



Actualités du Réseau

Au-delà du laboratoire : préparer adéquatement une thérapie cellulaire pour les besoins des investisseurs, des autorités réglementaires et des patients

Par Gregory Block, Matthew Jeffers et Chantal Martin



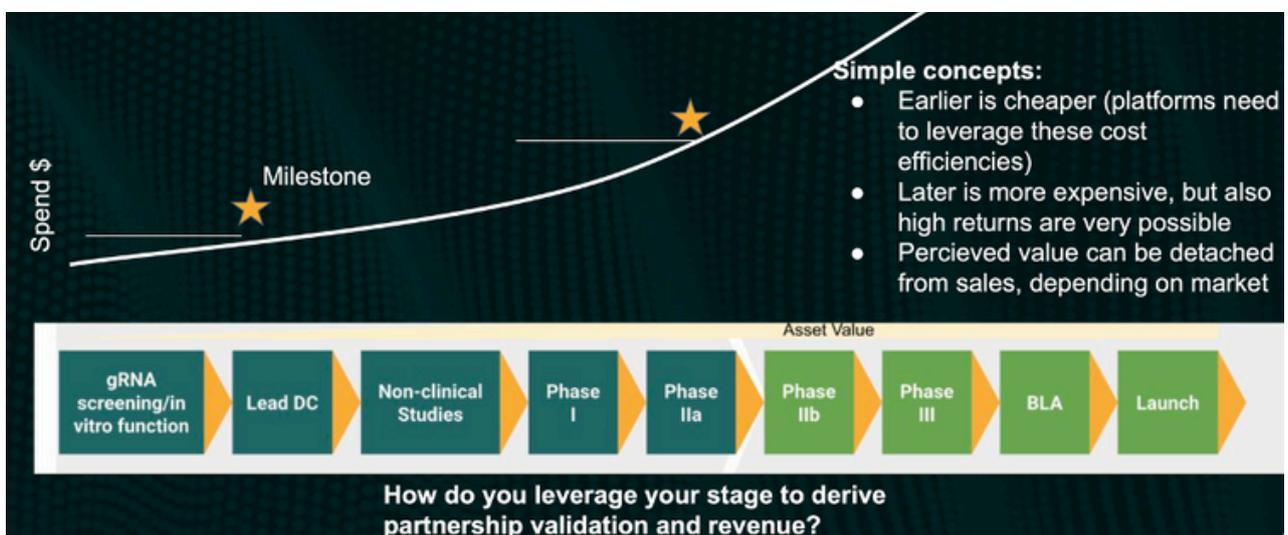
Vous avez fait une découverte surprenante en laboratoire et vous pensez que votre technologie pourrait un jour générer des revenus. Vous avez protégé votre actif de propriété intellectuelle en consultation avec votre bureau de transfert technologique et vous vous avez suivi les meilleures pratiques pour empêcher la divulgation de l'invention. Vous êtes persuadé-e qu'il s'agit de la prochaine grande innovation, mais bon : vous n'avez encore convaincu personne d'autre. Vous êtes sur le point d'entrer dans le monde de la course aux investissements, un monde très concurrentiel, et presque rien de ce que vous avez appris au cours de votre carrière universitaire ne vous y a préparé-e.

Vous vous asseyez devant votre PowerPoint pour créer une présentation de votre produit. Par où commencer? Comment présenter votre projet? Quelle police utiliser? Vous avez suivi les conseils présentés plus bas, vous comprenez exactement où vous en êtes dans le développement technologique de votre innovation et vous attendez des autres qu'ils le comprennent également. Que recherchent les investisseurs? Qu'est-ce qui les convaincra d'investir l'argent de leurs partenaires dans l'espoir d'un bon retour d'investissement?



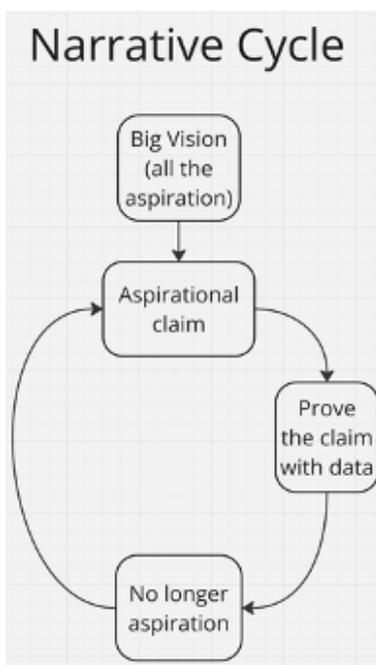
Les investissements obtenus ne sont pas un indicateur de réussite

La première chose à retenir est que réunir des investissements n'est pas nécessairement un gage de réussite. Les capitaux propres ne sont pas une subvention. Vous vendez une partie de votre entreprise à un groupe qui peut ou non comprendre véritablement ce que vous faites et qui peut vous pousser dans des directions que vous souhaitez ou non prendre. Il est important de comprendre que votre travail consiste à financer le développement de votre technologie. Si vous n'avez pas besoin de 100 millions de dollars pour faire progresser votre plateforme, ne les prenez pas, car l'argent perd de son efficacité à plus grande échelle. Au fur et à mesure qu'une technologie en particulier se développe, les besoins financiers changent. Assurez-vous de bien comprendre l'impact que cela peut avoir sur la valeur de votre actif pour vos premiers investisseurs afin de les convaincre d'investir dans votre projet!



(Image disponible en anglais uniquement)

Le juste équilibre entre vos aspirations et la réalité

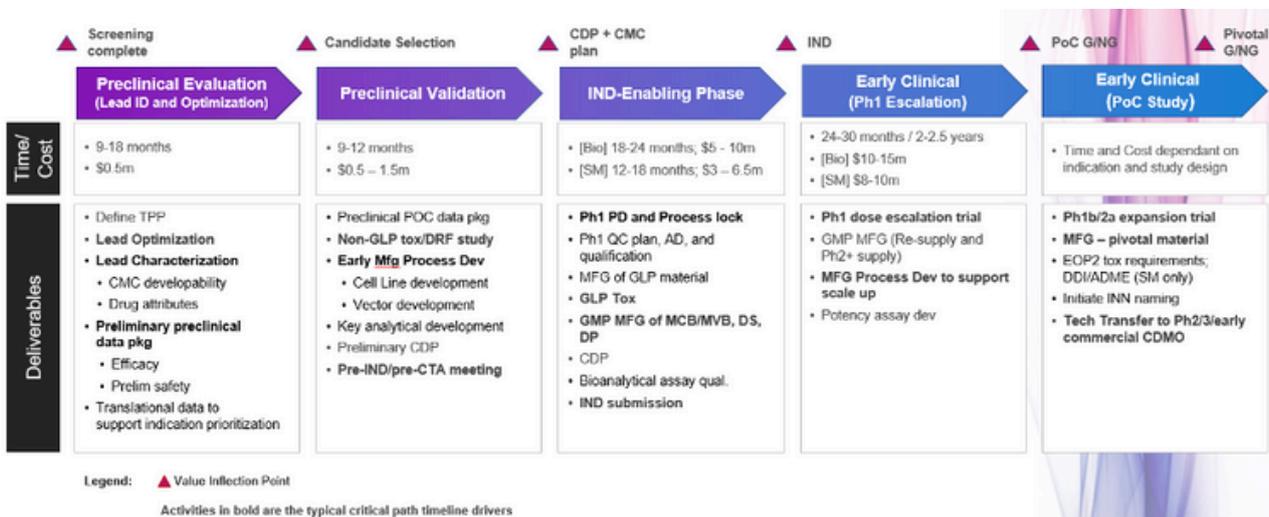


Communiquer votre histoire représente tout un défi. Vous serez incité·e à vous éloigner de votre vision globale pour fournir une vision plus détaillée et précise. Ou l'inverse. Il s'agit de trouver un équilibre entre la vision globale et les aspirations pour l'avenir. J'ai trouvé utile, tant à l'interne qu'à l'externe, d'utiliser un cycle narratif pour communiquer les réalisations de l'entreprise. Ces aspirations peuvent concorder avec la feuille de route de la commercialisation présentée ci-dessous, mais peuvent également être utilisées pour informer les parties prenantes de certaines étapes intermédiaires qui ne figurent pas directement sur cette feuille de route. Renseignez vos investisseurs sur les défis à relever et mettez en avant les résultats obtenus. Rincez et répétez.

(Image disponible en anglais uniquement)

Feuille de route de commercialisation

La commercialisation d'un produit biologique est un processus long et complexe dans lequel interviennent la science, la réglementation, la fabrication et la stratégie d'investissement. Il ne suffit pas d'avoir une excellente idée thérapeutique : il faut également planifier chaque étape, depuis la recherche préclinique jusqu'aux essais déterminants, en comprenant clairement les activités, les délais et les coûts impliqués. Chacune des décisions prises au cours des premières phases pourrait avoir plus tard des effets considérables sur la réussite du produit, la rapidité de son développement et les budgets disponibles. Une feuille de route bien planifiée vous permettra d'anticiper les facteurs critiques, d'identifier les jalons de création de valeur et d'aligner les jalons scientifiques sur les exigences des investisseurs et des autorités réglementaires, ce qui augmentera en fin de compte la probabilité de progresser efficacement jusqu'au chevet des patients. Les deux premiers domaines pour lesquels cet alignement est le plus crucial sont les données précliniques et le processus de CMC.



(Image disponible en anglais uniquement)

Recommandations clés sur les données précliniques probantes pour la translation d'une thérapie cellulaire

L'une des premières grandes étapes de ce parcours consiste à constituer un solide ensemble de données précliniques probantes. Pour les thérapies cellulaires en particulier, il est essentiel d'établir la « preuve de concept » afin de répondre aux objections réglementaires et de justifier les premières études chez l'humain. Afin de mieux aligner les premières recherches sur les exigences réglementaires et de réduire les délais d'approbation, les lignes directrices réglementaires internationales mettent en évidence quatre domaines clés qui favoriseront l'établissement d'un solide dossier préclinique de l'efficacité du produit (1) :

1. Mécanisme d'action – Les études précliniques doivent démontrer un mécanisme plausible, y compris la démonstration que la thérapie atteint le site d'action prévu, présente des propriétés fonctionnelles conformes aux bienfaits proposés et suscite une réponse pharmacologique pertinente. L'établissement précoce de ces éléments peut également aider à identifier les marqueurs de qualité et d'efficacité les plus pertinents.

2. Paramètres d'intervention – Les schémas posologiques, les voies d'administration et les co-interventions utilisés dans les études précliniques doivent correspondre étroitement à ceux prévus pour les essais cliniques. Les processus de fabrication doivent être stabilisés dès le début, puisque tout changement pourrait rendre les données précliniques non pertinentes.

3. Modèles cliniquement pertinents – Les autorités réglementaires insistent sur l'utilisation de systèmes in vitro dérivés de l'être humain et de modèles in vivo pertinents pour la maladie, qui reproduisent la population clinique visée. L'utilisation de l'immunosuppression, de modèles humanisés ou de grands animaux pourrait être nécessaire pour obtenir un dosage et un processus d'administration cliniquement significatifs.

4. Résultats significatifs – Il faut utiliser des critères d'évaluation précliniques directement transposables, tels que les biomarqueurs de substitution mesurables à la fois dans les études précliniques et cliniques. Les études doivent également démontrer la persistance et la durabilité des effets cellulaires sur des périodes cliniquement pertinentes.

En fin de compte, ces principes nous rappellent que les études précliniques doivent non seulement montrer le degré d'innovation scientifique dont il s'agit, mais aussi permettre d'anticiper les exigences réglementaires et les réalités cliniques. Cet alignement devient encore plus important lorsqu'il est considéré en parallèle avec le processus de fabrication. Les choix concernant le dosage, la voie d'administration et même les systèmes modèles touchent à la chimie, à la fabrication et aux contrôles (CMC, pour Chemistry, Manufacturing and Controls), ce qui souligne la nécessité de planifier le processus de CMC parallèlement aux études précliniques.

Garder le volet CMC à l'esprit au cours des premières phases de développement

Au début du développement d'un produit biologique, négliger de suivre une stratégie claire de CMC pourrait faire dérailler votre démarche. Puisque pour les produits biologiques, « le processus est le produit », il est essentiel de bâtir votre stratégie de fabrication dès le premier jour. Commencez par définir le profil de votre produit cible : quelle indication visez-vous? Comment et où votre traitement sera-t-il administré? Ces choix fondamentaux influenceront tout, de la conception préclinique jusqu'à la fabrication.

Ensuite, choisissez avec soin vos matières premières et vos vecteurs. Les changements ultérieurs, tels que le remplacement des lignées cellulaires ou la modification des réactifs de production, pourraient venir modifier les caractéristiques du produit et retarder son développement. Établissez votre lignée de production cellulaire à partir de la même source que celle que vous utiliseriez pour la fabrication conforme aux BPF, pour favoriser la cohérence et la traçabilité.

Votre processus de fabrication doit, dans la mesure du possible, correspondre au futur processus de production clinique. Évitez les techniques qui ne sont pas conformes aux BPF et adoptez dès le départ une approche analytique. Surveillez les profils d'impuretés, la puissance et les contaminants résiduels. Un suivi précoce soutiendra la comparabilité et renforcera votre dossier réglementaire.

Résistez à l'attrait des cas scientifiques inusités, à la tentation de vous perdre dans l'étude des curiosités expérimentales. Demandez-vous plutôt si votre étude sert un objectif stratégique ou réglementaire. Créez un journal d'étude, esquissez le contenu prévu de votre dossier et veillez à ce que chaque activité ait un objectif précis.

Sélectionnez judicieusement vos fournisseurs. Qu'il s'agisse d'un laboratoire ou d'un ODFC obéissant aux BPL, assurez-vous que votre fournisseur comprenne votre technologie, votre phase de développement et les exigences réglementaires à respecter. Et n'oubliez pas que votre équipe, à l'interne ou à l'externe, est essentielle à votre réussite. Veillez à ce que votre équipe reste impliquée et centrée sur les objectifs de l'entreprise et du projet. Porter très tôt attention au volet CMC permettra non seulement d'atténuer les risques techniques et réglementaires, mais aussi de favoriser une progression plus fluide de votre produit vers le marché.

Pour les chercheurs et les entrepreneurs prêts à se lancer dans le développement de produits, sachez que le programme de formation Ascent de Capital BioVentures sera lancé cet automne. Pour plus d'informations ou pour vous inscrire, envoyez un courriel à l'adresse info@capitalbioventures.ca.

Références

1. Jeffers MS, Xi CE, Bapuji R, Wotherspoon H, Kimmelman J, Bedford P, McIsaac DI, Lalu même et Fergusson DA. « Synthesizing regulatory guidance for demonstrating preclinical efficacy and translating promising cell therapies to early phase clinical trials: a scoping review ». *BMC Med* 22, 487 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03690-8>