



Etats des lieux en Europe : **produits de santé humaine**

Rémi Urbain

Directeur des Partenariats Scientifiques
LFB Biotechnologies



Colloque IPP, 28-30 octobre 2013



- **LFB = Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies**
- ETI pharmaceutique, membre du G5
- Capital détenu à 100% par l'Etat français
- **465 M€ de CA en 2012 (75% en F), 80 M€ de budget R&Dannuel**
- **1800 personnes** dont 250 en R&D et 1000 en production/CQ (2/3 en IdF)
- Investi d'une **mission de santé publique**, mais œuvrant dans un marché compétitif, le groupe LFB recherche, développe, produit et commercialise :
 - **Des médicaments dérivés du plasma humain (MDP) :**
immunoglobulines polyvalentes normales (IgIV) et spécifiques,
albumine, facteurs de coagulation (Fibrinogène, FVIII, FIX, FXI, FvW)
et autres protéines (AAT, AT, protéine C, ...)
 - **Des protéines recombinantes**
 - Anticorps monoclonaux → 2 anticorps en clinique depuis Q4 2008
 - Facteurs de coagulation et protéines du complément → F7TG, FCTH, ...

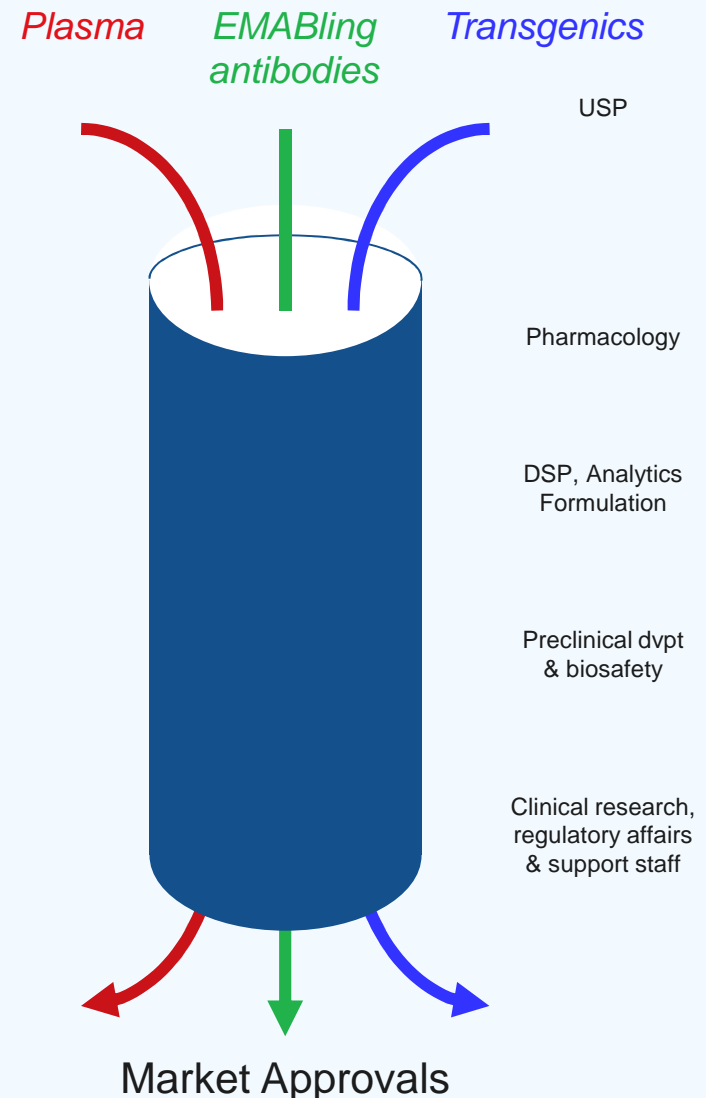




Protéines plasmatiques vs recombinants

similarités

- **Whatever the origin (plasma or biotech), LFB products are the same = therapeutic proteins**
- **In spite of specific production methods (USP)**
 - Cellular culture → EMABling
 - Animal transgenesis → Transgenics
- **All other R&D activities are shared**
 - Purification processes (DSP) and transposition of manufacturing process to the industrial scale
 - Analytical characterization
 - Formulation & drug delivery
 - Preclinical development & biological safety
 - Clinical research & regulatory affairs
 - Support staff & project management
- **Advantages of the R&D dual organisation**
 - Achieves critical size and enables flexibility of resources (80% of R&D resources allocated indifferently on plasma or biotech)
 - Leverages on biotech projects the LFB technical, scientific and medical experience gained on plasma (and vice-versa)





ClairYg, new generation polyvalent immunoglobulins, a pharmaceutical innovation

■ Polyvalent immunoglobulins (IVIG), an irreplaceable therapeutic armamentarium

- Substitution approach : vital therapy of immune deficiencies
→ therapy considered as “essential” by WHO
- Modulation approach : reference treatment of auto-immune diseases, replacing corticoids (CAGR +10% per annum)

■ IGNG, a product exhibiting optimal pharmaceutical quality

- Innovative and environment-friendly purification process (caprylic precipitation)
- State-of-the-art liquid formulation (triple excipient, devoid of saccharine)
- Unequal biological safety (5 dedicated steps, including 20 nm nanofiltration)
- Extreme purity (> 99%)
- High yield



- **IGNG 5%**, clinical efficacy and safety demonstrated in PID and ITP, ongoing study in MMN

→ French MA (2009)
Launched (2010)

- **IGNG 10%**, an international clinical development, according to the new harmonized standards FDA/EMA

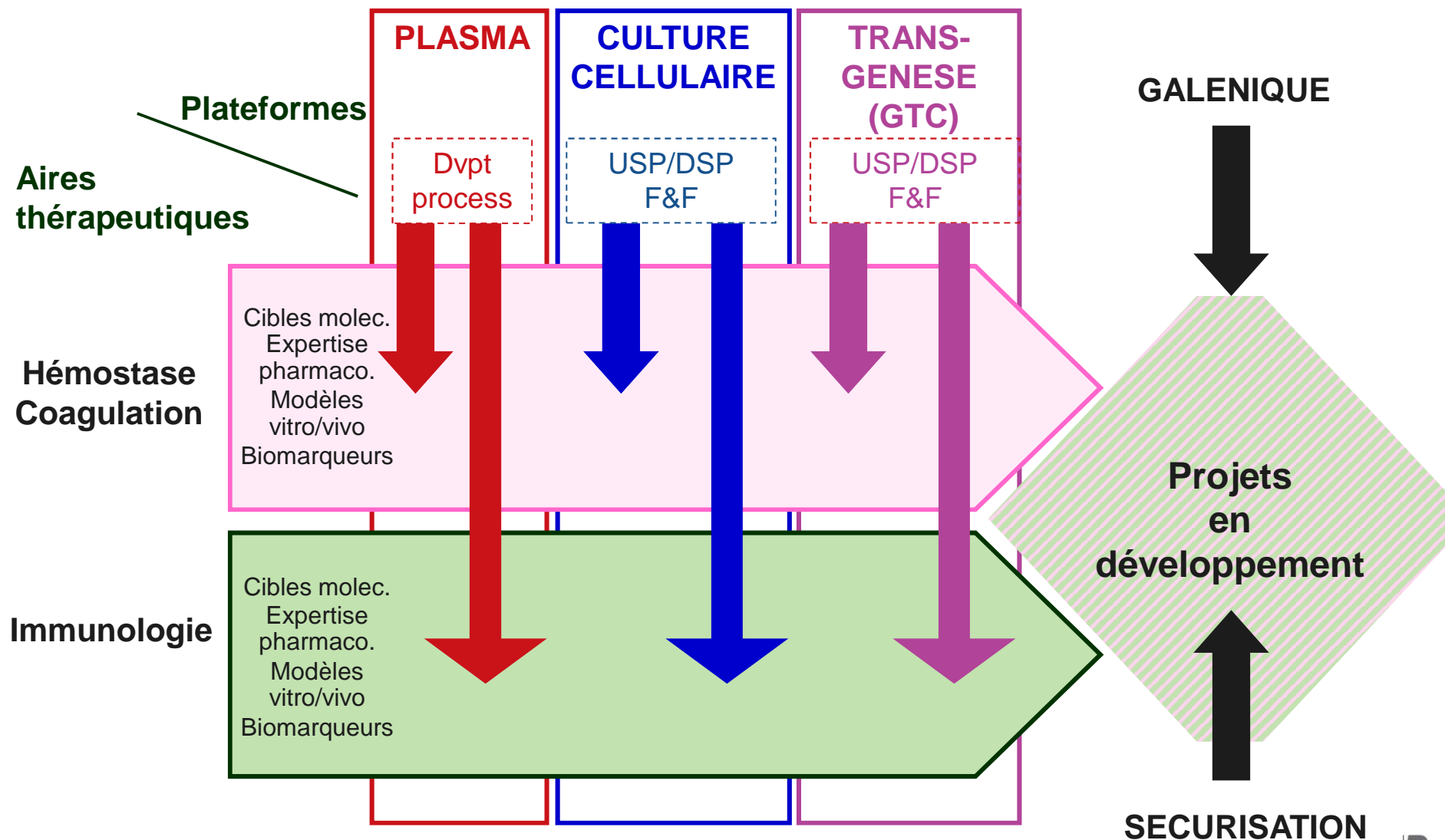
→ Phase III ongoing
(Europe)

- **IGSC 25%**, an international clinical development, using a new dual chamber device

→ Phase III ongoing
(Europe)



Deux axes thérapeutiques alimentés par des technologies complémentaires





Une nouvelle implantation pour le LFB Cell for Cure



- **Projet Structurant des Pôles de Compétitivité (PSPC)**
- **2000 m² dédiés au process development et à la production de lots GMP phase III/commerciaux de thérapie cellulaire (7 suites, 3000 lots/an)**
- **Etablissement pharmaceutique**
 - Qualification des installations
 - Qualification/Validation des équipements
- **En support d'un site existant pour**
 - Utilités (eau ppi, O₂, CO₂, azote ...)
 - AQ validation / AQ fournisseurs + supply chain
- **Choix du site : Les Ulis (91)**



Etat des lieux sectoriel : les biomédicaments





Quelques définitions (LEEM, Etude biomédicaments 2008)

■ Médicaments issus des biotechnologies

- Leur PRODUCTION fait appel aux biotechnologies
- Leur CONCEPTION a fait appel aux biotechnologies (identification de la cible, HTS)

■ Biomédicaments

- Protéines thérapeutiques issues de l'extraction de substances biologiques naturelles (ex plasma humain)
- Protéines thérapeutiques recombinantes, dont la production fait appel à un procédé biotechnologique
 - Enzymes
 - Hormones (insuline, érythropoïétines, ...)
 - Vaccins recombinants
 - Cytokines & interférons
 - **Anticorps et dérivés**

■ Thérapeutiques innovantes

- Thérapie génique, Thérapie cellulaire, Ingénierie tissulaire & Biomatériaux ...



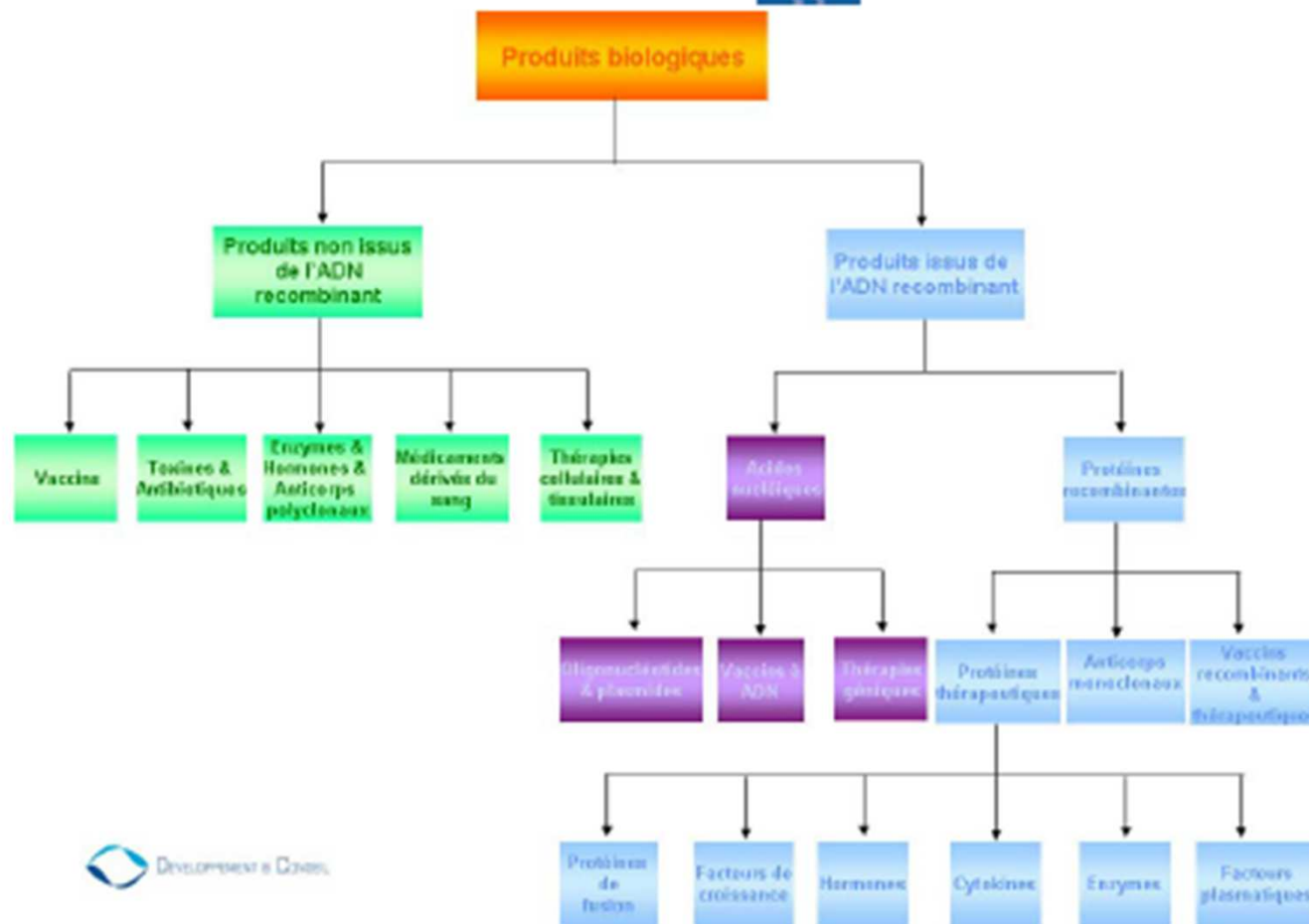
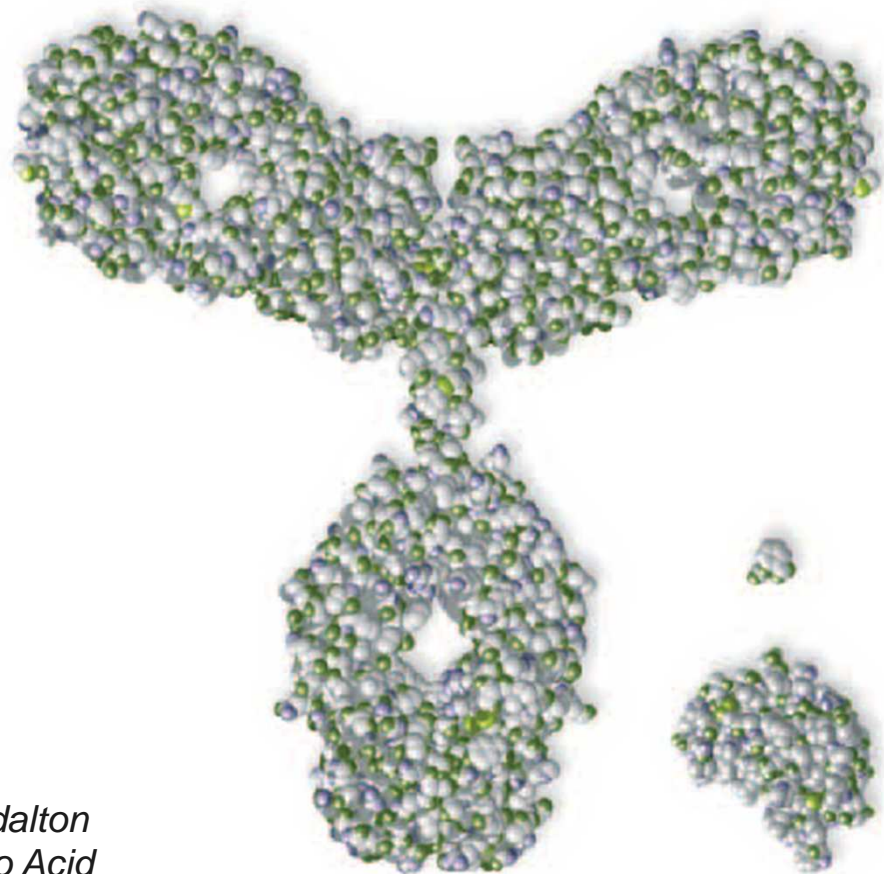


Figure 2 Classification des produits biologiques

Source : Développement & Conseil, 2008



Les protéines : de « gros » objets



Antibody

~ 150 kDa*

~ 1200 AA*

Aspirin

Insulin

~ 50 AA

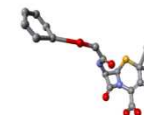
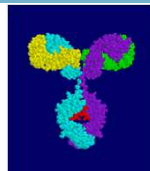
*kDa: kilodalton

*AA: Amino Acid



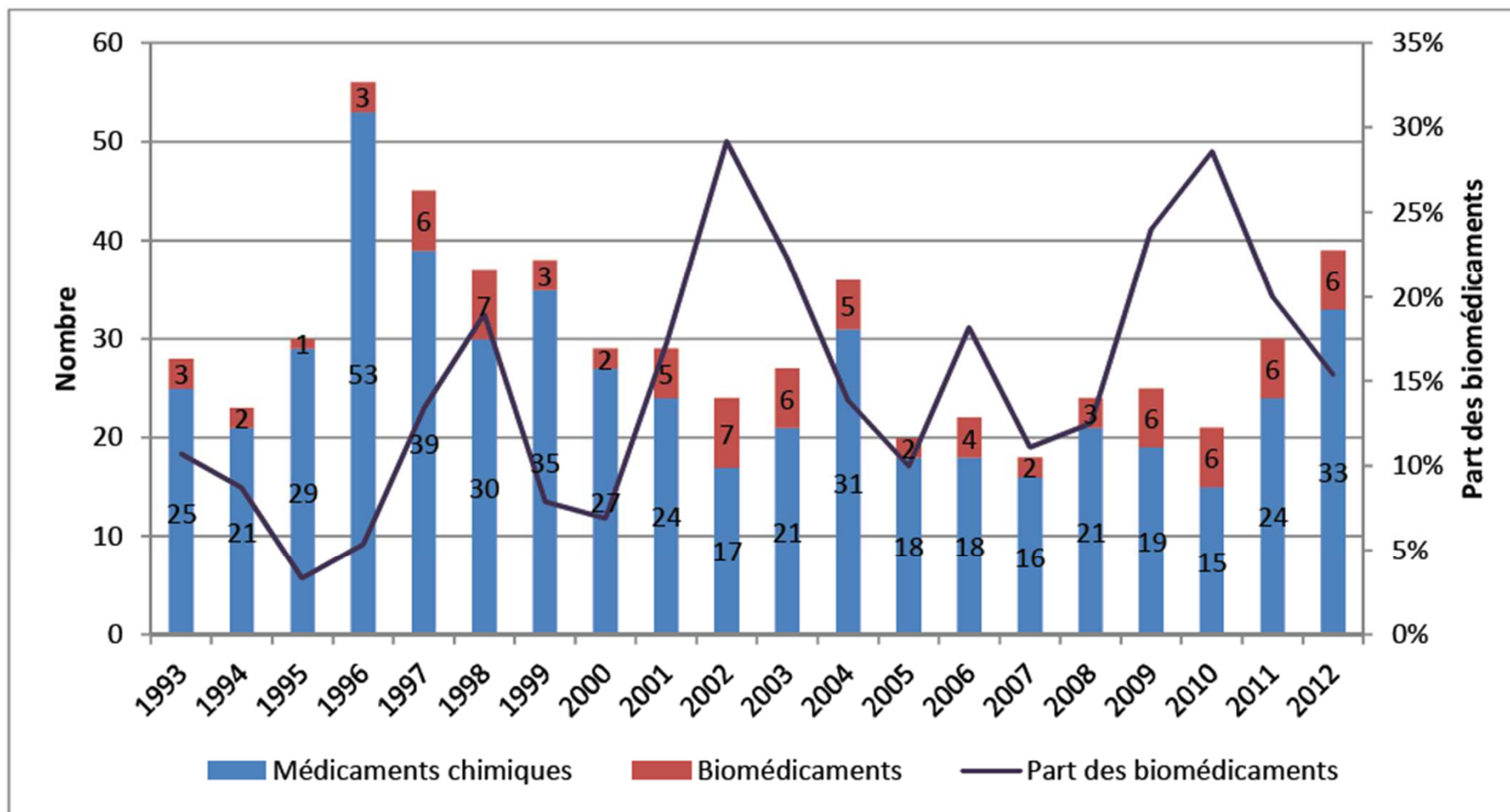


Overview of differences between proteins and NCEs

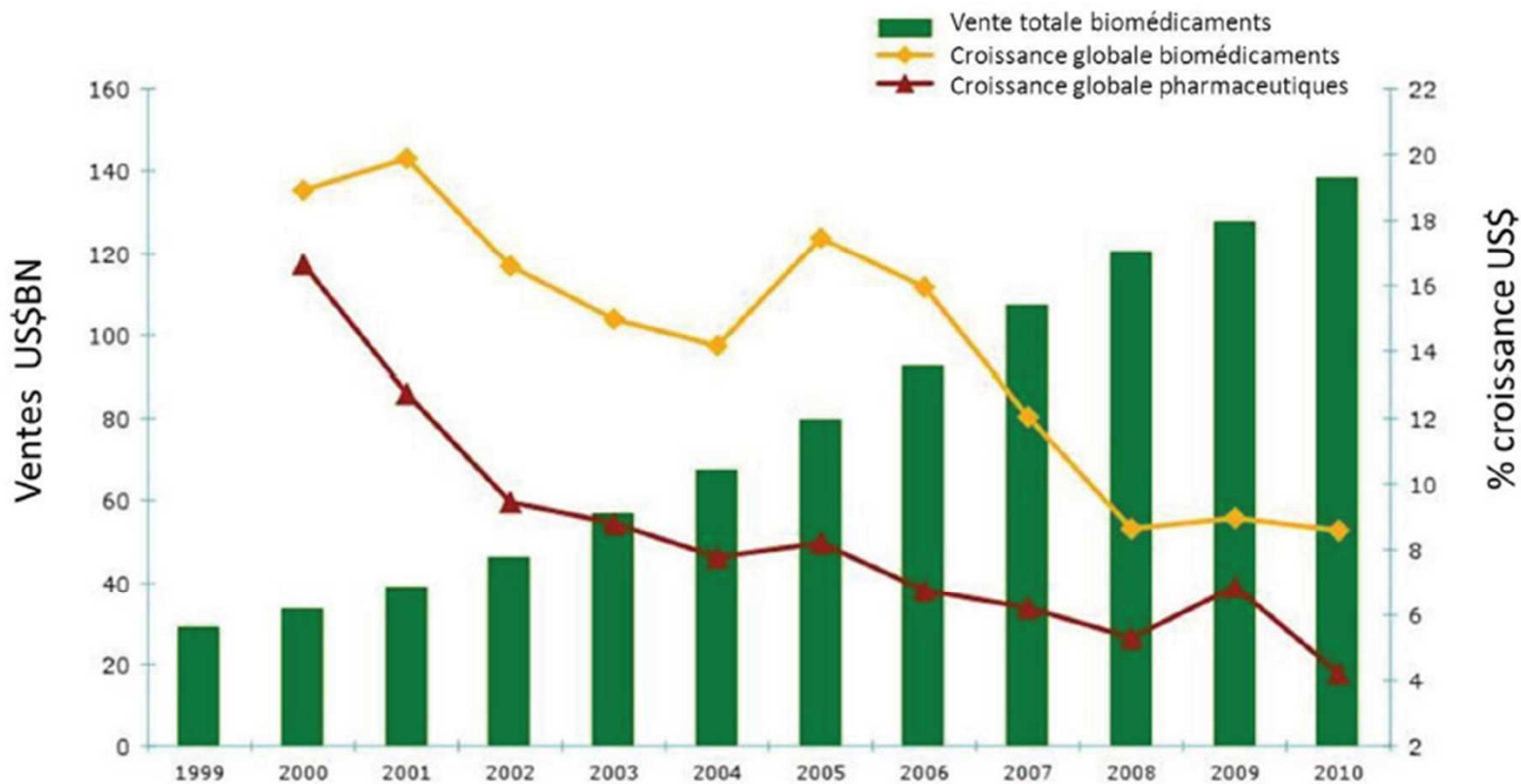


	Proteins	Chemical entities
Structure	Complex, heterogeneous	Unique
Weight	5000 - 500 000 Da	< 500 Da
Solubility	"Acceptable" → simple formulation	"Low" → complex formulation
Route	Injectable (mostly)	Oral (mostly)
Rythm	Intermittent/daily	Daily
Specificity	Species specific	Species independent
Immunogenicity	Immunogenic	Non-immunogenic
Mechanism of action & duration	Effector mechanisms Dissociation PK/PD	Direct effects
Dose-effect	Non linearity	Linearity
Metabolism	Degradation	Metabolization
Adverse Effects	Linked to Mech of Action	Often non specific
Cost of Goods	High	Low/moderate
Competitors	Biosimilars → "process is the product"	Generics

Les protéines thérapeutiques, un poids significatif en santé humaine



Les protéines thérapeutiques, un poids significatif en santé humaine

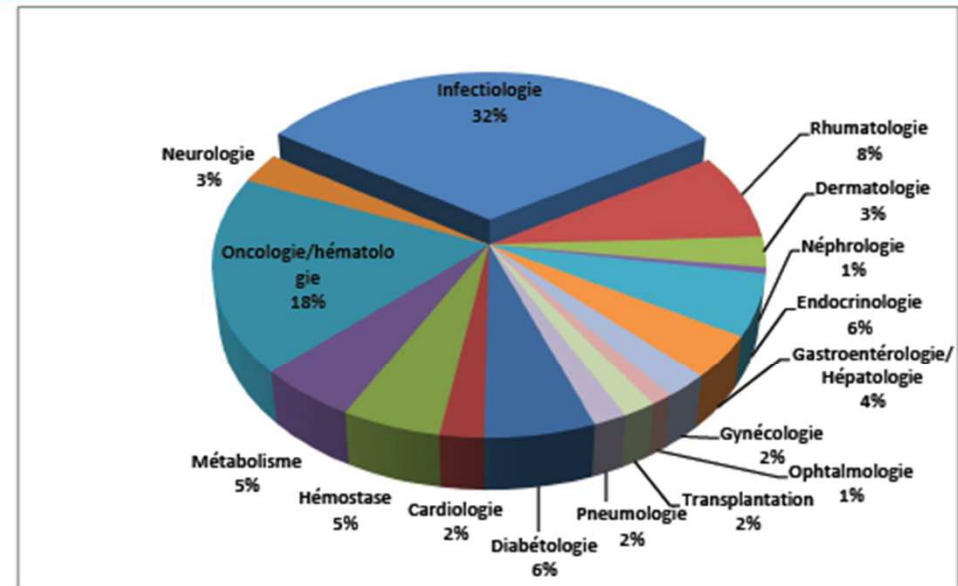
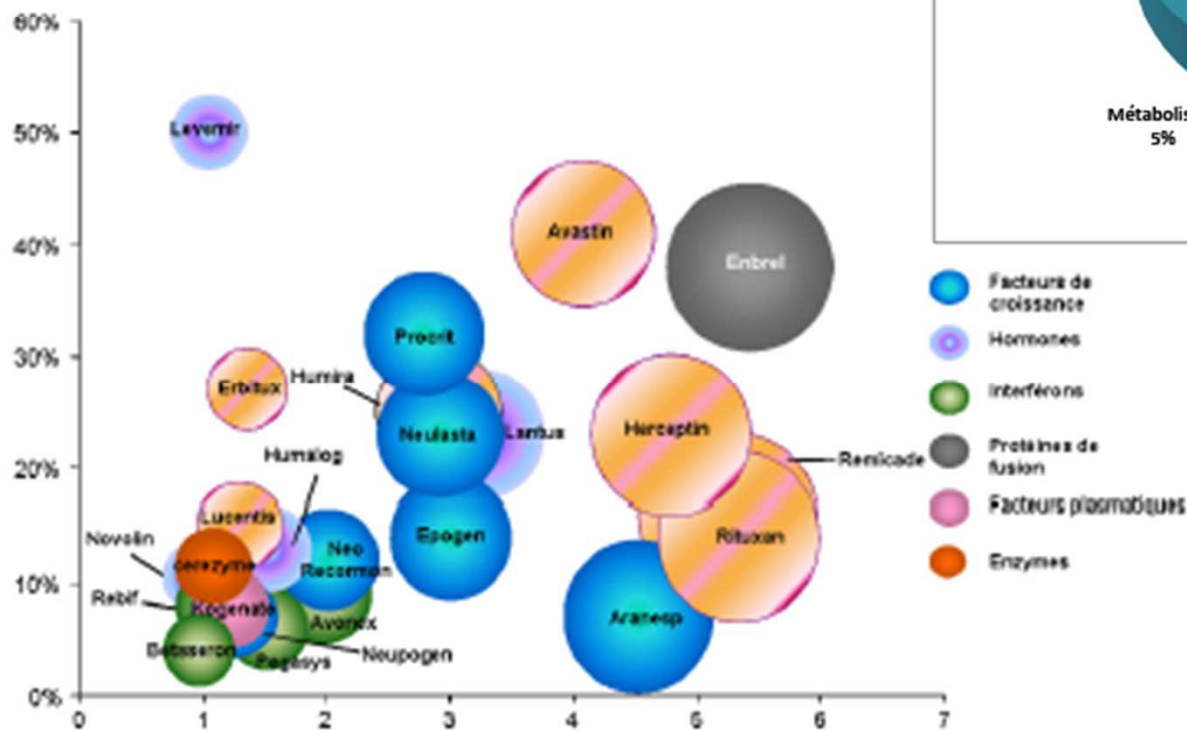


Source: IMS Health, MIDAS, MAT Dec 2010, Biologic market only

Figure 13 : Marché des biomédicaments dans le monde

LEEM, enquête biomédicaments,
Sept, 2013

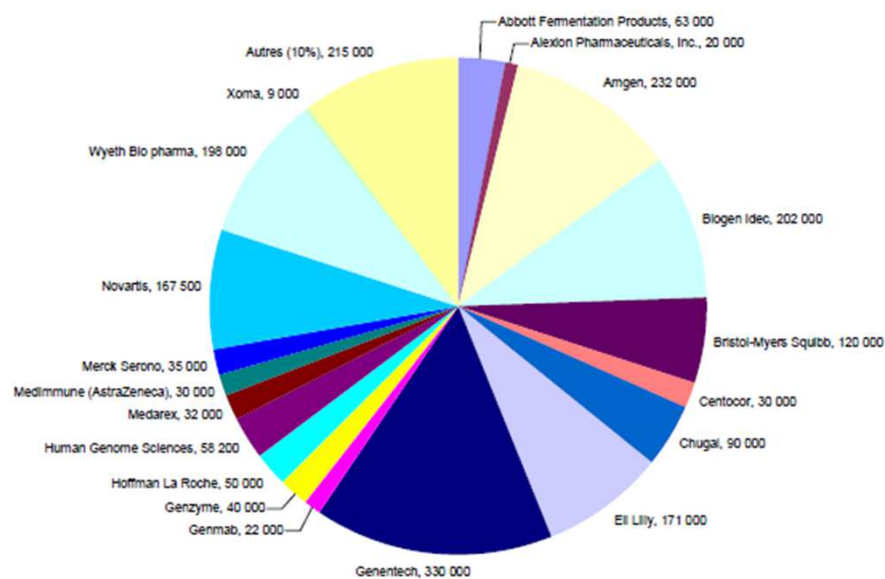
Plusieurs “blockbusters” au niveau mondial, 3 domaines majeurs : I&I, cancer, infectio.



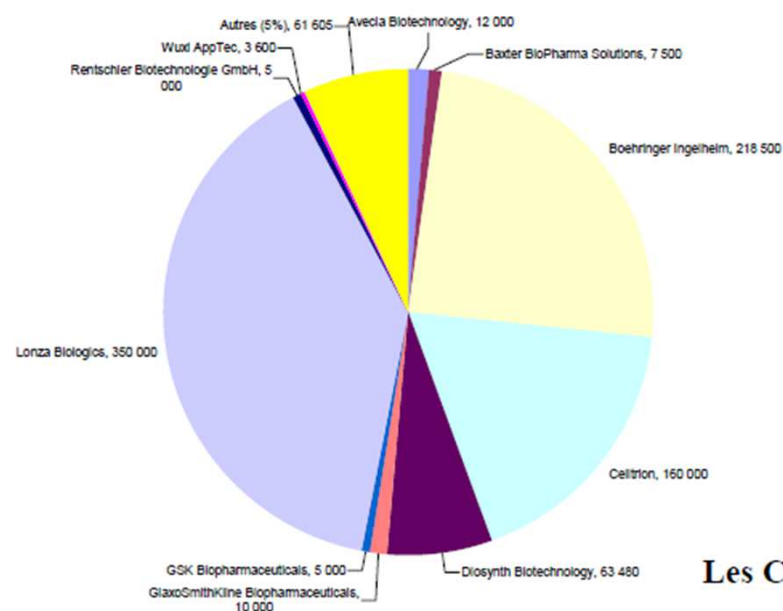
LEEM, enquête biomédicaments,
Sept, 2013



Des acteurs dominants un secteur (presque) en surcapacité



Les laboratoires

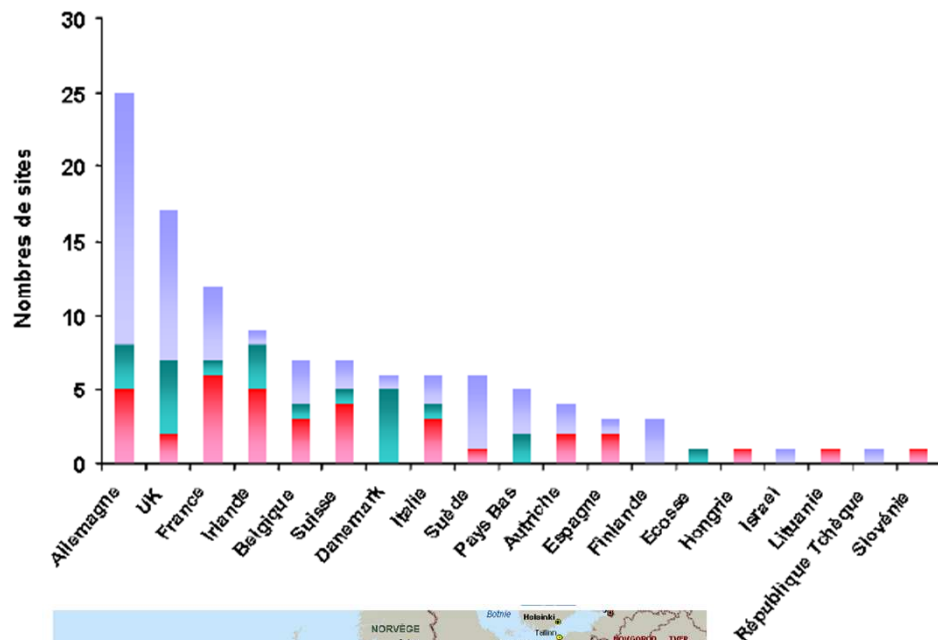


Les CMOs

LEEM, enquête bioproduction
2008



Des capacités de bioproduction largement situées à l'étranger



LEEM, enquête bioproduction 2008

Les investissements productifs dans la pharmacie

En France, en millions d'euros bruts



Les Echos, Oct.2013



Des capacités d'innovation technologiques issues d'entreprises européennes

Single-use disposable technologies for biopharmaceutical manufacturing

Abhinav A. Shukla¹ and Uwe Gottschalk²

¹KBI Biopharma, Durham, NC, USA

²Sartorius-Stedim Biotech, Goettingen, Germany

Trends Biotechnol., March 2013

Cultibags/Wavebags	Sartorius Stedim GE
Bioréacteurs (50-2000 l)	Hyclone Sartorius Stedim Xcellerex
Bioréacteurs (2-50 l)	Lonza Merck Millipore
Filtration profondeur	Merck Millipore Pall Bioseppra Cuno Sartorius Stedim
Chromatographie sur colonne	GE Life tech (Poros) BioRad
Chromatographie sur membrane + membranes pour UF/DF	Pall Sartorius Stedim Merck Millipore
Nanofiltration	Pall Sartorius Stedim Merck Millipore





Rémi Urbain

urbain@lfb.fr