

Le Grand défi biomédicaments

Par Emmanuel DEQUIER

Chargé de mission pour les relations avec les industries à la direction générale de la recherche et de l'innovation au ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

Avec l'arrivée des biomédicaments, la filière des médicaments est en train de vivre une véritable révolution. Ces médicaments qui permettent de soigner des cancers jusque-là incurables ou bien de traiter des maladies génétiques, entraînent une transformation profonde de l'industrie de santé avec le déploiement de nouvelles technologies de production et de nombreux challenges encore à relever pour l'industrialisation des traitements les plus innovants. Le Grand défi biomédicaments puis la stratégie d'accélération Biothérapie et Bioproduction de thérapies innovantes ont permis de poser les premières bases de structuration de la filière afin que la France devienne un des *leaders* européens de la production des biothérapies.

Les biomédicaments : une révolution thérapeutique et un marché en pleine croissance

La filière des industries de santé française (tous acteurs confondus) représente 90 milliards d'euros de chiffre d'affaires annuel dont 47 % à l'exportation, avec plus de 3 100 sociétés et 2 500 sites répartis sur l'ensemble du territoire. Elle totalise 455 000 emplois directs et associés, et représente 5 % des emplois industriels⁽¹⁾. En 2019, le marché mondial du médicament a atteint 1 106 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 977 milliards d'euros), en croissance de plus de 5 % par rapport à 2018⁽²⁾. Avec l'arrivée des biomédicaments (voir Encadré 1), la filière des industries de santé vit une véritable révolution. En 2019, le marché des biomédicaments représentait 24,3 % du marché mondial du médicament, soit environ 240 milliards de dollars, et enregistrait une croissance annuelle moyenne entre 8 % et 9 % pour atteindre 320 milliards d'euros d'ici à 2025⁽³⁾. En 2017, quatre nouveaux médicaments sur dix étaient des biomédicaments, et d'ici 2028, la part des médicaments biologiques dans le marché global des produits pharmaceutiques devrait passer de 17 à 41 %⁽⁴⁾, y compris le marché des bio-similaires (équivalent des génériques pour les biomédicaments). La France qui bénéficie d'une culture pharmaceutique bien ancrée est toutefois passée en quelques années

de la première place à la quatrième place en Europe en production pharmaceutique. Ce décrochage peut s'expliquer par la forte croissance chez nos voisins européens de la production de biomédicaments : en effet, on comptait en 2019, seulement 5 biothérapies produites en France contre 21 en Allemagne, et 12 en Italie, sur les 76 autorisées et commercialisées en Europe, la France dépendant à 95 % des importations pour les biothérapies. La crise de la Covid-19 a aussi mis en avant les faiblesses de l'écosystème de la bioproduction française avec l'absence de candidats vaccins français ayant passé le stade des essais cliniques lors des premiers mois de crise et, à l'exception du *fill-&finish* (flaconnage), aucun site de production industriel de vaccins à ARN n'a été retenu sur notre territoire. Cette crise a aussi permis de mettre en évidence la très forte dépendance de la France à l'Europe et au reste du monde en ce qui concerne ses approvisionnements en matières premières et consommables utilisés pour la bioproduction pharmaceutique.

Afin de redevenir un *leader* européen, de faire profiter notre économie de cette très forte croissance et pour répondre aux enjeux de souveraineté et de sécurité d'accès aux soins, le gouvernement français et les industries de santé ont priorisé le développement de la filière de la bioproduction lors de la signature du contrat stratégique de filière des industries et technologies de santé (CSF-ITS) le 4 février 2019. Cette décision s'est traduite par deux actions : la création de l'Initiative Bioproduction qui regroupe des acteurs industriels et académiques impliqués dans ce domaine, puis en décembre 2019, la mise en place du programme Grand Défi « Biomédicaments : améliorer les rendements et maîtriser les coûts de production ». Les travaux menés conjointement par ces deux initiatives ont entre autres permis d'identifier les enjeux auxquels est confrontée la filière, que ce soit technologiques ou en termes de structuration.

⁽¹⁾ <https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/comites-strategiques-de-filiere/la-filiere-industries-et-technologies-de-sante-its>

⁽²⁾ <https://www.leem.org/marche-mondial>

⁽³⁾ <https://investir.lesechos.fr/etudes-enquetes/sartorius-stedim-a-les-moyens-de-poursuivre-son-irresistible-ascension/le-segment-des-biomedicaments-en-plein-essor-1905763.php>. Cette performance est deux fois supérieure à celle du marché pharmaceutique.

⁽⁴⁾ *Investir* – 15 juin 2023.

Encadré 1 : Les biomédicaments

Les biomédicaments sont des médicaments dont les principes actifs sont produits à partir du vivant et issus de la recherche fondamentale en biotechnologie en regard des médicaments qui sont issus de synthèse de chimie organique. On nomme biothérapies ou biomédicaments, les vaccins, anticorps et autres protéines thérapeutiques produits par, ou à partir de, micro-organismes vivants (virus, bactéries ou cellules de mammifères), et on nomme médicaments de thérapie innovante (MTI), les vecteurs de thérapies géniques et les thérapies cellulaires. Sont également inclus dans ce périmètre les produits biologiques vivants, bactéries issues du microbiote, utilisées à des fins médicamenteuses. L'essor de ces biothérapies a permis le développement de la médecine dite personnalisée en apportant des solutions thérapeutiques qui ont fait leur preuve dans de multiples indications (oncologie, immunologie, maladies infectieuses, maladies rares...). Ces solutions constituent souvent une opportunité décisive pour les patients. Ces biomédicaments représentent actuellement 50 % des essais cliniques en cours⁽⁵⁾.

Le Grand défi biomédicament : un premier programme de soutien à la filière

Les Grand défi (GD) sont des programmes dotés de 30 M€ par le Fonds Innovation et Industrie, lancés par le gouvernement à la fin des années 2010. Ces programmes ont pour ambition de relever des défis technologiques et sociétaux avec la recherche de débouchés commerciaux. Lors de la construction de la feuille de route du GD Biomédicaments, il a très vite été identifié la nécessité de travailler, d'une part, sur les verrous technologiques qui sont un frein à l'accès des patients à ces nouveaux produits thérapeutiques mais aussi sur la structuration de la filière afin de créer un écosystème national fertile et revenir ainsi au niveau des pays européens qui ont développé cette filière avant nous.

Le choix des verrous technologiques adressés dans le cadre du GD a reposé sur les besoins exprimés par les industriels ainsi que par la communauté des chercheurs et médecins tout en prenant en compte les compétences présentes sur notre territoire. Sur la base de ces critères un programme de soutien à la Recherche Développement & Innovation (RD&I) a été lancé pour développer des technologies visant à améliorer les rendements de production des MTI, l'objet de ce programme étant de rendre les solutions de production viables d'un point de vue industriel et commercial (diminuer l'empreinte industrielle et

maîtriser les coûts de production) tout en maintenant la production au plus haut niveau de qualité pour répondre aux exigences réglementaires et garantir la sécurité des patients. Pour cela, trois axes de soutien à l'innovation ont été couverts par le GD :

- le développement de technologies permettant d'améliorer la modularité des sites de production pour sortir du dogme « un site, un produit » et répondre ainsi aux enjeux de réduction d'échelle dus à la personnalisation des traitements (traitements adressés à des populations restreintes nécessitant de faibles capacités de production) ;
- développer des technologies permettant de suivre les paramètres des cultures de cellules sur les lignes de production et non dans des laboratoires extérieurs pour permettre de piloter ces lignes en temps réel ;
- développer des lignées cellulaires françaises afin de ne plus dépendre de lignées fournies par des entreprises étrangères auxquelles nous devons reverser des droits de licence majeurs. Ces programmes de soutien à la recherche et l'innovation ont permis de mettre en avant un écosystème français riche et dynamique avec des entreprises et équipes de recherche qui travaillent sur des technologies de rupture de cultures cellulaires, de contrôle qualité, d'automatisation ou encore d'IA et de robotique. (Voir Encadré 2 page suivante).

Créer les facteurs d'accélération

Au-delà du financement de l'innovation il était essentiel de créer les conditions pour favoriser les rencontres entre les acteurs de l'innovation car les développements technologiques attendus nécessitent la création de *consortiums* fortement interdisciplinaires associant les sciences de l'ingénierie, de la biologie et de la santé. À cette fin a été mis en place un réseau de plateformes réunissant compétences en biologie et médecine, des équipements de bioproduction et des espaces de collaborations. Ce réseau de plateformes, appelé réseau des Intégrateurs Industriels, a été lancé à l'été 2020 et a permis d'offrir aux entreprises innovantes françaises désireuses de travailler dans ce secteur un accès à des compétences et des équipements pour la production d'anticorps ou de thérapies géniques et cellulaires. Ce réseau a été un soutien majeur pour la réalisation de la majorité des projets financés par le GD. En 2023, dans le cadre de la stratégie d'accélération Biothérapie et Bioproduction de Thérapies innovantes, ce réseau a été élargi à de nouveaux acteurs permettant d'adresser la production des biomédicaments du futur à travers, par exemple, la production de vésicules extracellulaires (vésicules contenant des substances thérapeutiques excrétées par des cellules vivantes), d'organoïdes (technique de reconstitution de microorganes à des fins de recherche ou de production de cellules pour des thérapies cellulaires). Ce réseau coordonné par les organismes de recherche nationaux participera aussi au rayonnement de la France en améliorant l'attractivité de ce secteur sur notre territoire.

⁽⁵⁾ LEEM (2018), « Médicaments : rapport sur le progrès thérapeutique », 92 pages.

Encadré 2 : Deux exemples de technologies soutenues par le Grand défi

Le projet ASMA vise à intégrer dans un même dispositif des technologies de rupture d'acoustophorèse (permettant de trier des cellules à l'aide d'ondes sonores, technologie développée par la société Aenitis Technologies) et de sonoporation (perméabilisation des membranes de cellules par ondes sonores, technologie développée par le CNRS). Ces développements se font avec l'appui de l'ART-thérapie Génomique de l'Inserm, labellisé Intégrateur Industriel par le GD. Ce nouvel équipement permettra de diminuer la quantité des consommables, souvent très coûteux, nécessaire à l'obtention de cellules de thérapie génique.

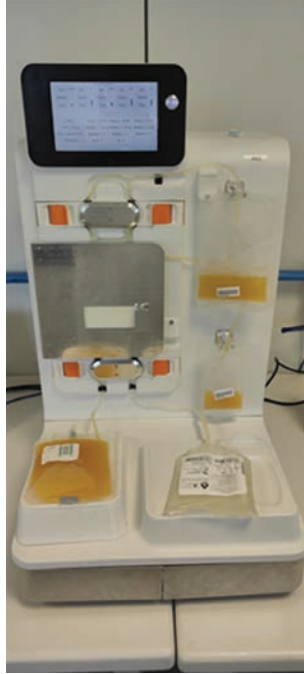


Figure 1a : Projet ASMA, équipement de transfection et transduction développé par la société Aenitis. Cet équipement permet de faire entrer du matériel génétique dans des cellules afin de produire des particules virales destinées à la thérapie génique ou bien de produire des cellules médicaments (copyright : Aenitis Technologies).

Le projet STELLAR repose sur une technologie innovante d'imagerie holographique permettant d'analyser de très grandes quantités de cellules de manière non destructive. Cette technologie est codéveloppée par le CEA et la société IPRASENSE. Associée à des algorithmes d'apprentissage profond, elle permettra d'automatiser le contrôle qualité en cours de production des cellules pour de futures thérapies cellulaires. Ce projet associe la société IPRASENSE, les Établissement Français du Sang et le Centre d'Étude des cellules Souches.

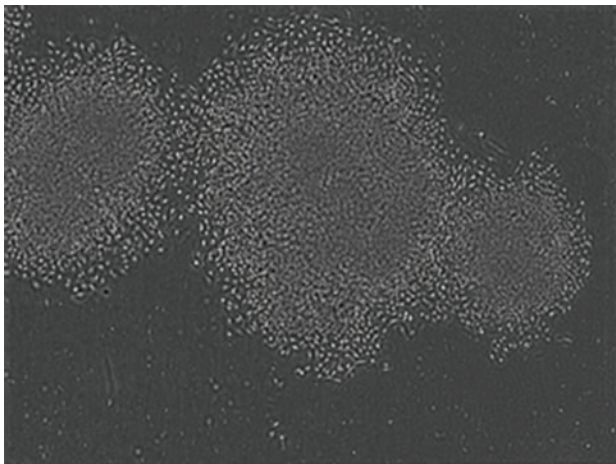


Figure 1b : Projet STELLAR, acquisition en imagerie holographique : colonies de cellules souche en cours de différenciation. La technologie d'imagerie holographique permet l'acquisition de milliers de cellules sur un seul champ d'observation et d'en étudier les paramètres de différenciation (copyright Iprasens / i-STEM – CECS).

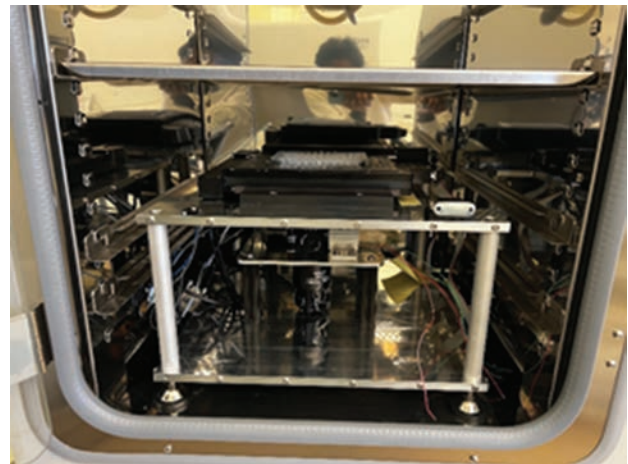


Figure 1c : Projet STELLAR, prototype d'imagerie holographique installé dans un incubateur pour l'apprentissage des algorithmes profonds (copyright Iprasens / i-STEM – CECS).



Figure 2 : Lancement de France BioLead au ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique en présence du ministre délégué chargé de l'Industrie Roland Lescure le 7 décembre 2022. De gauche à droite, Emmanuel Dequier, directeur du Programme Grand défi, Jacques Volckmann, vice-président R&D France Sanofi, Lise Alter, directrice générale de l'Agence d'Innovation en Santé, Roland Lescure, ministre délégué chargé de l'Industrie, Audrey Derveloy, présidente de la FEFIS, Laurent Lafferrère, directeur général de France BioLead (Copyright France BioLead).

Revenir sur la scène internationale

Il est également essentiel que la France soit à nouveau reconnue comme un grand pays de l'industrie pharmaceutique. Ceci se fera à travers la reconnaissance d'un écosystème complet et structuré en matière de biothérapie et bioproduction. Durant la période 2020-2022, les acteurs de la filière ont été consultés par le GD et l'initiative bioproduction du CSF-ITS : organismes de recherche, équipementiers, producteurs pour tiers (CDMO), entreprises de service en recherche (CRO), entreprises de biotechnologie, laboratoires pharmaceutiques, organismes de formation, associations et syndicats professionnels. Tous ces acteurs ont décidé conjointement de lancer, avec le soutien de l'État, une alliance pour pérenniser les actions mises en place par le GD et l'Initiative Bioproduction. Ces travaux ont conduit à la création de l'association France BioLead, lancée le 7 décembre 2022 à Bercy. Cette association fédère tous les acteurs de la filière de la bioproduction française et est l'interlocuteur de référence auprès de l'État sur ces sujets pour faire des propositions de développement de ce secteur tout en développant son attractivité aussi bien sur le territoire qu'à l'étranger. Elle s'est donnée pour raison d'être de « soutenir le développement des différentes chaînes de valeur d'une bioproduction française souveraine et innovante sur tout le cycle de vie du biomédicament, [et d'] assurer la disponibilité des biomédicaments pour les patients et construire une industrie attractive et reconnue, notamment à l'international ». Avec France BioLead, la filière du biomédicament s'est dotée d'un outil qui permettra d'être au même rang que la Grande-Bretagne ou la Belgique qui ont respectivement mis en place les programmes Cell&Gene Therapy Catapulte et Biowin pour soutenir leurs acteurs nationaux.

Une action amplifiée par la Stratégie d'accélération Biothérapie et Bioproduction de thérapie innovante

Les Grand défi et l'initiative bioproduction du CSF-ITS ont permis depuis la fin des années 2010 de lancer des actions de soutien à l'innovation et de structuration de la filière de la production de biomédicaments montrant que la France dispose des forces vives pour répondre aux défis scientifiques et technologiques lancés par ces nouvelles modalités thérapeutiques. Ces choix stratégiques ont été confirmés par le gouvernement lorsque le président de la République a annoncé le 29 juin 2022 la mise en place de la Stratégie d'Accélération Biothérapie et Bioproduction de thérapies innovantes dans le cadre du Plan Innovation Santé 2030. Ce plan, coordonné par l'Agence d'Innovation en Santé avec l'appui du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, du ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique, et du ministère de la Santé et de la Prévention, a pour ambition de renforcer nos capacités de recherche, développement et industrielles biomédicales. Un budget de 800 M€ y est dédié pour investir dans le futur des biothérapies à travers des programmes ambitieux de recherche, de maturation et de transfert technologique ainsi que d'industrialisation, tout en renforçant la formation pour soutenir le déploiement de cette filière. Cette stratégie a pour objectif de faire que la France soit à nouveau le *leader* européen de l'industrie pharmaceutique d'ici à 2030 et que vingt biomédicaments soient produits sur le territoire. Au-delà des enjeux industriels, la révolution des biomédicaments entraîne également des changements profonds dans l'organisation et le financement

de notre système de santé. Il est donc essentiel, pour maintenir l'accès à ces nouveaux produits thérapeutiques appelés à se multiplier, dont le coût d'un traitement peut dépasser le million d'euros, de repenser également notre système de santé et de remboursement des soins afin que tous les efforts portés par la politique industrielle de l'État puissent bénéficier à tous les patients qui en ont besoin.