



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Evaluation de l'AERES sur le CIC :
Centre d'Investigations Cliniques en Biothérapie et
Immunologie
CIC-BTi
sous tutelle des
établissements et organismes :
Institut national de la santé et de la recherche
médicale
Direction Générale de l'Offre de Soins





agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités). Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

- Critère 1 - C1 : Production et qualité scientifiques ;
- Critère 2 - C2 : Rayonnement et attractivité académique ;
- Critère 3 - C3 : Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;
- Critère 4 - C4 : Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;
- Critère 5 - C5 : Implication dans la formation par la recherche ;
- Critère 6 - C6 : Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport a obtenu les notes suivantes :

- Notation de l'unité : Centre d'Investigations Cliniques en Biothérapie et Immunologie

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A+	A+	A+	C	A	A



Rapport d'évaluation

Nom du CIC :	Centre d'Investigations Cliniques en Biothérapie et Immunologie
Acronyme du CIC :	CIC-BTi
Label demandé :	Reconstruction de la labelisation en Centre d'investigations Cliniques en Biothérapie
N° actuel :	CBT-1001
Nom du directeur (2012-2013) :	M. David KLATZMANN
Nom du porteur de projet (2014-2018) :	M. David KLATZMANN

Membres du comité d'experts

Président : M. Christian CHABANNON, CLCC, Marseille

Experts :

- M. Lionel APETOH, Université de Bourgogne
- M. Siamak BAHRAM, Université de Strasbourg
- M. Christian LIBERSA, CHRU, Lille
- M^{me} Naomi TAYLOR, CNRS, Montpellier
- M. Henri VIE, Inserm, Nantes

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Gérard BREART

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M^{me} Ariane GALAUPACCI, DGOS

M^{me} Claire LEVY-MARCHAL, Inserm



1 • Introduction

Historique et localisation géographique du CIC :

Le CBT-1001, CIC-BTi a été créé en janvier 2010. Il est hébergé dans des locaux du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière (AP-HP). Son activité s'insère dans un environnement hospitalier et scientifique riche de compétences, et s'inscrit dans la continuité des activités développées par son coordonnateur sur le site depuis de nombreuses années.

Équipe de Direction :

Coordonnateur du module : M. David KLATZMANN. La fonction de co-coordonateur présente sur l'organigramme à l'origine n'a pas été reconduite dans le projet de recréation du CBT-1001. Le CBT-1001 est organisé en 4 « cellules » correspondant à différentes tâches et missions concourant à la mise en œuvre d'une recherche biomédicale. Chaque « cellule » dispose d'un responsable.

Nomenclature AERES :

Domaine Scientifique principal : SVE Sciences du Vivant et de l'Environnement.

Biologie, Médecine, Santé. Thématique : Immunologie.

Effectifs du CIC :

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de produisants du projet
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	2,3		
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés			
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)			
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)			
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)			
TOTAL N1 à N6	2,3		
Taux de producteurs	100%		



Effectifs du CIC	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants		
Thèses soutenues		
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *		
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		



2 • Appréciation sur le CIC

Points forts et possibilités liées au contexte :

Qualité des publications scientifiques.

Capacité du coordonnateur du CIC-BTi à obtenir des financements sur AO nationaux, Européens et internationaux (notamment un financement LaBex et un ERC Advanced Grant).

Capacité du CIC-BTi à tirer parti de son environnement médical et scientifique, en construisant des projets de recherche biomédicale trans- et multi-disciplinaires.

Multiplicité et diversité des projets.

Points à améliorer et risques liés au contexte :

Difficulté à évaluer le périmètre de l'action et la contribution du CIC-BTi à la mise en œuvre des projets pré-cliniques et cliniques, par rapport aux autres ressources dans l'environnement (Unité de recherche i3, plateformes, CIC plurithématiques, laboratoires de biologie hospitaliers....).

Dualité des besoins entre les projets de recherche biomédicale évaluant des médicaments, en particulier d'immuno-modulation par IL-2, et les projets de développement de procédés de thérapie cellulaire / développement de MTI, nécessitant des ressources différentes.

Amplitude et diversité du « portefeuille » d'essais cliniques en thérapies cellulaires.

Gouvernance interne.

Relations avec les acteurs institutionnels et avec certains des acteurs professionnels du site.

Recommandations :

S'efforcer de bien gérer la dualité des besoins décrite ci dessus.

Améliorer la gouvernance interne et les relations avec les parties prenantes diverses.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques :

La production scientifique et la qualité des publications émanant du CIC-BTi sont remarquables, et témoignent de l'antériorité de l'engagement des principaux acteurs du CIC-BTi, en particulier de son coordonnateur, dans le développement des biothérapies dans différentes disciplines des sciences de la vie et de la santé (les premiers protocoles Européens de thérapie génique ont été développés à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière en 1993). La plupart des investigateurs du CIC-BTi sont également affiliés à des unités de recherche ou à des services hospitaliers ou aux deux, et certaines des publications présentées dans le rapport d'activité relèvent davantage de ces affiliations que de l'affiliation au CIC-BTi. Néanmoins, une vingtaine de publications peuvent sans ambiguïté être principalement portées au crédit du CIC-BTi, parce qu'elles décrivent les résultats de recherches biomédicales mises en œuvre par le CIC-BTi ; certaines de ces publications l'ont été dans des journaux des domaines biomédicaux, en particulier des journaux généralistes prestigieux à fort IF (*New Engl J Med, Sci Transl Med, J Exp Med*).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques :

Les investigateurs affiliés au CIC-BTi sont régulièrement invités pour exposer leurs travaux dans des congrès nationaux et internationaux. Ils ont également contribué à l'organisation de nombreux séminaires et colloques. Les investigateurs du CIC-BTi sont impliqués dans 17 essais thérapeutiques à la date de la présente évaluation (dont en cours 3 études physiopathologiques, 5 études de thérapie cellulaire *in vivo*, 2 études de thérapie cellulaire *ex vivo*, 1 étude de thérapie génique).

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel :

La rencontre avec les tutelles a été l'occasion de s'assurer du plein soutien de la communauté médicale du site représentée par le Président de la Commission Médicale d'Etablissement vis-à-vis du projet déposé par D Klatzmann. La construction du dossier d'évaluation du CIC-BTi a fait apparaître la nécessité d'améliorer le consensus avec la direction du site hospitalier et avec la responsable du Pôle de Biologie sur le montant et les évolutions des attributions de ressources d'origine hospitalière. L'évolution du portefeuille des projets du CIC-BTi vers une majorité de projets évaluant des « biothérapies » moléculaires - en l'occurrence l'immuno-modulation par l'IL-2, un médicament commercialisé depuis de nombreuses années - et une minorité restant significative de projets évaluant des « biothérapies » cellulaires ou géniques, est justifiée à la fois par les résultats importants obtenus par les membres du CIC-BTi au cours du précédent mandat et par l'évolution du contexte réglementaire ; dans tous les cas, il s'agit bien de projets de recherche biomédicale évaluant des « biothérapies » au sens large du terme ; néanmoins les ressources à mettre en œuvre pour évaluer des biothérapies auxquels les investigateurs ont accès sous forme de « médicaments » et celles nécessaires pour participer à la production de « biothérapies cellulaires ou géniques » sont très différentes, et le périmètre actuel et futur du CIC-BTi tend à éloigner cette infrastructure de recherche clinique des objectifs qui ont présidé à la mise en place de CIC Biothérapies, lorsque le premier appel d'offres a été publié. Le CIC-BTi exerce ses activités dans un site hospitalier intégrant deux autres CIC étiquetés « plurithématiques » : l'un thématique en neurosciences, l'autre plus généraliste. La mutualisation de moyens entre les trois CIC est difficile à mesurer dans la présentation qui nous a été faite ; la possibilité pour le CIC-BTi d'accéder aux infrastructures de la biobanque de neurologie présente sur le site du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière pour améliorer l'organisation de la conservation des échantillons collectés dans le cadre des recherches biomédicales qu'il conduit a été discutée pendant l'évaluation sur site. Les relations du CIC-BTi avec l'Institut Universitaire du Cancer ont été évoquées mais cette discussion n'a pas été approfondie ; la réorientation des projets du CIC-BTi vers les maladies inflammatoires laisse moins de place à des projets dans le domaine du cancer. La construction et la formalisation de partenariats avec le Centre de Recherche Clinique (CRC) récemment créée à l'Hôpital Saint-Antoine n'ont pas été discutés.

Le CIC-BTi sera un des éléments fondateur du Département Hospitalo-Universitaire i2B « Inflammation, Immunopathologie , Biothérapies ».

Le coordonnateur du CIC-BTi a également obtenu le financement pour un LabEx (Transimmunom). Il s'agit d'un succès important ; l'articulation entre les moyens et objectifs du CIC-BTi d'une part du LabEx d'autre part n'a pas été exposée pendant la visite sur site.

Les membres du CIC-BTi sont par ailleurs à l'origine de la création de deux sociétés privées de biotechnologie.



Appréciation sur l'organisation et la vie du CIC :

Les interactions entre les équipes constitutives du CIC-BTi d'une part, avec les investigateurs des protocoles de recherches biomédicales issus de différentes disciplines d'autre part paraissent riches et importantes. Plusieurs des investigateurs ont témoigné lors de leur présentation de la qualité et du caractère unique de la contribution apportée par le CIC-BTi, contribution sans laquelle ces projets n'auraient pas pu ou ne pourraient pas être conduits.

Le CBT-1001 était lors de sa création coordonnée par M. David KLATZMANN, et par un coordonnateur adjoint qui n'apparaît plus dans le dossier de demande de recréation du CIC. Les évolutions réglementaires relatives aux thérapies géniques, thérapies cellulaires et produits de l'ingénierie tissulaire ont clairement été identifiées comme un facteur de risque pour le développement par des équipes académiques de ces biothérapies. Le projet du CBT-1001 pour un nouveau mandat n'abandonne pas les thérapies cellulaires, mais leur confère une priorité moindre que lors du mandat précédent en prenant en compte le facteur de risque précédemment mentionné et la difficulté actuelle à identifier les financements nécessaires à de tels développements. Il est souhaitable que le coordonnateur du CBT-1001 travaille étroitement avec le pôle de biologie et avec les tutelles hospitalières du site et de l'AP-HP pour articuler sa réflexion sur la réponse à élaborer face aux nouvelles contraintes que va imposer la réglementation sur les Médicaments de Thérapie Innovantes (MTI, ATMPs).

Le coordonnateur du CIC-BTi a proposé lors de la visite sur site une organisation plus formalisée de la gouvernance, avec la mise en place d'un Comité de Pilotage et d'un Comité Scientifique Indépendant composé de personnalités qualifiées étrangères.

Il reste cependant difficile de comprendre le périmètre exact de l'action du CIC, dont la structuration, les équipes le composant et les axes thématiques sont retrouvés pratiquement à l'identique dans le projet de l'unité de recherche I³ récemment évalué par l'AERES, alors qu'ils pourraient en fait ne figurer que comme partenaires. Le coordonnateur du CBT-1001 a justifié d'intégrer au sein du CIC-BTi la cellule de recherche pré-clinique par la production de données issues de modèles animaux, et permettant de répondre aux questions réglementaires soulevées lors de la soumission d'un projet de recherche biomédicale, à l'exclusion d'études physiopathologiques qui ont leur place au sein d'une équipe ou d'une unité de recherche en biologie.

Les équipes sont aujourd'hui dispersées sur trois sites, et la vie collective pourrait sans doute être grandement améliorée par la réunion souhaitée de l'ensemble des moyens du CIC-BTi au sein du Département de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique.

La contribution du CIC-BTi à l'animation collective du réseau des CIC apparaît limitée. On peut regretter par exemple la non participation du CIC-BT à la démarche Qualité et aux audits croisés développés par le groupe HP-CIC du réseau Inserm des CIC, même si'il est exact que cette démarche est davantage conçue pour les CIC plurithématiques que pour les CIC Biothérapie.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche :

Le CBT-1001 s'investit pleinement dans la formation de scientifiques et de différentes catégories de professionnels de santé. Il contribue à la formation de ces personnels à la fois dans le cadre d'enseignements théoriques dont certains ont été construits par des membres du CBT-1001, et en accueillant des étudiants et stagiaires auxquels il offre un terrain de stage et des possibilités d'apprentissage par tutorat.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Le projet présenté pour les 5 prochaines années repose sur plusieurs principes :

1) la consolidation des services proposés :

- conception des études ;
- résolution des aspects réglementaires, incluant le recours éventuel à des modèles pré-cliniques pour répondre à des exigences réglementaires pour préciser l'efficacité ou les toxicités potentielles de la thérapeutique dont l'étude est proposée ;
- monitoring biologique / immunomonitoring ;
- collecte et analyse des données clinico-biologiques, incluant en particulier une approche biologique systémique.



- 2) Le renforcement des priorités thématiques du CIC-BTi, principalement axées autour de l'étude du rôle des lymphocytes T régulateurs dans la physiopathologie des affections inflammatoires et auto-immunes et comme cibles ou outils thérapeutiques dans ces affections.
- 3) Le principe de conduire des projets financés dans le cadre d'appels d'offre, le CIC-BTi offrant alors une aide méthodologique et la possibilité de former les personnels recrutés sur contrat pour la conduite de ces projets.

Le comité a compris de la présentation faite par le coordonnateur que la mise en œuvre de cette stratégie conduisait à une progression proportionnellement plus importante des projets reposant sur l'immuno-modulation pharmacologique par des modulateurs de la réponse biologique déjà accessibles à l'état de médicament que sur des projets évaluant des biothérapies cellulaires ou géniques, et à la priorisation des pathologies inflammatoires et auto-immunes comme objet des études conduites au sein du CIC-BTi, avec un « désengagement » relatif dans d'autres disciplines comme le cancer.

La stratégie présentée présente les avantages suivants :

- Elle est courageuse, avec la capacité à faire des choix, y compris celui de réduire les investissements dans certaines activités au profit de celles qui sont prioritaires.
- Elle est pragmatique, en s'attachant à prioriser et conduire les projets qui présentent les chances maximales de réussite, dans une période où les financements pour les infrastructures et les projets sont difficiles à obtenir.
- Elle est efficace, en concentrant les forces et les ressources sur son « domaine d'excellence », comme le suggère la qualité des publications scientifiques récentes.
- Elle inclut une véritable dimension stratégique en conférant au CIC-BTi un positionnement unique et original par rapport aux deux autres Centres d'Investigations Cliniques en Biothérapie présents au sein de l'AP-HP, et plus généralement en France.
- Elle est originale en intégrant une approche de biologie systémique qui apparaît rarement dans des projets de ce type.
- Elle est ouverte aux équipes cliniques du site (Groupes Hospitaliers Pitié-Salpêtrière et Saint-Antoine) désireuses d'inscrire leurs projets de recherche qui remplissent les critères ci-dessus.

La stratégie proposée n'intègre cependant pas la totalité des projets de recherche et développement portant sur des biothérapies et qui sont mis en œuvre sur le site. Il est important que le CIC-BTi participe activement à l'élaboration et à la consolidation de l'ensemble des projets du site dans ce champ d'activité, par exemple en contribuant à la construction et à l'évolution des projets de recherche clinique présents et futurs mis en œuvre par l'Unité de Thérapie Cellulaire et Réparation Tissulaire du Service de Biothérapies du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière (UTCRT dont l'existence est mentionnée dans le document d'évaluation pour la période écoulée mais dont le rôle et le lien avec l'autre unité fonctionnelle de production : l'UTCG n'apparaît pas dans le projet de recréation du CIC-BTi) dans un contexte réglementaire évolutif et marqué par des contraintes croissantes.



4 • Analyse équipe par équipe

La notion « d'équipe », justifiée par la cohérence du projet scientifique, est facile à appréhender pour les centres et unités de recherche en biologie. Elle est moins facile à appréhender pour les infrastructures de recherche clinique que sont les Centres d'Investigations Cliniques, pour lesquels la notion de « plateforme », mettant à disposition une expertise et des compétences dans un domaine d'analyses biologiques, bioinformatiques, cliniques ou autres, est sans doute plus pertinente ; en conséquence la ventilation des emplois et des compétences proposée dans les tableaux ci-dessous n'est pas toujours adaptée à la description des ressources humaines affectées à un CIC. L'organisation proposée pour le CIC-BTi est conforme à cette vision, en proposant la séparation de ses activités en quatre « cellules », chacune se comportant comme une plateforme ou un plateau technique et contribuant à mettre à dispositions ses expertises spécifiques nécessaires à la conception, à la réalisation et à l'exploitation d'une recherche biomédicale. Pour cette raison le comité n'a pas porté d'appréciations détaillées sur ces " cellules ". Elles sont simplement lister ci dessous :

- Cellule développement clinique.
- Cellule développement des procédés de production en thérapie cellulaire et génique.
- Cellule contrôle qualité et immunomonitoring.
- Cellule recherche pré clinique.



5 • Déroulement de la visite

Date de la visite :

Début : Mardi 5 février 2013 à 10h00

Fin : Mardi 5 février 2013 à 17h00

Lieu de la visite : Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. CEVI. Salle de réunion 6° étage

Institution : AP-HP

Adresse : 105, boulevard de l'Hôpital, Paris

Locaux spécifiques visités :

Il n'y a pas eu de visite de locaux effectuée ni de rencontre avec les personnels du CIC-BTI

Déroulement ou programme de visite :

Présentations suivies de discussion avec les membres du Comité d'Evaluation :

- Présentation générale de l'infrastructure de recherche et de ses différentes ressources (« Cellules »).
- Présentation de projets de recherche dans les différents champs disciplinaires.
- Pas de rencontre avec les techniciens ou personnels du CIC autres qu'à travers les présentations précédemment mentionnées.
- Pas de visite de locaux ou de laboratoires.



6 • Statistiques par domaine : SVE au 10/06/2013

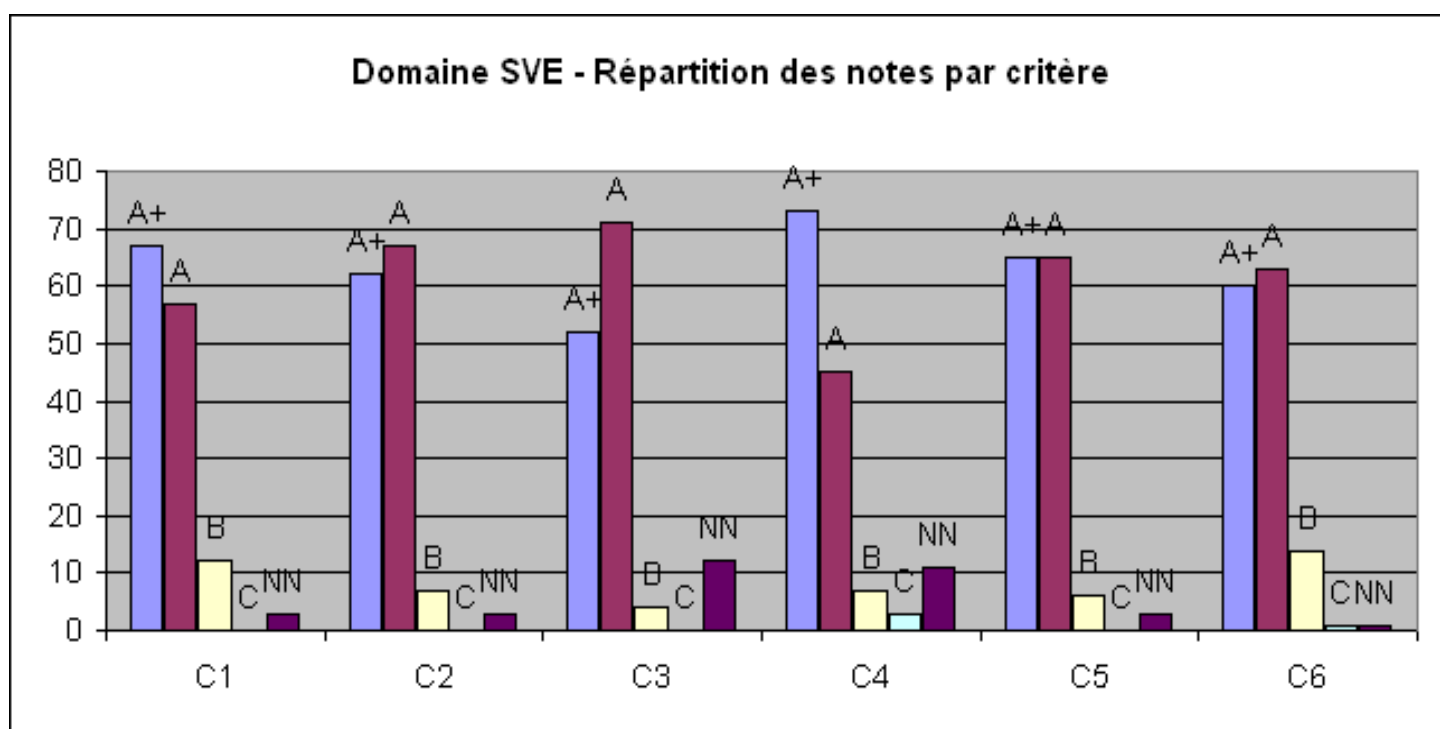
Notes

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	67	62	52	73	65	60
A	57	67	71	45	65	63
B	12	7	4	7	6	14
C	0	0	0	3	0	1
Non Noté	3	3	12	11	3	1

Pourcentages

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	48%	45%	37%	53%	47%	43%
A	41%	48%	51%	32%	47%	45%
B	9%	5%	3%	5%	4%	10%
C	0%	0%	0%	2%	0%	1%
Non Noté	2%	2%	9%	8%	2%	1%

Domaine SVE - Répartition des notes par critère





7 • Observations générales des tutelles



Direction générale de l'offre de soins

Instituts
thématiques



Inserm

**Institut national
de la santé et de la recherche médicale**

Vos réf : S2PUR140005895 - CIC - BIOTHERAPIE ET
IMMUNOLOGIE - CHU PIERRE ET MARIE CURIE - 0755364Y -

Au Comité de l'évaluation de l'AERES
du CIC BT de la Pitié-Salpêtrière

Nos réf. : CLM/OL/SB/SD/2013-036

Dossier suivi par :

Claire Lévy-Marchal (Inserm)

01 44 23 67 55 / claire.levy-marchal@inserm.fr

Olivier Louvet (DGOS)

01 40 56 44 09 / DGOS-PF4@sante.gouv.fr

Paris, le 25 avril 2013

Objet : Evaluation AERES – Réponse du porteur de projet du CIC BT de la Pitié-Salpêtrière au rapport d'évaluation

Mesdames, Messieurs,

Veillez trouver ci-dessous, les commentaires du porteur de projet du CIC Pitié-Salpêtrière au rapport émis par le comité d'évaluation de l'Aeres.

Veillez agréer, Mesdames, Messieurs, mes cordiales salutations.

Claire LEVY-MARCHAL
Responsable du Pôle Recherche Clinique



Direction générale de l'offre de soins

Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Nous souhaitons tout d'abord remercier les membres du comité de visite pour leurs conclusions élogieuses concernant notre projet :

« **La stratégie présentée présente les avantages suivants :**

- **Elle est courageuse**, avec la capacité à faire des choix, y compris celui de réduire les investissements dans certaines activités au profit de celles qui sont prioritaires.
- **Elle est pragmatique**, en s'attachant à prioriser et conduire les projets qui présentent les chances maximales de réussite, dans une période où les financements pour les infrastructures et les projets sont difficiles à obtenir.
- **Elle est efficace**, en concentrant les forces et les ressources sur son « domaine d'excellence », comme le suggère la qualité des publications scientifiques récentes.
- **Elle inclut une véritable dimension stratégique** en conférant au CIC-BTi un positionnement unique et original par rapport aux deux autres Centres d'Investigations Cliniques en Biothérapie présents au sein de l'AP-HP, et plus généralement en France.
- **Elle est originale** en intégrant une approche de biologie systémique qui apparaît rarement dans des projets de ce type.
- **Elle est ouverte** aux équipes cliniques du site (Groupes Hospitaliers Pitié-Salpêtrière et Saint-Antoine) désireuses d'inscrire leurs projets de recherche qui remplissent les critères ci-dessus. »

Le comité a par ailleurs soulevé plusieurs points qui méritent clarification.

1) Le premier point se rapporte à l'assertion que le CIC-BTi tendrait à « s'éloigner des recherches cliniques en thérapies cellulaires et géniques ». **Ce n'est pas le cas.**

« L'évolution du portefeuille des projets du CIC-BTi vers une majorité de projets évaluant des « biothérapies » moléculaires – en l'occurrence l'immuno-modulation par l'IL-2, un médicament commercialisé depuis de nombreuses années – et une minorité restant significative de projets évaluant des « biothérapies » cellulaires ou géniques, est justifiée à la fois par les résultats importants obtenus par les membres du CIC-BTi au cours du précédent mandat et par l'évolution du contexte réglementaire... »

L'évolution du contexte réglementaire n'est pas ce qui a réduit la part des essais de thérapies cellulaires et géniques : **c'est le tarissement des projets financés**; l'évolution du contexte réglementaire nous a uniquement enclin à ne pas intégrer la production finale dans le CIC, mais seulement le développement des procédés ce qui nous semble en accord avec nos missions.

« ... dans tous les cas, il s'agit bien de projets de recherche biomédicale évaluant des « biothérapies » au sens large du terme... »

Nous ne pouvons qu'acquiescer.

« ... néanmoins les ressources à mettre en œuvre pour évaluer des biothérapies auxquels les investigateurs ont accès sous forme de « médicaments » et celles nécessaires pour participer à la production de « biothérapies cellulaires ou géniques » sont très différentes, et le périmètre actuel et futur du CIC-BTi tend à éloigner cette infrastructure de recherche clinique des objectifs qui ont présidé à la mise en place de CIC Biothérapies, lorsque le premier appel d'offres a été publié... »



Direction générale de l'offre de soins

Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Le monde scientifique, comme le monde en général, évolue! Doit-on garder des moyens figés sur des définitions qui correspondaient à des besoins spécifiques d'une époque (notamment l'encadrement d'activité nouvelles posant des problèmes réglementaires nouveaux) ? Comme nous l'avons expliqué lors de la visite, notre activité est exactement callée sur la distinction faite par la FDA entre CDER et CBER. Nous avons clairement expliqué lors de la visite et dans les documents écrits qu'à notre sens **le champ d'intervention du CIC-BTi est l'ensemble des biothérapies** au sens de la définition du CBER de la FDA :

“biological and related products including blood, vaccines, allergenics, tissues, and cellular and gene therapies”

Il se trouve que pour au moins les 2 ans à venir les études cliniques déjà financées prises en charge par le CIC-BTi sont au nombre de 5 études dans le domaine de l'investigation d'une cytokine immunomodulatrice (qui est d'ailleurs une thérapie cellulaire in vivo), pour une seule étude de thérapie cellulaire ex-vivo et une étude de transplantation fécale. Compte tenu du temps nécessaire à l'obtention des financements et à la mise en place des essais, nous anticipons que les programmes de recherche en cours ne devraient donner lieu à de nouveaux essais de thérapie cellulaire et génique qu'à partir de 2016, au mieux.

Le CIC-BTi garde ses compétences acquises depuis plus de 20 ans (nos premiers essais de thérapies géniques) **et surtout n'a jamais refusé de réaliser un protocole de thérapie cellulaire ou génique.**

De plus, tant qu'ancien président (et fondateur) de la *Société Française de Thérapie Génique et Cellulaire*, ancien président de la *European Society of Gene and Cell Therapy*, et actuel Vice-président et President Elect de la *International Society for Cell and Gene therapy of Cancer* (ISCGT), le coordonnateur reste particulièrement intéressé par ces thérapeutiques. Ses propres travaux récemment financés dans le cadre d'un LabEx et d'un grant ERC comprennent le développement de thérapeutiques fondées sur la génération de Treg génétiquement modifiées. Il est ainsi le garant du maintien des compétences et de l'intérêt du CIC-BTi pour les thérapies cellulaires et géniques

2) Le deuxième point concerne **la production finale** des produits de thérapie Cellulaire et Génique.

Celle-ci ne fait pas partie stricto sensu des activités du CIC-BTi compte tenu des incertitudes concernant le devenir de cette production au sein de notre institution. D'une réunion récente avec le cabinet d'audit mandaté par l'AP-HP, il ressort qu'au moins la production des MTI ne pourra plus être réalisée avant une réorganisation complète (et incertaine) de nos structures. **Nous gardons dans le CIC-BTi toute la compétence production au service de la mise au point des procédés** jusqu'à leur transfert vers la structure qui assurera la production, où qu'elle soit. Cela nous semble réaliste et prudent.

3) Le troisième point concerne les relations avec l'Institut Universitaire du Cancer nouvellement créé.

« Les relations du CIC-BTi avec l'Institut Universitaire du Cancer ont été évoquées mais cette discussion n'a pas été approfondie »

Le CIC-BTi est l'interlocuteur privilégié de tous projets de biothérapies émanant de l'IUC et s'engage à traiter tous les projets **financés** issus de l'IUC.

« la réorientation des projets du CIC-BTi vers les maladies inflammatoires laisse moins de place à des projets dans le domaine du cancer »



Direction générale de l'offre de soins

Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Précisons ici que le CIC-BTi n'a JAMAIS refusé sa participation à un projet quel qu'il soit. La plus faible place des projets cancer vient de la rareté des financements pour cette ligne de projets.

4) Le quatrième point concerne les relations avec Département Hospitalo-Universitaire i2B «Inflammation, Immunopathologie, Biothérapies».

« Le CIC-BTi sera un des éléments fondateur du Département Hospitalo-Universitaire i2B « Inflammation, Immunopathologie, Biothérapies ».

OUI, et à ce titre il est une pièce maîtresse d'un dispositif phare mis en place par les institutions.

« Le coordonnateur du CIC-BTi a également obtenu le financement pour un LabEx (Transimmunom). Il s'agit d'un succès important ; l'articulation entre les moyens et objectifs du CIC-BTi d'une part du LabEx d'autre part n'a pas été exposée pendant la visite sur site. »

Nous ne comprenons pas cette remarque. En effet, nous avons présenté en détail sur nos diapositives l'interaction entre les différentes structures (CIC-Bti, Labex, DHU et unité de recherche) et, par exemple, présenté en détail le projet thérapeutique Transreg (aujourd'hui déposé à l'ANSM) porté par le DHU, conduit par le CIC-BTi et faisant intervenir le LabEx pour les analyses ancillaires. Il y a une grande complémentarité de ces structures, dont chacune à ses propres activités et responsabilités, et qui conjointement peuvent réaliser de façon optimale la recherche translationnelle et clinique en biothérapies.

5) Le cinquième point porte sur la vie du CIC

*« Les interactions entre les équipes constitutives du CIC-BTi d'une part, avec les investigateurs des protocoles de recherches biomédicales issus de différentes disciplines d'autre part paraissent riches et importantes. **Plusieurs des investigateurs ont témoigné lors de leur présentation de la qualité et du caractère unique de la contribution apportée par le CIC-BTi, contribution sans laquelle ces projets n'auraient pas pu ou ne pourraient pas être conduits.** »*

Nous remercions le comité de le souligner

« Les évolutions réglementaires relatives aux thérapies géniques, thérapies cellulaires et produits de l'ingénierie tissulaire ont clairement été identifiées comme un facteur de risque pour le développement par des équipes académiques de ces biothérapies »

Il y a ici un malentendu. Nous ne pensons pas que ce soit un risque pour le développement, mais pour la production finale lors des essais, après autorisation par les agences.

« Le projet du CBT-1001 pour un nouveau mandat n'abandonne pas les thérapies cellulaires, mais leur confère une priorité moindre »

Il ne s'agit pas d'une priorité moindre, mais d'une réalité pragmatique. Le CIC-BTi commencera son nouveau mandat avec un seul projet de thérapie cellulaire financé (UVEREG) ; compte tenu du temps et de l'incertitude pour l'obtention des financements qui seront demandés, il est probable qu'il n'y aura pas d'autres projets de TC/TG réalisés avant au moins 2 ans. **Par ailleurs, il nous semble qu'il reste une incertitude majeure sur la capacité de l'institution à absorber les coûts supplémentaires de production liés à l'évolution de la réglementation.**



Direction générale de l'offre de soins

Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

« Il est souhaitable que le coordonnateur du CBT1001 travaille étroitement avec le pôle de biologie et avec les tutelles hospitalières du site et de l'AP-HP pour articuler sa réflexion sur la réponse à élaborer face aux nouvelles contraintes que va imposer la réglementation sur les Médicaments de Thérapie Innovantes (MTI, ATMPs). »

C'est le cas.

« Il reste cependant difficile de comprendre le périmètre exact de l'action du CIC, dont la structuration, les équipes le composant et les axes thématiques sont retrouvés pratiquement à l'identique dans le projet de l'unité de recherche I³ récemment évalué par l'AERES, alors qu'ils pourraient en fait ne figurer que comme partenaires »

Nous ne comprenons pas cette remarque. Le CIC-BTi est composé de quatre « Cellules » : Développement Clinique – Contrôle Qualité et Immunomonitoring – Préclinique – Développement des procédés. **Aucune ne se retrouve dans le profil de l'unité de recherche I³.** Il se trouve que la cellule « préclinique » est dirigé par le chef de l'équipe « ImmunoThérapie » de l'unité de recherche I³, ce qui est logique. D'ailleurs le comité donne lui-même l'explication de cette situation :

« Le coordonnateur du CBT-1001 a justifié d'intégrer au sein du CIC-BTi la cellule de recherche pré-clinique par la production de données issues de modèles animaux, **et permettant de répondre aux questions réglementaires soulevées lors de la soumission d'un projet de recherche biomédicale, à l'exclusion d'études physiopathologiques qui ont leur place au sein d'une équipe ou d'une unité de recherche en biologie.** »

Cela nous semble clair.

« Les équipes sont aujourd'hui dispersées sur trois sites, et la vie collective pourrait sans doute être grandement améliorée par la réunion souhaitée de l'ensemble des moyens du CIC-BTi au sein du Département de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique. »

Nous y sommes très favorable.

« La stratégie proposée n'intègre cependant pas la totalité des projets de recherche et développement portant sur des biothérapies et qui sont mis en œuvre sur le site. Il est important que le CIC-BTi participe activement à l'élaboration et à la consolidation de l'ensemble des projets du site dans ce champ d'activité, par exemple en contribuant **à la construction et à l'évolution** des projets de recherche clinique présents et futurs mis en œuvre par l'Unité de Thérapie Cellulaire et Réparation Tissulaire du Service de Biothérapies du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière »

Nous y sommes également favorable. Nous pensons, comme le comité, que nous pourrions apporter beaucoup à la construction et à l'évolution des projets de recherche clinique de l'URTC. C'est une question de moyens et de volonté.

Par ailleurs, les chiffres concernant le personnel du CIC ne sont pas corrects :

Au 01/01/2014, le CIC-BTi comprendra 8 universitaires (dont 6 statutaires) représentant environ 3 ETP et 7 techniciens ou ingénieurs (dont 2 statutaires) représentant environ 4 ETP.



Direction générale de l'offre de soins

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Au total,

- nous remercions le comité de visite pour son évaluation laudative sur notre activité et nous souhaitons rassurer ses membres sur le fait que tout projet de recherche clinique en Biothérapie qui serait soumis au CIC-BTi sera réalisé dans toute la mesure de nos moyens.
- il nous semble important de considérer que le CIC est indispensable à la réalisation de projets phares de l'institution, dont un essai multicentrique européen et 2 études cliniques majeures de notre DHU « Inflammation-Immunopathologie-Biothérapies ».

Validé par l'Inserm, le 29 avril 2013

Claire Lévy-Marchal

Responsable du Pôle Recherche Clinique