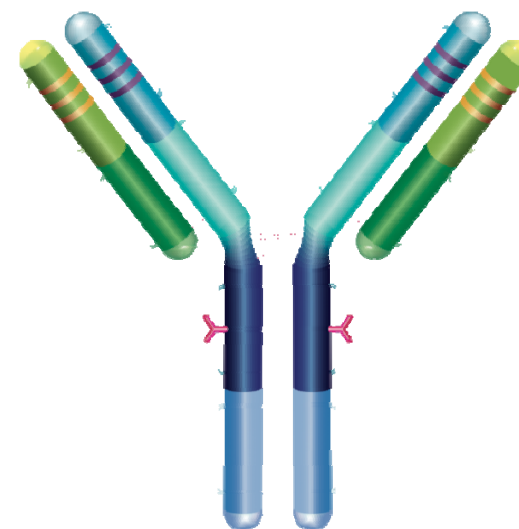


Stratégies de purification des anticorps monoclonaux : approches par plateforme

Nicolas Mouz, Directeur Scientifique, PX'Therapeutics

Adebiotech 29 Octobre 2013



Profile de PX'Therapeutics

✓ 2000 Création de PX'Therapeutics



✓ CMO spécialisée dans l'ingénierie et la production de protéines et d'Ac thérapeutiques (lot phase I et II)

✓ 2010 Création de Promise Advanced Proteomics (quantification absolue de protéines par spectrométrie de masse)

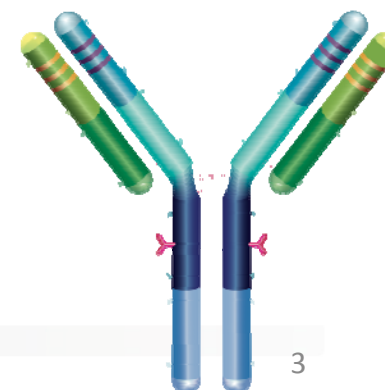


✓ 2012 Acquisition de PX'Therapeutics et de sa filiale par la compagnie pharmaceutique lyonnaise Aguettant



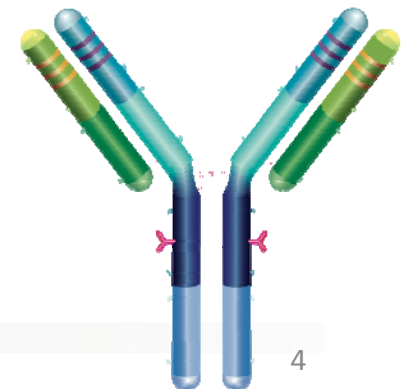
Sommaire

- ✓ Introduction : les anticorps thérapeutiques
- ✓ Purification des anticorps: exemple de plateforme DSP (A-Mab, étude de cas)
- ✓ Le projet Optimabs



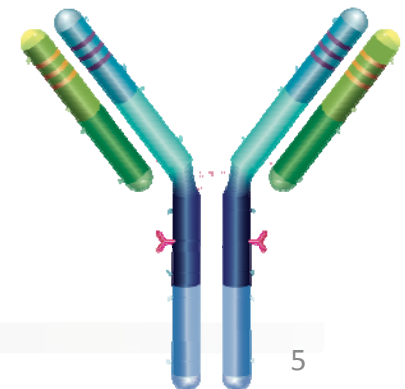
Les anticorps thérapeutiques: raisons du succès

- Thérapies ciblées avec une très forte sélectivité
- IgGs = PK favorable (jusqu'à 3 semaines)
- Faible toxicité (10 g/L IgG endogènes dans le plasma)
- Procédé de production mature et transférable (2 à 20,000 L)
- De nombreuses méthodes analytiques génériques
- Taux de succès plus important de la Phase I à l'AMM:
 - AcM (25-29 %) vs petites molécules (11 %)



Anticorps monoclonaux thérapeutiques

- ✓ Immunoglobulines de type G (IgGs)
- ✓ Plus de 40 AcM & dérivés approuvés (EMA/FDA)
- ✓ Indications thérapeutiques multiples
 - Maladies inflammatoires et auto-immunes, cancers
 - Transplantation, maladies infectieuses, cardiovasculaires, sanguines, allergies et ophtalmiques
- ✓ Plus de 400 en pré-clinique et en clinique
- ✓ 1^{er} biosimilaires (EMA) Infliximab



Organisation en plateformes

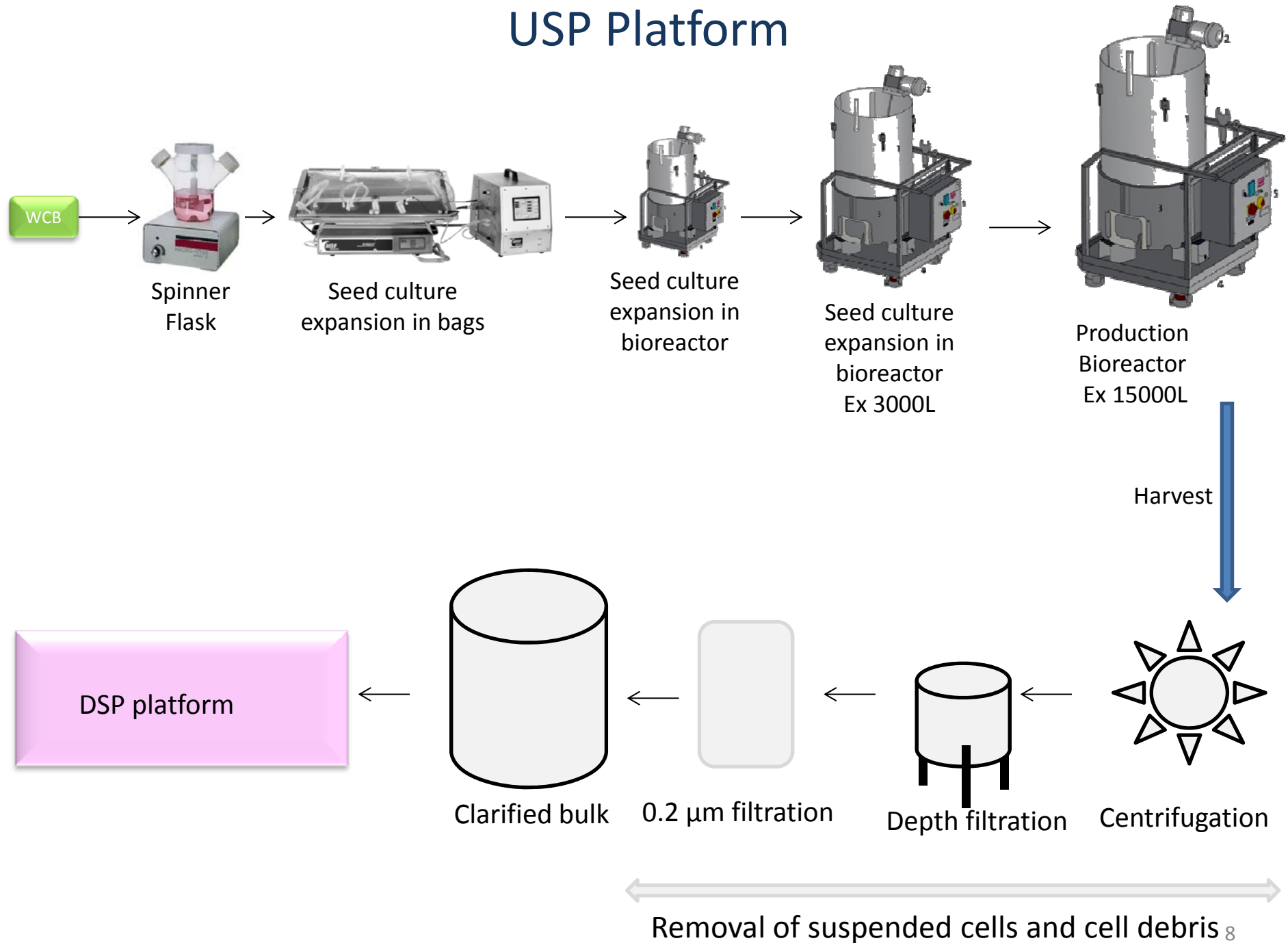
- ✓ Succès thérapeutiques et commerciaux des anticorps monoclonaux ont induit des besoins en :
 - Développement rapide de procédés de production
 - Production en grande quantité d'anticorps thérapeutiques (doses élevées)
 - Production à des coûts modérés

- ✓ La similarité des propriétés biochimiques et chromatographiques de la classe des anticorps ont permis aux industries biotechnologiques et pharmaceutiques d'organiser des:
 - Plateformes de production (culture cellulaire): plateformes USP (Upstream processing)
 - Plateformes de purification: plateformes DSP (Downstream processing)

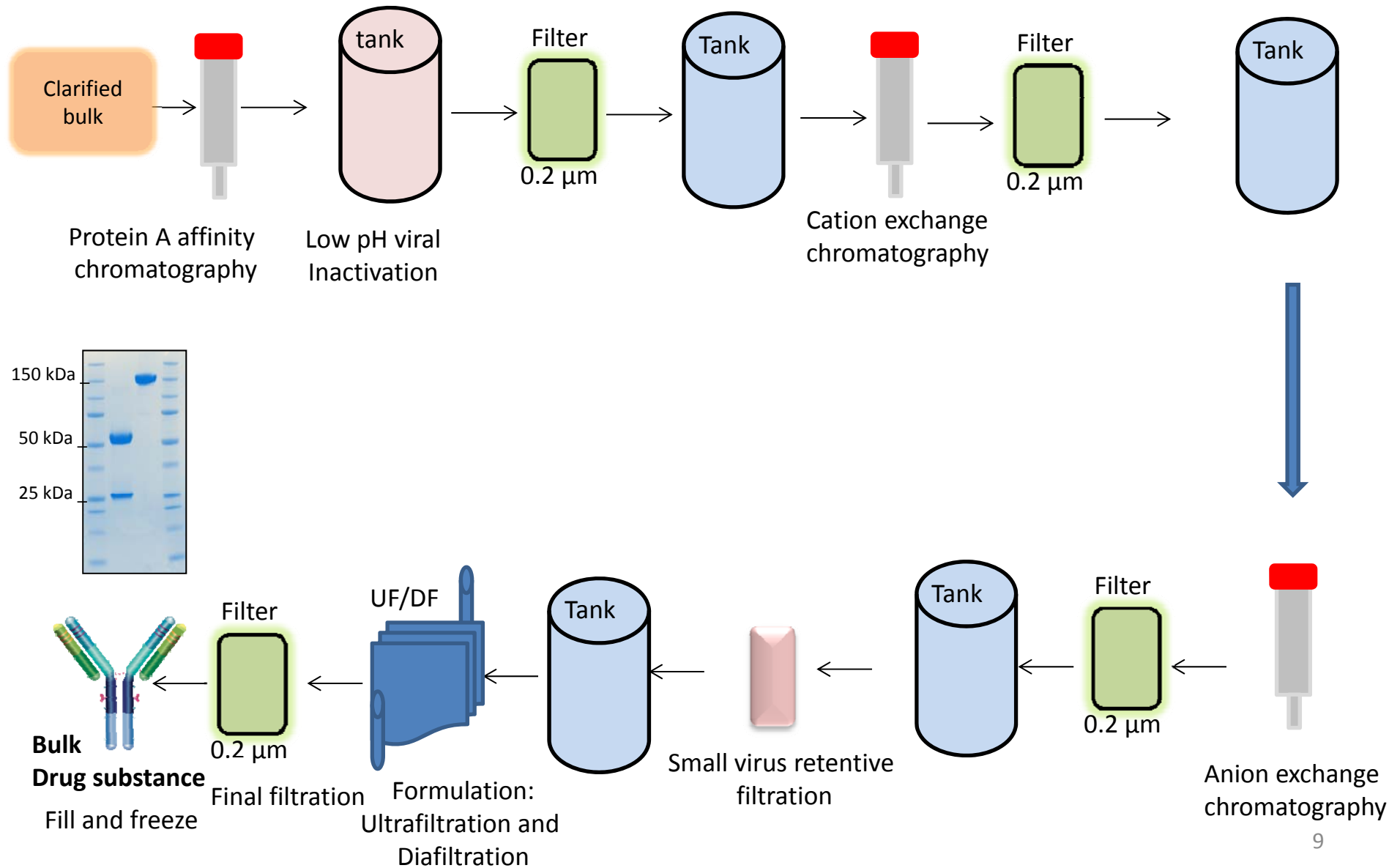
Les progrès technologiques en USP

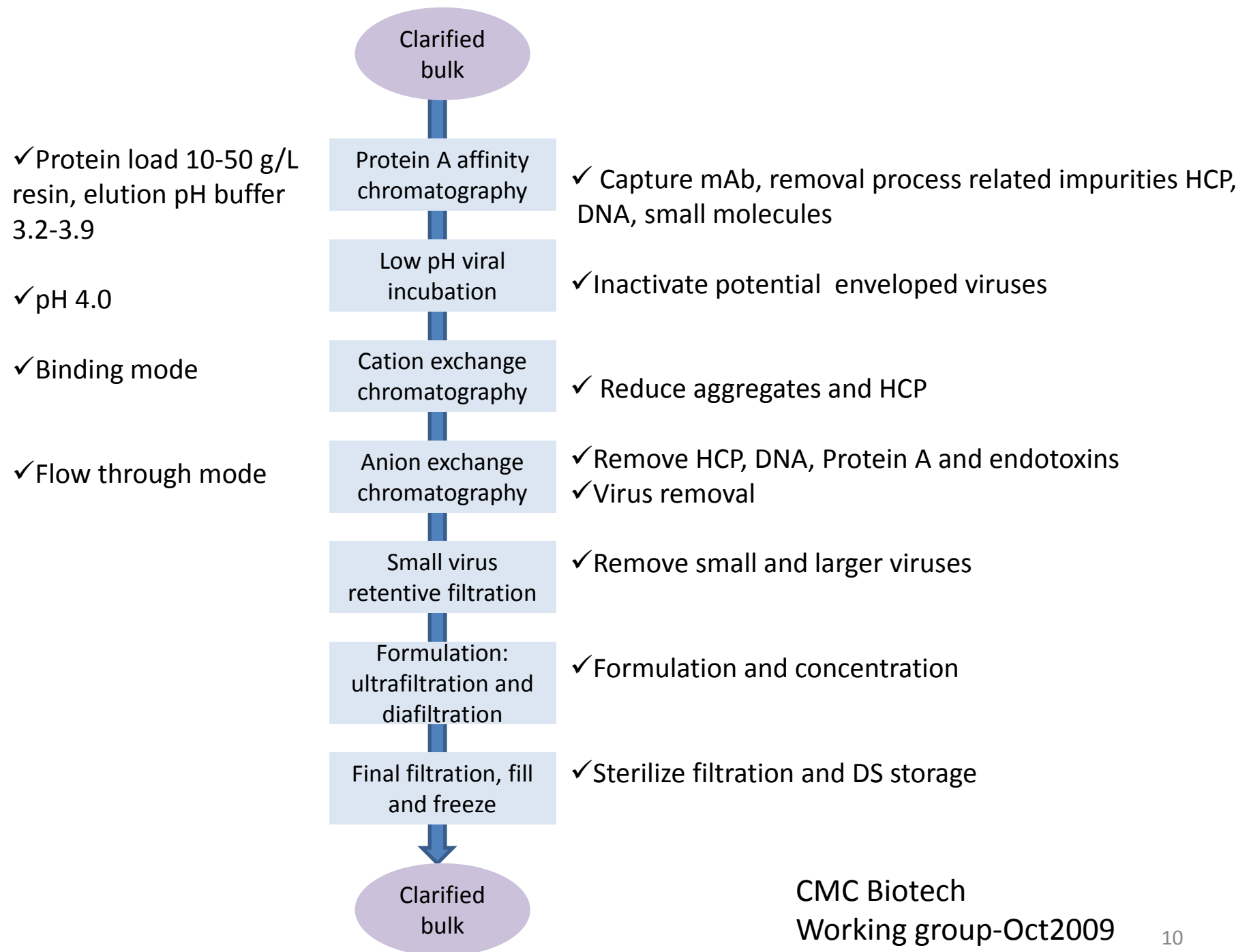
- 20 ans de R&D intensive ont conduit aux développements de:
 - Lignées cellulaires hautement productives (*20 à 100 pg/cell/jour*)
 - Lignées cellulaires robustes en culture en bioréacteur (haute densité)
 - Milieux chimiquement définis et optimisés
 - Stratégies de feed optimisées
 - Bioréacteurs plus performants (échanges gazeux, on-line monitoring...)
- Bioréacteurs de 20 000 L avec des rendements de plus de 5 g/L d'anticorps

USP Platform



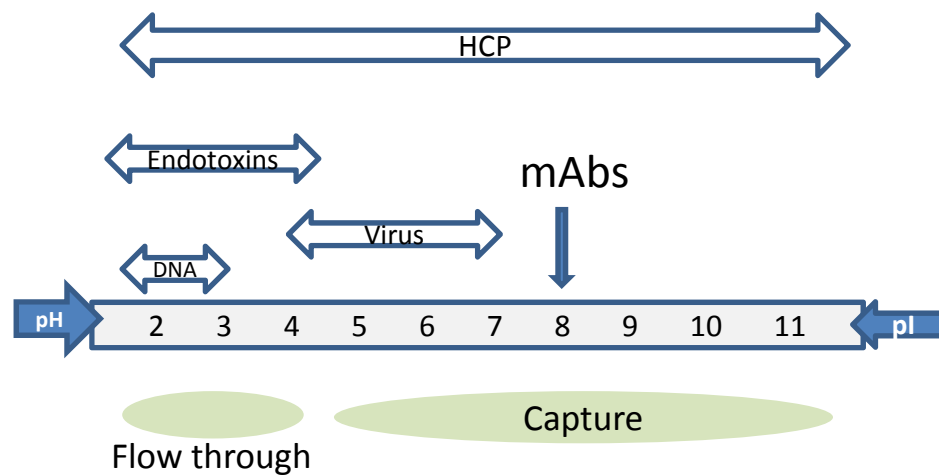
DSP platform : Example A-Mab



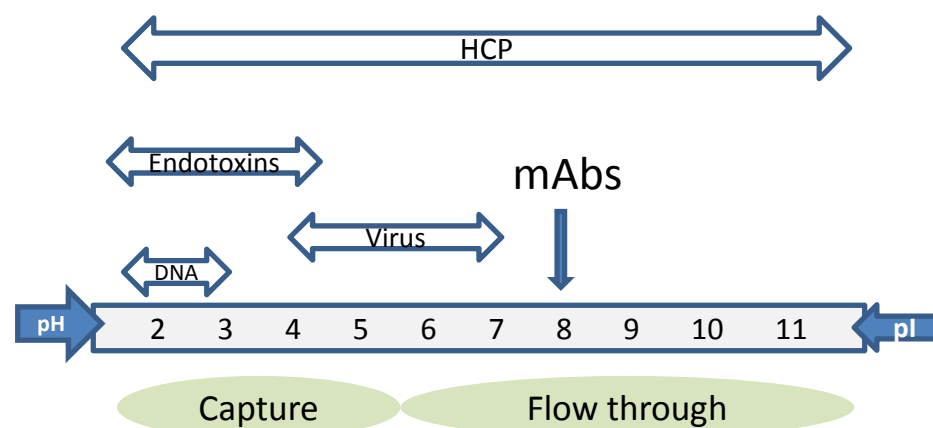


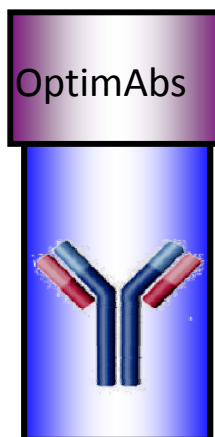
DSP platform

✓ Cation Exchange



✓ Anion Exchange



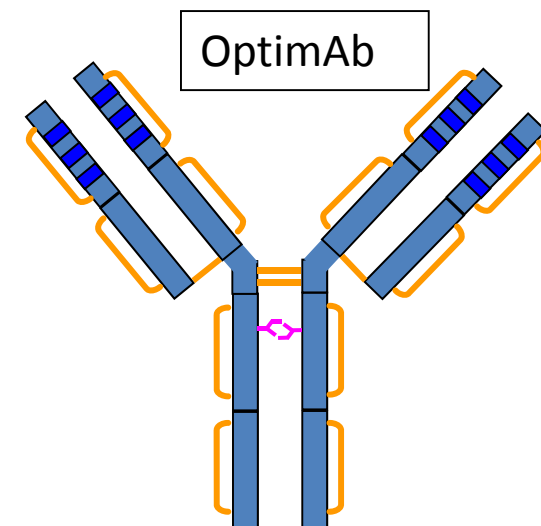


OptimAbs: Optimiser la « développabilité »
d'anticorps thérapeutiques (mAbs)



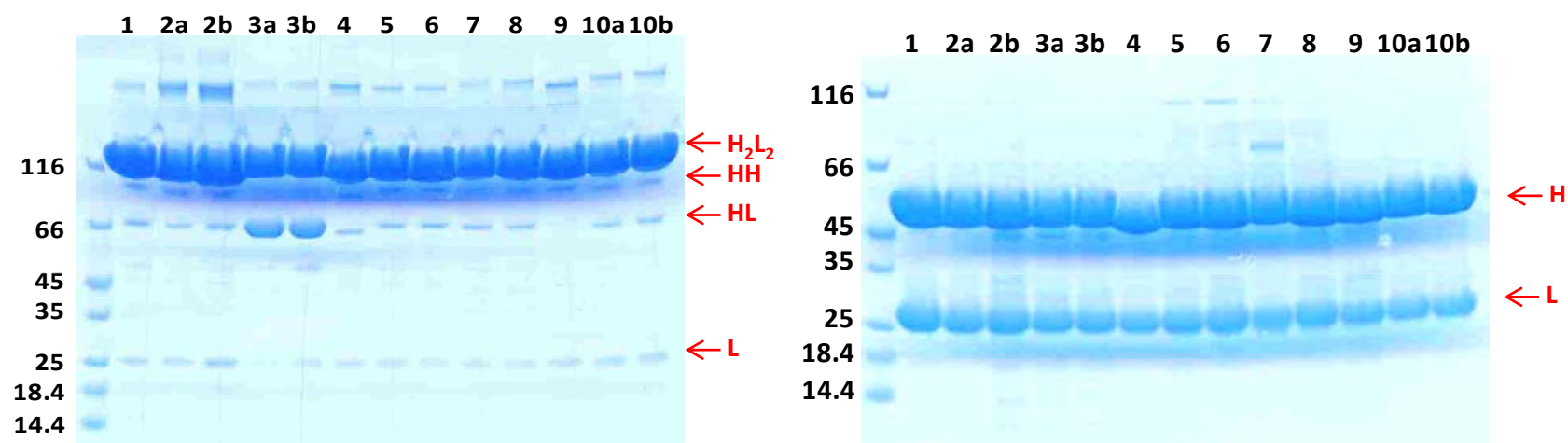
Projet OptimAbs

- Optimiser la « développabilité » des anticorps (Beck A. et al; 2010. Nature reviews)
- Diminuer les risques de développements
- Propriétés physico-chimiques et pharmaceutiques favorables
- Transformer des anticorps leads en candidats médicaments
 - Augmentation de l'homogénéité (Réduction des variants de charges, Gln en N-term, délétion Lys en C-term)
 - Réduction des glycovariants
 - Agrégats
 - Fragmentation (charnière)
 - Amélioration des paramètres PK
 - Réduction de l'immunogénicité
 - ADCC/CDC
 - Isotypes



Projet OptimAbs

Production et purification de 10 variants d'un Ac anti-JAM-A
(Oncologie, Goetsch L. *et al*; 2013. Int. J. Cancer)



SDS Page analysis of the batches of the different mutants (blue coomassie staining).

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 & 10 are respectively mutant 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 & 10. a : batch 1, b : batch 2. Std: Human IgG1. H : heavy chain, L : light chain. Load : 10µL of supernatant/well.

- ✓ Les bandes majeures au dessus de 116 kDa représentent les Ac complets
- ✓ Faibles quantités de monomères de chaînes légères et lourdes et d'agrégats/multimères
- ✓ Présence importante de moitié d'Ac pour le variant 3

Conclusions

- ✓ Organisation du développement des anticorps thérapeutiques en mode plateformes USP et DSP
 - Développement rapide de procédés de production
 - Capitalisation des connaissances

- ✓ Augmenter la « développabilité » des anticorps thérapeutiques pour accélérer la transformation de leads en candidats médicaments



Merci !

Contact

Claire Untereiner, Directrice commerciale



7, parvis Louis-Néel - BP50 MINATEC / BHT - 52 A
38040 Grenoble Cedex 9 - FRANCE

Tel: +33 (0) 4 38 02 36 50 - Fax: +33 (0) 4 76 96 10 38
www.px-therapeutics.com

ClaireUntereiner@px-therapeutics.com

www.px-therapeutics.com