

Sécuriser efficacement les thérapies cellulaires et géniques grâce à des systèmes clos

Par
Jayanthi Grebin

Responsable Développement commercial
des thérapies géniques chez
CPC



Le secteur de la thérapie cellulaire et génique (CGT) se développe rapidement, car il permet de cibler des maladies chroniques et rares dont les options de thérapeutique étaient auparavant limitées. De nos jours, le développement de ces nouveaux traitements innovants présente de nombreux challenges qui ne peuvent pas être abordés avec des modèles et des processus de fabrication traditionnels. Historiquement, ces thérapies ont été développées pour un petit nombre de patients dans des essais cliniques utilisant des équipements de laboratoire et basés sur des processus manuels réalisés sous des hottes à flux laminaires.

La demande de l'industrie biopharmaceutique liée à l'efficacité et la flexibilité a accéléré l'adoption de nouvelles technologies et solutions pour le développement des thérapies cellulaires et géniques. Parmi ces avancées, on trouve la mise en œuvre d'un design en système clos utilisant une technologie à usage unique (SUT).

Les équipements de laboratoire provenant des processus médicaux sont rapides et en milieu ouvert et donc doivent être réalisés sous des hottes à flux laminaires afin d'éviter toute contamination. Les systèmes fermés sont autonomes pour empêcher toute exposition à l'environnement. Ainsi, un système clos pour la production de thérapies cellulaires et géniques offre la même protection qu'une salle blanche

contre les contaminants extérieurs, sans les coûts de maintenance. Bien que les systèmes clos soient déjà utilisés dans les installations SUT pour la production des anticorps monoclonaux, des protéines recombinantes et des vaccins. Leur adoption dans les laboratoires produisant des MTG/MTC (Médicaments de thérapie génique/cellulaire) à plus petite échelle a pris un peu de retard.

Alors que la demande pour des thérapies géniques et cellulaires ne cesse de croître, la nécessité de produire des volumes plus importants a entraîné l'adoption de technologies à usage unique avec des connexions ouvertes. Elle a aussi vu apparaître d'autres méthodes telles que le soudage des tubes, les connecteurs polyvalents, les raccords rapides, les raccords Luer et les Luer Locks. Mais ces approches restent fastidieuses et manquent d'efficacité. Ce qui augmente les besoins de production CGT en système clos qui offre une meilleure protection et améliore l'efficacité de production des traitements.

LE DÉFI POSÉ PAR LES SYSTÈMES CLOS DANS LA THÉRAPIE CELLULAIRE ET GÉNIQUE

La réduction du risque de contamination est essentielle dans la production de thérapies cellulaires et géniques, dans laquelle les médicaments biologiques sont intrinsèquement complexes et sensibles. C'est particulièrement critique pour la CGT, qui utilise les cellules du patient pour le traitement d'une maladie héréditaire ou acquise. La contamination ou la mauvaise manipulation d'un échantillon peut donc entraîner la perte du traitement, mais peut aussi entraîner le décès, pour les patients utilisant ces traitements innovants en dernier recours. L'utilisation d'un système clos offre une réduction du risque de ces traitements personnalisés. Un tel système va également permettre de fournir des

thérapies efficaces. Un autre objectif pour le marché des thérapies géniques et cellulaires, est de protéger les employés qui doivent gérer de potentielle toxicité.

Plus précisément, passer d'une production en laboratoire à une production commerciale implique d'identifier un processus de mise à l'échelle économique, par exemple de réduire le coût de fabrication par dose, par rapport à la mise à l'échelle, réduire le coût de doses multiples. Les systèmes fermés réduisent le besoin en systèmes HVAC, les filtrations onéreuses, ainsi que les tâches fastidieuses et coûteuses liées à la prévention de la contamination. La mise en place d'un système fermé doit être envisagée dès les premières étapes de développement. Le processus final doit être capable de passer facilement d'un équipement de laboratoire à des bioréacteurs de taille industrielle. Souvent, cela se fait en soudant/scellant les tubes, ou en utilisant des raccords aseptiques pour connecter les étapes du processus entre elles.



Figure 1

Éliminez la nécessité de déplacer votre production vers le poste de sécurité microbiologique (PSM) pour garantir une connexion aseptique.

Le soudage, considéré par la FDA comme une connexion stérile, utilise la pression et la chaleur pour connecter deux tubes ensemble. Les tubes ne contiennent pas de produit au moment du soudage. Mais une fois soudés et que la solution commence à circuler, toute particule étrangère restante pourrait entrer dans le produit. Si la soudure n'est pas correctement effectuée, il existe également un risque d'occlusion, le circuit de circulation du tuyau est partiellement bloqué pendant. Lorsque cela se produit, toutes les particules extrinsèques se retrouvent dans la voie d'écoulement. En outre, en fonction du matériau du tube (PVC notamment), la chaleur et la pression exercée pendant le soudage peuvent également créer des extractibles qui peuvent affecter les cellules saines. Lorsque le soudage des tubes est effectué dans les processus BPF, il n'y a pas de test de validation préalable pour s'assurer qu'il n'y a pas eu de contamination. En outre, le soudage nécessite des tubes plus longs ce qui signifie que du produit va rester dans les longs tubes et être perdu.

Les étapes de filtration utilisées dans la fabrication biopharmaceutique ne peuvent pas être utilisées dans la plupart des thérapies cellulaires. Les cellules pour la thérapie ne seront pas dans le



Figure 3

Les connecteurs AseptiQuik sont disponibles pour les systèmes clos personnalisés Corning® CellSTACK® et les systèmes Thermo Scientific™ Nunc™ Cell Factory™. CellSTACK présenté ici avec l'aimable autorisation de Corning⁴.

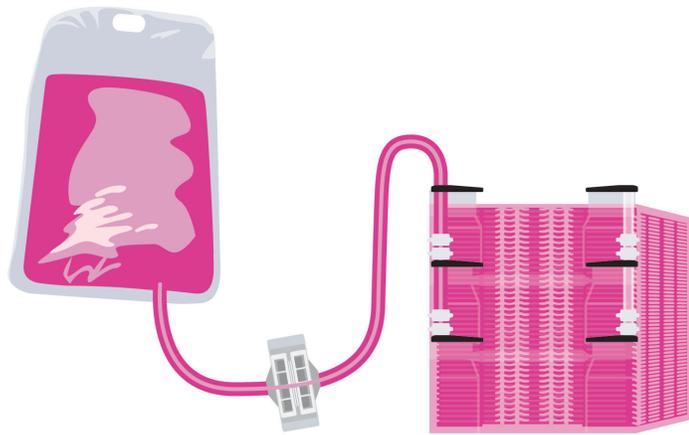


Figure 2

Les connecteurs AseptiQuik® permettent un transfert de fluides stérile entre les tubes et les sacs, même dans des environnements non stériles.

filtra. Dans ce secteur en proie à des problèmes de rendement de production faible, il existe un besoin accru d'une alternative sûre qui permet un design en système clos pour chaque processus CGT. De l'USP jusqu'au remplissage final, sans créer de nouvelles contraintes dans un marché déjà très complexe.

CONNECTEURS À USAGE UNIQUE : STÉRILITÉ, INTÉGRITÉ ET FLEXIBILITÉ

Les connecteurs à usage unique permettent de facilement maintenir la stérilité et l'intégrité du flux tout en offrant une protection pour éviter les défaillances coûteuses dues à la contamination. L'assemblage « Plug-and-play » des SUT élimine l'étape délicate de connexion des tubes via le soudage, où un chariot avec tous les composants nécessaires doit être amené dans la salle de production puis déplacé vers le poste de sécurité microbiologique (PSM) pour l'assemblage. Grâce à des connecteurs à usage unique, les fabricants n'ont plus à supporter les coûts et les délais engendrés par les processus manuels ouverts. Ceci est essentiel avec le CAR-T et d'autres traitements autologues lorsqu'il y a urgence quand le système immunitaire du patient est faible. Plus le patient reçoit rapidement le traitement, mieux c'est. L'approbation par la FDA de deux thérapies CAR-T l'une par Novartis et l'autre par Kite Gilead a créé une demande pour ces thérapies à laquelle l'industrie ne peut actuellement pas répondre. Tout retard dans la production

de ces thérapies ne fait qu'accroître le problème. Et dans un secteur où les coûts de main-d'œuvre sont déjà élevés, le temps nécessaire pour former les opérateurs à des soudures cohérentes contribue au prix final des thérapies géniques et cellulaires qui sont produites. L'assemblage réduit également le risque d'erreurs par les opérateurs, qui peuvent s'avérer très coûteuses.

L'approche standardisée de la famille de connecteurs à usage unique AseptiQuik® de CPC utilise un processus de connexion en trois étapes (« Ouvrir-Cliquer-Tirer ») qui ne nécessite pas de pinces, d'accessoires ou de poste à souder. Cette performance répétable et fiable reste la même, quelle que soit la taille des connecteurs utilisés. Le « clic » est une confirmation sonore de l'assemblage qui réduit les risques d'erreur de l'opérateur en éliminant le besoin de matériel supplémentaire ou de déplacement de l'équipement (sac, connecteurs, bioréacteur) dans la zone stérile. Les languettes intégrées servent de protection pendant la construction. Une fois que les connecteurs à usage unique de CPC sont fixés et que les languettes sont retirées, la membrane séparant les connecteurs est également retirée, créant ainsi un raccord stérile. Les connecteurs AseptiQuik de CPC peuvent être stérilisés par irradiation gamma ou autoclavage avant d'être utilisés. Les connecteurs peuvent être congelés à -80 degrés Celsius pour les traitements



Figure 4

Il vous suffit « d'Ouvrir-Cliquer-Tirer » pour obtenir à chaque fois des performances fiables et répétables.

médicamenteux ayant des exigences de stockage à basse température.

De plus, les connecteurs à usage unique CPC sont neutres, ce qui signifie qu'ils se connectent, que l'équipement ait une connexion « mâle » ou « femelle ». Cela est particulièrement utile dans les laboratoires ayant des équipements hétérogènes au niveau des fournisseurs, ce qui permet aux fabricants d'explorer toutes les options proposées par les fournisseurs pour trouver les solutions les plus rentables. Et contrairement à la soudure des tubes, des études poussées ont été réalisées sur les extractibles dans les raccords SUT, pour permettre aux fabricants de MTG/MTC d'utiliser leur équipement sans crainte quant à la qualité et la sécurité de leur produit. Avec la montée en puissance des SUT, les extractibles sont devenues une telle préoccupation que les régulateurs surveillent de plus en plus les tests visant à détecter la présence de ces substances. Même si la FDA n'a pas encore formulé des exigences de test spécifiques, un livre blanc rédigé par le Biophorum Operations Group (BPOG) est devenu une directive de l'industrie pour les tests d'extractibles chez les fournisseurs de technologies à usage unique.¹ CPC reconnaît le besoin critique de test des extractibles et a donc adopté et exécuté le protocole du Biophorum Operations Group sur ses connecteurs à usage unique.²

CONCLUSION

Le marché augmente rapidement, et est estimée à plus de 35 milliards de dollars d'ici 2026.³ Bien que cela ouvre de nouvelles opportunités enthousiasmantes pour les soins aux patients, cela entraîne également un besoin croissant de développement de process capables de fournir ces traitements vitaux de manière efficace et rentable. Les acteurs du secteur et les régulateurs explorent des façons d'y parvenir, mais cela n'est pas facile, car la thérapie génique en est encore à ses balbutiements. Des partenariats avec des fournisseurs qui comprennent les besoins de ce marché, et qui peuvent fournir des conseils dans les domaines critiques (comme les meilleures pratiques pour la conception de système clos, procurent un avantage qui peut finalement faire toute la différence).

RÉFÉRENCES

1. Ding, Weibing, et al. (2014). Protocole de tests standardisés des extractibles pour les systèmes à usage unique dans la fabrication biopharmaceutique. Ingénierie pharmaceutique. Vol. 34;6 https://www.biophorum.com/wp-content/uploads/2016/10/17_file.pdf
2. Andrews, Todd. (2019). Tests des extractibles sur les connecteurs à usage unique. Extrait de <https://content.cpcworldwide.com/Portals/0/Library/Resources/Literature/WhitePapers/Documents/CPC-Extractibles-Testing-On-Single-Use%20Connectors.pdf>
3. Compréhension cohérente du marché. (2019). Le marché mondial des thérapies géniques et cellulaires devrait dépasser 35,4 milliards USD d'ici 2026. Extrait de <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/02/05/1710761/0/en/Global-Cell-and-Gene-Therapy-Market-to-Surpass-US-35-4-Billion-by-2026.html>
4. « Corning » et « CellSTACK » sont des marques déposées de Corning, Inc. « Thermo Scientific », « Nunc » et « Cell Factory » sont des marques commerciales de Thermo Fisher Scientific, Inc.



À propos de l'auteur

Jayanthi Grebin a plus de 20 ans d'expérience en tant qu'ingénieur technique et ingénieur en applications dans différents secteurs. Dans les 10 dernières années, elle s'est concentrée sur le développement business et produits des technologies à usage unique dans le domaine Biopharmaceutique comme le marché génique et cellulaire.

À propos de CPC

Colder Products Company (CPC), une société du groupe Dover, leader dans les connecteurs et raccords à usage unique, offre une large gamme de solutions, y compris pour les connexions et déconnexions stériles. Nos conceptions innovantes offrent une grande flexibilité pour combiner facilement plusieurs composants et systèmes, notamment des conteneurs, des collecteurs, des lignes de transfert, des bioréacteurs et d'autres équipements pour les bioprocédés.

Des connecteurs robustes à usage unique préservent la stérilité et l'intégrité des supports tout en améliorant les rendements de production, en accélérant la mise sur le marché et en réduisant les coûts pour les fabricants biopharmaceutiques. Colder est certifiée ISO 13485. Nous fabriquons nos produits pour des applications de biotransformation dans une salle blanche certifiée ISO Classe 7.

Fondée à St. Paul, MN en 1978, CPC compte plus de 300 employés et possède des unités de production à St. Paul, en Allemagne, et en Chine, des bureaux de vente dans 10 pays et plus de 200 partenaires distributeurs du monde entier.

Pour les applications où la fiabilité et la stérilité sont indispensables, connectez-vous Colder sur cpcworldwide.com/bio



Confidence at every point of connection.