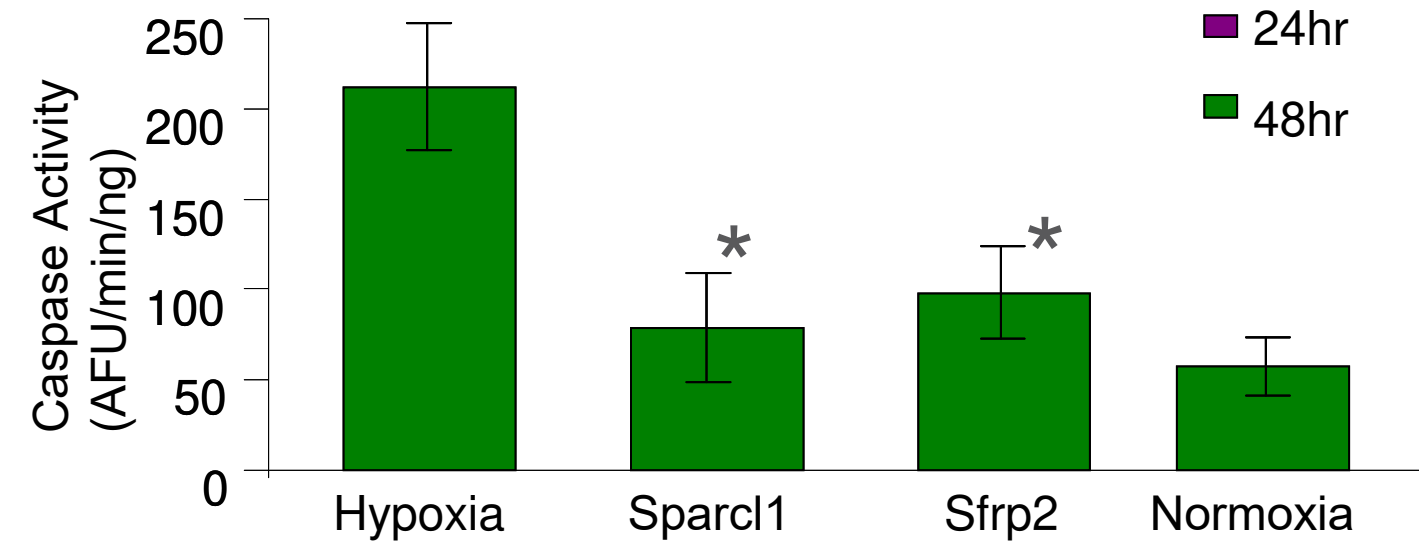
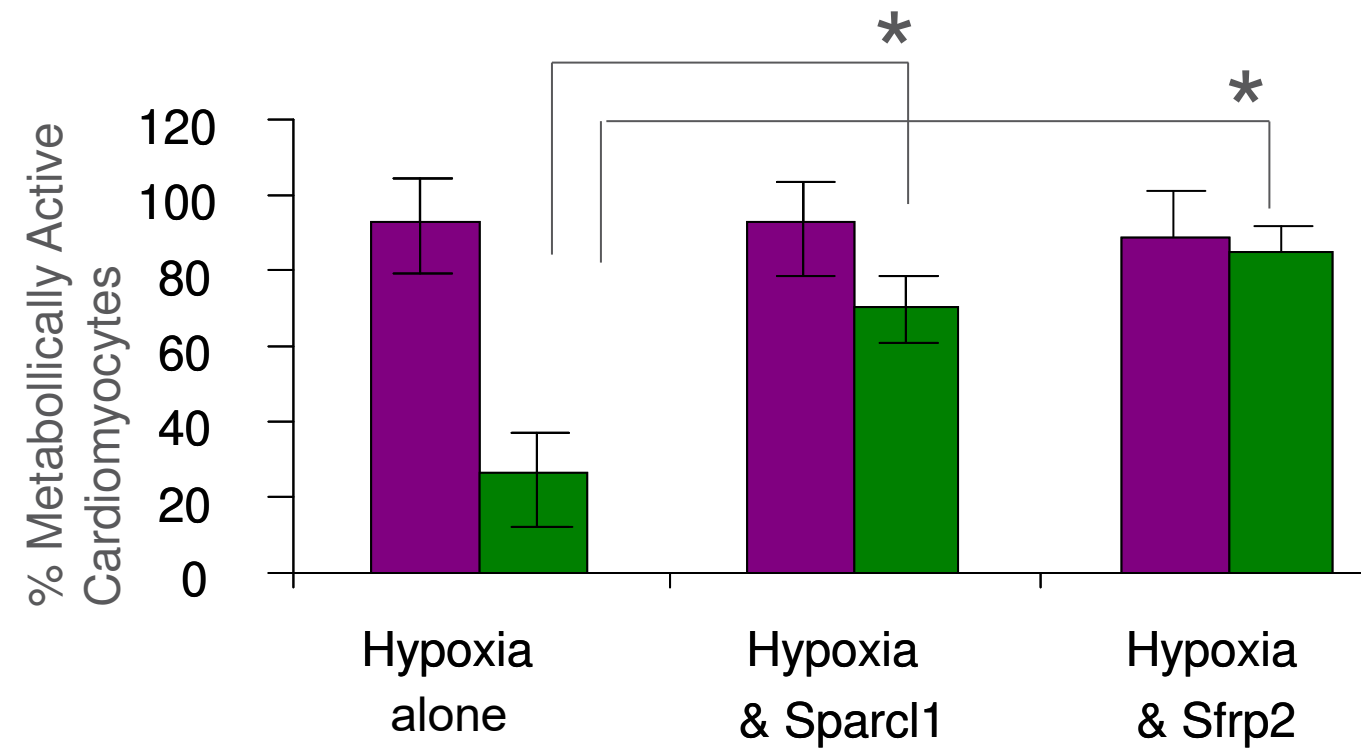
Top 10 Genes Encoding Secreted Proteins



Microarray Validation by RT-PCR



Sparcl1 Mediated Cytoprotection



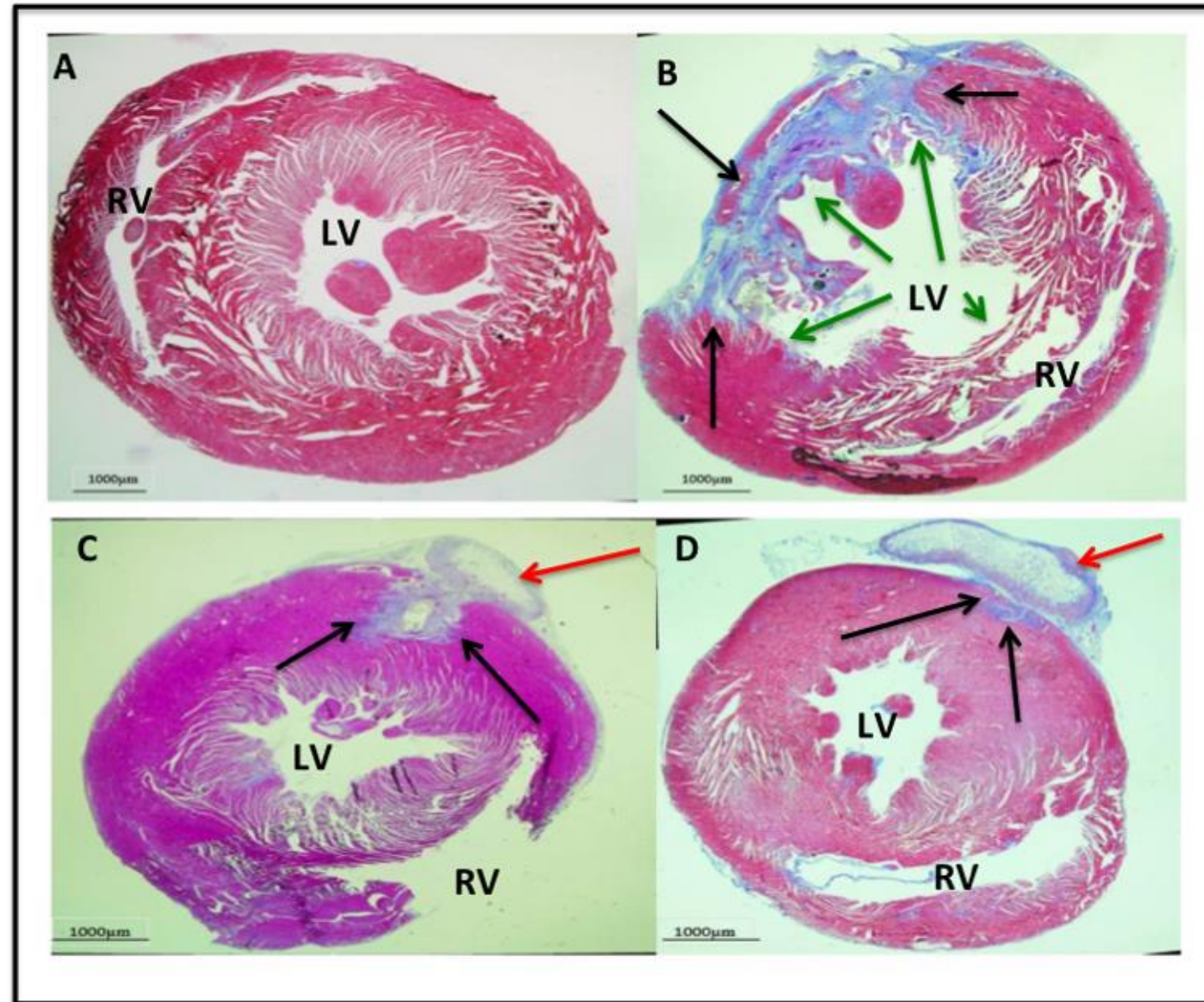
Hypoxia

Sparcl1

Sfrp2

Normoxia

In vivo protection by rSPARCL-1 in rat MI



Masson's trichrome stained images

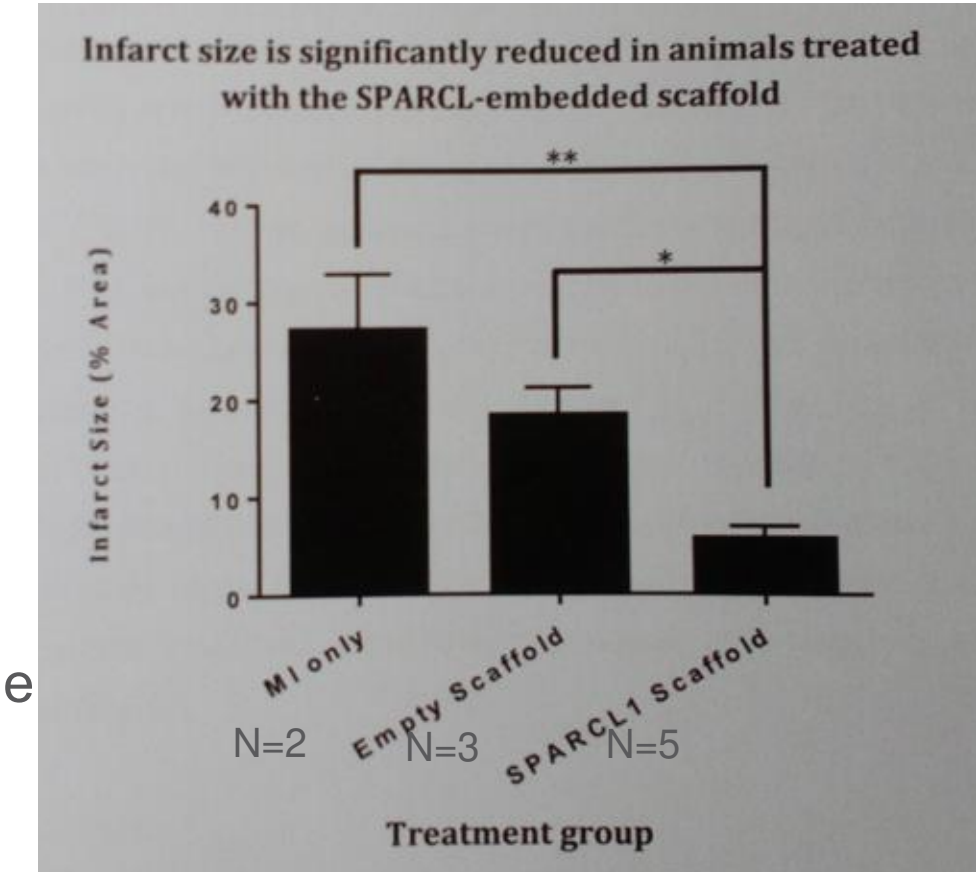
- a) Normal heart
- b) MI heart
- c) MI with empty scaffold heart
- d) MI with SPARCL1 scaffold heart

LV and RV labels represent the left ventricle and right ventricle respectively.

Black arrows point to the infarct site, in which the collagen in the fibrotic scar is stained blue.

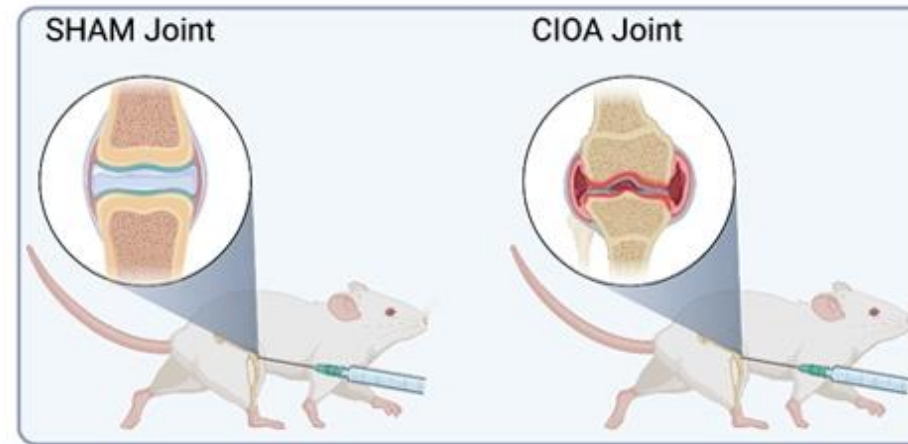
Red arrows point to the collagen-alginate-matrigel scaffolds.

Green arrows illustrate the weakening ventricular wall of the MI only heart. (1.25X magnification; scalebar= 1000µm)

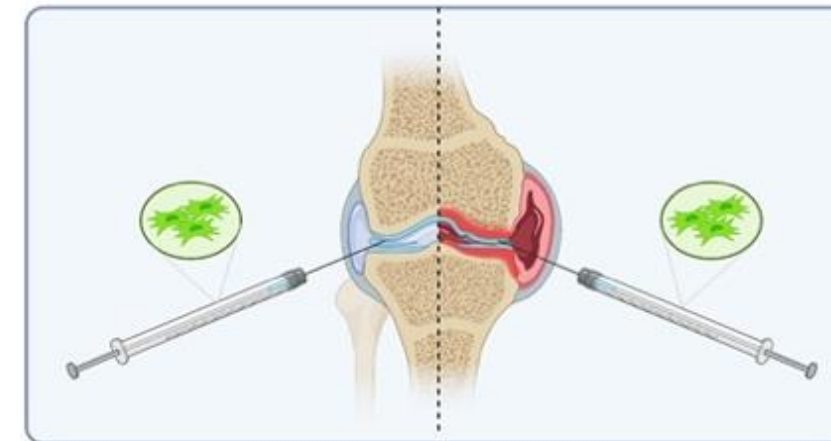


Identification of disease-specific MSC response to OA

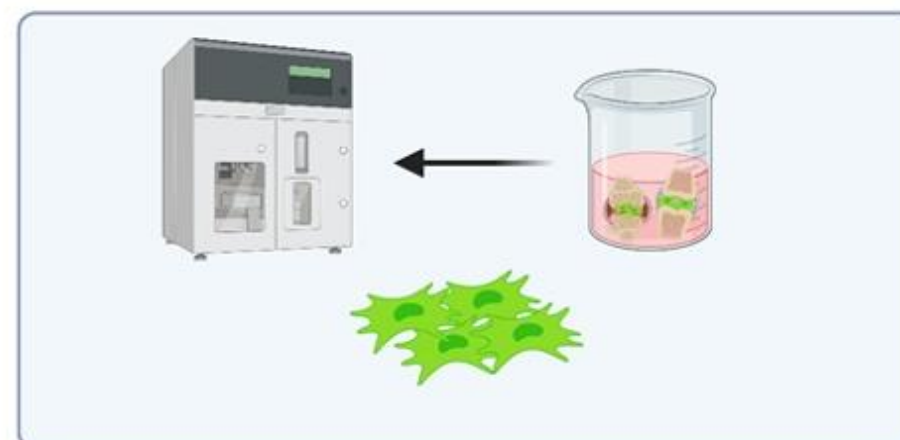
A. Animal Model



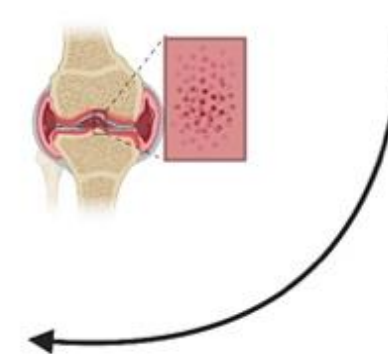
B. IA Delivery of MSCs days 14 and 56



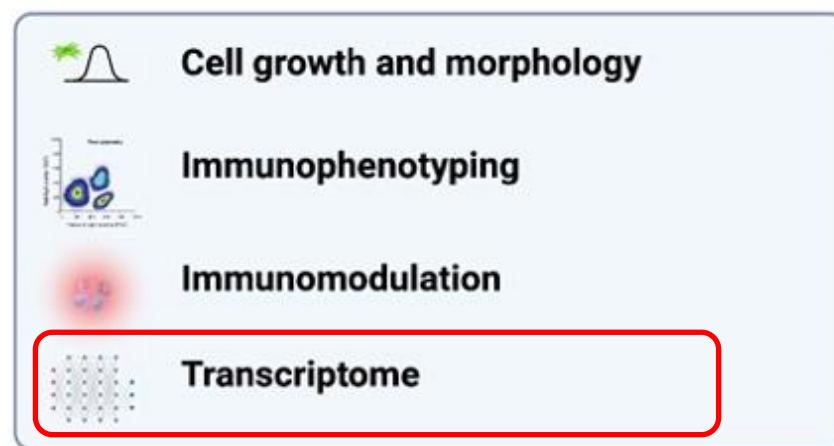
D. Cell retrieval and sorting



C. Determination of retrieval time points 12-h and 3-days post-delivery



E. Characterisation of retrieved MSCs



Experimental Design:

Retrieval and Analysis of Surviving Cells Post IA Injection

14D: Early OA

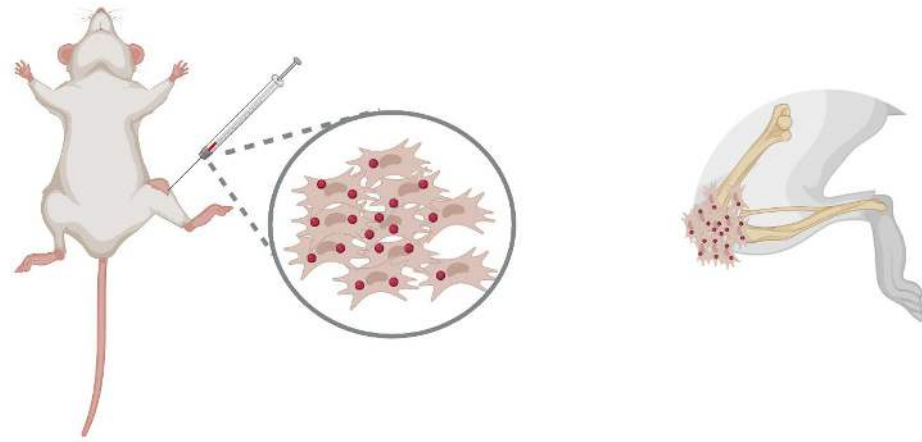
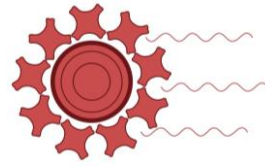
How do MSCs prevent OA post-injury?

56D: Late OA

How do MSCs exert their effects in established OA?

Biodistribution of IA-injected MSCs in CIOA knee joints

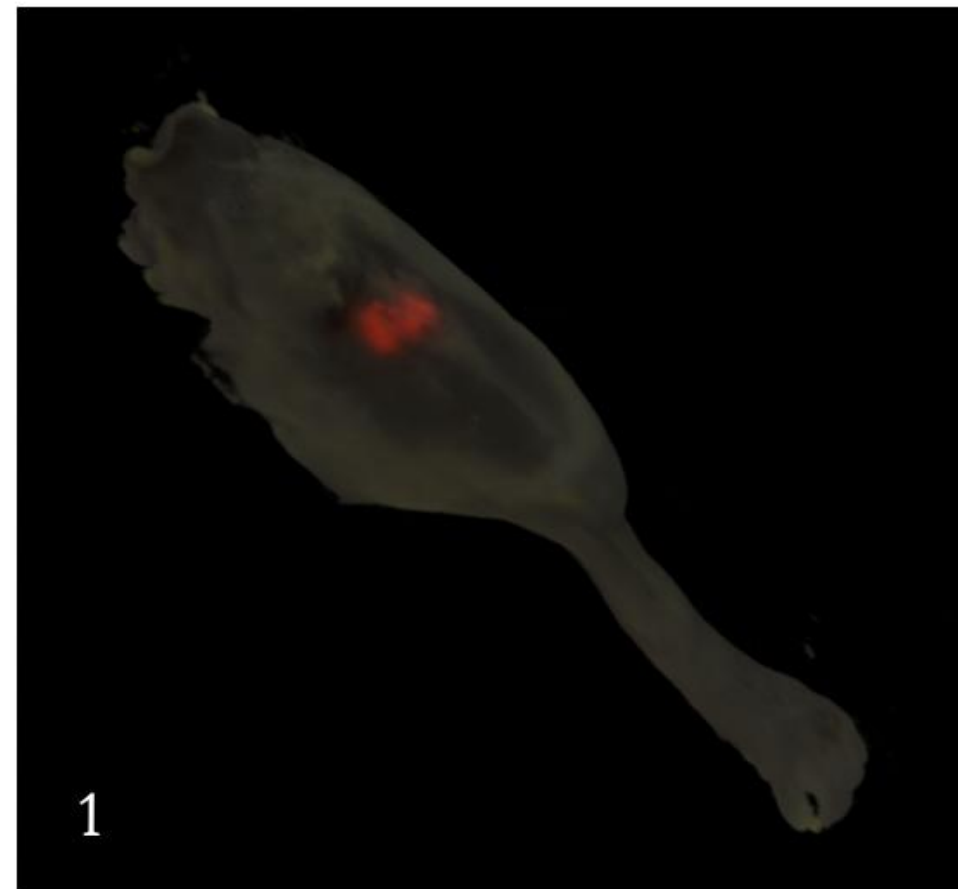
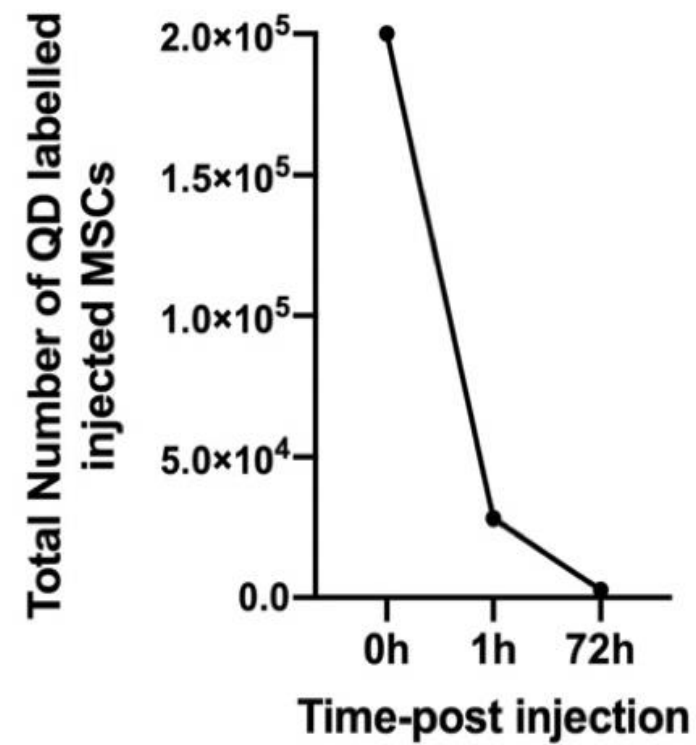
Quantum Dots



Low Survival Rates: MSCs are short-lived post IA delivery

14%
(1 hour post-injection)

1.39%
(72 hour post-injection)

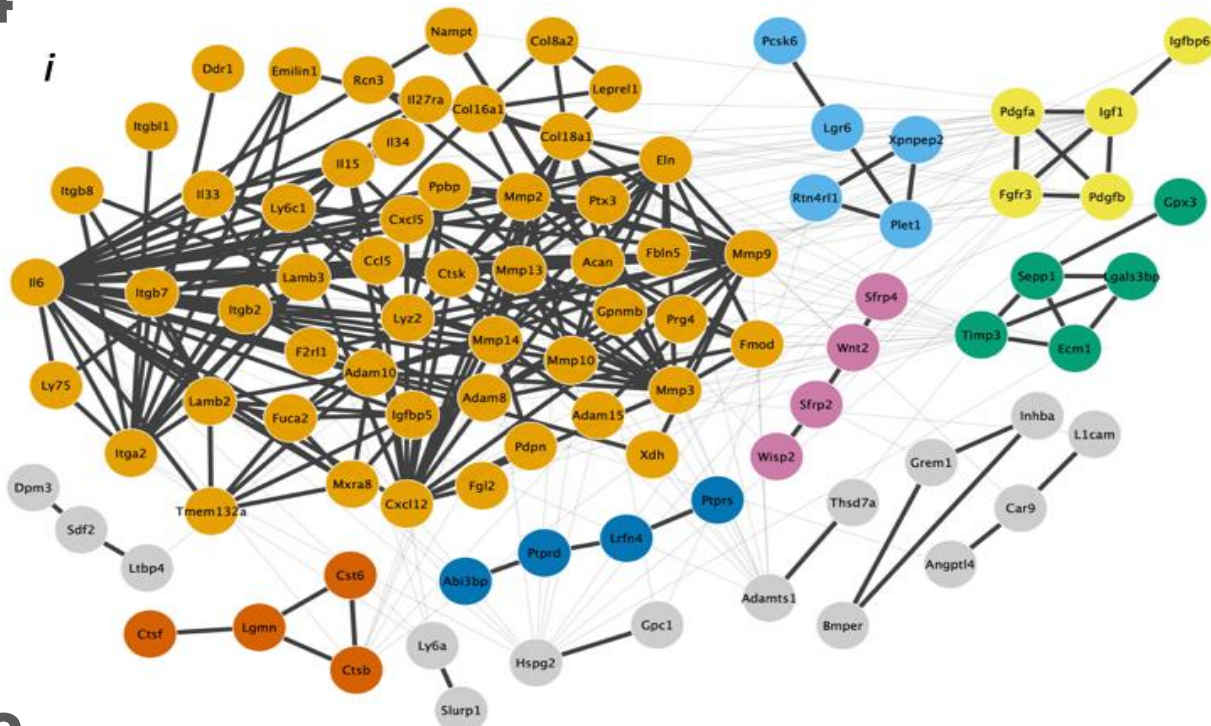


Paracrine signaling in surviving retrieved MSCs

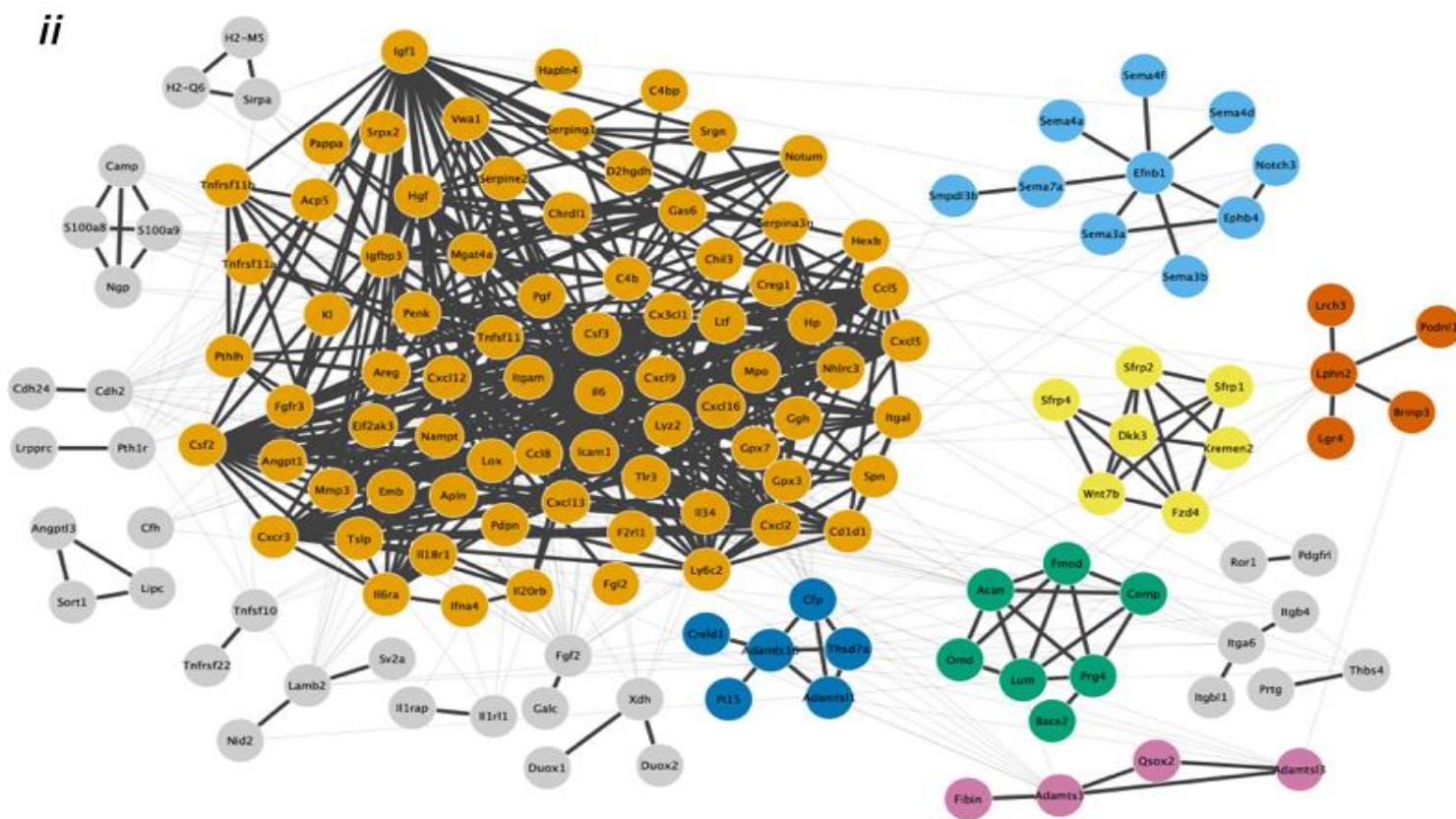
Predicted Secretome Analysis

Gene Ontology Enrichment Overlap D14 & D56

D14



D56



D14: 23 genes
D56: 3 genes

D14: 16 genes
D56: 27 genes

Extracellular Matrix Organization

Positive Regulation of Immune System Process

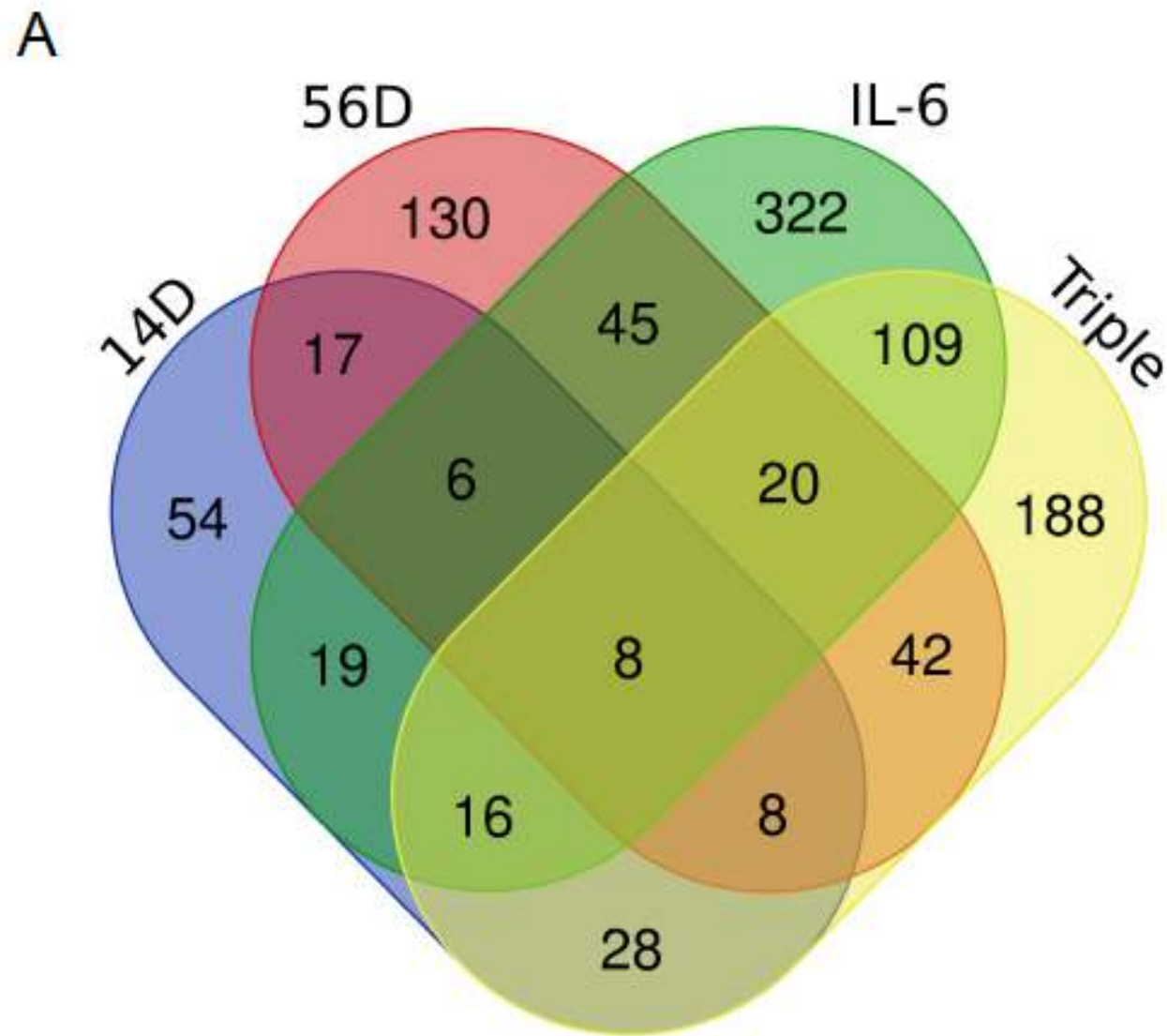
Wnt Signalling Pathway

D14: 3 genes
D56: 6 genes

D14: Anabolic / catabolic changes – restoration of ECM organization
D56: Established OA - counteract immune disease progression

D14&D56: Wnt antagonists – cross talk with chondrocytes and immune cells

Comparison of predicted secretome in retrieved and in vitro licensed MSCs (IL-6; IL-6, MCP-1 & IFN-gamma)

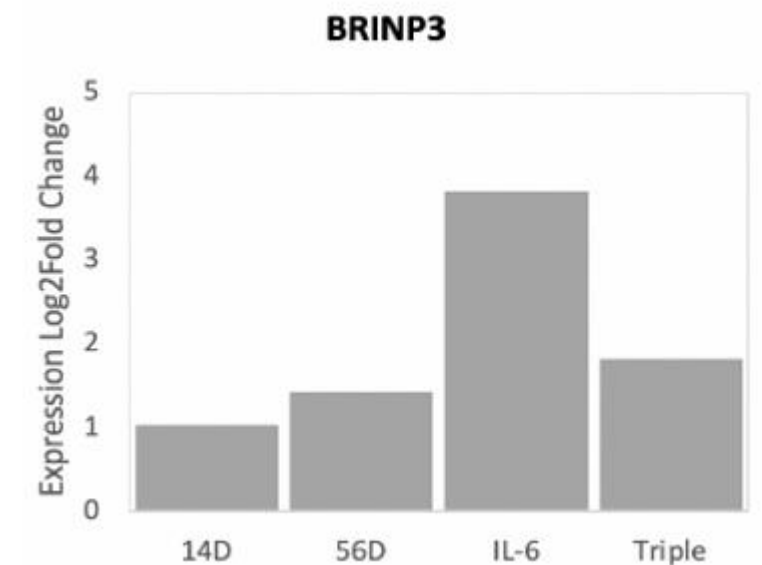


B

	14D	56D	IL-6	Triple
BRINP3	↑	↑	↑	↑
LYZ2	↑	↑	↑	↑
MMP3	↑	↑	↓	↓
COL8A1	↑	↑	↓	↑
CCL5	↓	↑	↑	↑
PCDHGD6	↓	↓	↓	↑
FMOD	↑	↑	↓	↑
SFRP2	↑	↑	↓	↑

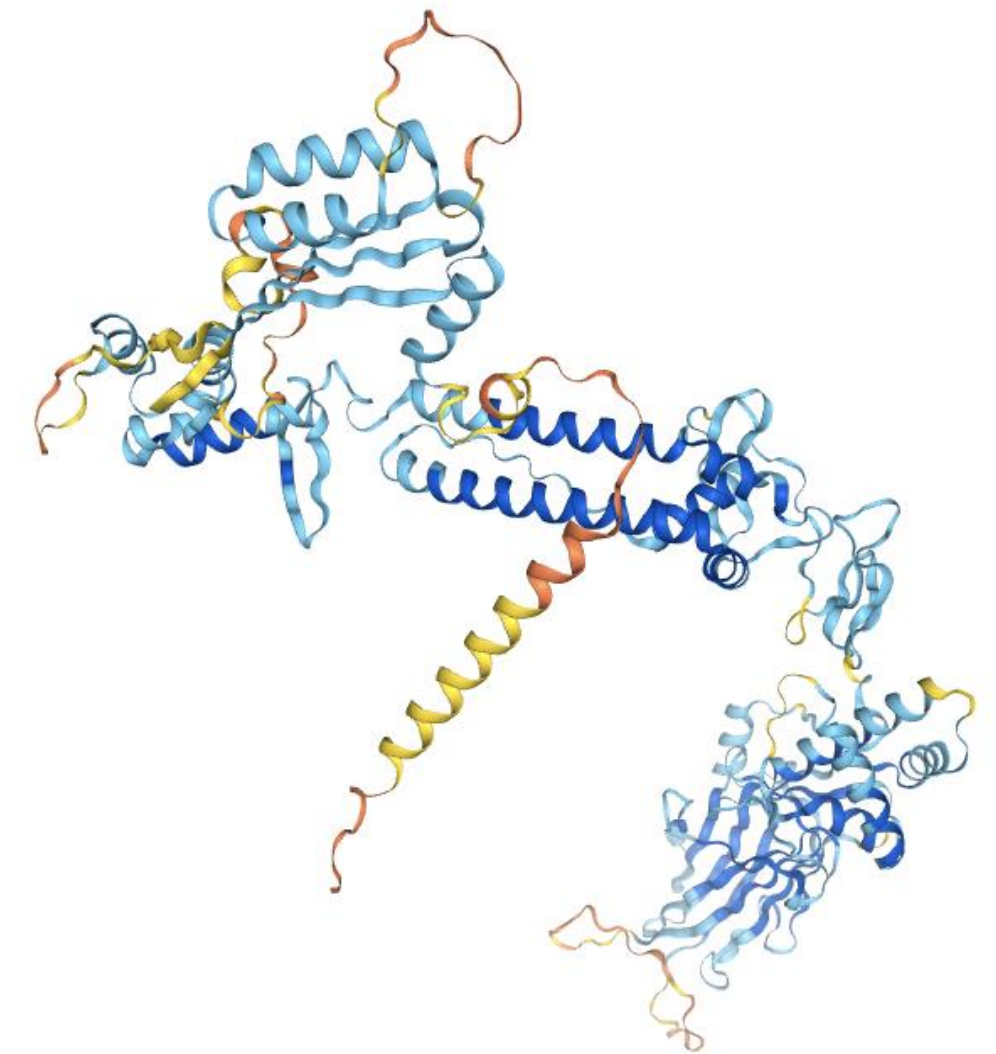
Similar pattern of expression between triple licensed and retrieved cells

BRINP3 (*BMP/Retinoic Acid Inducible Neural Specific 3*) novel predicted secreted gene expressed by MSCs



BRINP3: BMP/retinoic acid inducible neural specific 3

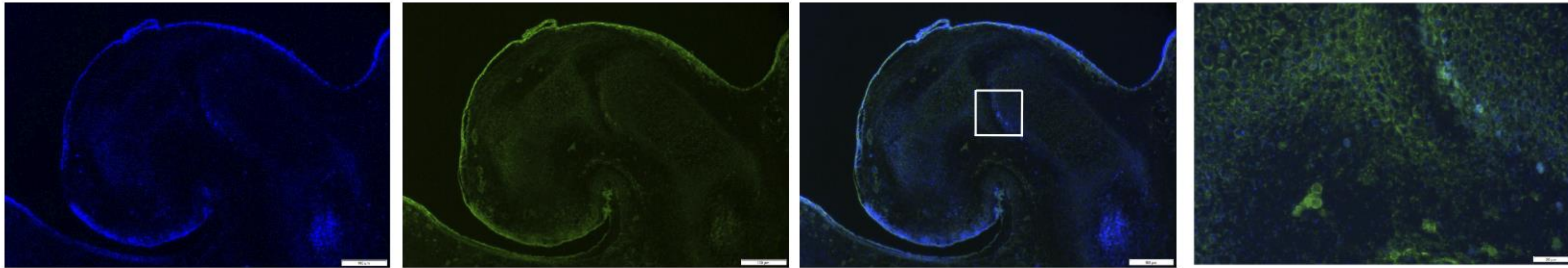
- Also known as FAM5C
- Overexpressed in pituitary tumours
- *Brinp3*^{-/-} mice exhibit behaviours consistent with neurodevelopmental disorders
- Plays a role in osteoblast differentiation
- Expressed in short digits in embryonic development in bats
- Not previously associated with cartilage development or repair



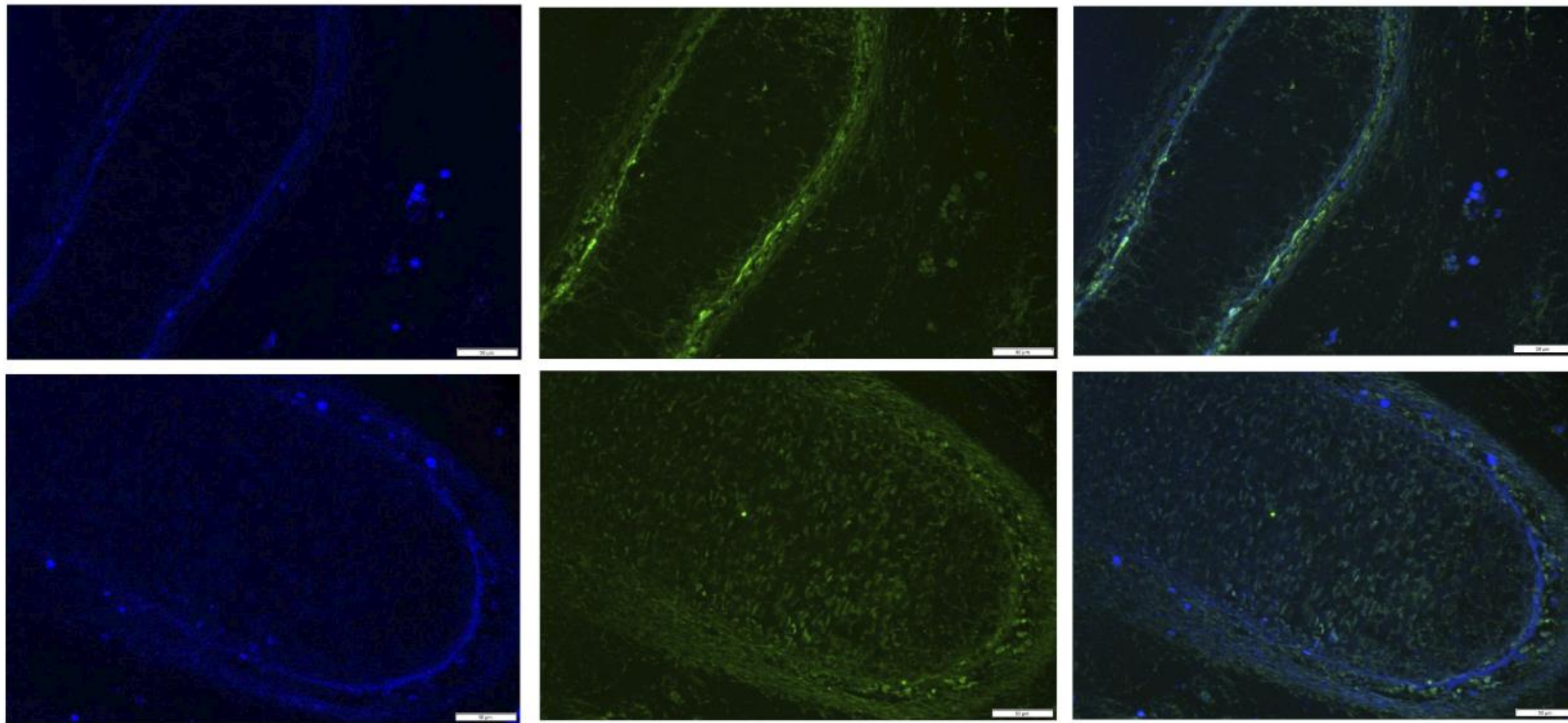
BRINP3 and Joint Development in Mouse Embryo (E.14-E.15)

Developing articular cartilage

DEVELOPING DIGIT

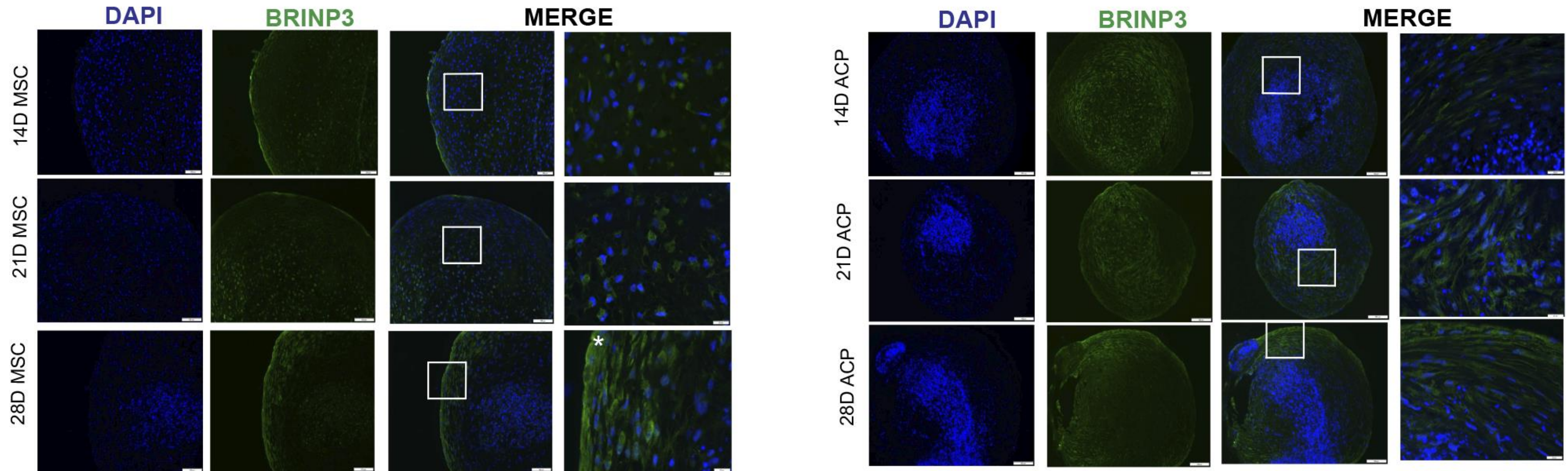


DEVELOPING HIND LIMB

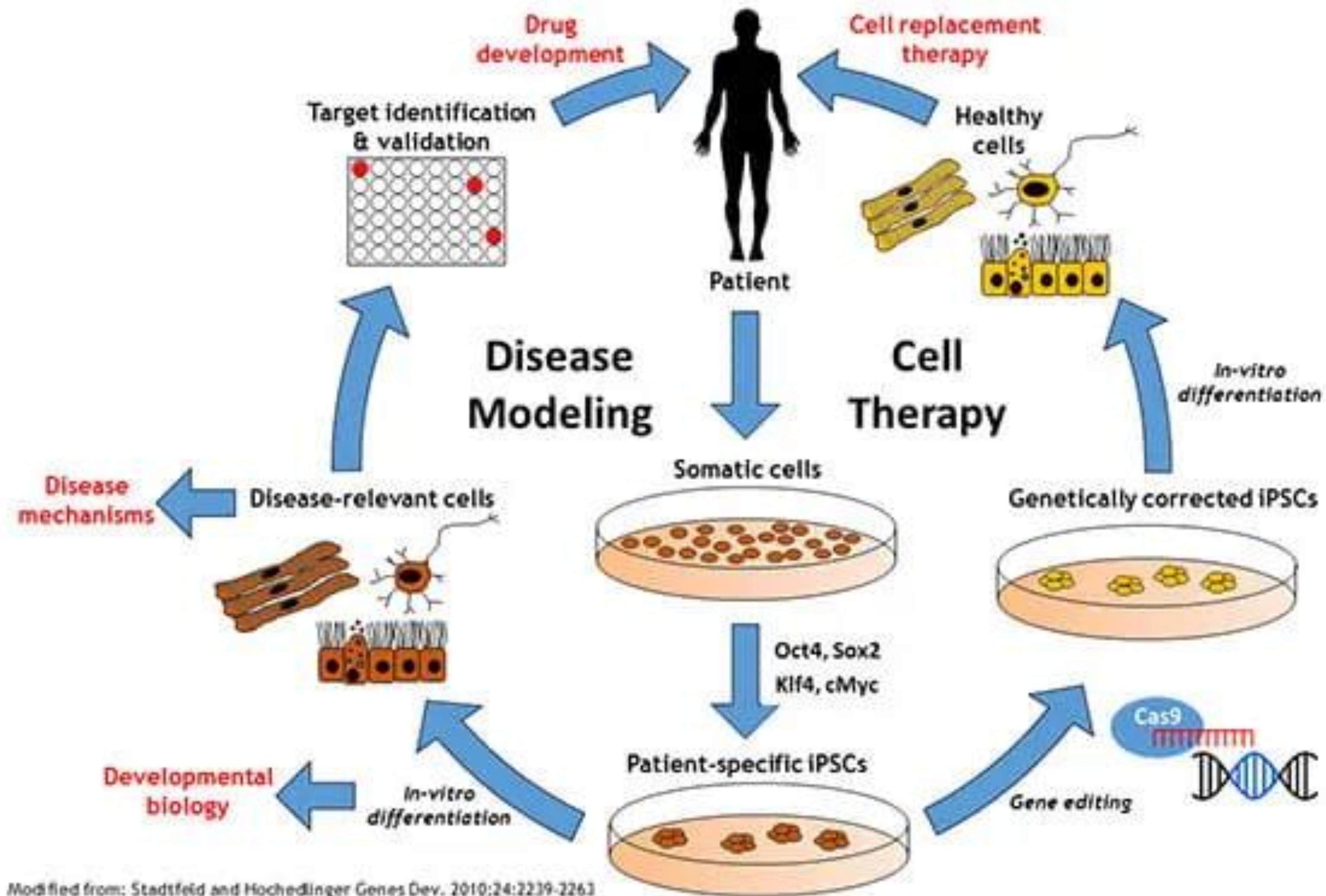


Periosteal sleeve -
fundamental for bone
regeneration and
reconstruction

BRINP3 expression in human MSCs and ACPs during in vitro chondrogenic differentiation



Increased expression correlating with the timeline of differentiation.



10X magnification

iPSC

Anterior
Primitive Streak

Paraxial
Mesoderm

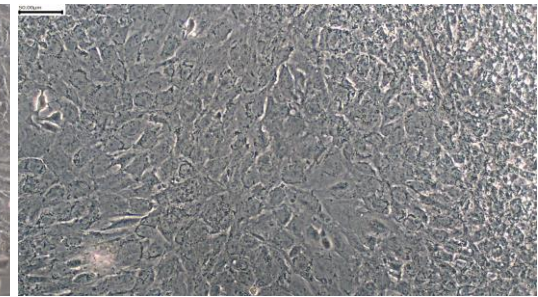
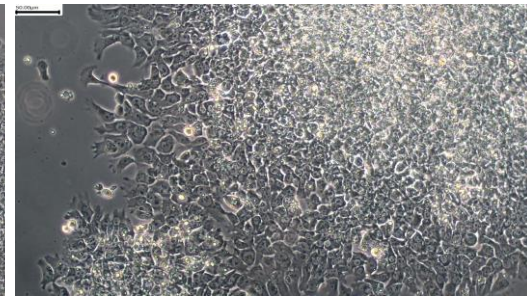
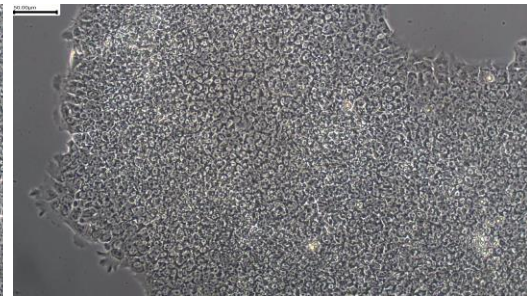
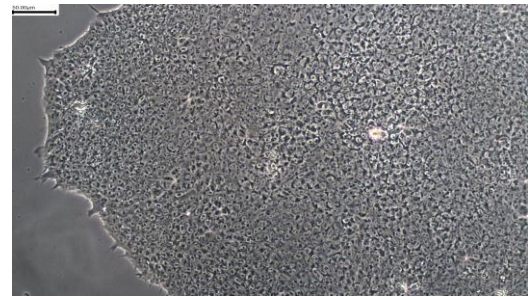
Early Somite

Sclerotome

Chondroprogenitor (CP)

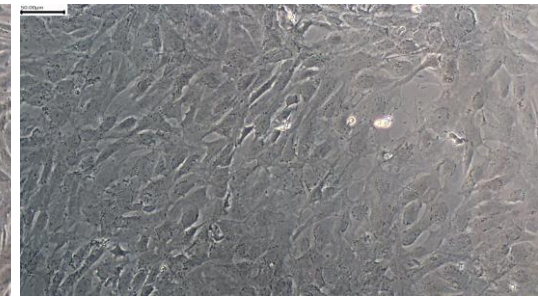
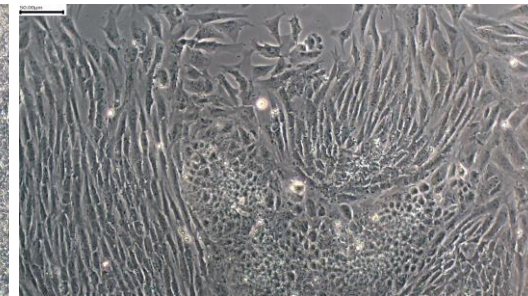
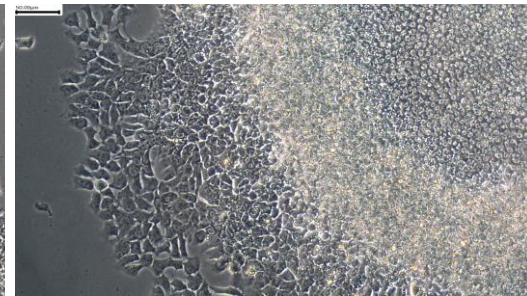
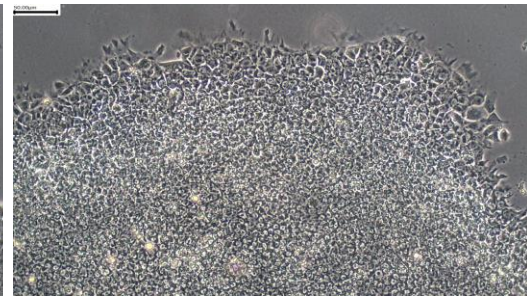
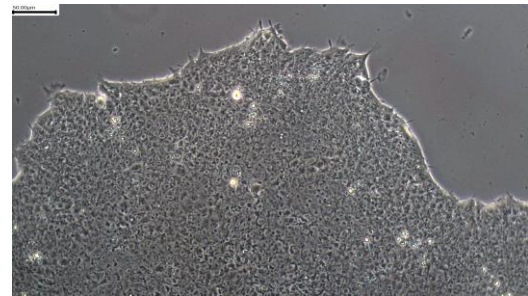
Pellet
culture

33D6
p62



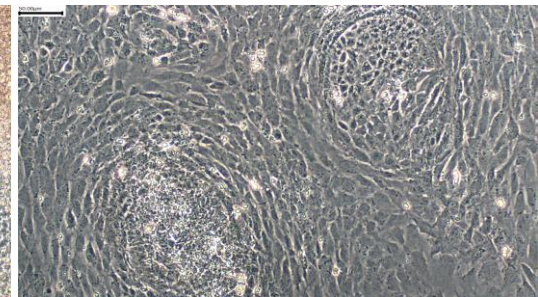
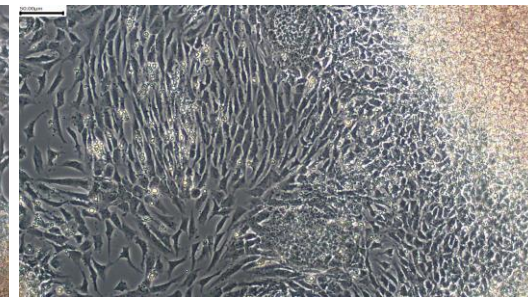
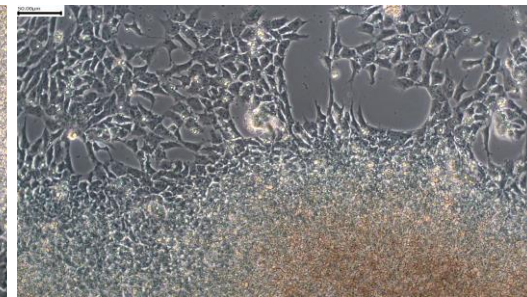
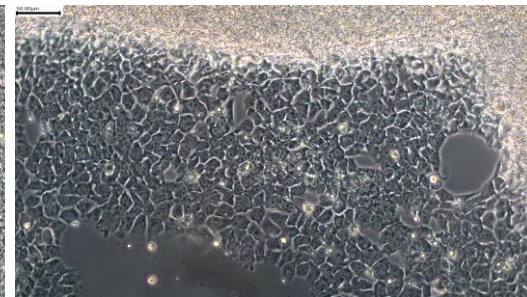
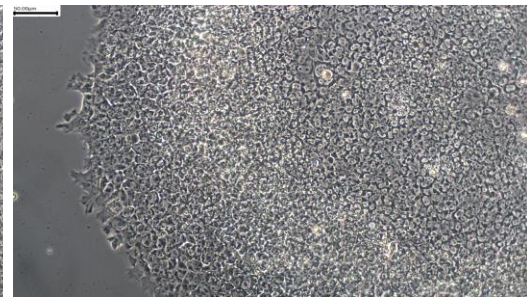
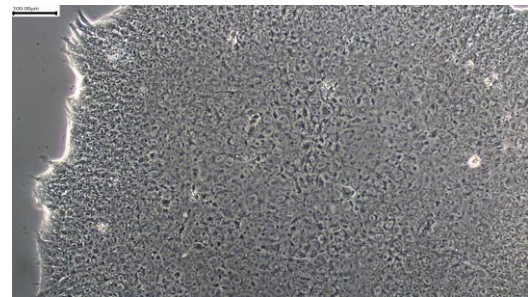
Passage 0
350,000
cells/pellet

C1-15
p29



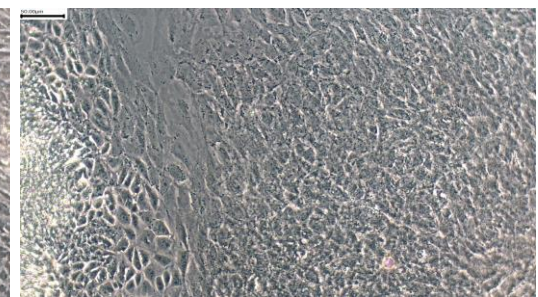
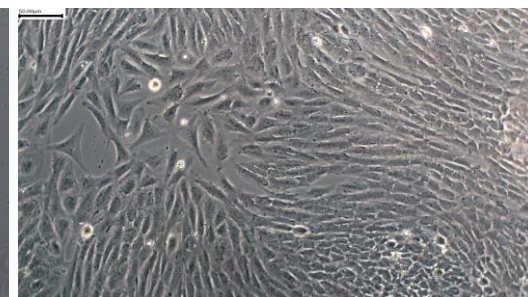
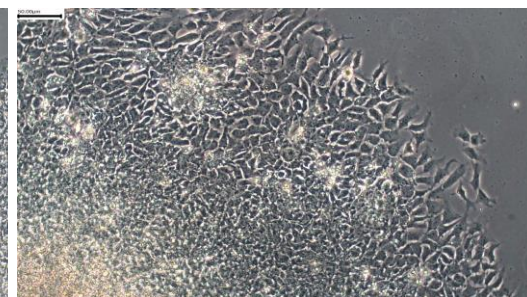
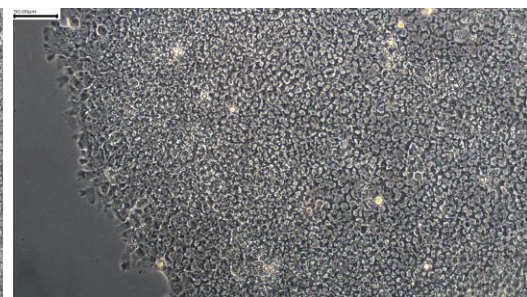
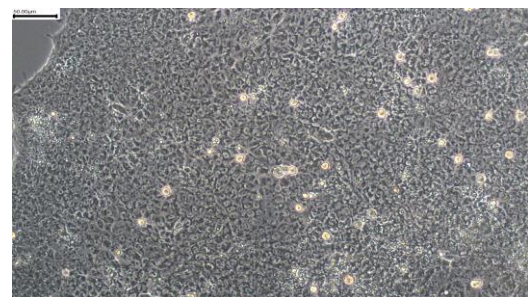
Passage 0
350,000
cells/pellet

Lucas1
p63



Passage 1
350,000
cells/pellet

C1-16
p26



Passage 0
350,000
cells/pellet

Activin A
FGF2
CHIR99021

FGF2
CHIR99021
SB-505124
Dorsomorphin

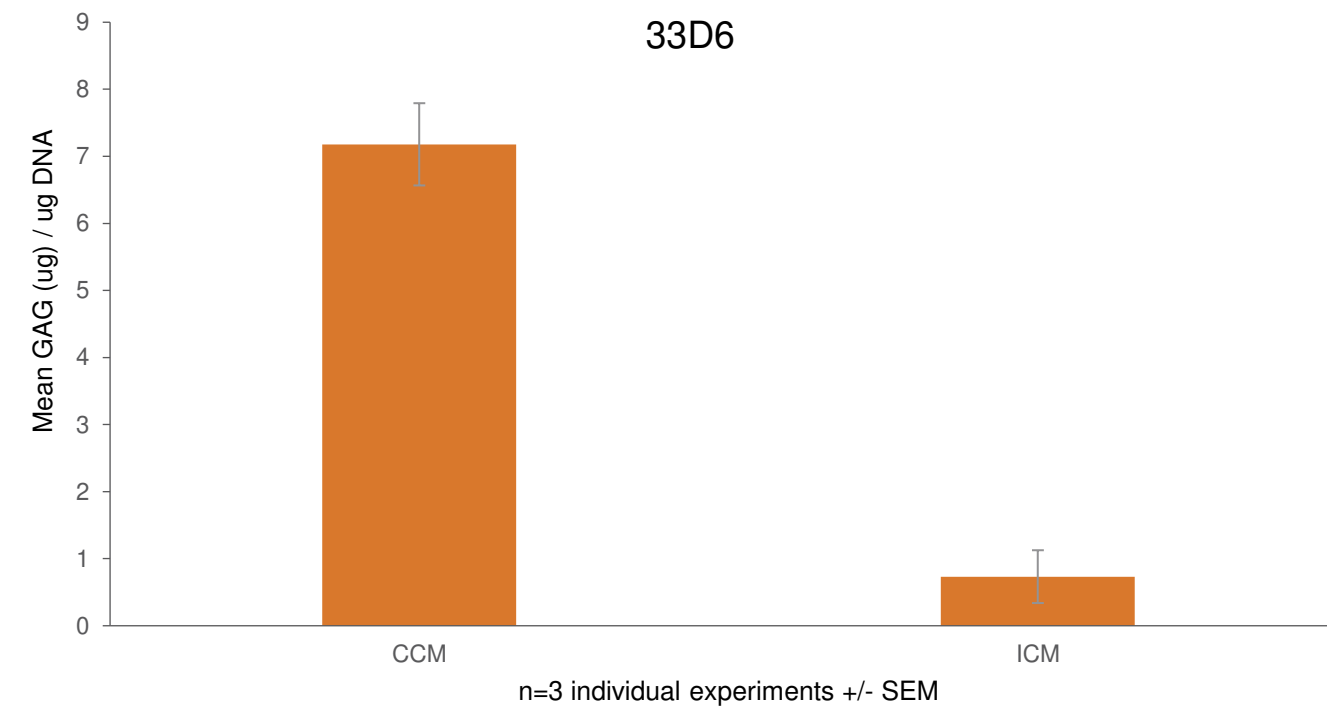
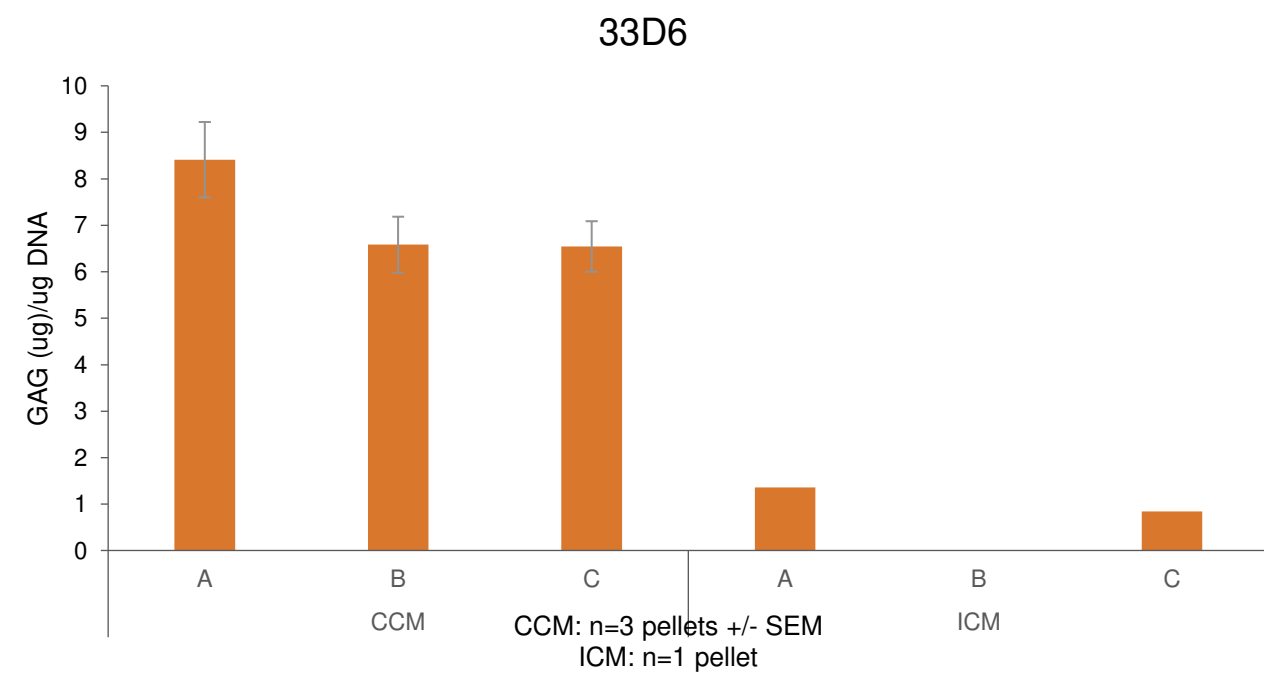
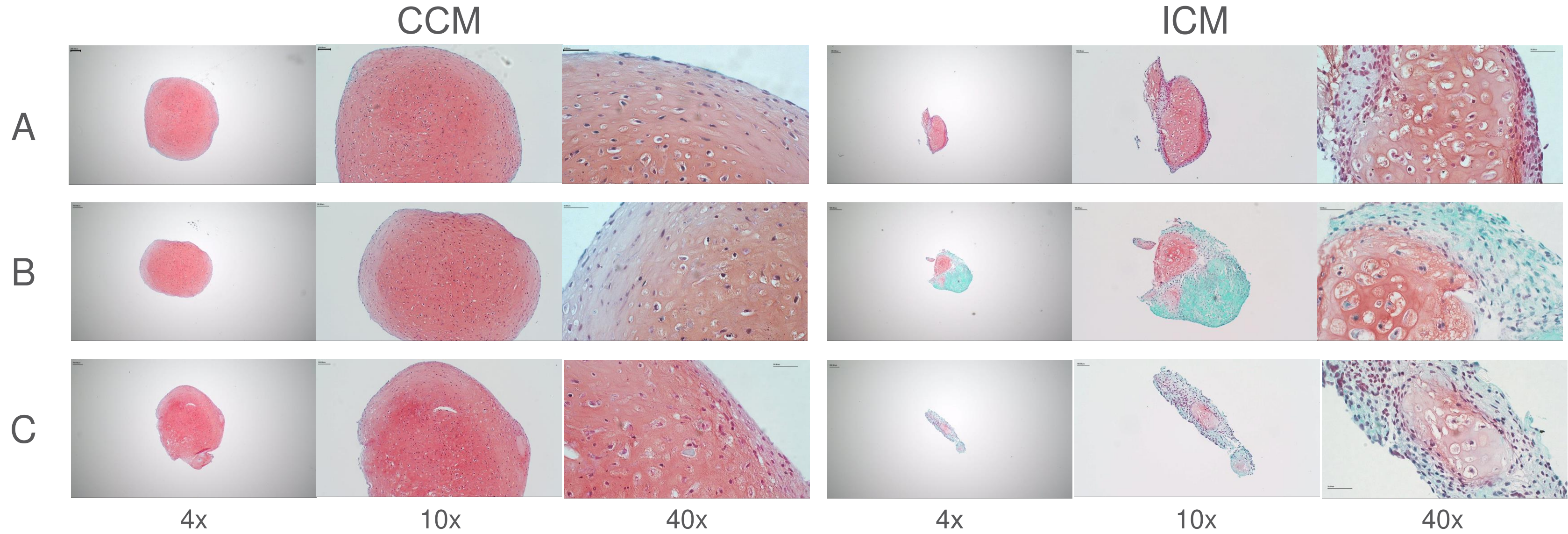
SB-505124
Dorsomorphin
Wnt-C59
PD-173074

Wnt-C59
Purmorphamine

BMP4

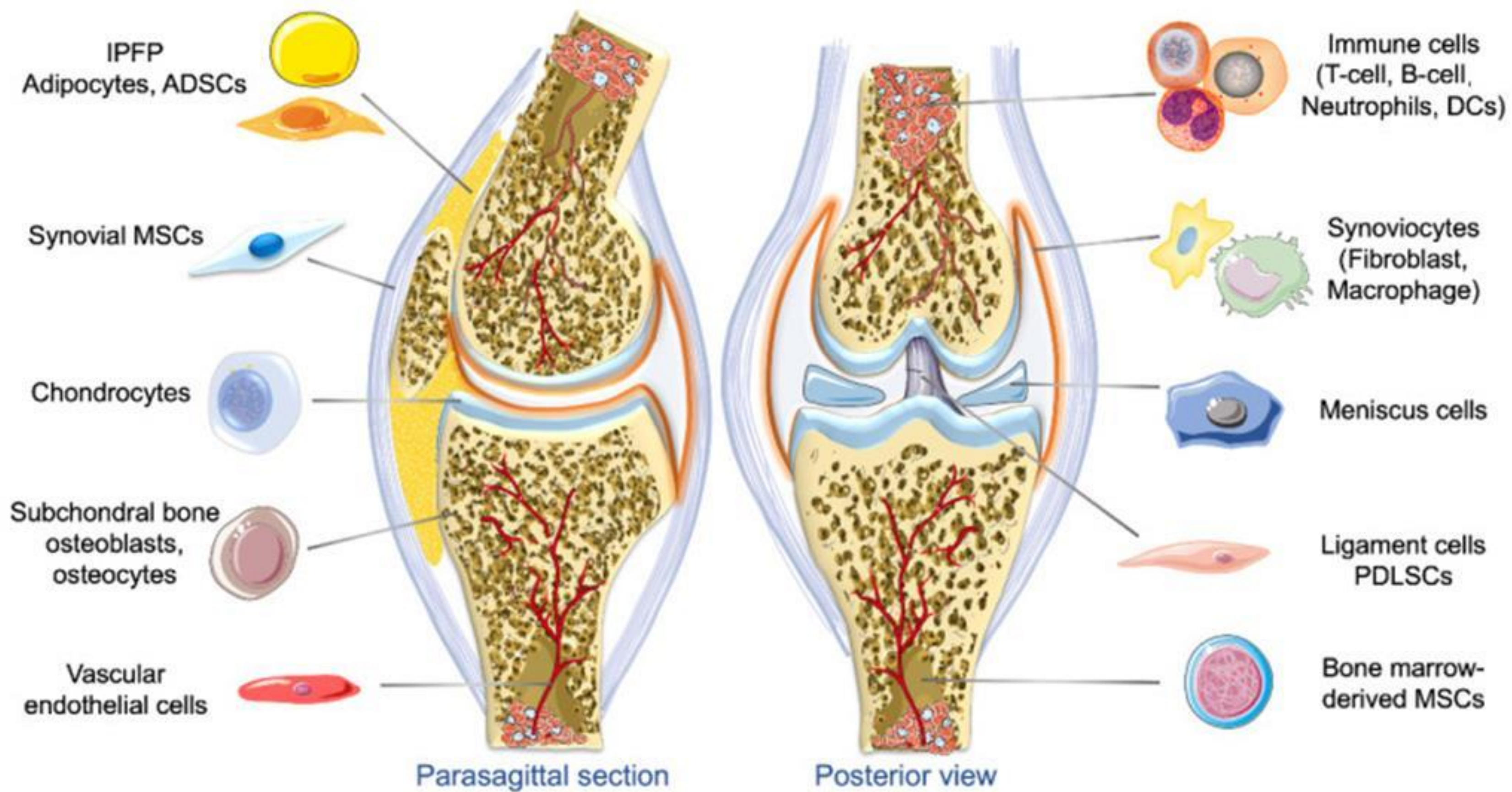
TGFB3

33D6 iCHOs (CP P0)



CCM = complete chondrogenic media (with TGFB3)

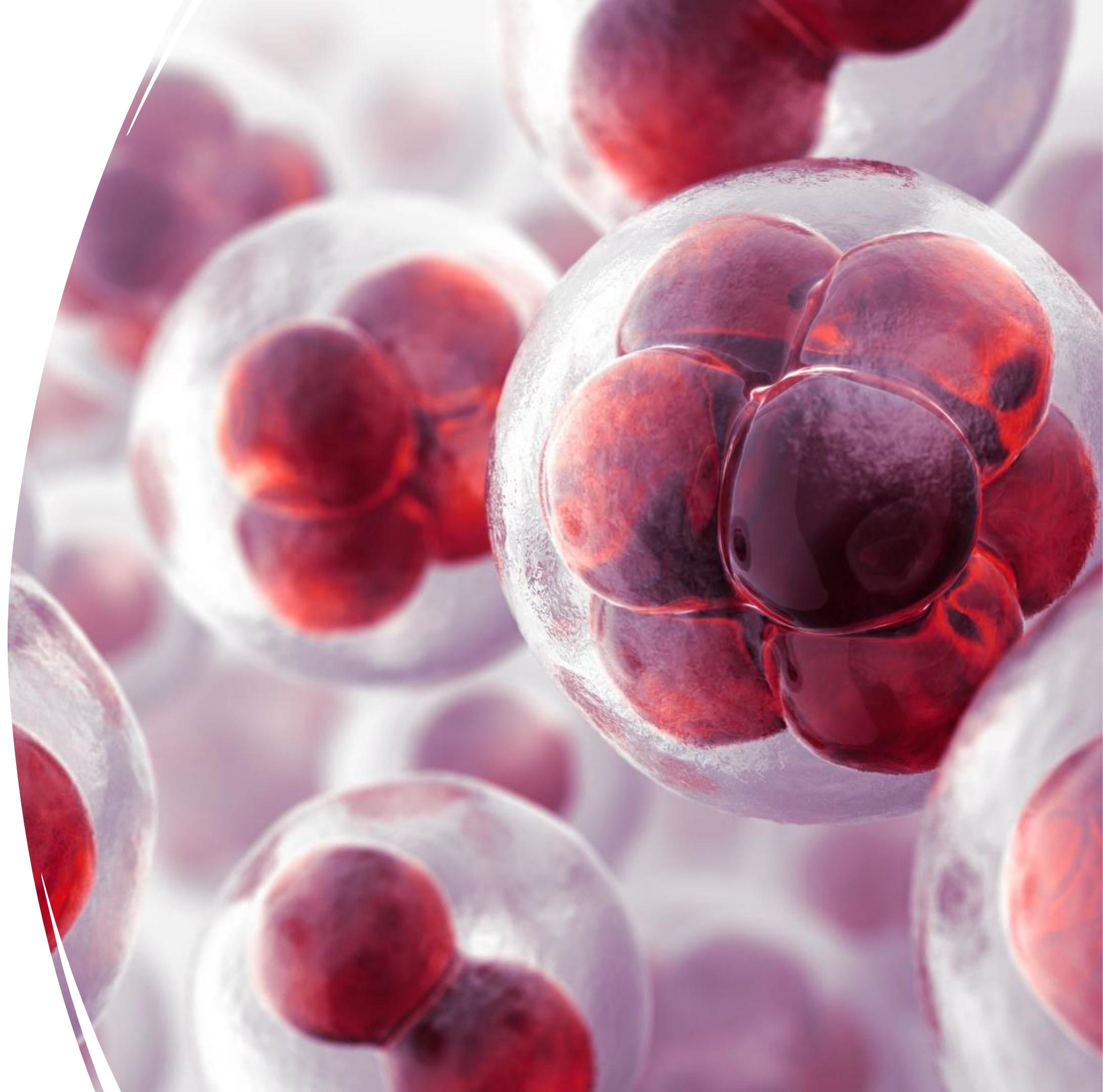
ICM = incomplete chondrogenic media



Cell populations that comprise the human knee joint with parasagittal and posterior views.

The Future

- Induced pluripotent stem cells
- Extracellular Vesicles
- Gene modification
- Cellular Immunotherapy



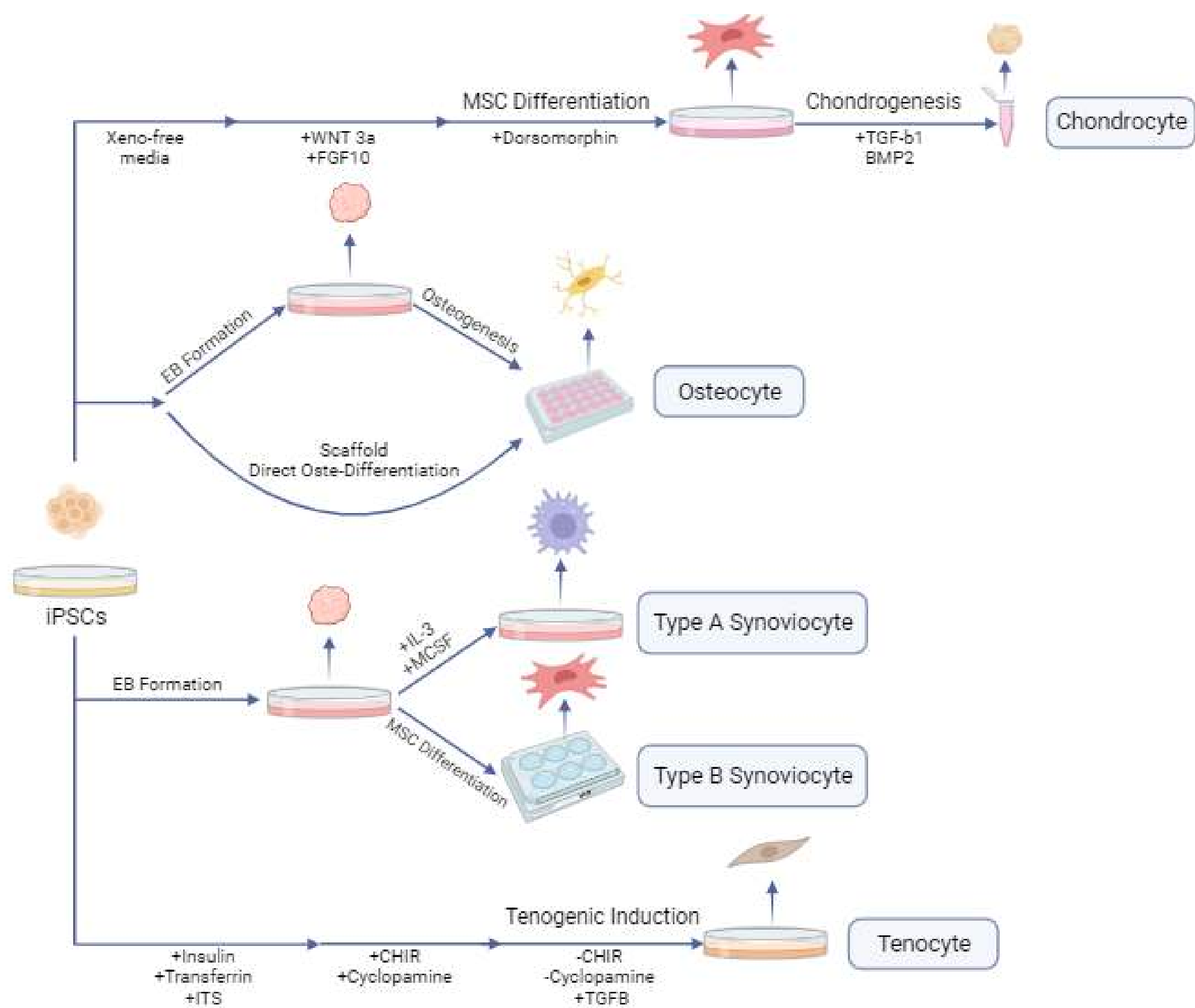


Fig. 2. iPSC differentiation strategies to create cells of cartilage, bone, ligament and synovium

Team

Mary Murphy

Mengyu Wang

Jamie Reilly

Georgina Shaw

Elke Rinke

Meimei Yang

Aline Morrison

Marilina Piemontese

Joan Fitzgerald

Fazal Bhatti

Ana Ivanovska

Jason Hunt

Niamh Duffy

Dale Creaven

Claire Dooley

Indu Patwal

Aisling O'Brien

Eliza Brett

Tarlan Eslami

Laura Barrachina Porcar

Amy Hogan

Yuezhan Li

Funding Acknowledgement



The AutoCRAT, ADIPOA2 and RESPINE Projects have received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement numbers 874671, 667932, and 732163.





Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

23.11 / Biothérapie Innovation Occitanie



Photo Inserm

Déploiement du projet Bio'Occ

Construction des métiers d'avenir pour les Biothérapies en Occitanie

Valérie Planat (UT3) – Hervé Galtaud (IMT)

France 2030
Investissements d'Avenir



Appel à manifestation d'intérêt
« Compétences et métiers d'avenir »

Projet

**Biothérapie et Bioproduction en Occitanie :
informer, attirer, former et fidéliser les talents et acteurs de
demain pour accompagner l'innovation**

Démarrage le 01/06/2023

Bio'Occ



- 4 établissements de formation
- 2 partenaires industriels
- 1 réseau d'entreprises
- Le pôle de compétitivité Eurobiomed
- L'Éducation Nationale
- L'INSERM
- La région Occitanie

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

14 juin 2023

KICK OFF MEETING DU PROJET BIO'OCC

- **Tables rondes**
- **Temps d'échanges**
- **Ateliers de travail** sur : les adaptations et compléments d'offre de formation, les actions de communication pour une plus grande visibilité, outils de prospective pour cibler l'évolution des besoins



Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse



Axe 1 : Adapter les formations existantes
améliorer leur adéquation aux besoins à travers le renforcement des partenariats avec l'industrie et la mise en place de plateaux pédagogiques

OBJECTIFS :

Formations pré-bac et Bac+2 :

- Sensibiliser aux métiers émergents et aux carrières possibles

Formations L3 et Master:

- Elargissement de l'ouverture à l'alternance
- Ajout de modules de compétences additionnelles, pluridisciplinarité

Doctorat:

- Module d'ouverture vers le secteur industriel

Tout niveau:

- Construction d'une plateforme pédagogique mutualisée pour la formation pratique

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse



Axe 1 : Adapter les formations existantes
améliorer leur adéquation aux besoins à travers le renforcement des partenariats avec l'industrie et la mise en place de plateaux pédagogiques

Coloration de formations pré-bac et Bac+2

6 lycées pilotes de l'**Académie** désignés pour la coloration : Groupes de Travail mis en place, actions prévues dès 2023-24

Ouverture à l'alternance

UM Licence Professionnelle et BUT dès 2023

UT3 En cours en Master (BS BT)

INSA dossier en cours (Commission des Titres d'Ingénieur), démarrage prévu 2025-26

Nouvelles unités d'enseignement

INSA « Culture cellulaire pour les Biothérapies » en 4ème année de Génie Biologique

UT3 Réflexion en cours pour définir besoins en sensibilisation à l'IA (ANITI), et avec 1 parcours en Master

UT3 Conception en cours de modules pour 1 école doctorale

IUT Montpellier TP Imagerie Tissulaire, TP Biotechnologies (PCR digitale, TP NGS, TP Bioanalyses/Bioinfo), Module de Bioproduction

Plateaux pédagogiques

INSA Travaux d'aménagement de la salle de culture cellulaire et achat d'équipements en cours

Polytech Aménagement d'un fab-lab (FdS) et Amélioration de la plateforme de Bioproduction : achat de 2 nouveaux Bio-réacteurs

Groupe IMT Identification en cours d'un site sur le campus de Rangueil UT3, pouvant accueillir la plateforme bioproduction

Actions en cours :

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse



Axe 2 : Compléter l'offre de formation existante

Création de nouvelles formations pour répondre aux besoins spécifiques en compétences en FI et FC

OBJECTIFS:

Formations Bac+3 :

- Formation de *Technicien Spécialisé en Bioproduction Industrielle* (Groupe IMT)
- Licence *Sciences de la Santé* (Pharmacie, UT3)
- L3 professionnelle *Biotechnologies-Bioproduction-Biocapteurs* (UM)

Formation Bac+5 :

- Structuration d'un Master co-accrédité (mention Biologie Santé)

Formations post-doc et FC :

- DIU *Biothérapie*
- DU *Bioproduction*

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse



Axe 2 : Compléter l'offre de formation existante

Création de nouvelles formations pour répondre aux besoins spécifiques en compétences en FI et FC

Démarches pédagogiques mises en place :

Recrutement par les établissements d'ingénieurs pédagogiques

Constitution de groupes de travail

Recueil des besoins des entreprises

Ouvertures envisagées en 2024 :

UM L3 professionnalisante *Biotechnologies-Bioproduction-Biocapteurs*

Groupe IMT Bachelor Génie des bioprocédés

UM/UT3 DIU Biothérapie

Ouvertures envisagées en 2025 :

UT3 Parcours de *Sciences Pharmaceutiques en Licence Sciences de la Santé*

Ouvertures envisagées en 2026 :

UM L3 professionnelle *Biotechnologies-Bioproduction-Biocapteurs*

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

Actions en cours :



Axe 3 : Développer des outils de prospective mieux cibler l'évolution des besoins et mieux adapter les formations en continu

OBJECTIFS:

Instauration d'un Conseil de Perfectionnement Sectoriel:

- Missions d'expertise et de prospective
- Analyse de l'adéquation de l'offre de formation

Constitution d'un annuaire des entreprises:

- Structuration, mise en réseau et communication

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse



Axe 3 : Développer des outils de prospective
mieux cibler l'évolution des besoins et mieux adapter les formations en continu

Actions en cours :

Conseil de perfectionnement sectoriel

(Eurobiomed-AD'OCC)

Première réunion 2024

Annuaire des entreprises (AD'OCC)

Annuaire entreprises :

<https://www.agence-adocc.com/biotherapie-innovation-occitanie>

The screenshot shows the website header with the logo and text 'BIOTHÉRAPIE INNOVATION OCCITANIE'. Below the header is a search interface with four main sections:

- Entrez votre recherche**: A search input field and a 'Type' dropdown menu.
- Départements**: A list of departments with checkboxes: Gard, Haute-Garonne, Hérault, and Tarn.
- Domaine**: A list of domains with checkboxes: Ingénierie tissulaire, Thérapie cellulaire, Thérapie génique, Bioproduction, Technologie de transfert, and Anticorps et Protéines.
- Positionnements**: A list of positions with checkboxes: Recherche et développement, Etudes pré-cliniques, Industrialisation, Production, POC chez l'homme, Réglementaire, Contrôle qualité, and Essais cliniques.

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse



Axe 4 : Déployer des actions de communication améliorer l'attractivité des métiers et l'acceptabilité sociale des biothérapies

OBJECTIFS:

- Actions de sensibilisation en milieu scolaire
- Immersion en entreprise et croisée secondaire/supérieur
- Création d'une plateforme de référencement des formations
- Meilleure lisibilité des parcours
- Production de contenus pédagogiques sur les MTI
- Conception par et pour les professionnels de Santé

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse



Axe 4 : Déployer des actions de communication améliorer l'attractivité des métiers et l'acceptabilité sociale des biothérapies

Actions en cours :

Mise en place d'actions de sensibilisation auprès des professeurs de lycée

1^{er} Webinaire la matinée du 26/09 avec l'intervention d'**entreprises** :

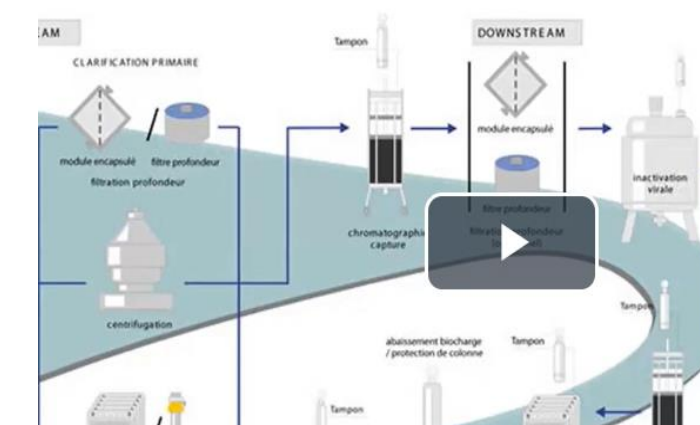
- Présentation du projet Bio'Occ
- Sensibilisation aux biothérapies et à la bioproduction,
- Information sur les tendances de recrutement (quelles compétences recherchées)
- Témoignages métiers

Questionnaire rédigé à destination des entreprises pour récolter des marques d'intérêt - **Eurobiomed**

Affiche durant les Biotherapies Days les 23 et 24 novembre

BioProcess

Un processus complexe (USP+MSP+DSP) réalisé en « salles blanches ».



Comprend différentes techniques :
- Bioproduction (Fermenteur, bioréacteur)
- Séparation (Centrifugation, Lyse, filtration)
- Purification (Chromatographie, filtration)



Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

Merci pour votre attention

France 2030
Investissements d'Avenir



Appel à manifestation d'intérêt
« Compétences et métiers d'avenir »

Bio'Occ



Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

Pitches de projets lauréats

Intégrateur OBBI

Stem Genomics

Genoskin

Evotec

IHU Immun4cure

Louis CASTEILLA

Nicolas CHAPAL

Nicolas GAUDENZIO

Zahia HANNAS

John DE VOS

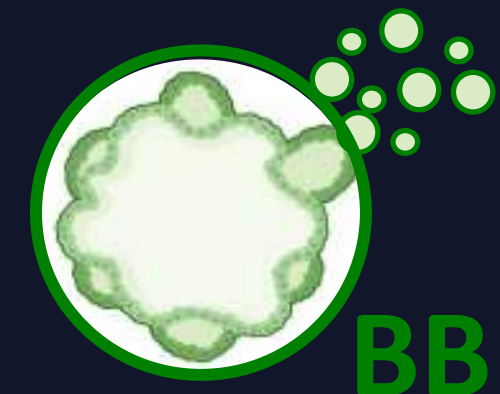
OBBI

Intégrateur industriel Occitanie
Biothérapies - Bioproduction de Vésicules
Extracellulaires et Organoïdes

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

#biotherapie
#bioproduction
#ADOCC



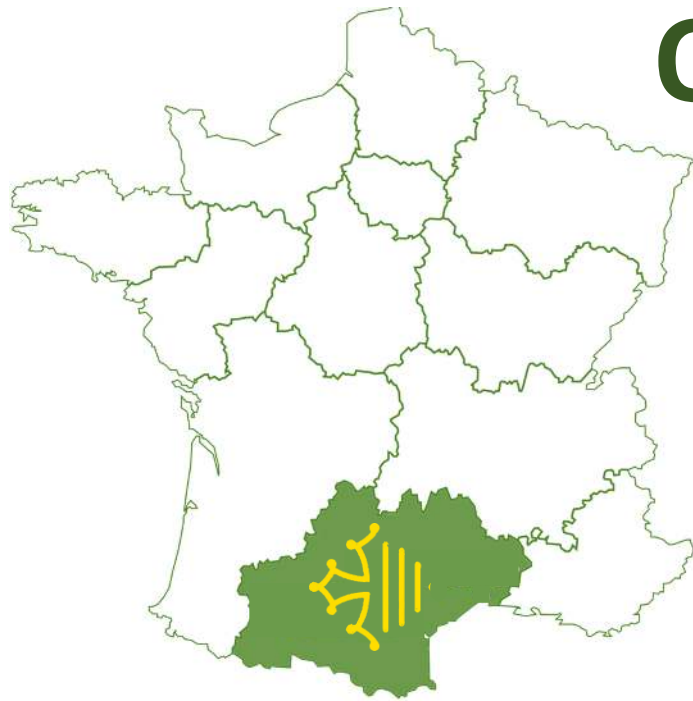
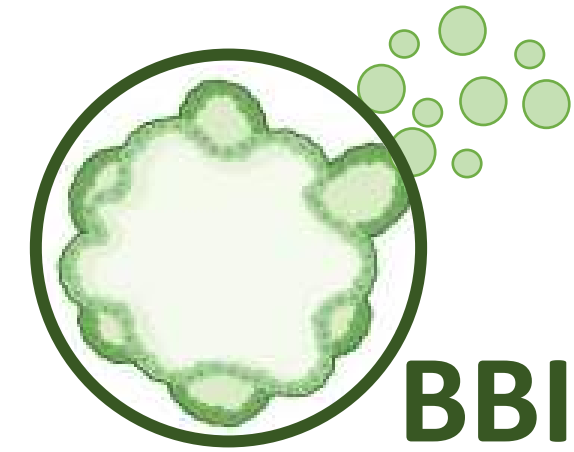
BBI

Pr Louis CASTEILLA, PhD
Institut RESTORE, Université de
Toulouse, CNRS U-5070, EFS, ENVT,
Inserm U1301 Toulouse
Responsable Equipe GOT-IT



Photo Inserm

Occitanie Biotherapy Bioproduction Integrator



Dr Danièle NOEL
Executive Director



Prof Louis CASTEILLA
Scientific Director



**Dr Camille
MALAVAL SUTRA**
Chargé de Mission Inserm



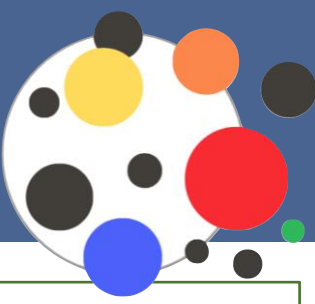
**Dr Séverine
KREMER**
Chargé de Mission IHU



**Dr Montserrat
BOSCH GRAU**
Business Developer Inserm

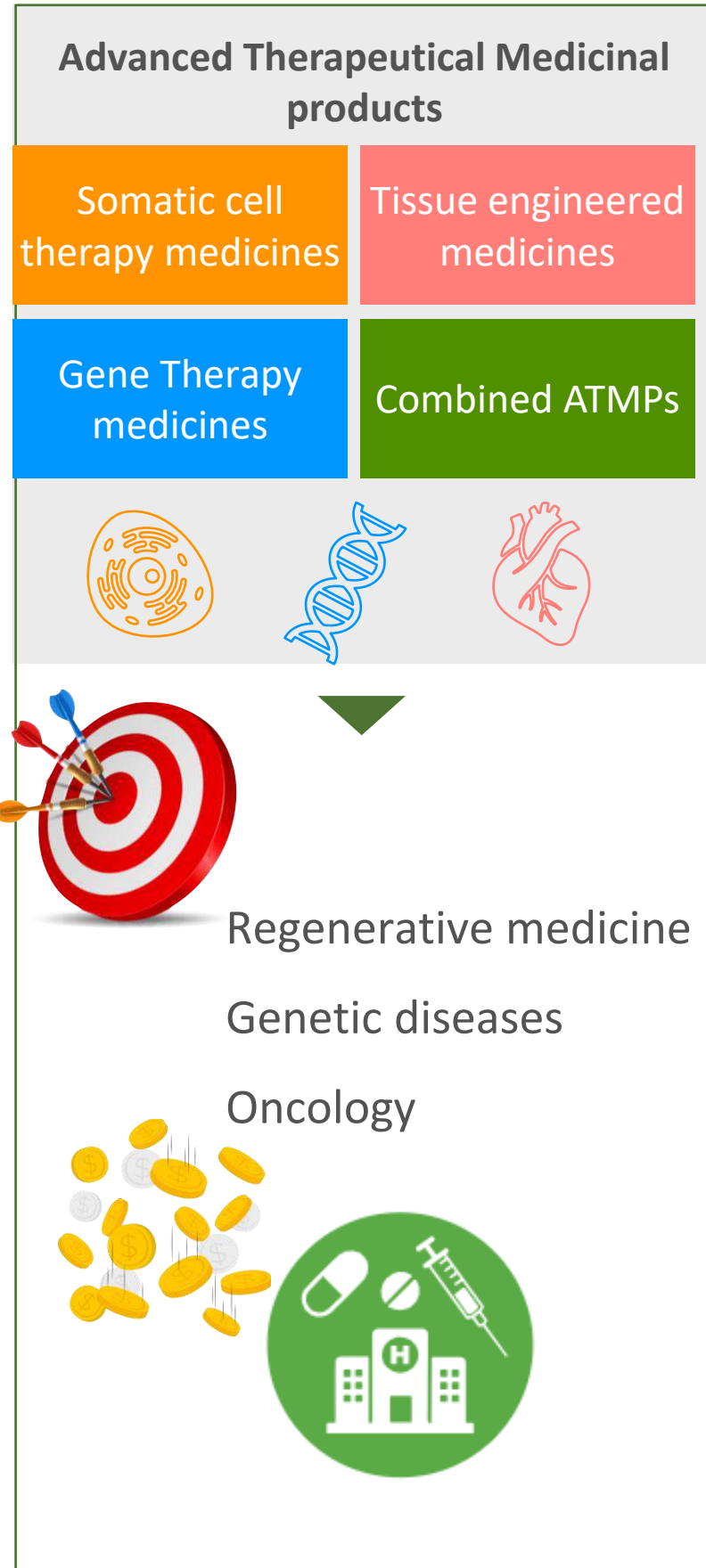


About us: who we are ? National context

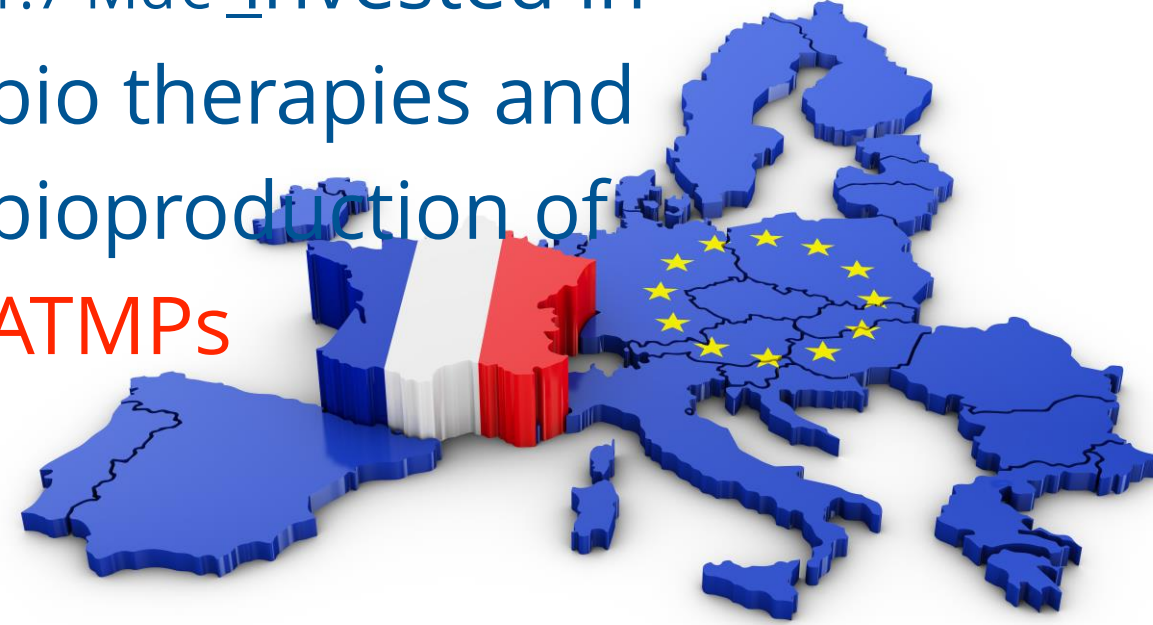


Occitanie
Bioproduction
Biotherapies
Integrator
OBBI

Labeled in May 2023
Managed by INSERM



1.7 Md€ invested in
bio therapies and
bioproduction of
ATMPs



Stratégie Nationale d'Accelération
« Biothérapies et bio production de
thérapies innovantes » (SABB)

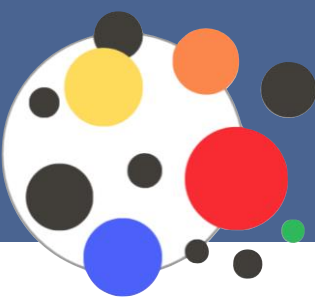
- French leadership in the EU pharmaceutical bioproduction
- Produce 5 new biomedical before 2030

- Promote academic R&D excellence and accelerate technology transfer to manufacturers to buster innovation (from bench to bedside)
- Simplify market access for new medicines to reduce development costs and make them affordable for the healthcare system.
- Developing the industrial tissue in France
- Support the sector by providing dedicated financing and mobilizing stakeholders to improve patient access to biotherapies.

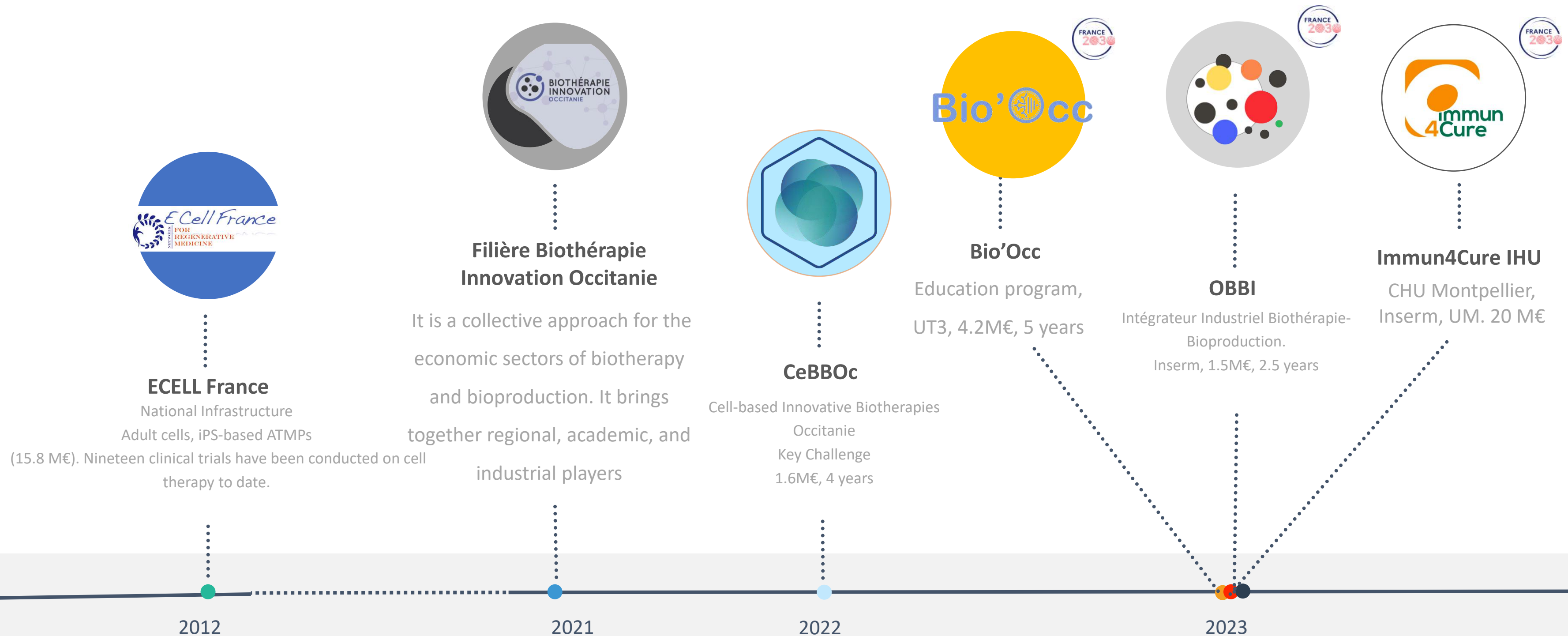
Intégrateurs Biothérapie Bioproduction (IBBs)

The label was awarded to academic platforms with expertise in bioproduction and biotherapies, leading to 8 national integrators including OBBI

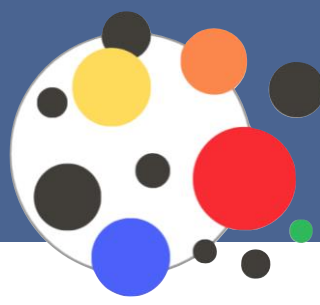
About us: who we are ? Regional context



Bioproduction-Biotherapy state of the art, in Occitanie



About us: what we do ?



MISSION

Accelerate the progress of biotherapies based on extracellular vesicles (EVs) and organoids in France.

GOAL

Offer to **biotechnology stakeholders** cutting-edge solutions for cost-effective processes and top-tier products in **extracellular vesicles (EVs)** and **organoid** technologies, ranging from R&D to pre-industrial pilot scale

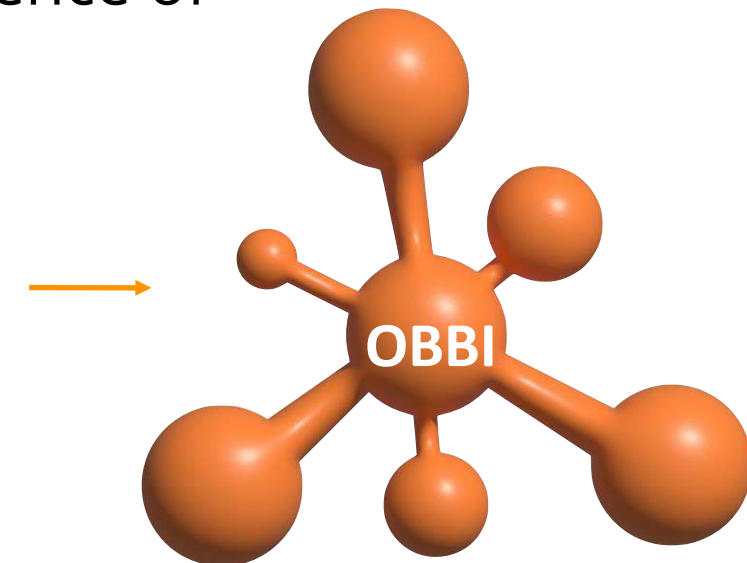
METHOD

Foster innovation by connecting industrial partners needs to the excellence of academic expertise

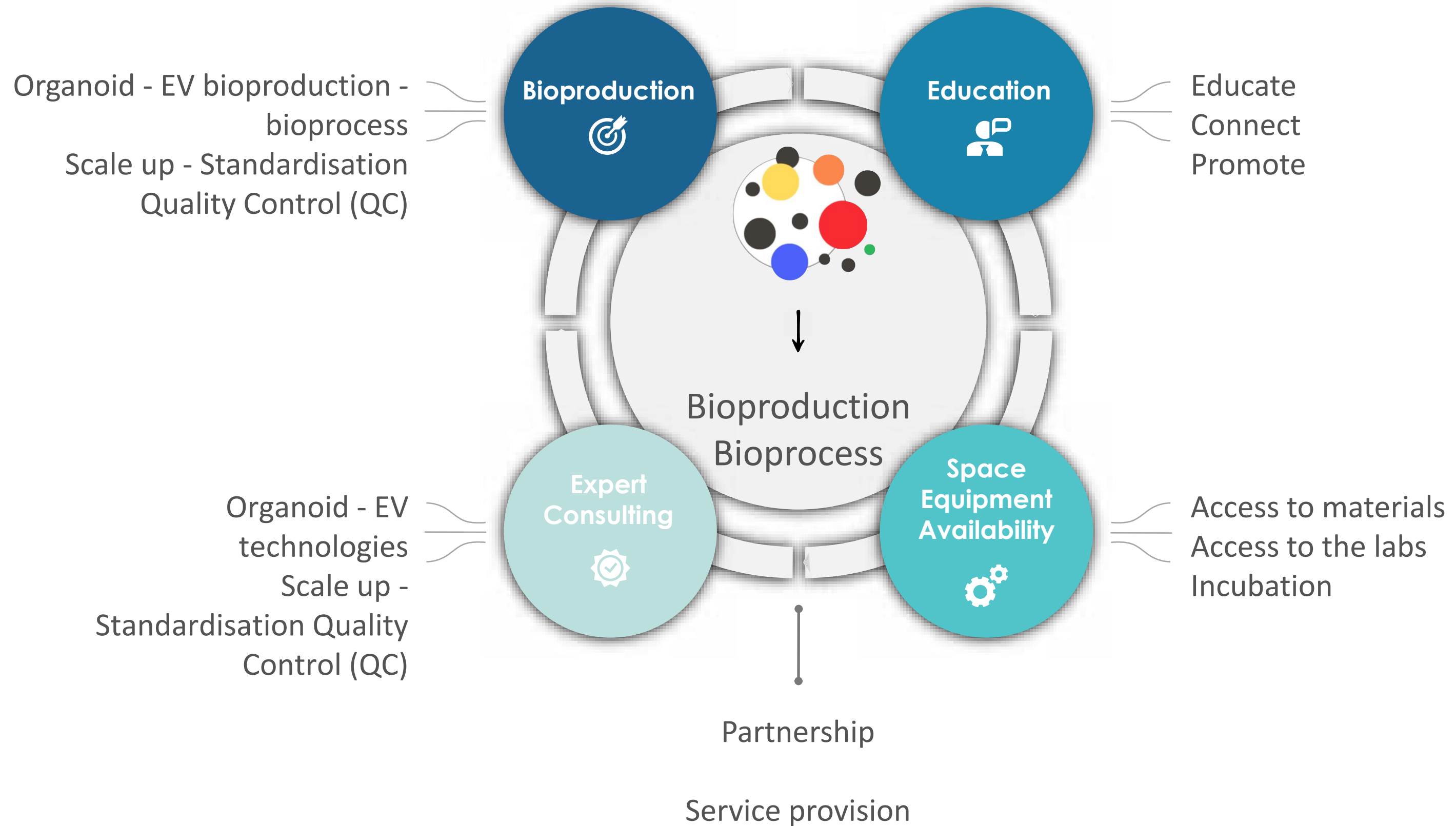
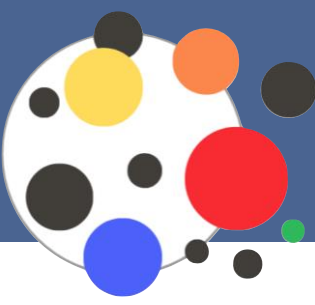
OBBI will serve as a unique HUB including:

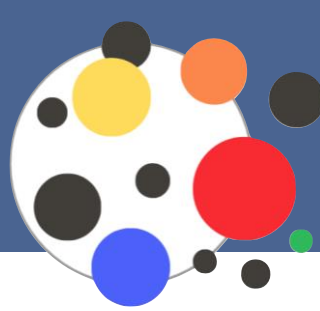
- an identified network of academic expertise of excellence
- infrastructure (x m2), and
- standard contracts (x1, x2, x3)

allows for rapid and efficient operational implementation.



Proposed Services





Organoid Production

- Access to a variety of cell sources: iPSCs, ASCs
- Access to existing models, custom model development
- Organ-on-chip, 3D co-culture access (custom development)
- Process development and QCs
- **Scalability**
 - from small scale, R&D grade
 - to mid-scale, pre-industrial grade

● Drug discovery

Disease model development to evaluate drug targets

Safety: anticipate the potential toxicity of a lead candidate

Efficacy: evaluate the candidate's capacity to reverse the disease phenotype

Co-clinical trials with organoids from patients enrolled in clinical trials to better stratify and tailor treatments

● Regenerative medicine

Transplantable organoids

QC (safety and potency)

Preclinical studies (safety and efficacy)

Biobanking

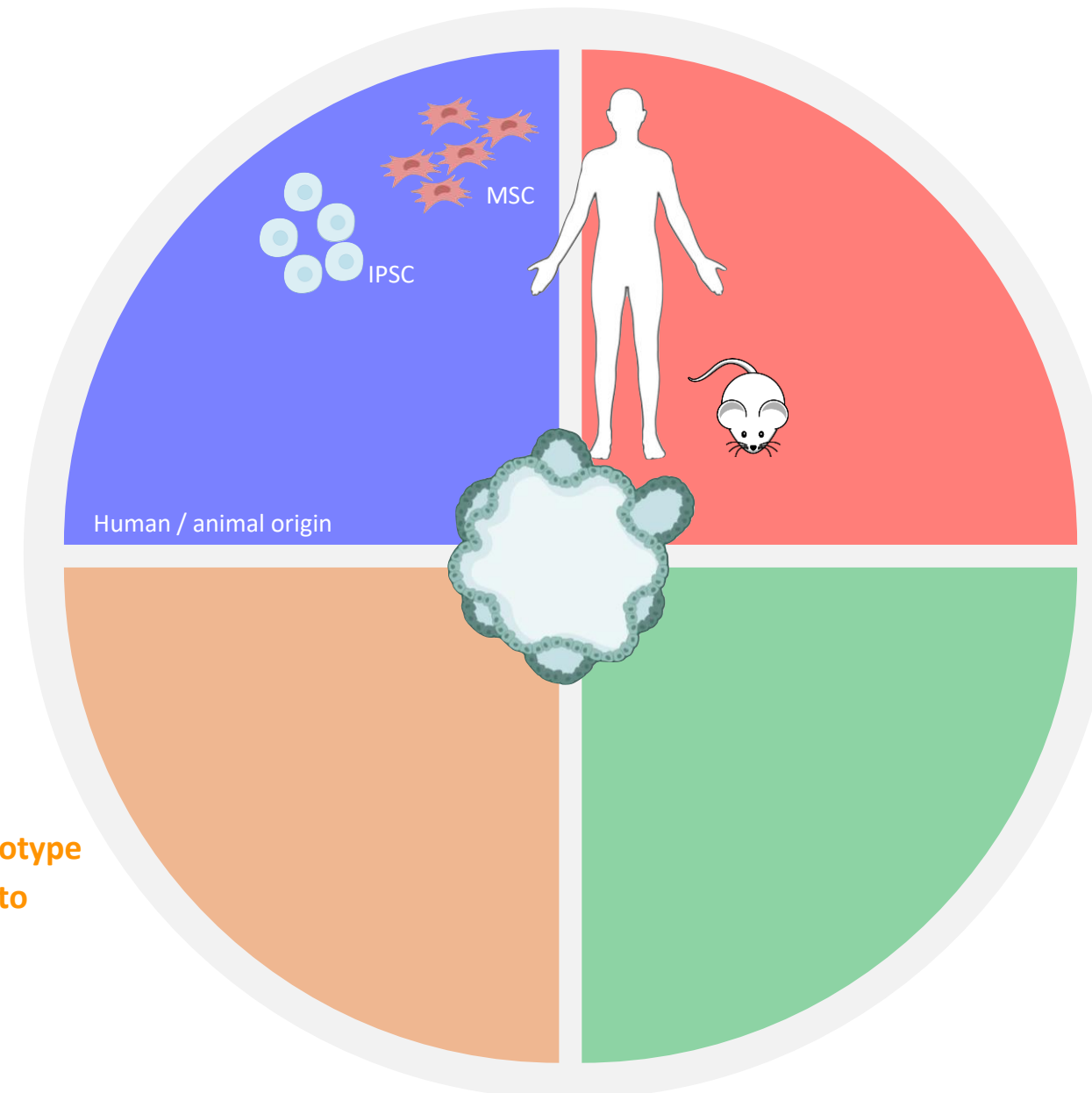
● Access to human and animal tissues

● Healthy and pathological human sources

Inflammatory Bowel Disease, Cystic Fibrosis,
Colorectal Cancer, Others

● Large range of anatomical origins

*Intestinal (colon, grêle), fallopian tube, epididymis, bladder, brain,
retina, respiratory, cardiac, muscle*



● Chemical

— Protein and Gene Expression, Secretome composition
IF, WB, qPCR, ELISA, -OMICs, Flow cytometry, cytokine analysis

● Electrophysiology

MEA

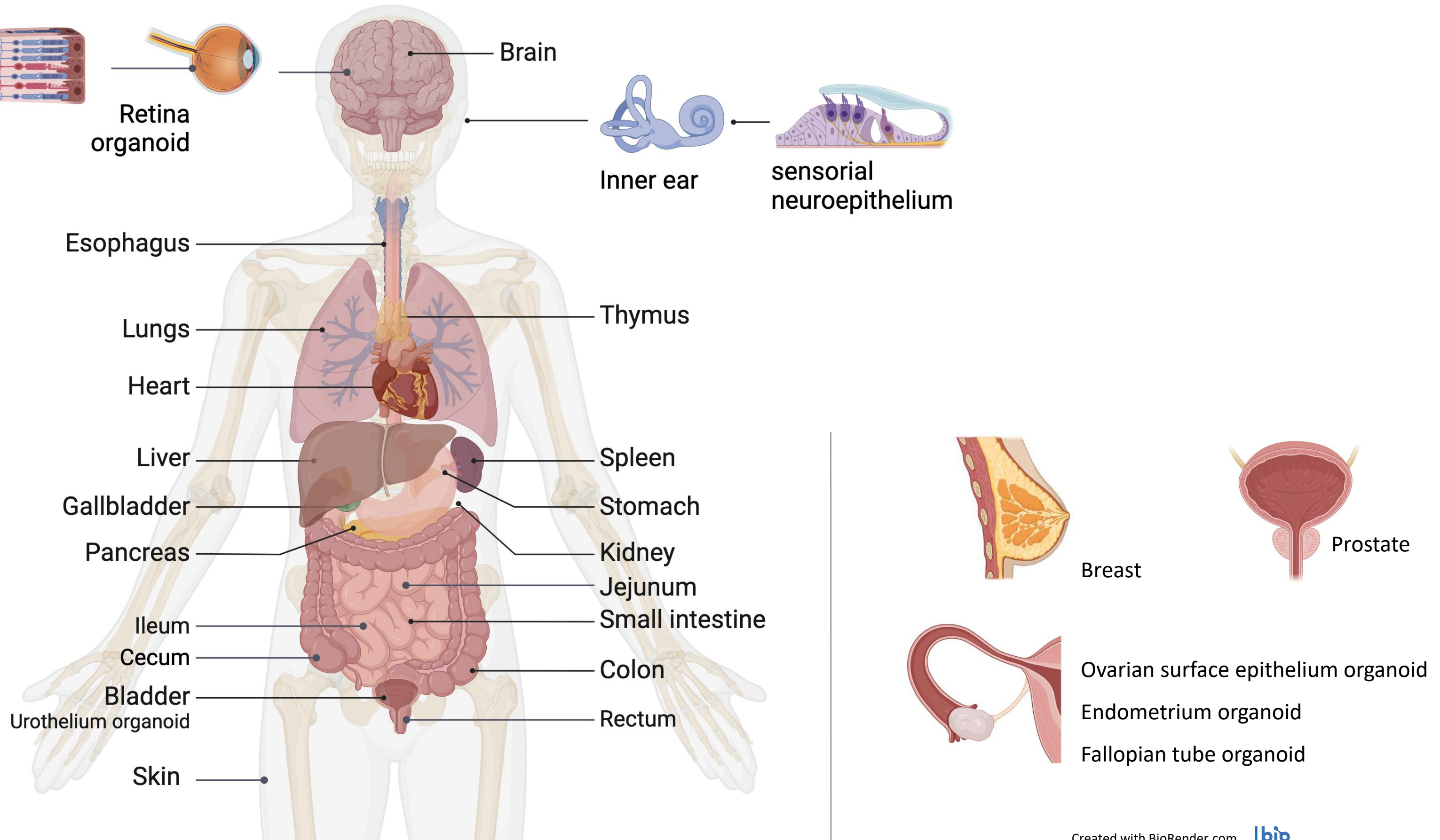
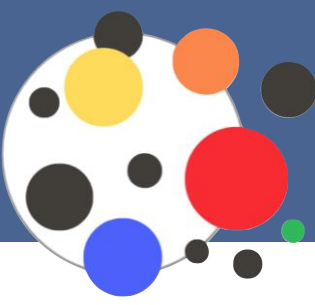
● Morphological (Imaging)

— High-content image acquisition
— Image Analysis & Data Mining (AI???)
Opera Phenix (Revvity), Harmony software (Revvity)

Functional assays

Organoid Characterization

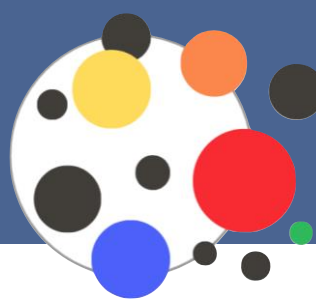
Organoids Types



Services Extracellular Vesicles

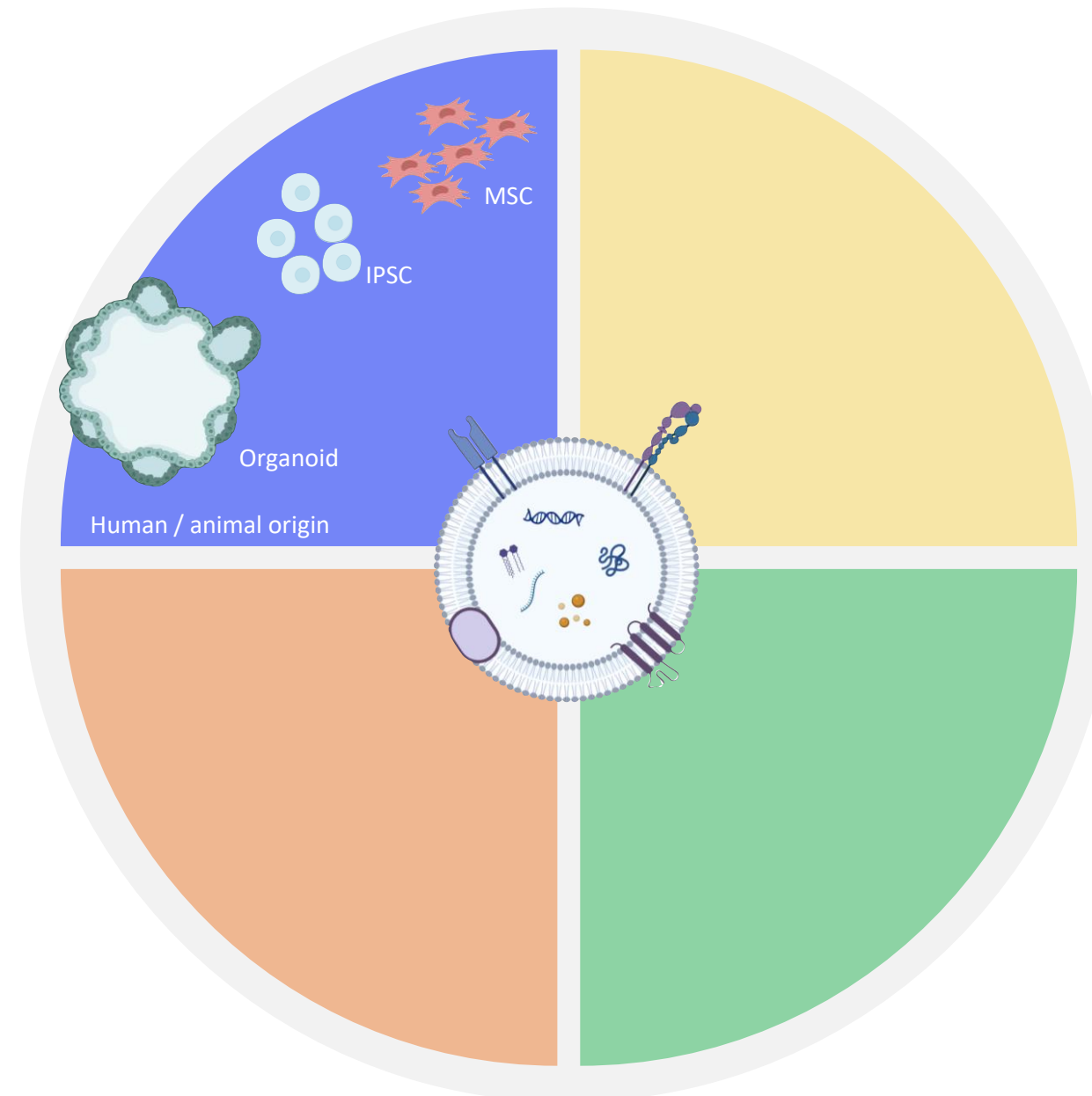
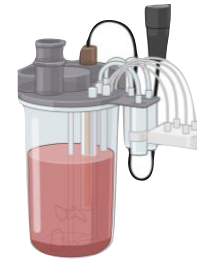


Pole Director:
Danièle NOEL
IRMB Montpellier



Cell expansion & EV production

- Access to a variety of cell sources: iPSCs, MSCs, Organoids
- Cells seeded into a spinning bioreactor (3D culture)
 - Mid-scale perfusion-based cGMP process:
Bioreactor Amber 250 (Sartorius): x4, 100-250 mL
Cell counter Nucleocounter NC-200 (Chemometec)
Microscope EVOS M5000 (Thermo Fisher Scientific)



EV isolation & characterization

Tangential flow filtration
KrosFlo KR2i TFF, Repligen

Ultracentrifugation
Optima XE-90 Beckman Coulter

Size Exclusion chromatography
qEV columns, Izon

Biochemical characterization

Specific markers
Flow nanoanalyzer (NanoFCM), Nanoimager (ONI)
Western blot

Morphological (Imaging)

EVs Count & Concentration
EVs size distribution
Shape and structure (cryo-TEM)

Videodrop (Myriade), Zetaview (Particle Metrix), Flow nanoanalyzer (NanoFCM), Nanoimager (ONI)

Modification of isolated EVs

- Cargo load of EVs : drugs, nucleic acids, proteins
- EV surface modifications

EV-functionalized biomaterials (3D printing)

In vitro functional assays

Proliferation, migration, immunosuppression, apoptosis, senescence, ...

EV engineering & Functional assays

EV characterization

About us: Ecosystem and Partners



Academic Research



Universities & Education



Clinics



National IFRs



Industry



EVs



Engineering



Défi Clé



AI



Organoids

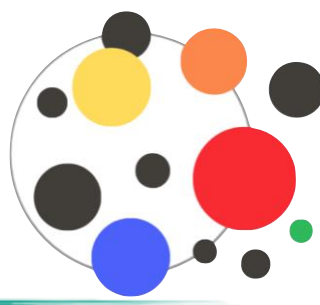


La Region

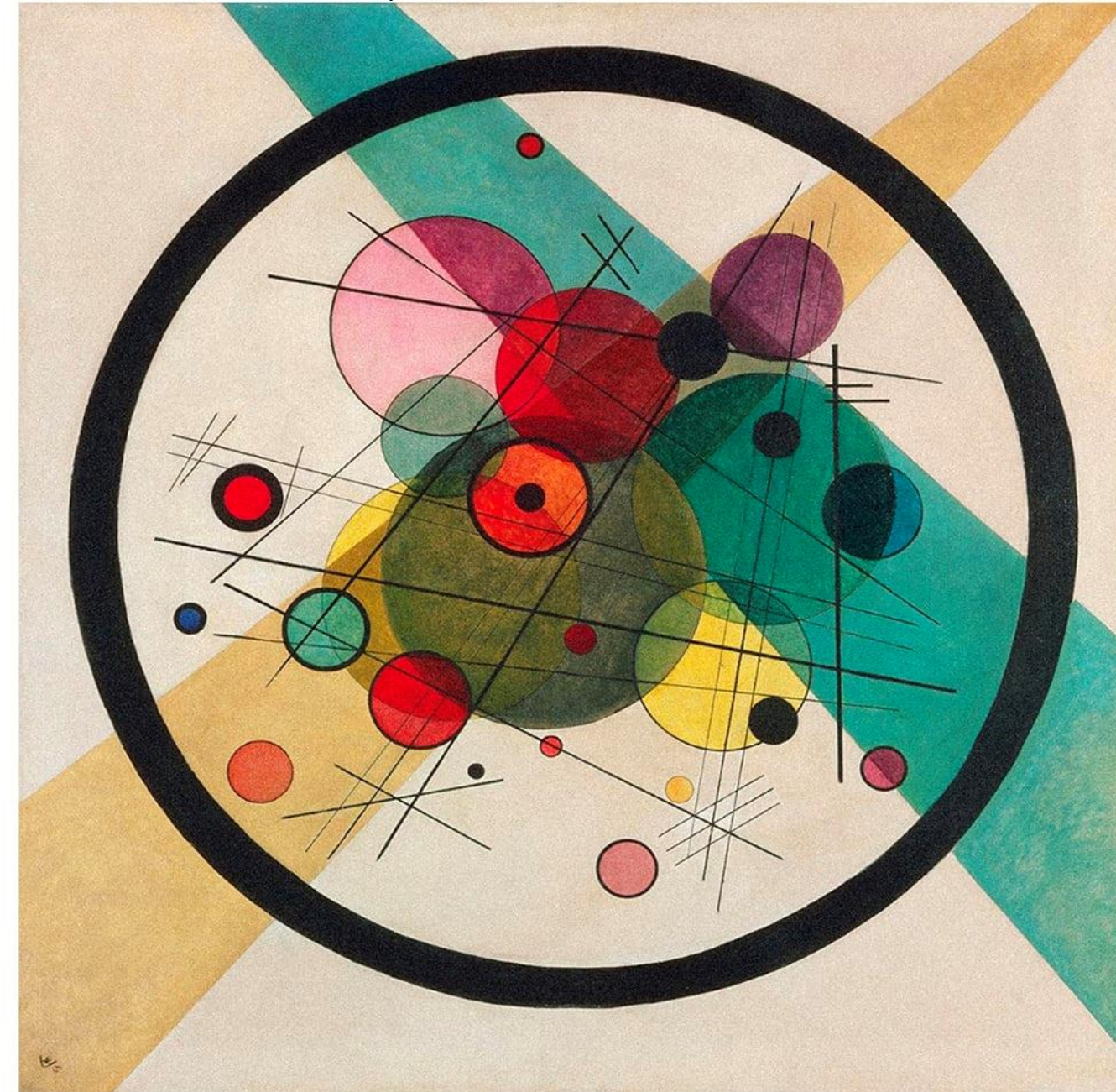


Tutelles





Cercles dans un cercle, 1923



« Everything starts from a dot ».

Wassily Kandinsky

(1866-1944)



Défi Clé - Cell Based Biotherapies Occitanie (CeBBOc)

Les porteurs:

- Louis CASTEILLA, RESTORE Toulouse
- Christian JORGENSEN, IRMB Montpellier
- Nathalie VERGNOLLE, IRSD Toulouse
- John DE VOS, IRMB Montpellier

Cheffe de projet

- Camille MALAVAL-SUTRA

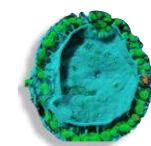
Chargée d'Affaires

- Montserrat BOSCH-GRAU



Plateforme EVE

- Danièle NOEL, Responsable Scientifique
- Giuliana BERTOLINO, xxx?
- Claire BONY, xxx?
- Marie MAUMUS, Responsable Technique



Plateforme TOP

- Nathalie VERGNOLLE, Responsable Scientifique
- Astrid CANIVET, Ingénieur d'étude
- David SAGNAT, Responsable Opérationnel



Delegation INSERM Occitane

- Jacques CAVAILLE, Délégué Régionale INSERM Occitane
- Hélène CALMES, Déléguée Régionale Adjointe INSERM Pyrénées-Méditerranée
- Mathieu NIGUES, Délégué Régionale Adjoint INSERM Occitane Méditerranée



Plateforme Organoïdes Montpellier (POM) - BioCampus

- Albano MELI, Responsable Scientifique
- Laetitia LINARES, Responsable Scientifique Adjoint
- Isabelle PEIFFER, Responsable Opérationnelle



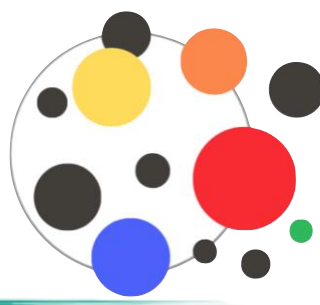
Agence de Développement Economique (AD'OCC) - Filière Santé

- Marjorie MONLEAU, Chargée de mission Innovation - Santé
- Bérénice CHAILLOU, Chargée de mission Innovation et Filières

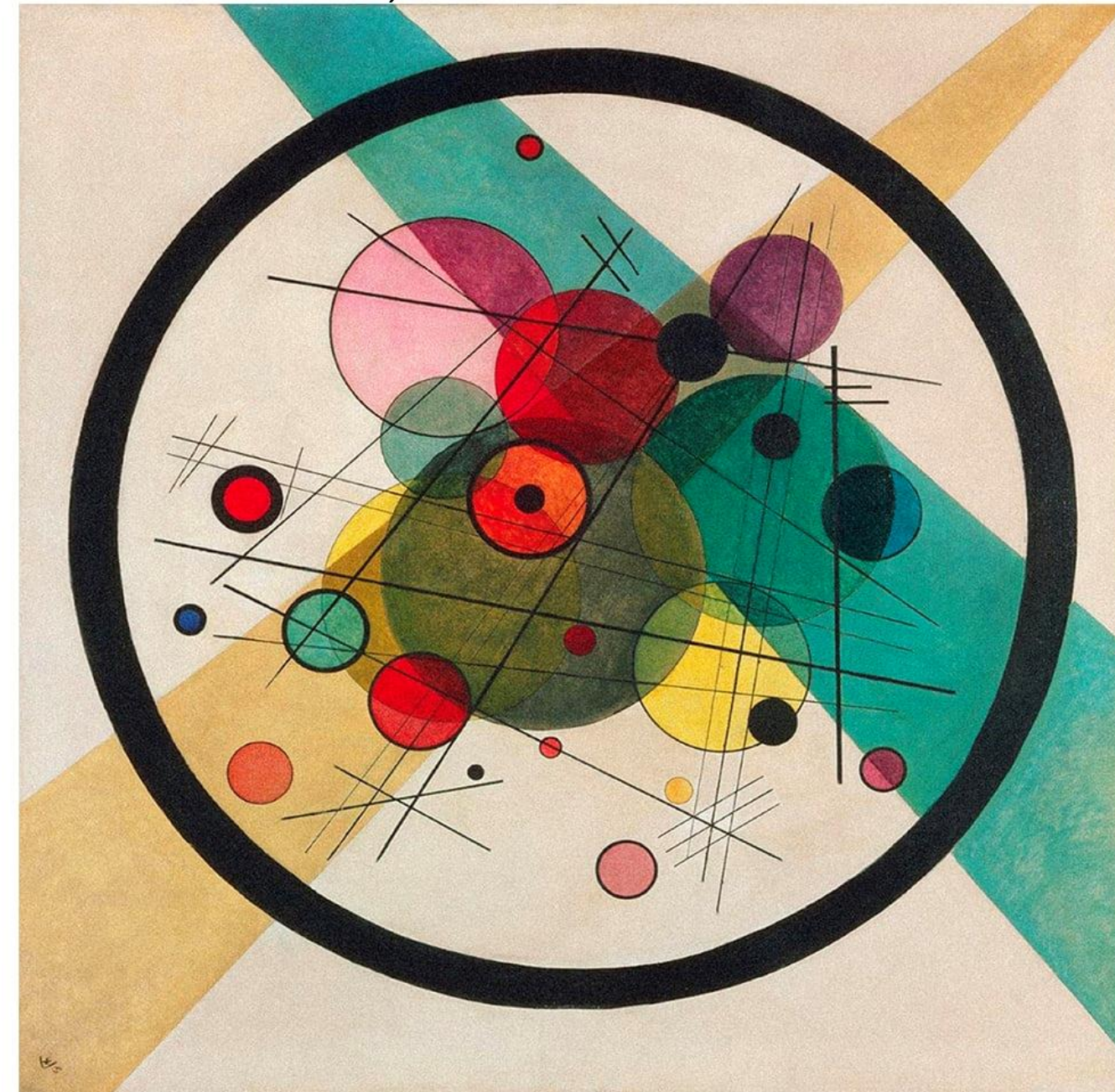


La Région Occitane

- xxx



Cercles dans un cercle, 1923



« Everything starts from a dot ».

Wassily Kandinsky

(1866-1944)

thank you!

Contact

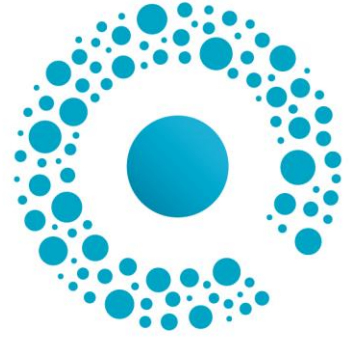
Montserrat BOSCH GRAU

Business Developer OBBI

06 27 08 77 07

montserrat.bosch-grau@inserm.fr

stemgenomics
cell integrity



Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

#biotherapie
#bioproduction
#ADOCC

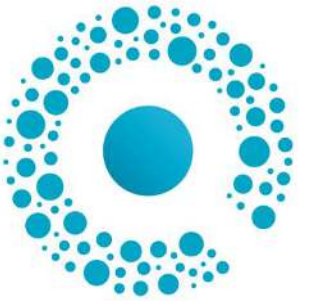
Nicolas CHAPAL, PhD
Président & CEO



Photo Inserm

Who we are?

stemgenomics
cell integrity



Next generation QC for cell therapies

➤ Snapshot

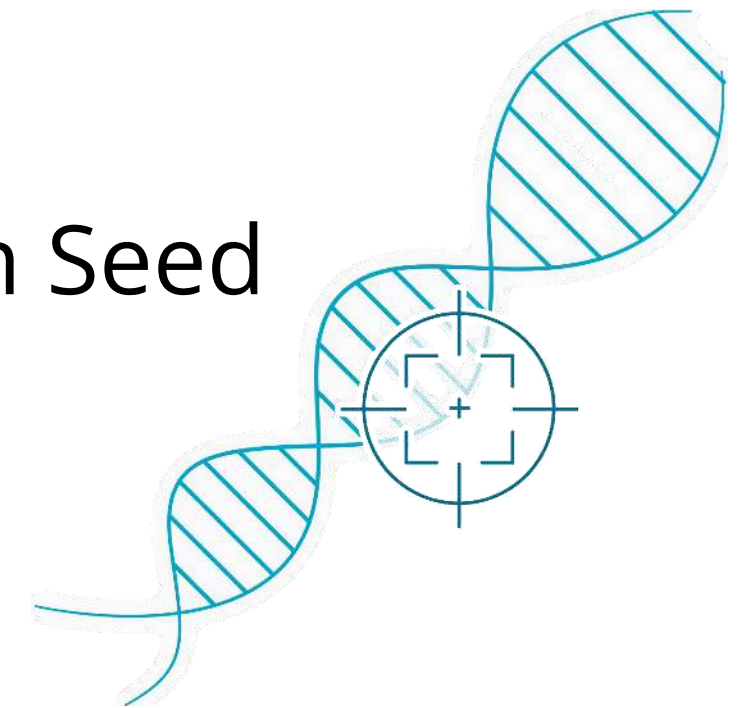
- Incorporation in 2018
- 13 employees, 2 advisors
- ISO 9001 certification
- +200 clients

➤ Two locations

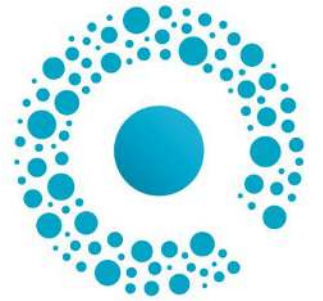
- Montpellier (headquarters)
- Durham – North Carolina

➤ Investors

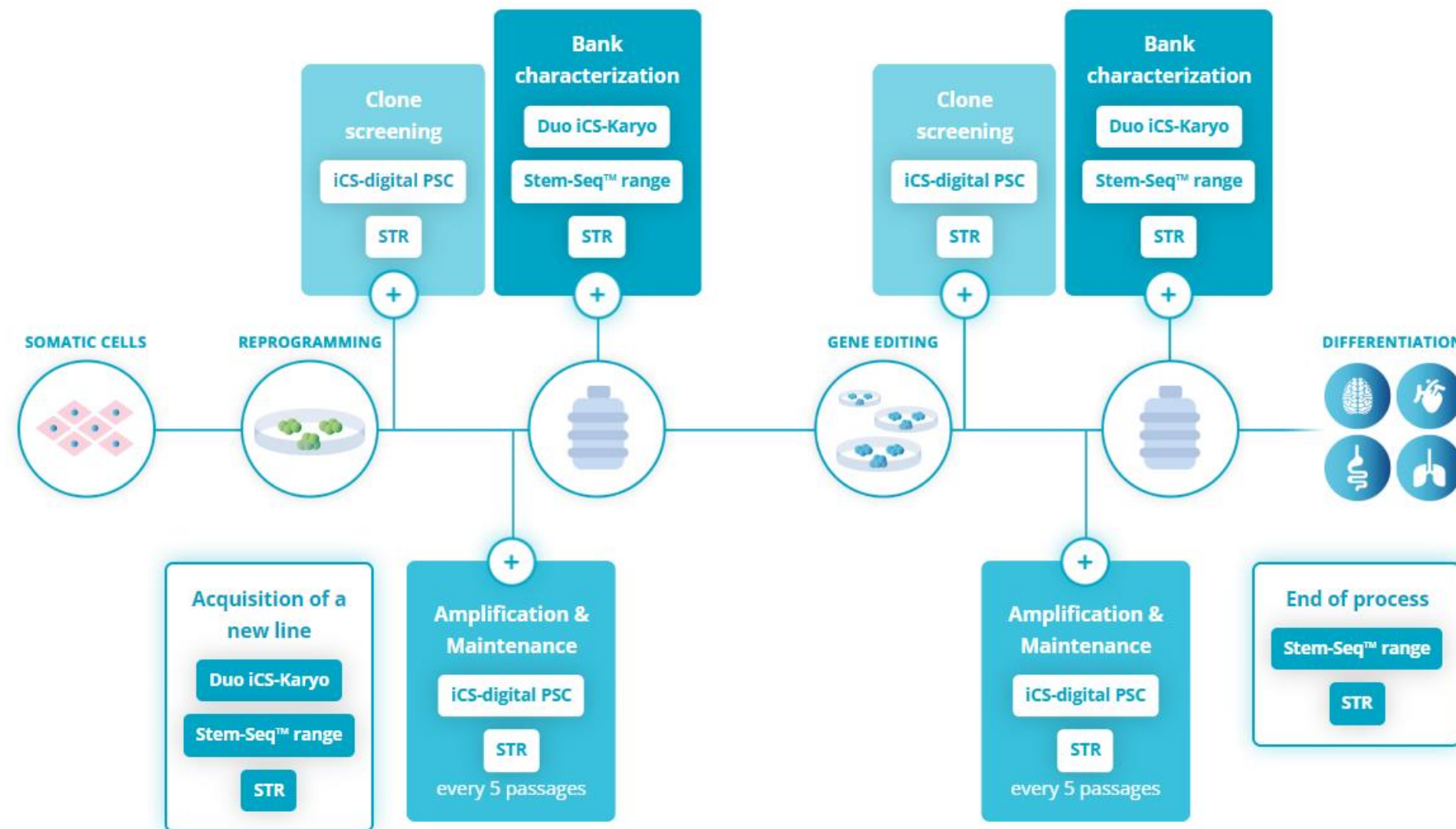
- SATT AxLR
- OCSEED and French Tech Seed
- Pluristyx Inc. (USA)



What we do?



Next generation QC for cell therapies



Genetic integrity

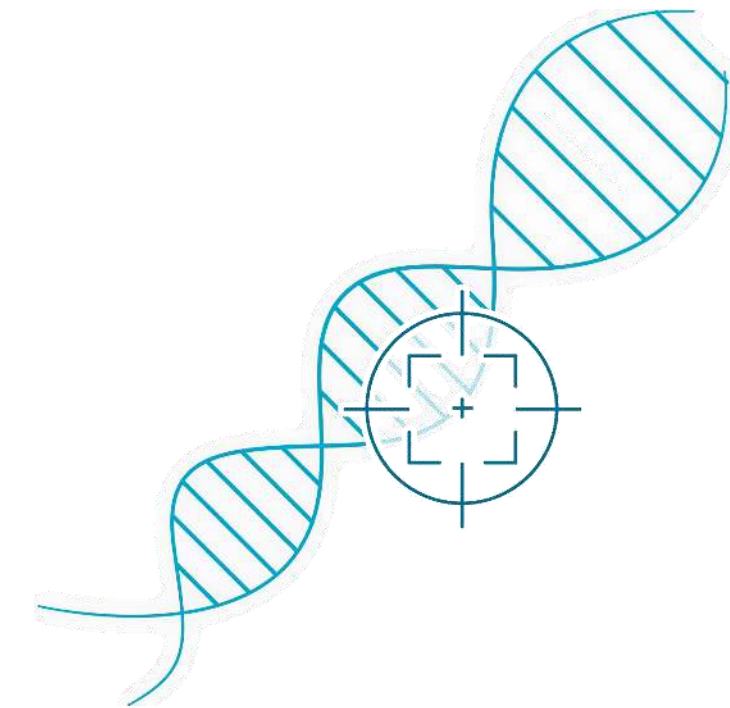
- Digital PCR: iCS-digital™
- NGS: Stem-Seq™

Identity

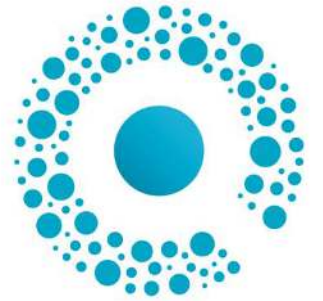
- STR

Sterility

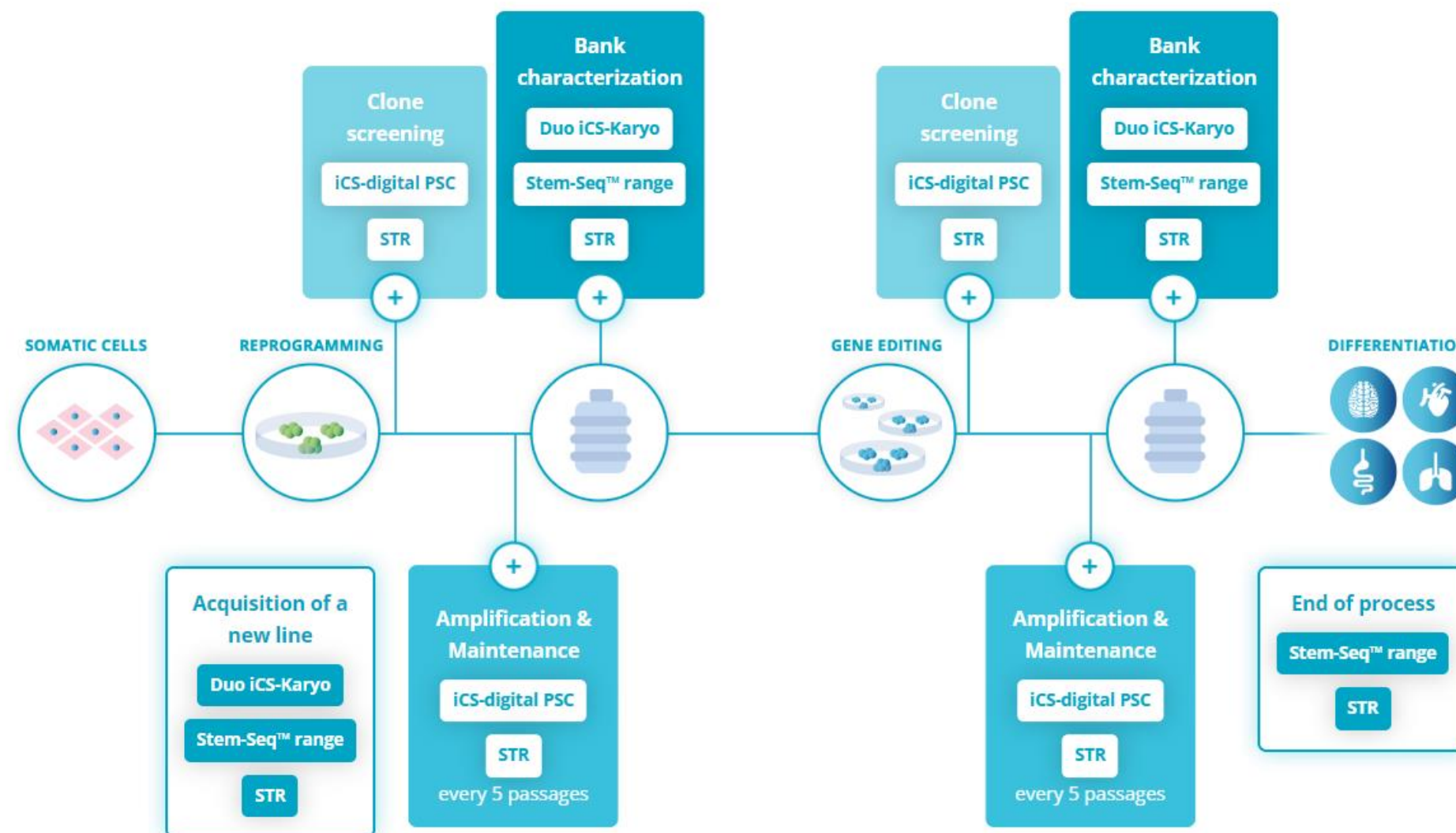
- Mycoplasma



What we do?



Next generation QC for cell therapies



Breakdown of global revenues

- 89% services / 11% products
- 66% Europe / 34% North America
- 68% biotech / 32% academic



Where are we going?

Supporting the development of cell therapies



GMP

Good Manufacturing Practices (GMP) certification



One-stop shop

Development of a global QC offer



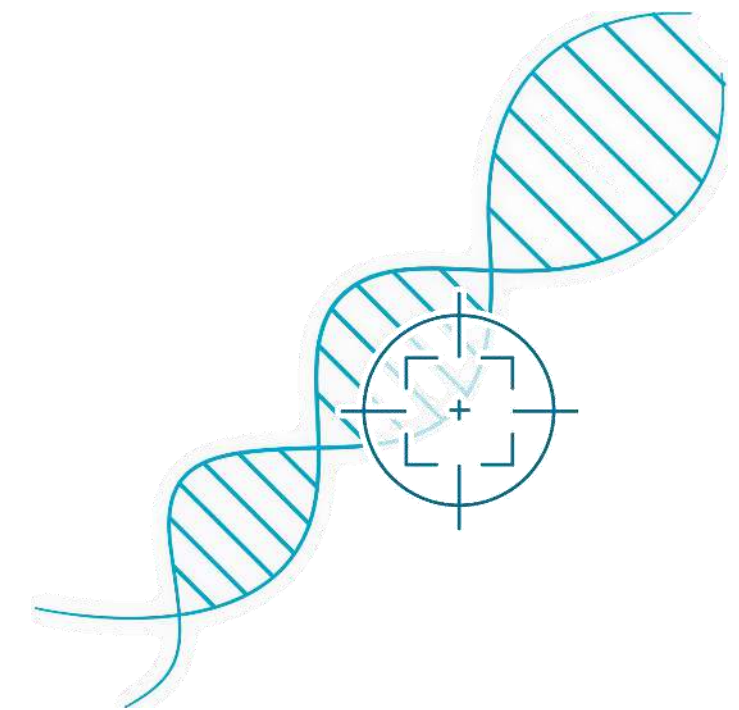
USA

Development of Stem Genomics Inc.



Innovation

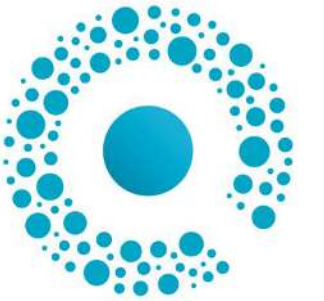
Development of a state-of-the-art release testing offer



France 2023



stemgenomics
cell integrity



Innovation in Biotherapies et Bioproduction

2 M€ project => 900 k€ grant obtained

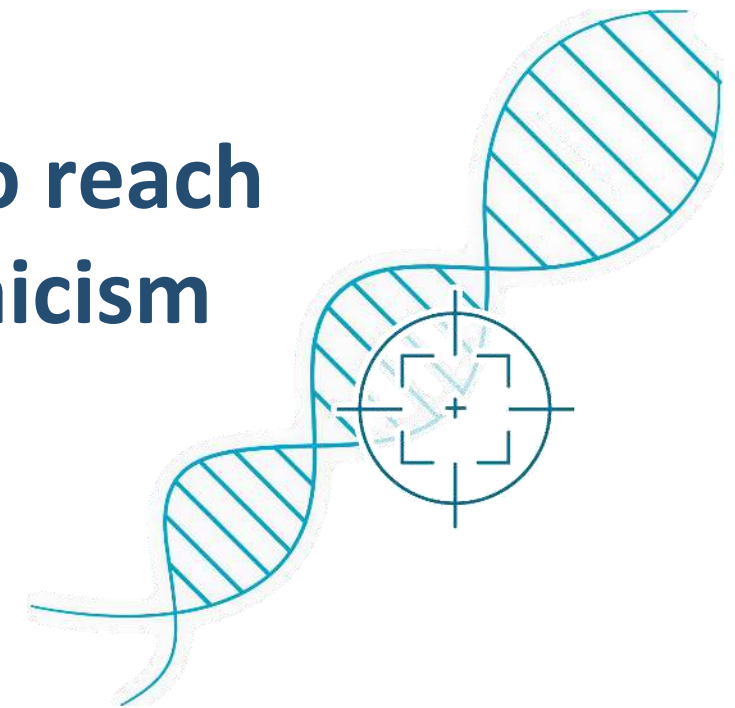
What is the maximum number of abnormal cells accepted in a cell drug?

➤ Sensitivity of current techniques are limited

- Digital PCR - **iCS-digital™** 20%
- SNP array 20%
- Karyotype 5%
- NGS - **Stem-Seq™** 20% in CNV
1% in SNV



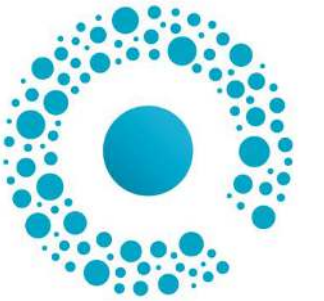
**New approach to reach
0.1% - 1% mosaicism**



Biotherapies Days

Thanks

stemgenomics
cell integrity



Financing

bpi**france**



i-**Nov**
concours d'innovation



La
FRENCH TECH
SEED

 **seed**

 **pluristyx**

Partners

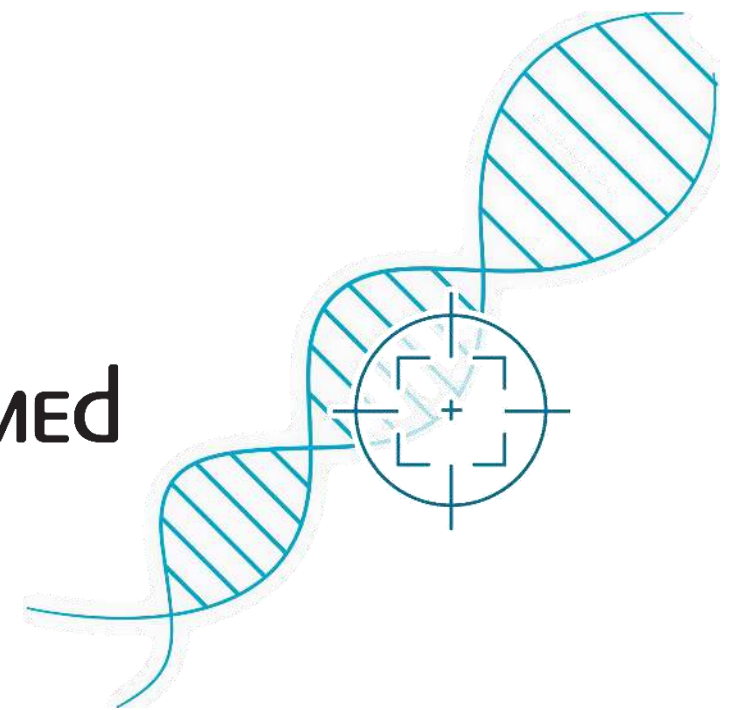


 **Inserm**
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



 **montpellier**
Méditerranée
métropole

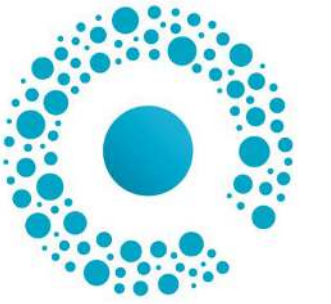
 **EUROBIOMED**



Biotherapies Days

Contact

stemgenomics
cell integrity



Nicolas Chapal, CEO

nicolas.chapal@stemgenomics.com

+33 6 42 11 24 24



stemgenomics.com

Biotherapies Days

23 & 24 novembre 2023 @ Toulouse



Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

**#biotherapie
#bioproduction
#ADOCC**

**Dérisquer et accélérer
le développement des
biothérapies injectables
dans la peau**



GENOSKIN

Nicolas GAUDENZIO
CSO Genoskin
DR Inserm



Photo Inserm

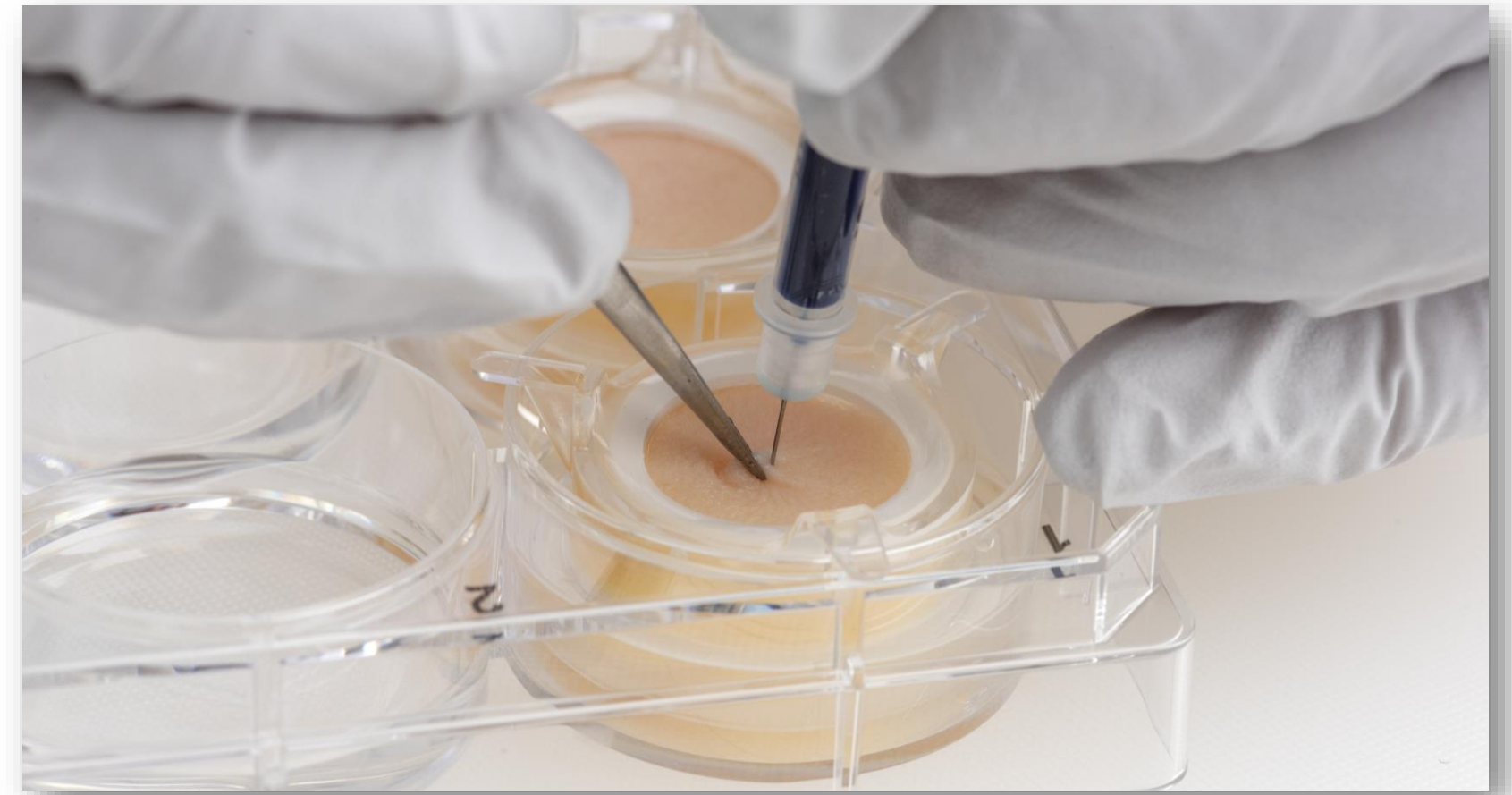
GENOSKIN

Toulouse FRA & Salem USA

- Création 2011
- 40+ collaborateurs dont 30 à Toulouse
- +50% de croissance en 2022

Industrie

- Test non-clinique de biothérapies injectables (biotech et pharma)
- Alternatives à l'expérimentation animale (non-thérapeutique)



Produits/services

- Plateformes de peau humaine injectable ex vivo (biothérapies, vaccins et autres)
- Immunoprofilage | IA | Analyse de données

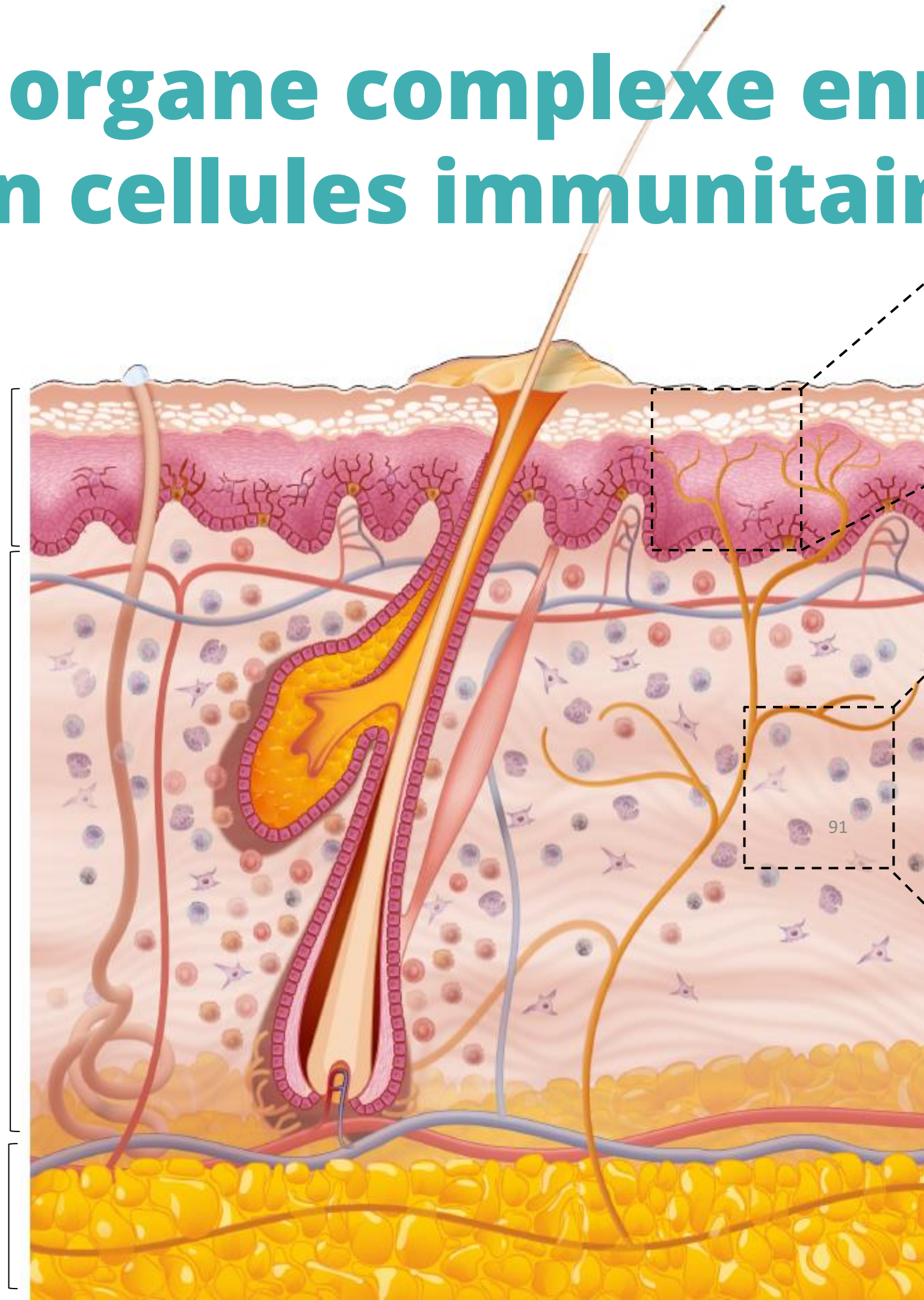
Contexte: L'injection sous-cutanée, une route prometteuse pour l'administration des biothérapies



On assiste à un changement d'une administration intraveineuse à une administration sous-cutanée car:




- **Les auto-injections hors milieu hospitalier sont alors possibles**
- **Elle permet un gain de temps et une minimisation de l'inconfort associé à la perfusion intraveineuse**
- **Les coûts de soins de santé liés à l'administration des biothérapies ainsi que l'utilisation des ressources sont réduits**
- **La propriété industrielle détenue par les biotech/pharma peut être prolongée avec des brevets protégeant les formulations dédiées à l'injection sous-cutanée**

Un organe complexe enrichi en cellules immunitaires











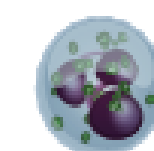


Dermis

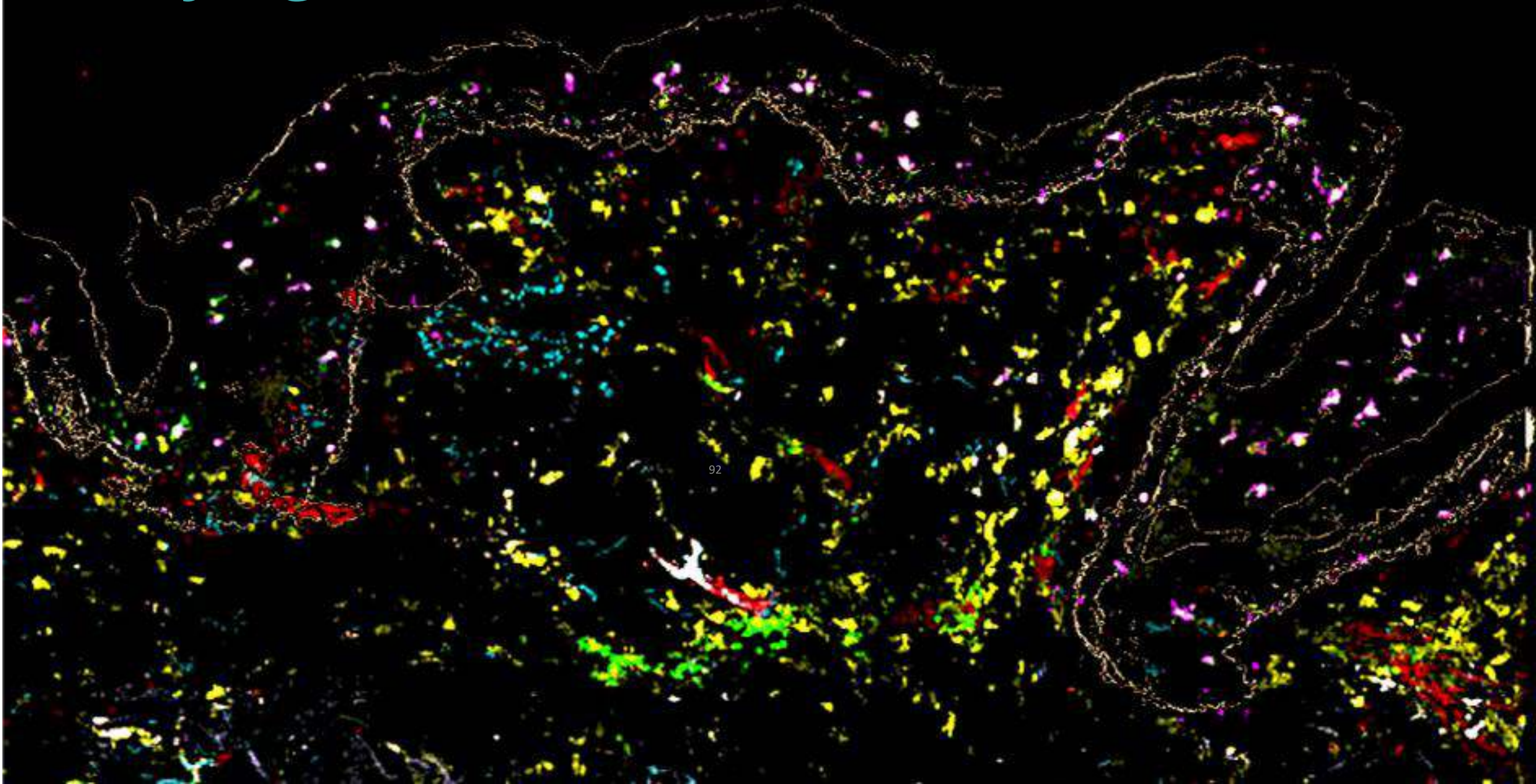
Epidermis

		
Langerhans cells	CD8+ TRM	γδ T cells

Dermis

		
Dendritic cells	Mast cells	ILC2
		
Monocyte	Macrophages	Natural Killer cells
		
T cells (conventional and γδ)	B cells	
Granulocytes		
		
Basophils	Eosinophils	Neutrophils

Paysage immunitaire obtenu avec MANTIS®





De la peau humaine à la donnée humaine



Genoskin collecte 2 000 échantillons de peau /
an, issus de chirurgies plastiques

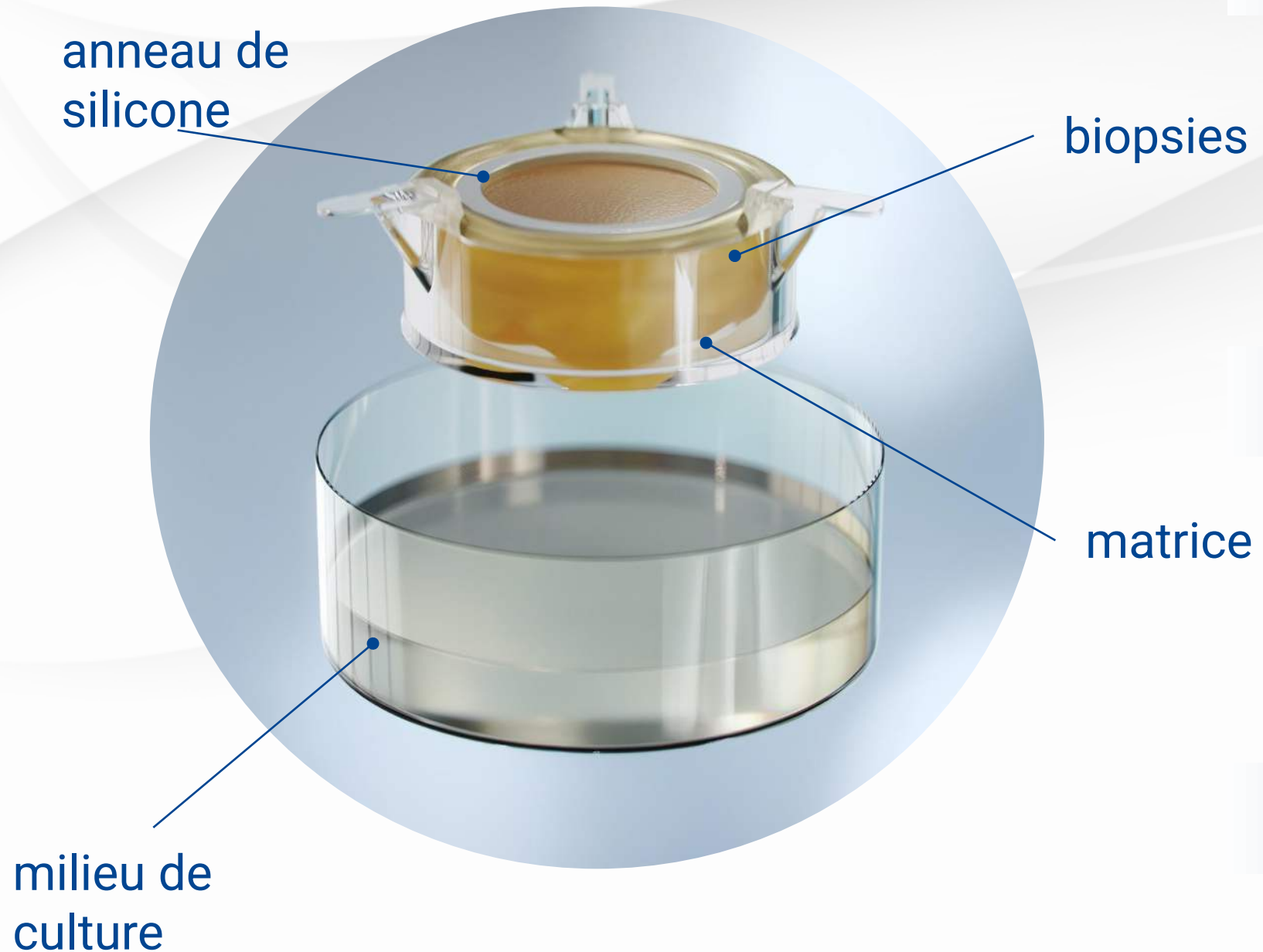
Accès journalier sécurisé (Contrats avec Cliniques et Hôpitaux)

Réseau international (France / USA)

Cohortes de donneurs (âge, sexe, phototype, historique médical)



Outils propriétaires et uniques : Modèles de peau humaine ex vivo



Modèle HypoSkin® (Ø 23 mm)

Bio-stabilisés & fonctionnels

Maintien de la viabilité jusqu'à 7 jours

Immunocompétents

19 populations de cellules immunitaires naturellement résidentes de la peau

Sécurité des biothérapies

Mesure des **réactions inflammatoires au site d'injection**

Identification des **mécanismes d'action**

Routes d'administration

Injection sous-cutanée et intra-dermique

Application topique



Les technologies GENOSKIN pour extraire de la donnée 100% humaine

Extraction de données multiparamétriques

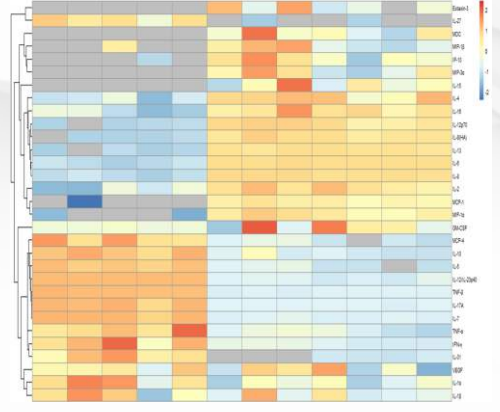
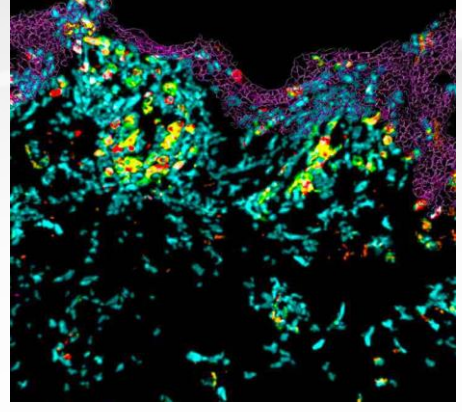
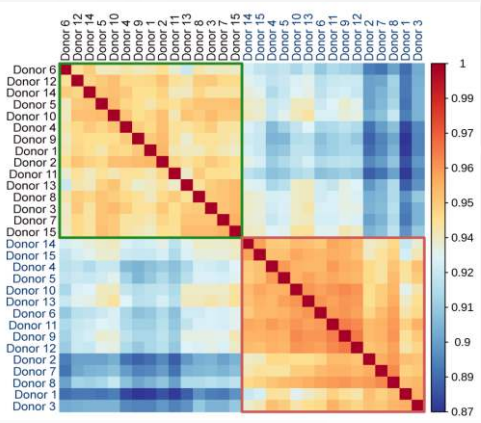
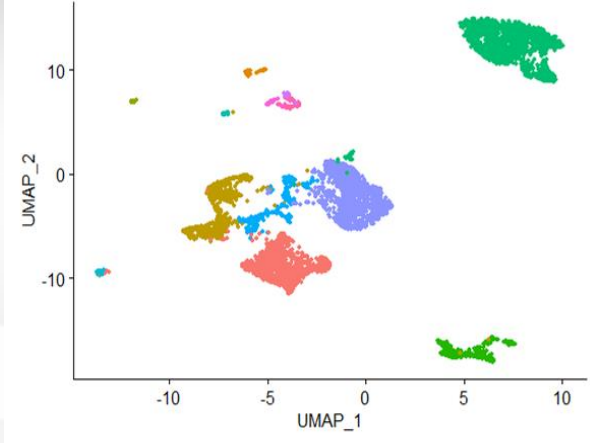
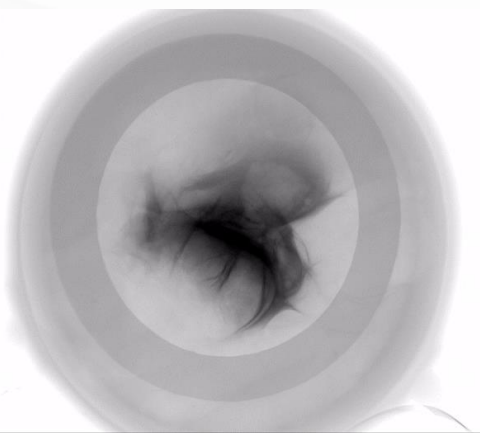
Injection sous-cutanée

scRNAseq

Bulk RNAseq

Imagerie multiplex

Sécrétome



Intégration des données et aide à la décision



Sélection des candidats prometteurs



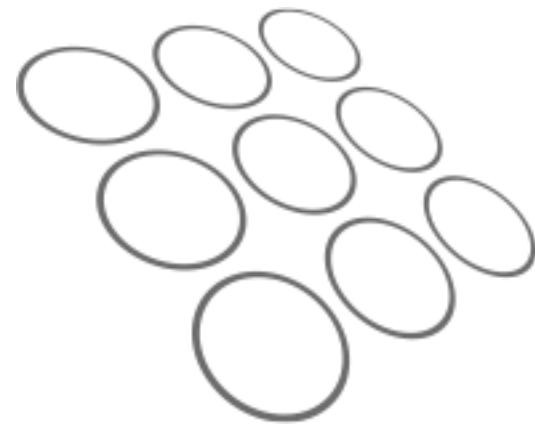
Identification des mécanismes d'action



Prédiction d'effets secondaires dans la peau



Reproduction d'observations cliniques



GENOSKIN

Merci !

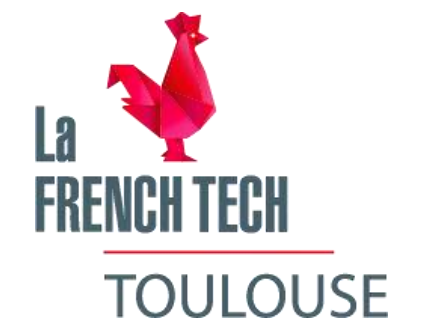
2018: **PME Instrument** (émergence)

2019: **Bourse Pass Export** (Région Occitanie)

2020: **PSPC** (bpifrance)

2021: **Intégration programme Scale Up Excellence** (French Tech Toulouse)

2021: **Agence Nationale pour la Recherche** (ANR PRCE)



Biotherapies Days

23 & 24 novembre 2023 @ Toulouse

J.POD® Toulouse, France (EU)

Biomanufacturing plant

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

**#biotherapie
#bioproduction
#ADOCC**



Zahia HANNAS, PhD,
Executive MBA
VP – Head of Process &
Product Design



Photo Inserm

IHU Immun4cure

L'Institut des maladies auto-immunes et
des immunothérapies innovantes

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

#biotherapie
#bioproduction
#ADOCC



Pr John DE VOS
Département d'Ingénierie Cellulaire
et Tissulaire, Hôpital Saint-Eloi
Université de Montpellier - Faculté
de Médecine - IRMB/INSERM U1183



Photo Inserm

L'IHU **IMMUN4CURE** de MONTPELLIER

Maladies auto-immunes et immunothérapies innovantes



Christian Jorgensen
Directeur IRMB & Inserm
Pr Rhumatologie
Coordon. ECELL France
Académie Nationale de Médecine

Maladies auto-immunes : an unmet medical need

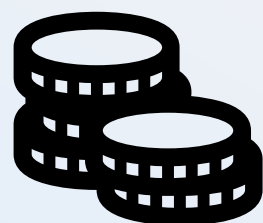


PRÉVALENCE EN AUGMENTATION

- 15 millions de citoyens européens
- 4% de la population
- Dans les dix principales causes de décès chez les femmes de moins de 65 ans

AUJOURD'HUI THÉRAPIES NON CURATIVES ET NON SPÉCIFIQUES

Rituximab (antiCD20), Belimumab (antiBAFF), Anifrolumab (anti-IFN1R), Id-IL2



IMPACT Seules 6 maladies auto-immunes coûtent 50 milliards € par an

- Lupus érythémateux systémique (LED)
- Sclérose en plaques (SEP)
- Syndrome de Gougerot-Sjögren (GSS)
- Polyarthrite rhumatoïde (PR)
- Sclérodermie systémique (SS)
- Pemphigus

PREMIER ESSAI CLINIQUE 2021

Cellules CAR T ciblant CD19 dans le lupus systémique réfractaire



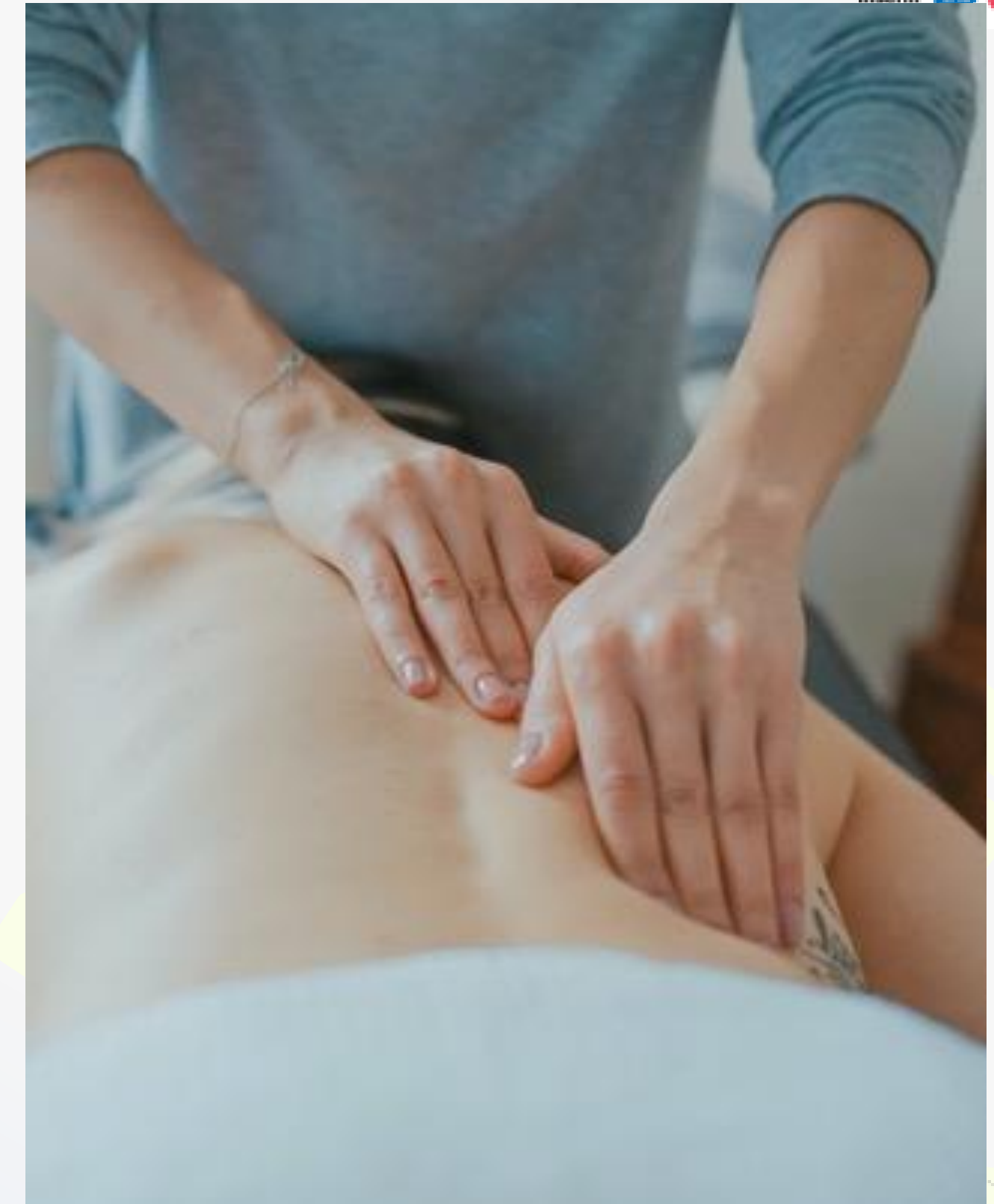
CHALLENGES

- Changer le pronostic
- Parcours de soins intégré
- Correction définitive du dysfonctionnement immunitaire
- Développer la biomédecine de précision



IMMUNE4CURE

- Comprendre et modéliser la réponse immunitaire à l'aide de **modèles précliniques humanisés**
- Développer des **biomédicaments de rupture** pour guérir la polyarthrite rhumatoïde (PR) et d'autres maladies auto-immunes (**biomédecine de précision**)
- Grâce au développement de stratégies basées sur les **biothérapies cellulaires** et les **technologies ARN**
- Développer un **Institut IMMUN4CURE** unique en Europe comprenant un centre clinique / R&D / bioproduction sur le **campus Medvallée Montpellier**



Besoins pharmaceutiques et médicaux : l'IHU accélère la chaîne de valeur des cellules médicamenteuses

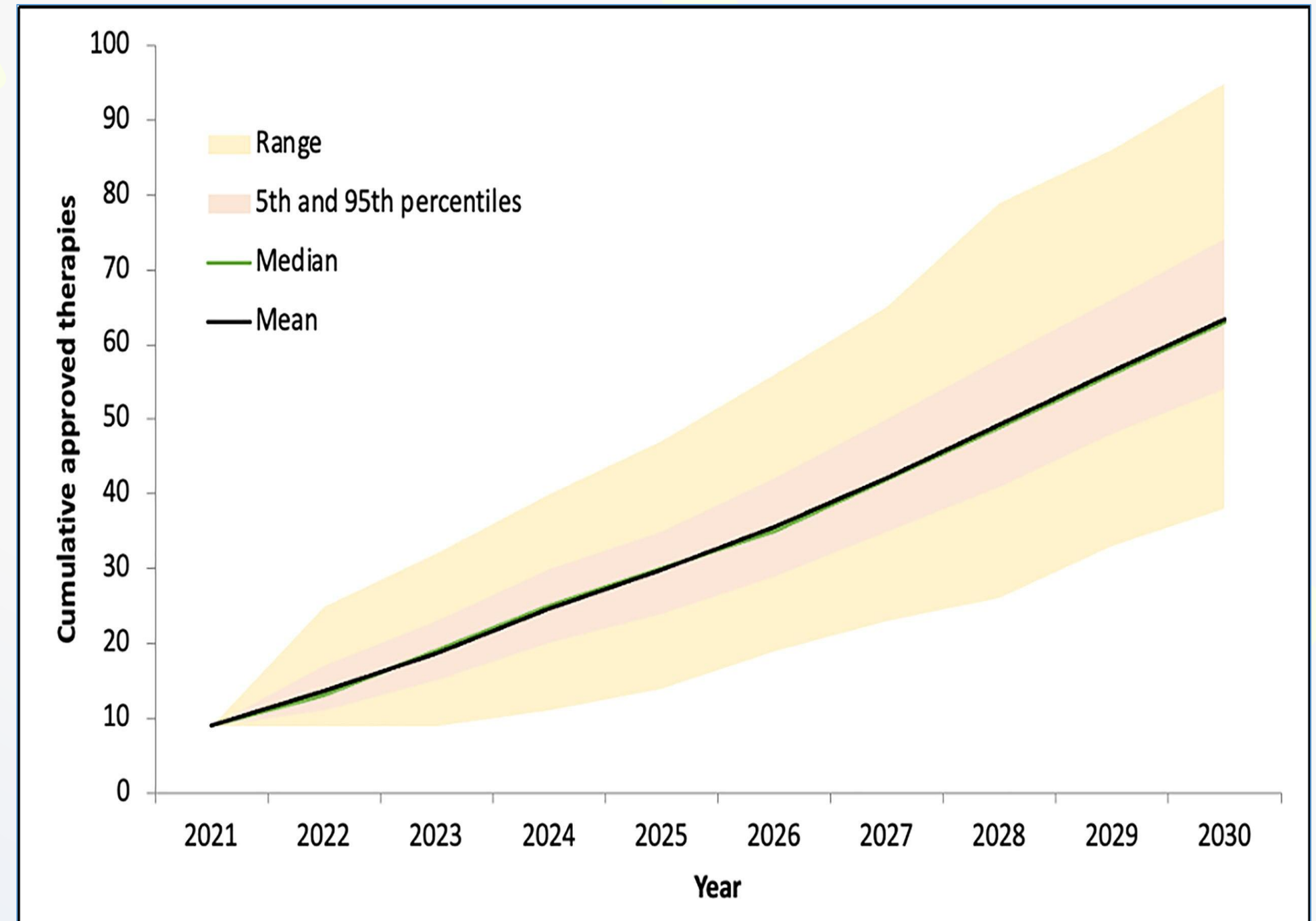


Le marché des biothérapies représente 24,3 % du marché mondial du médicament, soit environ 240 milliards de dollars.

De nombreux défis liés à :

- La bioproduction
- La standardisation des processus
- Scale up
- Potency test
- Essais réglementaires et cliniques

L'IHU IMMUN4CURE propose la chaîne complète de développement et d'évaluation des biomédicaments



Le premier centre clinique dédié aux maladies auto-immunes



- ✓ Soins cliniques : suivi de soins multidisciplinaires des patients ambulatoires, administration de biothérapies
- ✓ Accès à la « **Deep phenotyping platform** » BCR, NGS, VDJ, immunophenotype, epitope mapping
- ✓ Recrutement et suivi des **cohortes** de MAI
- ✓ Education thérapeutique



Accueil patient

Consultation multidisciplinaire



Information, consentement

Echantillons



Inclusion dans une cohorte



Education du patient

Thérapie personnalisée



- ✎ Parcours de soins interdisciplinaires
- ✎ Centre de recherche, bioproduction et clinique

fai2r

Health network for rare autoimmune and auto-inflammatory diseases

18 reference centres +1



Thomas-Platter building



Centre clinique interdisciplinaire pour les maladies auto-immunes
CIMA

Biotechs

Technology Transfer, Bioproduction

Research labs & IHU platforms



Stratégie médicale



Cohortes

Objectifs :

- Renforcer 6 cohortes existantes
- Cohorte nationale BAMARA
- 2 nouvelles cohortes (vascularites, dermatoses bulleuses)



Immunologie systémique intégrative

Deep phenotyping dont BCR, NGS, VDJ, immunophenotype, epitope mapping

Objectifs :

- ✓ Identifier les biomarqueurs
- ✓ Proposer de nouvelles stratifications de patients
- ✓ Tests d'activité pour les produits biologiques
- ✓ Concevoir des biomolécules & CAR



Biomédecine de précision

Bioproduction

- Vecteurs CAR Lentiviral
- Production GMP CART, NK, Treg
- Avis EMA, ANSM

Essais cliniques de preuve de concept

- Conception des essais de phase précoce
- Approbation réglementaire et éthique
- **CART** Phase 1/2a ARI001 (lupus)
- **NK armé** hy621a (RA)
- Sclérodermie **CAR-Treg** neuropathie MAG vascularite PR3
- Immunosurveillance



CINES national Infrastructure
MES@LR certified.
CHU CRB Biobank (certified ISO9001, NFS96900)
CHU clinical data warehouse (EDS). Secured and open access interoperable with DMP OPIDoR.



Bioproduction



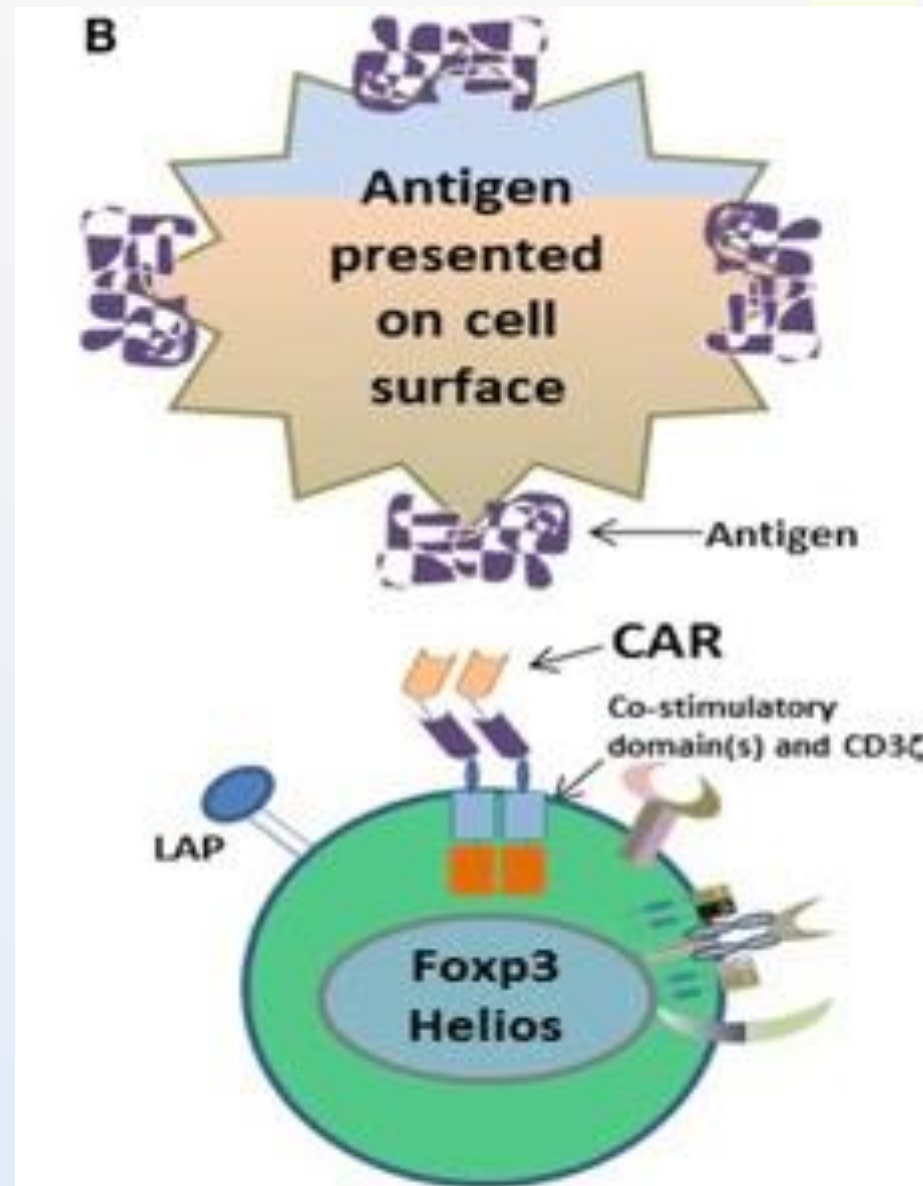
Phase 1 trials



Phase 2 trials

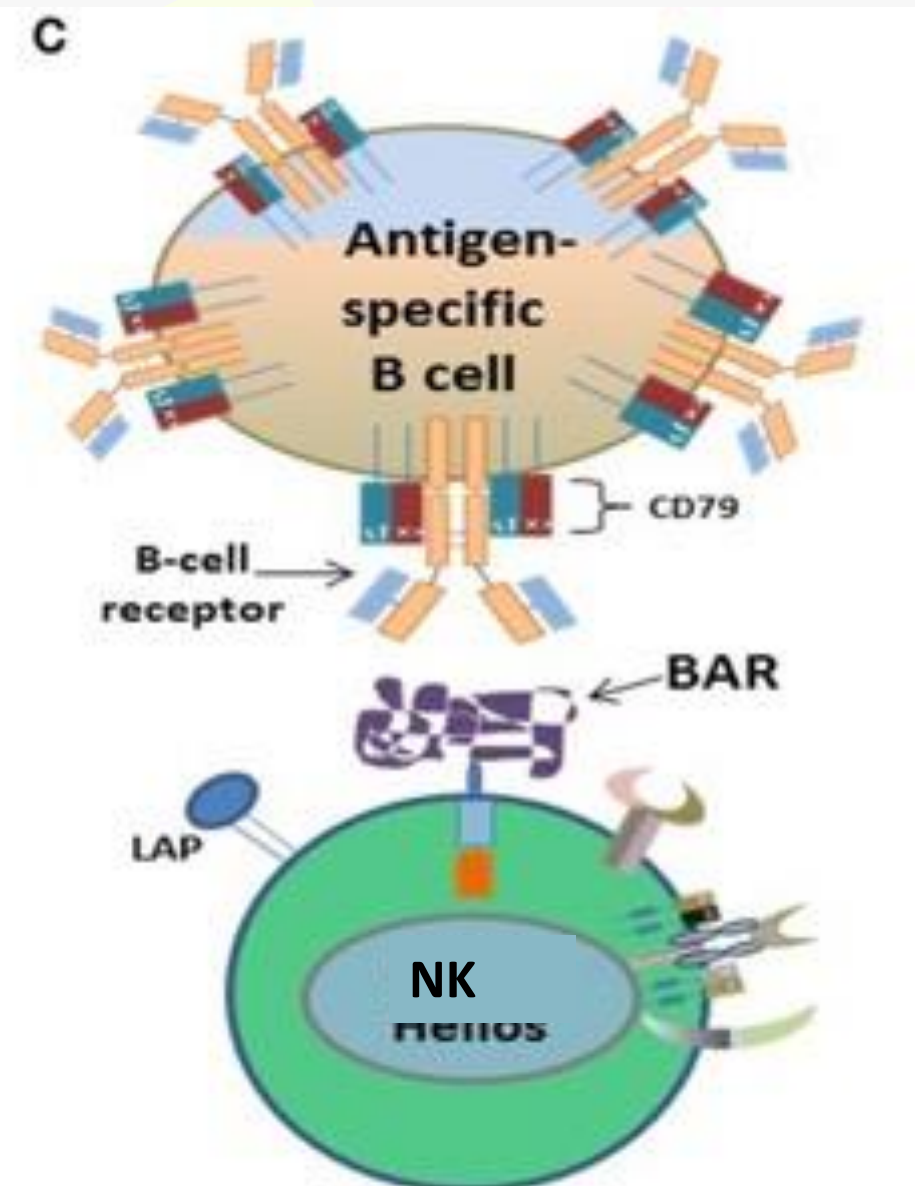


Stratégies pour l'ingénierie cellulaire



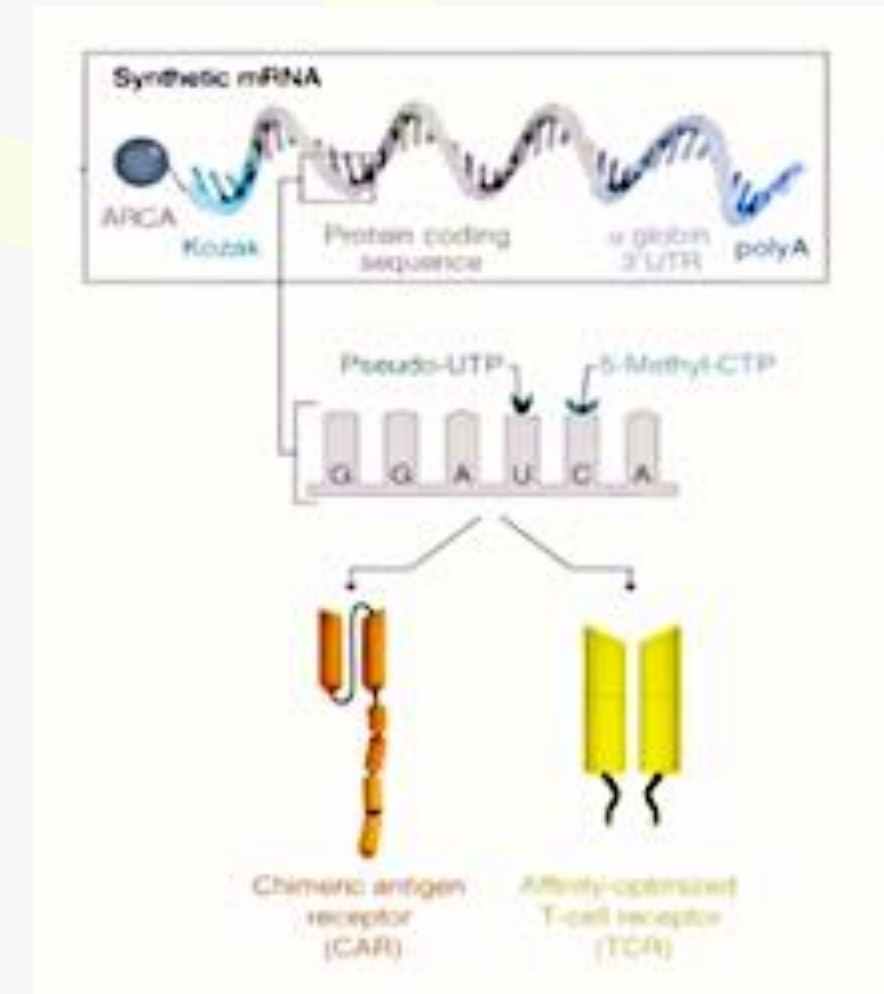
CAR Tregs

Lupus, Scleroderma, Sjögren



NK based

TPI, PRN, RA, Bullous SD, Wegener



RNA based

Valorisation



La SATT AxLR mandatée pour la valorisation

- ✓ Extraction de l'innovation
- ✓ Prématuration / maturation
- ✓ accélération



Division de valorisation avec la SATT AxLR

- ✓ Recruter un Biz Dev
- ✓ Guichet unique & contrat simplifié
- ✓ Questions juridiques, licences, brevets
- ✓ Transfert de technologie

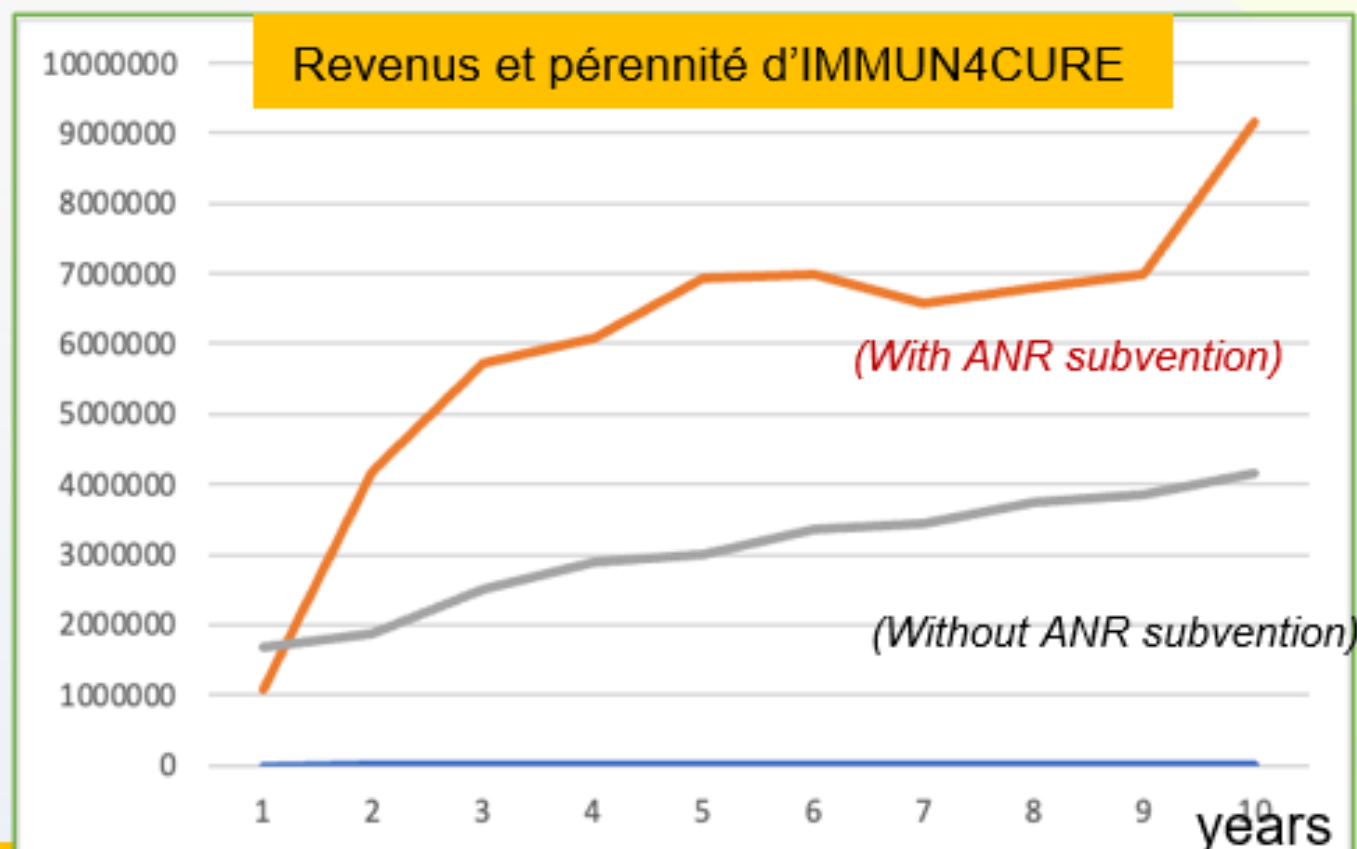
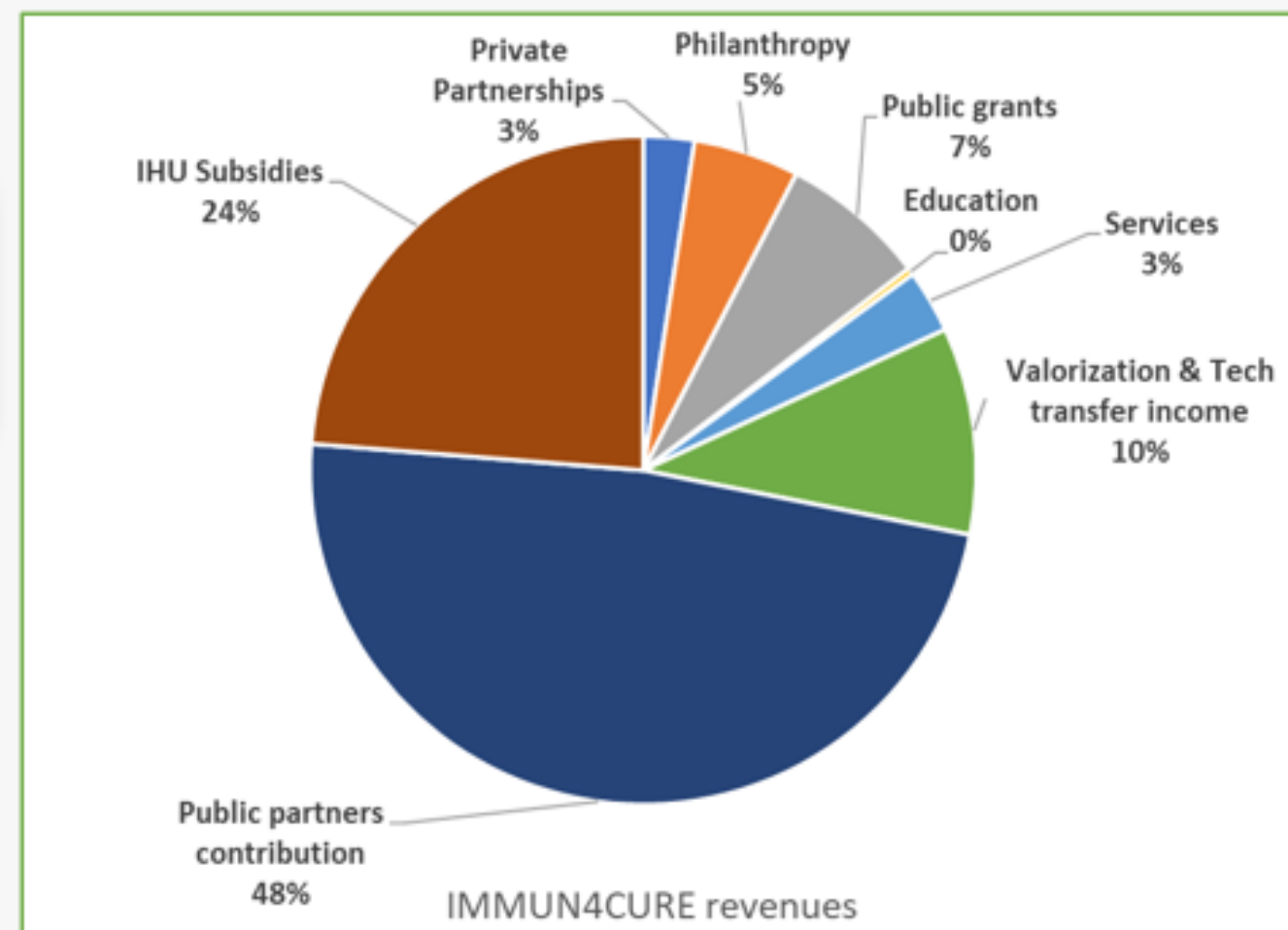


Partage d'IP entre 3 fondateurs, partage de royalties avec la fondation IMMUN4CURE



Accès aux incubateurs

- ✓ Cyborg
- ✓ Thomas-Platter building
- ✓ Lien avec BIC (Business innovation centre)



IMMUN4CURE est le premier institut en Europe dédié aux maladies auto-immunes



Departements cliniques

- Nephrology
- Haematology
- Rheumatology
- Clinical immunology
- Genetics
- Dermatology
- Internal medicine
- Neurology

Interdisciplinary Center (CIMA)

- Cohorts
- Clinical trials
- Patient care
- Education

Platforms

- System Immunomics
- Biomolecule design
- RNA reprogramming

Research infrastructures

- ECELLFrance
- SAFE-IPS

Platforms

- Transcriptomics
- Proteomics
- Bioinformatics
- Organoids
- Animal facilities

Incubator hosted spin-offs + Industrial partners

Research teams

Equipes de recherche

- IGH** Pasero, Benkirane (genomics)
- IGF** David, Rondard (RNA, Nanobodies)
- IRMB** Apparailly, Lemaitre, Villaba, Jorgensen (Immunology, NK, iPS, MSC, EV)
- IRCM** Bonnefoy, Martinau (Ab, molecular bio)
- PHYMEDEX** Lacampagne (models)
- ICGM** Morille (RNA encapsulation)
- IGMM** Zimmerman, Taylor (CART)
- IBMM** Subra, Vasseur (mRNA)
- LIRM, IDESP, IMAG, L2C** (modelling, data management)

Industries , Biotechnologies & bioproduction

- Filière Biothérapies Innovation Occitanie
- MedVallée
- Infrastructures Nationales ECELL France , INGESTEM, IFB
- Sanofi, Servier, Celleasy, Flash, Sangamo, EVOTEC, medxcell



👉 Ambition d'accélérer la stratégie française des biothérapies

Partenaires IMMUN4CURE



Ingénierie pour la bioproduction

Fabrication et contrôle - Sartorius, Sandrine ASPA

Stratégie et défis réglementaires en matière de production en Biothérapies - Validapro, Luc DUBOIS

Evolution de la réglementation - D&Consultants, Jonathan ROBERT

Ingénierie pour la bioproduction : Fabrication et contrôle

Sandrine Aspa

Spécialiste en développement de procédé chez Sartorius

Biotherapies Days

23 & 24 novembre 2023 @ Toulouse

**#biotherapie
#bioproduction
#ADOCC**



**BIOTHÉRAPIE
INNOVATION
OCCITANE**



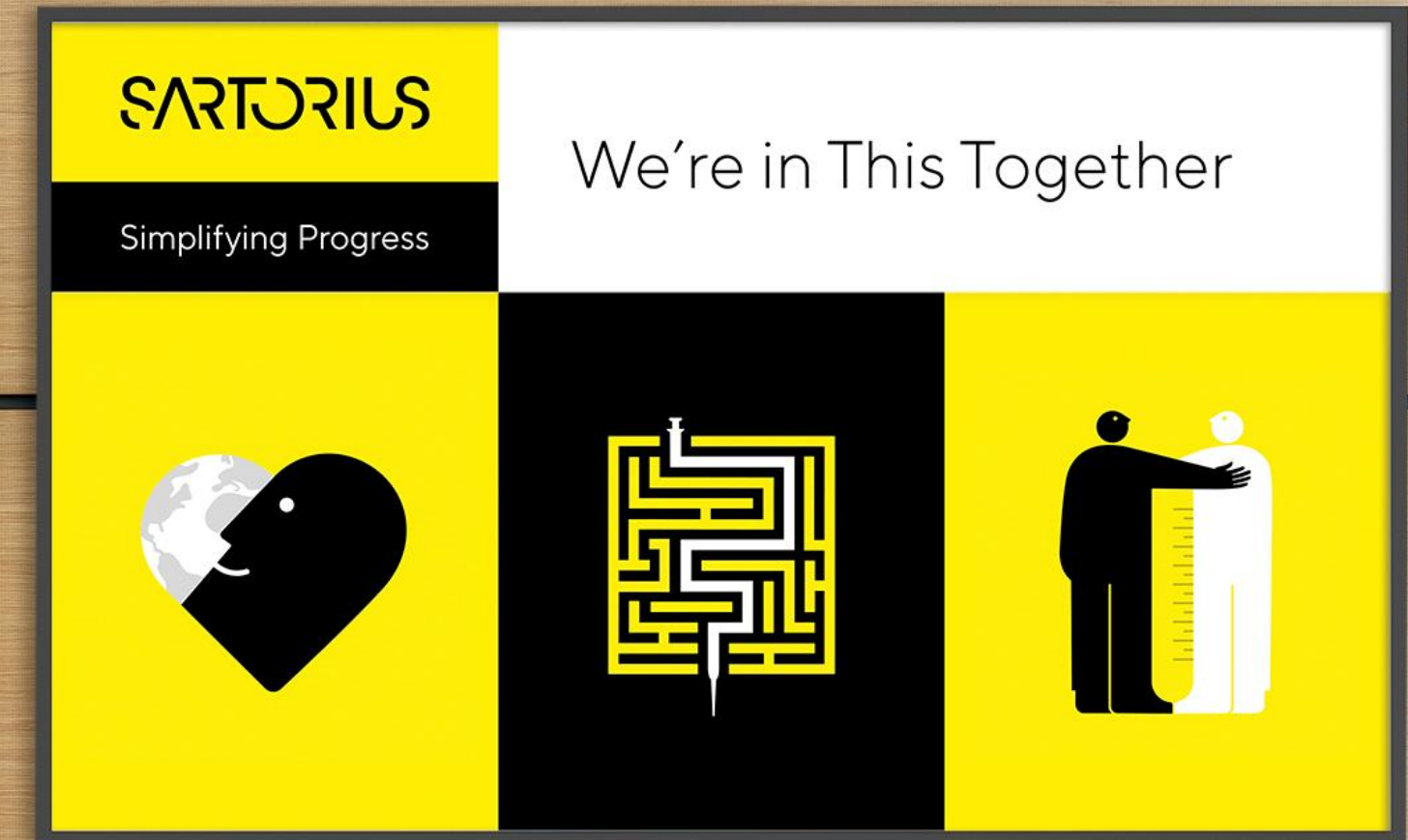
CeBBOc
CENTRE DE RECHERCHE EN BIOPHARMACOLOGIE

SARTORIUS

Simplifying Progress

Your Journey To Manufacture

Sandrine Aspa
23rd November 2023



Agenda

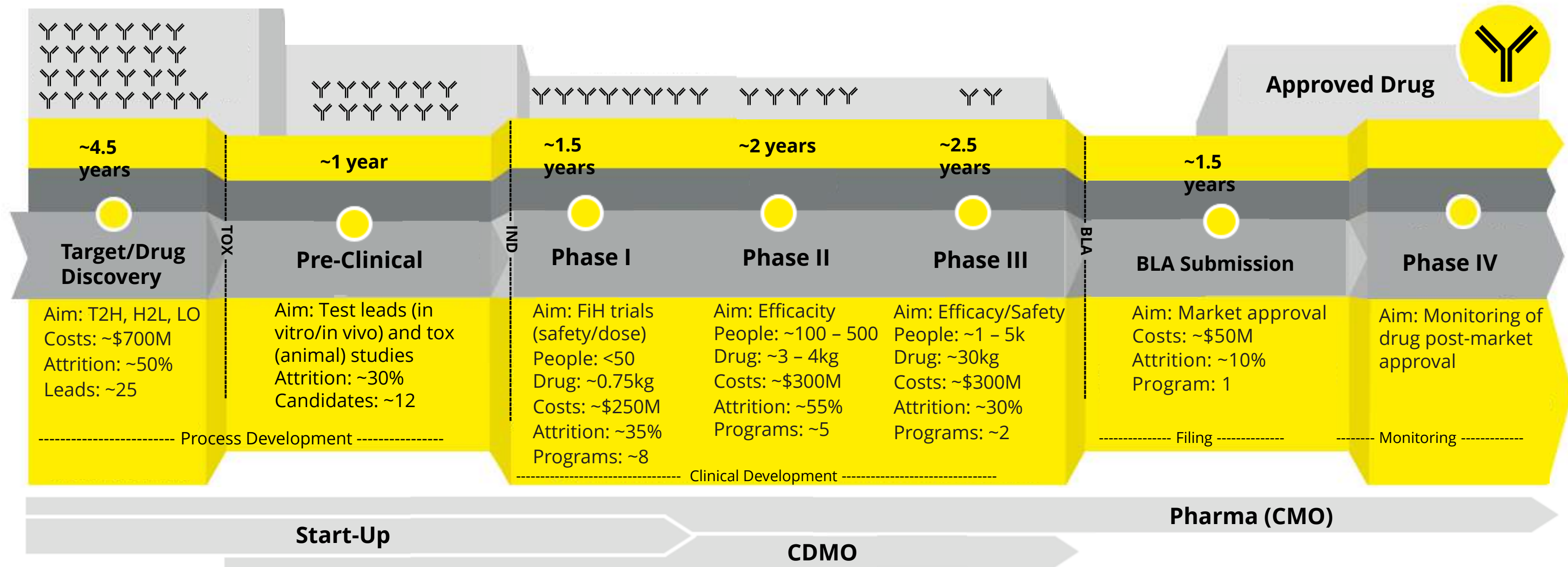
Avoiding Common Pitfalls On Your Journey To Manufacture...

- A Biologic's Journey - few make it to the end!
- Drivers, planning and mapping your journey
- Developability assessment

Take home message



A Biologic's Journey - few make it to the end!



Only One Out of 10,000 New Drug Candidates Reaches the Market

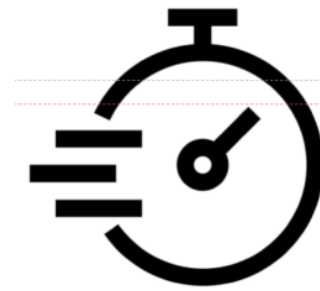
Drivers, planning and mapping your journey

JOURNEY DRIVERS



- Main driver - manufacture of their **tox/phase I** clinical material
- Start-ups have limited time, resources, experience and expertise to address all the essentials of **process development**
- External assistance from a range of service **providers** will be required to help develop, manufacture and test clinical material

PLAN YOUR JOURNEY



- **Understanding your PD capabilities allows you to access risks, costs and time**
- Understanding your **drug and its characteristics** increasing the chances of a successful program
- A successful clinical manufacturing run is more attractive to development partners

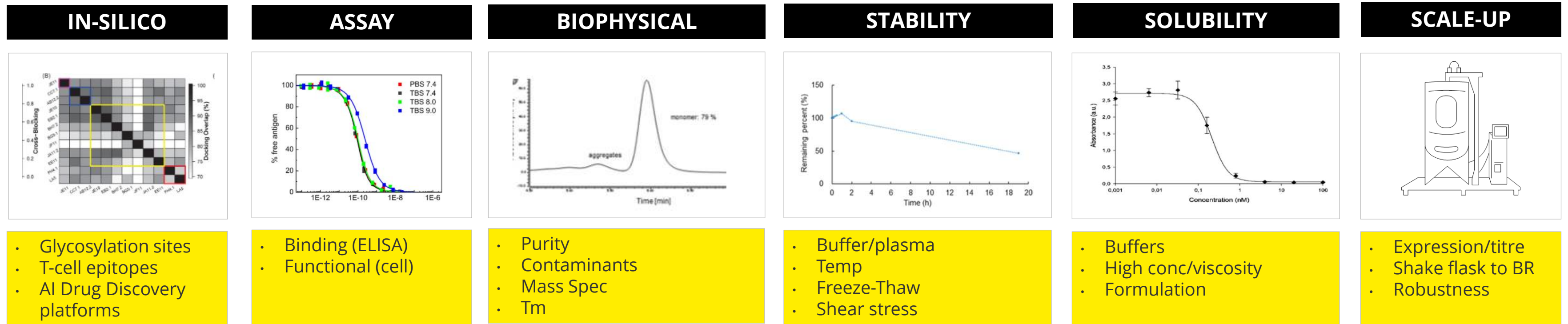
MAP YOUR JOURNEY



- **Gap-risk analysis** to map-out and highlight 'what's wrong, right and missing' from your program
- Underlines what's possible in-house, what's not and where **outsourcing** is required
- Similar analysis on choosing your manufacturing or testing partner (**CDMO/CRO**)
- Define the **TPP** of your product for quality, safety, efficacy (**CQA & CPP**)

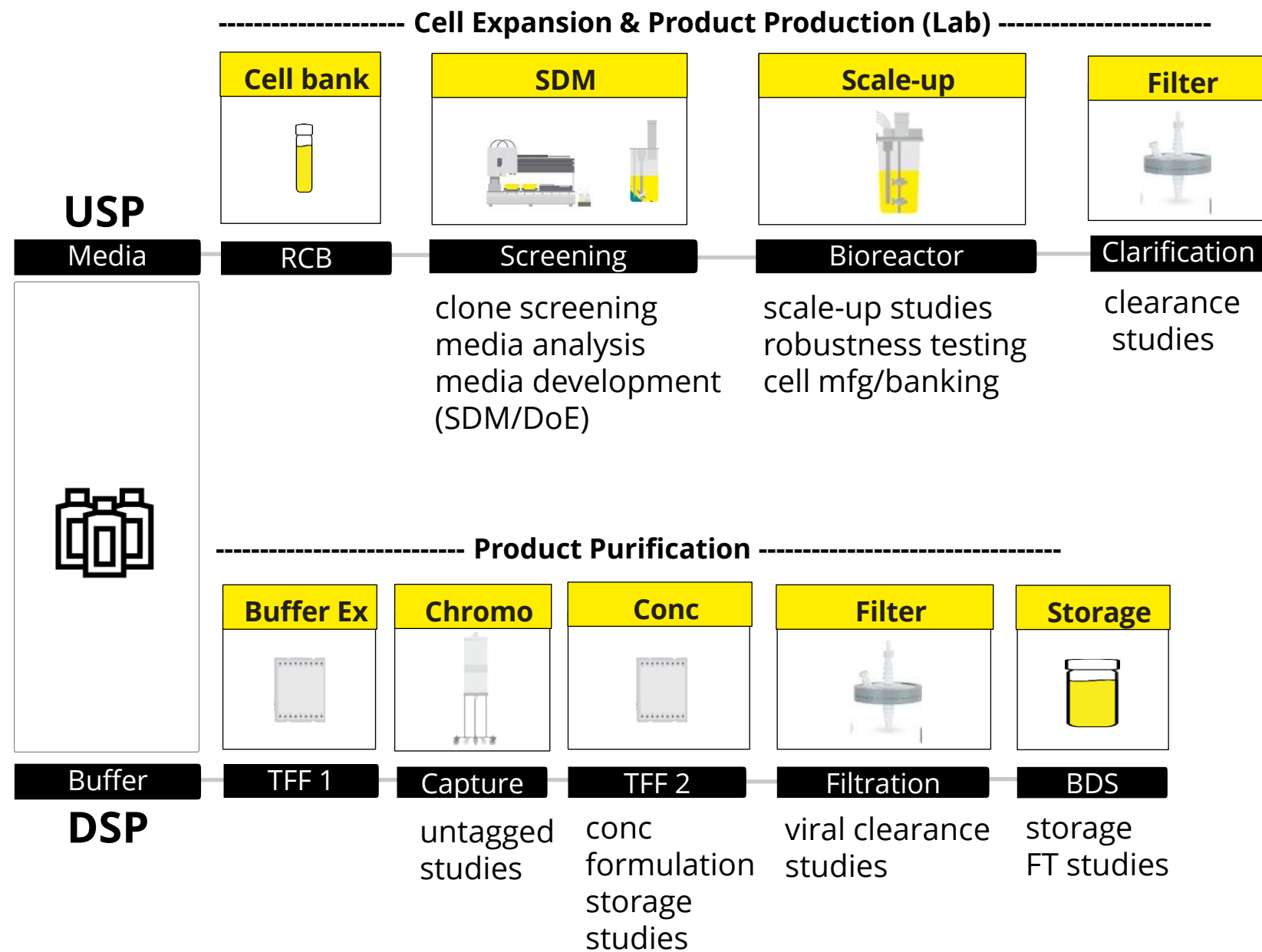
Developability Assessment

- The biggest challenge in bringing a new biologic to the clinic is scale-up to CMC manufacture
- Cost and time are less important than ensuring you have the right people on-board to help you design your manufacturing process
- Developability assessment will evaluate your early drug candidate in preparation for CMC and help minimise those risks



- Developability stress-tests your biologic allowing you to fail fast, kill the losers, and picks the winners
- **Building in robustness early and preparing for scale-up, gives you confident transitioning from the lab into the manufacturing space**

Journey Start - Process Development

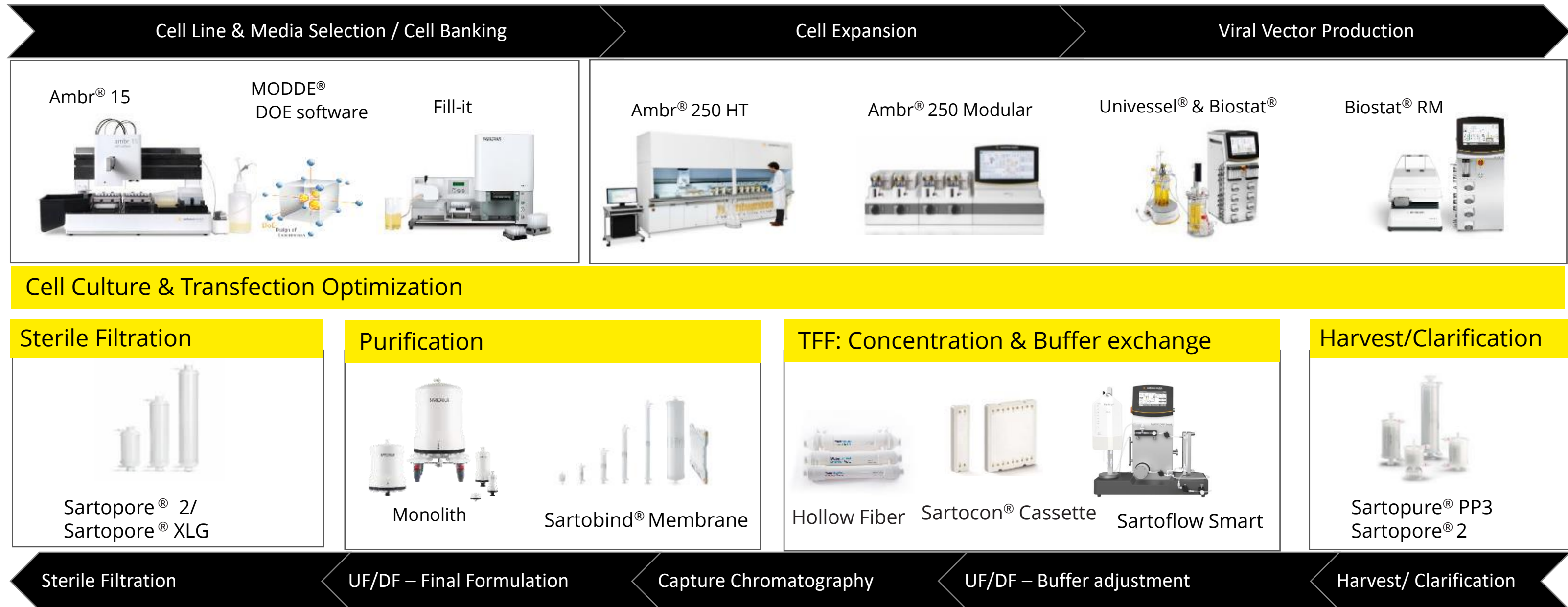


PROCESS DEVELOPMENT CHALLENGES

- Reducing time to clinic (speed-to-clinic)
- Developability assessments
- Good documentation keeping
- Avoiding technologies/processes that do not scale
- Understanding product quality/process impacts on safety and efficacy
- Finding experienced and skilled personnel

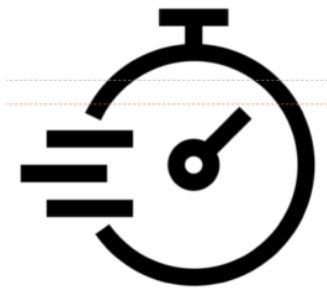
Aligning PD with manufacturing offers immediate and long-term benefits viz, lower development costs and avoiding unnecessary delays

Early-Stage Process Development (Viral Vector)



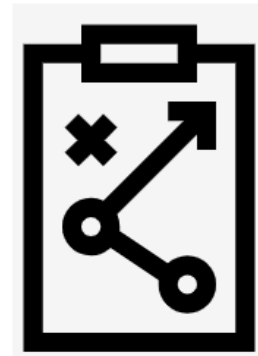
Take Home Message

PLAN



- **Plan early** to ensure clinical success
- Lack of **preparation** delays your program and increased costs
- Early **PD knowledge** increases process and product understanding
- Don't forget good **documentation!**

MAP



- Gap-risk analysis map your capabilities
- Research your CDMO/CRO partner
- Explore the different business models

EXECUTE



- Accelerate activities with minimal impact on **development** timelines
- Take advantage of the extensive and free manufacturing knowledge

Take Home Message

Jeff Marrazzo, previous CEO of Spark Therapeutics

“Our Biological License Application, when we filed it with the FDA and similarly with EMA, was like 60,000 pages.

The vast majority of it wasn’t about the clinical data.

*It was about **CMC, or chemistry, manufacturing and controls**, which is all about how our **process** works, how we **control** for it and how we show **reproducibility**.”*

We're in
This Together



Thank you

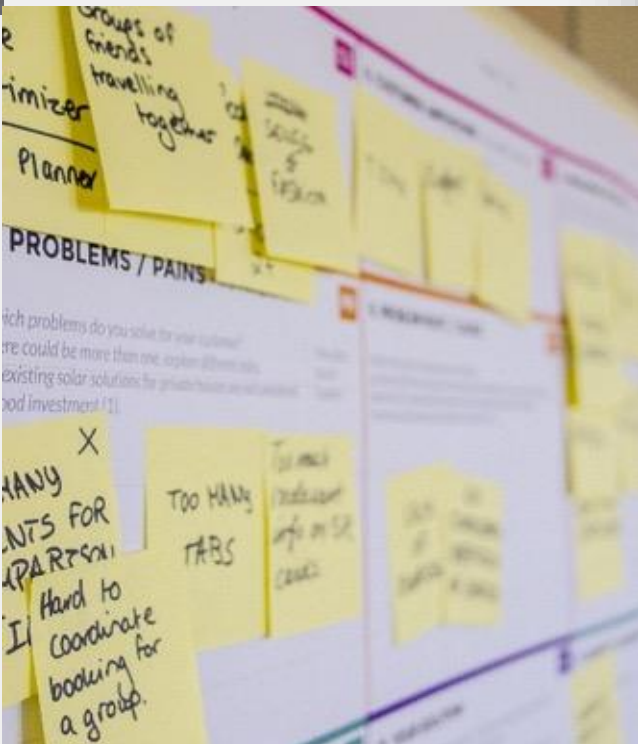
Sandrine Aspa
Platform Development Specialist
sandrine.aspa@sartorius.com
+33698866576

SARTORIUS

CREATE



Ingénierie pour la bioproduction : Stratégie et défis réglementaires en matière de production en Biothérapies



Les défis pour les sociétés innovantes

- **Quelles réglementations s'appliquent?**
- **Est-ce que mon produit sera soumis aux GMP?**
- **Et à partir de quelle étape?**
- **Quelle est la réglementation le plus sévère?**
- **Quand débiter: Tôt mais pas trop!!**

Comment se préparer aux exigences réglementaires

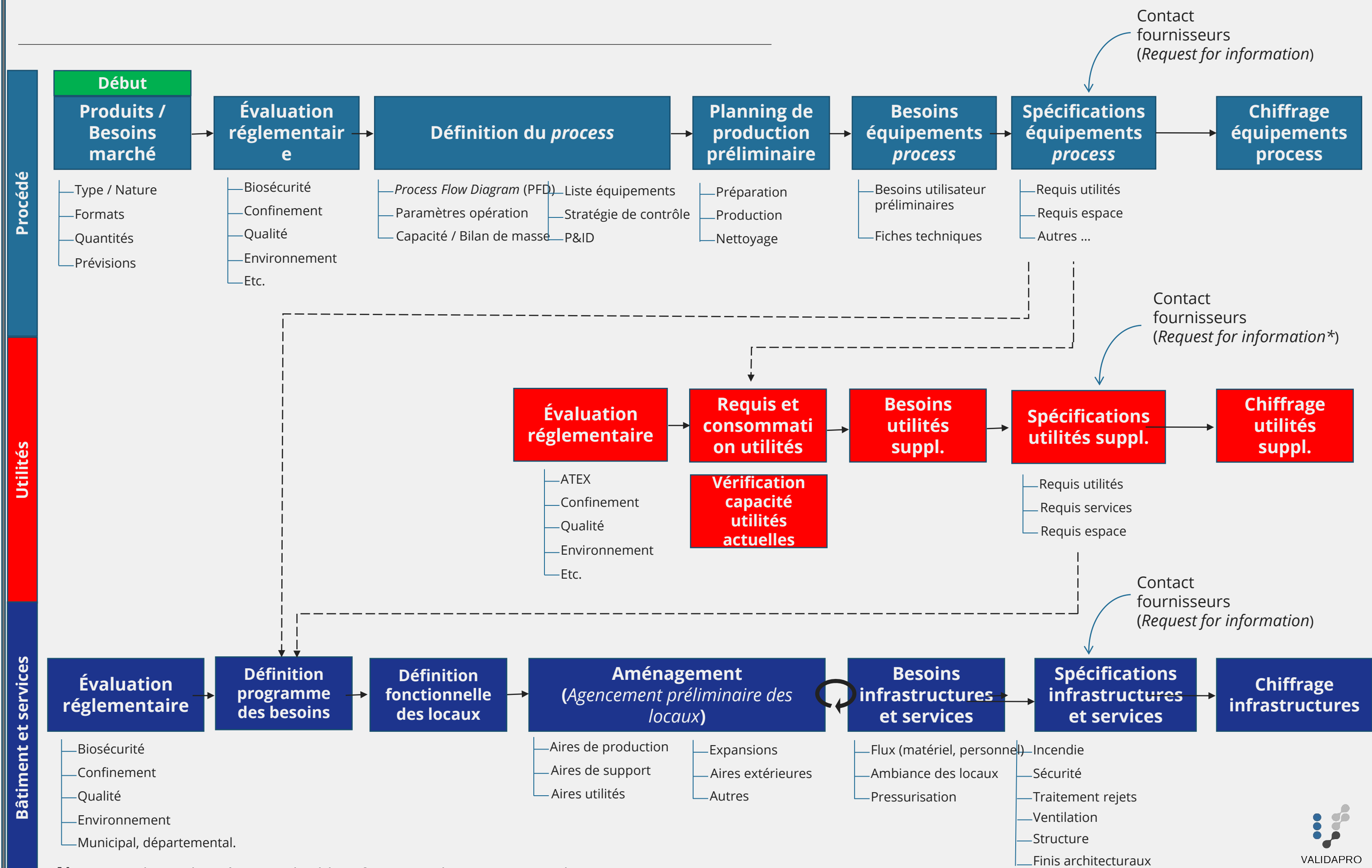
Première étape: Définir le projet

- **Produit administrable, outil de procédé, traitement, matériel de départ, matières premières ?**
- **Stérile ou non?**
- **Mode de fabrication, équipement environnement, ...?**
- **Méthodes analytiques pharmacopées ou développées**
- **L'échelle actuelle vs commerciale?**

Comment se préparer aux exigences réglementaires

- 1. Augmenter votre connaissance du produit (QbD)**
- 2. Évaluer la catégorie de produit**
- 3. Analyser les risques : Réglementaire/Qualité/Patient**
- 4. Définir les besoins en fonction des phases du développement du produit**
- 5. Mettre en place un système de traçabilité des informations critiques**

Plan de travail -



Note : Les listes données sous les blocs fonctionnels ne sont pas exhaustives.

MERCI !

[Validapro.com](https://www.validapro.com)

[v³ie.com](https://www.v3ie.com)

5 décembre 2023

EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION

La prise de position UE vs US sur les 3R

Biotherapies Days



Jonathan Robert

Directeur BU Stratégie d'Innovation & Affaires Publiques

jrobert@detconsultants.com



D&C CONSULTANTS

l'innovation d'avance

La règle des 3 R

Fondement de l'éthique dans l'expérimentation animale

Élaborée en 1959 par William Russel et Rex Burch, cette règle vise la **Réduction**, le **Remplacement** et le **Raffinement** des expériences avec des animaux

Réduire

- ▶ Limiter les expériences essentielles
- ▶ Réduire les répétitions inutiles et établir des protocoles expérimentaux
- ▶ Renforcer la réflexion biostatistique pour maintenir la fiabilité des résultats

Remplacer

- ▶ Recourir aux modèles *in vitro*, *in silico* ou numériques
- ▶ Favoriser une approche complémentaire aux modèles animaux

Raffiner :

Améliorer le bien-être des animaux utilisés

Justifier de la pertinence des modèles animaux et de leur traitement

Renforcer l'éthique pour attester de la fiabilité de résultats scientifiques exploitables

Le cas de l'Europe

Un soutien à l'identification des modèles alternatifs en complément du modèle animal



Depuis l'élaboration des 3R, de **nombreuses validations** de méthodes alternatives au modèle animal

Produits chimiques : la Commission européenne approuve de nouvelles méthodes d'essai n'impliquant pas d'animaux

L'exécutif européen a autorisé 100 méthodes d'essai de produits chimiques, nouvelles ou révisées, ce vendredi 3 mars. La majorité ne fait pas appel aux animaux.

Press release | 25 July 2023 | Brussels

Commission acts to accelerate phasing out of animal testing in response to a European Citizens' Initiative

Today, the Commission is responding to the European Citizens' Initiative (ECI) '*Save Cruelty-free Cosmetics - Commit to a Europe without Animal Testing*'. The response provides a comprehensive overview of the EU's legislative and policy framework relevant to the use of animals for testing purposes. It also proposes additional actions to further reduce animal testing.

Ces recommandations ne modifient pas les obligations réglementaires des tests précliniques

Le cas de l'Amérique du Nord

Le '*step ahead*' de la FDA Modernization Act 2.0



En décembre 2022, adoption unanime par le Sénat de la **FDA Modernization Act 2.0**, promulguée par le président Biden

The New York Times

Could the Next Blockbuster Drug Be Lab-Rat Free?

Alternatives to animal testing are gaining momentum.

Ce que l'Act implique

Elimine l'**obligation de réaliser des tests animaux** avant un essai clinique chez l'Homme

Ouvre la voie à l'usage de **méthodes alternatives de tests précliniques** d'efficacité et de sécurité sur des modèles artificiels proches de l'humain

Ce que l'Act n'implique pas

Élimination des tests sur animaux

Impossibilité pour la FDA de **réclamer des études précliniques** sur modèles animaux, principalement pour l'évaluation de la sécurité des candidats en développement

Aperçu des alternatives aux tests sur les animaux

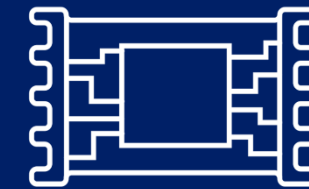
Approches complémentaires entre techniques *in vitro*, *ex vivo* et *in silico*, et approches rationnelles



Technologies alternatives *in vitro*



Organoides



Organes sur puces



Tissus humains

Jumeaux Numériques et Apprentissage Automatique



Copie *in silico* anticipant la réponse thérapeutique

Essais Cliniques de Phase 0



Tests de toxicité sur humain via des doses sub-thérapeutiques

Les prochaines étapes

Capitaliser sur l'Act et se positionner en Europe

- ▶ **Générer de la donnée**
- ▶ Etablir un **consensus sur les méthodes alternatives** les plus efficaces à promouvoir
- ▶ Prioriser les **indications et candidats thérapeutiques** à analyser
- ▶ Développer des **consortia entre industriels et autorités de santé** pour éduquer à ces nouvelles approches et accélérer le développement et évaluer le partage des coûts

**Nécessité d'un positionnement ferme de l'Europe
pour engager ces démarches**



Merci

Des questions ?



Jonathan Robert
Directeur BU Stratégie d'Innovation & Affaires Publiques

jrobert@detconsultants.com



Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

23.11 / Biothérapie Innovation Occitanie



Photo Inserm

Keynote de clôture

Développer les thérapies innovantes

au bénéfice des patients et de la

société

Emmanuelle RIAL-SEBBAG

CERPOP Inserm-Université de Toulouse, Plateforme Ethique et

Biosciences, Genotoul Societal

Définitions

- Biothérapies : traitements utilisant des médicaments biologiques ou biotechnologiques
- Thérapies innovantes : thérapie génique, cellulaire, ingénierie tissulaires
- Filière de la biothérapie



Les biothérapies : une filière



Logo:  **MINISTÈRE
DE L'ÉCONOMIE,
DES FINANCES
ET DE LA SOUVERAINETÉ
INDUSTRIELLE ET NUMÉRIQUE**
Liberté
Égalité
Fraternité

- Un fort engagement politique et économique
- Une volonté de placer les équipes françaises comme leader
- De quelle filière parle t'on ? Quels acteurs ?

Ecosystème



BIOTHÉRAPIE INNOVATION OCCITANIE

Entrez votre recherche

Type

Départements

- Gard
- Haute-Garonne
- Hérault
- Tarn

Domaine

- Ingénierie tissulaire
- Thérapie cellulaire
- Thérapie génique
- Bioproduction
- Technologie de transfert
- Anticorps et Protéines

Positionnements

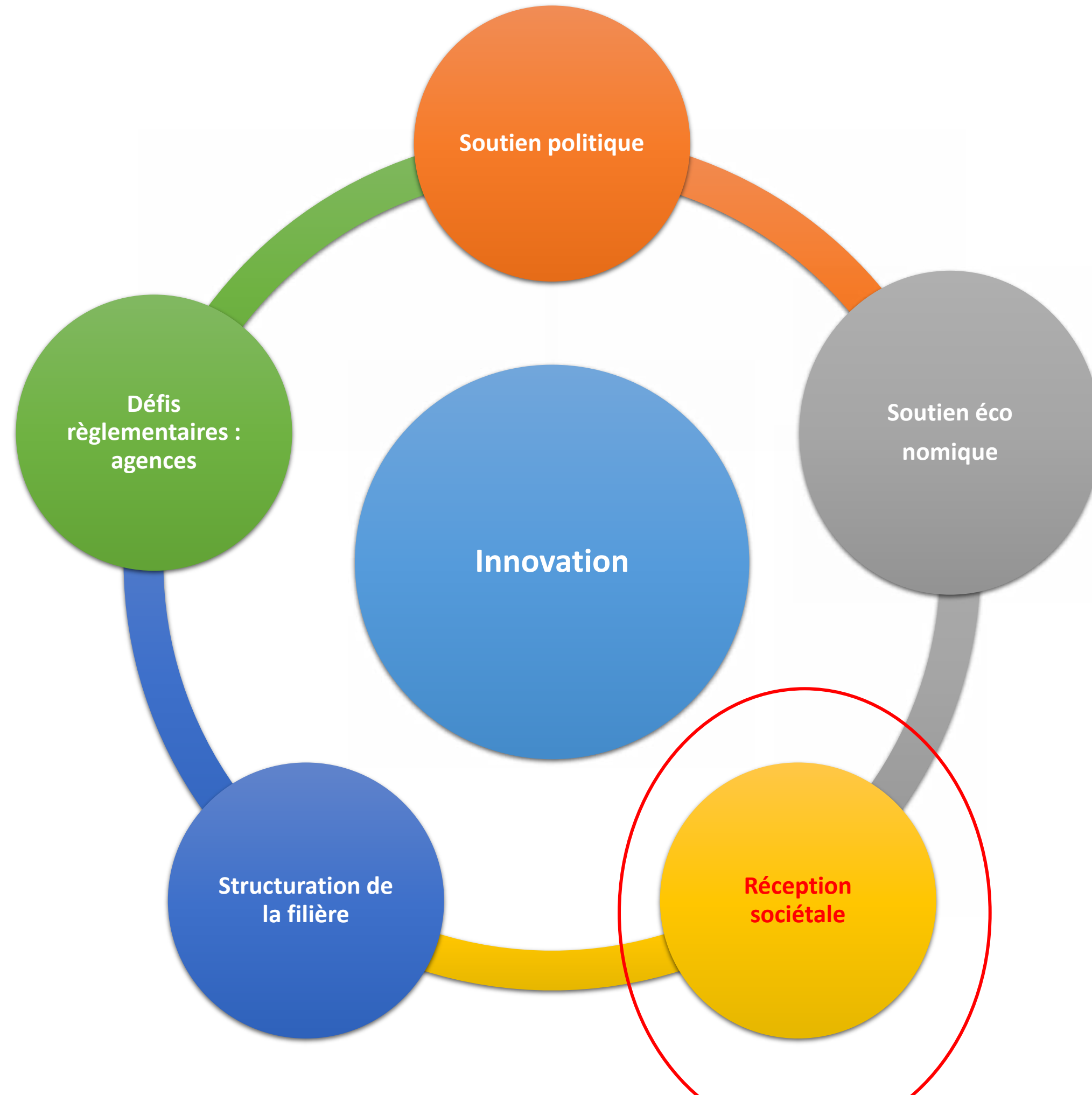
- Recherche et développement
- Etudes pré-cliniques
- Industrialisation
- Production
- POC chez l'homme
- Réglementaire
- Contrôle qualité
- Essais cliniques

Rechercher Réinitialiser la recherche

Les données clés de la filière en Occitanie



Source <https://www.agence-adocc.com/biotherapie-innovation-occitanie/>



Les biothérapies : une filière qui manque de visibilité sociétale

Transformation des cellules humaines, accompagnement juridique et enjeux d'organisation du système de santé
par [Delphine Pichereau](#)



Thèse de doctorat en Biotechnologies

Sous la direction de [Emmanuelle Rial-Sebbag](#).

Soutenue le 11-01-2021
à [Toulouse 3](#), dans le cadre de [École Doctorale Biologie Santé Biotechnologies \(Toulouse\)](#), en partenariat avec [Epidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques, handicaps \(Toulouse ; 2011-2020\)](#) (laboratoire).

- Manque de visibilité à l'intérieur de la filière
- Manque de visibilité de la filière à l'extérieur par la société

Les biothérapies : une filière qui manque de visibilité sociétale

- Règlement européen SOHO (Substance Of Human Origin)
=> ne pas se limiter aux questions réglementaires
- Et les utilisateurs finaux dans tout ça ?

> [Med Sci \(Paris\)](#). 2014 May;30(5):576-83. doi: 10.1051/medsci/20143005022. Epub 2014 Jun 13.

[Academic cell therapy facilities are challenged by European regulation on advanced therapy medicinal products]

[Article in French]

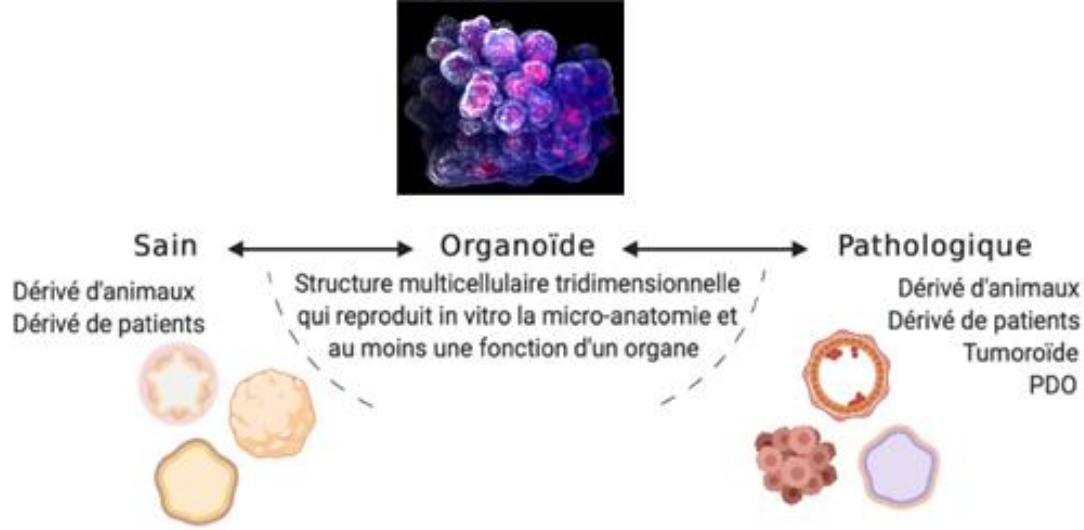
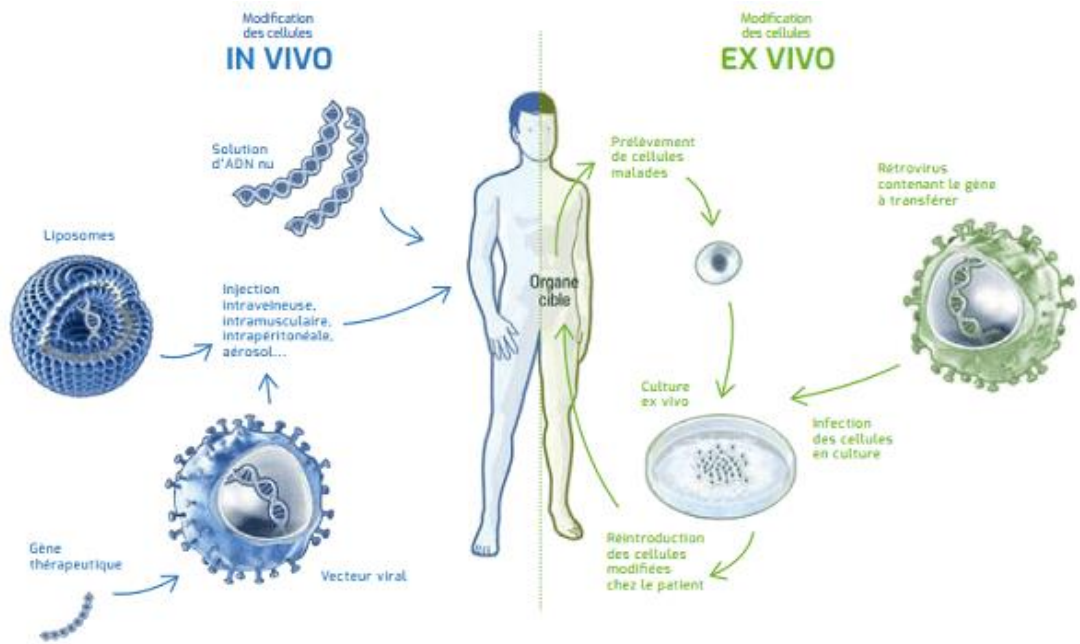
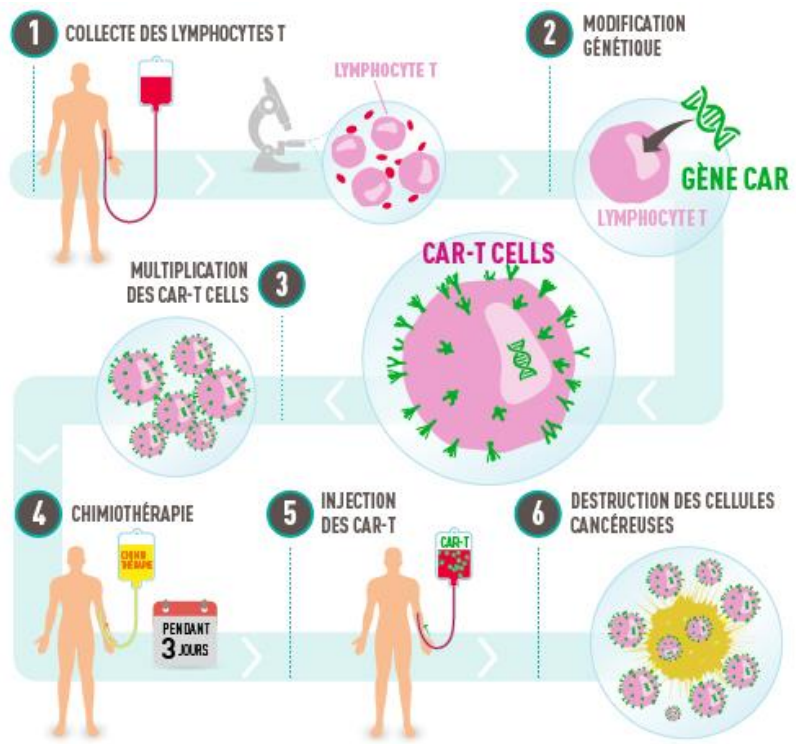
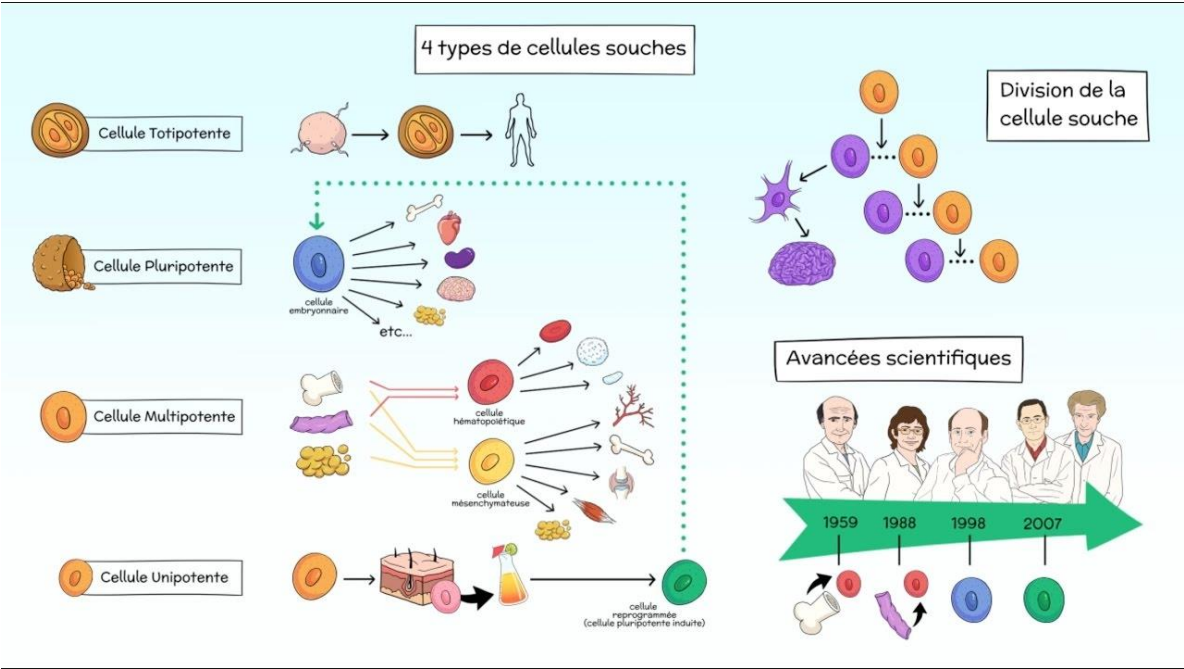
[Christian Chabannon](#)¹, [Florence Sabatier](#)², [Emmanuelle Rial-Sebbag](#)³, [Boris Calmels](#)⁴, [Julie Veran](#)⁵, [Guy Magalon](#)², [Claude Lemarie](#)⁴, [Aurélie Mahalatchimy](#)⁶

Affiliations + expand

PMID: 24939546 DOI: [10.1051/medsci/20143005022](#)

[Free article](#)

Biothérapies et patients



Les attentes des patients

HemaSphere
Powered by EHA



HemaTopics
OPEN ACCESS

Delivering on the Promise: Innovative Therapies and the Quest for (Real) Patient Benefit

Robin Doeswijk

Correspondence: Robin Doeswijk (e-mail: r.doeswijk@ehaweb.org).



PHOTO: Olga Kholmanskikh of the Belgian medicines agency FAHMP discussing regulation of personalized medicine trials with fellow panel members (left to right) Prof. Ulrich Jäger (Medizinische Universität Wien/EHA European Affairs Committee), Johannes Pleiner-Duxneuner (Roche) and Jan Geissler (CML Advocates Network).

- Bénéficier de nouvelles thérapies
 - Patients en errance diagnostique
 - Patients sans traitement disponible
- Accéder rapidement à ces nouvelles thérapies présentées comme innovantes
 - Coût ?
 - Accessibilité ? Territoriale ? Financière (remboursement) ?

- Bienfaisance
- Non-malfaisance
- Justice
- Autonomie

- Enjeux de confiance
- Enjeux de compréhension
- Enjeux de sécurité



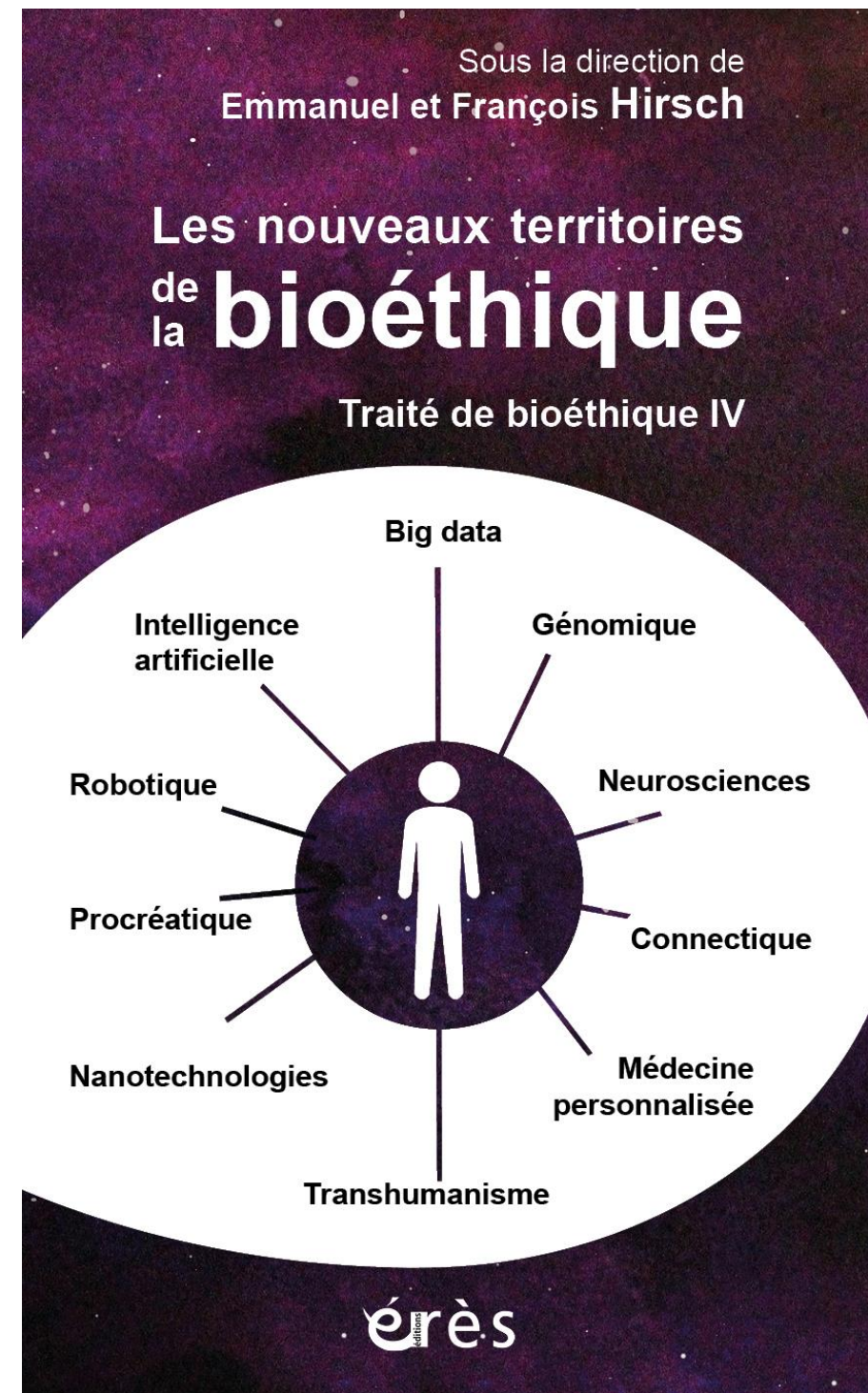
C'est à l'ensemble de la filière de
considérer ces enjeux

Biothérapies et société

Les principaux enjeux bioéthiques

« Tout ce qui est possible sera nécessairement réalisé »

Loi de Gabor



morale et sécurité

Thérapie génique : l'édition du génome



Deciphering the Fragmentation of the Human Genome Editing Regulatory Landscape

Aurélie Mahalatchimy^{1*} and Emmanuelle Rial-Sebbag²

¹Law Faculty, UMR 7318 International, Comparative and European laws (DICE) CERIC, CNRS, Aix Marseille University, Toulon University, Pau and Pays de l'Adour University, Aix-en-Provence, France, ²CERPOP, UMR 1295, INSERM, Toulouse University-Paul Sabatier University-Toulouse III, Toulouse, France

- Régulation nationale et européenne
- Une évolution du positionnement éthique par les Comités d'éthique nationaux
- Une ouverture au nom du droit des patients de bénéficiaire d'une thérapie

Edition du génome : les risques

S'abonner

ner

ASTRONOMIE

PHYSIQUE

MATHS

CERVEAU

ARCHÉO

SC. HUMAINES

TECHNO

TERR

Ce texte est une traduction de l'article [Genome-edited baby claim provokes international outcry](#), publié sur *Nature.com* le 26 novembre 2018.

Génétique

Des bébés CRISPR chinois ?

L'annonce par un chercheur chinois de la naissance de bébés dont le génome a été modifié grâce à la technique CRISPR-Cas9 suscite un tollé international.

David Cyranoski et **Heidi Ledford**

29 novembre 2018 | Temps de lecture : 8 mn



Des avis équilibrés



RESEARCH TOPICS ▾ ALL PUBLICATIONS METHODS SHORT READS

Home > Research Topics > Internet & Technology > Emerging Technology > Artificial Intelligence

PEW RESEARCH CENTER | MARCH 17, 2022



AI AND HUMAN ENHANCEMENT: AMERICANS' OPENNESS IS TEMPERED BY A RANGE OF CONCERNS

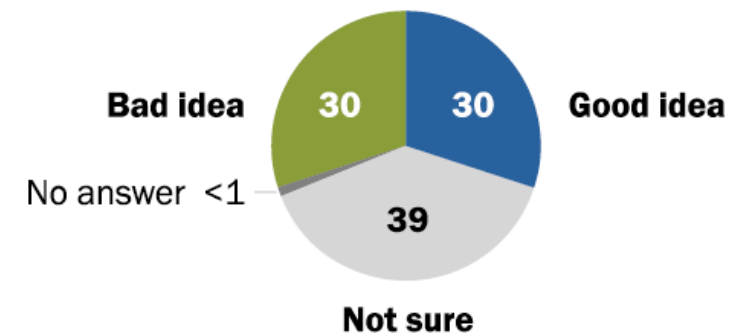
7. Americans are closely divided over editing a baby's genes to reduce serious health risk

BY LEE RAINIE, CARY FUNK, MONICA ANDERSON AND ALEC TYSON



Public divided over societal impact of using gene editing for babies to reduce risk of disease

% of U.S. adults who say the widespread use of gene editing to greatly reduce a baby's risk of developing serious diseases or conditions would be a ___ for society



Note: Figures may not add up to 100% due to rounding.

Source: Survey conducted Nov. 1-7, 2021.

"AI and Human Enhancement: Americans' Openness Is Tempered by a Range of Concerns"

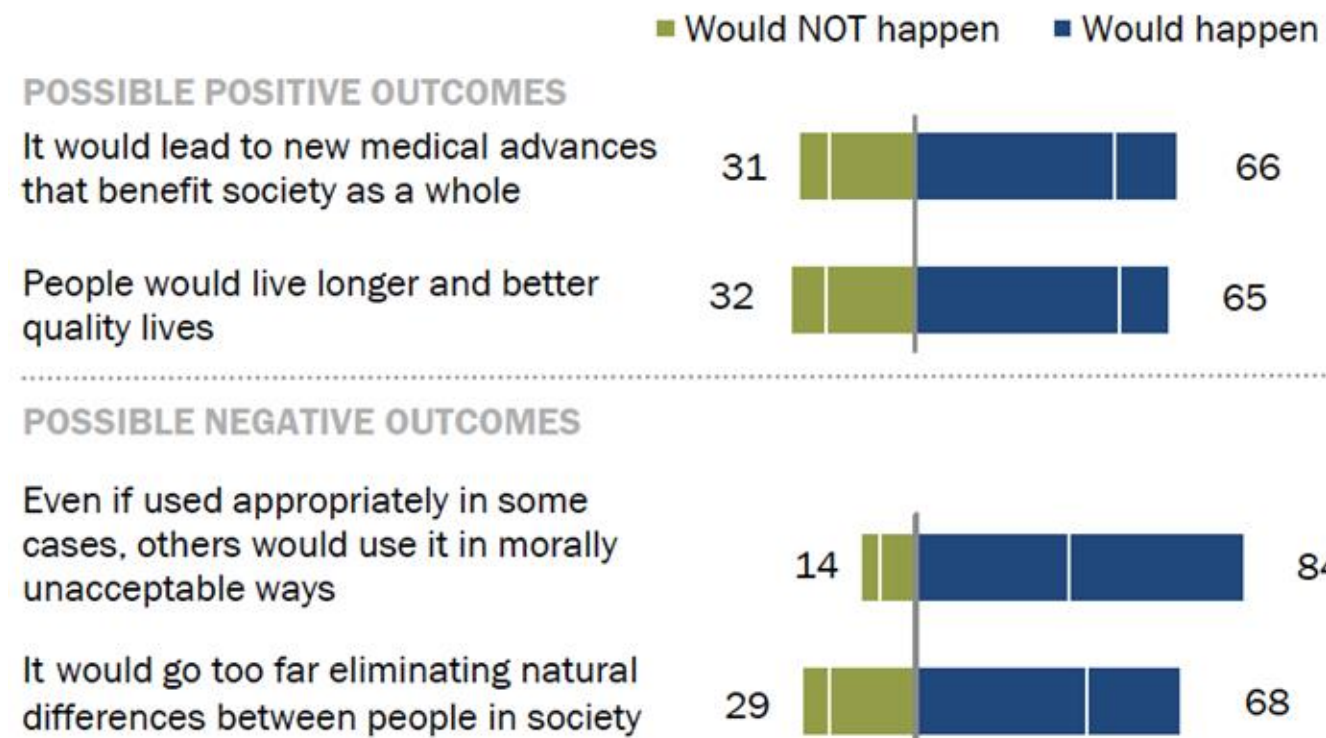
PEW RESEARCH CENTER

Here's how people were asked to think about gene editing:

"New ways to modify a person's genes are being developed that could make it possible to change the DNA of embryos before a baby is born in order to greatly reduce a baby's risk of developing serious diseases or health conditions over their lifetime."

Large majority thinks using gene editing to reduce disease risk in babies would lead to some morally unacceptable uses

% of U.S. adults who say that if the use of gene editing to greatly reduce a baby's risk of developing serious diseases or conditions becomes widespread, each of the following definitely or probably ...

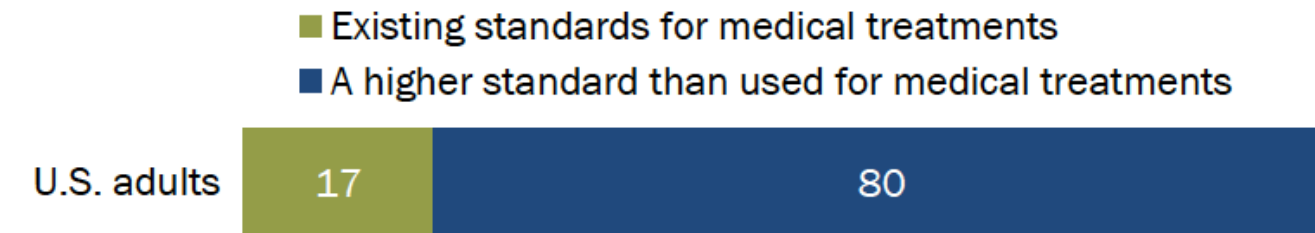


Note: Respondents who did not give an answer are not shown.
 Source: Survey conducted Nov. 1-7, 2021.
 "AI and Human Enhancement: Americans' Openness Is Tempered by a Range of Concerns"

PEW RESEARCH CENTER

Large majority says gene editing techniques should be tested using higher standards than other treatments

% of U.S. adults who say that when it comes to ensuring safety and effectiveness, gene editing to greatly reduce a baby's risk of developing serious diseases or conditions should be tested using ...

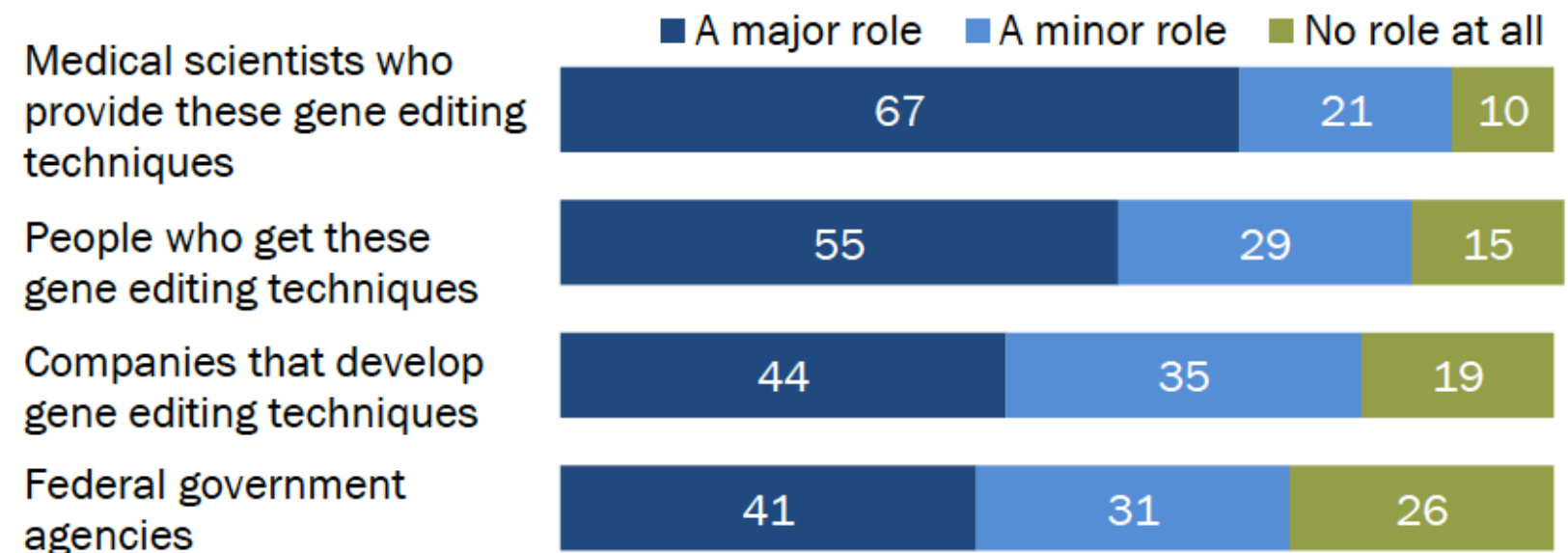


Note: Respondents who did not give an answer are not shown.
 Source: Survey conducted Nov. 1-7, 2021.
 "AI and Human Enhancement: Americans' Openness Is Tempered by a Range of Concerns"

PEW RESEARCH CENTER

Most U.S. adults say medical scientists should play a major role setting standards for gene editing

% of U.S. adults who say each of the following groups should have ___ in setting standards for how gene editing is used



Note: Respondents who did not give an answer are not shown.
 Source: Survey conducted Nov. 1-7, 2021.
 "AI and Human Enhancement: Americans' Openness Is Tempered by a Range of Concerns"

PEW RESEARCH CENTER

Thérapie cellulaire : des questions de représentation

- Une réglementation à part dans le code de la santé publique
- Droit à la vie et protection de la vie dès son commencement
- L'embryon instrumentalisé et réifié
- Une posture morale et juridique différente selon les pays sur la question de l'embryon

Thérapie cellulaire : des questions d'usage

- L'éternel débat de la subsidiarité des recherches sur l'embryon, les cellules souches et les IPs...maintenant les organoïdes
- Dans le cadre de la greffe : usage autologue / alic => risques et sécurité
- Médicaments / procédés
- Biobanques
- Tourisme de la thérapie cellulaire

Pour conclure

- Un besoin de sensibiliser l'ensemble de la filière afin d'intégrer la réflexion éthique (ex. définir et prioriser les choix de recherche scientifique)
- Un effort de communication de tous vers la société
- De nouveaux métiers ?
- De nouveaux usages écoresponsables ?
- Et les données dans tout ça....



Merci de votre attention

Emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr

Biotherapies Days

23 & 24 novembre 2023 @ Toulouse

#biotherapie
#bioproduction
#ADOCC



**BIOTHÉRAPIE
INNOVATION**
OCCITANE



CeBBOc
Cell Biotherapy and Bioproduction



Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

23.11 / Biothérapie Innovation Occitanie



Photo Inserm

Actions de Biothérapie Innovation Occitanie

Marjorie MONLEAU et Bérénice CHAILLOU, AD'OCC

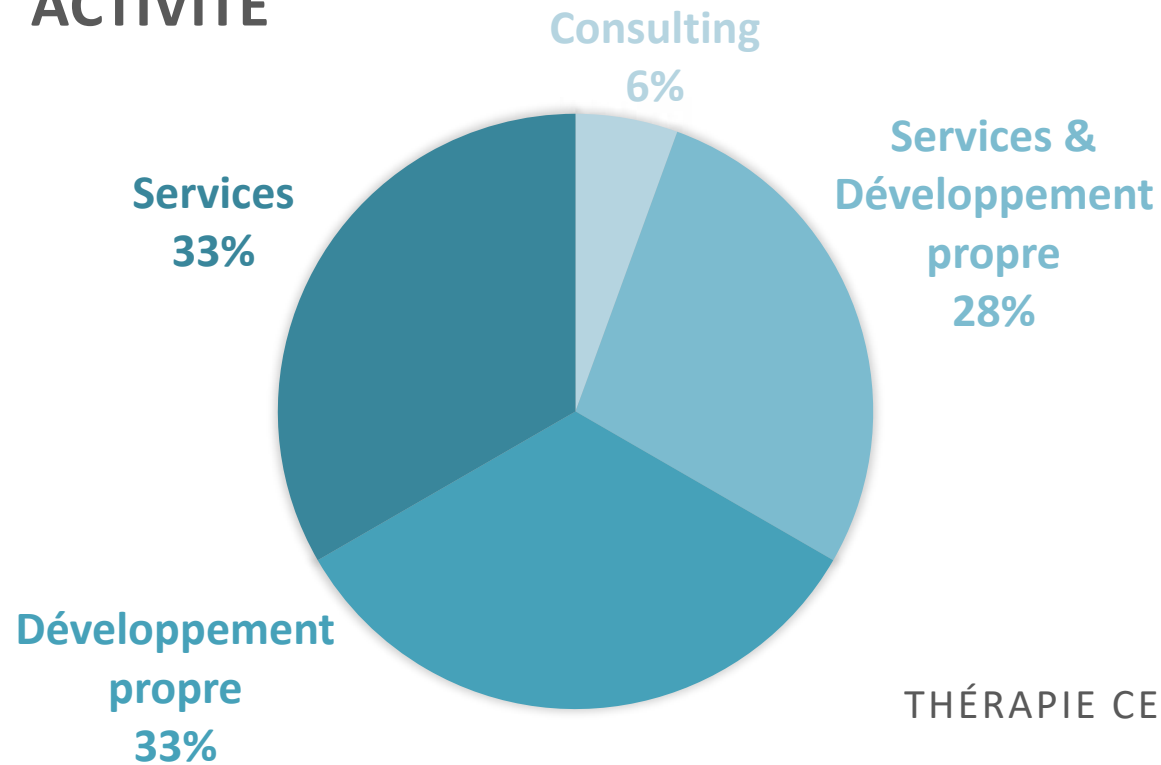
Louis CASTEILLA, Institut RESTORE, Université de Toulouse, CNRS U-5070, EFS, ENVT, Inserm

John DE VOS, Unité de Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint-Eloi - Université de Montpellier, Faculté de Médecine,
IRMB/INSERM U1183

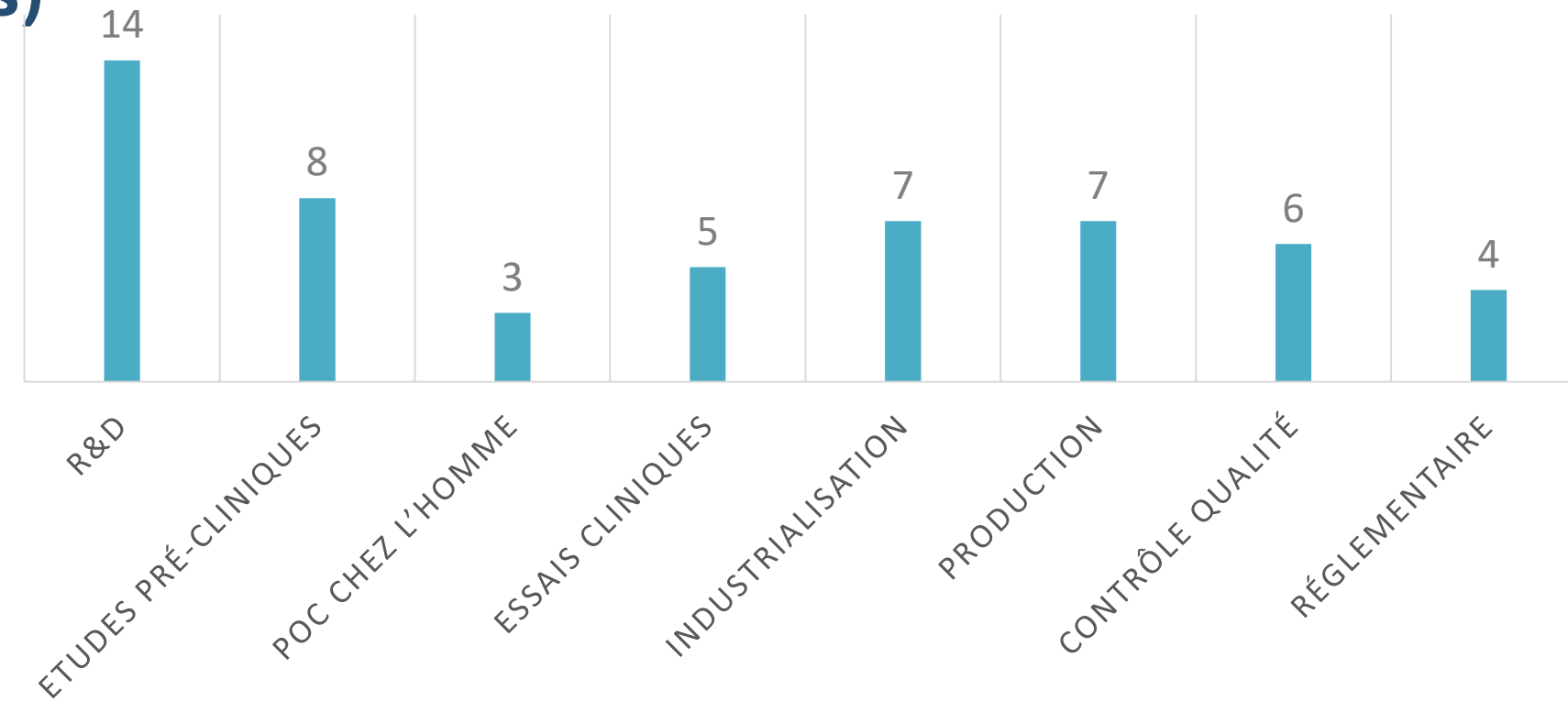
Recueil des besoins et attentes des entreprises de la filière - Octobre 2023

Typologie des 18 entreprises répondantes (65 sollicitées)

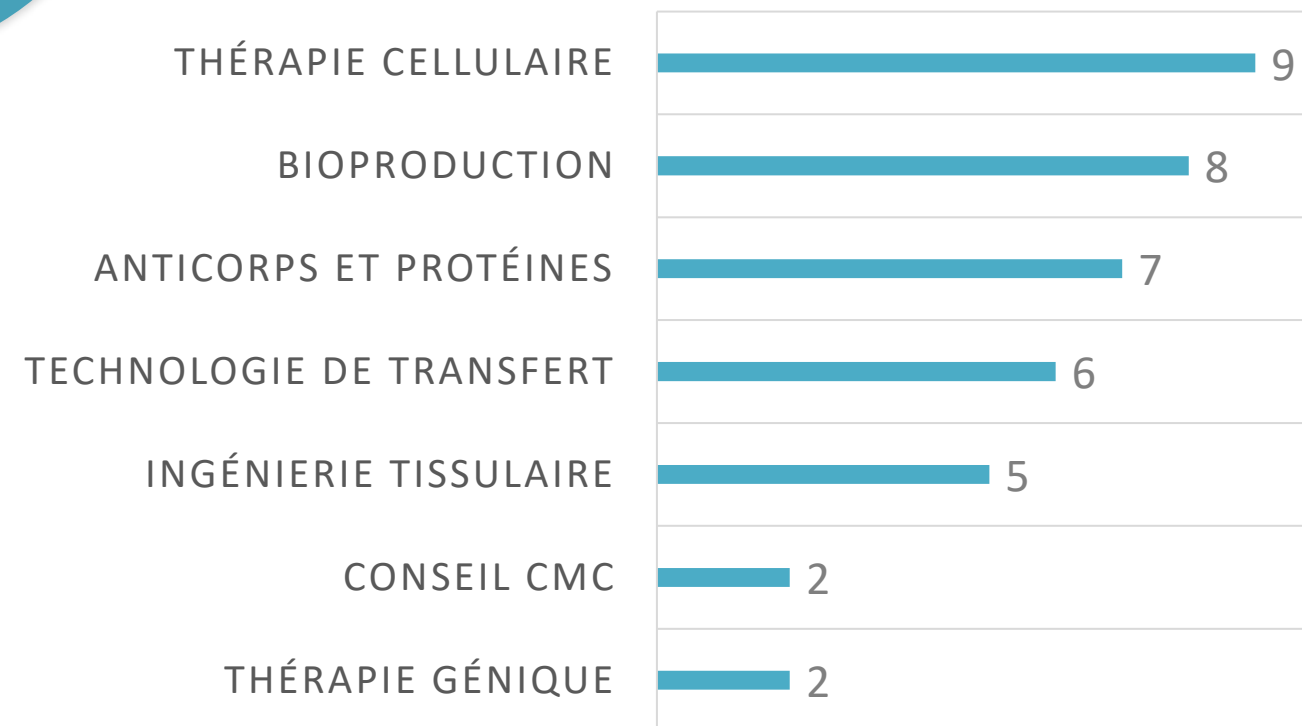
ACTIVITÉ



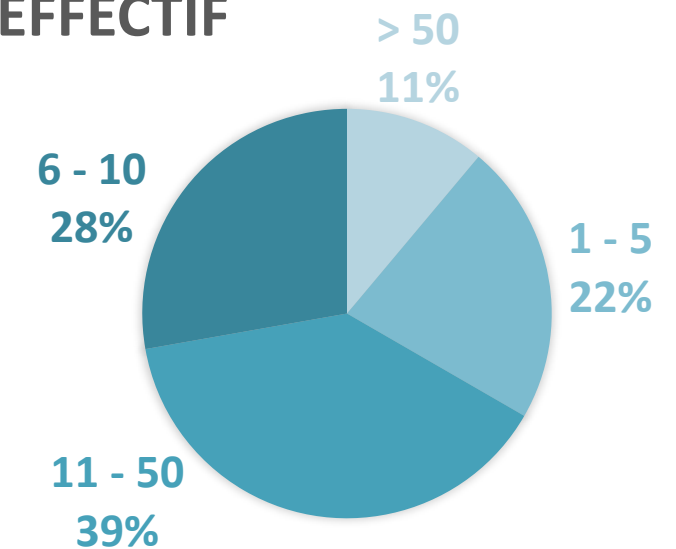
POSITIONNEMENT



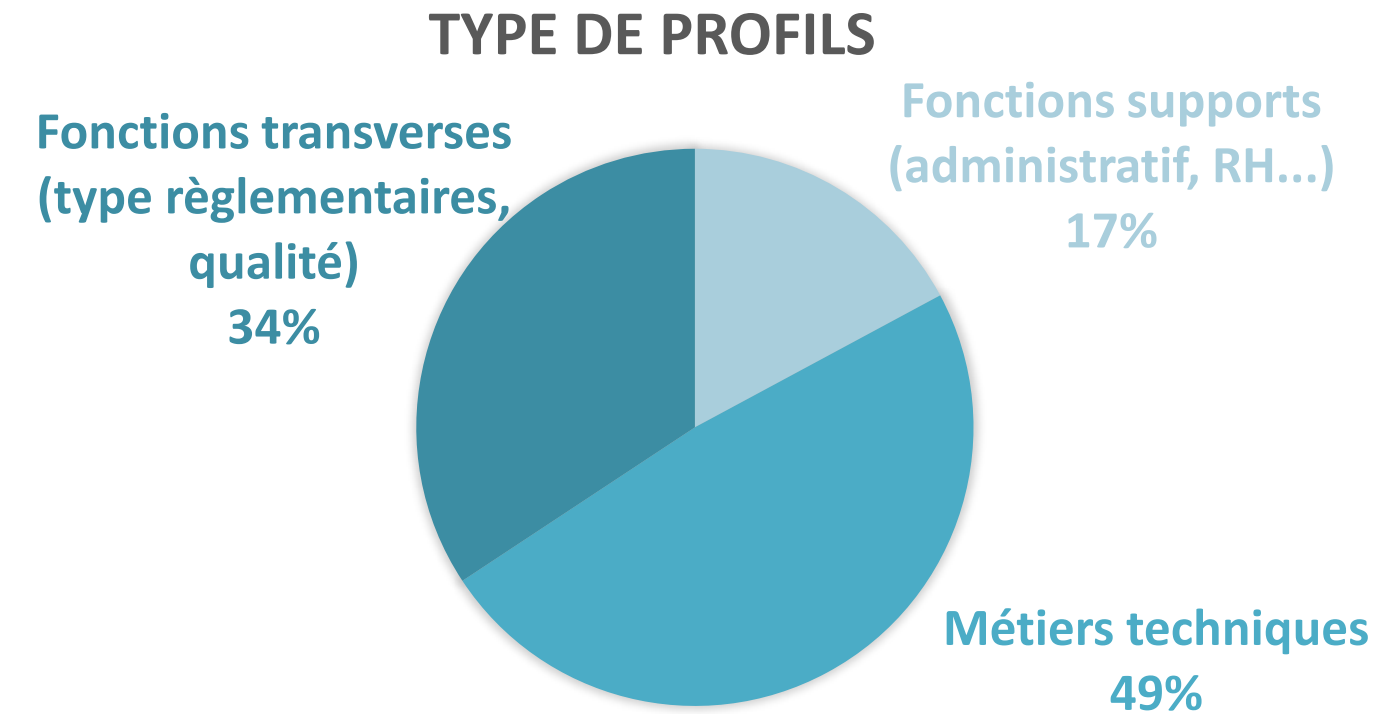
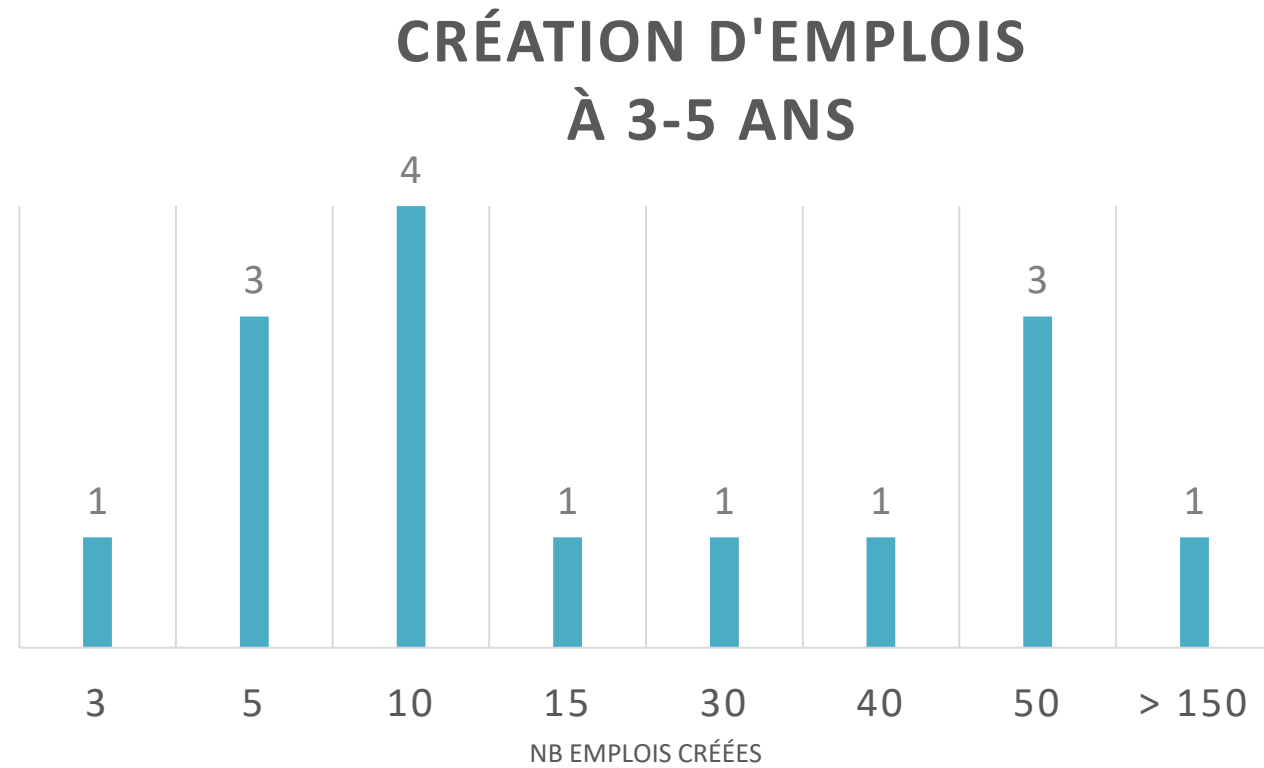
DOMAINE



EFFECTIF



Emploi & Formation

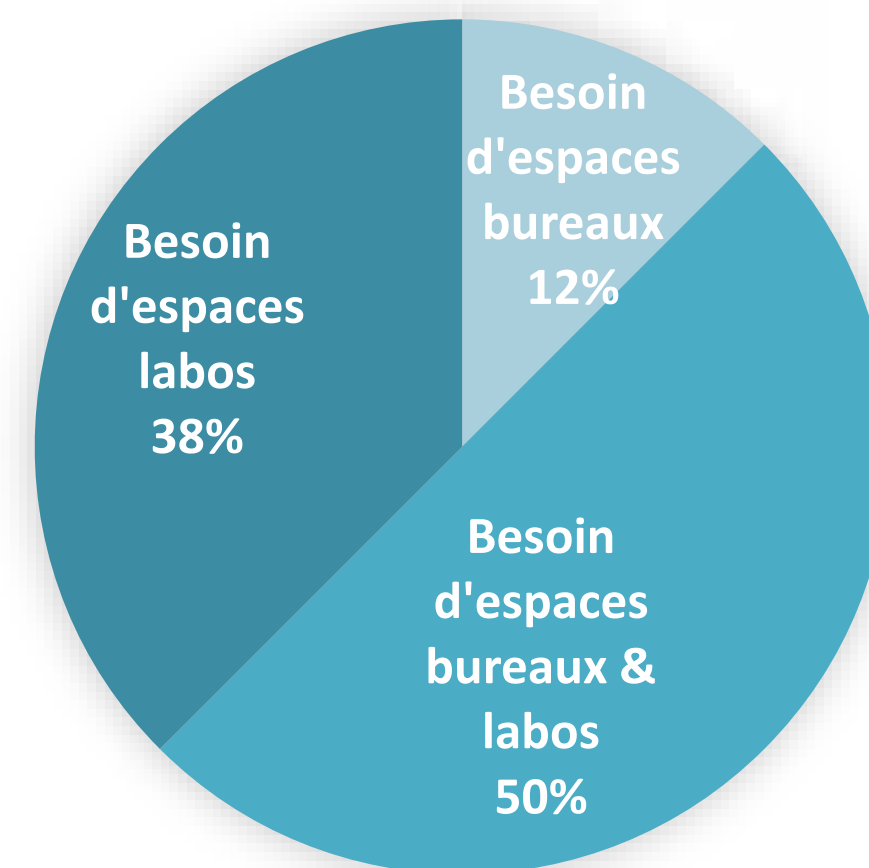


+ de 440 créations d'emplois

38% des répondants prévoient la montée en compétences de leurs collaborateurs

Besoins immobiliers

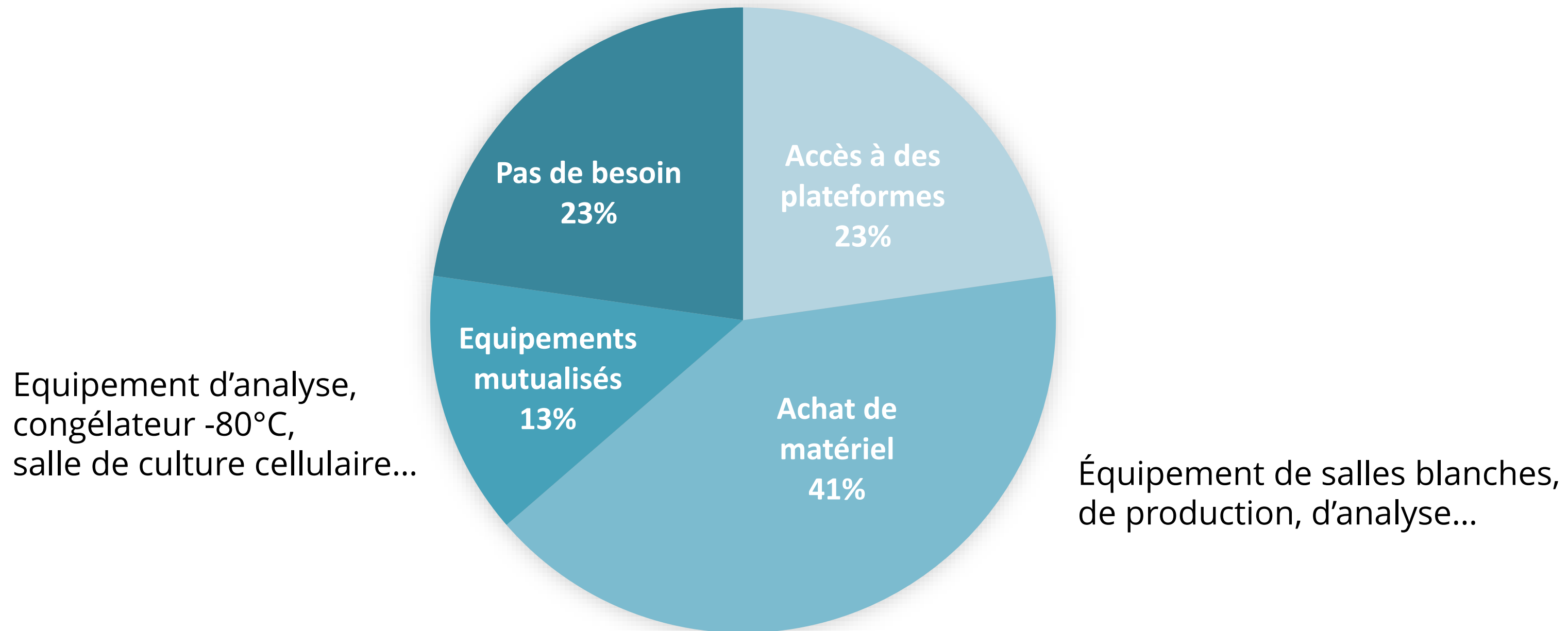
50% des entreprises répondantes ont un besoin immobilier



Contacts :

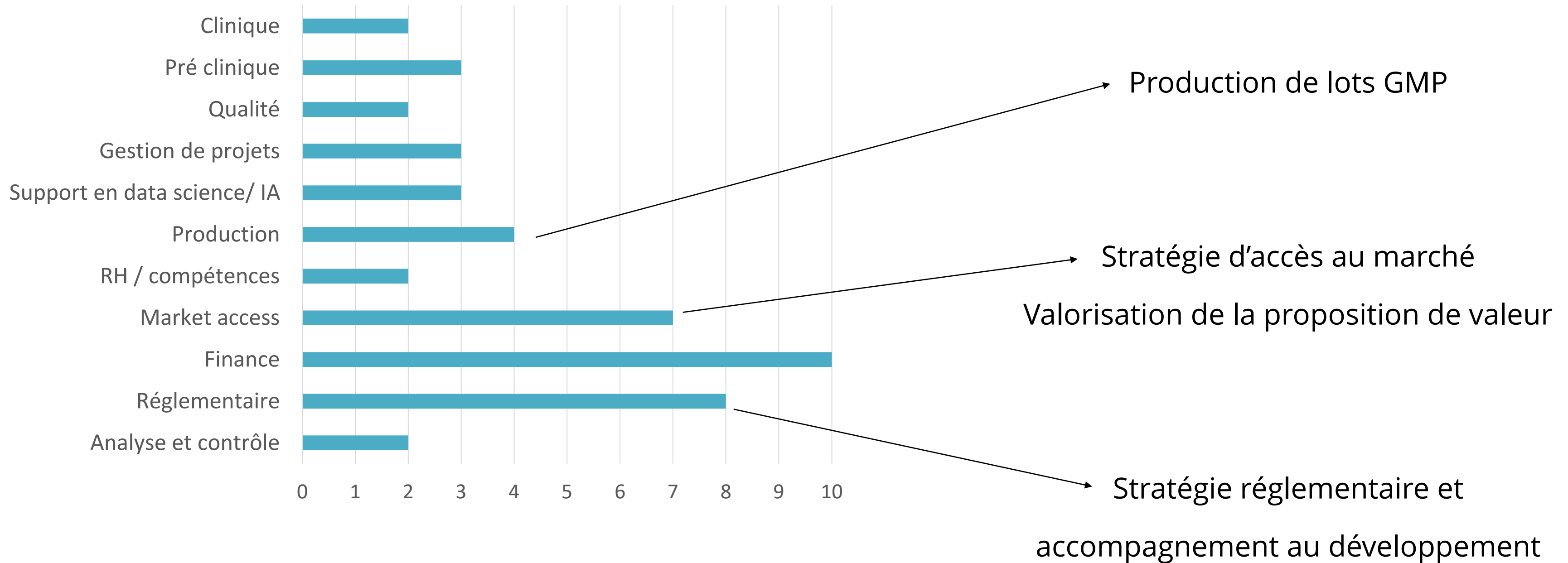
- Montpellier métropole Chahira BENZAOUÏ (c.benzaoui@montpellier3m.fr)
- Toulouse métropole Lucie LEPORCHER (lucie.leporcher@toulouse-metropole.fr)
- Hors métropole Occitanie Est AD'OCC Marjorie MONLEAU (marjorie.monleau@agence-adocc.com)
- Hors métropole Occitanie Ouest AD'OCC Bérénice CHAILLOU (berenice.chailloou@agence-adocc.com)

Besoins matériels



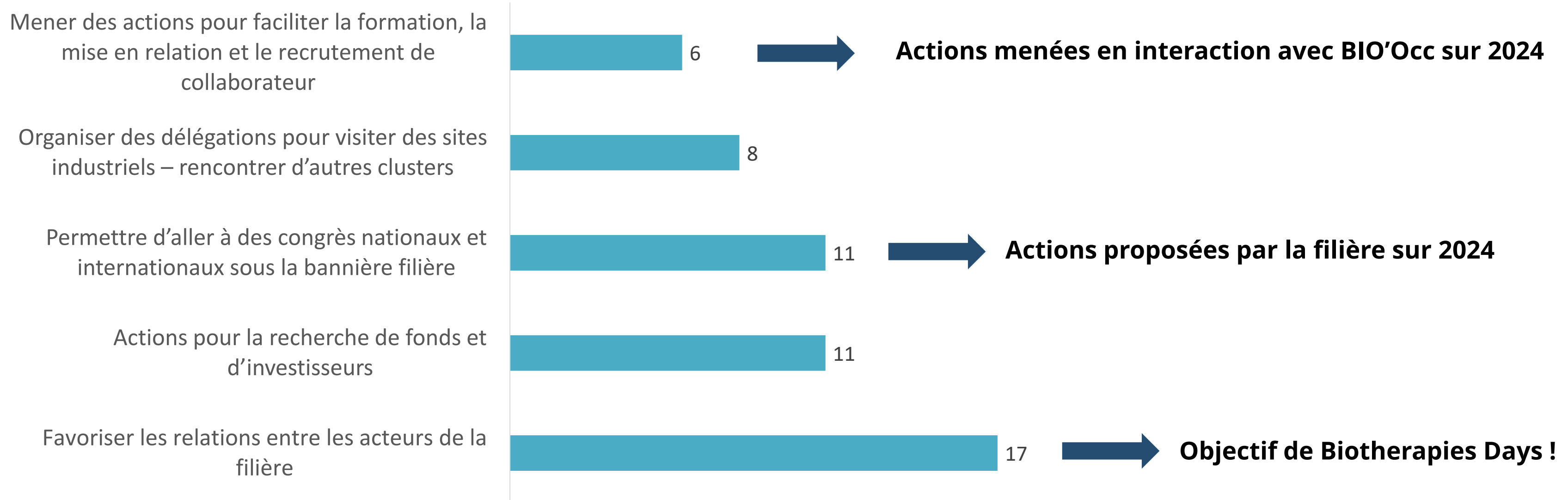
Partenariats et services recherchés

Besoins majoritaires



Recueil des besoins et attentes des entreprises de la filière – Octobre 2023

Attentes vis-à-vis de la filière



En cours : réflexion de cluster labellisé

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

Visibilité de la filière BIO

Outils de communication

<https://www.agence-adocc.com/biotherapie-innovation-occitanie/>

[Linkedin filière BIO](#)

[Linkedin défi-clé CeBBOc](#)

[Annuaire interactif](#)

BIOTHÉRAPIE INNOVATION OCCITANIE

Enter your search

Type

Départements

- Gard
- Haute-Garonne
- Hérault

Domaine

- Ingénierie tissulaire
- Thérapie cellulaire
- Thérapie génique
- Bioproduction
- Technologie de transfert
- Anticorps et Protéines

Positionnements

- Recherche et développement
- Etudes pré-cliniques
- Industrialisation
- Production
- POC chez l'homme
- Réglementaire
- Contrôle qualité
- Essais cliniques

Rechercher Réinitialiser la recherche

47 résultats 1 2 3 4

HEALTHAGING BIOSCIENCE

IMACTIV 3D

EMERCell

G-CLIPS Biotech

Voir plus



Organisation et coordination des événements en Région



Participation à des événements sous la bannière filière BIO

Congrès innovative biologics & CMC challenges (Toulouse – mars 2023)

8th Bioproduction Congress (Lyon – octobre 2023)

12th Antibody Industrial Symposium (Montpellier – 20/21 juin 2024)

Journée Nationale de la Bioproduction et des Biomédicaments (5 juillet 2024)

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

Structuration écosystème biothérapies



Cellules et organoïdes



Thérapie génique (MTI)



Protéines & Anticorps thérapeutiques



Biomatériaux

Acteurs académiques / industriels

Filière/
Cluster biothérapies
Guichet unique

Club investisseurs

Animation (CoPils, journée, site web...) Journées internationales Occitanie biotherapy days

Incubateurs (Med Vallée, Pierre Potier)

Intégrateur OBBI

Intégrateur TIBH

Défi-clé CeBBOc

IHU Immun4Cure

BIO'Occ : Formation du technicien au cadres supérieurs et scientifiques

CHAÎNE DE VALEUR
Hybridation

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ Toulouse

MERCI DE VOTRE PARTICIPATION

Biotherapies Days

23 & 24 novembre @ La Cité - Toulouse

#biotherapie
#bioproduction
#ADOCC

Questionnaire de satisfaction

