

Réalisation de prestations portant sur la bioconjugaison et l'évaluation *in vivo* de candidats médicaments de type ADCs dans le cadre du projet C-VALO/SNA Ab Omega Ab Omega

Lot n° 2 - Prestation d'évaluation *in vivo* des FDCs

**Cahier des clauses techniques particulières  
(CCTP)**

# SOMMAIRE

1. OBJET DE LA PRESTATION.....	2
2. CONTEXTE DES PRESTATIONS.....	3
3. CONDITIONS DE RÉALISATION DES PRESTATIONS .....	2
4. DESCRIPTION DES EQUIPEMENTS ATTENDUS .....	5
5. GARANTIE ET SERVICE APRES-VENTE .....	5

*Sélectionner le sommaire, appuyer sur la touche F9 (ou Fn+F9) pour mettre à jour la numérotation des pages.*

## 1. OBJET DE LA PRESTATION

### ■ Objet de la prestation :

Le contrat porte sur les prestations suivantes :

Prestations portant sur la bioconjugaison et l'évaluation *in vivo* de candidats médicaments de type ADCs

Il correspond au lot n° 2 de l'appel d'offre :

Lot	intitulé
Lot n° 1	Prestations d'optimisation de protocoles de production et production de FDCs pour une évaluation <i>in vivo</i>
Lot n° 2	Prestation d'évaluation <i>in vivo</i> de FDCs

### ■ Intervenants :

Les prestations sont réalisées pour le compte de l'acheteur **Université de Tours**, Etablissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel, représenté par son Président.

### Adresse et coordonnées :

Université de Tours - BP 12050  
60 rue du Plat D'Etain  
Tours  
37020 Tours Cedex 1

**Téléphone** : 02 47 36 66 00  
**Courriel** : [commande-publique@univ-tours.fr](mailto:commande-publique@univ-tours.fr)  
**Site internet** : [www.univ-tours.fr](http://www.univ-tours.fr)

### ■ Structure et forme du contrat

La forme retenue pour l'exécution du contrat est **ordinaire**.

## 2. CONDITIONS DE RÉALISATION DES PRESTATIONS

### ■ Normes et réglementation applicables :

Sans objet

### 3. CONTEXTE ET DESCRIPTION DES PRESTATIONS ATTENDUES

---

#### ■ Contexte de réalisation des prestations :

L'utilisation d'anticorps monoclonaux conjugués à des molécules cytotoxiques, et ciblant des antigènes tumoraux, a déjà fait ses preuves dans la lutte contre le cancer, comme en témoigne le nombre croissant en Antibody-Drug Conjugates (ADC) avec Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Aujourd'hui, l'ensemble des ADC approuvés sont conçus à partir du format anticorps entier type IgG1 et la quasi-totalité des innovations sur les ADCs concerne la chimie. Ce design médicamenteux est associé à de nombreux effets indésirables médiés par la dégradation de la chimie, ainsi que l'interaction aux récepteurs FcRn et FcγR.

L'utilisation de formats alternatifs dérivés de l'anticorps promet d'abroger les problèmes de toxicité (en s'affranchissant notamment du Fc). Les conjugués développés par l'acheteur, à partir de fragments d'anticorps, ciblent l'antigène Her2 présent à la surface de certains cancers comme les cancers du sein.

Il a été développé par l'acheteur dix formats propriétaires contenant tous des cystéines accessibles pour la bioconjugaison site-spécifique, afin de développer des Fragment-Drug Conjugates (FDCs) à partir du Deruxtecan.

#### ■ Lieu de réalisation des prestations :

Les prestations seront localisées dans les locaux du prestataire.

#### ■ Description des prestations attendues :

L'objectif de la prestation est d'évaluer l'efficacité, par régression tumorale, de candidats médicaments innovants de type FDCs couplés au Deruxtecan (Chimie de l'ADC Enhertu®) et avec un Drug-to-Antibody Ratio homogène et déterminé. Ces lots seront comparés au gold standard Enhertu®, à un format « irrelevant » et au PBS/véhicule, dans un modèle *in vivo* de cancer du sein Her2+. Seules des études *in vivo* de régression tumorale permettent de discriminer les différents candidats FDCs versus le gold standard Enhertu®.

Pour la réalisation des prestations, les spécifications techniques suivantes s'appliquent :

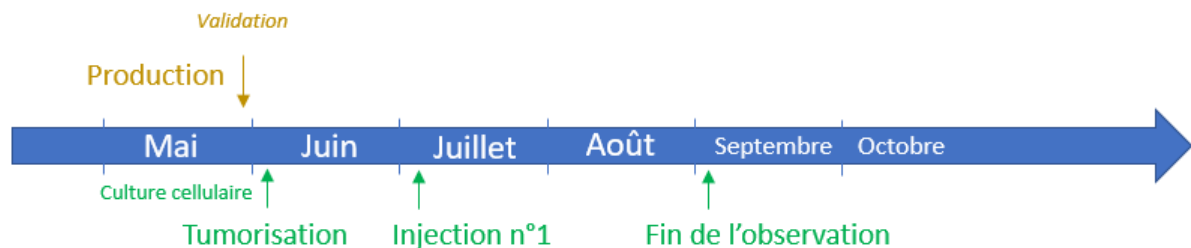
- 1) Le travail doit être effectué en animalerie confinée de niveau de sécurité biologique 2 (minimum)
- 2) Le travail s'effectuera sur souris SCID (Severe Combined ImmunoDeficiency) fournies par le prestataire
- 3) Une expérience vérifiable en manipulation de souris SCID tumorisée CDX en sous cutanée, à l'aide de cellule SK-BR-3, cellule BT-474 ou cellule NCI-N87
- 4) A charge pour le prestataire de disposer d'un dossier de saisine pour examen par le comité d'éthique
- 5) Accès privilégié à une plateforme d'histologie sur le site d'expérimentation du prestataire ou assuré par sous-traitance
- 6) Une coordination avec le prestataire « Production de conjugués » est importante afin que les lots de candidats médicaments à tester, stockés à +4°C, soient utilisés relativement rapidement.

Pour minimiser les risques, pour un gain de temps et pour permettre une potentielle adaptation, il faudrait implanter les cellules tumorales aux souris une fois la production à échelle pré-clinique des lots de

candidats médicaments validées. Ces derniers pourront être ainsi injectés 1 mois après production. Les cellules tumorales devront être préparées en amont.

Suivant l'avancée du projet, la première injection pourra être réalisée entre début juillet et début septembre.

**Figure :** Exemple de coordination entre les deux partenaires, avec injection des conjugués début juillet.



7) Possibilité d'accueillir les chercheurs de l'UMR ISP 1282 INRAE Université de Tours équipe BioMAP.

8) Un bilan intermédiaire et complet des résultats de l'expérimentation seront fourni par le prestataire respectivement de façon hebdomadaire et à la fin de l'essai.

9) Mode opératoire demandé :

Nous souhaitons tester dix FDCs à une concentration de **8  $\mu$ M** (dose calculée pour une souris de 25g). Les souris utilisées pour cette étude sont des souris SCID tumorisées à l'aide d'une lignée cellulaire sur-exprimant le récepteur Her2. Chaque lot de souris comportera **huit** souris. Les protocoles d'injections seront réalisés à partir de volumes tumoraux moyennés à 150mm<sup>3</sup> (entre environ 100 et 200mm<sup>3</sup>) ou bien suivant les recommandations du prestataire.

La lignée cellulaire CDX utilisée sera fournis par le prestataire.

Nous avons besoin de **12 lots**

- lot 1 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec l'Enhertu®
- lot 2 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec le vehicule/PBS
- lot 3 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec un Candidat « Irrelevant »
- lot 4 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec Candidat 1
- lot 5 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec Candidat 2
- lot 6 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec Candidat 3
- lot 7 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec Candidat 4
- lot 8 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec Candidat 5
- lot 9 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec Candidat 6
- lot 10 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec Candidat 7
- lot 11 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec Candidat 8
- lot 12 : 1 lot de 8 souris tumorisées CDX et traitées avec Candidat 9

**Remarque :** Les 12 lots seront réalisés sous condition de l'obtention des 9 candidats médicaments et du candidat « irrelevant » par le prestataire « Production de conjugués ». L'acheteur peut ainsi potentiellement ajuster la demande pendant la phase de production des FDCs par le prestataire « Production de conjugués » (Annulation de lots, changement de candidat FDCs pour 1 ou plusieurs lots, changement de posologie pour 1 ou plusieurs FDCs).

Toutes les souris seront pesées, observées et leurs constantes enregistrées deux fois par semaine (ou suivant les recommandations du prestataire) sur toute la durée de l'expérience. Les masses tumorales seront mesurées par méthode adaptée afin de suivre l'évolution du volume tumorale au cours du temps.

Les lots traités sont les suivant :

- les souris du lot 1 recevront 200µl d'Enhertu® (8 µM) par voie intrapéritonéale
- les souris du lot 2 recevront 200µl de véhicule (8 µM) ou PBS par voie intrapéritonéale
- les souris du lot 3 recevront 200µl de Candidat « irrelevant » (8 µM) par voie intrapéritonéale
- les souris du lot 4 recevront 200µl de Candidat 1 (8 µM) par voie intrapéritonéale
- les souris du lot 5 recevront 200µl de Candidat 2 (8 µM) par voie intrapéritonéale
- les souris du lot 6 recevront 200µl de Candidat 3 (8 µM) par voie intrapéritonéale
- les souris du lot 7 recevront 200µl de Candidat 4 (8 µM) par voie intrapéritonéale
- les souris du lot 9 recevront 200µl de Candidat 5 (8 µM) par voie intrapéritonéale
- les souris du lot 9 recevront 200µl de Candidat 6 (8 µM) par voie intrapéritonéale
- les souris du lot 10 recevront 200µl de Candidat 7 (8 µM) par voie intrapéritonéale
- les souris du lot 11 recevront 200µl de Candidat 8 (8 µM) par voie intrapéritonéale
- les souris du lot 12 recevront 200µl de Candidat 9 (8 µM) par voie intrapéritonéale

Le lot traité à l'Enhertu® sera injecté une fois et les autres lots seront injectés quatre fois. Le protocole d'injection pourra être modulé suivant les recommandations du prestataire. Les animaux seront traités et suivis, avant d'être sacrifiés, sur une durée totale d'environ deux mois afin d'évaluer une éventuelle reprise de la croissance tumorale.

Au cours du suivi si un animal atteint les points limites prédictifs et précoces adaptés, il sera, en accord avec les règles de l'éthique, sacrifié pour limiter la douleur à son minimum, sans remettre en cause les résultats du projet.

Les tumeurs ou tissus résiduels seront collectés et incorporés dans du formol (fixation adaptée au besoin technique de la plateforme ou sous-traitant en anatomo-cytopathologie).

Les reins et le foie seront récupérés et incorporés respectivement dans du formol.

Dans le cas où la régression tumorale est homogène intra-lot, seuls 3 animaux seront prélevés de ces tissus.

La collection est prévue sur l'ensemble des lots, mais l'analyse se fera dans un premier temps que sur 5 lots afin de valider la démarche. Ces 5 lots sont les lots contrôles (Enhertu, PBS, irrelevant), ainsi que 2 lots candidats pour lesquels il a été observé une forte régression tumorale.

Les lames et les organes/tissus fixés seront expédiés à l'acheteur pour stockage et archivage.

Les frais d'envoi des échantillons seront pris en charge par l'acheteur.

Analyses histologiques :

-Les tumeurs ou tissus résiduels, les reins et les foies feront l'objet d'un traitement adapté (inclusion en paraffine, coupe et montage sur lame) pour la conduite d'une analyse morphologique et Immunohistochimique (IHC). L'acheteur veut observer le réseau vasculaire, le tissu cicatriciel et la nécrose.

Dans ce cadre, le prestataire doit être capable de fournir des suggestions de colorations et marquages adaptés pour la lecture des lames.

Une interprétation et un compte rendu par un médecin anatomo-cytopathologiste est attendu.

En perspectives, des études *in vivo* complémentaires sont d'ores et déjà anticipés et concernent l'étude de la pré-toxicité, l'étude de la pharmacocinétique, l'étude de biodistribution et l'éventuelle étude de la régression tumorale sur modèle cellulaire PDX. La possession de ces compétences par le prestataire est attendue pour la suite du projet. Ces études complémentaires feront l'objet de marchés complémentaires.

## 4. GARANTIE

**Garantie :** Les prestations ne font pas l'objet d'une garantie.

## 5. PENALITES

Le titulaire s'engage dans sa proposition sur des délais de réalisation des prestations.

En cas de dépassement des délais, il sera fait application des pénalités définies au Cahier des clauses administratives particulières (CCAP).