

Réalisation d'une prestation
d'optimisation de protocole de
production de Fragments armées
(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 d'optimisation de protocole de production 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
Site internet : 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 de limiter les problèmes de toxicité (en s'affranchissant notamment du Fc). Les conjugués développés par l'acheteur, à partir de fragments d'anticorps, ciblent un antigène d'intérêt présent à la surface de certains cancers.

Il a été développé plusieurs formats de fragment d'anticorps, contenant tous des cystéines accessibles pour la bioconjugaison site-spécifique. Il a précédemment été investigué la réactivité de ces positions et la faisabilité de conjugaison jusqu'à un Drug-to-Antibody Ratio important *via* Deruxtecan pour générer des Fragment-Drug Conjugates (FDCs).

■ **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'identifier un protocole de bioconjugaison optimisé pour le greffage de Deruxtecan (Chimie de l'ADC Enhertu©) sur des fragments d'anticorps afin de maximiser le rendement de production de conjugués avec un DAR homogène et possiblement élevé.

L'hydrophobicité est un point hautement critique pour la faisabilité et la stabilité des conjugués; une vraie expertise et savoir-faire de la part du prestataire sont attendus.

Pour la réalisation de la prestation, les spécifications techniques suivantes s'appliquent :

1) La commande de linker-payload Deruxtecan sera assurée par l'acheteur avant d'être expédié au prestataire en même temps que les protéines d'intérêts.

2) Identification d'un protocole optimisé.

Le prestataire devra réaliser la mise au point du protocole de bioconjugaison afin de **maximiser le rendement** de production des conjugués. L'obtention du DAR souhaité et son homogénéité seront à respecter et à vérifier, mais le challenge n'est pas sur ce point, la faisabilité ayant déjà été évaluée de nombreuses fois au laboratoire.

L'optimisation se fera sur un candidat*, possiblement, sur différents niveaux :

**Si la mise au point s'avère concluante, le protocole pourra être évalué sur d'autres candidats avec possiblement un ajustement du protocole.*

- (i) **Anticorps** : les fragments d'anticorps pourront être fournis en quantité (jusqu'à 100 mg), formulés en PBS ou dans un **tampon de formulation préconisé par le prestataire** ; la concentration et le volume des fragments pourront se faire en fonction des recommandations du Prestataire.
- (ii) **Bioconjugaison** : l'optimisation du protocole de bioconjugaison du Deruxtecan sur les candidats se fera suivant **l'expertise du prestataire** avec, comme objectif, de limiter au maximum l'apparition d'une agrégation. Le prestataire doit être moteur des optimisations de protocole (choix des tampons, temps de réaction, températures d'incubations, nombres d'équivalents en agent réducteur et « linker-payload »). Le risque est l'apparition d'agrégats au cours de la réaction de bioconjugaison, et il est important d'identifier des conditions permettant de limiter les agrégats et donc d'obtenir un rendement maximal (ratio entre quantité de conjugué produit versus natif).
- (iii) **Purification** : la purification pourra se faire suivant **l'expertise du prestataire, et en concertation avec l'acheteur**, avec l'objectif de purifier uniquement le fragment conjugué (et d'éliminer les composants de la réaction de bioconjugaison). La purification pourra concerner, suivant les fragments, l'entièreté des fragments conjugués ou la fraction monomérique (les profils de chromatographie des fragments natifs seront fournis). Cette étape clef devra être discutée en amont avec l'acheteur.

Les produits de bioconjugaison brutes pourront être centrifugés pour éliminer les agrégats avant

purification, mais ceux-ci devraient être (quasi-) inexistant suite à l'utilisation du protocole optimisé .

- (iv) **Formulation** : le fragment conjugué pourra être formulé selon **l'expertise du prestataire**, en respectant le fait que le produit final puisse être injecté chez la souris par voie intrapéritonéale.
- (v) **Concentration** : Le conjugué est actuellement obtenue à 10 µM en PBS. Ainsi, l'objectif est d'avoir le conjugué stable à une concentration maximale (sans contrainte de volume), en vue d'une étude de toxicité. La concentration maximale serait à déterminer. Le maximum pourra être fixé suivant **l'expertise du prestataire, et en concertation avec l'acheteur**.

Cette concentration peut être obtenue directement après purification ou après concentration. Le choix est laissé à **l'appréciation du prestataire**.
- (vi) **Stérilisation** : Le fragment conjugué devra être filtré.
- (vii) **Stockage** : Le stockage privilégié est à +4°C.

Livrable

- (i) Suivi des absorbances (280, 340, 370 nm) des fragments non conjugués (étape de préparation) et après chaque étape de la préparation des conjugués (après purification, formulation/concentration/filtration). [Fichier Excel : lecture UV – Chromatogramme (purification)].

Une photo de la turbidité des vials avant et après bioconjugaison (dès l'ajout et après incubation de Déruxtécan) pourra être réalisée.

- (ii) Calcul des rendements après l'étape de purification et après l'étape de filtration (obtention du « Drug Product »). [Fichier Excel].

L'objectif est d'obtenir un rendement final d'au moins 90% (quantité d'anticorps conjugué par rapport à la quantité d'anticorps natif). Suivant le FDC, celui-ci pourra être ajusté en concertation avec l'acheteur.

- (iii) Les produits de bioconjugaison purifiés seront caractérisés par analyses de **spectrométrie de masse** par chromatographie en phase liquide (LC-MS) et par **analyse HIC** (Hydrophobic Interaction Chromatography) ou phase reverse chromatography.

Les produits de bioconjugaison purifiés filtrés seront expédiés à l'adresse de l'acheteur dans le respect de la réglementation du transport de matériel biologique. Les frais d'envoi seront pris en charge par le prestataire ou l'acheteur.

- (iv) Dossier technique, décrivant le protocole optimisé de bioconjugaison et comprenant tous les éléments permettant à l'acheteur de mettre en œuvre ledit procédé jusqu'à l'obtention du Drug Product.
- (v) La prestation devra être réaliser avant le 31 octobre 2025.

Un suivi des avancées sera réalisé par réunion hebdomadaire entre l'acheteur et l'équipe projet affectée par le prestataire. En cas de nécessité, des échanges quotidiens pourront être envisagés.

Important : Le coût de la prestation devra détailler le coût pour l'optimisation du protocole de bioconjugaison pour 1 candidat. L'acheteur se réserve la possibilité de conclure avec le titulaire un ou des marchés complémentaires de prestations similaires.

Dans son mémoire technique, le candidat précisera à titre indicatif le coût pour 1, 2, voire 3 candidats supplémentaires.

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).