



Bioproduction en France Toujours un train de retard

Aucune implantation de site de bioproduction à vocation commerciale n'est prévue en France d'ici à 2011. A l'échelle clinique, de nouveaux investissements devraient lui permettre de rattraper partiellement son retard.

Alors que la part des biomédicaments dans l'industrie pharmaceutique pourrait atteindre 15 % à l'horizon 2012, la capacité de les produire représente pour les Etats à la fois un enjeu économique et un enjeu de santé publique. Selon les données de l'étude « Bioproduction 2008 »¹, publiée par le Leem Biotech et Genopole®, les capacités de production en culture de cellules de mammifères devraient croître de 52 % sur les trois prochaines années, soit un investissement de 10 milliards de dollars. Une manne financière objet d'une concurrence acharnée entre les leaders mondiaux des biotechnologies.

Un cluster de la connaissance

Certains pays ont compris très tôt l'intérêt stratégique de la bioproduction. C'est notamment le cas de Porto Rico. Grâce à sa politique fiscale particulièrement attractive, l'île a su capitaliser sur ses décennies d'expérience dans la production pharmaceutique pour opérer la transition vers la production biotechnologique. Elle abrite aujourd'hui les installations de production commerciale des leaders mondiaux sur le marché du biomédicament. En six ans, l'américain Amgen a investi deux milliards de dollars pour étendre ses installations. Abbott a déboursé 450 millions de dollars pour la construction de l'usine de production de son anticorps monoclonal Humira® (adalimumab). Eli Lilly y produit depuis 2005 son insuline recombinante humaine Humalog®. Porto Rico ambitionne désormais de créer sur son sol un véritable « cluster de la connaissance », en investissant massivement dans les équipements de R&D et de recherche clinique, en particulier en cancérologie, ainsi que dans la formation des employés. L'Asie concentre la plus grande part des investissements mondiaux prévus au cours

des trois prochaines années pour la création de nouveaux sites. Singapour y tire le mieux son épingle du jeu, la cité ayant réussi à attirer d'importants financements étrangers. Les projets d'ouverture de sites de production d'anticorps monoclonaux et de vaccins par l'américain Genentech et les européens GSK Biologicals, Lonza et Novartis, représentent un budget total de 1,5 milliard d'euros.

La France à la traîne

En Europe, l'Irlande confirme son statut de leader. L'île accueille quatre des sept projets d'implantation de nouveaux sites de bioproduction commerciale identifiés en Europe d'ici à 2011. Les investissements prévus par Eli Lilly, Merck & Co, Centocor et Amgen totalisent deux milliards d'euros. Quatrième producteur mondial de médicaments et premier européen, la France n'a pas réussi à faire fructifier cet avantage initial pour se positionner comme leader sur le secteur du biomédicament. Aucune nouvelle implantation de site commercial n'y est programmée d'ici à 2011. En revanche, plusieurs projets devraient aboutir à la création de nouvelles capacités de production commerciale, plus particulièrement dans le domaine des vaccins. Sanofi Pasteur a engagé la reconversion d'un site pharmaceutique appartenant à Sanofi-Aventis : un « nouveau » site de production de vaccin recombinant devrait ainsi être opérationnel à Neuville-sur-Saône (Rhône) en 2012. Sanofi-Aventis a aussi annoncé un investissement de 100 millions d'euros pour la reconversion de son site de production chimique de Vitry-sur-Seine pour y créer son pôle de biotechnologie. Y seront développés des principes actifs pour le traitement du cancer et des maladies auto-immunes. Dès 2012, un premier bâtiment devrait abriter la production d'anticorps monoclonaux en culture cellulaire.



la gestion a été confiée à Eden Biodesign. En France, le groupement d'intérêt public Genopole® à Evry (Essonne), s'est engagé dans une démarche similaire. Sa nouvelle usine de production à façon de protéines recombinantes et d'anticorps monoclonaux achève actuellement la procédure de qualification GMP (photo). A terme, elle devrait être en mesure de produire huit à dix lots de biomolécules par an, de la phase préclinique à la phase II, voire la phase III pour les protéines à petit marché. Pour rentabiliser ces capacités, « il sera utile voire nécessaire d'aller chercher des clients à l'étranger », explique Alain Métayer, responsable du programme bioproduction de Genopole®. Le GIP n'ayant pas vocation à exploiter ces installations, une compagnie exploitante devrait être désignée en février 2009 : l'appel d'offre est en cours.

Les CMO grandissent

Si les big pharma peuvent se permettre d'investir des centaines de millions d'euros dans la construction d'installation de bioproduction pour leurs propres produits, ce n'est pas le cas des entreprises de taille moyenne, qui recourent alors aux services des sociétés de production sous contrat ou CMO. Avec l'avènement de la médecine personnalisée, même les grands laboratoires ont tendance à sous-traiter la bioproduction des produits à plus faible marché. Les CMO disposant de capacités de bioproduction commerciale, même modestes, ont donc aussi leur carte à jouer aux côtés des grands acteurs du secteur. Sur ce créneau, l'Europe est mieux positionnée que les Etats-Unis. « Les plus grandes CMO mondiales, Boehringer Ingelheim, Lonza, DSM, sont européennes. Ces compagnies arrivent même à exporter leurs services aux Etats-Unis, alors que ces derniers ont toujours été leaders dans les biotechnologie », commente Derek Ellison, vice-président en charge du développement et de la bioproduction d'Eden Biodesign, CMO britannique qui s'est récemment implantée aux Etats-Unis. Sur le Vieux Continent, la bioproduction sous contrat commence à bénéficier de soutiens nationaux. Le Royaume-Uni a fait figure de pionnier avec la mise en place à Liverpool d'un Centre national de bioproduction pour la réalisation d'études cliniques, aux normes GMP, dont

Actuellement, aucune CMO française ne peut produire sur un même site des lots de protéines recombinantes de la phase préclinique à la phase III, encore moins à l'échelle commerciale. Une lacune qui devrait être comblée à l'horizon 2014, grâce aux investissements entrepris par la société MabGene, à Alès (Gard). A la suite de son rapprochement avec le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) annoncé l'an passé², cette petite CMO a décidé d'investir un total de 10 à 15 millions d'euros pour se doter de capacités de bioproduction commerciale, au service du LFB mais aussi des compagnies françaises et européennes désireuses de sous-traiter leur production de protéines thérapeutique recombinantes en culture cellulaire. Les travaux d'agrandissements doivent démarrer à la fin de l'année. ■

Julie Wierzbicki

(1) La synthèse de cette étude est disponible sur le site du Leem : www.leem.org

(2) Cf. *Pharmaceutiques* n°150, page 72

Des bioréacteurs innovants

Alors que le bioréacteur le plus en vogue pour la production de protéines recombinantes demeure de loin la cellule de mammifères, la France dispose d'un vivier de petites CMO développant des bioprocédés innovants pour la bioproduction. Deux exemples, à Nantes et à Nancy. Vivalis la nantaise a mis au point une lignée de cellules souches embryonnaires de canards, EBx®, pour le développement et la production clinique de vaccins viraux ou thérapeutiques et, depuis peu, d'anticorps monoclonaux. Cette technologie a séduit de nombreuses compagnies de toute taille à travers le monde, dont GlaxoSmithKline, Wyeth et Sanofi-Aventis. En vue de l'entrée en clinique d'un premier vaccin issu de sa plate-forme de production, à l'horizon 2009-2010, Vivalis a déposé l'été dernier auprès de la FDA le dossier réglementaire complet sur sa lignée cellulaire EBx®. La nancéenne Plant Advanced Technologies, qui brigue à terme le statut de CMO pour des lots commerciaux, mise pour sa part sur les plantes carnivores. Son procédé PAT Friday® permet de produire des protéines recombinantes dans le liquide sécrété par les plantes. Sa technologie a déjà été validée pour la production de deux protéines thérapeutiques (le facteur intrinsèque et l'interféron gamma) dans une petite plante, Drosera. La société travaille actuellement au transfert de cette technologie sur une grande plante à urnes, Nepenthes. Elle présente l'avantage de permettre l'expression des protéines recombinantes dans un milieu liquide stérile, contenant moins de 10 autres protéines, avec un contrôle total de l'activité protéasique.

Alain Clergeot, vice-président du Leem Biotech : « Il faut agir ! »

Quatre ans après la publication de sa première étude, le Leem s'est associé à Genopole® pour réaliser un nouveau bilan de la bioproduction en France¹. Alain Clergeot, vice-président du Leem Biotech, dresse l'état des lieux.

En 2004, la France était déjà très en retard dans le domaine de la bioproduction.

Qu'en est-il aujourd'hui ?

● La situation n'a pas radicalement changé. Il y a certes des améliorations, notamment au niveau de la production des lots dits cliniques. Mais au niveau de la bioproduction des lots commerciaux, rien n'a bougé depuis quatre ans. Aujourd'hui, en France, les sites GMP existants pour la bioproduction de lots cliniques n'ont qu'une capacité totale de 500 litres. Le nouveau site qui s'ouvre à Evry aura à lui seul une capacité de 1 500 litres, soit trois fois plus. Il est important, pour attirer l'implantation d'unités de production à vocation commerciale, de disposer de sites de production de lots cliniques. En Europe, on constate une superposition géographique de ces deux types de site. On constate aussi qu'aux Etats-Unis, et dans une moindre mesure en Europe, une part importante des 10 milliards d'euros d'investissements prévus entre 2009 et 2011 pour des ouvertures de sites de bioproduction porte sur l'extension de sites existants, plutôt que sur la construction de sites ex nihilo. Disposer déjà d'un premier site est un facteur d'attractivité supplémentaire.

En Europe, on constate une superposition géographique de ces deux types de site. On constate aussi qu'aux Etats-Unis, et dans une moindre mesure en Europe, une part importante des 10 milliards d'euros d'investissements prévus entre 2009 et 2011 pour des ouvertures de sites de bioproduction porte sur l'extension de sites existants, plutôt que sur la construction de sites ex nihilo. Disposer déjà d'un premier site est un facteur d'attractivité supplémentaire.

Aujourd'hui, sur quels critères repose le choix du pays où implanter un site de bioproduction commercial ?

● Dans notre étude, nous avons interrogé plus de 70 % des décideurs des fabricants présents en Europe, pour comprendre quels étaient leurs critères d'implantation dans un pays. Le marché pouvait être autrefois un facteur qui influençait fortement la décision. Aujourd'hui, ce n'est plus le cas. Les facteurs de décisions majeurs sont désormais d'ordre macro-économique : la politique fiscale du pays d'accueil,

sa politique sociale, la formation et l'expérience professionnelle, et enfin l'environnement technique et scientifique. Ces facteurs ont tous des leviers sur lesquels les pouvoirs publics peuvent agir, s'ils le décident et si cela s'inscrit dans une volonté stratégique pour le pays. Quand on regarde l'attractivité de la France en fonction de ces critères, on s'aperçoit que la valeur perçue par les investisseurs est inférieure à la valeur réelle, à l'exception du critère formation et expérience professionnelle. Ce qui signifie que, rien qu'en communiquant sur l'existant, on a déjà une opportunité de l'amélioration de la perception. Le Crédit d'impôt recherche (CIR) est un bon exemple : les entreprises qui ont une activité de recherche sur l'amélioration des procédés de fabrication peuvent en bénéficier. C'est un levier extrêmement important, et pourtant encore trop peu connu.

Comment comptez-vous convaincre les compagnies disposant déjà d'un site de production dans un pays voisin de venir investir en France ?

● Les mesures que nous proposons pour favoriser la création d'établissements de production de lots commerciaux sont à nos yeux extrêmement importantes. La création de zones franches est quelque chose de simple et de concret qui pourrait s'associer aux pôles de compétitivité, afin d'instaurer un véritable levier fiscal pour les entreprises qui décident de s'y installer. Nous soutenons aussi un projet national de partenariat public privé pour la recherche sur les bioprocédés, en capitalisant sur l'expérience du secteur public dans ce domaine. Depuis 2004, nous n'avons pas le sentiment d'avoir fait un travail inutile, au contraire : le message a été entendu. Nous espérons que les nouvelles recommandations que nous avons émises seront suivies d'effets pour améliorer la situation. ■

Propos recueillis par Julie Wierzbicki

(1) L'étude Leem-Genopole® se limite à la bioproduction des protéines recombinantes : protéines thérapeutiques, anticorps recombinants thérapeutiques, vaccins recombinants.