

# Projet « C4C »

COSI 22 septembre  
2015

P.N. Lirsac & N Milpied





## Objectifs du consortium : montrer que l'on peut amener des produits aux patients par

- La mise en place du **plateau technique GMP** de grande capacité permettant l'industrialisation des thérapies cellulaires
- Le développement de **5 produits thérapeutiques pilotes**, de la clinique à la mise à disposition aux patients



**CHU Lille/UL2 - Diabète pancréatoprive - îlots de Langherans - Phase I/II**

**Celogos – Incontinence anale – Myoblastes - Phase II**



**CELLforCURE – Unité de production GMP des Ulis – industrialisation + expertise Pharmaceutique**

**CHU Nantes – Mélanome gr III –Lymphocytes T- Phases III en clôture**



**Clean Cells - Technologies analytiques (quantification des aberrations chromosomiques)**



**Hospices civils de Lyon – aspects technologiques conservation et emballages**

**CHU Bordeaux + EFS AL – Hémopathies malignes – Sang de cordon amplifié - Phases I/II finie**



**CELLforCURE – Unité de production GMP de Lyon**



**CHU Toulouse + EFS MP – Insuffisance cardiaque – Cellules souches Mésoenchymateuse - Phases II**

## ■ Le consortium « C4C » :

- 80 M€ d'investissement sur 8 ans
- 28,5 M€ de soutien public via Investissements d'Avenir
- Dont 20M€ pour les partenaires académiques et hospitaliers (subventions)...
- ...et 8,5 M€ pour les entreprises (essentiellement avances remboursables)





# Le rôle de chacun

## ■ CHU

- Réalise la clinique
- Prépare et soumet les dossiers réglementaires : DAEC, PIP, ODD....
- Promoteur
- Dépôt & Titulaire de l'AMM en Europe

## ■ EFS

- Propriétaire du procédé initial ,qu'il transfert
- Contribue à l'industrialisation par sa connaissance des cellules utilisées

## ■ CELLforCURE

- Industrialisation des procédés dans un cadre MTI, Validation des méthodes QC, méthodes identification sélection des MP, formulation et stabilité produit fini, validation du procédé
- Production des lots cliniques phase pivotale
- Licencié pour production et exploitation monde /royalties pour les académiques
- Dépôt & titulaire AMM hors Europe
- Pricing en Europe





**Abrogation of post myeloablative chemotherapy neutropenia by ex-vivo expanded autologous CD34-positive cells.**

***Lancet 1999***



# **Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques expandues ex-vivo, issues d'unités de sang de cordon placentaire, chez des adultes atteints d'hémopathies malignes**

Investigateur coordonnateur : Pr Noël Milpied

Promoteur: CHU Bordeaux

Financement: PHRC 2008

# Essai de phase II, Expacob (1)

- En ouvert, non comparatif, prospectif, non randomisé
- Chez des adultes (18-65 ans) présentant des hémopathies malignes, sans donneur familial HLA identique ou issu des fichiers de donneurs volontaires internationaux compatibles 10/10 ou 9/10 en typage allélique et ne pouvant pas recevoir un conditionnement myéloablatif
- Objectif principal : obtention chez 90% des patients d'un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 500/ $\mu$ L pendant 3 jours consécutifs, au maximum à J42 après la greffe, associé à un chimérisme sur sang total et sur lymphocytes T  $\geq$  10%



# Essai de phase II, Expancob (1)

ACADEMIQUE: *EFSAL/HEMATOLOGIE*

C4C: 2011

PHRC 2008

1<sup>ère</sup> Inclusion: 03/2010  
Dernière inclusion: 09/2013  
N°centres: 1/3

Concurrence:  
Greffes Haplo  
NiCord® Gamida-Novartis

Recrutement chef de projet: 03/2015

Fin de recueil des données, Gel de base. USMR  
06/2015

Soumissions:  
Article 07/2015  
ANSM: 09/2015

AMM PTC Industriel

Reste à faire



# Essai de phase III

## Aspects scientifiques

- Préparation d'un essai de phase III, prospectif, randomisé, ouvert, multicentrique (Européen) en 2 groupes parallèle évaluant la supériorité, après transplantation, d'une seule unité de sang placentaire (USP) expandue ex-vivo versus 1 ou 2 USP non expandue(s)
- En cours:
  - Rédaction du protocole
  - Sélection des centres (présentation aux réseaux français et européen)







- Définition d'un Plan de développement réglementaire
  
- Préparation de dossiers réglementaires
  - Demande d'avis scientifique auprès de l'EMA
  - Plan d'investigation Pédiatrique
  - Dossier de désignation de médicament orphelin
  
- Préparation en lien avec un consultant réglementaire





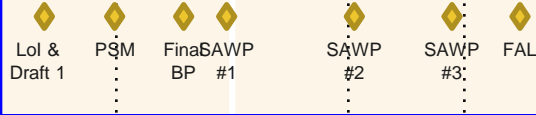
# Overall regulatory roadmap

2015

2016

Sep Oct Nov Dec Jan Feb Mar Apr May Jun Jul Aug Sep Oct Nov Dec

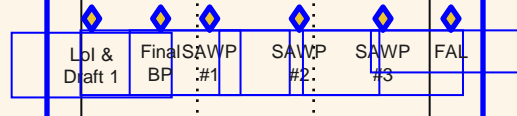
## EMA SA Clin.



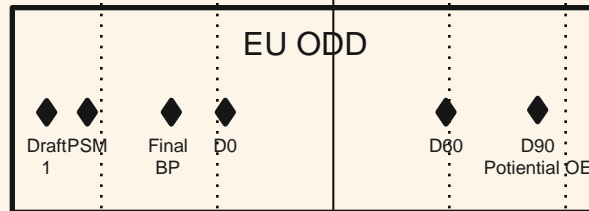
Preparation CTAs  
Finalisation of Phase III trial protocol & Preparation of Clinical Trial Applications

Evaluation CTAs  
Evaluation of CTAs from Competent Authorities and Ethics Committees

## EMA SA CMC/NC



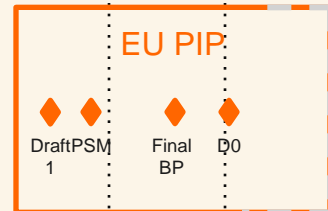
## EU ODD



CTA Approval  
Ph III FPI

Novartis

## EU PIP



FC-NM  
Voisin CST



## Projet C4C : retour d'expérience sur un programme de recherche translationnelle

- Les projets de C4C ont été sélectionnés comme les meilleurs et les plus avancés lors de leur sélection en 2011. Pourquoi leurs chances de succès s'amenuisent-elles ?
  
- Trop de lenteur fait que l'on devient inutile par rapport au marché car
  - La concurrence dans ce secteur globalisé avance vite
  - On finit par ne plus être en phase avec les exigences des agences sanitaires qui ont évolué entre temps ex : mise en place de l'ATMP/BPF, études médico-économiques
  - La « sur-démonstration » est une perte de chances pour le projet
  
- Le système hospitalier n'est pas vraiment conçu/organisé pour piloter des projets cliniques tardifs...
  - Lourdeur et délais administratif
  - Difficulté d'amener l'argent aux utilisateurs...
  - Certains établissements n'ont pas toutes les compétences nécessaires (préparation demande d'AMM près l'EMA, PIP, stratégie d'enregistrement..)





# MERCI

## de votre ATTENTION.

