11EME JOURNÉE ANNUELLE FIRENDO

MERCREDI 4 DÉCEMBRE 2024

PARIS 14e

FIRENDO

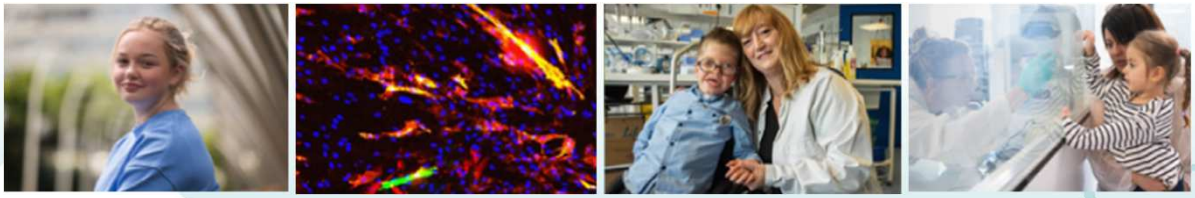
FILIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES



De la Recherche aux Essais Cliniques : les enjeux du Développement

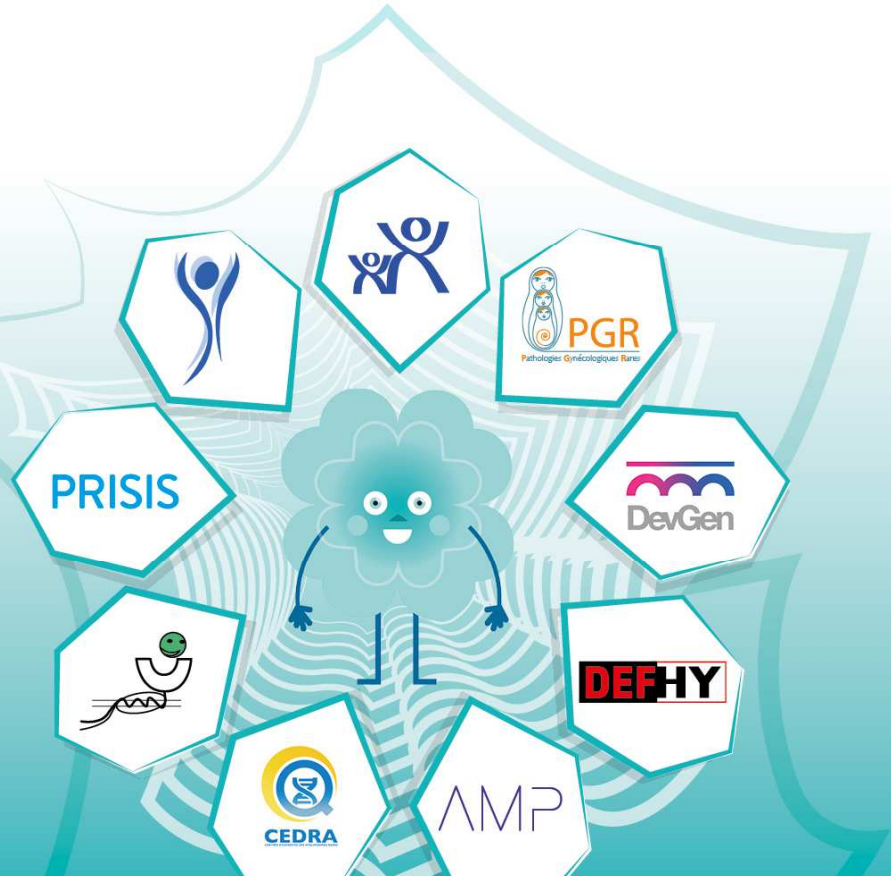
Gérald Perret
Directeur des programmes thérapeutiques et du développement clinique
Généthon

GÉNÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR



11EME JOURNÉE ANNUELLE FIRENDO
MERCREDI 4 DÉCEMBRE 2024 PARIS 14e

FIRENDO
FILIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES



GENETHON
CURE THROUGH INNOVATION

- Robuste pipeline dans les Thérapies géniques pour les maladies rares, de préclinique à pivot
- A l'origine du Zolgensma® sous licence à Novartis, thérapie génique commercialisé pour l'amyotrophie spinale
- Pionnier dans la production de vecteurs viraux
- Partenariat fructueux avec des institutions pharmaceutiques et de recherche de renommée mondiale

1,500+

Articles published in top ranking journals



13
Produits issus de notre R&D en essai clinique

7
Programmes bientôt en phase clinique

1,000+
Brevets déposés

200+
Scientifiques et experts dans une organisation transversale



DE LA RECHERCHE AUX ESSAIS CLINIQUES

4 équipes de recherche translationnelle

integrare UMR 951

Bioprocédés

2 plateformes de pointe: Banque ADN, Plateforme d'évaluation préclinique & translationnelle

Direction des programmes

Développement clinique

Accords, Licences, Propriété Industrielle

Production pharmaceutique YPOSKESI

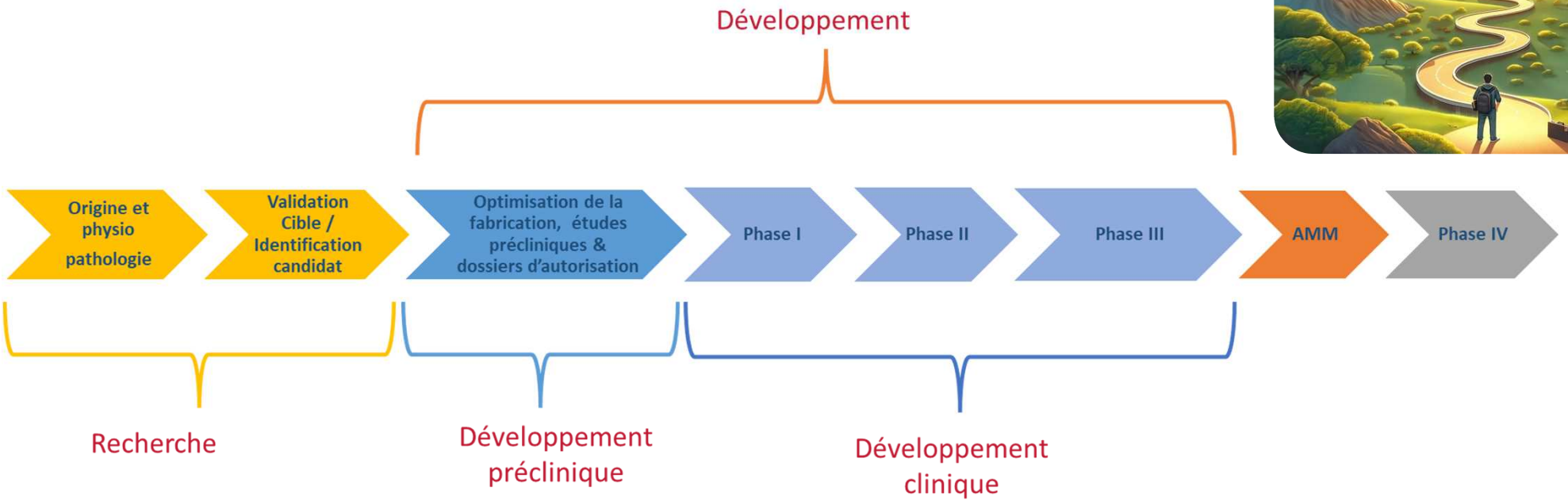
+220 collaborateurs

UNE ORGANISATION INTÉGRÉE

Ressources humaines | Finance/ Comptabilité | Moyens généraux | Juridique | DSI | Communication | Qualité | SSE

DE LA RECHERCHE AU MÉDICAMENT : UN CHEMIN LONG ET COMPLEXE !





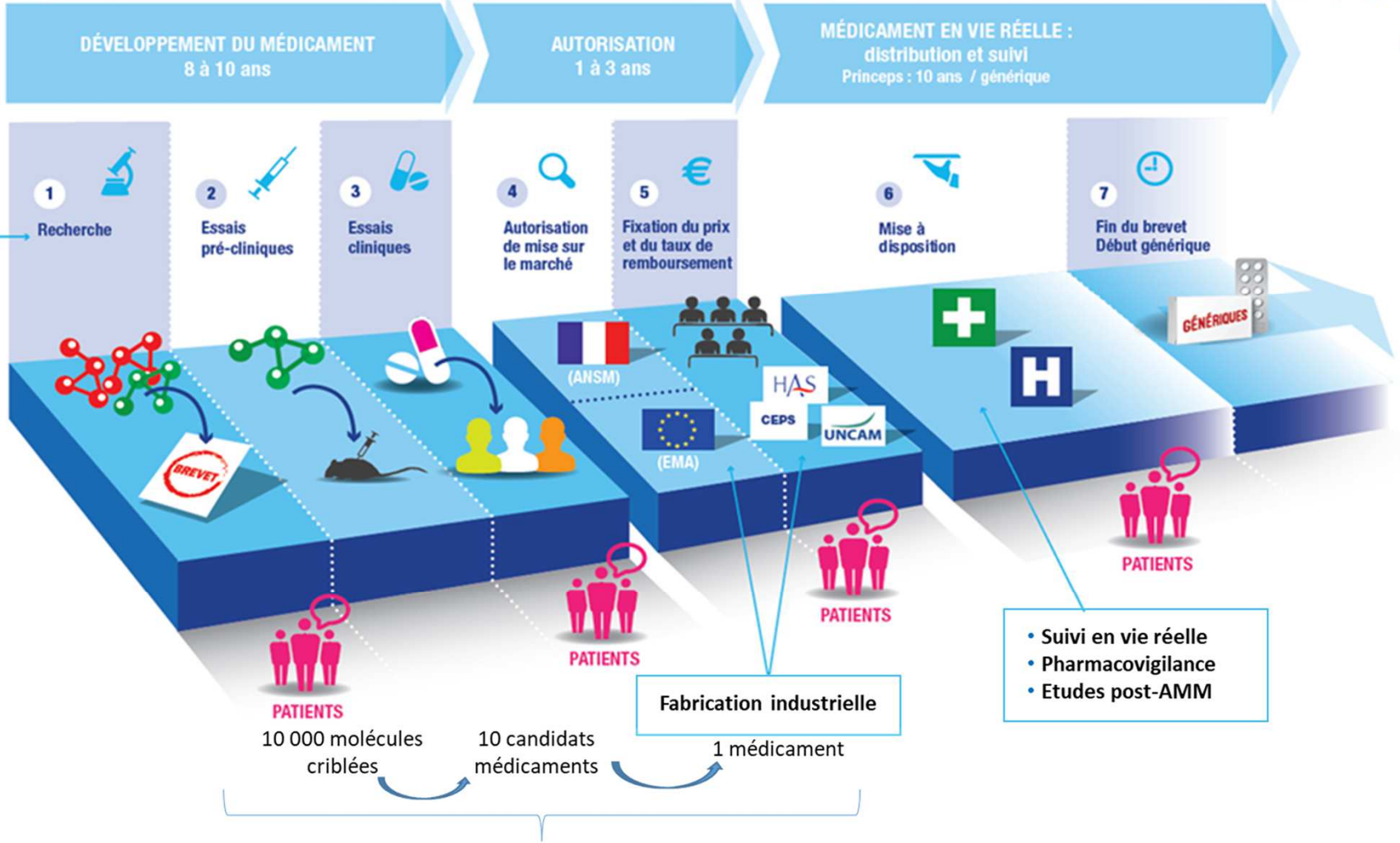
On parlera de **candidat médicament** jusqu'à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

FIRENDO
FILIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

11EME JOURNÉE ANNUELLE FIRENDO

MERCREDI 4 DÉCEMBRE 2024 PARIS 14e

- En fonction des avancées de la Recherche fondamentale
- En fonction des besoins des patients

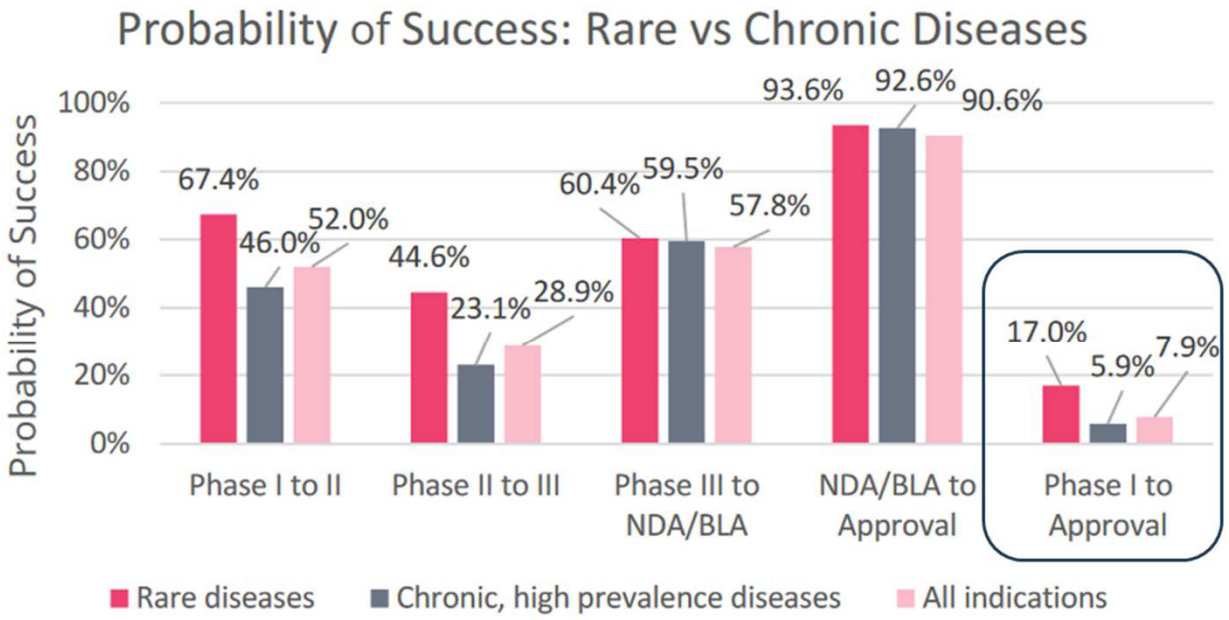


Vision générale notamment applicable aux petites molécules dans les maladies non rares

HEUREUSEMENT DES CHANCES DE SUCCÈS UN PEU PLUS IMPORTANTES POUR LES MALADIES RARES

- **Molécules souvent innovantes (activité biologique forte, mécanisme d'action plus ciblé) ou de repositionnement (déjà connues)**

- **Encouragement et accompagnement des autorités de santé :**
  - **Désignation orpheline**
  - **Dispositif PRIME**
  - **Réduction des coûts d'avis scientifiques**



Source: Biomedtracker® and Pharmapremia®, 2020

LA RECHERCHE ?

Origine et physio-pathologie → Validation Cible / Identification candidat

Objectif 1 = Découvrir et comprendre la physiopathologie des maladies



- Identification du gène et des mutations
- Identification de la fonction de la protéine et des interactions avec les autres composants cellulaires

C'est une étape préparatoire qui ne donne pas toujours de résultats spectaculaires mais sans laquelle il n'y aura pas de nouveaux médicaments

LA RECHERCHE ?

Origine et physio-pathologie → Validation Cible / Identification candidat

Objectif 2 = Identifier un candidat médicament

- Identifier, définir, valider des cibles thérapeutiques
- Imaginer des thérapies (pharmacologique, génique, cellulaire) en fonction des cibles identifiées
- Créer des modèles cellulaires et animaux pour valider une stratégie thérapeutique





L'identification d'un candidat médicament n'est que la toute première étape du long processus de Développement

AVANT UN ESSAI CLINIQUE : LE DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE

Objectif = Définir l'efficacité et la toxicité du candidat médicament AVANT son administration à l'Homme et dans l'objectif d'autorisation d'essai clinique

Optimisation de la fabrication, études précliniques & dossiers d'autorisation

Etudes non-cliniques (efficacité et sécurité chez l'animal)



Le développement d'un procédé de fabrication et d'une forme galénique

Le CMC

La mise au point de méthodes analytiques de contrôle

L'écriture d'un protocole clinique





⇒ **La compilation de l'ensemble des données obtenues dans une demande d'essai clinique**



LE DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE : LES ÉTUDES NON-CLINIQUES

Optimisation de la fabrication, études précliniques & dossiers d'autorisation

2 objectifs majeurs :

1. Génération des données dans le modèle de la pathologie justifiant les doses qui seront testées en clinique

   A ce stade la fabrication du candidat médicament doit assurer une parfaite représentativité de **l'activité thérapeutique**

2. Génération de données de biodistributions et de toxicologie

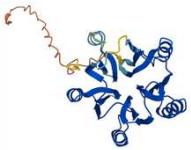
   A ce stade la maitrise du procédé de fabrication doit assurer une représentativité de **l'activité thérapeutique** et de **la pureté** = quasiment une qualité clinique !

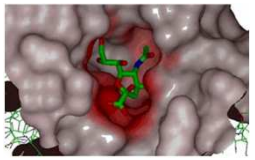
LE DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE : LES ÉTUDES CHEMISTRY MANUFACTURING AND CONTROL « CMC »

3 paramètres à maitriser : Structure moléculaire / Pureté / Activité biologique

Optimisation de la fabrication, études précliniques & dossiers d'autorisation

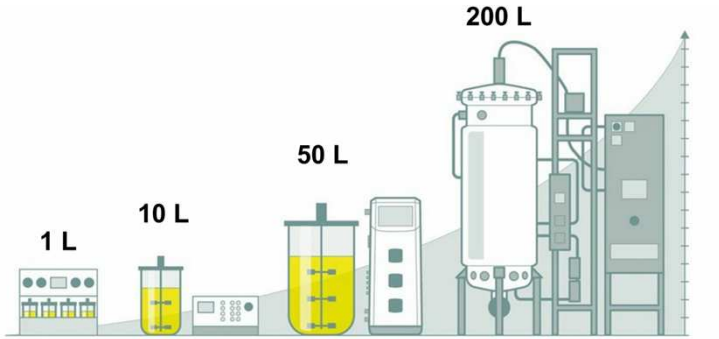
Chemistry = Compréhension avancée des 3 paramètres :





Manufacturing = Amélioration progressive du procédé de fabrication pour garantir une bonne répétabilité sur les 3 paramètres et augmenter l'échelle :

Le Scale-Up :



Control = Mise au point de méthodes analytiques permettant de vérifier les 3 paramètres pendant

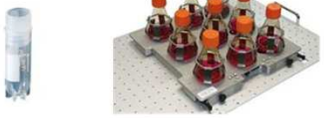
LE DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE : LES ÉTUDES CHEMISTRY MANUFACTURING AND CONTROL « CMC »

Optimisation de la fabrication, études précliniques & dossiers d'autorisation

Illustration d'un procédé de fabrication d'un vecteur de thérapeutique génique

Upstream

Ensemencement, 10- 15 jours → **Expansion 3 jours** → **Production 3 jours**



Amplification cellulaire



Tri-transfection

Production des particules virales

Downstream

Purification et concentration 2 jours



Lyse + clarification



Chromatographie d'affinité



Filtration tangentielle



Chromatographie multimodale



Filtration stérile



Répartition



LE DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE : LE PROTOCOLE ET LES FUTURS SITES CLINIQUES

Optimisation de la fabrication, études précliniques & dossiers d'autorisation

Le développement médical :

- Ecrire en collaboration avec des experts médicaux de la maladie le protocole clinique de phase I ou I/II
- Inscrire la stratégie de l'essai de phase I/II dans une vision de développement clinique jusqu'à l'enregistrement
- Mener, si nécessaire, avec les autres fonctions cliniques et réglementaires les études visant à mieux connaitre la maladie **(histoires naturelles)**

Les opérations cliniques :

- Etudes de **faisabilités** pour identifier les patients potentiels (villes / pays) et les praticiens capables/motivés pour participer à l'essai
- Préparer l'ouverture des sites en vue du lancement d'un essai clinique

FIRENDO
FILIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

11EME JOURNÉE ANNUELLE FIRENDO
MERCREDI 4 DÉCEMBRE 2024 PARIS 14e

LE DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE : LA PRÉPARATION RÉGLEMENTAIRE DE L'ESSAI

- Coordonner la préparation du dossier de demande d'essai clinique et sa soumission
- Etablir les relations avec les différentes autorités de santé
- Conduire les consultations scientifiques préparatoires à l'essai auprès des différentes agences

Agences nationales de santé pour autoriser et continuer les essais cliniques

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

CBG MEB
COLLEGE TER BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN
MEDICINES EVALUATION BOARD

….. et beaucoup d'autres

Agence européenne du médicament pour autoriser la mise sur le marché

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Heath Technology Assessment (HTA)
Agences évaluant le service médical rendu (SMR /ASMR) pour un éventuel remboursement

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Institute for Quality and Efficiency in Health Care

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Zorginstituut Nederland

….. et beaucoup autres

AUTORISATION DE L'ESSAI

Optimisation de la fabrication, études précliniques & dossiers d'autorisation

CPP
Comité de Protection des Personnes

GÉNÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Date : 30 NOV. 2020

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	Microdystrophin (GNT0004) Gene Therapy Clinical Trial in Duchenne Muscular Dystrophy A phase I/II/III study with a dose determination part followed by an efficacy and safety evaluation, quadruple blind placebo-controlled part and then by a long term safety follow up part, in ambulant boys		
Promoteur	Genethon		
Réf à rappeler	MTIAECFT1-2020-06-00001	N° EudraCT	2020-002093-27

Expéditeur
ANSM / Direction Produit INFHEP / Equipe Virologie - Thérapie Génique
Dossier suivi par : Claire MENORET Tél : 33 (0) 1 55 87 38 09 / Fax : 33 (0) 1 55 87 32 92 Mel : claire.menoret@ansm.sante.fr

Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
Aminata Bangoura TFS Trial Form Support SASU +33 670106013	
Mél	regulatory@tfscro.com

Madame, Monsieur,

L'autorisation d'essai concernant l'essai ci-dessus référencé vous a été adressée ce jour.

L'ESSAI EST AUTORISÉ : EN ROUTE VERS LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE !

Objectif = évaluer des candidats médicaments chez l'humain

Développement clinique = seul moyen d'obtenir des **preuves fiables** de la **sécurité** et de l'**efficacité** d'un candidat médicament (Balance bénéfice / risque).

Le développement clinique se matérialise **sous forme d'essais cliniques. Chaque essai** doit répondre à **des objectifs** qui définissent le stade du développement.

Phase I → Phase IIa / IIb → Phase III

Phase I
- *Objectif*: Tolérance, innocuité du médicament
- Peu de patients

Phase II
- *Objectif*: Choix de la meilleure dose
- Un peu plus de patients

Phase III
- *Objectif*: Efficacité
- « Beaucoup » de patients

Phase IV
- *Objectifs*: Données de vie réelle, meilleur suivi du médicament

Dans le cas des maladies graves et quoiqu'il en soit pour la TG, les Phases I et II sont cumulées en Phase I/II

Il existe des designs d'essais tout inclus « all in one design » appelés également « seamless » dans lesquels la notion d'essai adaptatif est habituellement intégrée



LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE : LES DIFFÉRENTES PHASES CLINIQUES

Phase I → **Phase IIa / IIb** → **Phase III**

Phase I

Etude clinique au cours de laquelle le produit est administré à des **volontaires sains** afin d'évaluer la **tolérance** et de mesurer certains paramètres pharmacocinétiques.

Est cumulée avec la phase II ou appelé phase Ib quand les candidats médicaments ne peuvent être donnés à des volontaires sains

Phase II

Etude clinique au cours de laquelle le produit est administré à des petits groupes de patients dans des pathologies particulières, afin de déterminer la **dose active** et de mettre en évidence un **effet biologique**.

Phase III

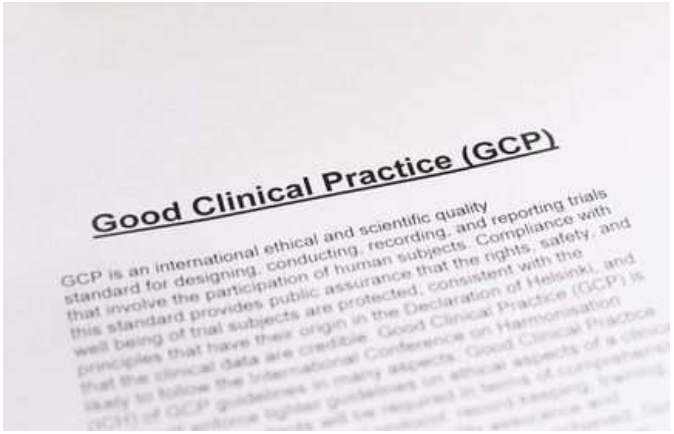
Etude clinique au cours de laquelle l'**efficacité thérapeutique** est déterminée sur de larges groupes de patients, en comparant éventuellement le candidat médicament à un traitement de référence.

Phase IV

Etude clinique de plusieurs années intervenant après la mise sur le marché d'un médicament et visant à obtenir des **données additionnelles sur l'efficacité et la sécurité** d'un médicament.

LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE : LE PROTOCOLE CLINIQUE À SUIVRE RIGOUREUSEMENT





Phase I → Phase IIa / IIb → Phase III

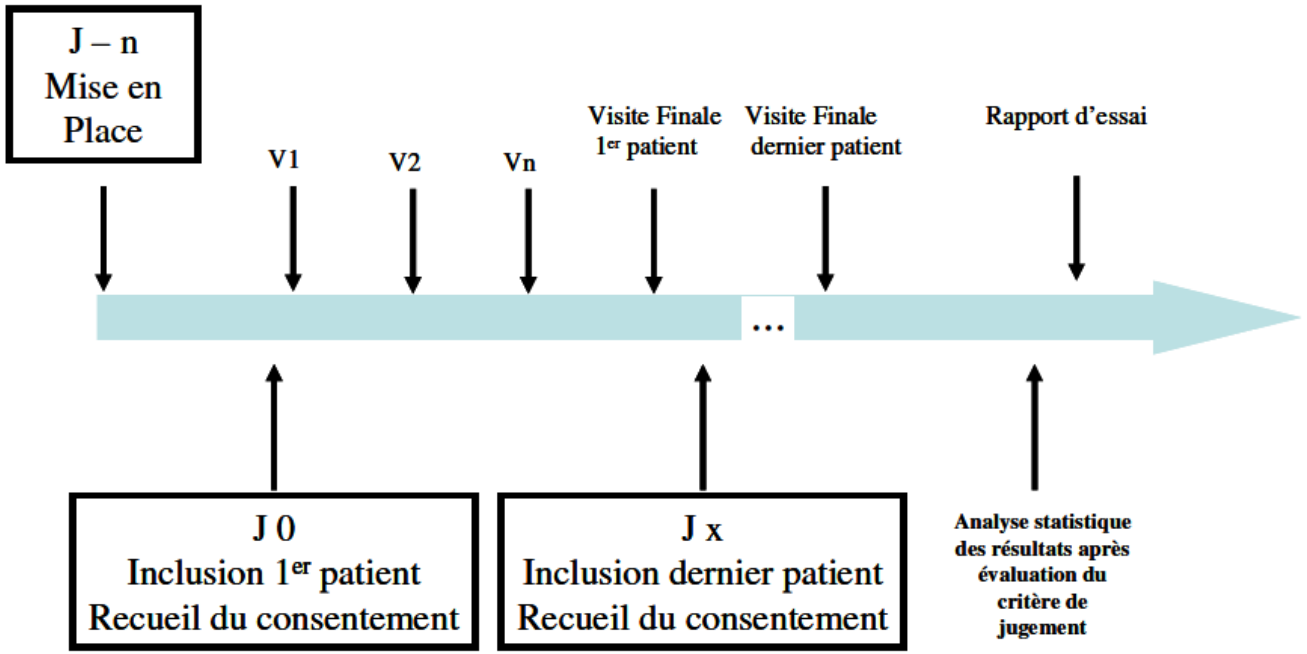
- Critères d'inclusion (sécurité et homogénéité des patients)
- Déroulement de l'essai (visites et examens)
- Anticipation des effets secondaires (mesures prophylactiques et curatives)

Résumé dans un document de consentement validé par un comité d'éthique et à l'usage des patients et/ou des parents de patients

LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE: LE PROTOCOLE CLINIQUE À SUIVRE RIGOUREUSEMENT

Phase I | Phase IIa / IIb | Phase III

Quel que soit le stade de l'essai (phase I, II ou III), la mise en place est très similaire



Remarque : l'essai à l'échelle individuelle n'est pas la même à l'échelle collective.

LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE: LE PROTOCOLE CLINIQUE À SUIVRE RIGOUREUSEMENT

Phase I → Phase IIa / IIb → Phase III

Sélection par l'investigateur des patients sur la base du protocole écrit par le sponsor :
Se fait sur la base des **critères d'inclusion** et de non-inclusion qu'il faut **respecter**.
Être atteint de la maladie ne suffit pas à répondre aux critères d'inclusion pour un protocole donné!

Le choix de la population:

- Critères d'inclusion/Critères de non-inclusion
- La maladie, la mutation, le stade d'évolution de la maladie
- L'âge, le genre
- Les antécédents médicaux
- Les traitements antérieurs et en cours
- Contre-indications à l'usage du produit thérapeutique
- Interférence possible avec le produit thérapeutique
- Incapacité à rester dans le protocole
- L'acceptation ou le refus du protocole



La réalisation d'un essai sur un groupe de patients homogène permet d'améliorer drastiquement les chances de démonstration du bénéfice/risque afin d'obtenir le statut médicament et d'envisager ensuite un usage plus large



REPOUSSER LES CRITÈRES D'INCLUSION : LE CAS DE LA SÉROPOSITIVITÉ DANS LA THÉRAPIE GÉNIQUE

Phase I | Phase IIa / IIb | Phase III

3 décembre 2024

Généthon et Hansa Biopharma annoncent le début de l'essai clinique de phase 2 de l'imlifidase en pré-traitement à la thérapie génique GNT-0003 chez les patients atteints du syndrome de Crigler-Najjar, présentant des anticorps anti-AAVs

L'essai sera mené chez des patients pour lesquels les anticorps anti-AAV préexistants constituent actuellement une limite au traitement par thérapie génique.

L'ENGAGEMENT DES PATIENTS ET DU SPONSOR

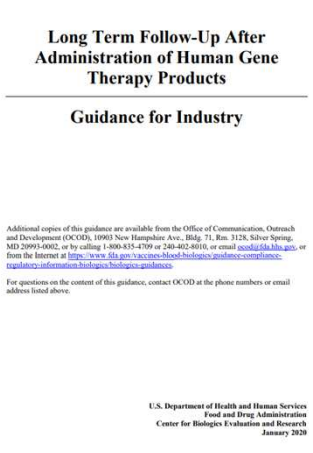
Phase I | Phase IIa / IIb | Phase III

- Le protocole est organisé sur plusieurs visites incluant des évaluations spécifiques au protocole visant à évaluer une possible stabilisation/amélioration de l'atteinte clinique ainsi que l'efficacité du traitement.

- Le traitement est administré selon les modalités indiquées dans le protocole → mise en place et surveillance des effets indésirables.

- La durée du protocole et le nombre de visites sont très variables → jusqu'à 2 ans d'observation clinique pour 40-50 visites et un suivi jusqu'à 15 ans

Un engagement à long terme pour le sponsor et le patient dans le cadre des Thérapies Géniques : Les recommandations actuelles des agences réglementaires demandent un suivi de 15 ans post-traitement



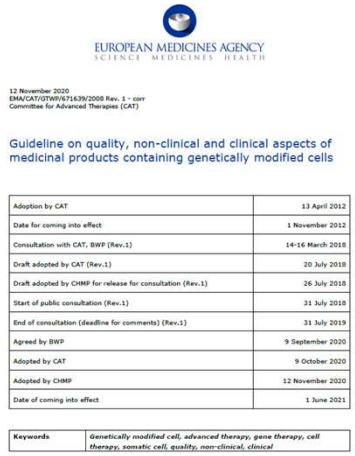
Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products

Guidance for Industry

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or email address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
January 2020



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

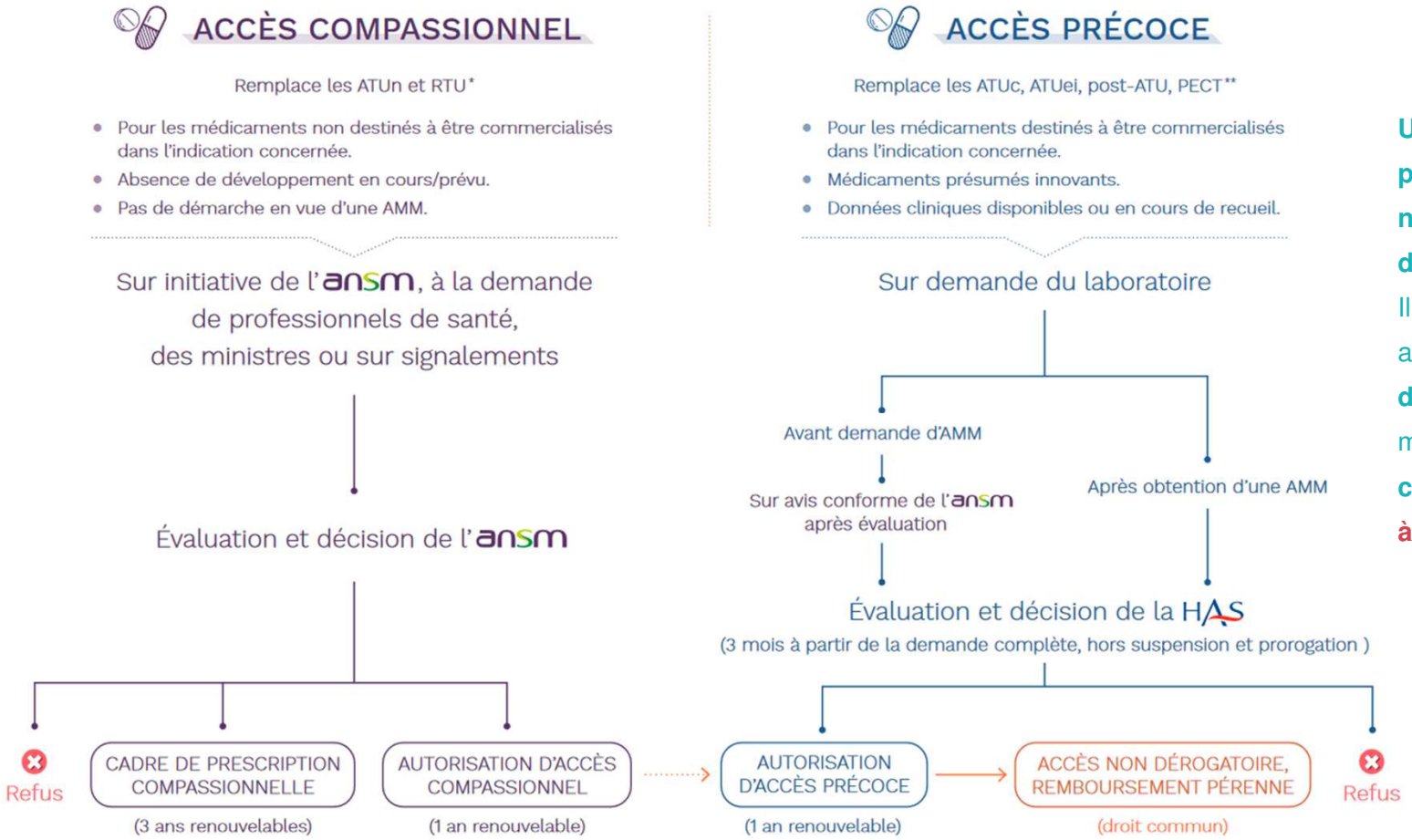
12 November 2020
EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1 - corr
Committee for Advanced Therapies (CAT)

Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells

Adoption by CAT	13 April 2012
Date for coming into effect	1 November 2012
Consultation with CAT, BWP (Rev.1)	14-16 March 2018
Draft adopted by CAT (Rev.1)	20 July 2018
Draft adopted by CHMP for release for consultation (Rev.1)	26 July 2018
Start of public consultation (Rev.1)	31 July 2018
End of consultation (deadline for comments) (Rev.1)	31 July 2019
Agreed by BWP	9 September 2020
Adopted by CAT	9 October 2020
Adopted by CHMP	12 November 2020
Date of coming into effect	1 June 2021

Keywords	*Genetically modified cell, advanced therapy, gene therapy, cell therapy, somatic cell, quality, non-clinical, clinical*

L'ACCÈS AU CANDIDAT MÉDICAMENT HORS ESSAI CLINIQUE



Une dérogation à l'accès compassionnel a été prévue, de façon à permettre un accès nominatif à des médicaments en développement dans l'indication :

Il est prévu que **l'ANSM puisse octroyer** une autorisation d'accès compassionnel, **sur demande d'un médecin prescripteur**, pour des médicaments qui **font l'objet de recherche clinique dans une indication considérée à un stade très précoce.**

POUR L'ENREGISTREMENT LES RÉSULTATS CLINIQUES, MÊME TRÈS BONS, NE SUFFISENT PAS !

Validation du procédé de fabrication



Validation des méthodes de contrôle



Des activités intenses durant les années de phases cliniques pour préparer la demande de mise sur le marché



UNE COORDINATION DE NOMBREUX MÉTIERS SUR DES SUJETS (TRÈS) COMPLEXES PENDANT 6 À 12 ANS

