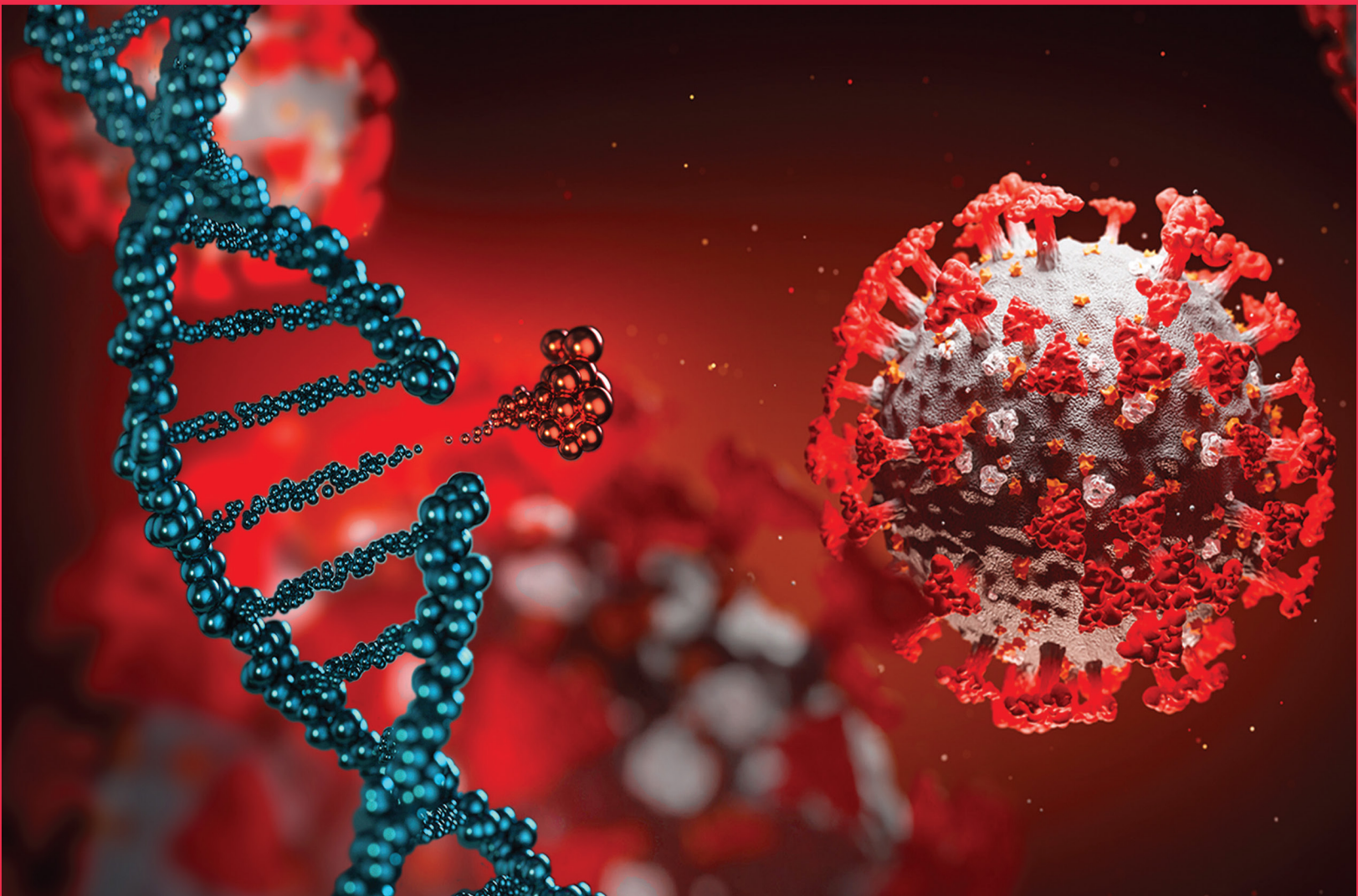


RÉALITÉS INDUSTRIELLES

« Se défier du ton d'assurance qu'il est si facile de prendre et si dangereux d'écouter »
Charles Coquebert, Journal des mines n°1, Vendémiaire An III (septembre 1794)



Biothérapies et bioproductions

UNE SÉRIE DES
ANNALES
DES MINES

FONDÉES EN 1794

NOVEMBRE 2023

Publiées avec le soutien
de l'Institut Mines Télécom

UNE SÉRIE DES
**ANNALES
DES MINES**
FONDÉES EN 1794

RÉALITÉS INDUSTRIELLES

Série trimestrielle – Novembre 2023

Rédaction

Conseil général de l'Économie (CGEJET),
Ministère de l'Économie, des Finances
et de la Souveraineté industrielle et numérique
120, rue de Bercy - Télédock 797
75572 PARIS CEDEX 12
Tél. : 01 53 18 52 68
<http://www.annales.org>

[Grégoire Postel-Vinay](#)
Rédacteur en chef

[Alexia Kappelmann](#)
Secrétaire générale

[Daniel BOULA](#)
Secrétaire général adjoint

[Magali Gimon](#)
Assistante de rédaction / Maquettiste

[Myriam Michaux](#)
Webmestre et maquettiste

Publication

[Photos de couverture](#)

Crédit photo :
U.S. Department of Energy / Flickr (American
Government Works License)

[Iconographie](#)

[Alexia Kappelmann](#)

[Mise en page](#)
[Myriam Michaux](#)

[Impression](#)
Dupliprint Mayenne

Membres du Comité de Rédaction

[Serge Catoire](#)
Président du Comité de rédaction

[Godefroy Beauvallet](#)

[Pierre Couveinhes](#)

[Jean-Pierre Dardayrol](#)

[Jean-Marc Grognet](#)

[Hervé Mariton](#)

[Grégoire Postel-Vinay](#)

[Françoise Roure](#)

[Rémi Steiner](#)

[Christian Stoffaës](#)

[Claude Trink](#)

[Benjamin Vignard](#)

La mention au regard de certaines illustrations du sigle
« D. R. » correspond à des documents ou photographies pour
lesquels nos recherches d'ayants droit ou d'héritiers se sont
avérées infructueuses.

Le contenu des articles n'engage que la seule responsabilité de
leurs auteurs.

Biothérapies et bioproductions

05

Préface

Sylvie RETAILLEAU,
Ministre de l'Enseignement supérieur et de la
Recherche

06

Introduction

Jean-Marc GROGNET,
Conseiller auprès du directeur scientifique de la
recherche fondamentale du CEA
et
Bernard CELLI,
Vice-président du comité économique des produits de
santé

07

Faire de la France un pays *leader* en biothérapies et en
bioproduction

Michel RAO,
sous-directeur des industries de santé,
des biens de consommation et de l'agroalimentaire,
direction générale des entreprises
et
Élodie PLIQUET,
cheffe de projet Biotechnologies, Biothérapies et
Bioproduction à la direction générale des entreprises

Un enjeu national

10

Le Grand défi biomédicaments
Emmanuel DEQUIER

15

Le rôle de l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS)
Lise ALTER

18

France Biolead, la filière de bioproduction de
biomédicaments
Laurent LAFFERRÈRE

23

Biothérapies : s'adapter aux spécificités
des médicaments de thérapies innovantes
Thierry HULOT

27

Les biotechnologies, industrie du présent et de l'avenir
Chloé EVANS, Clara MAGI et Franck MOUTHON

33

Un enjeu de recherche fondamentale et clinique
Franck LETHIMONIER et Didier SAMUEL

37

La recherche technologique,
un enjeu pour les biothérapies et leur bioproduction
Patrick CHATON, Bernard MAILLÈRE et
François JACQ

Le paysage français

41

La bioproduction industrielle en France
Comment le Leem contribue à la structuration
et à la réussite de la filière bioproduction en France
Philippe LAMOUREUX

47

L'action des pôles de compétitivité
Élodie THIERION, Jessica LEYGUES et
Christian DELEUZE

51

Quel rôle pour la recherche et l'innovation académique
dans le domaine des biothérapies et de leur
bioproduction ?
Présentation du Programme et Équipements
Prioritaires de Recherche (PEPR)
Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes
Cécile MARTINAT, Anne JOUVENCEAU et
Christophe JUNOT

Investir dans l'innovation et les biotech

56

Challenges and Opportunities in Biotherapies
and Bioproduction - an EIB Investment Perspective
Laura PIOVESAN, Cristina NICULESCU et
Valeria IANSANTE

60

L'innovation et le transfert de technologie issus
de la recherche publique : Inserm Transfert,
une stratégie axée sur la compétitivité internationale
et la vision à long terme
Pascale AUGÉ

Anticorps de dérivés du plasma, vaccins et maladies infectieuses, et thérapies géniques

64

Sanofi relève les défis de la bioproduction
Jacques VOLCKMANN

68

L'ARN messager de Moderna : une révolution thérapeutique
Stéphane BANCEL

72

Les biomédicaments dérivés du plasma et de protéines thérapeutiques : enjeux et perspectives
Herbert J. GUEDEGBE, Ludovic BURLOT et Patrick DELAVault

82

Les stratégies dans la lutte contre les maladies infectieuses : le rôle de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes
Erica TELFORD, Fabrice PORCHERAY, Sandrine HALFEN, Armelle PASQUET, Nicolas PULIK, Marion FANJAT, Hervé RAOUL et Yazdan YASDANPANAH

87

Les vecteurs viraux en immunothérapie du cancer
Éric QUÉMÉNEUR

92

La bioproduction en thérapies cellulaires : le cas des CAR-T cells par la plateforme MEARY
Jérôme LARGHERO, Stéphanie DECOOPMAN et Philippe MENASCHÉ

95

L'industrialisation des thérapies géniques : l'exemple d'Yposkesi
Alain LAMPROYE

Les biothérapies : des médicaments comme les autres ?

100

Les enjeux de l'évaluation thérapeutique des biothérapies : focus sur les médicaments de thérapie innovante
Fabienne BARTOLI, Joachim BABA et Salah GHABRI

105

Les défis de la tarification des biothérapies
Philippe BOUYOUX et Jean-Patrick SALES

La dimension éthique & enjeux transversaux

109

Biothérapies : opportunités et accessibilité
Alain FISCHER

112

Les enjeux éthiques soulevés par les biothérapies
Pierre-Henri DUÉE, Sophie CROZIER, Florence JUSOT et Jean-François DELFRAISSY

117

Traductions des résumés

123

Biographies

Le dossier a été coordonné par **Jean-Marc Grognet** et **Bernard Celli**

RÉALITÉS INDUSTRIELLES

Les industries des outre-mer et leurs transitions

Introduction

Hervé MARITON

Panoramas généraux

Des industries ultramarines contraintes, mais qui résistent

Panorama sur les industries des outre-mer

Aurélien GUILLOU et **Bruno TERRIEN**

Le développement industriel réunionnais : état des lieux, menaces et perspectives

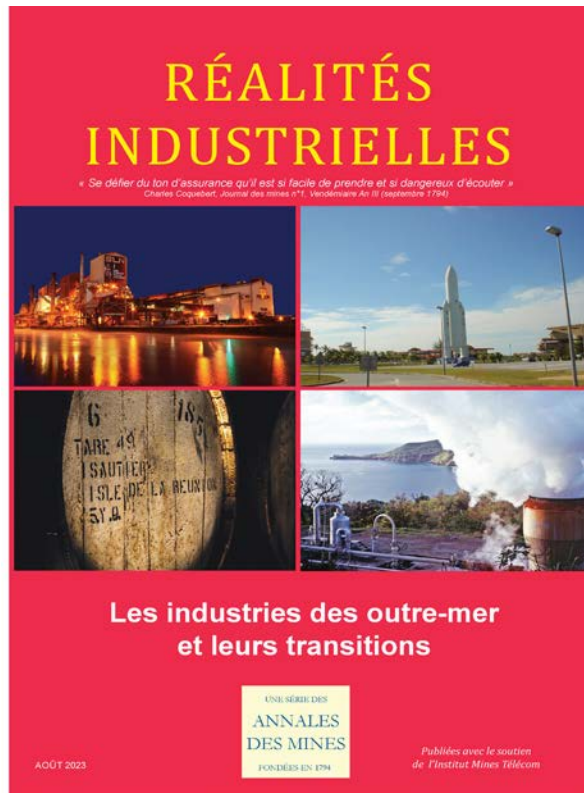
Jean-François HOARAU

La décarbonation, une chance pour les outre-mer

Matthieu BERGOT

L'adaptation normative outre-mer, le BTP toujours au pied du mur

Stéphane BROSSARD



Exemples industriels

Labelliser le nickel de Nouvelle-Calédonie pour le rendre plus compétitif et plus soutenable ?

Hugo LAPEYRONIE

Une transition énergétique ambitieuse en Nouvelle-Calédonie, le regard d'un énergéticien

Stefan SONTHEIMER

La SLN en Nouvelle-Calédonie vise la production d'un nickel moins carboné

Nathalie BAKHACHE et **Charles DUBOIS**

Produire et stocker l'électricité pour décarboner les systèmes insulaires

Thierry DÉAU

Les sucreries de La Réunion au cœur de la transition écologique

Éric de BOLLIVIER

La production de rhum agricole en Martinique : Objectif zéro déchet et neutralité carbone

Emmanuel BÉCHEAU, **Fanny POUGEOISE** et **Leïla PUEYO**

Décarbonation, histoire et perspectives du SWAC (Sea Water Air Conditioning)

Richard H. BAILEY et **Franck LUCAS**

Flexibilité de l'outil de transformation, un impératif pour réussir un projet industriel en Polynésie

Bruno BELLANGER

France-Antilles, d'une réalité en crise à la révolution industrielle numérique en outre-mer

Claude PERRIER et **Nicolas FRANÇOIS**

La décarbonation de la place portuaire guyanaise à partir de la valorisation des sargasses

Philippe LEMOINE

Aout 2023

Contributions nationales ou mondiales des DOM COM

Le spatial en Guyane face aux enjeux de la transition énergétique

Philippe BAPTISTE, **Jean-Marc ASTORG**, **Marie-Anne CLAIR**, **Laurence MONNOYER-SMITH** et **Pascal NOIR**

L'innovation et l'accélération des *start-up* dans les outre-mer, véritable levier de développement économique et social

ZEBOS Caraïbes

La diversité française dans le jeu vidéo, *soft power* des outre-mer

Giovanni CELESTE

Entreprendre outre-mer, la quête du sens

Jérôme ISAUTIER

Hors dossier

Sortir de l'addiction aux combustibles fossiles : une nécessité, mais quel défi !

Gérard BONHOMME

Le dossier a été coordonné par **Hervé MARITON**

Ce numéro peut être consulté et téléchargé gratuitement sur notre site
<http://www.anales.org>

Préface



Par Sylvie RETAILLEAU

Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

L'arrivée des biothérapies, c'est-à-dire de médicaments dont les principes actifs sont produits à partir du vivant et issus des recherches les plus fondamentales en biotechnologies, constitue une véritable révolution pour la filière des industries de santé et une opportunité pour la France.

Notre objectif est de développer un écosystème fécond, fondé sur des instituts de recherche fondamentale de niveau mondial, un tissu riche de biotechs, notamment dans le cadre de la French Care, et des laboratoires pharmaceutiques de premier ordre qui produisent en France.

À l'initiative du président de la République, nous déployons depuis deux ans le programme France 2030 en faveur de l'investissement, de l'innovation et de la ré-industrialisation de la France dans des secteurs stratégiques. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre stratégie scientifique nationale pour les « biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes ».

© MESR/XR Pictures

Son ambition est de faire de la France le premier pays européen pour le développement et la production de nouveaux biomédicaments. Pour y parvenir, nous rapprochons la recherche fondamentale et la recherche technologique, par exemple à travers le programme de recherche en biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes (PEPR BBTI), qui constitue l'un des trois axes prioritaires de la stratégie du plan Innovation Santé 2030. Nous favorisons également la création d'entreprises et le transfert des innovations réalisées dans l'enseignement supérieur et la recherche *via* des concours d'innovation financés par l'État. Nous veillons à sécuriser les approvisionnements, en encourageant la production de ces nouvelles molécules en France et en Europe.

En créant les conditions pour que la recherche et l'innovation françaises jouent un rôle primordial dans ce domaine, le Gouvernement s'assure notamment que ces nouvelles thérapies soient disponibles pour nos concitoyens qui en ont besoin et leurs professionnels de santé. Chacun doit disposer des toutes dernières technologies en matière médicale.

Enfin, nous sommes particulièrement attentifs aux questions éthiques. À cet égard, le Conseil national d'éthique joue un rôle primordial de vigie indépendante pour le Gouvernement.

Je me félicite que les *Annales des Mines*, une des plus anciennes revues économiques du monde, consacrent ce numéro aux biothérapies et bioproductions. Il dresse un large panorama du domaine, de la recherche fondamentale à la production en passant par les enjeux de financement, d'évaluation, de tarification. Je remercie l'ensemble des autrices et auteurs des articles et vous souhaite une lecture enrichissante.

Introduction

Par Bernard CELLI

Vice-président du Comité économique des produits de santé (CEPS)

Et Jean-Marc GROGNET

Conseiller auprès du directeur scientifique de la recherche fondamentale du CEA

Biothérapies et bioproductions, ces deux termes sont indissociables et peuvent être vus comme les deux faces d'une même pièce, celle des biomédicaments, ces médicaments dont les principes actifs sont issus du vivant ou produits à partir du vivant. Les biothérapies couvrent un champ large qui va de la recherche à l'utilisation au quotidien du biomédicament dans le soin usuel des patients alors que la bioproduction se consacre à leur production industrielle et leur mise en forme pharmaceutique.

Longtemps, le sujet des biomédicaments a été restreint au champ des spécialistes, chercheurs et cliniciens. Aujourd'hui, alors qu'ils prennent une part majoritaire dans les nouvelles thérapies mises sur le marché, ils deviennent des sujets de sécurité sanitaire et d'accessibilité économique.

Ce numéro vise à donner au lecteur une vue panoramique du sujet au niveau français et plus largement européen et mondial.

Tout d'abord, les biothérapies et la bioproduction constituent aujourd'hui un enjeu national qui fait l'objet du premier chapitre de ce numéro. Environ 95 % des biothérapies utilisées en France sont importées. Dans les faits, seuls cinq biomédicaments sont produits en France. La situation peut apparaître critique quand on réalise que le marché global des biomédicaments passera de 17 à 41 % du marché des produits pharmaceutiques avant la fin de l'actuelle décennie. Ces constats seront présentés dans cette partie et les actions mises en place par l'État développées. En miroir de la vision de l'État, les organisations professionnelles des entreprises du médicament (des grandes entreprises aux *start-up*) exposeront leur point de vue. L'avenir se joue également au niveau de la recherche qu'elle soit fondamentale, technologique ou clinique et deux grands organismes de recherche publique compléteront le panorama des enjeux nationaux.

La mobilisation française est forte sur le sujet. De nombreux acteurs agissent collectivement, qu'ils soient établissements d'enseignement supérieur, organismes de recherche, entreprises, collectivités, pour renforcer à l'échelon régional ou national l'écosystème des biothérapies et de la bioproduction. Leurs actions seront détaillées dans le deuxième chapitre consacré au paysage français des biothérapies.

Le transfert de technologie de la recherche à l'industrie et le financement des innovations pour donner aux entreprises de toutes tailles les moyens de leur développement restent centraux s'agissant des biothérapies et de la bioproduction. Ces deux problématiques seront développées dans le troisième chapitre qui donne en outre une vision européenne.

Ce panorama ne serait pas complet sans un tour d'horizon des divers types de biothérapies allant de celles susceptibles d'être qualifiées de matures (protéines thérapeutiques, produits issus du fractionnement du sang, vaccins...) aux biothérapies les plus innovantes (thérapie génique, thérapies cellulaires, virus à visée thérapeutique...). La lutte contre les maladies infectieuses émergentes devra également recourir largement aux biothérapies. Le lecteur trouvera dans le quatrième chapitre un panorama des biomédicaments.

Souvent difficiles à produire et proposés à des prix jamais atteints à ce jour par d'autres médicaments, ces médicaments ne sont pas des médicaments comme les autres et les biothérapies posent au régulateur de nouveaux défis tant en termes d'évaluation qu'en termes de fixation des prix. Ces points feront l'objet du cinquième chapitre.

Enfin, comme fréquemment lorsque l'on recourt à de nouvelles technologies, les biomédicaments posent de nombreuses questions d'ordre éthique dans leur utilisation comme l'égalité d'accès aux soins, la capacité de la solidarité nationale de prendre en charge ces médicaments... Ces enjeux éthiques liés aux biomédicaments, entre autres, seront abordés par deux éminents spécialistes du sujet et concluront le numéro.

Les coordinateurs espèrent ainsi avoir proposé au lecteur, dans le format forcément limité de cette revue, des contributions dans lesquelles chacun pourra puiser les informations qui l'éclaireront sur cette question qui touche la santé de tous et de chacun.

Faire de la France un pays *leader* en biothérapies et en bioproduction

Par Michel RAO

Ingénieur en chef des ponts, eaux et forêts, et sous-directeur des Industries de santé, Biens de consommation et Agroalimentaire à la Direction Générale des Entreprises

Et Élodie PLIQUET

Cheffe de projet Biotechnologies, Biothérapies et Bioproduction à la direction générale des Entreprises

Le développement de nouvelles biothérapies est crucial pour la médecine de précision personnalisée, mais il représente également un défi économique majeur. La France a pris conscience de l'importance de cette filière et a déjà investi dans des programmes de soutien à l'innovation et à la production de biomédicaments.

Le gouvernement a lancé une stratégie d'accélération en 2022 avec un budget de 800 millions d'euros pour faire de la France le *leader* européen en bioproduction. Les principaux axes de cette stratégie incluent l'assurance d'un flux continu d'innovations de la recherche académique, la simplification de l'accès au marché pour les thérapies innovantes, le développement de l'outil industriel et le renforcement de la structuration de la filière.

Le succès de cette stratégie nécessite de doubler le nombre d'emplois du secteur, de faire émerger de nouvelles entreprises biotechnologiques et de produire au moins 15 nouveaux biomédicaments d'ici 2030.

Les dernières années sont marquées par la volonté de rendre plus attractif notre écosystème en santé, rattraper notre retard et repositionner la France comme *leader*. Grâce à l'ensemble des actions enclenchées depuis 2019 et aujourd'hui avec France 2030, l'ambition de transformer durablement des secteurs clefs de notre économie par l'innovation technologique se joue de la recherche fondamentale, à l'émergence d'une idée jusqu'à la production d'un produit ou service nouveau, dans une logique de continuum de l'innovation jusqu'à son industrialisation.

Produire 20 biomédicaments contre les cancers, les maladies chroniques, dont celles liées à l'âge, les maladies rares, et créer les dispositifs médicaux de demain est une des grandes ambitions du plan Innovation Santé 2030 annoncé par le président de la République en juin 2021. Au total, ce sont 7,5 Mds d'euros alloués pour faire de la France la première nation européenne innovante et souveraine en santé.

La filière des industries de santé vit aujourd'hui une véritable révolution avec l'arrivée de médicaments dont les principes actifs sont produits à partir du vivant et issus des recherches les plus fondamentales en biotechnologies. Le panorama des biothérapies ou biomédicaments s'étend des anticorps innovants aux thérapies innovantes par ARN/ADN en passant par d'autres protéines thérapeutiques produits par, ou à partir de micro-organismes vivants (virus, bactéries ou cellules). On nomme médicaments de thérapie innovante, les vecteurs de thérapies géniques et thérapies cellulaires. Parmi les différentes technologies utilisées en biothérapies on recense également les

exosomes ou vésicules extracellulaires sécrétées par les cellules qui jouent un rôle dans la communication intercellulaire et peuvent être utilisés pour délivrer des molécules thérapeutiques ; les techniques d'édition du génome qui permettent de modifier spécifiquement des séquences d'ADN dans les cellules (*i.e.* système CRISPR/Cas9) ou encore des techniques de bioimpression 3D permettant de créer des tissus et des organes artificiels en utilisant des cellules vivantes et des biomatériaux.

Contrairement aux molécules chimiques, développer et produire des biothérapies s'avère très complexe car ces processus biologiques sont longs et certains ne sont pas totalement maîtrisés à ce jour. Les processus de bioproduction servant à produire des biomédicaments à plus grande échelle sont : la culture cellulaire en bioréacteur de différents types (cuves spécialement conçues pour favoriser la croissance et la production de cellules) ; la fermentation (production réalisée par des microorganismes génétiquement modifiés ou non tels que des bactéries, des levures ou des champignons) ; la transfection (introduction d'acides nucléiques, tels que l'ADN ou l'ARN, dans des cellules pour les faire produire des protéines spécifiques) ; l'expression de protéines recombinantes en utilisant des cellules hôtes génétiquement modifiées ou des systèmes d'expression à base de plantes ; l'extraction et la purification de la substance biologique produite.

Ces technologies de bioproduction sont essentielles pour la production à grande échelle de substances biologiques mais elles conduisent actuellement à des coûts de production importants avec des rendements

qui ne sont pas satisfaisants pour couvrir l'ensemble de nos besoins à venir. Le coût de fabrication des produits est *a minima* des dizaines voire des centaines de milliers d'euros plus élevés par unité comparativement à la production de médicaments « classiques » issus de la chimie et très variable en fonction de leur maturité technologique actuelle.

Ces niveaux de coûts, jamais égalés à ce jour, posent de nombreuses questions sur la soutenabilité du système, que ce soit pour la solidarité nationale, mais aussi à l'échelle des établissements de santé qui devront disposer d'une trésorerie suffisante pour les financer dès lors que ces traitements concerneront des populations cibles plus larges. Ces prix exorbitants de production risquent paradoxalement de mener à une restriction de leur utilisation, alors même que ces médicaments ont le potentiel de générer le plus d'économie sur le système de soins.

Par conséquent, les enjeux technologiques stratégiques dans ce domaine doivent impérativement prendre en compte l'optimisation des procédés de production et la réduction des coûts. En effet, à titre d'exemple, toute avancée majeure dans le domaine de l'ingénierie cellulaire permettant d'améliorer les performances de lignées cellulaires se traduira potentiellement par des gains de productivité significatifs au niveau industriel tout comme le développement d'outils de *screening* ou de modélisation performants pourront permettre de réduire les temps de R&D et donc les coûts de mise à disposition des traitements correspondants.

Par ailleurs, l'essor de ces biothérapies et des technologies associées a permis le développement d'une médecine de précision de plus en plus personnalisée en apportant des solutions thérapeutiques qui ont fait leur preuve dans de multiples indications (oncologie, immunologie, virologie, maladies rares...). Aujourd'hui, un médicament sur deux en développement est un biomédicament. Néanmoins, ces nouvelles solutions thérapeutiques représentent un défi économique majeur.

Les enjeux sont stratégiques :

- pour notre système de soins : ces nouvelles solutions représentent un défi majeur pour la soutenabilité financière du système de soins, ces traitements pouvant régulièrement coûter plusieurs centaines de milliers d'euros par patient ; il faut donc revoir notre modèle de financement des produits de santé, ce qui a été l'objet d'une mission de personnalités qualifiées mandatées par la Première ministre⁽¹⁾ ;
- pour notre économie : 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⁾. Le marché des biomédicaments représentait 24,3 % du marché mondial du médicament en 2019, soit environ 240 milliards de dollars, et devrait enregistrer

une croissance entre 8 et 9 % par an en moyenne pour atteindre 320 milliards d'euros d'ici à 2025⁽³⁾ ;

- pour notre souveraineté industrielle et sanitaire, et notre solde commercial : d'ici 2028, la part des médicaments biologiques dans le marché global des produits pharmaceutiques devrait passer de 17 à 41 %⁽⁴⁾. Or, la France dépend aujourd'hui à 95 % des importations pour les biothérapies.

Malgré la présence en France de nombreux acteurs et d'un écosystème de formation et de recherche académique dont l'excellence est reconnue à l'international, la France accusait en 2020 un net retard en production de biomédicaments : seulement 5 biothérapies sont produites en France contre 21 en Allemagne, et 12 en Italie sur les 76 autorisées et commercialisées en Europe ; notre pays compte moins de 10 façonniers, et seulement 9 usines pour la production en propre, ce qui conduit une partie des exploitants à produire à l'étranger à la fois pour leurs lots cliniques et pour leurs lots commerciaux.

Cette prise de conscience n'est pas nouvelle, l'État ayant déjà pris acte de l'importance du développement de la filière des biomédicaments et thérapies innovantes à travers des programmes de soutien à l'innovation, et plus récemment afin de répondre à la crise de la Covid, *via* des programmes de soutien à l'investissement. Dès février 2019, l'État signait avec les représentants des industriels de la santé un contrat stratégique de filière « industries et technologies de santé » avec un axe dédié aux enjeux de la bioproduction⁽⁵⁾.

La filière s'est donc organisée en un réseau actif et diversifié autour de plus de 100 acteurs publics et privés, ce qui a permis à l'État de financer des projets de R&D, *via* le troisième programme des investissements d'avenir (2017) pour un investissement total de plus de 50 M€ dont près d'une dizaine de projets à fort potentiel d'industrialisation. À cela s'est ajouté en décembre 2019 la mise en place du programme Grand Défi « Biomédicaments » financé à hauteur de 30 M€ et qui a permis de labelliser 6 intégrateurs industriels sur l'ensemble du territoire et de lever certains verrous technologiques.

En 2020, l'État investit cette fois pour la production de produits thérapeutiques pour répondre à la crise de la Covid à ses conséquences sur la résilience de notre économie, permettant d'augmenter, de moderniser et de relocaliser des capacités de production sur le secteur en France.

Face à ces enjeux, et au vu des atouts majeurs dont dispose pourtant la France dans la course mondiale au développement de nouveaux écosystèmes autour des nouvelles biothérapies, le gouvernement a décidé

⁽¹⁾ <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/rapport-de-la-mission-financement-et-regulation-des-produits-de-sante>

⁽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-biomédicaments-en-plein-essor-1905763.php>

⁽⁴⁾ Investir – 15 juin 2023.

⁽⁵⁾ https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files_cni/files/csf/sante/contrat-de-la-filiere-sante-signe-fev-2019.pdf & son avenant de juin 2021 : https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files_cni/files/csf/sante/avenant-au-contrat-de_la_filiere_industries_de_sante.pdf

de lancer début 2022 une stratégie d'accélération « biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes » doté de 800 M€, dans l'objectif de faire de la France le *leader* européen en bioproduction pharmaceutique, renforçant ainsi son attractivité et sécurisant son indépendance en termes d'approvisionnement.

Afin de réaliser cette ambition, très concrètement, la France doit donc, d'ici 2030, produire au moins 20 biomédicaments (soit 15 nouveaux biomédicaments), doubler le nombre d'emplois du secteur (passage de 10 000 à 20 000) et permettre l'émergence d'au moins une nouvelle licorne et cinq nouvelles ETIs de la biotech.

La construction de cette stratégie d'accélération s'est basée sur le degré de maturité des recherches et technologies identifiées par les différents acteurs de l'écosystème (institutions, académiques, équipementiers, façonniers et industriels privés) et ont permis d'identifier quatre axes stratégiques :

- assurer un flux constant d'innovations en provenance de la recherche académique, pour maintenir la France dans sa position de *leader* ;
- simplifier et faciliter l'accès au marché des thérapies innovantes ;
- développer l'outil industriel afin de passer à l'échelle et produire sur le territoire national ;
- renforcer la structuration de la filière pour accélérer la mise sur le marché de nouvelles biothérapies.

Une partie des mesures nécessaires à la réalisation de ces objectifs (accès au marché, financement de l'innovation, formation...) ont par ailleurs été abordées par le Conseil Stratégique des Industries de Santé de 2021, grâce aux programmes de soutien à la recherche

(*bioclusters*, IHU et RHU⁽⁶⁾), ainsi que les mesures permettant de faciliter l'accès au marché des médicaments, en particulier des nouvelles thérapies.

Cette stratégie consacre près de la moitié de son budget à l'innovation préindustrielle et à la recherche sur quelques technologies d'avenir en bioproduction pour assurer un flux continu d'innovations de rupture, avec un soutien particulier aux phases précoces des essais cliniques afin de démontrer la preuve de concept des nouvelles thérapies ainsi qu'une simplification réglementaire pour l'innovation et une transversalité accrue des ressources et des compétences.

La seconde moitié du budget de la stratégie est consacrée au financement des industrialisations innovantes pour produire en France et à structurer les acteurs de la filière, avec l'ambition de mettre en place les conditions favorables à un outil industriel flexible et performant. Le domaine des biomédicaments fait appel à un grand nombre d'acteurs, répartis sur plusieurs *clusters* régionaux. Pour assurer une meilleure coordination, la filière s'est donc structurée autour de France BioLead, une entité nationale fédératrice des acteurs de la bioproduction, afin de représenter les liens entre industrie et recherche, entre grands groupes et *start-up*.

La France a donc toutes les cartes en main pour devenir un *leader* mondial en matière de biothérapies et de bioproduction. Cette ambition doit devenir une impérieuse nécessité qui requiert une mobilisation de tous les acteurs, publics et privés, pour répondre aux défis de demain.

⁽⁶⁾ Instituts Hospitalo-Universitaires et Recherche hospitalo-universitaire.

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.

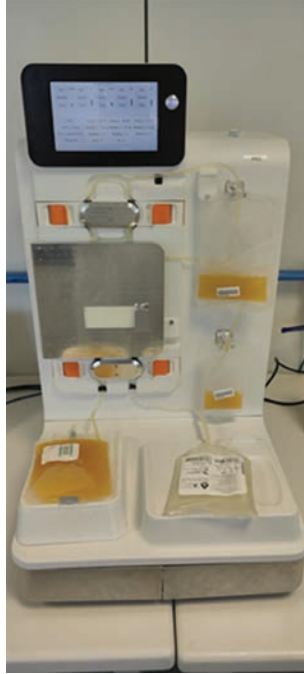


Figure 1a : Projet ASMA, équipement de transfection et transduction développé par la société Aenitis. Cet équipement permet de faire entrer du matériel génétique dans des cellules afin de produire des particules virales destinées à la thérapie génique ou bien de produire des cellules médicaments (copyright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

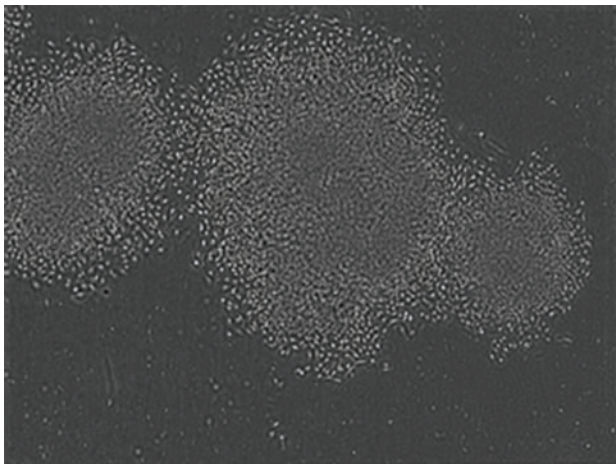


Figure 1b : Projet STELLAR, acquisition en imagerie holographique : colonies de cellules souche en cours de différenciation. La technologie d'imagerie holographique permet l'acquisition de milliers de cellules sur un seul champ d'observation et d'en étudier les paramètres de différenciation (copyright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

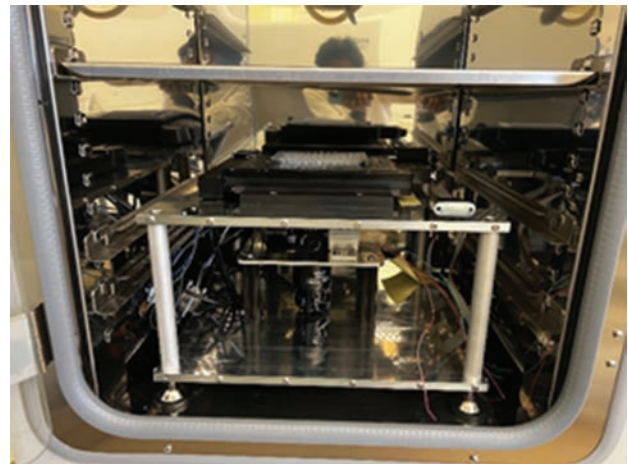


Figure 1c : Projet STELLAR, prototype d'imagerie holographique installé dans un incubateur pour l'apprentissage des algorithmes profonds (copyright Iprasens / i-STEM – CECS).



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.

Le rôle de l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS)

Par Lise ALTER

Directrice générale de l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS)

Au lendemain d'une pandémie immuablement transformatrice, le gouvernement a répondu en se dotant d'une stratégie visant à faire de la France la première nation européenne innovante et souveraine en santé. Cette dernière prend la forme du plan innovation santé 2030, volet santé de France 2030, doté de 7,5 milliards d'euros avec la double ambition suivante : transformer durablement le secteur clef qu'est la santé, tout en positionnant la France comme *leader* de l'innovation de demain. L'Agence de l'Innovation en Santé (AIS) en constitue la pierre angulaire et a pour vocation d'anticiper, accélérer et simplifier l'accès aux innovations en France sur l'entièreté de la chaîne de valeur. Véritables révolutions pour les patients, le système de santé, et l'industrie, les innovations dans le domaine des biothérapies et bioproductions sont expressément accompagnées par l'AIS afin de fluidifier leur intégration dans l'écosystème et les rendre accessibles au plus vite, au plus grand nombre.

Une ambition stratégique, réponse à un constat structurel

Donner un nouvel élan à l'innovation et à la recherche en santé en encadrant les transformations de notre système de santé : telle est l'ambition portée par l'AIS. Placée sous l'égide du Secrétariat général pour l'investissement et désormais pleinement opérationnelle, l'agence est responsable de la mise en œuvre du plan « Innovation santé 2030 », en étroite collaboration avec les ministères et les organismes concernés.

Née du constat d'une réelle fragmentation des politiques en matière d'innovation en santé, l'AIS vise à favoriser au sein de l'écosystème de santé français la pédagogie du risque, la pluridisciplinarité, la compréhension et la confiance entre tous les acteurs. En d'autres termes, opérer une véritable transformation culturelle en matière d'innovation en santé.

À ce constat interne s'adjoint la question de l'attractivité du marché français dans un cadre international toujours plus concurrentiel. Bien que la France soit aujourd'hui mondialement considérée comme un écosystème d'innovation particulièrement dynamique dans le domaine de la santé, la difficulté d'appréhension propre à son système réglementaire complexe dresse des obstacles pour les porteurs de projets en matière de recherche, de développement et d'accès au marché.

En réponse à ces problématiques, l'agence vise à accompagner les innovateurs – entreprises françaises et étrangères mais aussi universitaires – afin d'accélérer l'accès aux innovations de demain, dont les biothérapies et bioproductions font partie intégrante. À ce titre, elle chaperonne des stratégies d'accélération dans le cadre de trois priorités, identifiées comme

domaines stratégiques pour la santé de demain. Premièrement, l'accent est mis sur le passage à la médecine dite « 5P » (préventive, personnalisée, prédictive, participative et basée sur les preuves) à travers un investissement de 650 millions d'euros en santé numérique qui propulsera l'émergence de nos champions français. Deuxièmement, le plan tire les leçons de la pandémie de Covid-19 et alloue 750 millions d'euros aux maladies infectieuses émergentes et menaces NRBC (nucléaire, radioé logique, biologique, chimique) pour mieux anticiper et préparer la réponse à une nouvelle crise sanitaire d'où qu'elle provienne. Enfin, le troisième volet stratégique bénéficie de 800 millions d'euros consacrés au développement de biothérapies, à travers notamment l'expansion du tissu industriel visant à promouvoir une bioproduction française indépendante. S'ajoutent à ces trois stratégies d'accélération un plan avec pour objectif de développer des dispositifs médicaux (DM) de demain (qui combinent robotique et intelligence artificielle par exemple) sur notre territoire et réindustrialiser la France pour la production des DM stratégiques.

Ainsi, l'AIS assure le pilotage des actions et des financements accordés aux innovations, avec pour objectif constitutif de faire de la France un *leader* dans le domaine des produits de santé novateurs, renforcer son attractivité, simplifier l'accès au marché et construire des collaborations à la fois productives et pérennes. Son implication débute dès la phase de la prospective : l'agence anticipe les arrivées disruptives afin de fluidifier leur intégration dans le système de santé et s'assurer qu'elles bénéficient du terreau nécessaire pour une implantation optimale. L'AIS apporte ensuite son soutien au déploiement de projets innovants à fort impact au travers d'un accompagnement extra-financier des structures sélectionnées qui

se décline selon trois programmes. Premièrement, le programme d'accès prioritaire vise à guider les acteurs dans le processus réglementaire et à accélérer, dans la mesure du possible, les délais jusqu'à la mise sur le marché des traitements ou des solutions technologiques. Deuxièmement, le programme hors cadre soutient les innovations disruptives qui ne s'intègrent pas dans le cadre réglementaire, culturel, organisationnel ou financier actuel, et nécessitent des adaptations. Enfin, le programme de passage à l'échelle permet aux innovations ayant démontré leur efficacité et leur utilité pour les patients, les soins de santé ou le système de santé de se déployer plus rapidement et plus compétitivement.

Au-delà de la technologie, l'accent est mis sur l'impact et le potentiel de transformation des projets sélectionnés, aussi bien sur les patients que sur les professionnels de santé et le système dans son ensemble. Les objectifs cardinaux portés par l'AIS comprennent un renforcement des capacités de recherche biomédicale, une montée en puissance des *start-up*, un accès transparent aux innovations pour les patients et une politique industrielle forte. Il s'agit d'un signal clair pour les investisseurs que la France est prête à soutenir les équipes de recherche, les entrepreneurs et les entreprises, dans une stratégie haut risque / haut gain. Pour ce faire, l'ancrage territorial est fondamental : l'agence a lancé un tour de France de l'innovation en santé afin de nouer un réseau crucial de partenaires régionaux.

Connecter l'amont et l'aval : assurer un continuum entre recherche biomédicale, innovation, et industrialisation

Pour favoriser l'émergence d'innovations en matière de santé, il est essentiel de disposer d'une recherche biomédicale de haut niveau. L'AIS encadre les acteurs publics et privés de la filière tout au long de la chaîne de valeur, de la recherche fondamentale au patient sans oublier l'étape capitale de l'industrialisation.

Dans son récent rapport d'étude prospective sur les technologies émergentes et les innovations scientifiques, l'OMS qualifie les biothérapies d'« innovations considérées comme ayant un haut voire très haut potentiel d'impact, et une haute probabilité d'adoption » (Organisation Mondiale de la Santé, 2023). Les quatre innovations en biothérapie définies comme les plus prometteuses sont les biobanques, les plateformes de vaccins à ARNm, les essais de plateformes adaptatives et les outils d'analyse du microbiome. Les experts anticipent que ces quatre innovations pourraient être adoptées dans les dix années à venir.

En dépit du potentiel avéré de ces traitements et de l'enjeu de santé publique qui en découle, la France importe aujourd'hui 95 % de ses biomédicaments : sur les 76 biothérapies commercialisées en Europe, 5 sont produites en France, contre 21 en Allemagne ou 12 en

Italie⁽¹⁾. Les pharmacies et hôpitaux connaissent depuis plus de dix ans de fréquentes ruptures d'approvisionnement en biomédicaments, conséquence tangible d'une industrialisation tardive combinée à des coûts de bioproduction considérables. À cela s'ajoute la difficulté d'accès aux équipements consommables et matières premières nécessaires à la bioproduction, dont la disponibilité européenne ne couvre pas la demande croissante (Maillère et Nief, 2022). Accélérer l'industrialisation française en bioproduction constitue donc un incontestable enjeu de souveraineté, d'indépendance sanitaire et de compétitivité.

Assurer le rayonnement de la France en matière de recherche biomédicale

Développer le tissu industriel implique la présence d'un environnement académique congruent, mobilisant une majeure partie des acteurs du domaine afin de mettre en valeur les activités de recherche qui contribueront à faire de la France un *leader* en biothérapies et bioproduction. C'est pourquoi l'État a fait le choix d'investir dans cette filière industrielle avec notamment un programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) doté de 80 millions d'euros et co-piloté par l'Inserm et le CEA.

Constatant la nécessité de validation dans un contexte clinique de la recherche biomédicale à l'origine des innovations, l'AIS fait de la recherche clinique un enjeu prioritaire. L'ambition est claire : faire de la France un *leader* européen en doublant le nombre d'essais cliniques d'ici 2030. Un comité de pilotage et de coordination de la recherche clinique a été mis en place en lien avec le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche ainsi qu'avec le ministère de la Santé et de la Prévention, comprenant une feuille de route partagée agissant sur plusieurs leviers. D'une part, accélérer la mise en place de la recherche clinique au travers d'une réduction des délais administratifs d'autorisations réglementaires (ANSM - agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et CPP - comité de protection des personnes). D'autre part, afin d'accélérer le recrutement dans les essais, les efforts en matière de digitalisation et de décentralisation de la recherche clinique vont être poursuivis, capitalisant sur les travaux déjà lancés par la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) visant à lever les freins réglementaires.

Faciliter la coopération entre acteurs clés pour une cohérence accrue des enjeux à chaque étape

En tant que catalyseur de l'innovation, le plan innovation santé 2030 consacre 1,7 milliard d'euros à la recherche biomédicale, afin de réduire le clivage entre recherche, industrialisation, et soins. Cet investissement se matérialise notamment par une nécessaire consolidation des partenariats public-privé, en vue de

⁽¹⁾ https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf

concrétiser une idée innovante en un produit de santé utile au patient. Les deux mesures phares destinées à promouvoir cet objectif sont la création de 12 nouveaux Instituts hospitalo-universitaires (IHU) et de 4 nouveaux *bioclusters* pilotés par l'AIS.

À titre d'illustration, l'appel à manifestation d'intérêt « Biocluster » de France 2030 est doté de plus de 300 millions d'euros, avec pour ambition d'accompagner la création de *bioclusters* français de stature internationale. Chacun d'entre eux a pour vocation d'être un écosystème d'innovation regroupant laboratoires, centres de recherche, centres de soins et entreprises de pointe, et constituer un guichet unique facilitateur de réseau, concentrant une masse critique d'acteurs référents autour d'une thématique porteuse d'innovation, tout en bénéficiant d'un soutien continu des collectivités locales. La nature partenariale inhérente aux *bioclusters* catalyse l'émergence d'écosystèmes de dimension mondiale, facilitant l'accès aux collaborations public-privé, aux experts et aux données. L'AIS occupe ici une fonction de coordination, en s'assurant de l'implication conjointe des divers acteurs – académiques et universités, Organismes nationaux de recherche - ONR, établissements de santé, entrepreneurs et industriels – qui demeurent largement fragmentés.

Enfin, le plan investit dans l'amélioration des infrastructures de recherche en biologie et en santé, ainsi que dans la mise en place de programmes de recherche et de chaires d'excellence. L'objectif est d'attirer et de fidéliser les talents qui œuvrent pour le développement de la médecine personnalisée et des technologies de demain, tout en assurant la souveraineté de la France en matière de recherche préclinique.

Accélérer et simplifier l'accès au marché

Les autorités réglementaires, qui assurent en bout de chaîne l'accès aux technologies innovantes, sont aux prises avec la nature évolutive de ces dernières. En particulier, leurs modalités d'évaluation ne permettent pas d'assurer la souplesse nécessaire au processus de

diffusion de ces nouvelles technologies. Parallèlement, la France a mis en place ces dernières années divers dispositifs d'accès et de prise en charge précoce des produits et technologies de santé pour les patients, selon un mécanisme reconnu à l'international. Toutefois, ces processus demeurent perçus comme complexes, dans un contexte où les solutions innovantes exigent désormais une évaluation holistique. À l'heure où les solutions thérapeutiques, diagnostiques et à visée préventive de demain combineront dispositifs médicaux, numériques, médicaments et actes diagnostics, il convient de repenser de façon holistique l'évaluation des produits et technologies de santé, afin de donner la lisibilité et la prévisibilité nécessaire aux porteurs de projets (en particulier medtech, biotech, entreprises du numérique en santé) qui développent les innovations de demain.

Conclusion

En coordonnant toutes les ambitions gouvernementales en matière d'innovation, et en reliant les différents enjeux de l'innovation en santé, qu'il s'agisse de la recherche, de l'accompagnement administratif ou de l'industrie, nous sommes convaincus que ce mouvement collaboratif, sous la forme de l'AIS, stimulera l'innovation, fera émerger de nouvelles solutions de santé et contribuera à anticiper les besoins structurels de la santé de demain. Cette initiative permettra par-dessus tout aux patients d'accéder plus rapidement aux solutions et d'adoucir leur intégration dans notre système de santé. Enfin, nous nous engageons à relever le défi de la compétitivité, en formant les futurs champions de la santé en France.

Bibliographie

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2023), "Emerging technologies and scientific innovations: a global public health perspective", WHO global health foresight series.

MAILLÈRE B. & NIEF N. (2022), « Biomédicaments et bioproduction : innover pour demain », presse du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives.

France Biolead, la filière de bioproduction de biomédicaments

Par Laurent LAFFERRÈRE

Directeur général de France BioLead

France BioLead, la filière de bioproduction de biomédicaments, fédère tous les acteurs de la bioproduction française : les industriels (entreprises pharmaceutiques et de biotechnologies, CDMOs*, CROs**, équipementiers, fournisseurs de solutions technologiques ou consommables), la recherche académique, les acteurs de la formation, et les pôles de compétitivités, clusters, associations et syndicats professionnels. Sa mission est de structurer, piloter, accompagner et promouvoir une filière unique de bioproduction française avec le soutien de l'État, pour faire de la France un *leader* en Europe et restaurer l'indépendance et la souveraineté de la France dans ce domaine.

Les objectifs majeurs de la filière à horizon 2030 : doubler la part de biomédicaments produits sur le sol français, ainsi que le nombre d'emplois du secteur (passer de 10 000 à 20 000 emplois) et permettre l'émergence d'au moins une nouvelle licorne et cinq nouvelles ETIs de la biotech.

*CDMOs : société de fabrication et de développement en sous-traitance de produits pharmaceutiques

**CROs : sociétés de recherche sous contrat

Le biomédicament, l'avenir de la santé

L'arrivée des biomédicaments a, depuis 20 ans, révolutionné les industries de santé et le quotidien des patients.

Définition

« On entend par médicament biologique (ou biomédicament), tout médicament – soumis à la réglementation pharmaceutique – dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite – par conséquent le processus de production fait le produit – et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle⁽¹⁾ ». Le produit biomédicament est donc décrit réglementairement par deux éléments indissociables, à savoir la « substance active⁽²⁾ » et le « procédé de fabrication ».

Domaines concernés

On retrouve des biomédicaments dans différentes classes de produits pharmaceutiques, comme les vaccins, les protéines recombinantes, ou encore les anticorps monoclonaux, la thérapie génique, la thérapie cellulaire, ou encore la thérapie tissulaire.

⁽¹⁾ Définition du biomédicament de l'article L.5121-1 du Code de la santé publique.

⁽²⁾ Il s'agit de la substance présente dans le médicament qui lui confère ses propriétés thérapeutiques, diagnostiques ou préventives.

Désormais incontournables, les biomédicaments viennent à la fois compléter l'arsenal de nos solutions thérapeutiques chimiques mais ouvrent aussi à de nouveaux espoirs dans le traitement des cancers, des maladies inflammatoires, des maladies auto-immunes, des maladies infectieuses et des déficiences génétiques. Plus de 10 millions de personnes en France sont atteintes d'une de ces maladies. Ces traitements constituent ainsi un enjeu de santé publique majeur.

Le biomédicament, une réponse thérapeutique incontournable pour des millions de patients

10M

de personnes en France atteintes de cancers, maladies inflammatoires, maladies auto-immunes ou déficience génétique

— Les biomédicaments apportent de nouveaux espoirs dans le traitement de ces pathologies.

BIOMÉDICAMENTS

=

vaccins, protéines recombinantes, anticorps monoclonaux, thérapies géniques, thérapies cellulaires, thérapies tissulaires

— Les biomédicaments sont devenus des solutions thérapeutiques incontournables.

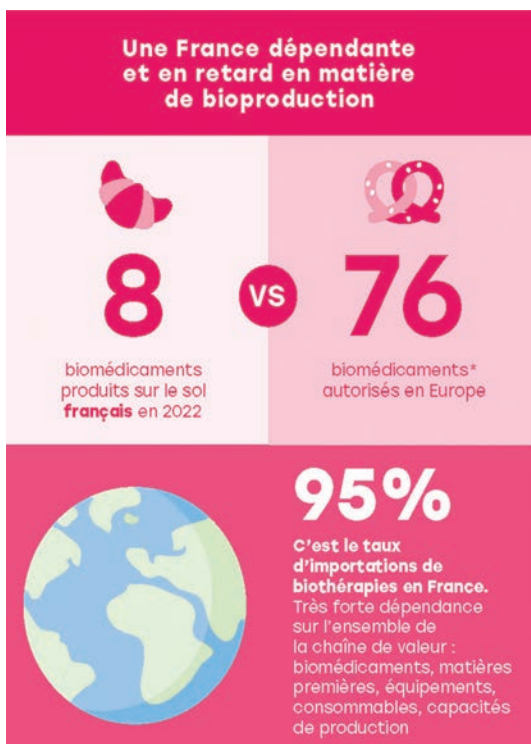
© FBL

Un marché en pleine expansion

Succès thérapeutiques, les biomédicaments sont aussi de véritables vecteurs de croissance économique, avec un marché estimé à 400 milliards⁽³⁾ d'euros en 2021 soit environ 33 % du marché pharmaceutique mondial (1 209 milliards d'euros), la croissance annuelle prévisionnelle du marché biopharmaceutique est d'environ 10 %. Cette croissance devrait s'accélérer dans les cinq à dix prochaines années car un médicament sur deux en développement est un biomédicament.

L'accès à ces nouvelles thérapies est en progression constante. Leur bioproduction qui regroupe l'ensemble des procédés et biotechnologies permettant de produire ces biomédicaments, et leur industrialisation, reste néanmoins très complexe et donc onéreuse. C'est dans l'innovation technologique sur l'ensemble de la chaîne de valeur de la bioproduction que réside l'accessibilité à ces nouveaux traitements, pour permettre de les produire dans la quantité et les délais souhaités tout en maîtrisant leur sécurité et leur coût de production.

La bioproduction française, un retard aujourd'hui, un temps d'avance demain



© FBL

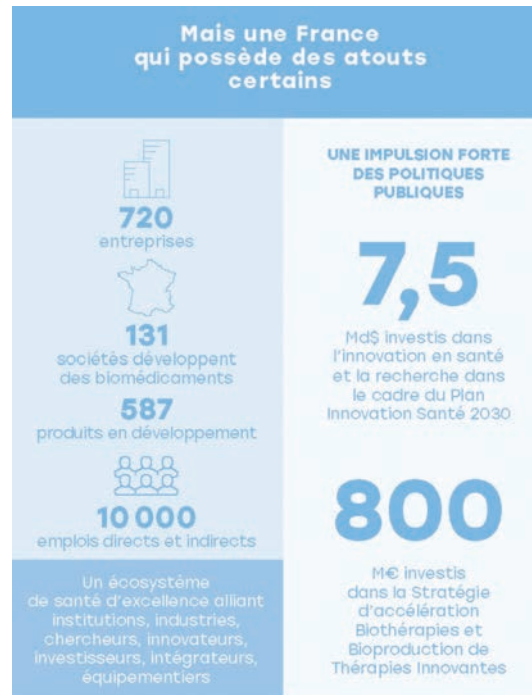
Si la France bénéficie d'une image d'excellence en matière de santé, sa place dans la bioproduction pharmaceutique s'est dégradée au profit de ses voisins européens, et se trouve aujourd'hui à la 4^e place des producteurs pharmaceutiques en Europe.

⁽³⁾ Biopharmaceuticals market - growth, trends, Covid-19 impact, and forecasts (2022-2027), Mordor Intelligence.

Le Royaume-Uni avec le Cell and Gene Therapy Catapult en 2012, les États-Unis avec le NIIMBL en 2017 et quelques membres de l'Union européenne comme la Belgique avec BioWin dans les années 2000 ont clairement identifié la bioproduction comme un axe stratégique national.

Dans un contexte de forte concurrence internationale, il était urgent que la France se dote d'une structure fédérant les acteurs français, publics et privés de la production de biomédicaments pour créer une filière de bioproduction innovante et souveraine.

La France dispose d'atouts considérables pour relever ce défi :



© FBL

Il convient de les révéler et les activer ensemble avec les objectifs suivants :



© FBL

Naissance de France Biolead, la filière de bioproduction de biomédicaments

C'est de ce constat et avec ces objectifs qu'est née la filière française de bioproduction de biomédicaments France Biolead, le catalyseur de l'ensemble des acteurs concernés pour faire de la France un *leader* européen de la bioproduction.

Sous l'impulsion du Grand défi Biomédicaments et du contrat CFS-ITS, France Biolead a été officiellement lancée en décembre 2022 par 15 membres fondateurs(4) représentant la diversité des acteurs des chaînes de valeur de la bioproduction en France et en présence de Roland Lescure, ministre délégué en charge de l'Industrie, avec le soutien de François Braun, ministre de la Santé et de la Prévention et de Sylvie Retailleau, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.



© FBL

Les membres fondateurs ont défini les fondamentaux de France BioLead. Sa raison d'être : soutenir le développement des différentes chaînes de valeur technologique d'une bioproduction française souveraine et innovante sur tout le cycle de vie du biomédicament. Assurer la disponibilité des biomédicaments pour les patients et construire une industrie attractive et reconnue, notamment à l'international. Sa mission : structurer, piloter, accompagner, animer et faire rayonner la filière française de bioproduction et ses acteurs. Son objectif : faire de la France le *leader* européen de la bioproduction de médicaments innovants en accélérant le développement de l'outil industriel et des innovations technologiques, dans la dynamique de France 2030, pour garantir un meilleur accès des patients aux innovations thérapeutiques de demain.⁽⁴⁾

La filière s'organise en cinq collèges qui couvrent l'ensemble de la chaîne du biomédicament : entreprises pharmaceutiques et de biotechnologies, CDMOs (société de fabrication et de développement en sous-traitance de produits pharmaceutiques),

⁽⁴⁾ 15 membres fondateurs : Sanofi, Servier, Merck SA, GTP Bioways, Clean Biologics, Capgemini Engineering, Thermo Fisher Scientific, Inserm, Cea, Les Entreprises du Médicament, ENOSIS Santé, France Biotech, Polepharma, Alliance Innovation Santé Nouvelle-Aquitaine, Genopole.

Les membres fondateurs de France BioLead



© FBL

équipementiers ou fournisseurs de solutions technologiques ou consommables et CROs (sociétés de recherche sous contrat), acteurs de la recherche publique et de la formation, acteurs de l'écosystème de la bioproduction et des biomédicaments, biothérapies et produits biologiques vivants (pôles de compétitivité, *clusters*, syndicats professionnels, organisations professionnelles).

France BioLead est un acteur national fédérant toute la chaîne de valeur du biomédicament, interlocuteur unique sur la bioproduction auprès de l'Agence Innovation Santé (AIS), de l'État et des acteurs de la filière et porte-parole au niveau national et international. La complémentarité des activités entre l'AIS et France BioLead est évidente. L'AIS dispose d'un relai d'information auprès de toute la filière pour garantir la pertinence de son dispositif d'accompagnement et s'assurer que les innovations françaises puissent être développées et industrialisées sur le sol français. De son côté, France BioLead a besoin de l'AIS pour mettre en œuvre sa stratégie et s'appuie sur l'Agence car elle est garante de lisibilité et de pérennité dans les interactions avec les instances de l'État.

Sachant que la vaste majorité des nouveaux produits qui arrivent sur le marché des médicaments sont et seront des biomédicaments, il convient de s'assurer que les innovations restent sur le territoire français et deviennent rapidement industrialisables, en cohérence avec les objectifs de performance de France 2030. Pour cela, il faut aller plus vite sur les investissements, les nouveaux projets et simplifier la réglementation.

Ainsi, la filière se développe autour de trois axes stratégiques :

- structurer et piloter la filière,
- catalyser l'innovation technologique,
- développer l'outil industriel et les compétences de demain, et faire rayonner la bioproduction française de biomédicaments.

Pour structurer la filière, il convient d'en donner les clés de lecture et de visibilité aux différents acteurs et à l'État. Pour cela France BioLead s'attache à connaître l'ensemble de la chaîne du biomédicament, identifier les entrants, les domaines de compétences et

les points forts technologiques. La filière cherche aussi à coconstruire une stratégie nationale et territoriale avec les régions et à caractériser la filière au travers d'indicateurs clé de performance pour mieux mesurer l'impact des actions à venir sur les objectifs France 2030.

La structuration de la filière passe aussi par la fédération de ses acteurs. Au nombre de 15 au moment du lancement de France BioLead, ceux-ci s'élevaient à 37 en juillet 2023. L'équipe à leur service, présente à Paris comme dans les territoires, est animée d'une volonté forte d'inclusion et d'équilibre entre entités privées, publiques ou associatives. Le conseil d'administration choisit les adhérents avec pour objectif de passer de l'intelligence collective à l'action collective pour une réussite collective dans des projets communs.

Les groupes de travail de la filière travaillent en mode projet sur le cœur des préoccupations des membres de la filière : enjeux réglementaires, de structuration, compétitivité et financement, déploiement des outils de type plateforme communautaire avec la volonté d'être pragmatique et de délivrer des solutions.

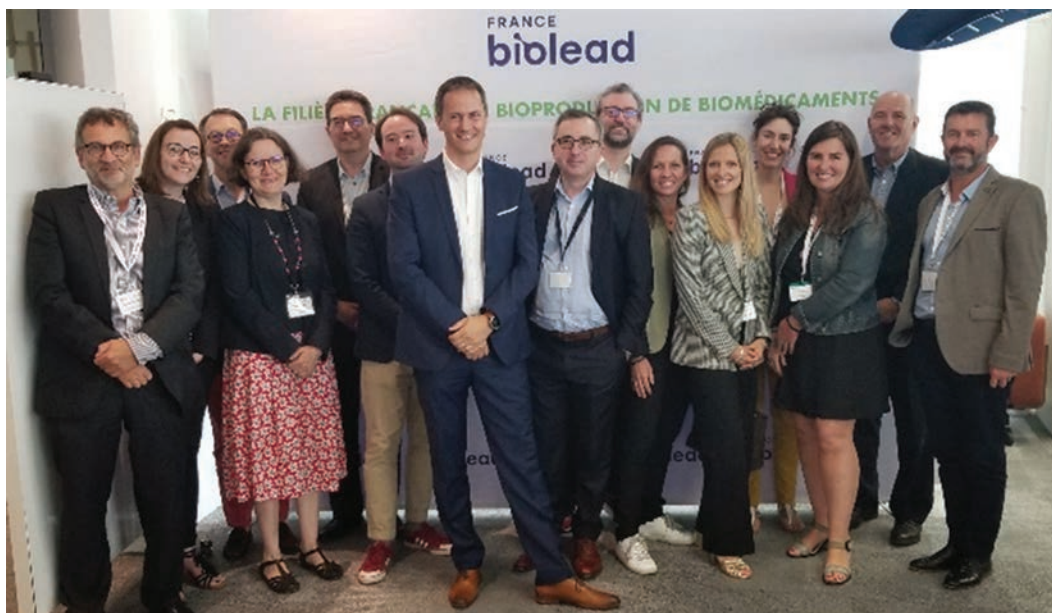
Pour catalyser l'innovation, développer l'outil industriel et les compétences associés, France BioLead souhaite encourager plusieurs pistes :

- la collaboration et les partenariats entre les différents acteurs de la filière afin de favoriser l'émergence de nouvelles idées. La filière va s'appuyer aussi sur la création récente de 4 *bioclusters*, intégrateurs où on prépare l'avenir de la bioproduction mais aussi faire le pont avec PEPR et Combio⁽⁵⁾ ;

⁽⁵⁾ PEPR : au sein du volet « dirigé » de France 2030, dit « Financement des investissements stratégiques », une action est dédiée au financement de la recherche la plus fondamentale : les programmes et équipements prioritaires de recherche (PEPR). COMBio est un collectif de 25 membres, de l'écosystème de l'innovation français conduit par Inserm Transfert et la SATT (Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies) Sud-Est, désignés lauréats de l'AAP « maturation-pré-maturation » du 4e Programme d'Investissement d'Avenir.

- l'investissement dans la recherche et le développement de nouvelles technologies et de nouveaux procédés de production (exploration de nouvelles méthodes de culture cellulaire, optimisation des procédés de fermentation ou l'adoption de technologies émergentes telles que la biologie de synthèse ou l'intelligence artificielle...) ;
- favoriser l'esprit d'entreprise (des exemples comme le projet Calipso⁽⁶⁾ sont représentatifs de ce que la filière peut accomplir) ;
- faciliter l'accès aux données et aux ressources nécessaires à la recherche et au développement (bases de données partagées, plateformes en ligne pour l'échange d'informations et de ressources, promotion de la transparence et de la collaboration au sein de la filière) ;
- optimiser les réglementations pour rendre les entreprises plus compétitives ;
- être visionnaire en termes de dynamique des besoins du marché en faisant des paris (développer un outil industriel le plus flexible possible pour pouvoir accueillir les innovations et s'adapter aux fluctuations du marché, tout en prenant en compte l'écoresponsabilité) ;
- développer des compétences : sensibilisation, proposition de formations adaptées (formation initiale et continue sur les nouvelles techniques et tendances).

⁽⁶⁾ Calipso : développé par Sanofi, Capgemini, Ypso-Facto, GPC Bio, le CEA et CentraleSupélec, le projet Calipso (Capteurs en Ligne de Procédés et Solutions Innovantes en Bioproduction), d'un budget total de près de 17,5 millions d'euros a pour objectif de développer une nouvelle génération d'outils permettant à terme, de révolutionner les méthodes de développement et pilotage de procédés industriels de bioproduction. Ces outils devraient contribuer à augmenter la productivité de certaines étapes de façon extrêmement significative (d'un facteur pouvant aller jusqu'à 10), https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2022/01/communiqu%C3%A9_de_presse_calipso_170921.pdf



Conseil d'administration de France BioLead (© FBL).

France BioLead s'attache à promouvoir la filière et à la rendre attractive sur un double plan : attirer les investisseurs, grâce au travail en commun notamment avec Business France, et également préparer l'avenir en attirant les talents. Il est en effet important que les jeunes et moins jeunes puissent découvrir les nombreux métiers de la filière afin de s'y consacrer. Pour créer les conditions de l'attractivité et de la visibilité de la filière, France BioLead a annoncé à l'été 2023 la création d'une Journée nationale de la Bioproduction et des Biomédicaments (#JNBB2024) dont la première doit se tenir le 5 juillet 2024.

Cette journée est soutenue par les ministères en charge de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, et de l'Industrie et a pour objectifs d'accroître la visibilité et l'attractivité de la filière bioproduction de biomédicaments en France et à l'international et de sensibiliser le grand public à l'importance de cette filière qui œuvre chaque jour, partout dans les territoires, au service des patients.

Internationalisation

Enfin, France BioLead a vocation à poursuivre un objectif d'internationalisation. En effet, la construction d'une filière de bioproduction européenne est indispensable si l'on souhaite une Europe attractive face aux grands compétiteurs internationaux que sont les États-Unis et la Chine. Après une structuration à l'échelle nationale il convient de s'intégrer dans les différents projets européens de collaboration.

Conclusion

En conclusion, d'ici deux ans, France BioLead, la filière de bioproduction française de biomédicaments devrait être une filière référente du domaine, caractérisée, ouverte, pragmatique, attractive, un lieu de partage informel et de co-construction de projets collaboratifs innovants avec le soutien de l'État et connectée au niveau européen.

Ensemble, faisons de la France un *leader* européen de la production de biomédicaments à horizon 2030 !



Laurent Lafferrère (© FBL).

« La journée nationale de la bioproduction et des biomédicaments se veut comme un véritable pont entre les acteurs de la bioproduction et le grand public qui connaît encore mal notre filière », déclare Laurent Lafferrère, directeur général de France BioLead. Nous sommes convaincus que celle-ci doit se rendre accessible et partager ses avancées le plus largement possible pour rester attractive, tant auprès des investisseurs français et étrangers, qu'auprès des jeunes générations pour attirer les talents de demain. Garantir notre souveraineté industrielle en France c'est aussi garantir un meilleur accès des patients français aux innovations thérapeutiques de demain. »

Biothérapies : s'adapter aux spécificités des médicaments de thérapies innovantes

Par Thierry HULOT

Président du Leem et président-directeur général de Merck en France

L'utilisation des biomédicaments, et en particulier des médicaments de thérapie innovante, se généralise et draine avec elle de nouvelles problématiques. Afin d'accompagner au mieux leur arrivée sur le marché français, les entreprises du médicament ont identifié trois enjeux principaux pour le système de soins, liés à la recherche clinique, à l'organisation intra-hospitalière et au parcours des patients qui vont en être largement modifiés.

41% du marché pharmaceutique en 2028, soit presque un médicament sur deux. C'est la part estimée que devraient représenter les biothérapies, selon la société d'études Evaluate Pharma, contre 25 % des ventes de médicaments en 2015 et 33 % en 2020. La croissance de ce segment est deux fois plus rapide que celle du marché global de la pharmacie, et entraîne avec elle une vague d'innovations sans précédent. « À l'horizon 2028, le top 10 mondial des médicaments sera de nature biologique », prévoit Evaluate Pharma. Un potentiel énorme donc pour ces composés qui représentent déjà plus de 40 % des portefeuilles de recherche des grands laboratoires.

Force est de constater qu'il s'agit d'un enjeu économique de taille. Le développement de la production de médicaments biologiques est un axe stratégique de développement économique pour la France qui n'a pas échappé au gouvernement. Son objectif est clair : être un *leader* européen de la bioproduction médicale. Mais nous ne sommes pas les seuls. Le *benchmark* réalisé par le Conseil national de l'industrie sur plusieurs pays dans le monde montre une forte volonté politique des pays à soutenir et/ou structurer leur filière nationale de bioproduction pour se positionner sur la scène internationale⁽¹⁾.

Il y a également un enjeu de santé publique crucial. Les biomédicaments concernent des traitements majeurs comme les vaccins, les hormones, les anticorps monoclonaux... mais ce sont aussi les médicaments de thérapie innovante (MTI) de plus en plus personnalisés comme les thérapies génique, cellulaire et tissulaire qui vont permettre de prévenir ou guérir de nombreuses maladies jusqu'alors incurables. C'est d'ailleurs déjà le cas des thérapies géniques en hémophilie qui

remplacent une prise en charge chronique par une administration unique.

Le développement des MTI, tant au niveau de la recherche clinique qu'à celui de leur administration, est particulier. Si la France souhaite être positionnée dans le secteur, il faudra procéder à des ajustements pour accompagner au mieux leur arrivée sur le marché. Les entreprises du médicament ont identifié trois enjeux principaux pour le système de soins. D'abord, la nécessité de favoriser l'attractivité de l'Hexagone dans la recherche clinique. Ensuite, le besoin de déployer une organisation intra-hospitalière adaptée aux modalités de préparation singulières des MTI et aux nouvelles contraintes qu'ils engendrent (prélèvement, stockage, gestion des déchets...). Enfin, l'adaptation du parcours des patients qui se transforme avec l'utilisation des MTI.

Attirer la recherche clinique en France

Les MTI sont souvent indiqués dans des maladies orphelines, c'est-à-dire des pathologies pour lesquelles il n'existe aucun traitement. Il s'agit donc de situations d'urgence et le développement clinique est alors souvent « raccourci » pour que les patients puissent en bénéficier plus rapidement. Concrètement, les deux premières phases sont fusionnées, ce qui permet de recueillir simultanément des données de preuve de concept, de tolérance ainsi que des premières données d'efficacité (voir la Figure 1). La troisième phase reste orientée vers la recherche des résultats d'efficacité.

La grande majorité des thérapies « classiques » obtiennent leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne à partir de données de phase III. Ces données – robustes car elles portent sur un nombre important de patients – sont privilégiées par les agences réglementaires. Les AMM obtenues

⁽¹⁾ DC_CSF Bioproduction - Rapport Final pour publication compressé.pdf

TYOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

Pour mémoire	Nombre de patients requis	Durée	But
• Phase I	20 à 100	Plusieurs mois	Evaluer la sécurité du médicament et estimer sa dose maximale
• Phase II	100 à 200	Plusieurs mois à 2 ans	Tolérance à court terme et surtout efficacité
• Phase III	500 à 1000	1 à 4 ans	Evaluation et comparaison des bénéfices / risques du nouveau traitement à ceux apportés par un médicament précédemment homologué dans la pathologie
• Phase IV	Plusieurs milliers	1 à 4 ans	Tolérance et recherche des effets indésirables

Figure 1 : Typologie des essais cliniques.

jusqu'à présent par les MTI s'appuient, quant à elles, généralement sur des données issues de phases plus précoces (I/II ou II).

Ce développement clinique un peu particulier nécessite un dialogue précoce entre les industriels et les autorités. C'est d'ailleurs l'un des objectifs du programme PRiority MEDicines (PRIME) mis en place par l'Agence européenne du médicament (EMA) : optimiser les plans de développement et accélérer l'évaluation pour que les médicaments arrivent aux patients plus tôt. Environ 25 % des médicaments ayant bénéficié de ce programme sont des MTI. Ce dispositif européen complète les mécanismes existants à un niveau national, tel que l'accès précoce en France.

Si l'on regarde de plus près l'origine géographique des centres où sont réalisés les études cliniques (un essai peut être localisé dans plusieurs régions), on constate

que l'Amérique du Nord, et en particulier les États-Unis, sont largement impliqués (voir la Figure 2). Hormis pour la phase III, plus de 50 % des essais y bénéficient, *a minima*, d'un centre d'étude. Un résultat logique puisqu'une grande partie des industriels développant des MTI sont américains.

Malheureusement, la proportion d'essais bénéficiant de centres en Europe est nettement plus faible, bien qu'il paraisse émerger une dynamique sur les phases de développement plus tardives. Il est intéressant de noter qu'au sein de l'Europe, la France occupe une place prépondérante dans la recherche clinique avec un centre participant dans au moins 63 % des phases II et 48 % des phases III ayant une implantation européenne. Il s'agit d'une position privilégiée qui peut avoir un impact fort si l'on se donne la peine de la maintenir.

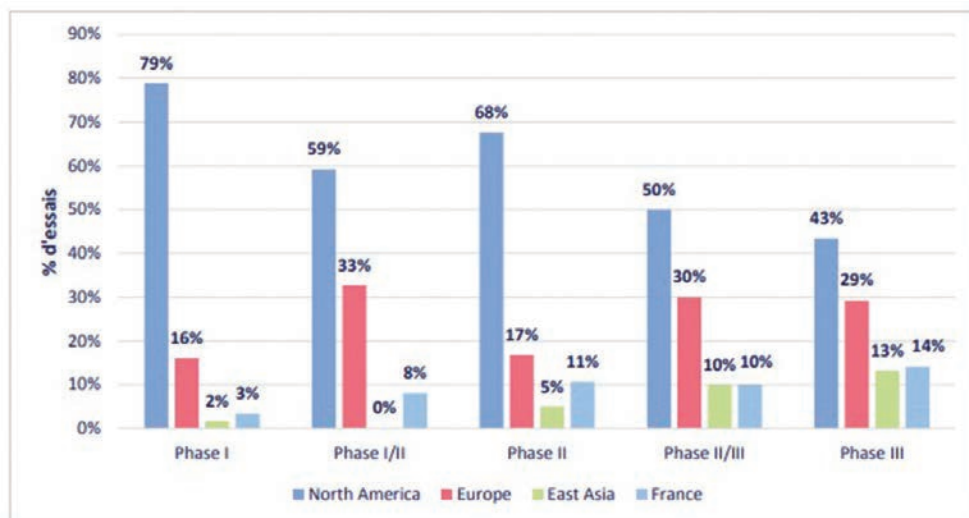


Figure 2 : Pourcentage d'essais présentant *a minima* un centre participant dans une aire géographique étudiée (données Leem, 2020).

Pour mettre en place un essai, il faut savoir que les réglementations spécifiques peuvent être différentes selon chaque territoire et qu'elles s'additionnent à celles des pays et à celles déjà en place pour les produits de santé classiques. Par exemple, en Europe, les thérapies géniques sont considérées comme des OGM, elles nécessitent donc l'obtention d'autorisations particulières avant de débiter un essai clinique, ce qui augmente les délais de mise en place. En outre, en France, l'utilisation de ces OGM dit « confinés », nécessitent une autorisation particulière de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour l'importation de cellules humaines, un avis du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) et un agrément du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESR)... C'est dire la complexité réglementaire à laquelle la recherche clinique fait face alors que le développement des MTI se multiplie et que leur usage se démocratise. Des mesures ont tout de même été mises en place afin d'accélérer le déploiement d'essais cliniques. Depuis février 2019, l'ANSM a développé une procédure *Fast Track* pour accélérer l'accréditation et l'intégration des études cliniques de MTI sur notre territoire.

Puis les MTI doivent obtenir une AMM européenne, après une évaluation réalisée par le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Adapter l'organisation hospitalière

Fabriquer des MTI de qualité, en assurant la reproductibilité et la sécurité des process de fabrication, requiert une réelle expertise des entreprises mais également des différentes structures impliquées dans les établissements.

Pour analyser la complexité de leur parcours hospitalier, nous pouvons prendre l'exemple des CAR-T (voir l'encadré 1), qui représentent la majorité des MTI utilisés dans les établissements français (voir la Figure 3). Voici les différentes étapes :

- prélèvement chez le donneur, au sein d'une « unité d'aphérèse » ;
- réception du prélèvement par l'Unité de Thérapie Cellulaire (UTC), contrôle de sa qualité, puis envoi de l'échantillon sur le site de fabrication de l'industriel.

Encadré 1 : Zoom sur les CAR-T

Les CAR-T *cells* (ou cellules CAR-T en français) constituent une nouvelle forme d'immunothérapie en plein développement. Elle repose sur la modification génétique des cellules immunitaires d'un patient (les lymphocytes T) pour qu'elles deviennent capables de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses.

Selon les CAR-T, une étape de cryoconservation peut être préalablement réalisée par l'UTC ;

- après intervention de l'industriel, réception et stockage du CAR-T par l'établissement de santé sous la responsabilité de la pharmacie de l'hôpital. Le stockage peut éventuellement être réalisé au sein de l'UTC, lorsque la pharmacie ne dispose pas de la structure adéquate ;
- déstockage et distribution du CAR-T au service clinique de l'établissement de santé ou d'un établissement tiers.

Pour quelques thérapies dites « prêtes à l'emploi », certaines étapes de ce parcours peuvent être optionnelles (en l'occurrence la 1 et la 3).

La délivrance des MTI au sein des établissements de santé nécessite l'implication et la coordination d'un grand nombre de structures (unité d'aphérèse, UTC, pharmacie, site de production, service clinique) par rapport à des thérapies classiques. Cette démultiplication des acteurs entraîne des contraintes et des modifications organisationnelles importantes pour les établissements de santé. C'est un enjeu de taille pour lequel il faudra s'adapter rapidement et efficacement.

Les entreprises du médicament ont identifié plusieurs pistes de réflexion pour faciliter l'intégration des MTI aux pratiques hospitalières. Parmi elles, la mise en place d'une plateforme de formation commune développée au niveau européen, le développement de synergies entre les services hospitaliers pour préparer à l'arrivée de MTI dans de nouvelles indications, la décentralisation des établissements experts sur le long terme, le renforcement des structures nécessaires qui pourrait être financé par le gain de ressources induites par les MTI.

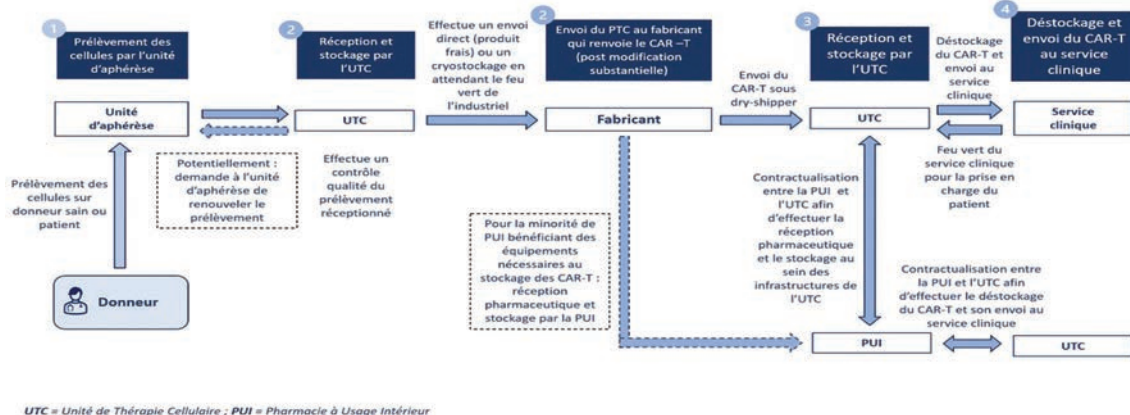


Figure 3 : Cheminement d'un MTI au sein d'un établissement de santé, exemple des CAR-T.

Structurer le parcours de soins des patients

Les MTI sont des produits médicaments contenant des composants issus de l'organisme humain (cellules, gènes ou tissus).

Ils se répartissent en quatre catégories distinctes :

- les thérapies cellulaires somatiques qui contiennent soit des cellules/tissus modifiés biologiquement, physiologiquement ou structurellement par manipulation, soit des cellules ou tissus qui ne seront pas utilisés pour les mêmes fonctions essentielles chez le donneur et receveur (exemple : les thérapies à base de cellules souches) ;
- les thérapies géniques qui contiennent un acide nucléique modifié génétiquement qui a pour but de réguler, remplacer, supprimer, ajouter, réparer une séquence génétique (exemple : les CAR-T) ;
- les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire qui contiennent des cellules ou tissus issus de l'ingénierie et ayant des propriétés ou étant administrés à l'homme dans le but de régénérer, réparer ou remplacer des tissus humains ;
- les médicaments combinés de thérapie innovante qui associent un MTI à un ou plusieurs dispositif(s) médical(aux).

Actuellement, les thérapies géniques ou cellulaires *ex vivo* sont les MTI faisant l'objet du plus grand recul.

Le parcours du patient traité par celles-ci se divise en six étapes (voir la Figure 4) :

- adressage du patient au centre traitant ;
- bilan d'entrée du patient à son arrivée dans le centre traitant et prélèvement par le service d'aphérèse ;
- administration du traitement ;
- suivi à court terme ;
- suivi à moyen terme ;
- suivi à long terme.

Les particularités associées aux populations cibles de ces MTI nécessitent tout de même certaines adaptations de la part des services de soins. En outre, la complexité, la qualité requise et les conditions de traçabilité impactent de façon importante le parcours de soins et nécessitent une coordination forte entre les nombreux acteurs.

D'autres facteurs peuvent également influencer sur la fluidité du parcours :

- l'état général du patient (ceux traités par CAR-T sont généralement fragiles) qui complexifie la planification de certains actes tels que le prélèvement ;

- le lieu de vie des patients qui peut nécessiter la mise en place d'un système de transport adapté (notamment les enfants) ;
- l'âge du patient et la nécessité de prendre en compte son parent ou aidant.

Afin de planifier de la manière la plus optimale les différents jalons du parcours, une tierce personne peut être dédiée à cette mission de coordination. Par exemple, le service d'hématologie des Hospices Civils de Lyon et ceux des hôpitaux Saint-Louis et Robert Debré à l'AP-HP ont créé un poste dédié à la coordination du parcours des patients bénéficiant d'un CAR-T, avec succès sur la structuration du parcours de soins.

Il existe aussi un enjeu sur le suivi à long terme des patients, notamment parce qu'il s'agit souvent, comme nous l'avons vu plus haut, d'autorisations basées sur l'examen de phases précoces d'essais cliniques. Afin de permettre une évaluation sur le long terme de ces thérapies, et de valider leur efficacité, les autorités ont demandé aux industriels de mettre en place des registres de suivi en vie réelle des patients. Pour la France, il existe deux niveaux de registres : un à l'échelle nationale et l'autre à l'échelle européenne. L'interopérabilité de ces registres (et de ceux à venir) est un élément essentiel. De même, leur appariement avec les données de l'Assurance maladie permettrait davantage de fiabilité et ajouterait une dimension médico-économique.

Enfin, il existe un besoin d'optimisation des financements du parcours de soin pour couvrir la totalité des coûts de prise en charge des patients traités par MTI à l'hôpital. Aujourd'hui, ce n'est pas le cas. La mise en place d'investissements, d'une part sur les capacités des structures et d'autre part, sur le parcours en lui-même, permettrait d'accompagner le développement de la prise en charge par MTI. Il y a des coûts importants pour répondre aux exigences techniques et organisationnels spécifiques (équipements, pharmacies à usage intérieur – PUI, formation initiale, coordination...).

À titre d'exemple, les Hospices Civils de Lyon ont déboursé 300 000 € pour la mise en conformité de leurs infrastructures de manière à être éligible à l'usage des CAR-T. L'hôpital Saint-Louis a par exemple montré que le temps investi par les PUI par patient est considérable, de l'ordre de 20 à 25 heures.

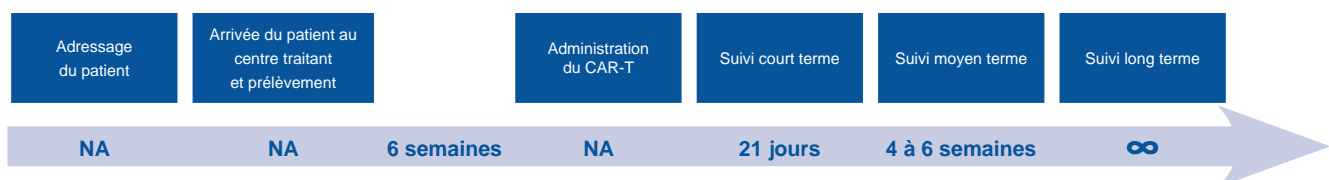


Figure 4 : Parcours de soins du patient illustré avec l'exemple d'un CAR-T.

Les biotechnologies, industrie du présent et de l'avenir

Par Chloé EVANS

Adjointe au directeur général, en charge des études sectorielles et des relations internationales,
de France Biotech

Clara MAGI

Chief of Staff au sein de France Biotech

Et Franck MOUTHON

Président de France Biotech

Grâce à leur approche très innovante, souvent personnalisée, les biotechnologies en santé par leurs précisions et leurs forts impacts médicaux potentiels, leurs coûts, leurs temps et risques de développement, représentent un changement de paradigme en termes de prise en charge pour les patients. Principalement issues de la recherche académique et publique française, faisant l'excellence de la filière, les biotechs françaises qui développent des biomédicaments se heurtent encore à des enjeux de production sur le territoire, bien que des efforts aient été engagés ces dernières années. L'investissement doit également être encouragé, dans cet effort d'attractivité de nos territoires et de souveraineté, largement soutenu par les pouvoirs publics.

Introduction

À la suite de la crise sanitaire de la Covid-19, les innovations et l'agilité des entreprises de biotechnologie ont démontré leur valeur. L'entreprise Moderna, en réussissant à développer une technologie basée sur l'ARN messager et à livrer un vaccin efficace contre la maladie en moins d'un an, alors même qu'elle n'avait pas le moindre produit commercialisé en 2019, montre la réactivité des entreprises innovantes face à un besoin. Cela a également mis en lumière l'importance de mettre en place une structure adaptée au capital de croissance des biotechs en France, qui présente nombre d'innovations prometteuses et ambitieuses. L'innovation thérapeutique en France provient largement des biotechs, particulièrement issues de la sphère académique et de la recherche fondamentale. C'est cette recherche biomédicale, appliquée dans les organismes nationaux de recherche et les centres hospitaliers, visant à permettre d'administrer le bon soin au bon patient au bon moment, qui conduit à une grande diversité d'innovation sur le territoire. Le modèle pharmaceutique a évolué ces vingt dernières années, au profit d'approches technologiques biologiques, résultant notamment en une forte externalisation de la R&D des entreprises pharmaceutiques vers les entreprises de biotechnologies.

Aujourd'hui, la France fait face à de nouveaux défis : il y a d'abord un véritable enjeu de production de ces biomédicaments sur le territoire, en particulier de thérapies géniques et cellulaires. Un effort de relocalisation, et de

mise en avant de l'attractivité de la France, est poussé par les pouvoirs publics à travers des plans nationaux ambitieux, qui doivent être poursuivis, parallèlement à un meilleur effort d'investissement. Parallèlement, la France pousse progressivement un cadre réglementaire européen plus favorable à l'innovation, notamment concernant les essais cliniques. La formation et l'implication du personnel soignant aux processus d'innovation constituent enfin un enjeu majeur.

Avec ces ambitions et les moyens mis en place pour intégrer l'innovation à notre système de santé, la France est bien positionnée et se donne des moyens pour devenir *leader* en matière de biotechnologies en Europe.

Le modèle des biotechs françaises, en évolution depuis 20 ans

Les entreprises de biotechnologie (environ 800 en France en 2022 contre 130 en 2002), assurent le renouvellement du portefeuille de produits de l'industrie pharmaceutique, tout en contribuant à la création de valeur et d'emplois. La richesse de la filière en France est reflétée par la diversité du *pipeline* des sociétés françaises de biotechs. Selon le Panorama France HealthTech 2022, publié par France Biotech, près d'un quart des produits possédait le statut de biomédicament orphelin, répondant ainsi à des besoins non satisfaits forts, soutenus par les autorités publiques. En 20 ans, la filière s'est nettement enrichie, tant en nombre de sociétés qu'en produits. Les produits développés

QUELQUES INDICATEURS SUR LA MATURITÉ DU SECTEUR DES BIOTECHNOLOGIES

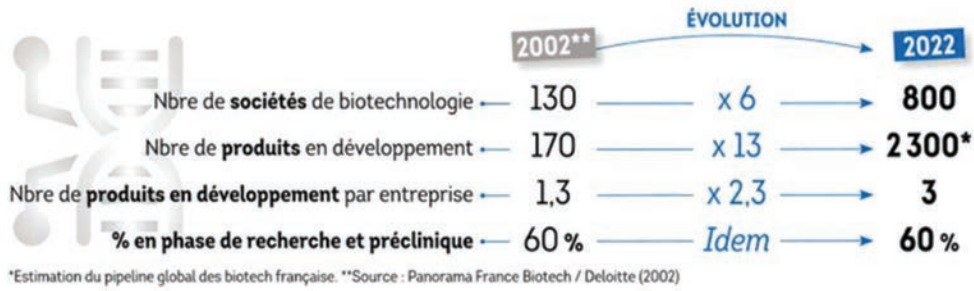


Figure 1

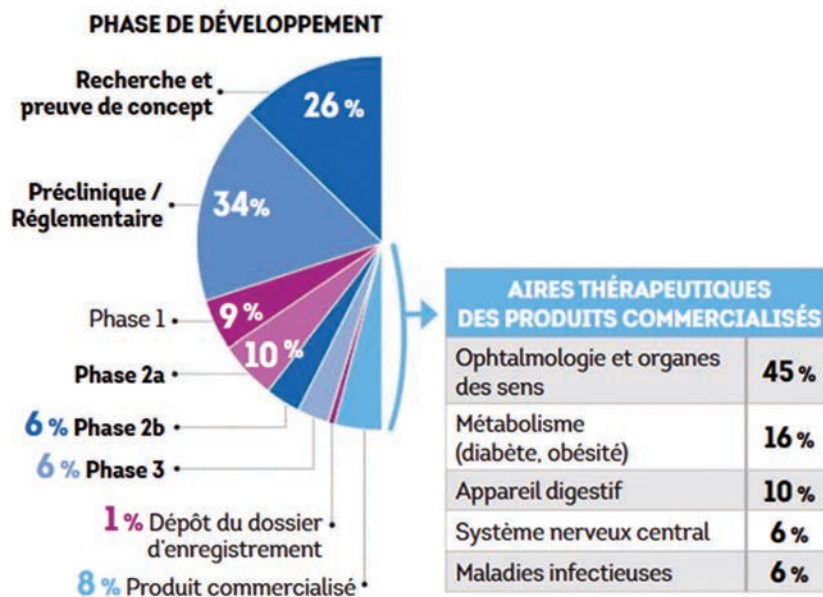
ont été multipliés par 13 depuis 2002, pour atteindre 2300 produits en 2022 et le nombre d’entreprises a été multiplié par 6 au cours de la même période. (Figure 1)

Les entreprises de biotechnologie françaises se saisissent de pathologies et indications variées. Toutefois, la moitié du *pipeline* se concentre sur trois aires thérapeutiques principales : l’oncologie (24 %), les maladies infectieuses (14 %) et le système nerveux central (12 %). Cette tendance varie peu d’année en année et est également reflétée au niveau européen avec en tête les trois mêmes aires thérapeutiques investiguées par les sociétés biotechnologiques et biopharmaceutiques européennes, l’oncologie atteignant 35 % du *pipeline* européen. En 2022, la majorité des produits (60 %) demeurent en phase précoce de développement (recherche et préclinique), 19 % en phase clinique précoce (phase I à IIa) et 12 % en phase clinique avancée (phase IIb et III). Les approches technologiques des entreprises sont variées (anticorps, petites molécules, thérapies géniques et cellulaires, vaccins, peptides...) et reflètent la diversité au sein du portefeuille de sociétés. (Figure 2)

La R&D et la propriété intellectuelle représentent des atouts majeurs pour les HealthTech françaises

Les entreprises Healthtech françaises sont majoritairement issues du milieu académique. Près de la moitié provient de la recherche académique et publique. Plus particulièrement, cela représente près de 64 % pour les biotechs en 2022 (contre 41 % des medtechs, et 22 % des entreprises de santé numérique). En 2021, les montants moyens dépensés par les entreprises retrouvent ainsi des niveaux d’investissement pré-Covid avec 2,4 millions d’euros dépensés en R&D en moyenne par entreprise. Ces chiffres montrent l’importance du milieu universitaire et public dans la création d’entreprise en France. (Figure 3)

Près de deux tiers des entreprises Healthtech ont déposé au moins un brevet depuis leur création, principalement des brevets en pleine propriété. Ces dépôts sont primordiaux pour les biotechs, qui en possédaient 24 par entreprise en moyenne en 2022, et une forte augmentation est attendue dans le futur.



Source : France Biotech, 147 sociétés, décembre 2022

Figure 2

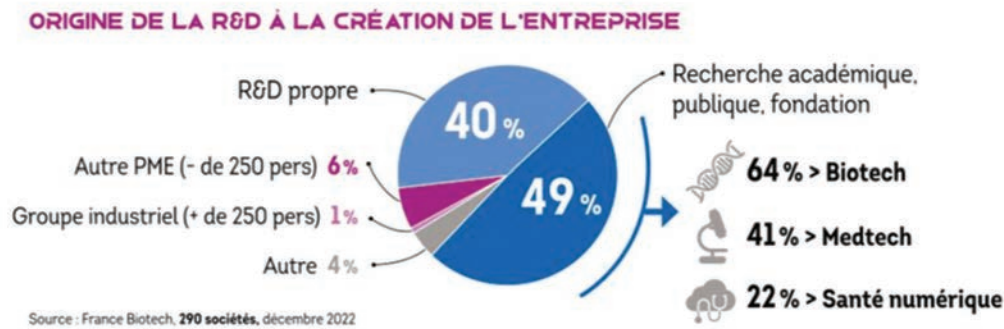


Figure 3

Des mesures incitatives sont d'ailleurs mises en place pour l'aide à la R&D de nouveaux produits, à l'instar du Crédit d'Impôt Recherche (CIR).

Les biotechnologies permettent d'accélérer le ciblage des maladies, et donc leur prise en charge quasi personnalisée

La recherche biomédicale permet de mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents des maladies et ainsi de développer et de produire des traitements adaptés. Les biomédicaments, thérapies géniques, thérapies cellulaires, etc. développés par les biotechs, qui ciblent de manière plus précise et efficace les causes biologiques d'une maladie, permettent aussi d'anticiper l'impact en matière de prise en charge du patient et d'évaluer en amont les risques et les coûts qui y sont liés. Cette accélération des processus rend possible l'infléchissement de l'évolution de la maladie, voire permet de guérir complètement le patient. Par exemple, Coave Therapeutics spécialisée dans les thérapies géniques pour le traitement des maladies héréditaires graves de l'œil (dystrophies rétiniennes héréditaires) et maladies neurodégénératives pour lesquels aucune solution satisfaisante n'avait été trouvée.

Une des caractéristiques du secteur des biotechs, est la longueur des cycles de développement des produits et l'importance des investissements nécessaires pour atteindre la rentabilité. Des entreprises de santé numérique, comme White Lab Genomics, plateforme d'intelligence artificielle pour le développement des thérapies génomiques, aident à pallier ces temps longs. Les données publiées par cette société sont traitées par des chercheurs en laboratoire, l'ambition étant de diviser par trois le temps de développement d'un nouveau médicament, qui peut durer aujourd'hui 15 ans, et donc aussi de réduire les coûts. Cette entreprise installée au Genopole d'Évry-Courcouronnes est un témoin de la complémentarité de la recherche avec l'innovation numérique et de l'atout que représente la diversité de la filière HealthTech française. Il y a un véritable enjeu ici d'interaction entre les biotechnologies et l'ensemble du parcours de soin et notamment les autres technologies associées. Ainsi,

grâce à l'analyse et l'exploitation de la data en santé, nous sommes également en capacité aujourd'hui de mieux comprendre les besoins de populations de patients plus homogènes. Cela permet de réaliser des études cliniques plus rapidement et de mesurer réellement l'impact d'un biomédicament ou d'une thérapie sur des populations ciblées.

Le transfert de technologie, un enjeu majeur du parcours de l'innovation

L'étape du passage de la recherche à l'innovation a considérablement progressé grâce aux différents opérateurs qui rapprochent le valorisateur du chercheur et permettent d'intégrer une vision industrielle dans les activités académiques. Cela conduit à une soixantaine de créations d'entreprises par an, ce qui démontre une fois de plus la dynamique entrepreneuriale française forte et encouragée. Allant dans ce sens, l'appel à propositions « maturation-prématuration », lancé dans le cadre du plan d'investissement France 2030 allouant 275 millions d'euros à 17 consortiums, permet de renforcer la chaîne d'accompagnement de projets d'innovation à fort potentiel et d'accélérer leur transfert vers le monde socio-économique, au bénéfice du patient.

Quid du financement des entreprises ?

S'agissant du financement des biotechs, la France a su tirer son épingle du jeu en 2022 malgré un environnement mondial et européen sous tension ces dernières années. Le financement de la HealthTech française en 2022 a réussi à surpasser celui de l'année précédente (+ 14 %) et c'est principalement sur le financement par capital-risque que repose cette croissance. Les biotechs absorbent 43 % des financements de la filière HealthTech et ont réalisé de très beaux tours privés en 2022, à la fois en refinancement mais aussi dès le premier tour. Mablink Bioscience a par exemple levé 30 millions d'euros. Imcheck Therapeutics a de son côté levé 96 millions d'euros en capital risque en juin 2022, principalement d'investisseurs européens et américains, représentant la levée de fonds la plus importante de l'année par une biotech française. Compte tenu du

contexte macroéconomique complexe et de la hausse des taux d'intérêt, le financement des entreprises *start-up* dites de *deeptech* s'est avéré plus complexe au 1^{er} semestre 2023, avec une baisse des levées de fonds constatée par rapport à la même période en 2022, en particulier pour les levées de fonds de premiers tours.

Bien que certaines entreprises visent le marché seules, une majorité de biotechs cherche à conclure un ou des accords industriels afin d'assurer leurs phases finales de développement et de commercialisation. Compte tenu du modèle d'affaires particulier du secteur qui repose sur une temporalité longue, des investissements conséquents et une prise de risque importante, les enjeux de valorisation des entreprises sont clefs. Il est d'autant plus important de « dérisquer » les projets les plus prometteurs. La mobilisation de près de 7 milliards d'euros dans le cadre de « Tibi 2⁽¹⁾ » pour financer la *deep tech*, est un exemple très intéressant de financement. Placés chez les investisseurs institutionnels (assureurs) pour financer les *start-up* en croissance, cette initiative comportera aussi un volet *early stage*, pour les jeunes entreprises qui peinent aujourd'hui davantage à se financer. C'est un signal très positif pour les entreprises. Par ailleurs, de nouveaux modèles de financement pour ces thérapies innovantes qui demeurent coûteuses sont en cours d'élaboration. Des contrats à la performance dans le cadre des accès précoces en France pourraient permettre l'accès des biomédicaments innovants aux patients tout en assurant un partage du risque équilibré et construit entre l'assurance maladie et les entreprises pour les biomédicaments les plus onéreux.

Les enjeux d'attractivité et de bioproduction sur le territoire

En 2020, la France accusait un net retard de production de biomédicaments : seulement 5 biothérapies sont produites en France contre 21 en Allemagne et 12 en Italie. La dynamique positive qui anime la filière Healthtech est néanmoins freinée par les coûts, temps et risques de production, notamment pour les biothérapies, qui demeurent très importants pour couvrir les futurs besoins des entreprises, en particulier ceux en thérapie géniques et cellulaires, surtout lors des phases cliniques avancées et commerciales. Les entreprises déplorent parfois une absence de sous-traitants capables de produire leurs lots cliniques et le risque est de voir une production délocalisée à l'étranger. On observe toutefois des efforts d'ancrage et de développement sur le territoire, à l'instar d'Ypsokesi, qui détient une plateforme de thérapie génique. Cette filiale du groupe SK pharmteco dédiée à la production clinique et commerciale de vecteurs viraux pour les thérapies géniques et cellules, vient d'inaugurer son site de bioproduction en France, qui devrait être pleinement opérationnel en 2024 et permettre la création de

90 nouveaux emplois. Parmi les élus, plusieurs grands projets d'accroissement de production de médicaments en France, dont un mené par le laboratoire américain Pfizer. Ces implantations de site de bioproduction sur le territoire contribuent à l'attractivité de la France, montrent la visibilité des capacités de bioproduction françaises à l'international et donnent un meilleur accès à des rendements plus élevés pour les thérapies géniques et cellulaire, depuis la phase précoce de développement des médicaments jusqu'à la production commerciale à grande échelle (un des forts enjeux de soutenabilité du développement des biothérapies dans un contexte de sobriété des systèmes de santé).

Les problématiques liées à la production sur le territoire soulèvent également des défis en matière d'accès à l'immobilier pour les entreprises. 25 % des entrepreneurs disent rencontrer des difficultés immobilières, notamment concernant les bureaux et les laboratoires et il s'agit de mieux accorder les besoins à l'offre existante et à venir.

Il existe également une problématique RH au sujet de l'attractivité de la France. Ces technologies innovantes ont un réel impact sur la pratique médicale. Il y a aujourd'hui une tension qui pèse sur les métiers de santé, chargés de sens, qui doivent être davantage impliqués dans les processus d'innovation. Il faut une connexion entre l'innovation, les besoins futurs des entreprises et la formation et c'est en partie le rôle que se donne France Biotech en tant qu'animatrice de la filière. La France, véritable territoire d'excellence en matière de recherche biomédicale, doit se donner les moyens d'attirer et de garder les talents (pharmaciens, chercheurs, techniciens spécialisés, médecins, etc. et tous ceux capables de transformer ces idées et innovations en entreprises pérennes). Cela semble aller dans le bon sens, puisqu'on comptait 50.000 emplois directs et indirects dans les entreprises de Healthtech en 2022 et que 93 % des entreprises ont prévu de recruter ; 2 200 emplois supplémentaires sont ainsi prévus en 2023.

Afin de rattraper son retard, la France doit mobiliser les acteurs de la société civile, de la formation, de la recherche, de l'industrie et encore du système de soins. Il est nécessaire aujourd'hui de développer une véritable filière. (Figure 4 page suivante)

Le développement et la construction d'une filière de bioproduction française forte ne pourra se faire qu'en prenant en compte l'ensemble de la chaîne de valeur de la bioproduction et ses différents acteurs. Construire une filière basée sur l'innovation en automatisations, en contrôle de process en ligne notamment *via* l'IA et les jumeaux numériques, assurera un axe de différenciation majeur en matière d'attractivité et de compétitivité. Ces innovations technologiques et le développement de cette filière assureront par ailleurs aux acteurs la montée en expertise recherchée par le marché. (Figure 5 page suivante)

⁽¹⁾ <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2023/06/20/lancement-de-la-phase-2-de-l-initiative-tibi>

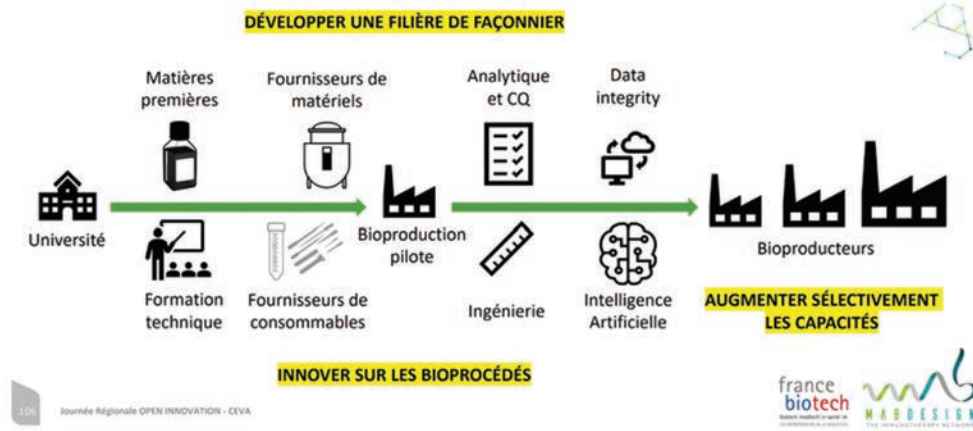


Figure 4 : Source : Étude Mabdesign / France Biotech 2021

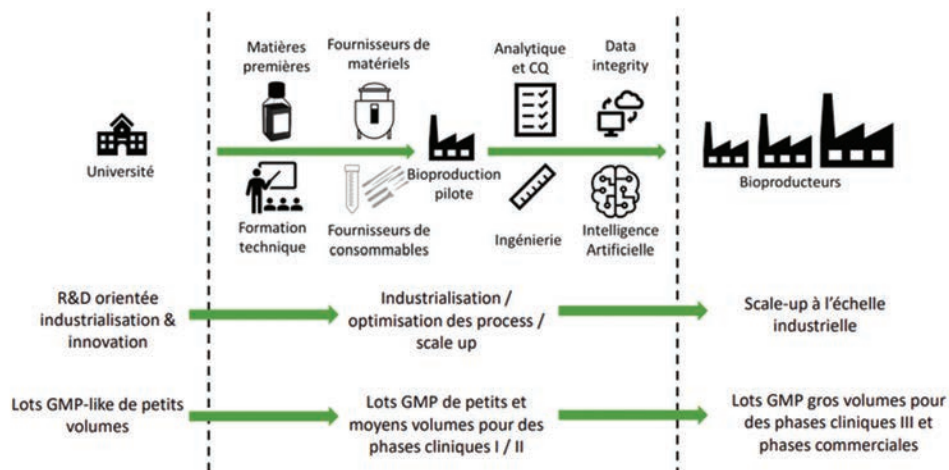


Figure 4 : Source : Étude Mabdesign / France Biotech 2021

L'innovation en Biotechnologie est largement soutenue par les pouvoirs publics

Dans le cadre du plan France 2030, dont le volet santé⁽²⁾ est doté de 7,5 milliards d'euros, une stratégie d'accélération Biothérapie et Bioproduction a été mise en œuvre pour réduire les risques liés à l'étape de production et améliorer les rendements et la reproductibilité. Cette stratégie permet, en plus de l'abaissement du risque, de diminuer les coûts d'investissement et le temps nécessaires pour franchir un certain nombre d'étapes et permettre l'accès à ces innovations au plus grand nombre. Un des axes de cette stratégie est également d'accélérer l'accès au marché pour les nouveaux biomédicaments.

Avec cet objectif de structurer la filière de la bioproduction, le projet France Biolead (dont France Biotech est co-fondateur), une association ouverte à

tous, a pour ambition de fédérer et d'animer les acteurs de la production de biomédicament pour répondre aux mieux aux ambitions de la stratégie d'accélération Bioproduction-Biomédicament portée par l'État.

Les pouvoirs publics sont très impliqués dans le soutien des entreprises innovantes, en accompagnant financièrement les réflexions stratégiques. La création de l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS), dirigée par le Dr Lise Alter, a pour ambition de renforcer et de dynamiser tout le tissu d'entreprises innovantes en santé en France afin de faciliter l'accès aux innovations pour le patient. Elle agit comme un véritable catalyseur pour stimuler l'écosystème et encourager les synergies, au sein des territoires : institutionnels et opérateurs de l'État, acteurs de la recherche et du monde académique, du soin, entrepreneurs, industriels et patients. Toutes ces initiatives contribuent à rendre compatibles les nombreuses innovations françaises à la soutenabilité du système de santé.

⁽²⁾ https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/innovation_sante_2030_-_dossier_de_presse_-_mai_2023.pdf

Il existe également un enjeu d'évolution des règles européennes, afin d'encourager davantage la compétitivité de ce continent

L'entrée en vigueur du règlement européen de 2014 sur les essais cliniques de médicaments le 31 janvier 2022 a permis d'harmoniser l'évaluation des essais cliniques dans les différents pays européens tout en conservant un niveau élevé de protection des participants. Cependant, en matière d'attractivité, l'Europe demeure moins bonne que les États-Unis ou l'Australie par exemple. La France doit encore tirer son épingle du jeu notamment en ajustant sa transposition nationale.

En 2021, le Conseil européen a donné son feu vert sur de nouvelles règles concernant l'évaluation des technologies de la santé permettant d'améliorer l'accès aux médicaments et de simplifier les procédures. Cette mesure bénéficiera aux patients, aux fabricants de technologies de la santé et à nos systèmes de santé, notamment en réduisant les charges administratives.

Toutefois, en l'état actuel, le projet législatif pharmaceutique européen apporte davantage de modulation et de conditionnement à l'accès au marché des pays au sein de l'Union et crée ainsi davantage d'incertitude sur les conditions d'accès à ce marché pour les entreprises. Ce manque de visibilité, d'accroissement de complexité, ne doit pas nuire à l'attractivité du continent, déjà sujette à une concurrence accrue des marchés émergents, ainsi que de la Chine et des États-Unis.

Conclusion

La science et la technologie ont toujours eu un rôle prééminent en matière de soin. Leurs capacités sont renforcées par les révolutions industrielles de la biotech, qui transforment les métiers du soin, permettent de gagner du temps et ainsi devraient favoriser l'application du bon traitement au bon patient, grâce au ciblage accru de populations de patients, une approche dite de médecine de précision, ou encore une médecine personnalisée. Il y a une vraie volonté avec ces médicaments de transformer la prise en charge du patient et d'infléchir le décours de la maladie. Si ces solutions sont coûteuses à développer, leur déploiement permet une réduction des coûts à d'autres niveaux de la chaîne de soins du patient et à long terme, des bénéfices non seulement médicaux, sociétaux mais également économiques. Le financement demeure un enjeu majeur et il faut continuer à favoriser les investissements dans ce domaine essentiel qu'est la santé, investissements à la fois publics mais aussi privés, tout en diversifiant ses sources. La réponse à ces grands enjeux passera également par une relation forte entre les acteurs de la filière et les pouvoirs publics notamment autorités de santé, pour construire les modèles et outils les plus adéquats (innover pour réduire les temps, les coûts et les risques de développement, favoriser les dispositifs *fast-track*, les accès précoces et la maîtrise médicalisée) pour aligner les enjeux de soutenabilités du système de santé et de soutenabilité industrielle afin de sécuriser l'émergence, le développement et le déploiement de ces thérapies innovantes auprès des patients. À ce titre, la mission « Borne » sur la régulation des produits de santé s'est penchée de façon exhaustive sur ces sujets et sur lesquels France Biotech continue de se mobiliser.

Un enjeu de recherche fondamentale et clinique

Par le Dr Franck LETHIMONNIER

Directeur de l'Institut Thématique Technologie pour la Santé de l'Inserm

Et le Pr Didier SAMUEL

Président-directeur général de l'Inserm

La recherche en biothérapies et en bioproduction est au cœur de l'innovation médicale. Le transfert de ces découvertes vers la clinique et l'industrie est crucial. Depuis 2005, l'Inserm et les CHU ont créé des CIC dédiés, propulsant la France vers des avancées pionnières.

En France, environ 100 équipes de recherche travaillent sur des biothérapies innovantes, et 50 autres se concentrent sur la bioproduction. Les avancées en édition génique et en biologie synthétique élargissent les possibilités. Les avancées en ARNm montrent également leur potentiel thérapeutique.

La recherche est structurée avec des centres cliniques, des infrastructures de recherche et des accélérateurs de recherche technologiques. Pour encourager le transfert industriel, des « Intégrateurs Biothérapies – Bioproduction » ont été labellisés.

La recherche française a progressé dans les biothérapies, avec des succès et des *start-up* innovantes. La prise de conscience récente de l'importance du domaine renforce cette dynamique.

Introduction

La recherche associée aux biothérapies et à la fabrication de produits biologiques joue un rôle central dans l'innovation en santé. Cet axe de recherche essentiel vise à créer de nouveaux outils thérapeutiques, dérivés du vivant, des nouveaux bio-procédés, et à améliorer les techniques existantes. Depuis les trois dernières décennies, il bénéficie des avancées majeures en ingénierie biologique, ainsi que des progrès considérables dans l'acquisition des connaissances en biologie humaine.

En France, cette recherche est fréquemment menée en collaboration internationale. Elle est structurée pour encourager et intégrer l'interdisciplinarité entre biologistes, médecins, technologues et experts en méthodologie. Cette approche tire parti de l'intrication entre la recherche fondamentale, les avancées technologiques et des domaines d'applications biomédicales spécifiques. Le transfert des découvertes issues de cette recherche vers les domaines cliniques et industriels est d'une importance capitale.

Dès 2005, l'Inserm et les Centres Hospitaliers Universitaires français ont établi des Centres d'Investigation Clinique (CIC) dans tout le pays, dédiés aux étapes de recherche clinique en biothérapie. Cette initiative a permis à la France de réaliser plusieurs percées pionnières dans le domaine des traitements biologiques.

De la recherche fondamentale à la recherche clinique

Le terme « biothérapie » englobe un vaste éventail de biomédicaments, y compris les thérapies cellulaires et géniques, les macromolécules produites grâce aux biotechnologies, ainsi que les vésicules extracellulaires ou les bactéries utilisées à des fins thérapeutiques. La gamme des biothérapies est en constante évolution. Par exemple, on peut mentionner les progrès rapides dans les méthodes de type CAR (thérapies cellulaires et géniques *ex vivo*, impliquant la manipulation de cellules prélevées puis réinjectées en situation auto- ou allogénique), et plus généralement les développements liés à la capacité de reprogrammer des cellules ou des bactéries.

À l'échelle nationale, environ une centaine d'équipes de recherche académique travaillent sur le développement de biothérapies novatrices, et une cinquantaine d'équipes se concentrent sur des aspects liés à la bioproduction. Cette évaluation effectuée dans le cadre d'une initiative du CSF Santé en 2020 est sans doute quelque peu imprécise en raison de la difficulté à définir un périmètre précis des activités de recherche. Sur le plan fondamental, de nombreuses équipes de recherche en biologie s'engagent dans l'identification de cibles biologiques ou dans la compréhension des mécanismes d'action. Bien que ces équipes ne soient pas initialement axées sur le développement de biothérapies, elles peuvent progressivement se consacrer à des macromolécules, des protéines, des cellules, etc., susceptibles de devenir des candidats biomédicament.

De même, les avancées dans les technologies d'édition du génome de type CRISPR et les récents progrès en biologie de synthèse ouvrent des perspectives de recherche en biothérapie pour des nouvelles équipes.

Les enjeux de la recherche clinique en biothérapie sont variés, car ils diffèrent en fonction du type de biothérapie. Par exemple, dans le cas des anticorps thérapeutiques, la détermination de la première dose à administrer à l'homme est complexe, car il n'existe pas toujours de modèle animal pertinent pour la déterminer au préalable et que ces molécules n'ont pas le même comportement que des médicaments classiques (établissement de la dose maximale tolérée,...). Aujourd'hui, il y a plus d'une centaine d'anticorps thérapeutiques, quel que soit leur format, sur le marché pour le traitement des cancers, des maladies inflammatoires et auto-immunes et des infections. On peut par exemple citer le rituximab (MabThéra®, Rituxan®) et trastuzumab (Herceptin®) utilisés dans les hémopathies et le cancer du sein, l'infliximab (Remicade®) préconisés pour le traitement de différentes maladies inflammatoires (la polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn,...) et plus récemment le Inmazeb®, un mélange de trois anticorps (atoltivimab, maftivimab et odesivimab-ebng) contre le virus ebola, dont les résultats cliniques sont excellents. Il faut savoir que les anticorps thérapeutiques actuels dérivent de la sérothérapie, qui a été largement promue par la France, dès la fin du XIX^e siècle. Lors de l'autorisation de mise sur le marché, le mécanisme d'action de ces thérapies peut être insuffisamment compris, nécessitant ainsi le suivi de cohortes. La variabilité interindividuelle de réponse aux biothérapies peut notamment découler de leur pharmacocinétique et de la prédisposition génétique de l'individu. Certains effets indésirables sont prédictibles, tandis que d'autres sont inattendus, voire paradoxaux. En outre, il est difficile d'appliquer la méthodologie de développement des médicaments aux biothérapies. Les thérapies cellulaires et géniques *ex vivo* consistent à manipuler des cellules prélevées avant de les réinjecter en situation auto- ou allogénique. La thérapie génique *in vivo* repose sur l'utilisation de vecteurs ou de macromolécules pouvant être considérés comme des biomédicaments, nécessitant ainsi un processus de développement adapté, celui des médicaments de thérapies innovantes.

La thérapie génique connaît actuellement une série de succès scientifiques, avec plus de 1 000 essais en cours et les premiers produits déjà disponibles. Ce résultat découle de deux décennies de recherche qui ont été parsemées de défis, mais qui ont été rapidement surmontés grâce aux avancées technologiques. Les premiers vecteurs de thérapie génique utilisés chez des enfants souffrant de déficits immunitaires ont malheureusement conduit à des leucémies, un effet qui n'avait pas été anticipé lors des essais précliniques. Pour remédier à ce problème, de nouvelles générations de vecteurs ont été développées et sont aujourd'hui les plus couramment employées.

Les succès enregistrés au cours de la dernière décennie en matière de thérapie génique en sont une preuve tangible. Initié il y a plus de 20 ans par l'Inserm

et ses partenaires, le développement de plusieurs technologies clés, en particulier les vecteurs viraux et leur production, s'est concrétisé à travers des essais précliniques et cliniques novateurs et prometteurs pour diverses maladies rares. Parmi ces avancées, citons l'utilisation de vecteurs lentiviraux pour traiter le syndrome de Wiskott Aldrich (Hacein-Bey-Abina, 2015), la drépanocytose (Leboulch et Cavazzana, 2017), la β -thalassémie (Thompson, 2018), l'anémie de Fanconi (Río, 2019) et la granulomatose chronique (Kohn, 2020), ainsi que l'emploi de vecteurs adéno-associés pour traiter la neuropathie optique de Leber (Bouquet, 2019), la dystrophie musculaire de Duchenne (Le Guiner, 2017) ou la myopathie congénitale myotubulaire (Dupont, 2020). Au-delà des affections rares, l'application de ces technologies s'étend également à l'hématologie (Six, 2020) et aux maladies neurodégénératives (Kacher, 2019).

Les défis de la recherche demeurent nombreux. En ce qui concerne la thérapie génique, les enjeux incluent la mise en place de stratégies novatrices de ciblage cellulaire spécifique associées à des améliorations dans la biofabrication des vecteurs et les contrôles de qualité. L'amélioration des performances des vecteurs, leur administration précise et sécurisée dans les cellules cibles, les méthodes de production des produits et l'intégration des approches CRISPR dans le domaine de l'immunothérapie sont autant de pistes explorées pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits et pour obtenir des résultats positifs durables en une seule intervention.

Dans le domaine de la thérapie cellulaire, un exemple est l'identification de nouvelles sources cellulaires pour développer des thérapies cellulaires et la création de méthodes innovantes pour générer des précurseurs tissulaires, afin de promouvoir les thérapies tissulaires. Parallèlement, il est essentiel d'améliorer l'automatisation de la production ainsi que la rentabilité des processus de biofabrication. D'autres stratégies innovantes sont explorées, impliquant une variété de technologies, pour développer de nouvelles classes de biothérapies. Celles-ci comprennent de nouvelles sources de cellules immunitaires allogéniques prêtes à l'emploi (macrophages B, NK), de nouveaux formats d'anticorps et des techniques novatrices de modification génétique *via* l'édition de gènes et la délivrance d'ARNm de protéines candidates, y compris des antigènes. Une priorité est de considérer dès les premières étapes de développement la mise en place de procédures de biofabrication qui améliorent la qualité et le rendement, en respectant les exigences industrielles et réglementaires.

Bien que certains développements puissent avoir une portée générale, la plupart des approches développées sont spécifiques au contexte biologique et au domaine médical visé. Par exemple, le domaine de l'oncologie, transformé par l'utilisation de produits biologiques et l'émergence de biothérapies ciblées comme les cellules CAR-T, met en évidence le besoin d'approfondir les solutions basées sur les biothérapies, d'améliorer la qualité et le rendement de la biofabrication, ainsi que de réduire les coûts. D'autres domaines,

comme les troubles immunitaires ou les maladies infectieuses, profiteront certainement de la mise en place de plateformes technologiques spécifiques pour la production d'anticorps novateurs, le développement de vaccins puissants à base d'ARNm comme les mucosales et l'ingénierie des cellules B.

Les approches basées sur l'ARN ont également acquis une visibilité remarquable, soulignée par la crise de la Covid-19. Les avancées biotechnologiques couplées à une meilleure compréhension de la régulation génique et du métabolisme de l'ARN messager ont permis le développement de stratégies thérapeutiques basées sur différents types d'ARN. L'efficacité des vaccins à ARNm est désormais bien établie, avec le succès des vaccins contre la Covid-19 en clinique. Les molécules d'ARN interférents ont également fait leurs preuves en clinique, comme le cas du Patisiran le démontre dans la neuropathie amyloïde héréditaire. D'autres types d'ARN (ARN guides pour l'édition génique, microARN, etc.) sont encore en cours d'évaluation. Récemment, des publications et les résultats de premiers essais cliniques ont confirmé le potentiel du transfert d'ARN pour diverses applications thérapeutiques. Ces biomolécules pourraient bien être les agents thérapeutiques novateurs de demain dans les domaines de l'édition génique, de la médecine régénérative et de l'immunothérapie.

Structuration de la recherche en biothérapie et bioproduction

La recherche liée aux biothérapies et à la bioproduction doit être conçue dans un cadre global de la recherche, englobant les domaines allant du fondamental à la clinique, tout en intégrant des capacités technologiques de recherche, parfois même de production, et en encourageant le transfert vers l'industrie. Cela nécessite la mise en place d'un environnement complexe adapté à chaque catégorie de biothérapie. Face à une concurrence internationale intense, plusieurs initiatives ont été déployées afin de concentrer les investissements et les efforts en matière d'expertise.

Pour promouvoir la recherche clinique dans le domaine des biothérapies, une série de modules dédiés aux biothérapies ont été créés en 2005 dans les centres d'investigation clinique pilotés par l'Inserm et les CHU partenaires. Ces modules couvrent une variété de domaines tels que l'immunologie, l'oncologie, la dermatologie, etc. Leur rôle dans le domaine de la biothérapie et de la bioproduction est central, souvent en lien avec des laboratoires hospitaliers de thérapie cellulaire ou d'ingénierie tissulaire, ainsi qu'avec l'Établissement Français du Sang (EFS). Ces centres sont localisés en Île-de-France (Necker, Cochin, Saint Louis, Curie, IGR, Pitié Salpêtrière, Créteil), à Marseille, Nantes, Toulouse et Besançon. Des capacités de recherche translationnelle complémentaires ont également été développées depuis, notamment avec la création d'Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) ayant une composante en biothérapie.

En 2013, des infrastructures nationales en biologie et en santé ont été mises en place, pilotées ou associées à l'Inserm. Deux de ces infrastructures, Ingestem et Ecell-France, sont spécifiquement dédiées à la fourniture de cellules spécifiques pour la communauté scientifique et industrielle. Elles soutiennent le développement de projets innovants en thérapie cellulaire.

En plus de la mise à disposition de ressources biologiques, l'Inserm a établi une nouvelle organisation à partir de 2019 pour accélérer la diffusion des technologies clés nécessaires au développement de biothérapies prioritaires vers d'autres équipes de recherche et partenaires industriels. Cela s'est traduit par la création d'un Accélérateur de Recherche Technologique (ART) en 2019, axé sur le développement et la diffusion des technologies de thérapie génique (vecteurs viraux, édition de génome, bioproduction). Un deuxième ART a été lancé fin 2022 pour les technologies associées aux ARNm (production d'ARNm conventionnels, auto-amplifiants, trans-amplifiants, et systèmes de délivrance). Un troisième ART est en préparation pour diffuser les technologies de biologie de synthèse permettant la reprogrammation de bactéries à visée thérapeutique.

Afin de favoriser le transfert industriel, l'État a labellisé en 2022 et 2023 huit « Intégrateurs Biothérapies - Bioproduction » à l'échelle nationale (Nantes, Paris, Montpellier, Toulouse, Besançon et Nancy). Ces entités académiques développent des programmes de recherche et d'innovation en collaboration avec des partenaires privés, visant à encourager le partage de compétences et le transfert des technologies vers l'industrie. Un réseau national, dirigé par l'Inserm, devrait être établi d'ici la fin de 2023 pour favoriser les synergies et mettre en place une communication à l'échelle nationale et internationale, afin de faire connaître et valoriser ce réseau d'expertises.

En ce qui concerne le financement des projets de recherche eux-mêmes, un programme national prioritaire de recherche (PEPR) doté de 80 millions d'euros est en phase de démarrage. L'objectif consiste à unir la communauté académique en étroite collaboration avec les représentants industriels et hospitaliers. Cette initiative vise à anticiper les futures biothérapies en améliorant les méthodes de production qui leur seront associées, et à s'attaquer aux verrous technologiques actuels liés à la fabrication des biothérapies existantes. Co-piloté par l'Inserm et le CEA, il s'appuiera sur les infrastructures mentionnées. Douze consortiums de recherche nationaux sont en cours de lancement, et des appels à projets seront mis en place dès 2024.

Conclusion

La recherche académique française dans le domaine des biothérapies a progressé et s'est structurée au cours des trois dernières décennies, marquée par de nombreux succès qui se manifestent à travers des publications de grande envergure, des chercheurs français renommés à l'échelle internationale, et la

création de nombreuses *start-up* novatrices issues du milieu académique français. Par exemple, des entreprises telles qu'Adverum biotechnologies, Smart Imune, Sparing vision, TerAchon, ImCheck therapeutics, Asfalia Biologics, Coave therapeutics, Gamut therapeutics, Gensight, Innoskel, Nervosave therapeutics, émanent directement des laboratoires de l'Inserm. Néanmoins, il est important de noter que ce secteur de recherche doit affronter une vive concurrence internationale. Il est également crucial de mettre en œuvre des efforts de recherche pour soutenir l'émergence d'une filière industrielle à l'échelle nationale et européenne, afin de fournir des technologies de bioproduction.

Une prise de conscience récente a émergé quant à la nécessité de mobiliser des capitaux plus importants, de renforcer les synergies entre les acteurs académiques et industriels, d'intégrer davantage la recherche académique sur les biothérapies avec celle portant sur les technologies de bioproduction, de tirer parti des centres de recherche clinique pour proposer des solutions réglementaires adaptées à la bioproduction, et pour mieux stimuler et structurer les interfaces avec les acteurs industriels. Cette nouvelle compréhension insufflé un nouvel élan à la recherche dans ce domaine. La mise en place récente d'une stratégie nationale spécifiquement axée sur ce domaine, ainsi que la création d'une agence de programme en santé, devraient jouer un rôle décisif en orientant de manière cohérente les efforts de recherche dans cette direction.

Bibliographie

- ABINA S. H. B., GASPAR H. B., BLONDEAU J., CACCAVELLI L., CHARRIER S., BUCKLAND K., ... & CAVAZZANA M. (2015), "Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome", *Jama*, 313(15), pp. 1550-1563.
- BOUQUET C., VIGNAL CLERMONT C., GALY A., FITOUSSI S., BLOUIN L., MUNK M. R., VALERO S., MEUNIER S., KATZ B., SAHEL J. A., & THOMASSON N. (2019), «Immune response and intraocular inflammation in patients with Leber hereditary optic neuropathy treated with intravitreal injection of recombinant Adeno-Associated Virus 2 carrying the ND4 gene: A secondary analysis of a phase 1/2 clinical trial», *JAMA ophthalmology*, 137(4), pp. 399-406, <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.6902>
- DIANA J. S., SUAREZ F., MONPOUX F., BROUSSE V., ... CAVAZZANA M. (2018), «Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -Thalassemia», *The New England journal of medicine*, 378(16), pp. 1479-1493, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342>
- DUPONT JB, GUO J, RENAUD-GABARDOS E, POULARD K, LATOURNERIE V, LAWLOR MW, GRANGE RW, GRAY JT, BUJ-BELLO A, CHILDERS MK, & MACK DL (2020), «AAV-mediated gene transfer restores a normal muscle transcriptome in a canine model of X-linked myotubular myopathy», *Molecular Therapy*, 2020 Feb 5, 28(2), pp. 382-393, doi: 10.1016/j.ymthe.2019.10.018, Epub 2019 Nov 11. PMID: 31784415; PMCID: PMC7000997.
- LE GUINER C., SERVAIS L., MONTUS M., LARCHER T., FRAYSSE B., MOULLEC S., ALLAIS M., FRANÇOIS V., DUTILLEUL M., MALERBA A., KOO T., THIBAUT J. L., MATOT B., DEVAUX M., LE DUFF J., DESCHAMPS J. Y., BARTHELEMY I., BLOT S., TESTAULT I., WAHBI K., ... DICKSON G. (2017), «Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of Duchenne muscular dystrophy», *Nature communications*, 8, 16105, <https://doi.org/10.1038/ncomms16105>
- KACHER R., LAMAZIÈRE A., HECK N., KAPPES V., MOUNIER C., DESPRES G., DEMBITSKAYA Y., PERRIN E., CHRISTALLER W., SASIDHARAN NAIR S., MESSENT V., CARTIER N., VANHOUTTE P., VENANCE L., SAUDOU F., NÉRI C., CABOCHE J., & BETUING S. (2019), "CYP46A1 gene therapy deciphers the role of brain cholesterol metabolism in Huntington's disease", *Brain: a journal of neurology*, 142(8), pp. 2432-2450, <https://doi.org/10.1093/brain/awz174>
- KOHN D. B., BOOTH C., KANG E. M., PAI S. Y., SHAW K. L., SANTILLI G., ARMANT M., BUCKLAND K. F., CHOI U., DE RAVIN S. S., DORSEY M. J., KUO C. Y., LEON-RICO D., RIVAT C., IZOTOVA N., GILMOUR K., SNELL K., DIP J. X., DARWISH J., MORRIS E. C., ... Net4CGD consortium (2020), «Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease», *Nature medicine*, 26(2), pp. 200-206, <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0735-5>
- RIBEIL J. A., ABINAS. H. B., PAYEN E., MAGNANIA., SEMERARO M., MAGRIN E., CACCAVELLI L., NEVEN B., BOURGET P., EL NEMER W., BARTOLUCCI P., WEBER L., PUY H., MERITET J. F., GREVENT D., BEUZARD Y., CHRÉTIEN S., LEFEBVRE T., ROSS R. W., NEGRE O., ... CAVAZZANA M. (2017), "Gene therapy in a patient with sickle cell disease", *The New England journal of medicine*, 376(9), pp. 848-855, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609677>
- RÍO P., NAVARRO S., WANG W., SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ R., PUJOL R. M., SEGOVIA J. C., BOGLIOLO M., MERINO E., WU N., SALGADO R., LAMANA M. L., YAÑEZ R. M., CASADO J. A., GIMÉNEZ Y., ROMÁN-RODRÍGUEZ F. J., ÁLVAREZ L., ALBERQUILLA O., RAIMBAULT A., GUENECHEA G., LOZANO M. L., ... BUEREN J. A. (2019), "Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia", *Nature medicine*, 25(9), pp. 1396-1401, <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0550-z>
- SIX E, GUILLOUX A, DENIS A, LECOULES A, MAGNANI A, VILETTE R, MALE F, CAGNARD N, DELVILLE M, MAGRIN E, CACCAVELLI L, ROUDAUT C, PLANTIER C, SOBRINO S, GREGG J, NOBLES CL, EVERETT JK, HACEIN-BEY-ABINA S, GALY A, FISCHER A, THRASHER AJ, ANDRÉ I, CAVAZZANA M, & BUSHMAN FD (2020), «Clonal tracking in gene therapy patients reveals a diversity of human hematopoietic differentiation programs», *Blood*, 2020 Apr 9, 135(15), pp. 1219-1231, doi: 10.1182/blood.2019002350, PMID: 32040546, PMCID: PMC7146019.
- THOMPSON A. A., WALTERS M. C., KWIATKOWSKI J., RASKO J. E. J., RIBEIL J. A., HONGENG S., MAGRIN E., SCHILLER G. J., PAYEN E., SEMERARO M., MOSHOUS D., LEFRERE F., PUY H., BOURGET P., MAGNANI A., CACCAVELLI L., DIANA J. S., SUAREZ F., MONPOUX F., BROUSSE V., ... CAVAZZANA M. (2018), «Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia», *The New England journal of medicine*, 378(16), pp. 1479-1493, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342>

La recherche technologique, un enjeu pour les biothérapies et leur bioproduction

Par Patrick CHATON, Bernard MAILLÈRE et François JACQ⁽¹⁾
CEA

Le génie génétique et l'ingénierie moléculaire et cellulaire ont été à l'origine des premiers biomédicaments – médicaments produits par des cellules vivantes, objets considérablement plus complexes que les petites molécules organiques synthétisées par voie chimique – qui viennent compléter utilement l'offre thérapeutique. Les enjeux autour de ces biomédicaments sont nombreux avec des aspects liés à leur sécurité et leur efficacité qui sont évalués lors des phases cliniques. Mais une autre dimension ne doit pas être négligée, celle de l'apport de la recherche technologique (RT) qui permet de trouver de nouvelles biomolécules et d'accompagner leurs processus de développement et d'industrialisation pour permettre leur accès au plus grand nombre. Les organismes de RT constituent ainsi des acteurs incontournables dans l'écosystème d'innovation sur une problématique porteuse d'enjeux de souveraineté.

L'importance de la recherche technologique en soutien de l'action publique en bioproduction

Parmi les ruptures permettant d'envisager une transition vers une médecine du futur centrée sur le patient (Syrota et Charmeil, 2017)⁽²⁾, les biothérapies apportent des solutions thérapeutiques ciblées par rapport aux applications diverses : oncologie, maladies neuro-dégénératives, infectieuses, auto-immunes, inflammatoires, ou encore maladies rares... Près de la moitié des traitements en cours de développement sont des biomédicaments. Ce marché représentait 24,3 % du marché mondial du médicament en 2019, soit environ 240 Mds€, et devrait atteindre 320 Mds€ d'ici 2025. Les coûts élevés de production des biothérapies (jusqu'à plusieurs centaines de milliers d'euros par patient) questionnent cependant la soutenabilité financière de leur mise à disposition pour le plus grand nombre. Au-delà, la France dépend aujourd'hui à 95 % des importations pour les biothérapies.

Pour faire face aux enjeux de souveraineté sanitaire, de soutenabilité du système de soin, et d'impact économique, différents leviers ont été identifiés sous

l'impulsion du gouvernement notamment dans le cadre du comité stratégique de filière « Industries et technologies pour la santé » et de la stratégie nationale d'accélération. Les aspects technologiques y sont identifiés notamment pour l'amélioration qu'ils peuvent apporter sur le choix des biomédicaments, leur qualité et les rendements et coûts associés de la bioproduction. La recherche technologique (RT) constitue un atout indispensable pour répondre à ces enjeux industriels, de même qu'à des problématiques plus larges de renforcement de l'innovation, de coordination au sein de la filière de bioproduction, de création de *start-up* et de formation du personnel.

Les spécificités des biothérapies et de leur bioproduction sont au cœur d'enjeux pour lesquels l'apport de la recherche technologique est déterminant

Avant les années 1990, la grande majorité des médicaments était constituée de petites molécules organiques synthétisées par voie chimique. L'avènement du génie génétique et de l'ingénierie moléculaire et cellulaire dans les années 1980 a été à l'origine des premiers biomédicaments, c'est à dire de médicaments produits par des cellules vivantes (bactéries, levures, lignées cellulaires) le plus souvent génétiquement modifiées. Cette nouvelle voie de production permet de produire des objets considérablement plus complexes que de petites molécules organiques.

⁽¹⁾ Les auteurs souhaitent remercier Alexis Bemelmans, Jean-Marc Dinten, Philippe Hantraye, Christophe Junot, Sophie Morales, Fabrice Navarro et Stéphanie Simon pour leur relecture attentive et leurs avis d'experts.

⁽²⁾ YROTA A. & CHARMEIL O. (2017), « 5 propositions pour la médecine du futur - Un enjeu majeur pour la France », Rapport du Pr. André Syrota et d'Olivier Charmeil - 26 avril 2017 : <https://dg.dk/wp-content/uploads/2017/04/M%C3%A9decine-du-Futur.pdf>

Ces objets biologiques comprennent principalement des protéines, des vecteurs viraux, des cellules et des tissus. Selon leur nature, leur taille est de dix fois à dix millions de fois celle d'une molécule organique. Leur structure tridimensionnelle est beaucoup plus diversifiée. Le principal intérêt des biomédicaments est leur sélectivité pour des cibles définies dans le corps, ce qui permet de disposer de thérapies ciblées et efficaces.

Une culture de cellules produisant un biomédicament est composée d'une multitude de cellules qui, chacune, produit le biomédicament. Ce système biologique où chaque élément est en soi une usine miniature qui interagit avec les autres cellules et réagit différemment aux conditions de culture, est intrinsèquement une source d'hétérogénéité en matière de qualité et de rendement. L'enjeu principal de la biothérapie et de la bioproduction est donc de maîtriser tous les éléments (cellules, vecteurs, milieux) à toutes les étapes de fabrication (ensemencement, conditions de culture, clarification, purification et contrôle qualité) afin de disposer de produits les plus homogènes possibles et fabriqués avec des rendements reproductibles et suffisants pour minimiser le coût de production.

De cet enjeu découlent de multiples défis technologiques qui doivent prendre en compte la contrainte technique de produire de façon reproductible et contrôlée des objets complexes par un système vivant, mais aussi la contrainte réglementaire liée aux pratiques de fabrication.

La recherche peut être disruptive ; ainsi le volume de séquençage de l'ADN a effectué en vingt ans plus de progrès que la puissance de calcul des ordinateurs. Cependant, la RT incrémentale ne doit pas être négligée car elle a permis, par exemple, de progressivement augmenter les rendements de production des anticorps. Ces besoins en RT sont très différents d'un biomédicament à un autre. D'ores et déjà, les rendements de production des anticorps peuvent être élevés ; limités *de facto* par la vitesse de réplication cellulaire, ils seront probablement plus difficiles à augmenter que ceux des vecteurs viraux de thérapie génique ou des produits issus de thérapie cellulaire. Des besoins communs aux différentes biothérapies existent également, par exemple, en matière d'outils de suivi de culture ou d'évaluation de la qualité des

produits finis. Les biothérapies et leur bioproduction constituent donc des domaines d'application extrêmement variés pour les nouvelles technologies.

La recherche technologique en bioproduction, un élément clé de l'écosystème d'innovation pour assurer le continuum depuis la recherche fondamentale jusqu'à l'industrialisation

La RT se focalise sur la découverte de nouveaux produits et la mise au point de nouveaux appareils ou de nouvelles techniques qui sont très souvent issus de travaux pionniers en recherche fondamentale (RF). Dans le cadre de la bioproduction et des biothérapies, la RT contribue au passage d'un produit actif depuis sa découverte jusqu'à son industrialisation. Elle est majoritairement assurée par les Research and Technology Organization (RTO) qui assurent ce lien opérationnel entre la RF et l'écosystème industriel, nécessaire pour réussir la transformation de l'idée au produit. En tant qu'organismes de recherche, les RTO sont étroitement liés à la RF (mécanistique, nouvelles cibles) mais, de par leur mission d'apport au tissu industriel, ils interagissent aussi avec les sociétés de services (CRO - Contract Research Organization) et les manufacturiers (CDMO - Contract Development Manufacturing Organization). Leur nature pluridisciplinaire leur permet d'intervenir sur l'ensemble des étapes de l'industrialisation. Le CEA, par exemple, dispose d'équipes en sciences du vivant, en sciences de la matière, en sciences numériques et dans les technologies des microsystèmes, ce qui lui permet d'avoir une vision systémique et intégrée de la mise au point des biothérapies jusqu'à leur bioproduction.

À l'international, la dynamique est importante. Les publications relatives à la thématique « technologies pour la bioproduction » sont en forte augmentation (+ 64 %) sur la période 2000-2021, notamment à partir de 2007. Les acteurs majeurs mènent leurs recherches essentiellement aux États-Unis et en Chine. En Europe, le *leadership* est assuré par l'Allemagne (Fraunhofer) et le Royaume-Uni (Imperial College).

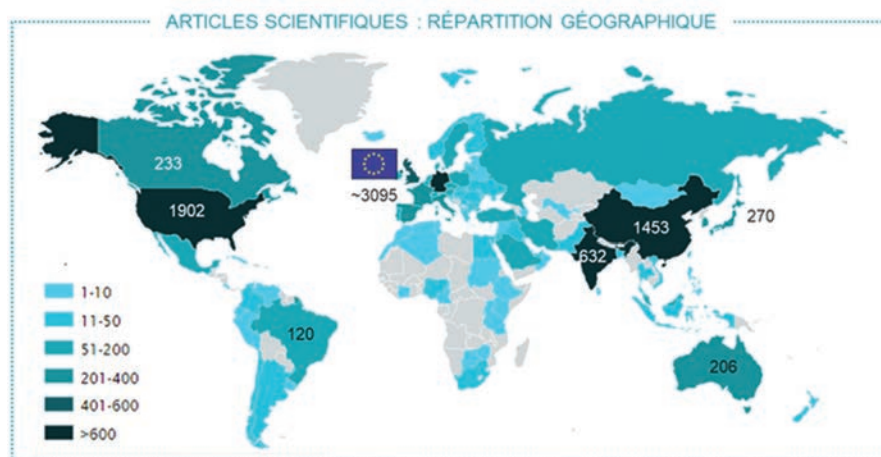


Figure 1 : nombre de publications par pays, représentatif de leur activité R&D.

La dynamique portée par le programme France 2030 a l'ambition de positionner notre pays au premier plan en apportant aux acteurs de la bioproduction un soutien fort pour favoriser l'innovation dans la filière. La stratégie d'accélération associée constitue un levier important de structuration, d'innovation et de développement. Mentionnons par exemple le projet de recherche et développement structurant pour la compétitivité (PSPC) Calipso, projet de monitoring des bioréacteurs en temps réel répondant à des besoins exprimés par les grands groupes pharmaceutiques. Les acteurs s'organisent et la RT tient un rôle majeur dans l'écosystème. Grâce à ses différentes implantations nationales, le CEA interagit régulièrement avec les pôles de compétitivité pour construire des projets collaboratifs. Il est impliqué dans la gouvernance de MEDICEN, Lyonbiopôle, EuroBiomed et enfin MINALOGIC sur l'apport spécifique des micro-technologies issues du monde du silicium au profit de la bioproduction. Son apport en tant que RTO national se concrétise notamment par son implication dans l'alliance France Biolead et le co-pilotage avec l'Inserm du programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) « biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes » pour coordonner la RT des acteurs publics en soutien de la filière.

Une dynamique enclenchée : les apports de la recherche technologique aux spécificités des biothérapies et leur bioproduction

Les apports technologiques

Le premier objet de la RT sur la bioproduction est le biomédicament lui-même. En 20 ans, plus de 100 anticorps ont été approuvés par les agences du médicament pour traiter des cancers, des maladies auto-immunes, des infections virales et même la migraine, l'hypertension ou l'hémophilie A. Des vecteurs de thérapie génique sont utilisés pour le traitement de maladies génétiques et des produits de thérapie cellulaire pour le traitement de cancers. Toutefois, pour permettre son industrialisation, un candidat biomédicament doit remplir un ensemble de caractéristiques appelé « développabilité ». Il doit en effet pouvoir être produit en grande quantité, de manière reproductible et selon des critères d'homogénéité. Il doit être également stable dans le temps et induire le minimum de réactions immunitaires non souhaitées. La recherche de nouveaux produits biologiques et l'optimisation de leur développabilité font l'objet de nombreux travaux de recherche, au CEA en particulier.

Par ailleurs, la bioproduction nécessite de maîtriser la culture des cellules productrices en réacteurs afin d'éviter les écarts de production. Pour suivre l'évolution des milieux de culture (Upstream process - USP), des capteurs multiplexés de pH, pCO₂, pO₂, de conductivité, etc., intégrés aux bioréacteurs sont développés.

De même, la complexité des biomédicaments crée de nouveaux besoins en termes d'analyse des produits finis et de libération des lots. Des approches de plus en plus élaborées sont déployées en analyse structurale (spectrométrie de masse, par exemple), ainsi qu'en analyses physico-chimiques pour contrôler la qualité et la stabilité des produits. Des capteurs issus des filières des communications constituent une voie alternative de développement technologique innovant pour mesurer la qualité des produits après purification (Down stream process - DSP).

Pour renforcer son action, le CEA s'appuie sur un réseau de plateformes allant de la nanoformulation, la mise à l'échelle, le développement d'anticorps, les vecteurs de thérapie génique et cellulaire, et la validation préclinique (IDMIT, Infectious Diseases Models for Innovative Therapies, infrastructure consacrée à la recherche sur les maladies infectieuses humaines notamment la réalisation d'études de faisabilité de nouveaux vaccins et de traitements antimicrobiens ; MIRCen, Molecular Imaging Research Center, plateforme d'imagerie préclinique pour la thérapie génique et cellulaire ; Techmab, plateforme de technologies pour le développement des anticorps pour la thérapie, la détection et le diagnostic...). Les développements de pointe nécessaires à la montée en échelle des étapes USP et DSP peuvent être pris en charge par la plateforme des micro et nanotechnologies du CEA-Leti, afin de garantir un déploiement industriel de masse dans les fonderies silicium, et ce grâce à l'utilisation d'un format ISO de puces microfluidiques défini *via* une commission de normalisation internationale à laquelle le CEA a apporté son expertise.

À plus long terme, l'apport de la RT permettra de revoir plus profondément les modes de production pour aller jusqu'à la délivrance des biomédicaments au lit du patient, pour une médecine encore plus personnalisée.

La formation

L'accueil de doctorants, d'apprentis et stagiaires ingénieurs et techniciens au sein des RTO joue un rôle également très important pour l'ensemble de l'écosystème national de la bioproduction et des biothérapies. Leur passage dans des laboratoires technologiques leur permet d'acquérir, outre des compétences scientifiques, techniques, et réglementaires, une vision systémique de l'ensemble des processus. Il permet également de construire un langage commun qui évolue avec l'arrivée d'innovations et qui facilite les échanges d'idées sur l'évolution du domaine, les réflexions sur les actions communes et la mise en place de collaborations.

La création d'entreprises

En tant que RTO, le CEA joue également un rôle structurant dans l'écosystème d'innovation. Son programme d'essaiage Magellan lui permet de détecter précocement les projets de *start-up* et de les accompagner de la phase de prématuration jusqu'à l'incubation. Cette action de création d'entreprises est également poursuivie *via* les outils offerts au sein des politiques de sites ou encore par les projets dédiés comme l'AMI prématuration-maturation.

Perspectives

Un élan existe autour du développement des biothérapies et de leur industrialisation en France et dans le monde. Il a déjà permis la mise sur le marché de très nombreuses innovations que nous aurions eu du mal à imaginer il y a 20 ans. L'utilisation d'anticorps qui ciblent le système immunitaire et non les cellules tumorales pour éradiquer le cancer, l'insertion de gènes vectorisés par des vecteurs viraux pour restaurer une fonction vitale chez des patients atteints de maladies génétiques, l'ingénierie de cellules tueuses pour les rendre sélectives vis-à-vis des tumeurs sont des réalisations qui paraissaient des utopies il y a vingt ans et sont aujourd'hui des réalités. Probablement, l'une des réalisations majeures des dernières années est celle des vaccins à ARN qui combine la technologie des ARN à celle des nanoparticules lipidiques. Nul n'attendait que parmi les 60 candidats vaccins développés dans le monde pour lutter contre la pandémie de Sars-CoV-2, ce format de vaccin soit le plus efficace. Ces exemples illustrent la difficulté à prévoir l'avenir mais tout converge pour affirmer que cet élan va perdurer. On peut être tenté de proposer une vision du futur des biothérapies et de leur bioproduction en France. Il sera d'abord collectif et impliquera une multitude d'expertises complémentaires. Un environnement autour de l'industrie pharmaceutique va

se structurer et se développer. Il comprendra un réseau composé principalement par des CDMO, des CRO, des instituts de recherche, des hôpitaux, des universités et des instituts technologiques. Le futur sera également nécessairement durable car on ne peut développer un nouveau secteur d'activité sans se soucier de son impact sur l'environnement. Il se devra d'être inclusif afin de donner aux populations vulnérables et pays à faibles revenus l'accès à ces nouveaux traitements. Enfin, il sera numérique car les possibilités qu'offre l'IA pour intégrer les données massives que génèrent les systèmes d'optimisation des biomédicaments ou des processus de leur production sont très importantes. Il nous faut également nous préparer à l'inattendu, notamment aux conséquences que pourraient avoir des découvertes de rupture. Elles pourraient par exemple provenir de nouvelles formes de biomédicaments, de nouvelles capacités de simulation ou de prédiction de bioprocédés issues des sciences numériques, ou de procédés suffisamment contrôlés qui permettent des formes de produits totalement personnalisés. L'inattendu nous oblige à être réactifs et agiles afin de permettre l'industrialisation des innovations. Ces impératifs sont une ligne directrice au sein du CEA : poursuivre à la fois une RF et une RT de pointe dans des domaines variés et faisant appel à des expertises différentes et de premier plan, afin de pouvoir répondre aux défis sociétaux auxquels nous faisons face.

La bioproduction industrielle en France

Comment le Leem contribue à la structuration et à la réussite de la filière bioproduction en France

Par Philippe LAMOUREUX

Directeur général du Leem (Les Entreprises du Médicament)

La filière des biotechnologies est le principal axe de développement de l'industrie des médicaments dans le futur. Pour accueillir les biothérapies sur le territoire français et garantir leur accès aux patients, il est nécessaire d'adapter l'appareil de production français et les compétences de ceux qui y travaillent. La position française sur le marché mondial dépendra du maintien d'un très haut niveau de maîtrise technologique et de l'amélioration de la compétitivité des acteurs nationaux. Répondre aux besoins en compétences des industriels de la bioproduction passe par l'identification des nouvelles formations prioritaires, par leur adaptation aux évolutions réglementaires et par la promotion des métiers émergents.

Après l'ère des *blockbusters*, les années 2020 voient l'avènement de la médecine personnalisée grâce à l'essor des biothérapies. De la somatostatine en 1977 aux multiples thérapies géniques et cellulaires annoncées lors du Congrès de l'ASCO 2023, les années de recherche et de développement en biotechnologies ont pavé la voie à une formidable vague d'innovations, notamment dans le domaine des maladies rares et des cancers. La filière de la bioproduction est ainsi devenue le principal axe de développement de l'industrie des médicaments dans le futur.

Accueillir ces biothérapies porteuses de grands espoirs et garantir leur accès aux patients demain implique d'adapter l'appareil de production français et les compétences de ceux qui y travaillent. Une adaptation

qui ne doit pas s'affranchir des exigences de qualité pharmaceutique, de la maîtrise des coûts de production, compétitivité oblige, ou encore du respect des réglementations environnementales, de plus en plus contraignantes pour les entreprises du médicament. Or, le modèle économique des biomédicaments est très différent de celui des médicaments dits « chimiques » : les coûts de R&D et de production sont très supérieurs, pour des volumes plus faibles (les cibles étant plus étroites).

C'est dire le niveau d'ambition de la stratégie d'accélération « biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes », pilotée par l'Agence de l'innovation en santé dans le cadre du plan « Innovation santé 2030 » : faire de la France le premier pays européen pour le développement et la production de nouveaux

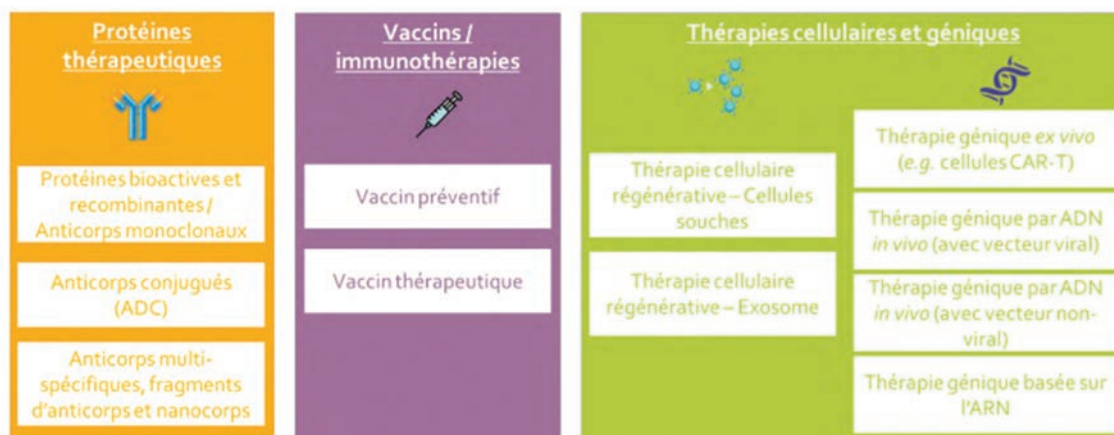


Figure 1 : Tableau synoptique des applications thérapeutiques des biomédicaments en France.

biomédicaments à horizon 2030. France Biolead a traduit cette ambition dans deux objectifs concrets : doubler la production de biomédicaments en France et doubler le nombre d'emplois dans le secteur d'ici 2030. Embrasser ce nouveau paradigme et accompagner la nécessaire transformation de l'industrie pharmaceutique sont des défis sur lesquels le Leem se penche avec attention depuis plusieurs années.

Contribuer à structurer la filière bioproduction

La crise sanitaire du Covid-19 avait été révélatrice de la difficulté pour les acteurs de la filière française engagés dans l'élaboration des médicaments biopharmaceutiques, de créer et produire un vaccin. À l'origine de la création de France Biolead, il y a ce constat d'une perte de vitesse de la France.

Au cours des 5 dernières années, sur 154 nouvelles autorisations de mise sur le marché de médicaments biologiques (princeps ou biosimilaires), seules 11 enregistrent un site fabricant localisé en France⁽¹⁾. Un exemple : seuls 3 % des anticorps monoclonaux consommés sur le territoire y sont produits. Au total, 95 % des biothérapies sont importées dans notre pays.

Comment cette dépendance s'est-elle installée ? Des écarts se sont creusés entre la France et ses voisins, comme le Royaume-Uni, autour de facteurs capitaux pour le développement de la filière, comme une visibilité insuffisante pour promouvoir de nouvelles offres industrielles, un déficit de structuration et d'industrialisation des projets, ou encore le manque de fonds d'investissement dédiés.

⁽¹⁾ Source : Leem et EMA (European Medicine Agency).

C'est pourquoi la création d'une structure de pilotage scientifique et industriel de la filière bioproduction en décembre 2022, France Biolead, dont le Leem est l'un des membres fondateurs, est une étape majeure dans la stratégie d'accélération nationale. Construire un écosystème de bioproduction efficace et agile commence par le fait de rapprocher l'ensemble des acteurs qui participent à la découverte de nouvelles thérapies, à leur développement, à la fourniture des équipements ou des matières premières nécessaires à leur production, aux réseaux de distributions, ainsi que les acteurs du système de soin et les patients.

Au sein de France Biolead, le Leem est *co-leader* et membre actif du groupe de travail « Outils de structuration de la filière », qui vise à accélérer la mise en relation des acteurs, afin de créer plus de synergies dans un écosystème éclaté. À partir de la mise en commun des cartographies existantes à l'échelle nationale, régionale et européenne, une plateforme communautaire va être élaborée d'ici mars 2024. Ce travail collectif, qui implique d'avoir une vision exhaustive des besoins des différents acteurs de la filière (équipementiers, CDMO⁽²⁾s, représentants de la recherche publique et acteurs de la formation), est mené avec la volonté de développer un outil simple et efficace qui puisse être interfacé avec l'annuaire des membres de France Biolead.

⁽²⁾ Les sous-traitants pharmaceutiques aussi appelés CDMO (Contract Development Manufacturing Organisations) ont pour cœur de métier la fabrication et le conditionnement, à échelle industrielle, de médicaments.

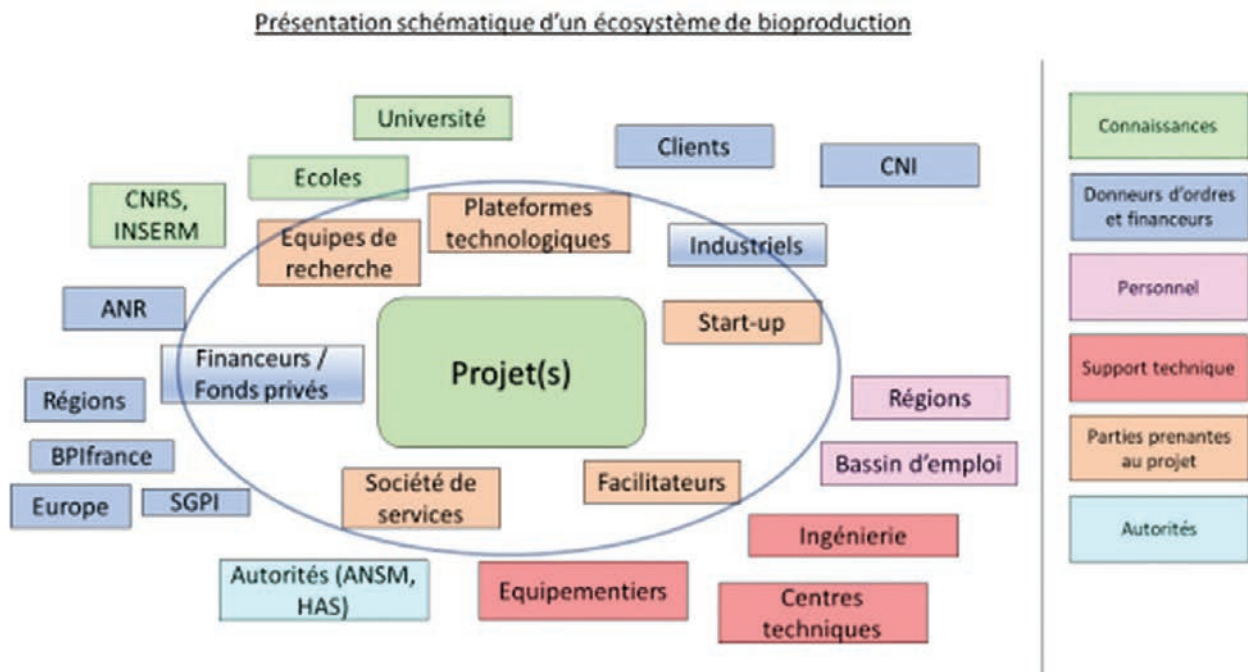


Figure 2 : Présentation schématique d'un écosystème de bioproduction.

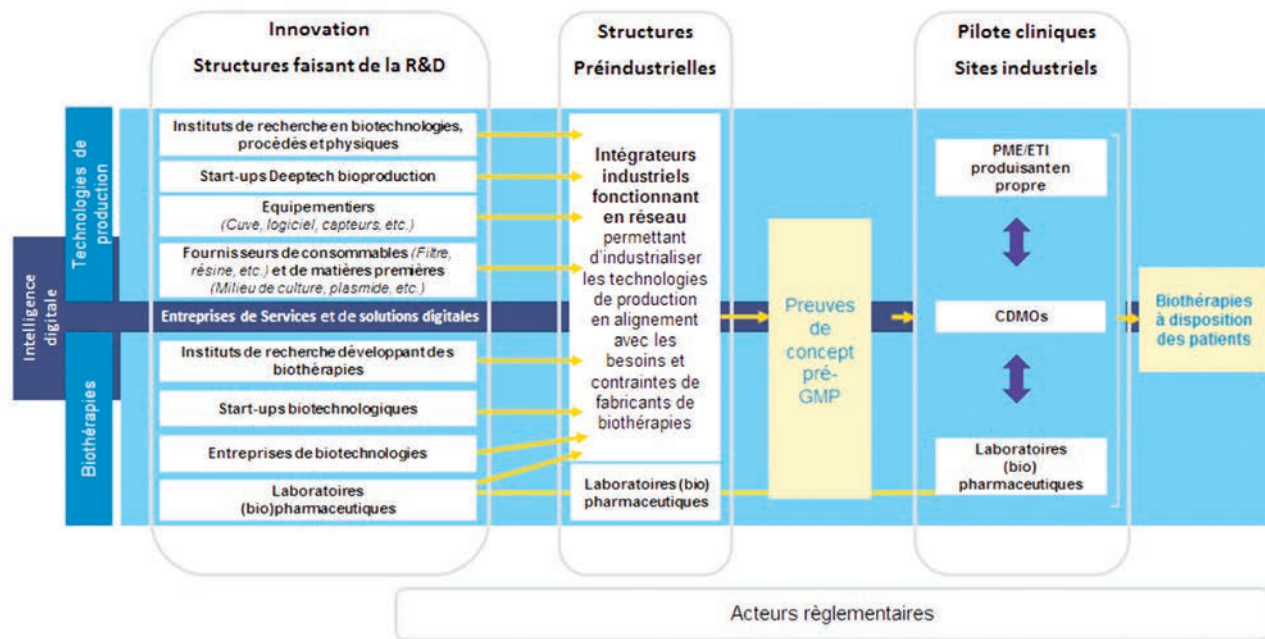


Figure 3 : Synthèse de l'écosystème de la filière bioproduction permettant le développement de technologies de production pour l'industrialisation de biothérapies.

Doubler la production à horizon 2030

Redevenir un *leader* européen de la bioproduction médicale passe par l'augmentation d'un facteur 100 voire 1 000 de la productivité à l'horizon 2030 afin d'arriver à 20 % (contre 5 % actuellement) de biomédicaments produits sur le territoire français.

Le premier enjeu est de diminuer de manière significative le coût des bioproductions en favorisant l'émergence des technologies de rupture et en sécurisant l'accès aux matières premières. Le second enjeu est de consolider et d'étendre l'attractivité de la France sur la scène internationale pour attirer de nouveaux acteurs et favoriser l'implémentation d'industries « licornes » sur le sol français.

Rapide état des lieux de l'appareil de production français

D'un point de vue panoramique, la filière des Industries et technologies de santé compte 260 laboratoires pharmaceutiques (grandes entreprises, ETI et PME) qui sont répartis sur plus de 400 sites industriels à travers la France. Une quarantaine de façonniers travaillent pour les laboratoires précités. S'y ajoutent environ 450 biotechs et medtechs de très petite taille, souvent issues de la recherche française. Cet ensemble est majoritairement orienté – à plus de 80 % – sur la production de médicaments issus de l'industrie chimique. La bioproduction ne représente quant à elle que 32 sites de production et 8 500 emplois, que l'on retrouve très majoritairement dans le domaine des vaccins.

La France manque de fournisseurs technologiques pour les équipements et les matières premières, comme les plasmides (utilisés pour l'expression de protéines

recombinantes, le clonage de gène, ou le séquençage de l'ADN), ce qui rend le pays dépendant des fournisseurs internationaux. Or, l'ADN plasmidique représente entre 15 et 25 % du coût de production d'une thérapie génique⁽³⁾.

Autre lacune : la capacité de production en biothérapies innovantes des CDMO, insuffisante pour répondre à la demande des industries ou des *start-up*. Résultat : les contrats de production pour des lots cliniques ou commerciaux partent à l'étranger. De plus, on ne trouve pas de CDMO qui propose une offre intégrée (*end to end*) aujourd'hui en France. La conséquence est la complexification de la chaîne : entre fabricants de petits lots et de lots de plus grande taille, des transferts sont nécessaires (ce qui n'est pas le cas avec les CDMO de grande taille aux États-Unis, en Suisse ou en Belgique, où les écosystèmes de bioproduction sont plus avancés).

La cartographie des acteurs des MTI (Médicaments de Thérapies Innovantes)⁽⁴⁾ indique en revanche que la France possède d'importants atouts dans ce secteur : avec 36 sociétés développant 84 produits de thérapie génique et cellulaire et une filière de près de 115 acteurs, la France se place dans le peloton de tête européen. Elle est au deuxième rang, juste derrière le Royaume-Uni en nombre de produits en cours de développement, et devant l'Allemagne, la Belgique, et la Suisse. Atout de taille : la filière française des MTI a la spécificité d'avoir des acteurs sur l'ensemble de la chaîne de valeur.

⁽³⁾ Rapport CSF-ITS, Initiative technologie de rupture pour la bioproduction, novembre 2020.

⁽⁴⁾ Cartographie réalisée pour le Leem par Mabdesign, 2018.

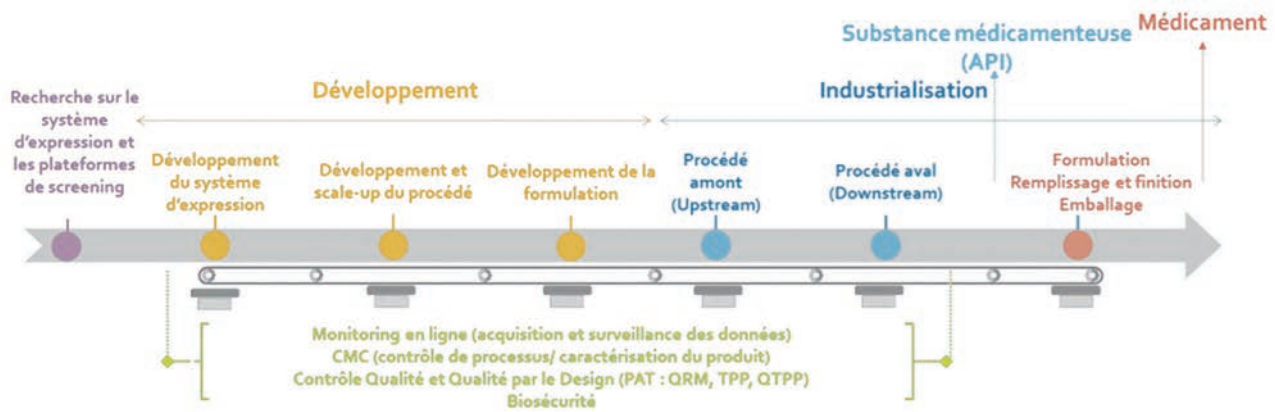


Figure 4 : Chaîne de valeur de la bioproduction, de la recherche au médicament.

Il s'agit donc de capitaliser sur ce tissu d'acteurs et de créer les conditions propices à leur développement, mais aussi au déploiement d'un véritable écosystème de bioproduction en France. Faire émerger des licornes y contribuera : l'objectif de France Biolead est de développer une nouvelle licorne et cinq ETI de biotech d'ici 2030.

Facteurs clés de succès

Dans l'étude du cabinet AEC Partners pour le Leem fin 2020⁽⁵⁾, des facteurs de succès avaient été identifiés pour positionner la France comme un *leader* européen de la bioproduction des biothérapies innovantes, lui garantissant l'indépendance sanitaire et une place stratégique dans le paysage industriel de demain.

Le premier axe visait à mettre en place en France un véritable écosystème de bioproduction, enjeu largement pris en charge actuellement par France Biolead. La création de lieux et de réseaux de collaboration permettra de rassembler les différents acteurs des technologies de pointe et la recherche académique, de mettre en commun les compétences et expertises en leur donnant accès à des infrastructures facilitant l'innovation. Les *clusters* sont répartis de manière disparate sur le territoire, ce qui ne facilite pas l'émergence d'un grand *cluster* français en bioproduction. Il existe 6 pôles de compétitivité qui soutiennent et structurent l'écosystème des biotechnologies : ENOSIS (EuroBiomed dans le Sud, Lyonbiopole, Biovalley France dans le Grand Est et MEDICEN en Ile-de-France), Atlanpole Biothérapies pour le Grand Ouest ; et enfin le Cluster NSL (Nutrition Santé Longévité).

Financements, apports de propriété intellectuelle, mise à disposition de compétences ou d'actifs... Seul l'engagement des *leaders* industriels et académiques donnera de la cohérence, de la consistance et de la visibilité à la filière.

L'émergence d'un vivier de compétences disponibles sur un large panel de profils sera rendue possible par l'adaptation des parcours de formation et par la rétention des compétences en France avec des rémunérations et des cadres de vie attractifs.

Le deuxième facteur clé est un financement adapté au développement de technologies de rupture et de capacités de production répondant aux besoins des acteurs locaux. La mise en place d'une CDMO bioproductrice par exemple nécessite un investissement lourd entre 10 et 70 millions d'euros. Le Leem propose la création d'un fonds stratégique d'investissement dédié à la bioproduction pour renforcer les capacités industrielles des acteurs du secteur à chaque étape de la chaîne de production et favoriser la montée en puissance de CDMO dans le secteur des biothérapies innovantes. Cette facilitation, passera notamment par des mesures fiscales incitatives. Il s'agit également de faciliter le financement pour les essais cliniques, afin de retenir les donneurs d'ordres français et d'attirer les donneurs d'ordre étrangers, *via* la création d'un fonds stratégique dédié aux *start-up* et PME développeuses de MTI.

L'amélioration de l'attractivité de la France est le dernier élément du triptyque indispensable à la réussite de l'écosystème de bioproduction. Un levier majeur est l'adaptation proactive de la réglementation, qui passera par l'uniformisation des différentes réglementations aujourd'hui en vigueur pour les MTI (médicament, OGM, cellules souches...) et la mise en place d'interfaces réactives avec les autorités réglementaires. Autre levier : la fiscalité. Des mesures régionales d'accompagnement pour l'investissement dans les infrastructures (terrain, bâtiments, etc.) ou encore une clarification du CIR et son extension sous forme d'un Crédit-Impôt Développement Industriel (CIDI) participeraient à une politique incitative claire et forte.

Doubler le nombre d'emplois

L'engagement du Leem dans l'élaboration d'un Plan Compétences Biotech et Innovation santé, avec le soutien de l'OPCO2i⁽⁶⁾, permet d'accompagner les mutations structurelles de la filière des biotechno-

⁽⁵⁾ AEC Partners pour le Leem : Favoriser le développement de capacités de bioproduction de MTI et biothérapies innovantes sur le territoire, Élaborer des recommandations pour créer un environnement favorable et attractif, novembre 2020.

⁽⁶⁾ <https://www.opco2i.fr/>

logies, notamment sur les besoins en compétences des entreprises. L'objectif de cette étude actualisée régulièrement est clair : fluidifier la disponibilité des compétences en biotechnologies sur le territoire pour en faire un facteur d'attractivité de la France auprès des entreprises de biomédicaments.

Tension sur les compétences clés pour l'essor de la bioproduction en France

La dernière actualisation du Plan Compétences Biotech (en 2021) laisse apparaître de fortes tensions sur les métiers de la bioproduction, en particulier sur les profils expérimentés et seniors. Il est difficile d'attirer les techniciens de laboratoires dans certaines régions où sont situées les usines, le métier étant incompatible avec le télétravail. Tensions également en R&D, avec une pénurie de candidats ayant une expertise en développement de procédés en bioproduction (ingénierie des protéines, vecteurs, analytique, bioanalytique, culture cellulaire, amplification, fabrication de plasmides, etc.). Le domaine de la qualité souffre aussi du manque de profils maîtrisant les spécificités des thérapies innovantes. La spécificité française du Pharmacien Responsable (par comparaison à la *qualified person* dans d'autres pays) se couple d'une rareté de profils à la fois pharmacien et expert en bioproduction.

Une forte compétition se joue sur le recrutement de profils avec des doubles compétences (scientifique et commercial) ainsi que sur les métiers de la data, rares et chers, et également recherchés par les entreprises d'autres secteurs. La compétition européenne positionne parfois la France comme moins attractive en termes de salaire et de perspective de carrière et complexifie la rétention des talents. C'est le cas dans la concurrence transfrontalière en Alsace avec la Suisse, l'Allemagne ou la Belgique.

L'émergence de métiers plus nouveaux et encore peu demandés, spécifiques à la bioproduction, est une dernière source de futures tensions, à suivre.

Atouts des formations et pistes d'amélioration

La France possède des compétences reconnues à l'international en ingénierie des procédés, en biologie de synthèse, en microfluidique, en modélisation et en intelligence artificielle. Elle est d'ailleurs au troisième rang du classement de Shanghai 2020⁽⁷⁾.

⁽⁷⁾ « Classement de Shanghai 2020 : les établissements français d'enseignement supérieur en pleine ascension », Gouvernement.fr, <https://www.gouvernement.fr/classement-shangai-initiatives-excellence>

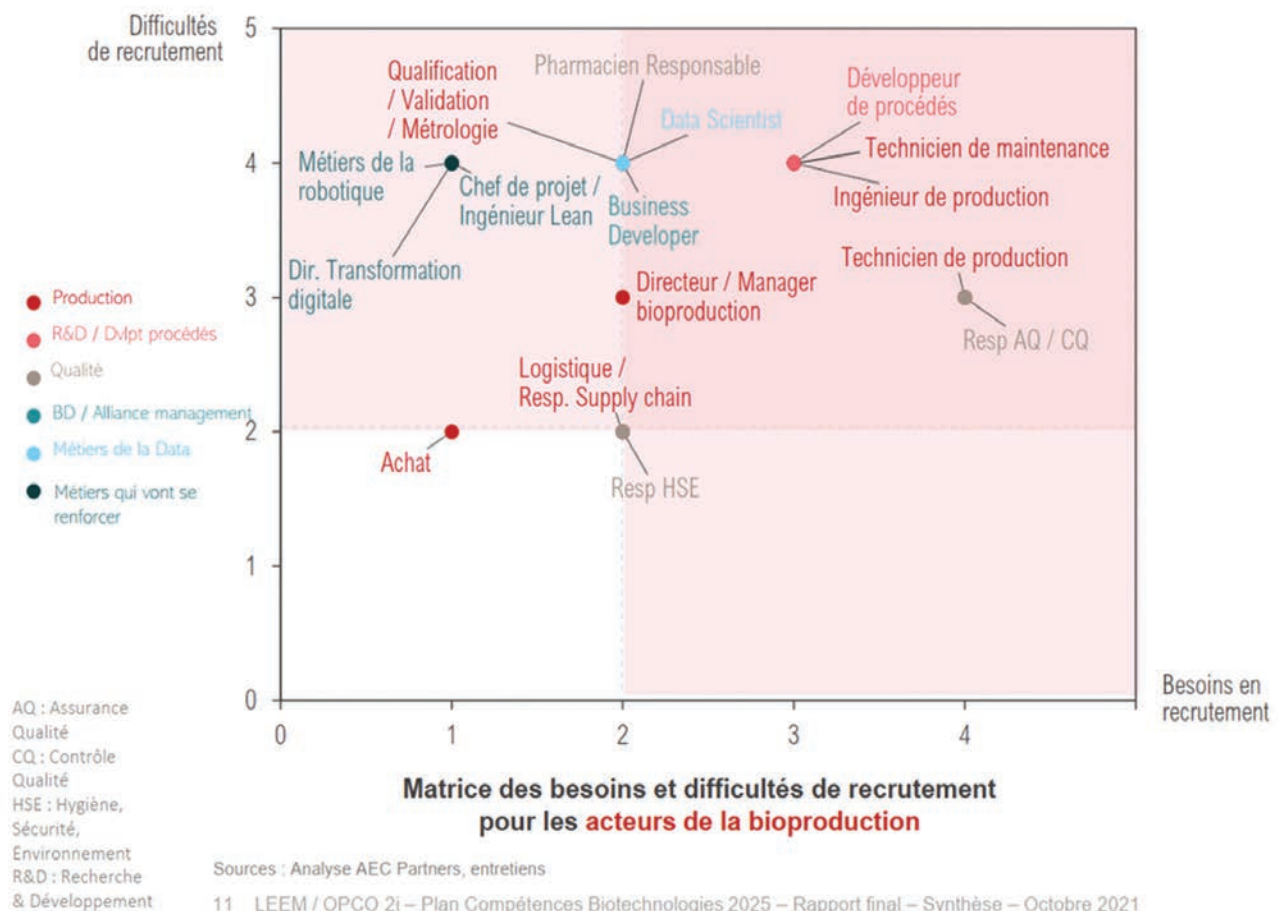


Figure 5 : Matrice des besoins et difficultés de recrutement pour les acteurs de la bioproduction (AQ : assurance qualité ; CQ : contrôle qualité ; HSE : hygiène, sécurité, environnement).

Plusieurs voies mènent aux métiers de techniciens en biotechnologies : des cursus en 2 ou 3 ans permettent de travailler en recherche (technicien de laboratoire) et en bioproduction (technicien en bioproduction et technicien de maintenance). L'ENSTBB (École Nationale Supérieure de Technologie des Biomolécules de Bordeaux) a recensé pour le Leem toutes les formations en biotechnologies en lien avec le secteur pharmaceutique. À partir de l'analyse du contenu de ces formations, le Leem a tenté de déterminer si celui-ci correspondait aux besoins actuels et futurs du secteur pharmaceutique.

L'excellence des formations Bac +5 en ingénierie des protéines et les techniques analytiques est le premier point qui ressort de cette analyse. L'ancrage de ces formations dans le monde professionnel, par les enseignements appliqués et le nombre de semaines passées en entreprise par les étudiants, est un autre atout, de même que les capacités transverses (capacité de réflexion, d'analyse, d'adaptation, etc.).

Quelques axes d'amélioration apparaissent néanmoins. Certains domaines de compétences sont à renforcer, comme les concepts biotechnologiques innovants, la production de virus et d'acides nucléiques, le digital, l'intelligence artificielle et le *machine learning*, indispensables au développement de l'usine du futur. L'Académie du Digital en Santé a été créée par le Leem en 2022 pour accompagner la transformation digitale des entreprises de santé. Développer la polyvalence des futurs techniciens, leur agilité face aux changements majeurs dans l'industrie (comme l'usage unique) sera clé pour réduire les délais d'exécution. Il est important enfin que les organismes de formation soient en mesure d'ajuster le nombre d'étudiants formés au regard des besoins des entreprises, en valorisant mieux l'alternance en bioproduction industrielle.

Doubler le nombre d'emplois en bioproduction d'ici 2030, c'est aussi promouvoir ses métiers. Le Leem porte ces pistes de réflexion et d'action auprès des pouvoirs publics, à la fois à l'échelle nationale et locale. Son animation territoriale s'intensifie, à travers des partenariats avec les associations pharmaceutiques régionales, la participation à de nombreux salons de l'emploi à travers la France, la création de la Semaine des métiers de l'industrie pharmaceutique, lancée en 2022 en partenariat avec Pole Emploi, mais aussi des actions au long cours avec les CFA pour poursuivre le développement de l'apprentissage dans les entreprises du médicament et recruter les talents de demain dans ces métiers innovants.

Bibliographie

CSF-ITS (novembre 2020), Rapport Initiative technologie de rupture pour la bioproduction.

<https://enosis-sante.fr/>

[Academiedudigitalensante.fr](https://academiedudigitalensante.fr)

Inventaire des formations initiales en biotechnologie en France sur le site web de l'Imfis : <https://imfis.fr>

AEC PARTNERS (novembre 2020), Favoriser le développement de capacités de bioproduction de MTI et biothérapies innovantes sur le territoire.

Note rapide de l'Institut Paris Région n°909 (septembre 2021) : www.institutparisregion.fr

« Classement de Shanghai 2020 : les établissements français d'enseignement supérieur en pleine ascension », <https://www.gouvernement.fr/classement-shanghai-initiatives-excellence>

Revue des bioproductions de santé en France, juin 2022 (Tanguy Lemasson, thèse dirigée par CLASTRE Marc et co-dirigée par VOISIN-CHIRET Anne-Sophie).

L'action des pôles de compétitivité

Par **Élodie THIERION**,

Cheffe de Projets Innovation – Biotech & Pharma, Medicen Paris Region

Jessica LEYGUES

Déléguée générale de Medicen Paris Region

Et **Christian DELEUZE**

Président de Medicen Paris Region

La production de biothérapies est une priorité stratégique pour notre souveraineté sanitaire nationale et européenne. Pour atteindre nos objectifs à horizon 2030, être parmi les pays *leaders*, la structuration de la filière des biothérapies et de la bioproduction à différentes échelles : régionale, nationale et européenne, est indispensable. Le rôle d'un pôle de compétitivité tel que Medicen Paris Region est de favoriser l'émergence et le développement de projets innovants en santé, en facilitant les collaborations entre les différents acteurs du secteur et en soutenant leur croissance. En région, le pôle stimule la dynamique d'innovation de la filière en lien avec les institutions. La réunion des pôles au sein de l'alliance ENOSIS Santé, ainsi que les relations fortes avec les *clusters*, tel que Polepharma, co-organisateur du Congrès France Bioproduction avec Medicen, permettent la cohérence des actions nationales et l'alignement avec les priorités de France 2030. Le Conseil européen des BioRégions réunit les *bioclusters* pour promouvoir la souveraineté européenne et la résilience de la filière, à l'instar du projet Bioman4R2.

Un pôle de compétitivité, comme Medicen Paris Region, joue un rôle crucial pour stimuler l'innovation, la croissance et l'emploi dans les filières à forte potentialité de croissance en santé. En rassemblant des entreprises, des institutions de recherche et des organismes de formation au sein d'un même territoire, Medicen favorise la collaboration et la synergie entre les différents acteurs. Grâce à son ancrage territorial, Medicen vise à rendre cohérentes les politiques publiques régionales, nationales et européennes avec la réalité du terrain pour accélérer les innovations au service des patients.

Medicen et la structuration de la filière francilienne des biothérapies et de la bioproduction

Une concentration forte des acteurs en Île-de-France

Le territoire francilien concentre 40 % des acteurs de la bioproduction française, ce qui en fait le *leader* du secteur au niveau national. Medicen, en tant que représentant de l'écosystème francilien de l'innovation en santé a donné l'impulsion et contribué très activement à la structuration de la filière des biothérapies et de la bioproduction.

Dans cette dynamique, les assises régionales des biothérapies et de la bioproduction se sont déroulées le 8 juin 2021 sous l'impulsion de Medicen Paris Region, la Région Île-de-France, le Génopole et l'agence Choose Paris Région dans le but de définir les principaux axes des groupes de travail et l'élaboration d'une cartographie avec l'Institut Paris

Région⁽¹⁾. Cette cartographie interactive présente l'écosystème des biothérapies en Île-de-France et est composée d'entreprises, d'incubateurs/pépinières/hôtels d'entreprises, et de centres de recherche académique. Mise à jour en 2023, elle recense 183 entreprises de la filière, de toute taille, dont 48 % en biothérapies, 6 % en bioproduction et 46 % de *techproviders* types CRO⁽²⁾ ou plateformes technologiques⁽³⁾ (voir la Figure 1, page suivante).

Les initiatives régionales de soutien pour la collaboration publique-privée

Début 2022, Medicen a accompagné les 3 intégrateurs industriels franciliens (MEARY, MAGENTA et IVEth) dans leur demande de (re)labellisation dans le cadre de la stratégie d'accélération Biothérapies et Bioproduction de France 2030. Ces plateformes technologiques sont de vrais partenaires académiques pour le transfert industriel. Medicen a également

⁽¹⁾ Note rapide Économie, L'institut Paris Région, Biothérapies et bioproduction : structurer et renforcer l'écosystème, n°909, 15 septembre 2021, Valérie Constanty, <https://www.institutparisregion.fr/nos-travaux/publications/biotherapies-et-bioproduction-structurer-et-renforcer-lecosysteme/>

⁽²⁾ CRO est l'acronyme anglophone pour *contract research organization*.

Une société de recherche contractuelle est une entreprise qui fournit, sur une base contractuelle (et donc généralement payante) des services dans le domaine de la recherche biomédicale pour l'industrie pharmaceutique ou biotechnologique ainsi que pour les organismes de recherche publics.

⁽³⁾ Note rapide Économie, L'institut Paris Région, Biomédicaments : les enjeux du passage à la production en Île-de-France, n°985, 15 juin 2023, Valérie Constanty, <https://www.institutparisregion.fr/nos-travaux/publications/biomedicaments-les-enjeux-du-passage-a-la-production-en-ile-de-france/>

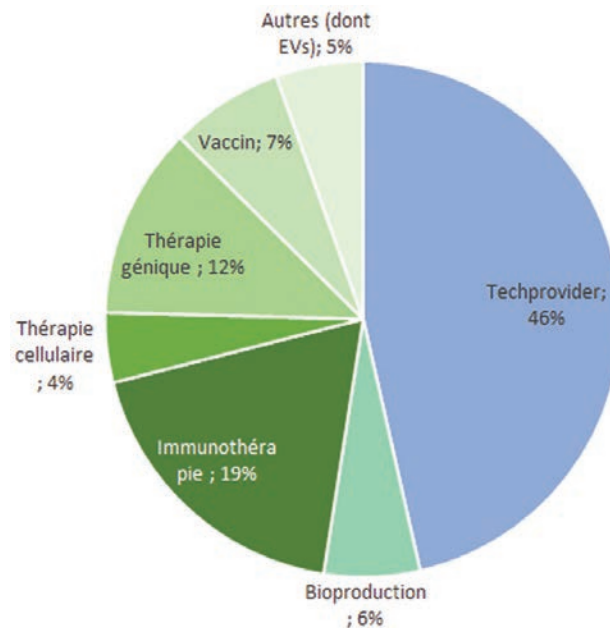


Figure 1 : Répartition des entreprises de la filière des biothérapies et de la bioproduction en Île-de-France, données : Institut Paris Région (crédit : Medicen).

impulsé le DIM Bioconvergence⁽⁴⁾ pour la santé qui est un projet d'envergure (12 M€ sur 5 ans) qui fédère les acteurs académiques et industriels franciliens de la bioproduction en particulier autour des intégrateurs. Le DIM financera des bourses doctorales et post-doctorales pour des recherches menées au sein de deux structures (dont une entreprise possible) pour encourager des projets transversaux. L'un des chantiers ambitieux du DIM sera la création de la plus grande biofonderie d'Europe avec le Genopole pour aider les laboratoires d'Île-de-France à développer leurs projets plus rapidement.

La consolidation du tissu des petites et moyennes entreprises

Un pôle de compétitivité travaille étroitement avec les politiques publiques régionales dans la définition des axes stratégiques et la mise en œuvre des actions Smart Santé dans le cas de la Région Île-de-France, dont l'un des axes vise la consolidation du tissu de PME / ETIs en biothérapies et bioproduction. Cela se traduit avec le déploiement d'actions de soutien aux entreprises pour la résilience, notamment l'appel à projet IDF leader bioproduction (12 acteurs accompagnés, 6 lauréats, lors des 2 relèves pour un total de + 5 M€) défini avec Medicen, ainsi que l'identification et le suivi d'opportunités d'implantation et de développement sur le territoire.

En effet, malgré la richesse et le dynamisme de l'écosystème francilien en innovation, l'offre en bioproduction reste insuffisante, notamment à cause de la rareté des capacités industrielles de bioproduction pour des tiers (CDMO). Medicen pilote avec le *biocluster* Genopole ainsi que les collectivités et les acteurs du développement économique une étude

prospective des besoins immobiliers des acteurs en biothérapies et bioproduction en Île-de-France. L'objectif est de caractériser les manquements immobiliers avec des investisseurs fonciers intéressés pour apporter une meilleure cohérence entre l'offre à venir et la demande croissante.

De plus, Medicen se place en bras armé de l'Agence Innovation Santé (AIS), lancée le 31 octobre 2022, à l'échelle régionale en faisant remonter les besoins, attentes et difficultés des quelques 420 T/PMEs qui composent son réseau de membres.

Le réseau des pôles et *clusters* pour fédérer et animer la filière nationale

La cohésion des pôles et *clusters* dans la définition des priorités nationales

Pour renforcer les capacités de la France en matière de production de biothérapies, Medicen a contribué depuis 2019 aux politiques nationales en assurant la représentation des pôles santé et *clusters* nationaux au sein des travaux du CSF ITS Bioproduction, et en apportant la réalité du terrain pour orienter les décisions politiques, dont celles ayant menées à la création de l'alliance des acteurs de la filière : « France Biolead ». Medicen, en sa qualité de membre fondateur et représentant des pôles au sein d'ENOSIS Santé (voir *infra* le chapitre intitulé : L'alliance Enosis Santé concrétise les relations étroites entre les pôles santé), a œuvré activement à la création et la définition des missions de France Biolead. Son rôle est de structurer la filière, créer du lien entre les acteurs (industriels de santé, biotechs, producteurs pour tiers, équipementiers, académiques, *clusters*, pôles de compétitivité, syndicat professionnel...) et remonter les problématiques du terrain aux instances institutionnelles

⁽⁴⁾ <https://bioconvs.org/>

compétentes. France Biolead est notamment l'interlocuteur de référence sur la bioproduction auprès de l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS).

À titre d'exemple, Medicen Paris Region est à l'initiative du French Bioproduction Tour en 2021⁽⁵⁾ qui a permis de fédérer autour de lui 11 pôles et *clusters* (voir la Figure 2). Ce tour de France visait à mettre en avant la richesse et les synergies des régions françaises sur les problématiques de bioproduction et a mobilisé plus de 50 acteurs (industriels, académiques et politiques) et plus de 3 000 participants sur les sept étapes :

- Atlanpole Biotherapies et Polepharma : Bretagne, Centre-Val-de-Loire, Pays de la Loire ;
- Lyonbiopole, MabDesign et Allis Na : Auvergne-Rhône-Alpes/Aquitaine ;
- Pôle des Microtechniques (PMT) : Bourgogne-Franche-Comté ;
- BioValley France : Grand Est ;
- Clubster NSL : Hauts-de-France ;
- Medicen Paris Region, Adebitech, Genopole, Polepharma : Île-de-France ;
- Eurobiomed : Provence-Alpes-Côte d'Azur, Occitanie.



Figure 2 : Alliance des pôles et clusters lors du French Bioproduction Tour en 2021 (crédit : Medicen).

Les grands événements qui réunissent les acteurs de la filière

Le Congrès France Bioproduction⁽⁶⁾, organisé conjointement par Medicen Paris Region et Polepharma depuis 2021, réunit quelques 500 participants chaque année. C'est le lieu de rencontre de tous les acteurs publics et privés de la filière française de la bioproduction afin

⁽⁵⁾ « Le French Bioproduction Tour est conçu pour promouvoir nos forces régionales », 26 mars 2021, Nicolas Viudez, L'usine nouvelle,

<https://www.usinenouvelle.com/article/le-french-bioproduction-tour-est-concu-pour-promouvoir-nos-forces-regionales.N1439402>

⁽⁶⁾ <https://www.france-bioproduction.com/>

d'évoquer ensemble les enjeux et les besoins futurs. Le succès de cet événement concrétise le besoin de fédérer tout un écosystème dans des lieux totens pour mettre sur le marché les biothérapies de demain et assoir la souveraineté de la France en matière de bioproduction.

D'autres régions s'impliquent fortement dans cette thématique à travers les pôles de compétitivités et les *clusters* à l'instar de Polepharma, avec un ancrage territorial en régions Val de Loire, Normandie et Aquitaine, qui organise les journées du Biotesting sur les stratégies analytiques pour accélérer le développement des biothérapies. Du côté Bourgogne-Franche-Comté les Journées Thérapies Innovantes sont organisées par le pôle des microtechniques (PMT). Le congrès de bioproduction du *cluster* Mabdesign se tient en région lyonnaise à l'automne.

L'alliance Enosis Santé concrétise les relations étroites entre les pôles santé

La concurrence internationale du domaine nécessite de capitaliser sur toutes les complémentarités existantes et potentielles entre les territoires. Medicen, profitant de ses deux jambes nationale et régionale est impliqué dans le développement de synergies inter-régionales pour la structuration des filières innovation santé en France, au travers de partenariats renforcés avec des pôles et *clusters* d'autres régions. C'est l'objectif de l'association Enosis Santé⁽⁷⁾, créée en 2022 par 4 pôles de compétitivité en santé répartis sur le territoire : BioValley France, Eurobiomed, Lyonbiopôle Auvergne-Rhône-Alpes et Medicen Paris Region. Par l'intensification des synergies entre eux, Enosis Santé vise à accroître la capacité de chacun des pôles à accélérer le développement de l'innovation, à accompagner les entreprises innovantes et à renforcer le *leadership* de la France en matière de santé. Par sa proximité avec les acteurs de l'innovation santé en régions, membres de chaque pôle, et son implication auprès de l'État et grâce à ses liens étroits avec l'AIS, Enosis Santé associe les actions territoriales à la structuration de filières stratégiques nationales dont celle des biothérapies et de la bioproduction, en interface avec France Biolead.

Une stratégie européenne de souveraineté portée par les bioclusters

Une cohésion des pôles et *clusters* en Europe

Le Conseil européen des BioRégions⁽⁸⁾ (CEBR) est l'acteur incontournable en Europe pour la collaboration inter-*clusters*, pour soutenir l'innovation et la croissance des PME dans le domaine de la santé et les sciences de la vie. CEBR fédère 45 pôles/*clusters* représentant une masse critique d'entreprises et une centaine d'universités et centres de recherches en Europe.

⁽⁷⁾ <https://enosis-sante.fr/>

⁽⁸⁾ <https://cebr.net/>

Les activités du CEBR favorisent la création de synergies avec des partenaires potentiels, l'identification des pratiques impactantes des voisins européens et la participation au rayonnement des Régions par une mise en avant des écosystèmes. Après plus de 8 ans de collaboration fructueuse en tant que membre du CEBR, Medicen, a rejoint le *board* de cette organisation européenne en mai 2023. À travers ce mandat, Medicen a à cœur de contribuer au renforcement du dialogue entre le CEBR et les décideurs européens afin de faire relever les défis majeurs rencontrés par l'écosystème de l'innovation santé, notamment sur les chaînes d'approvisionnement et la bioproduction. Par ailleurs, des groupes de travail thématiques, des webinaires et des projets collaboratifs sur ces diverses thématiques illustrent les synergies inter-*clusters* qui émergent à travers le CEBR.

Exemples de projets européens de soutien à la bioproduction

Bioman4R2 pour la résilience en bioproduction et dispositifs médicaux

Le projet BioMan4R2⁽⁹⁾ (BioManufacturing Eurocluster for Recovery and Resilience in EU) offre un soutien financier et une mise en réseau des T/PMEs des secteurs de la bioproduction de thérapies innovantes et des dispositifs médicaux pour accroître leur résilience, leur durabilité et leur compétitivité. Le soutien financier au bénéfice des T/PMEs vise à renforcer les chaînes d'approvisionnements de l'UE et ainsi renforcer la souveraineté sanitaire européenne à travers le soutien à l'innovation pour des collaborations au niveau des phases de prototypage et à la transformation digitale et durable des entreprises.

Les membres du projet comprennent les pôles et *clusters* : Biocat (Espagne), Turku Science Park Oy Ab (Finlande), Bioregio STERN (Allemagne), LifetecZONE (Pays-Bas), Upper Silesian Accelerator for Commercial

Enterprises Ltd (Pologne), Medicen Paris Region et le CEBR.

COBIOE pour promouvoir toute la chaîne de valeur en bioproduction

Coordonné par Genopole, le projet COBIOE⁽¹⁰⁾ (Connection for bioproduction ecosystems) ambitionne de renforcer le développement des biothérapies innovantes et biomédicaments, amplifier les capacités de production, accélérer leur commercialisation et garantir ainsi la souveraineté européenne en bioproduction. Le projet vise à soutenir la filière européenne de la bioproduction en créant un réseau interactif d'acteurs et d'écosystèmes de l'innovation impliqués tout au long des maillons de la chaîne de valeur du secteur, depuis la formation, la R&D, l'industrialisation des procédés, la production, et au-delà de la mise sur le marché.

Le consortium regroupe autour du Genopole, le CEBR, EIT Health, Health Cluster Portugal et ScanBalt (pays de la mer Baltique).

Conclusion

Les pôles de compétitivités et les *clusters* jouent un rôle primordial pour structurer et fédérer la filière des biothérapies et de la bioproduction. La cohésion de ces réseaux et leur ancrage territorial est indispensable pour faire remonter les besoins du terrain, en lien avec France Biolead, et apporter plus de cohérence des politiques publiques, notamment auprès de l' AIS et des instances européennes.

⁽⁹⁾ <https://bioman4r2-biomanufacturing-eurocluster.b2match.io/>

⁽¹⁰⁾ <https://www.genopole.fr/temps-forts/actualites/cobioe/>

Quel rôle pour la recherche et l'innovation académique dans le domaine des biothérapies et de leur bioproduction ?

Présentation du Programme et Équipements Prioritaires de Recherche (PEPR) Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes

Par **Cécile MARTINAT**,

Comité de pilotage pour l'Inserm du Programme et Équipements Prioritaires de Recherche (PEPR) Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes

Anne JOUVENCEAU

Coordinatrice de la stratégie d'accélération Biothérapies et bioproduction en thérapies innovantes de l'Agence de l'innovation en Santé

Et **Christophe JUNOT**

Co-pilote pour le CEA du PEPR Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes et directeur de recherche au CEA

Le Programme et Équipements Prioritaires de Recherche (PEPR) Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes (BBTI) constitue l'une des premières phases de la stratégie nationale autour des biothérapies et de la bioproduction. L'enjeu de ce PEPR est de contribuer à positionner la France en acteur majeur dans ce domaine sur le plan international en facilitant le passage de la recherche académique à l'innovation, puis au prototypage. Piloté par l'INSERM et le CEA pour une durée de 7 ans et doté d'un budget de 80 M€, le PEPR BBTI a pour ambition de fédérer la communauté nationale de recherche publique en liaison étroite avec les acteurs industriels et du monde hospitalier autour de deux axes : (i) les défis technologiques associés à la production et au déploiement des biothérapies actuelles et (ii) préparer les futures biothérapies innovantes en développant leurs modalités de production.

Introduction

L'industrie de la santé connaît actuellement une véritable révolution grâce aux médicaments dont les principes actifs sont produits à partir d'organismes vivants. Ces médicaments incluent : i) les vaccins, anticorps et autres protéines thérapeutiques produits par ou à partir de micro-organismes vivants (virus, bactéries ou cellules) et sont plus communément appelés biothérapies ou biomédicaments, et ii) les vecteurs de thérapie génique et les thérapies cellulaires, appelés médicaments de thérapie innovante (MTI). Le développement de ces biothérapies s'inscrit dans le contexte d'une médecine dite personnalisée, qui permet de prendre en compte à la fois les caractéristiques individuelles des patients et des pathologies dont ils sont atteints. Les biothérapies constituent un secteur en fort développement, dans la mesure où il est estimé qu'elles représentent aujourd'hui 50 % des essais cliniques en cours⁽¹⁾.

Les biothérapies représentent un enjeu économique majeur, notamment en termes de soutenabilité pour le système de santé et d'adaptation de l'organisation des soins. En effet, par rapport aux médicaments « classiques » obtenus par synthèse chimique, la recherche et la production de biothérapies sont plus complexes et plus coûteuses. Elles nécessitent des investissements considérables et risqués, principalement dans les phases initiales de mise en place des bioprocédés, mais aussi lors des essais cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché par les autorités réglementaires. Il existe également des défis liés à la normalisation et à la standardisation des bioprocédés, à leur développement en masse, aux défis analytiques, à l'étude de leurs mécanismes d'action souvent multiples et à l'étude de leur toxicité. Ainsi, une question clé est de savoir comment assurer l'accès des patients aux nouvelles biothérapies compte tenu des prix élevés auxquels ces thérapies sont actuellement commercialisées (Fischer, 2019).

⁽¹⁾ <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2022-01/dossier-de-presse---bioth-rapies-15877.pdf>

L'industrie française de la santé (tous acteurs confondus) représente un chiffre d'affaires annuel de 90 milliards d'euros, dont 47 % à l'exportation, avec plus de 3 000 entreprises et 2 500 sites répartis sur l'ensemble du territoire. Elle représente 455 000 emplois directs et associés, soit 5 % des emplois industriels⁽²⁾. Malgré un écosystème de formation et de recherche académique dont l'excellence est reconnue au niveau international (3^e place mondiale au classement Shanghai 2020), la France est passée en quelques années de la 1^{re} à la 4^e place européenne en termes de production pharmaceutique. En ce qui concerne les biothérapies, seules 5 sont produites en France contre 21 en Allemagne et 12 en Italie, sur les 76 autorisées et commercialisées en Europe. La France dépend à 95 % des importations pour les biothérapies (Innovation Santé 2030⁽³⁾).

Dans ce contexte, l'ambition de la France est de se positionner à la pointe des technologies de biothérapie et de bioproduction. Pour cela, le gouvernement français a mis en place trois dispositifs :

- un comité stratégique de filière des industries et technologies de santé, dont le contrat a été signé le 4 février 2019, et dont un des objectifs sera de créer une alliance française de bioproduction ;
- un grand défi « biomédicaments : améliorer les rendements et maîtriser les coûts de production » pour soutenir le développement de nouveaux outils de bioproduction *via* des intégrateurs industriels⁽⁴⁾ ;
- la stratégie nationale d'accélération des biothérapies et de bioproduction de thérapies innovantes⁽⁵⁾, qui s'articule autour de quatre axes principaux : (i) maintenir l'excellence de la recherche française en biothérapie et accélérer l'ensemble du processus d'innovation, de la paillasse au lit du patient, (ii) simplifier et accélérer l'accès au marché des nouveaux biomédicaments, (iii) développer l'outil industriel français, et (iv) renforcer la structuration de la filière et mobiliser les acteurs de santé pour améliorer l'accès des patients à ces nouvelles biothérapies.

Dans ce contexte, le Programme et Équipements Prioritaires de Recherche Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes (PEPR BBTI), dont le pilotage scientifique a été confié au CEA et à l'Inserm, constitue le volet recherche de la stratégie nationale d'accélération pour les biothérapies et de bioproduction de thérapies innovantes. Ce programme a pour ambition de soutenir l'effort de recherche de la communauté scientifique dans le domaine des biothérapies et de leur bioproduction, et de fédérer la communauté nationale de recherche publique en liaison étroite avec les acteurs industriels et le monde hospitalier. Ce PEPR s'inscrit dans une volonté plus large de construire ou

consolider un *leadership* français dans des domaines scientifiques liés ou susceptibles d'être liés à une transformation technologique, économique, sociétale, sanitaire ou environnementale. Le PEPR BBTI fait partie des 21 PEPR développés dans le cadre des stratégies nationales⁽⁶⁾.

Construction et périmètre scientifique du programme

Les choix scientifiques du PEPR BBTI sont le fruit d'une réflexion collective à l'échelle nationale basée sur l'identification de forces académiques capables d'intégrer à la fois les défis technologiques de la bioproduction, et les défis liés aux biothérapies actuelles ou aux innovations technologiques des biothérapies futures.

Méthodologie de construction du programme

L'Inserm et le CEA ont reçu une lettre de mission en date du 29 juillet 2021 et co-signée par le secrétaire général pour l'investissement et par la directrice générale de la recherche et de l'innovation. Ce courrier a mandaté ces deux organismes publics de recherche pour l'écriture d'un document cadre et d'un projet de gouvernance, et il indique les objectifs du PEPR « Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes » : (i) contribuer au développement des biothérapies de demain et des technologies clé associées, (ii) développer de nouveaux bioprocédés et équipements associés, (iii) faciliter la mise sur le marché de ces nouvelles biothérapies, et (iv) décloisonner l'écosystème de recherche français.

Dans un premier temps, un état des lieux de cet écosystème de recherche français et de son positionnement par rapport aux voisins européens a été réalisé, en s'appuyant notamment sur un rapport commandé par le conseil national de l'industrie⁽⁷⁾. Ce rapport a permis d'identifier les défis à relever en France en termes de bioproduction. Il a également fourni une cartographie des compétences et expertises disponibles en France, avec leurs forces et faiblesses, et un état des lieux des initiatives en cours à l'international. L'analyse de ce rapport et les discussions entre le CEA, l'Inserm et le Secrétariat Général Pour l'Investissement (SGPI), auxquelles les autres organismes de recherche, les universités et centres hospitaliers universitaires concernés ont été associés, ont abouti à un document de cadrage qui propose des axes scientifiques, une structuration de programme ainsi qu'un schéma de gouvernance. Ce document a été transmis fin 2021 à la direction générale de la Recherche et de l'Innovation (DGRl) et au SGPI. Il a ensuite été évalué par un Comité Scientifique et Technologique de Programme (CSTP), constitué d'experts académiques et industriels internationaux. Une version amendée du document de cadrage prenant en compte les remarques et critiques du CSTP, accompagné d'un projet de gouvernance et

⁽²⁾ Contrat Stratégique de Filière Industries et Technologies de Santé, février 2019, https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files_cni/files/csf/sante/contrat-de-la-filiere-sante-signé-fev-2019.pdf

⁽³⁾ https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piecejointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf

⁽⁴⁾ <https://www.gouvernement.fr/labellisation-des-integrateurs-industriels-par-le-grand-defi-biomedicaments>

⁽⁵⁾ <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/industrie/biotherapies-et-bioproduction-de-therapies-innovantes>

⁽⁶⁾ <https://anr.fr/en/france-2030/programmes-et-equipements-prioritaires-de-recherche/>

⁽⁷⁾ D&Consultants. Propositions pour le CSF-Industries des Technologies de Santé, Projet n°1 Bioproduction, novembre 2020.

d'animation scientifique ont finalement été transmis à l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et à la DGRI en mai 2023. Le contenu de ces deux documents est synthétisé dans la suite de cet article.

Périmètre scientifique du programme

La définition du périmètre scientifique du PEPR BBTI est basée sur le double constat : les projets de recherche ayant trait à des technologies de bioproduction ne peuvent être développés sans une connaissance approfondie de la famille de biothérapies concernée et la conception de biothérapies innovantes doit être réalisée en prenant en compte dès le départ les problématiques liées à leur bioproduction.

Ainsi, le programme s'articule autour de quatre axes principaux :

- accélérer le déploiement des thérapies géniques ;
- anticiper la montée en puissance et la fabrication à l'échelle industrielle des thérapies cellulaires et l'émergence des thérapies tissulaires (médecine régénérative) ;
- développer l'ingénierie au service de biothérapies et des bioprocédés destinés à l'oncologie ;
- et accompagner une filière industrielle naissante autour des usages des vésicules extracellulaires.

Trois projets prioritaires ont été définis pour chaque axe (voir la Figure 1).

Présentation des quatre axes du programme

Axe 1 : Accompagner le développement des thérapies cellulaires et l'émergence des thérapies tissulaires

Les deux principaux objectifs de cet axe sont, d'une part, d'identifier de nouvelles sources de cellules pour développer des thérapies cellulaires innovantes, et d'autre part d'améliorer la production automatisée tout en diminuant le coût des processus de bioproduction.

Axe 2 : Faciliter le déploiement des thérapies géniques

Cet axe aborde des approches pour perfectionner les thérapies géniques existantes et pour en limiter les coûts de production. Il s'agit, d'une part de développer des stratégies innovantes de thérapie génique basées sur un adressage cellulaire spécifique et sur l'édition de gènes, et d'autre part de développer des solutions de bioproduction reposant sur l'amélioration de la production de vecteurs et des méthodes non disruptives de contrôle qualité.

Axe 3 : Développer l'ingénierie pour les biothérapies et les bioprocédés

Les activités de recherche menées dans le cadre de l'axe 3 ont pour but de développer une nouvelle classe de biothérapies basées sur l'ingénierie génétique des cellules B et leur bioproduction, de travailler sur

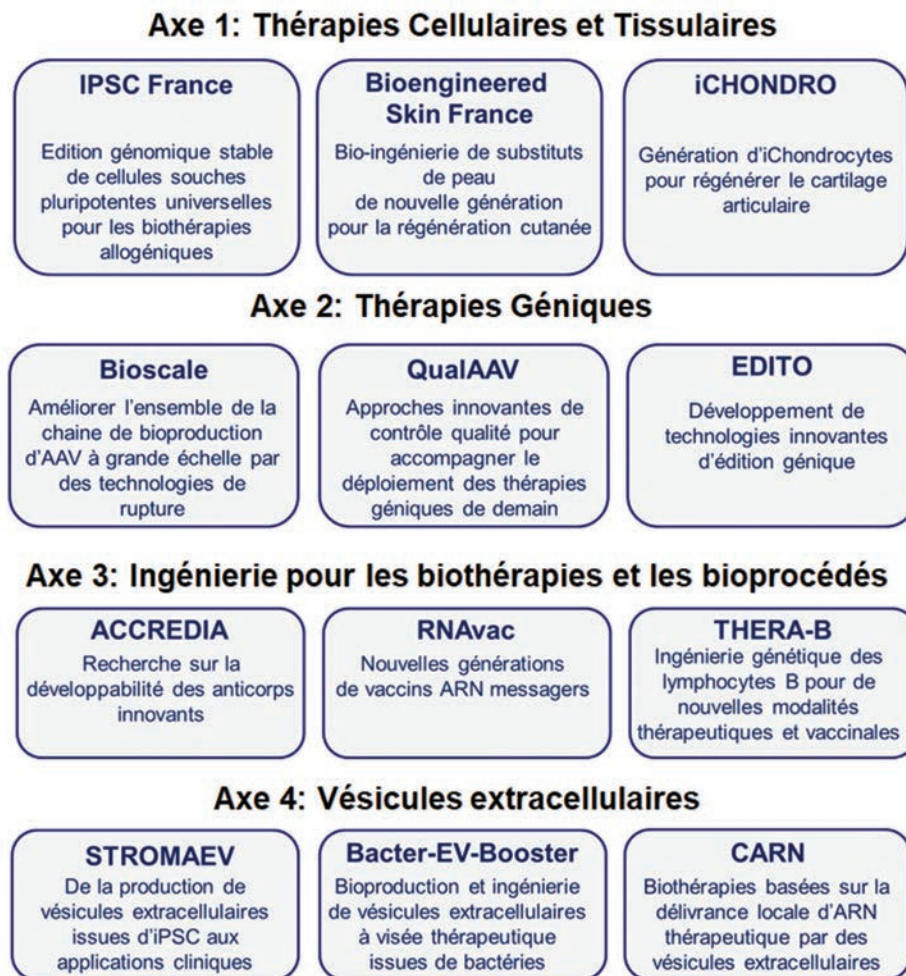


Figure 1 : Les douze projets prioritaires du Programme et Équipement Prioritaire de Recherche Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes.

la développabilité de nouveaux formats d'anticorps, et d'implémenter des technologies de modifications génétiques innovantes par édition de gènes et la livraison d'ARNm de protéines thérapeutiques et d'antigènes vaccinaux.

Axe 4 : Soutenir le secteur émergent des vésicules extracellulaires thérapeutiques et leur industrialisation

Il s'agit ici d'identifier de nouvelles méthodes de production à haut rendement et à moindre coût de vésicules extracellulaires thérapeutiques, de développer l'ingénierie de vésicules extracellulaires hybrides fonctionnelles pour la délivrance d'ARN thérapeutiques, et enfin de favoriser la bioproduction de vésicules extracellulaires à partir de bactéries Gram+ à des fins thérapeutiques.

Mise en œuvre du programme

Gouvernance et animation du programme

Dotée d'un budget de 4 M€, la gouvernance du PEPR BBTI aura pour objectif de s'assurer du bon déroulement des projets et de la définition des futurs appels à projets, en interaction avec l'ANR. Ces appels à projet se diviseront autour d'un appel à manifestation d'intérêt et de futurs appels à projet. La gouvernance s'attachera également à développer une animation scientifique et à promouvoir un écosystème de recherche académique riche, en lien avec les acteurs de la stratégie nationale d'accélération en biothérapie et en bioproduction.

Cette gouvernance sera organisée autour de quatre comités : (i) un Comité Directeur, constitué du président-directeur général de l'Inserm et de l'Administrateur Général du CEA, qui a défini le programme initial et qui sera en charge de valider

les changements et adaptations éventuelles ainsi que l'arbitrage final de l'affectation des ressources, (ii) un Comité de Pilotage, composé de co-pilotes Inserm et CEA nommés par leurs directions respectives et de chargés de mission. Ce comité de pilotage sera en charge du suivi des projets et de l'implémentation des futures actions du PEPR, (iii) un Comité Stratégique Institutionnel (CSI), composé des co-pilotes, de représentants des universités, hôpitaux universitaires et organismes de recherche français, et des principaux acteurs de la stratégie nationale d'accélération pour les biothérapies et leur bioproduction, qui sera impliqué dans le suivi des projets et des actions, et qui assistera le comité directeur et le comité de pilotage dans les prises de décision, et (iv) un Conseil Consultatif Scientifique qui sera composé de personnalités scientifiques et d'industriels experts et de renom dans les domaines de la biothérapie et de la bioproduction (voir la Figure 2).

Les actions de gouvernances seront organisées autour de cinq lots de travaux (voir la Figure 1) : (i) gestion et coordination, (ii) : gestion des connaissances et transferts technologiques, (iii) : enseignement et formation, (iv) : Europe et international et (v) : communication. Ces actions seront conçues et mises en œuvre en étroite collaboration avec les autres acteurs de la stratégie d'accélération en BBTI.

Structuration du programme

La structuration du PEPR BBTI repose sur trois actions : la mise en œuvre de projets « prioritaires », un appel à manifestation d'intérêt, et un appel à projets de type ANR. Le PEPR BBTI dispose d'un budget de 80 M€ sur une durée de 7 ans (2023-2030). Il est co-piloté par l'Inserm et le CEA, en étroite collaboration avec les communautés de recherche publique, privées et hospitalières.

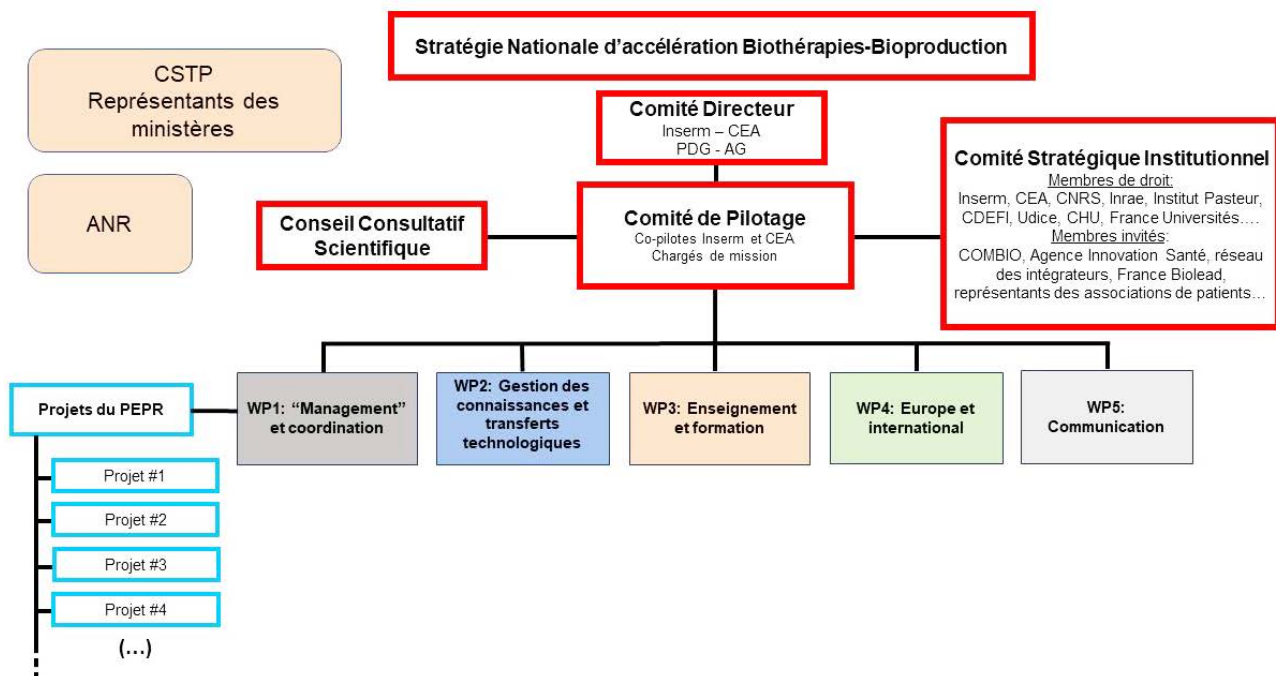


Figure 2 : Schéma de gouvernance et d'animation du Programme et Équipement Prioritaire de Recherche Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes.

Les projets « prioritaires »

Douze projets « prioritaires » ont été pré-sélectionnés, proposés par l'Inserm et le CEA, et validés par le CSTP (voir la Figure 1). Ils visent des domaines et des verrous identifiés comme majeurs au niveau international, et pour lesquels les équipes françaises sont bien positionnées. Ils impliquent des partenaires provenant d'une trentaine d'organismes ou instituts de recherche, hôpitaux universitaires, universités et écoles d'ingénieurs et dont les compétences et l'expertise sont internationalement reconnues. Ces projets, d'une durée de 4 ans en moyenne, seront suivis par l'ANR et par le comité de pilotage. Ils représentent 61 % du budget total du PEPR.

L'appel à manifestation d'intérêt

Un appel à manifestation d'intérêt (AMI) sera lancé au début de l'année 2024. L'objectif principal sera de renforcer la recherche technologique pour la bioproduction en s'appuyant sur l'expertise disponible, mais non encore mobilisée dans le cadre du PEPR (voir la Figure 3). Pour cela, une réunion initiale comprenant un large panel d'experts sera organisée par le comité de pilotage afin de définir les principaux défis technologiques et scientifiques à relever. La mise en place de nouveaux projets se fera en deux étapes : (i) une première sélection d'équipes sur la base de lettres d'intention par le conseil consultatif scientifique et les pilotes PEPR pour la construction de *consortia* qui élaboreront des projets scientifiques, et (ii) l'évaluation de ces projets scientifiques par l'ANR. Cette démarche devrait aboutir à la sélection de 3 à 4 nouveaux projets.

L'appel à projet

Un appel à projets (AAP) sera lancé en 2025 avec le support de l'ANR afin d'approfondir les questions déjà couvertes par les projets prioritaires, ou d'en aborder

de nouvelles. Les projets sélectionnés feront l'objet d'un suivi dans le cadre du PEPR. Les avis du conseil consultatif scientifique et du CSI du PEPR seront sollicités au moment de la sélection afin d'assurer la cohérence et la diversité des propositions retenues.

Conclusion et perspectives

Déployé sur une période allant de 2023 à 2030, le PEPR BBTI constitue la phase amont de la stratégie d'accélération en biothérapies et bioproduction de thérapie innovante. À travers les activités de recherche qui y seront développées, un de ses principaux enjeux sera de renforcer les activités et la visibilité de la communauté de recherche académique dans les domaines des biothérapies et de leur bioproduction, en étroite concertation et collaboration avec les autres acteurs de la filière (fédérés au sein de l'association France BioLead⁽⁸⁾), en particulier les industriels et les partenaires hospitaliers afin de s'assurer d'un transfert et valorisation vers le monde économique et médical. Ceci se fera en étroite collaboration avec les autres acteurs et lauréat de la stratégie d'accélération. La mise en œuvre de ce programme devrait également permettre de renforcer le positionnement français au niveau de l'espace européen de la recherche.

Bibliographie

FISCHER A., DEWATRIPONT M. & GOLDMAN M. (2019), "Benefit Corporation: a path to affordable gene therapies?", *Nature Medicine*, 25(12), 1813-1814.

⁽⁸⁾ <https://www.france-biolead.fr/>

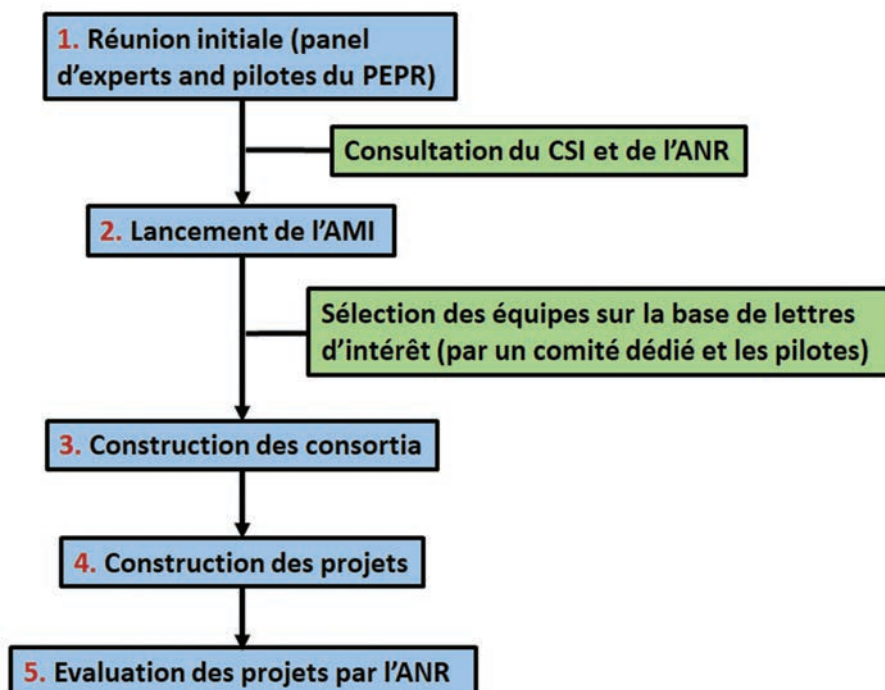


Figure 3 : Principales étapes de déroulement de l'appel à manifestation d'intérêt (AMI).

Challenges and Opportunities in Biotherapies and Bioproduction - an EIB Investment Perspective

By **Laura PIOVESAN**,

Director General, Deputy Head of Projects Directorate, European Investment Bank

Cristina NICULESCU

Senior Life Science Specialist

& **Valeria IANSANTE**

Life Science Specialist

The field of biotechnology is characterized by rapid advancements and breakthrough innovations. This dynamism poses unique challenges. The need to keep up with technological advancements, regulatory requirements, and shifting market dynamics demands substantial financial commitments and a forward-thinking approach. Although investment in advanced therapies has reached a record high of over \$20 billion/year in 2020 and 2021, venture capital investment in biotech declined by 30-40% in 2022. Given the sector's strategic importance, the European Investment Bank (EIB) is committed to playing a major role in developing a resilient and zero-emission biotechnology and bioproduction industry. The Bank is supporting the field with a holistic approach across the entire value chain, from raw material supply to research, development and bioproduction. The EU bank is the biggest venture debt provider to the life sciences sector in Europe with a portfolio of over €2.7 billion, supporting more than 100 innovative companies, almost half of which are in the biotechnology space.

Biotecnology is a rapidly expanding field with strategic implications not only for medicine and health but for Europe's competitiveness, security and economic resilience. This year marks the 70th anniversary of the ground-breaking discovery of the double helix structure of DNA by James Watson and Francis Crick in 1953⁽¹⁾. This breakthrough revolutionized our understanding of the genetic code, leading to the development of powerful scientific techniques such as recombinant DNA research, genetic engineering, and gene sequencing, ultimately paving the way for precision medicine which can tailor disease prevention and treatment for individuals according to their genes, environments, and lifestyles.

Although humankind has been using biotechnology processes since ancient times to make bread, cheese and wine, the history of modern biotechnology in medicine involving genetic engineering and cell manipulation kickstarted in 1973, when scientists first genetically engineered *Escherichia coli* bacteria to express a foreign gene that made them resistant to an antibiotic⁽²⁾. This revolutionized the way biological

molecules obtained through genetically engineered bacteria, yeast, fungi, cells or even whole animals and plants⁽³⁾ are produced and triggered a paradigm shift in how we tackle diseases.

Broadening prevention, diagnostic and therapeutic options over conventional chemistry-based small molecules to more sophisticated and targeted biotherapies based on biotechnology products, the field has been expanding constantly and biologics – drugs made from or containing components of living organisms – in 2022 accounted for a higher share of the new medicines approved by the US Food and Drug Administration (FDA) than small molecules, the first time in history. Since the approval of the first advanced therapy medicinal product (cell, tissue and gene therapies) by the EMA in 2009⁽⁴⁾, these treatments have become increasingly significant to patients, the industry, and healthcare systems, as acknowledged in the "Pharmaceutical Strategy for Europe"⁽⁵⁾.

⁽¹⁾ Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid | Nature J. Watson and F. Crick, 1953, <https://www.nature.com/articles/171737a0>

⁽²⁾ Construction of Biologically Functional Bacterial Plasmids In Vitro - Herbert Boyer & Stanley Cohen, 1973, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC427208/>

⁽³⁾ Biotherapeutic products (who.int), <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/biotherapeutic-products>

⁽⁴⁾ ChondroCelect, autologous cartilage cells for the treatment of cartilage disease.

⁽⁵⁾ European Commission. Pharmaceutical Strategy for Europe, 2020, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52020DC0761>

Barriers to investment

Despite their potential and the recent high-profile successes of biotech companies like BioNTech, whose novel mRNA vaccine helped to turn the tide against the Covid-19 pandemic, many factors still limit private investment in the sector.

The field of biotechnology is characterized by rapid advancements and breakthrough innovations. This dynamic nature poses unique challenges for investments in biotherapies and bioproduction. The need to keep up with technological advancements, regulatory requirements, and shifting market dynamics demands substantial financial commitments and a forward-thinking approach.

Biotherapies and bioproduction are also subject to stringent quality standards and regulatory frameworks to ensure their safety and efficacy. Navigating these regulatory hurdles poses a significant challenge for investors. Compliance with regulations, such as good manufacturing practices (GMP) and regulatory submissions, adds complexity to the investment process, requiring extensive expertise and resources. The fact that global regulatory frameworks are not fully harmonised, adds yet more complications and uncertainty for potential investors.

Another factor is Intellectual property (IP) protection, which plays a crucial role in biotechnology investment. Developing and maintaining robust IP portfolios is vital to safeguarding innovations and ensuring competitive advantages. However, the complexities of patent laws and the potential for patent disputes pose challenges for investors, as the security and exclusivity of their investments rely heavily on intellectual property rights.

Capital-intensive and long development timelines

Other factors that impede investment in the sector stem from the length, capital intensity, and uncertain nature of the development process.

The beginnings of the modern biotech industry are commonly traced back to the US, when Robert Swanson persuaded the scientist behind the recombinant protein invention, Herbert Boyer, to co-found a new company called Genentech with a \$1.000 joint investment in 1976. Genentech was later bought by Swiss pharma company Roche for \$46.8 billion in 2009.

Today, however, biotechnology is a field where developments are lengthy and costly and where associated risks are high. According to Deloitte, the average cost of developing a new drug among the top 20 global biopharmas rose by 15% (\$298 million) in 2022 to \$2.3 billion⁽⁶⁾. Moreover, it takes an average of 10-12 years for a new biological drug candidate to be developed from bench to market approval, far beyond the typical five-six year investment horizons of private venture capital

firms. These long development times erode the potential revenue streams offered by initial patents, which decreases the potential return from the investment in their research and development.

This makes it challenging for early-stage biotech companies to raise capital even from investors used to supporting start-ups. Although investment in advanced therapies has risen sharply over the last few years, reaching a record high of over \$20 billion/year in 2020 and 2021, venture capital investment in biotech declined 30-40% in 2022. This was mostly due to a reluctance among venture capitalists to invest in new start-ups, rather than on building up the ones already in their portfolios. External factors, such as inflation and a decreased availability of financing, have also contributed to a decline in biotech investment, including those in regenerative medicine. In 2022, investment in regenerative medicine, a growing field in the biotech industry, dropped to \$12.6 billion, returning to pre-pandemic levels.

Uncertainty is the other major obstacle. Investments in biotechnology carry inherent risks and uncertainties, particularly regarding expected levels of return. The risk of clinical trial failures remains high in this market and in addition regulatory approval of a new therapy, a sine qua non condition towards patients' use, is not a guarantee of good market penetration and sales for a biotech. Evidence requested to biotech companies to demonstrate the added value of newly approved biotherapeutics to cost-constrained healthcare systems is also increasing development costs. Due to their cost, the vast majority of patients may not receive cell and gene therapies, as stakeholders struggle with successful business models that would allow approved medicines to bring good returns for shareholders and companies. Given their relatively high costs and complex manufacturing requirements, cell and gene therapies pose a daunting commercial challenge to drug companies and healthcare providers.

As a result, many advanced biotech therapies have struggled commercially despite their therapeutic potential. Safety concerns and the limitations of the gene editing capabilities of first-generation cell and gene therapies have hindered their broader use. Moreover, the ever-increasing costs of advanced therapies and the difficulties in securing reimbursement from national health or insurance schemes are already having a negative impact on the successful adoption of biotech innovations in standard care. Five treatments have been withdrawn from the EU market since 2010, largely due to commercial reasons.

Potential investors in biotech also need to contend with many uncertainties that could have an impact on their expected return on investment. One is the amount that national health schemes and insurers are willing to reimburse patients for these treatments. The market for precision medicine treatments is by definition much smaller, which tends to mean higher prices and implies a different business model. To ensure a worthwhile return on investment, drug producers need to ensure that their products are adequately reimbursed so that patients can afford them.

⁽⁶⁾ Pharma R&D return on investment falls in post-pandemic market, Deloitte report, Jan. 2023.

The advanced manufacturing (bioproduction) processes involved in the latest generation of biotherapies, such as cell and gene therapies, tend to be challenging to scale up, making it more difficult to reach full-scale production and reap the benefits of cost savings which would lower prices and lead to greater use. The nature of biotherapy supply chains from manufacturer to patient, are also complex and multidisciplinary, especially for cell and gene therapies.

Europe's fragmented equity markets – European biotechs are listed on 15 different European stock exchanges, with 90 percent listed in their home countries – are also a disadvantage because it makes it harder to develop a knowledgeable investor base for the sector.

Investing in European biotech

Given the sector's strategic importance to the European Union, the European Investment Bank is committed to playing a major role in developing a resilient and zero-emission biotechnology and bioproduction industry.

The EIB has provided total financing of more than €42 billion for healthcare-related projects around the world since it started investing in the sector in 1997. Financing has risen considerably since the pandemic. In 2022, for instance, the Bank provided €5.1 billion for health and life sciences projects – money that will benefit around 980 million people worldwide. In addition,

the European Investment Fund (EIF), a subsidiary of the EIB Group that specialises in providing risk finance to small and medium-sized businesses, committed some €400 million to funds that are expected to support the health sector⁽⁷⁾.

One of the tools that the Bank uses for biotech firms is venture debt⁽⁸⁾, a special kind of loan to an early-stage company that provides liquidity to a business between equity funding rounds. Venture debt is particularly well suited for biotech because it can help to fill the market gap for scale-up financing for high-growth, innovation-focused companies, without diluting existing shareholders. It's an important tool to assist firms heavily involved in research to continue to invest in research and development and market expansion. The EIB has utilised venture debt to support select investments in biotech, new technologies and strategic technology development in areas like drug development and green energy. These research-focused companies have limited access to standard debt financing due to a low asset base and not yet having reached profitability. Lack of sufficient collateral and asymmetric information are among the two largest market failures preventing young and innovative SMEs from accessing traditional bank-lending.

⁽⁷⁾ Health Overview 2023 (eib.org), https://www.eib.org/attachments/lucalli/20220314_health_overview_2023_en.pdf

⁽⁸⁾ Venture debt (eib.org), <https://www.eib.org/en/products/equity/venture-debt/index.htm>

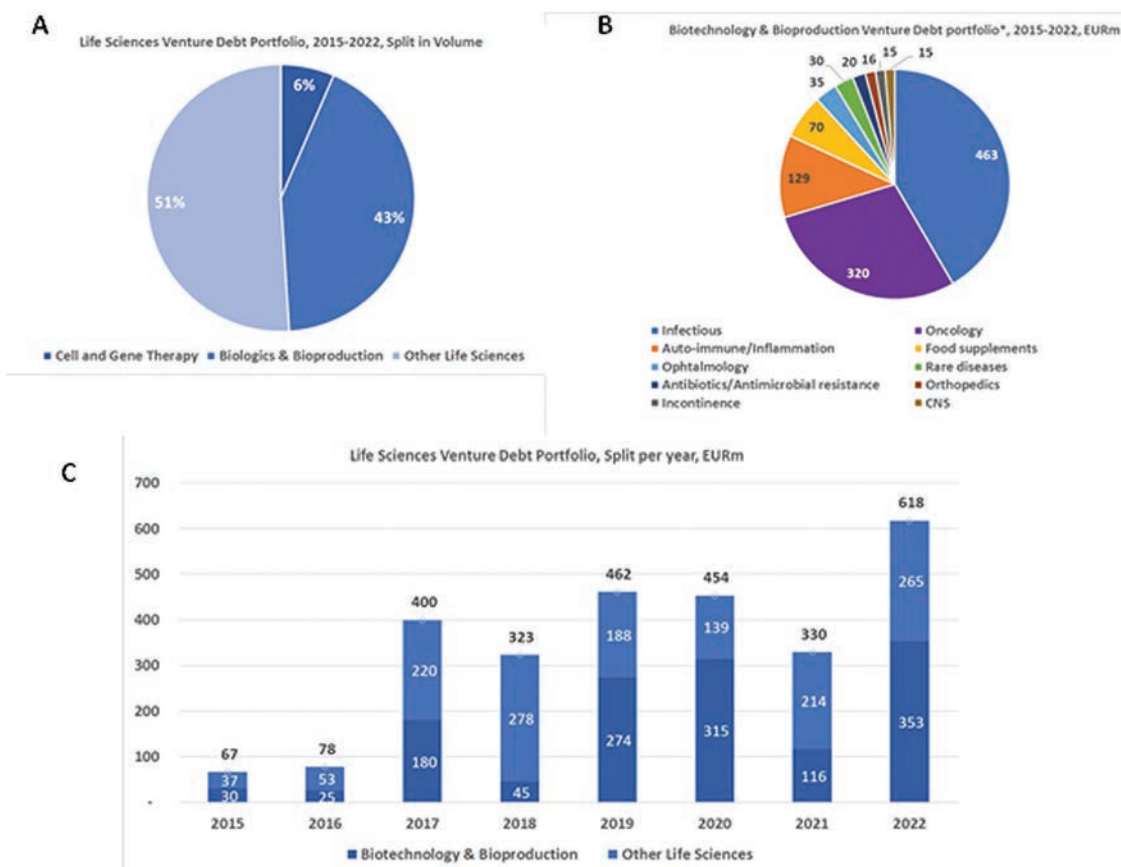


Figure 1. EIB's Life Sciences Venture Debt portfolio 2015-2022, (A) split by volume (%), (B) by indications, and (C) by year. In (B) the financing of Evotec was not included due to the company's activities covering several indications.

Another advantage of the EIB's venture debt is that it helps companies to attract other investors. By providing venture debt loans to highly innovative companies operating in the health sector, the EIB mobilizes at least 1.4 times as much financing from other investors. On average, for every euro loaned by the EIB, another €1.37 flows into the financed venture debt projects from other sources.

Since the introduction of the venture debt product in 2015, the EIB has become the biggest venture debt provider in Europe in the life sciences sector with a portfolio of over €2.7 billion, supporting more than 100 innovative biopharmaceutical and medtech companies. Almost half of these investments were dedicated to companies in the biotechnology space, specifically 43% in biologics and bioproduction and 6% in cell and gene therapy projects (Figure 1A).

The EIB has pursued a 360-degree investment strategy across all indicators, with infectious diseases and oncology benefitting from the largest support (Figure 1B). The overall trend of EIB investments in the life sciences and biotech space has been steadily increasing over time, with the highest volumes in 2022 (Figure 1C), further supporting the sector beyond the pandemic in an effort to revive declining investments in the field. With many companies needing extra cash to cope with the level of inflation, the EIB, like other investors in the field, is also considering providing additional financing to companies already in its portfolio.

As the climate bank of the European Union, the EIB ensures that all its financing activities, including the venture debt that it offers to the biotech sector, are aligned with the principles and goals of the Paris Agreement, a commitment that builds a pathway towards low greenhouse gas emissions and climate-resilient development.

Conclusion

When it comes to healthcare, the market struggles to allocate resources efficiently. Market distortions can arise from the failure of investors to recover costs despite generating an overall economic benefit for society. As a result, healthcare may lack resources, with serious consequences for individuals and communities.

The EIB has been involved in mitigating this situation using a range of financing instruments including project investment loans, project financing, investment programmes and framework loans as well as venture debt. In some cases, the Bank also contributes with equity.

The EIB has a strong portfolio in the life sciences and biotechnology investment spaces and is committed to funding innovative European projects at the forefront of technology, including the new wave of precision medicine, regenerative medicine, cell and gene therapy. The Bank is supporting the field with a holistic approach across the entire value chain, from supply to bioproduction. The EIB has played a strong and catalytic role during the pandemic and its success stories in the field, such as BioNTech, demonstrate its commitment to the sector. The Bank serves as a vital public institution for the life sciences and biotechnology sectors and continues to evolve in order to address the ever-changing challenges posed by this field.

Case study: BioNTech

Many European biotechs that the EIB has supported have gone on to achieve great things and some have even gained unicorn status. BioNTech headquartered in Mainz, Germany, is today the most valuable biotech company in Europe. While the company works on a wide range of technologies, including antibodies and CAR-T cell therapy, it rose to public fame in 2020 as the first company to commercialize a messenger RNA (mRNA) Covid-19 vaccine together with its big pharma partner Pfizer. Today, over two billion doses of the company's vaccine have been administered around the world.

The BioNTech financing is one example among dozens that show how venture debt from a public bank is important in helping companies in the infectious disease sector get to the later stages of development. The private sector is reluctant to invest in this part of the economy, because companies are often startups or have little track record and the eventual success of any innovation is hard to predict.

The EIB had signed a €50 million loan with BioNTech in December 2019 to help the company work on cancer treatments and was impressed by the company's team. The Bank signed another loan, worth €100 million, in June 2020, after an accelerated approval that concentrated into two months a process that normally takes longer than a year. This loan, backed by guarantees from the EU budget through the InnovFin Corporate Research Equity programme and the European Fund for Strategic Investments, was designed to help BioNTech's vaccine trials and manufacturing.

L'innovation et le transfert de technologie issus de la recherche publique : Inserm Transfert, une stratégie axée sur la compétitivité internationale et la vision à long terme

Par Pascale AUGÉ

Présidente du directoire d'Inserm Transfert

Dans le secteur des biothérapies et de la bioproduction, le transfert de technologie depuis la recherche publique vers l'industrie revêt une importance capitale. Cet article met en lumière le rôle clé d'Inserm Transfert dans cette dynamique. En s'appuyant sur des exemples concrets et des succès marquants, il explore les étapes cruciales du transfert, de l'identification des découvertes prometteuses à la valorisation des innovations. Les collaborations avec l'industrie et le soutien aux *start-up* jouent un rôle central dans cette démarche, offrant un aperçu de l'écosystème en constante évolution qui façonne l'avenir des traitements médicaux.

Introduction

Importance du transfert de technologie dans le domaine des biothérapies et de la bioproduction

Les biothérapies, qui constituent désormais plus d'un tiers des nouveaux médicaments introduits sur le marché, ont connu une croissance exponentielle (36,5 % des nouvelles approbations par la FDA entre 2019 et 2022). Une part considérable de ces biothérapies a été façonnée par la recherche académique, avec un transfert progressif de ces découvertes vers l'industrie de la santé. Le rôle du transfert de technologie, en tant qu'interface entre le monde académique et le secteur socio-économique, s'avère essentiel pour l'émergence de ces biothérapies et de leurs capacités de bioproduction associées.

Présentation d'Inserm Transfert

Inserm Transfert (IT), société anonyme de droit privé, filiale à 99,9 % de l'Inserm, assure pour l'Inserm – depuis sa création en 2000 puis sous concession de service publique depuis 2006 – les missions de valorisation des découvertes biomédicales et de transfert de technologies et de connaissances ainsi que la recherche de financement collaboratifs pour les laboratoires de recherche. IT est dirigée par un directoire sous la supervision d'un conseil de surveillance.

Ses missions s'inscrivent dans la seconde mission que l'État a confié à l'Inserm, à savoir la valorisation des résultats de ses recherches, contribuant ainsi à l'excellence et au rayonnement mondial de l'Institut.

Le transfert de technologie : concept et enjeux

Rôle de l'organisme de recherche publique Inserm dans le transfert de technologie

Organisme de recherche dédié à la santé notamment en charge de la coordination de la recherche biomédicale, l'Inserm s'attache à traiter un continuum de recherche allant de la recherche fondamentale à la recherche translationnelle et clinique. Il se positionne comme un découvreur de nouvelles cibles thérapeutiques originales, sources d'innovations comme de nouvelles biothérapies. Il travaille aussi à rechercher de nouvelles solutions technologiques pour la bioproduction *via*, par exemple, un dispositif propre tel que l'accélérateur de recherche technologique, ART Thérapies Génomiques, dédié au développement d'outils de bioproduction et biothérapie pour la thérapie génique ou des dispositifs comme l'infrastructure INGESTEM pour la bioproduction de thérapies cellulaires.

Les enjeux du transfert de technologie dans le domaine des biothérapies et bioproduction

Outre ces découvertes, le transfert de technologie représente une étape cruciale pour faire évoluer une découverte vers l'innovation et son adaptation aux standards industriels. Les phases de validation comme le passage à l'échelle en matière de bioproduction, la preuve de concept préclinique, leur protection intellectuelle et les partenariats industriels sont autant d'étapes déterminantes pour l'acceptabilité de ces innovations par le secteur socio-économique, qu'il s'agisse des entreprises ou des investisseurs pour la création de *start-up*.

Inserm Transfert : un acteur majeur du transfert de technologie dans un écosystème

Présentation d'Inserm Transfert

IT travaille au plus près des chercheurs et cliniciens pour un accompagnement personnalisé au cours de leurs projets, qu'ils soient thérapeutique, diagnostic ou en santé numérique. L'entreprise cible les innovations en santé humaine, en particulier les biothérapies et leur solution de bioproduction associée. Fort du retour d'expérience sur ses 20 années d'exercice, IT a défini des domaines d'innovation thérapeutique privilégiés dont les cibles thérapeutiques innovantes (identification et validation de cibles) intra et extracellulaires modulables par des agents biopharmacologiques ainsi que l'identification, la maturation et le développement de biomédicaments de type protéines thérapeutiques, anticorps, nanobodies, peptides, acides nucléiques (siRNA, miRNA...), thérapies génique et cellulaire, et vaccins.

IT développe une stratégie sur le long terme visant à structurer un pipeline thérapeutique compétitif au niveau international et aux standards industriels qui comporte quelques 180 médicaments dont 50 à 75 % de biomédicaments selon les années. Sur la période 2017-2021, IT a accompagné plus de 350 innovations en biothérapie et bioproduction pour plus de 23 millions d'euros d'investissement (propriété intellectuelle, maturation). Les *start-up spinoff* de l'Inserm dédiées à ce domaine représentent plus d'une quarantaine d'entreprises qui ont levé près d'un milliard d'euros en fonds propres.

Pour réaliser son accompagnement des projets innovants, IT se repose sur une centaine de professionnels dédiés à la santé humaine et spécialisés sur les différentes étapes et compétences nécessaires tout au long de la chaîne de valeur de l'innovation (*sourcing*, protection intellectuelle, maturation et développement, relation industrielle, création d'entreprise, assistance juridique, recherche de financements non dilutifs...).

Dispositifs de soutien à l'innovation et au transfert technologique d'Inserm Transfert, dispositif de soutien à l'innovation et au transfert dans un écosystème français

IT intégrée dans les écosystèmes de la recherche et de la valorisation travaille en étroite collaboration avec les acteurs de l'innovation tels que l' AIS, France Biotech, l'ARIIS, le LEEM, etc. En particulier, IT contribue aux stratégies nationales notamment MIE et biothérapies et bioproduction en tant que co-pilote du consortium de prématuration-maturation dédié « COMBIO⁽¹⁾ ». Ces communautés d'académiques, d'industriels se coordonnent avec France Bioleads, les PEPR ou encore les intégrateurs.

Le processus de transfert de technologie à partir de la recherche publique

Étape 1 : Identification des résultats de recherche prometteurs

Le transfert de technologie commence par le *sourcing* qui consiste à identifier des résultats de recherche prometteurs et d'initier leur accompagnement. Cette activité est réalisée, au sein d'IT, par une équipe d'une dizaine de professionnels scientifiques disposant d'une expérience industrielle. Ils disposent d'expertises variées (immunologie, infectiologie, neurologie, métabolisme cardiovasculaire...) leur permettant de collaborer étroitement avec les chercheurs(ses) des laboratoires Inserm et de comprendre leurs résultats de recherche. L'équipe *sourcing* travaille selon un plan de *sourcing* annuel qui lui a permis de rencontrer, en 2022, plus de 850 chercheurs lors de 1 730 rendez-vous individuels.

Étape 2 : Protection intellectuelle et brevetabilité des découvertes/inventions

IT est en charge de développer le portefeuille de protection intellectuelle et industrielle de l'Inserm. La priorité d'Inserm Transfert pour ce portefeuille de brevets est la qualité, la force ainsi que la solidité, éléments critiques pour la compétitivité internationale des innovations et facteurs clés de succès du transfert. L'année 2022 a vu émerger 268 déclarations d'invention et 160 nouveaux dépôts, en augmentation respective de 7,2 % et de 24 % par rapport à l'année 2021. L'Inserm se positionne dans le classement de l'Office Européen des brevets en tant que deuxième déposant en Europe dans les catégories pharmaceutique (102 familles en 2022) et biotechnologique (76 familles en 2022) et conserve sa place de premier organisme académique en recherche biomédicale en Europe.

Étape 3 : La preuve de concept et le développement précoce des innovations

Réaliser la preuve de concept et initier le développement précoce des innovations biothérapeutiques est un élément clé de succès dans le transfert d'une biothérapie et sa capacité de bioproduction associée.

⁽¹⁾ <https://www.inserm-transfert.fr/actualites/les-2-consortia-comsn-et-combio-conduits-par-inserm-transfert-et-la-satt-sud-est-designes-laureats-de-laap-maturation-pre-maturation-du-4eme-programme-dinvestissement-davenir/>

La philosophie d'Inserm Transfert en matière de (pré) maturation est fondée sur l'augmentation du rationnel scientifique et la consolidation, pas à pas, des résultats des projets en vue d'un transfert grâce au financement d'étapes très précoces de développement technologique. IT s'attache pour cela à prématurer les innovations *via* une enveloppe dédiée de l'Inserm, dite COPOC représentant pour la période 2017-2022 plus de 9,8 millions d'euros. En complément et dans un souci d'optimiser la pré-maturation des innovations, IT soutient les chercheurs dans leur candidature à d'autres sources de financement correspondant, pour la même période, à plus de 16 millions d'euros supplémentaires pour la preuve de concept.

En parallèle, IT a constitué des structures pivot (*hubs*) spécialisées en biothérapie. Il s'agit de structuration collaborative, centrée sur les expertises de laboratoires de l'Inserm dans la conception et la synthèse des certaines biomolécules. 3 *hubs* ont été constitués dont un sur les anticorps monoclonaux, un sur les « nanobodies » (VHH) et le plus récent le *hub* « Optoligo », centré sur l'expertise en oligonucléotides au sein de l'unité ARNA (Inserm/CNRS/Université de Bordeaux). Ces *hubs* fonctionnent sur le mode collaboratif avec des équipes spécialisées dans différentes pathologies et souhaitant développer des bioproduits thérapeutiques innovants. Le *hub* conçoit et produit les biomolécules et fournit l'accompagnement nécessaire pour le développement de ces produits.

Les étapes de pré-maturation se sont renforcées avec respectivement :

- en 2022, la mise en place d'une cellule de développement précoce, pôle de référence, dédié au développement précoce des innovations visant à structurer une activité en capacité de concevoir, pour les innovations de rupture à fort potentiel, des stratégies de développement à 360° créatrices de valeur jusqu'en clinique humaine, aux standards des investisseurs ou industriels et le cas échéant, d'en exécuter certaines étapes ;
- en 2023, le consortium COMBIO, fondé sur un collectif de 25 organismes de recherche et leur cellule de valorisation, universités, CHU, SATT, SATE, au service de la stratégie d'accélération biothérapie et bioproduction, visant à faire émerger des projets à fort potentiel innovant, compétitifs à l'échelle internationale et de consolider l'assise d'une souveraineté nationale.

Étape 4 : Valorisation des innovations

Recherche de partenaires industriels et contractualisation des partenariats de transfert

Inserm Transfert est un partenaire privilégié des grands industriels, ETI et PME, au niveau national et international, impliqués en santé humaine. Les relations partenariales peuvent prendre la forme d'accords de licences d'exploitation sur des quotes-parts de propriété intellectuelle ou des résultats de

recherche, des contrats de collaboration de recherche non-clinique ou clinique, des alliances stratégiques multi-collaborations et multi-sujets. IT s'est doté d'un « pool » de business développeurs dédiés à ces partenariats, organisés soit par sites géographiques, soit par domaine industriel (neurologie, oncologie, maladies métaboliques et cardiovasculaires...) en fonction du type de contrats.

L'Entrepreneuriat et les start-up comme maillons indispensables de la chaîne de valeur de l'innovation

Aujourd'hui, une part significative des innovations nécessite le passage par la création d'une *start-up* dédiée à cette innovation dont l'objectif est de poursuivre son développement jusqu'à un stade de validation clinique chez l'homme, couplée à une mise à l'échelle des capacités de production permettant de réduire significativement le risque de développement. Afin d'accompagner cette tendance, IT a créé en 2005 un fond d'amorçage « Inserm Transfert Initiative » à une période où il existait peu de fonds d'amorçage afin de combler des manques de l'écosystème. Dans la continuité du soutien aux *start-up*, IT a mis en place, en 2017, un accompagnement dédié au fondateurs scientifiques, le Parcours Pré-Entrepreneurial, PPE, visant à accompagner les scientifiques pour qu'ils ou elles deviennent des « Fondateurs éclairés » d'entreprises, capables de comprendre et gérer sur le long terme les alignements stratégiques nécessaires, de leur *start-up*, avec leurs autres actionnaires. En sus, IT a établi des relations privilégiées avec une dizaine d'investisseurs en capital-risque français et européens et structuré des alliances avec des investisseurs en amorçage en biothérapies en particulier dont ADBio Partners.

Exemples de succès d'Inserm Transfert dans le domaine des biothérapies et bioproduction : cas de biothérapies issues de la recherche publique et transférées par Inserm Transfert à des start-up

Parmi les innovations en biothérapies développées et valorisées par Inserm Transfert, on retrouve :

- une protéine thérapeutique recombinante susceptible de rétablir la croissance normale du squelette et de traiter l'achondroplasie, la forme la plus répandue de nanisme, développée par la *start-up* TherAchon, créée en 2014, qui a levé plus de 90 millions d'euros de fonds de capital-risque et a été rachetée par Pfizer en 2019 pour 810 millions de dollars ;
- une thérapie génique ciblant les récepteurs Kainate GluK2/GluK5 pour le traitement des épilepsies réfractaires (épilepsie du lobe temporal pour les malades réfractaires aux traitements connus) développée par la *start-up* Corlieve Therapeutics créée en 2019 et rachetée en 2021 par la société biotech licorne européenne uniQure.

Conclusion

Importance du transfert de technologie pour la recherche publique et l'innovation

Le transfert de technologie demeure une passerelle essentielle reliant la recherche publique à l'innovation et à l'industrie. La nécessité de maintenir un soutien financier à long terme et de considérer étroitement la biothérapie et la bioproduction reste cruciale. Une logique de démarche collective et un renforcement de la sélectivité autour des innovations sont aujourd'hui nécessaires pour mener les innovations jusqu'au marché et contribuer à un *leadership* français et européen des biothérapies et de la bioproduction.

Ancrer les modèles d'innovation et leurs indicateurs sur le long terme et sur l'ensemble de la chaîne de valeur jusqu'au marché

Les modèles d'innovation, en particulier dans le domaine des biothérapies et de la bioproduction, doivent être conçus pour résister aux défis complexes des temps longs d'accès au marché, des besoins capitalistiques élevés, de la réglementation stricte et des besoins en dépenses d'investissement de capital (CAPEX) importants en bioproduction. Les dispositifs sur toute la chaîne de l'innovation jusqu'au marché et les indicateurs de performance associés doivent donc prendre en compte ces contraintes.

Sanofi relève les défis de la bioproduction

Par Jacques VOLCKMANN

Vice-président R&D France de Sanofi

Sanofi est le *leader* français des biomédicaments, tant en termes de capacités de production que de richesse des modalités thérapeutiques commercialisées ou en cours d'étude dans de nombreux domaines : oncologie, immuno-inflammation, neurologie.

L'engagement du laboratoire en bioproduction repose sur la longue expertise de son entité « Vaccins », associée à l'accélération de l'acquisition et du développement interne de modalités thérapeutiques originales, pour faire des biologiques un des piliers de croissance du groupe.

Cette évolution stratégique, initiée dans les années 2000, a nécessité et nécessite toujours de répondre à de multiples défis scientifiques, technologiques et organisationnels, liés aux spécificités des médicaments issus du vivant. Sanofi a su apporter de premières réponses à ces grands enjeux et continue à investir, innover et diversifier ses approches tout au long de la chaîne de valeur.

Référent national, le laboratoire accompagne l'ensemble de la filière vers toujours plus d'excellence et de compétitivité, au bénéfice du système de santé et des patients. Dans ce contexte, renforcer les collaborations entre organismes publics et privés est une des clés qui permettra de dégager les synergies nécessaires à une accélération du déploiement de capacités industrielles dans le domaine des biotechnologies, pour faire de la France le premier acteur européen du secteur à l'horizon 2030.

Depuis une vingtaine d'années, le milieu de la santé vit un changement de paradigme sans précédent avec l'essor des biothérapies, alternatives riches de promesses aux médicaments de synthèse. Issues du vivant, généralement produites à l'aide de cellules cultivées dans des bioréacteurs, les molécules dites « biologiques » permettent en effet de cibler plus finement les mécanismes qui jouent un rôle dans l'apparition d'une maladie ainsi que les organes affectés. À la clé, une meilleure efficacité, une moindre toxicité, et une personnalisation toujours plus importante de la prise en charge, en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie. Revers de la médaille, les biologiques comportent de nombreux obstacles à leur démocratisation : complexité de la production, hyperspécialisation des chaînes logistiques... Toutes les étapes de la bioproduction sont synonymes de frontières à repousser et de challenges à relever pour l'industrie pharmaceutique, qui s'est attelée à la tâche et investit toujours plus dans un secteur représentant aujourd'hui plus de 50 % du *pipeline* de Recherche & Développement (R&D) mondial, voire plus de 70 % pour certains laboratoires, à l'instar de Sanofi.

Sanofi, les biologiques en tête

Premier groupe pharmaceutique français dans le monde et en France, où, avec plus de 20 000 collaborateurs répartis sur notre territoire dans 28 sites et 9 régions de métropole, Sanofi est également le *leader* national des biomédicaments. À fin juin 2023, 18 sites

et 4 000 collaborateurs sont ainsi impliqués dans la chaîne de bioproduction. Ces dernières années, nous avons ainsi investi en France 1,5 milliard d'euros dans les biotechnologies et nous possédons aujourd'hui la plus grande capacité de bioproduction de l'industrie pharmaceutique française. L'expertise de notre groupe dans le domaine des biotechnologies s'est construite autour de deux axes : les vaccins et les nouvelles modalités thérapeutiques.

L'entité historique vaccins de Sanofi travaille depuis plus de 50 ans sur la production d'agents vivants tels que les virus ou les bactéries entrant directement dans la composition de vaccins atténués ou servant de point de départ à la préparation de vaccins inactivés.

Nous avons également une expertise de longue date dans les produits biologiques (insuline, protéines plasmatiques, etc.), mais le développement d'anticorps thérapeutiques remonte pour sa part aux années 2000, suite à une réorientation stratégique du groupe vers les biomédicaments. Ce virage s'est concrétisé par l'acquisition de molécules auprès de sociétés spécialisées dans les biotechnologies, assorti au développement des premiers anticorps monoclonaux « maison » au sein de notre plateforme biotechnologique intégrée basée à Vitry-sur-Seine et qui abrite l'ensemble des étapes du développement et de la production de lots cliniques et commerciaux de médicaments issus du vivant. Inaugurée en 2012, cette plateforme participe à faire du centre de Vitry-sur-Seine le reflet de la volonté d'excellence de Sanofi en matière de biotechnologies. Près de 15 millions d'euros sont investis annuellement,

pour soutenir la croissance d'un site devenu en moins de dix ans une référence mondiale, illustrant la capacité du Groupe à relever les nombreux défis de la bioproduction, qu'ils soient scientifiques, technologiques ou organisationnels.

Répondre aux défis de R&D

Le challenge central de la R&D est la diversification du *pipeline* de modalités thérapeutiques. Sanofi a opté très tôt pour une approche combinant innovation interne et acquisition de molécules développées par des entreprises spécialisées dans les technologies du vivant. Le partenariat passé avec la société Regeneron illustre cette seconde option : initié en 2003, il a progressivement porté sur plusieurs molécules, dont le dupilumab, anticorps monoclonal approuvé dans la dermatite atopique, l'asthme, la polyposse nasosinusienne, l'œsophagite à éosinophiles, le prurigo nodulaire... Plus de 500 000 patients à travers le monde ont déjà reçu cette molécule phare des biomédicaments.

L'isatuximab est pour sa part le premier biomédicament développé intégralement par Sanofi. Cet anticorps monoclonal anti-CD38 ciblant le myélome multiple a été conçu, breveté, développé et produit sur le site de Vitry-sur-Seine. Il représente une pièce maîtresse d'une vitrine maison qui s'étoffe régulièrement et apporte des réponses innovantes dans de nombreux domaines thérapeutiques : oncologie, immuno-inflammation, neurologie...

La dynamique R&D interne de Sanofi en France repose avant tout sur une capacité d'innovation et d'optimisation de l'efficacité des process. À cet objet, nous nous appuyons notamment sur la création de centres d'expertise, structures de référence mondiale basées en France capables de répondre à des problématiques majeures : *screening* d'anticorps pour orienter rapidement le choix des candidats médicaments, configuration structurelle 3D des biomolécules, pour mieux anticiper leurs comportements, recherche et développement ARN messager...

Une diversité unique de modalités thérapeutiques

Au fil des années, Sanofi est parvenu à développer une grande variété de modalités thérapeutiques biologiques. « Modalités thérapeutiques » plutôt que « médicaments », car il n'est plus question de cibler une maladie, mais d'intervenir sur des processus biologiques, susceptibles d'être impliqués dans un nombre plus ou moins important de pathologies.

Présentation des principales approches :

Anticorps monoclonaux

Les anticorps dits « monoclonaux » sont des anticorps fabriqués par des cellules en culture afin de traiter des maladies spécifiques. Ces anticorps peuvent être manipulés de manière à se lier à un ou plusieurs antigènes différents. On parle alors d'anticorps mono-, bi-, voire tri- spécifiques.

Thérapie génique

La thérapie génique consiste de façon générale à faire pénétrer à l'intérieur des cellules d'un patient du matériel génétique (ADN ou ARN) permettant de modifier l'expression cellulaire et ainsi soigner une maladie.

Conjugués anticorps-médicaments

Les conjugués anticorps-médicaments (en anglais *antibody-drug conjugates* ou ADC) sont des molécules composées d'un anticorps lié à une charge utile ou à un médicament cytotoxique. Utilisés en oncologie, ils sont conçus pour cibler et tuer les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines.

Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire vise à soigner un organe ou un organisme par l'apport de cellules, obtenues la plupart du temps à partir de cellules souches, pour remplacer ou suppléer des cellules défectueuses et restaurer la fonction d'un tissu.

Vaccins ARNm et ADN

Injectés chez un individu, les vaccins à base d'acides nucléiques permettent la synthèse de protéines immunogéniques. La principale différence entre les vaccins à ADN et à ARNm réside dans le compartiment cellulaire où ces molécules doivent parvenir pour être actives : le noyau pour l'ADN, et le cytoplasme pour l'ARNm.

CAR-T Cells

On modifie génétiquement des lymphocytes T de patients pour leur ajouter un récepteur chimérique (CAR) qui leur permettra de cibler et éliminer les cellules malignes une fois que les CAR-T seront réinjectées au patient.

L'aval de la chaîne de valeur de la R&D n'est pas en reste, avec une vaste réorganisation des circuits d'essais cliniques. Cette étape, préalable indispensable à l'autorisation de mise sur le marché d'un produit de santé, est gérée par le centre de Montpellier. Autrefois dédiés aux molécules de synthèse, le complexe et son organisation ont été modifiés de façon à pouvoir aussi développer, fabriquer, conditionner, stocker et acheminer les lots cliniques de médicaments biologiques, parfois dans des conditions d'ultra froid (jusqu'à -150°C), vers les centres d'investigation participant aux essais cliniques dans le monde entier.

Répondre aux défis technologiques et logistiques

Relever les défis des biologiques consiste autant à développer des molécules innovantes qu'à concevoir et mettre en œuvre des technologies susceptibles d'optimiser leur industrialisation, la réduction des coûts étant un préalable indispensable à la diffusion de ce type de traitements, pour l'heure majoritairement onéreux. Pour Sanofi, ce défi de productivité passe avant tout par une plus grande souplesse des sites industriels, historiquement conçus et construits autour d'un procédé permettant d'obtenir une seule et unique molécule. Cette spécialisation rigide n'offre pas d'alternative en cas de nouveaux besoins, typiquement une production en urgence de quantités importantes de vaccin. Le laboratoire a donc fait le choix de se tourner vers des structures modulables, pour anticiper les technologies et la médecine de demain. Le site de Neuville-sur-Saône est devenu le porte-étendard de cette approche avant-gardiste, avec la construction d'une usine de vaccins nouvelle génération : l'Evolutionary Vaccine Facility (EVF), soutenue par un investissement de près de 500 millions d'euros. Articulée autour d'une unité centrale *high-tech* hébergeant plusieurs modules de production totalement digitalisés, l'EVF permettra d'ici 2025 de produire simultanément trois à quatre vaccins ou de basculer rapidement les modules vers la production d'un seul vaccin, afin d'augmenter les niveaux d'approvisionnement en fonction des besoins. Elle s'adaptera de surcroît à toutes les plateformes technologiques et pourra produire simultanément différents types de vaccins, des enzymes ou des anticorps monoclonaux.

Au-delà de la modernisation des sites industriels, la mise à disposition des produits biologiques requiert une adaptation des multiples maillons de la chaîne logistique. Pour l'heure disponibles sous la seule forme de produits injectables, lyophilisés ou en solution, les molécules issues du vivant accusent une faible thermostabilité, requérant une conservation à basse, voire très basse température – jusqu'à -170°C. Si Sanofi s'est équipé pour anticiper l'augmentation des volumes et garantir une parfaite stabilité lors du transfert, du transport et du stockage de ses biomédicaments, la problématique se pose pour les établissements de santé non équipés du matériel adéquat, dans un contexte de budgets souvent contraints...

Répondre aux défis d'expertise et de RSE

Derrière la technologie, les femmes et les hommes. Le renforcement des compétences et des savoir-faire est au cœur de la dynamique biotech insufflée par Sanofi. Là encore, l'apport extérieur est incontournable pour garantir un haut niveau d'innovation. Un exemple ? L'acquisition d'Ablynx, en vue de développer et commercialiser des traitements basés sur une technologie brevetée par la société belge : les Nanobodies® (ou Nanocorps). Issus de fragments d'anticorps à domaine unique, les Nanobodies® ont les mêmes propriétés que les anticorps monoclonaux classiques, mais leur taille dix fois inférieure les rend plus faciles à utiliser en R&D et ouvre un nouveau champ d'opportunités thérapeutiques à explorer.

La montée en compétences interne n'est pas en reste pour les équipes amenées à se pencher sur les biologiques. Les collaborateurs concernés ont suivi des formations et renforcé leurs bagages technique et scientifique pour assurer le bon fonctionnement de cette entité interdisciplinaire visant à accélérer les progrès vers les thérapies géniques et cellulaires en combinant un ensemble de technologies de pointe.

Derrière les femmes et les hommes, la planète. L'engagement de Sanofi dans la bioproduction ne se fait pas au détriment de sa responsabilité sociale d'entreprise (RSE). Les enjeux de réduction de l'empreinte environnementale sont intégrés à tous les process, *via* la stratégie Planet Care et ses trois grands objectifs : neutralité carbone d'ici 2030 et zéro émission nette d'ici 2045 ; choix de solutions circulaires qui optimisent l'utilisation et la réutilisation des ressources et réduisent l'impact de nos émissions ; amélioration du profil environnemental de nos produits, en développant des solutions éco-innovantes et en favorisant une utilisation durable des médicaments. Pour la France, ce troisième point repose en particulier sur un programme d'écoconception impliquant de passer au crible éco-responsable tous les procédés de fabrication. Avec toujours en tête la question « quel est le procédé le plus optimal possible en termes d'impact écologique ? ». La réduction de notre consommation d'eau ou d'énergie, nécessaire à la mise en œuvre de nos procédés de production par exemple, fait partie des éléments modulables auxquels l'entreprise porte une attention toute particulière.

Répondre aux défis de performance et d'attractivité

Son expérience et ses capacités de bioproduction positionnent Sanofi en fer de lance de l'écosystème français des biologiques. Un satisfecit à tempérer par un constat de retard global dans la course aux médicaments issus du vivant : 95 % des biothérapies prescrites en France sont encore importées ! La réponse repose avant tout sur l'engagement collectif, car c'est en mobilisant les compétences, expertises et technologies dans le cadre de partenariats que les

différents acteurs pourront combler le retard et exprimer leur plein potentiel, dans un secteur hautement concurrentiel et porteur. Les premiers partenariats sont là, à l'instar de celui passé au sein de Calipso, projet soutenu par Bpifrance, réunissant cinq organismes privés et académiques autour de Sanofi. Principaux objectifs ? Le développement et le transfert technologique jusqu'à la pré-industrialisation d'une nouvelle génération de (micro)capteurs pour fermenteurs et la mise en place d'une nouvelle approche de modélisation et d'optimisation des procédés de bioproduction. L'IA va nous aider à définir les conditions de production optimales grâce à un monitoring et un pilotage intelligent et automatisé des procédés. Ainsi nous serons capables de produire nos molécules à grande échelle et dans des temps records.

Cet exemple parmi d'autres, prouve qu'il est possible de créer des synergies et que l'accélération du mouvement national pour créer un réseau industriel performant dans le domaine des biotechnologies passe

par une structuration de la filière et un pilotage central. C'est le rôle alloué à France BioLead (lire article consacré). Partie prenante de cette association œuvrant à renforcer l'attractivité de notre territoire et à faire de la France le *leader* européen de la bioproduction à l'horizon 2030, Sanofi appelle l'ensemble des acteurs et des décideurs à se mobiliser pour atteindre un objectif ambitieux mais réaliste.

Certains freins administratifs restent également à lever pour favoriser la (re)localisation de la production, en premier lieu une simplification de la réglementation – ou à défaut, une absence de complexification – qui permettrait de lutter à armes égales avec nos voisins européens. De même, renforcer l'attractivité pour les jeunes pousses éviterait de voir partir vers d'autres cieux des entreprises à la pointe de l'innovation. Un défi parmi tant d'autres qui restent à relever individuellement et collectivement pour répondre aux grands enjeux de la médecine de demain.

L'ARN messenger de Moderna : une révolution thérapeutique

Par Stéphane BANCEL
Directeur général de Moderna

Moderna est un des précurseurs de l'ARNm, une technologie médicale sur laquelle elle travaille depuis plus de 10 ans, avec aujourd'hui 43 programmes de dont 34 sont en phase d'essai clinique. Au cours des cinq prochaines années, Moderna prévoit de lancer jusqu'à 15 nouveaux produits répondant à des besoins médicaux non satisfaits importants.

L'ARNm est une technologie thérapeutique qui donne des instructions aux cellules du corps humains, pour que ces dernières fabriquent la protéine qui permettra de lutter contre un pathogène dans le cadre d'un vaccin, avant d'être rapidement éliminé par l'organisme.

Moderna : une biotech révélée par le Covid-19

Créée en 2010, Moderna est une biotech de la santé basée à Boston dont la mission est d'apporter le plus grand impact possible aux patients grâce aux médicaments à base d'ARN messenger (ARNm). Elle croit au potentiel de cette technologie et en convainc des financeurs privés et institutionnels : elle lève près de 2,5 milliards de dollars comprenant plusieurs aides du gouvernement américain notamment via la BARDA⁽¹⁾, qu'elle investit pendant 10 ans en recherche et développement, sans produire la moindre solution commerciale. Elle développe en parallèle des partenariats innovants, notamment avec l'Institut Pasteur dès 2015 ainsi qu'avec AstraZeneca, ou encore la DARPA⁽²⁾ en vue de collaborer sur la recherche de traitements pour les maladies infectieuses virales, bactériennes et parasitaires.

En 2020, lorsque la pandémie du Covid-19 se répand sur la planète, Moderna met à profit ses 10 ans de recherche et développement sur l'ARNm et parvient à choisir la séquence ARNm de la protéine Spike du Sars-CoV-2 qui rentrera dans la composition de son vaccin en 48 heures. Il lui faudra 42 jours pour assurer la production du premier lot pour essai clinique de son candidat vaccin. Il s'écoulera au total moins d'un an entre l'éclatement de la pandémie et la mise à disposition du vaccin Spikevax qui obtient une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe le 6 janvier 2021, pour l'immunisation active de la Covid-19, chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

⁽¹⁾ Agence pour la recherche biomédicale avancée et le développement.

⁽²⁾ Agence des projets de recherche avancée de la Défense américaine.

Face à la vitesse d'expansion du virus et ses mutations, Moderna continue à travailler sur l'actualisation de son vaccin pour endiguer la pandémie, et permettre de maintenir des taux d'anticorps neutralisants élevés tout en améliorant l'étendue de l'immunité conférée sur l'ensemble des variants. L'ARN messenger : une technologie de rupture révélée par Moderna

Qu'est-ce que l'ARN messenger ?

L'ARN messenger a été découvert en 1953 par les chercheurs français Jacques Monod, François Jacob et François Gros à l'Institut Pasteur. C'est une molécule porteuse du code génétique de l'ADN qui joue un rôle essentiel dans la production de protéines, permettant au corps humain de fonctionner sans endommager le code génétique original détenu au sein de l'ADN. L'ARNm est présent dans toutes les cellules de notre corps et constitue ainsi un composant essentiel de tous les organismes vivants.

Comme son nom l'indique, l'ARNm est un messenger qui interagit avec d'autres composants dans les cellules de l'organisme pour créer des protéines. Chaque ARNm contient des instructions pour la fabrication d'une protéine spécifique. Lorsque ces instructions sont délivrées, les cellules fabriquent la protéine. Le processus de vaccination consiste alors à injecter des molécules d'ARN dans l'organisme. L'organisme produit la protéine spécifique du virus en question, sur la base des instructions fournies par ces molécules, qui va susciter une réponse immunitaire capable de protéger l'individu contre ce virus.

Une fois sa mission accomplie, l'ARNm s'élimine rapidement de l'organisme. Il ne provoque donc pas de changements permanents et ne modifie en rien l'ADN : dès le troisième jour après l'injection le niveau d'ARNm est minimal, pour devenir indétectable dans l'organisme au bout de 5 jours.

Le potentiel de l'ARN messager : une révélation Moderna

Moderna a été une des premières entreprises de santé dans le monde à avoir compris le potentiel de l'ARNm pour des vaccins.

Les vaccins tels que nous les connaissons jusqu'à aujourd'hui reposaient sur une injection de fragments ou de protéines de pathogènes dans le corps humain pour provoquer une réponse immunitaire adaptée. La révolution liée à la technologie ARNm de Moderna est de permettre aux cellules de l'organisme de fabriquer elles-mêmes les protéines qui généreront une réponse immunitaire à un pathogène donné.

Lors du développement de ces nouveaux vaccins, Moderna a été confrontée à l'instabilité intrinsèque de l'ARNm. Grâce à un travail acharné et des investissements conséquents ces 12 dernières années, les chercheurs de Moderna ont développé une compréhension pointue des réactions conduisant à l'instabilité, à l'inactivation et à la dégradation de l'ARNm. Ces recherches ont conduit au développement de procédés de fabrication conçus pour identifier et atténuer les impuretés lipidiques qui pourraient perturber la traduction de l'ARNm en protéine et réduire la durée de conservation du produit. Les nouveaux contrôles de fabrication ont permis d'améliorer la durée de conservation, l'activité du produit et les températures de stockage.

Moderna a en parallèle développé un moteur de recherche ARNm⁽³⁾. Ce moteur combine des outils numériques de conception de médicaments exclusifs et une installation de production hautement automatisée pour permettre à Moderna de faire progresser les vaccins et les thérapies à base d'ARNm. Les scientifiques peuvent sélectionner n'importe quelle protéine du protéome humain pour la modifier ou concevoir de nouvelles protéines. Toutes les protéines peuvent être conçues pour explorer des voies non encore découvertes.

⁽³⁾ <https://www.modernatx.com/power-of-mrna/modernas-mrna-platform#our-research-engine>

Moderna : le début d'une nouvelle ère médicale

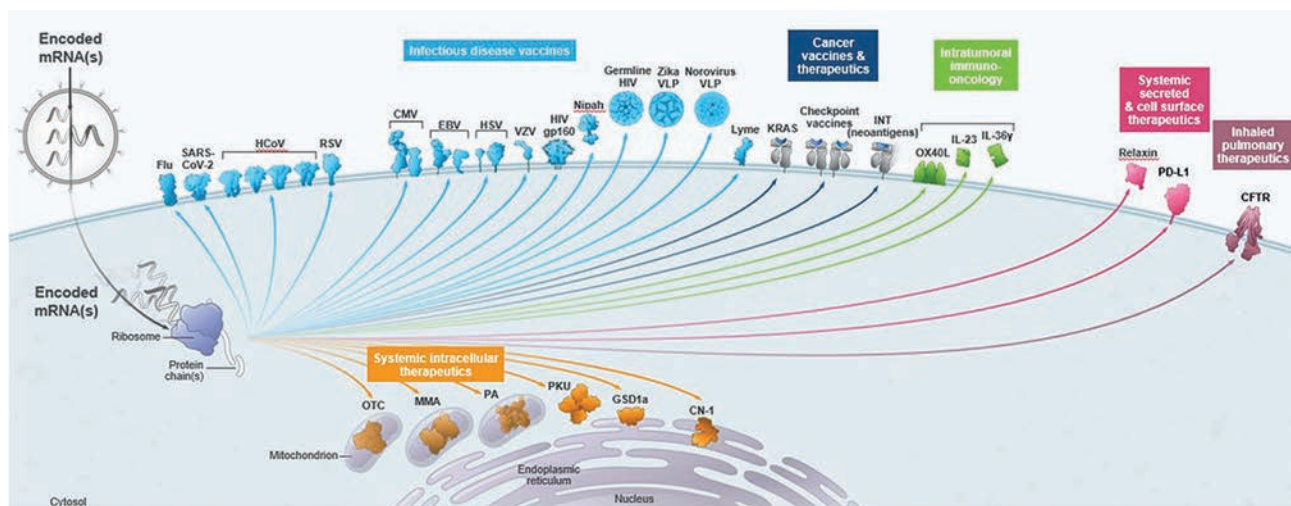
Aujourd'hui Moderna développe une nouvelle génération de médicaments basée sur la technologie ARNm. Sa plateforme compte 43 programmes dont 34 en phase d'essai clinique. Au cours des cinq prochaines années, Moderna prévoit de lancer jusqu'à 15 nouveaux produits répondant à des besoins médicaux non satisfaits importants. L'entreprise prévoit également de faire entrer jusqu'à 50 nouveaux candidats en essais cliniques et ainsi de continuer à étendre le domaine de l'ARNm à de nouvelles applications.

Au-delà des domaines thérapeutiques, la recherche de Moderna inclut l'exploration de nouvelles voies d'administration de l'ARNm. Elle a notamment développé des nanoparticules lipidiques pour une administration systémique, intramusculaire, intra-tumorale ou pulmonaire de l'ARNm.

Les maladies respiratoires

L'approche de Moderna pour alléger le fardeau des infections respiratoires pesant sur les patients et les systèmes de soins, comprend des candidats vaccins contre les principaux agents pathogènes responsables de ces infections. Les infections respiratoires sont l'une des principales causes de décès dans le monde et peuvent être particulièrement sévères chez les personnes les plus fragiles telles que les jeunes, les personnes immunodéprimées et les adultes plus âgés, entraînant un plus grand nombre d'hospitalisations et une mortalité accrue.

Son programme cible 3 des principaux virus responsables des maladies respiratoires infectieuses chez les personnes âgées : le SARS-CoV-2 agent de la Covid-19, le virus de la grippe et le virus respiratoire syncytial (VRS). Ainsi, elle développe un vaccin nouvelle génération contre la Covid-19 (en phase 3) avec une possibilité de conservation à température de réfrigérateur, un vaccin combiné Covid-19-grippe (pour lequel une phase 3 devrait être prochainement



© 2023 Moderna Therapeutics

moderna

initée), un vaccin combiné Covid-19-grippe-virus respiratoire syncytial (VRS) (en phase 1), un vaccin combiné grippe-VRS (en phase 1) et un vaccin combiné contre les coronavirus humains endémiques (en phase pré-clinique).

Moderna a également initié une stratégie spécifique de lutte contre le virus respiratoire syncytial (VRS)⁽⁴⁾, avec un vaccin (en phase 3) actuellement en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament.

Moderna développe aussi un vaccin quadrivalent contre la grippe saisonnière (en phase 3) ciblant les souches grippales recommandées par l'OMS.

Les cancers

Moderna travaille sans relâche pour développer de nouvelles options ARNm thérapeutiques en oncologie. Le laboratoire développe notamment des médicaments à base d'ARNm qui mobilisent le système immunitaire de l'organisme pour identifier et éradiquer les cellules cancéreuses, de la même manière que le système immunitaire identifie et cible les infections.

La franchise oncologique comprend à ce jour la thérapie néoantigénique individualisée (INT) développée en partenariat avec le laboratoire Merck/MSD. Il est prévu d'étendre le programme de développement INT à d'autres types de tumeurs. En parallèle, Moderna est en train de développer d'autres programmes en oncologie avec des approches différentes tels que des traitements checkpoint et triplet.

Penchons-nous plus particulièrement sur le développement de ces thérapies néo-antigénique individualisées à base d'ARNm : la thérapie néo-antigénique (anticancéreuse) individualisée expérimentale à ARNm est évaluée dans le traitement du mélanome à haut risque de récidive en partenariat avec le laboratoire Merck/MSD. Cette thérapie consiste à activer le système immunitaire de manière que le patient puisse lui-même générer une réponse spécifique à sa propre tumeur⁽⁵⁾. Actuellement en essai clinique de phase 3, Moderna souhaite étendre ce programme à d'autres types de tumeurs. La société a ainsi annoncé d'autres projets de partenariat avec le laboratoire Merck/MSD dans le cadre d'un prochain essai de phase 3 sur le cancer du poumon non à petites cellules. Les deux sociétés prévoient de lancer cet essai dans le courant de l'année.

⁽⁴⁾ Le virus respiratoire syncytial ou VRS est un virus respiratoire saisonnier très contagieux, et l'une des principales causes d'infections des voies respiratoires inférieures chez les nourrissons et les personnes âgées. Il est connu pour être l'agent principal de la bronchiolite chez l'enfant et est à l'origine d'une morbidité particulièrement importante chez les nourrissons et les personnes âgées. Les complications chez l'adulte comprennent : détresse respiratoire, pneumonie, bronchite, hospitalisation, voire décès. Outre l'infection aiguë, le VRS peut exacerber des pathologies sous-jacentes telles que l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et peut entraîner un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral et un déclin à long terme des fonctions respiratoires.

⁽⁵⁾ Ce candidat vaccin a obtenu la désignation de "Breakthrough Therapy" par la FDA, ainsi que celle de PRIME (Priority Medicine) par l'EMA, sur la base des résultats de la phase 2b.

Moderna continue également à renforcer son portefeuille de solutions grâce à des collaborations stratégiques qui augmentent sa capacité à proposer des options thérapeutiques pour les patients atteints de cancers.

Les virus latents

Un autre pilier de la stratégie de Moderna repose sur le développement de vaccins contre les virus qui après infection restent présents dans notre organisme et sont ainsi « latents ». Lorsqu'il est latent, un virus est présent dans l'organisme, mais à l'état de repos, généralement sans provoquer de symptômes notables. Les virus latents peuvent se réactiver et provoquer des symptômes cliniques en période de stress ou lorsque l'immunité est compromise.

Moderna développe 7 candidats vaccins contre 5 virus responsables d'infections latentes, et 5 sont actuellement en cours d'essais cliniques : deux candidats vaccins sont en cours de développement contre l'Epstein-Barr virus (EBV), le vaccin (en phase 1) pour la prévention de l'infection par le EBV et un vaccin (en phase préclinique) thérapeutique contre les séquelles à long terme de l'EBV, telles que la sclérose en plaques et maladies lymphoprolifératives. Sont aussi en cours de développement, un vaccin contre le cytomégalo virus (CMV) (en phase 3) et deux autres candidats vaccins en phase préclinique, contre l'Herpès et le virus de la varicelle et du zona.

Moderna participe également à plusieurs essais cliniques concernant des vaccins contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et évalue différentes approches. Le candidat vaccin développé en collaboration avec l'IAVI⁽⁶⁾ et la Fondation Bill & Melinda Gates est en essais cliniques de phase 1, comme le vaccin ARNm-1574⁽⁷⁾.

Les virus entériques

Les virus entériques dont les norovirus, sont l'une des principales causes de gastro-entérite aiguë dans le monde, entraînant une morbidité et une mortalité importantes, en particulier chez les jeunes enfants et les adultes plus âgés. Les norovirus sont particulièrement contagieux et sont associés à 18 % de l'ensemble des maladies diarrhéiques dans le monde, entraînant environ 200 000 décès par an.

Moderna a annoncé le développement de candidats pentavalents et trivalents pour le norovirus, sa grande diversité génétique et antigénique imposant par nature un vaccin multivalent.

⁽⁶⁾ L'International Aids Vaccine Initiative (IAVI) est une association de recherche scientifique à but non lucratif.

⁽⁷⁾ L'essai est parrainé et financé par la Division du sida (DAIDS) de l'Institut des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) au sein des National Institutes of Health (NIH).

Autres

Le traitement des maladies rares est également un axe important de recherche pour Moderna. Ainsi, au printemps 2023, Moderna a annoncé que son traitement expérimental contre l'acidémie propionique (AP)⁽⁸⁾, entré dans une phase clinique d'escalade de dose afin de déterminer la dose adaptée. Le principe de cette approche : faire produire par l'organisme des protéines manquantes ou déficientes.

Moderna a aussi annoncé en avril 2023, le développement des premiers candidats vaccins antibactériens contre la maladie de Lyme⁽⁹⁾.

⁽⁸⁾ L'AP est une maladie rare causée par un déficit en activité de la propionyl coenzyme A carboxylase. Elle est caractérisée par une dysfonction neurologique et des épisodes de décompensation métabolique mettant le pronostic vital en jeu, et peut être alourdie par une cardiomyopathie.

⁽⁹⁾ Avec environ 120 000 cas de maladie de Lyme signalés chaque année aux États-Unis et en Europe, ce pathogène peut engendrer des éruptions cutanées, de la fièvre, des maux de tête, de la fatigue, des douleurs articulaires, des gonflements, des raideurs et des maux de tête.

Enfin, Moderna s'est engagée d'ici 2025 à conduire des études sur des vaccins ciblant 15 pathogènes identifiés par l'OMS et la CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), comme représentant un risque majeur de santé publique, comprenant notamment, la tuberculose, la malaria, les maladies tropicales négligées et les agents pathogènes prioritaires. Cette initiative permettra par ailleurs, d'établir une bibliothèque de vaccins pour être plus réactifs en cas d'émergence d'une épidémie.

Avec des résultats cliniques positifs dans le domaine du cancer, des maladies rares et des maladies infectieuses, Moderna élargit le champ des applications de la technologie ARNm et continue de s'imposer comme un acteur clé de cette révolution thérapeutique.

Les biomédicaments dérivés du plasma et de protéines thérapeutiques : enjeux et perspectives

Par Herbert J. GUEDEGBE,

Directeur général du LFB Biomanufacturing

Ludovic BURLLOT

Directeur du Développement Biopharmaceutique LFB

Et Patrick DELAVault

Vice-Président Exécutif, Affaires Scientifiques, Médicales & Réglementaire LFB

Membre de l'Académie nationale de pharmacie

Les médicaments biologiques dérivés du plasma et des protéines thérapeutiques sont une classe particulière de biomédicaments assez méconnue et ce, malgré des applications pour le traitement de maladies rares et souvent graves telles que les maladies génétiques, les cancers et les maladies inflammatoires. Les processus industriels de fabrication allant du fractionnement à la sécurisation biologique du plasma ainsi que de la production et la purification des protéines recombinantes sont décrits dans ce présent article. Bien que ces deux types de biomédicaments diffèrent principalement au niveau de leur source de production mais aussi des procédés en amont, les enjeux restent comparables et renvoient souvent à des questions de souveraineté sanitaire et de positionnement stratégique de la France dans un contexte de forte compétition autour du marché mondial du médicament biologique, marché en pleine croissance.

Introduction

Les biomédicaments ou médicaments biologiques regroupent les molécules et macromolécules thérapeutiques produites par le vivant, par opposition à celles produites par synthèse chimique. On retrouve des biomédicaments dans différentes classes de produits pharmaceutiques, comme les protéines dérivées du plasma, les vaccins, les protéines recombinantes, les hormones ou encore les anticorps monoclonaux. Les biomédicaments regroupent aussi les thérapies innovantes, comme la thérapie génique, la thérapie cellulaire et la thérapie tissulaire.

Les biomédicaments trouvent leurs applications thérapeutiques dans un vaste champ de pathologies, telles que les cancers, les maladies inflammatoires, les maladies auto-immunes, les maladies infectieuses, les maladies génétiques et hormonales. Ces biomédicaments s'inscrivent pour une bonne part dans le paradigme de la médecine personnalisée et des thérapies ciblées.

Le développement et la production de ces biomédicaments reposent sur un socle de bases scientifiques et de moyen de bioproduction bien spécifiques. Le propos

de notre article adopte délibérément le prisme des spécificités de production industrielle de ces médicaments, sans focalisation particulière sur les aspects, enjeux et perspectives technologiques déjà largement décrits dans la littérature.

La production des protéines dérivées du plasma

Jusque dans les années 1970, les protéines d'intérêt thérapeutique étaient extraites essentiellement de sources biologiques naturelles telles que le sang/plasma, le placenta, de tissus humains ou de tissus d'origine animale. L'émergence du génie génétique et des technologies de l'ADN recombinant vont permettre le développement de nouveaux procédés de production de protéines spécifiques d'intérêt thérapeutique. Ainsi, en 1980, l'insuline devient-elle la première protéine recombinante humaine produite par des bactéries génétiquement modifiées.

En 2023, malgré la recherche, le développement et la maturité industrielle de la production des biomédicaments, le fractionnement du plasma reste un

enjeu de santé publique primordial pour la mise à disposition envers les patients et les professionnels de santé de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) qui se définissent comme des « médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie ». À ce titre, ces biomédicaments figurent dans la liste des 450 médicaments dits « essentiels » éditée par le ministère de la Santé et de la Prévention pour prévenir les situations de ruptures et mieux prévenir/maîtriser les situations de tensions d'approvisionnement (Liste des médicaments essentiels – Juin 2023).

Ces biomédicaments comprennent une gamme large de facteurs de la coagulation⁽¹⁾ tels que le facteur VIII, le facteur IX, le facteur XI, le complexe prothrombique, le facteur Von Willebrand, ou le fibrinogène, les immunoglobulines polyvalentes et hyperimmunes comme l'anti-RhO, anti-hépatite B, antirabiques ou antitétaniques, des protéines inhibitrices de la sérine protéase comme l'alpha-1-antitrypsine ou le C1-inhibiteur, les inhibiteurs de la coagulation comme l'antithrombine, la protéine C et enfin l'albumine.

L'histoire du fractionnement plasmatique est intimement liée à l'histoire de la transfusion du sang qui débute en 1616 quand William Harvey, un médecin anglais jette les fondations de la compréhension de la physiologie de la circulation du sang. En 1667, Jean Baptiste Denis, médecin français de Louis XIV, sera le premier à injecter le sang d'un animal (mouton) à un jeune garçon atteint de fièvre. En 1818, James Blundell sera le premier à réaliser les premières transfusions de sang humain pour contrôler les hémorragies du *post-partum*. En 1901, l'Autrichien Karl Landsteiner met en évidence les différents groupes sanguins A, B et O. À partir de cette découverte, la transfusion sanguine va se développer rapidement. En 1914, Albert Hustin, médecin belge, découvrira les propriétés anticoagulantes du citrate de soude. Cette découverte permettra de dissocier le donneur du receveur pour mieux répondre aux besoins sur les champs de bataille de la première guerre mondiale.

Il faudra attendre 1940 pour parler de « fractionnement » du plasma. Edwin Cohn, biochimiste américain, mettra au point une technique de séparation des différentes protéines du plasma permettant la purification de l'albumine pour être utilisée sur le théâtre des

opérations lors de la deuxième guerre mondiale. Le procédé de séparation proposé par E. Cohn sera à partir de cette date optimisé, industrialisé et enrichi pour extraire de nouvelles protéines plasmatiques essentielles.

Aujourd'hui un nombre restreint d'entreprises pharmaceutiques comme CSL Limited, Grifols S.A., Kedrion S.p.A, LFB S. A., Octapharma AG, Takeda Pharmaceutical Company ont investi dans cette technologie pour produire industriellement ces protéines dérivées du plasma.

Les avancées technologiques et les améliorations dans ce domaine sont permanentes afin de répondre à six grands défis pour assurer la mise à dispositions de ces médicaments :

- la sécurité et la qualité : c'est une préoccupation majeure pour garantir l'absence de contaminants pouvant provenir du plasma ;
- la complexité du plasma : le plasma est une matrice biologique complexe contenant plus de 300 protéines à des concentrations très différentes. Isoler et purifier spécifiquement les protéines d'intérêt, tout en éliminant les autres composants indésirables, est un défi technique notable ;
- la stabilité de ces protéines : la plupart des protéines issues du plasma ont des structures primaire, secondaire et tertiaire extrêmement labiles qui nécessitent le développement de formulation et de forme pharmaceutique adaptées ;
- les coûts : à l'instar des produits biologiques recombinants, les coûts de production des produits dérivés du plasma représentent plus de 50 % du prix de cession de ces médicaments. Ces coûts sont induits par le prix associé à la collecte du plasma et des investissements industriels importants ;
- approvisionnement en plasma : l'approvisionnement en plasma est un défi permanent et la demande mondiale en médicaments dérivés du plasma est en augmentation constante d'environ 8 % par an ;
- évolution des normes réglementaires : les industriels doivent s'adapter aux évolutions réglementaires et mettre à jour leurs processus et leurs installations en conséquence.

La collecte du plasma

La première étape du procédé de fractionnement du plasma est la collecte du plasma. Le volume de plasma fractionné dans le monde est estimé à 61,8 millions de litres (MBR – Global Blood & Plasma - Collections and use 2021/2022). La collecte du plasma dans le monde se découpe principalement en trois régions, avec l'Amérique du Nord qui représente 63 % du volume collecté, l'Asie avec 21 % et l'Europe avec 15 % (MBR – Global Blood & Plasma - Collections and use 2021/2022). La proportion de la collecte en Europe diminue depuis 2010, ce qui rend l'Europe de plus en plus dépendante de l'Amérique du Nord.

La collecte du plasma est réalisée par deux processus :

- Le don de sang total, suite au don, pour lequel le plasma est séparé des autres constituants du sang par centrifugation. Ce don représente 13 % en moyenne de

⁽¹⁾ Les facteurs de coagulation sont des protéines du sang indispensables en cas de lésion vasculaire. Ils sont en libre circulation dans le sang et n'interviennent que lors de la réaction de coagulation qui est initiée par les plaquettes sanguines. La réaction de coagulation est complexe et met en œuvre différents facteurs en commençant par le facteur I (fibrinogène) qui initie la réaction. Parmi les plus importants, le facteur VIII qui se combine avec le facteur de Willebrand pour former une molécule complexe qui va activer le facteur X. Les facteurs VIII et IX sont particulièrement connus pour les maladies qu'ils provoquent en cas de déficit : respectivement l'hémophilie A et B.

la collecte du plasma pour le fractionnement mondial, mais notons qu'en Europe cette collecte représente 40 à 50 % des dons.

- Le don par plasmaphérèse, qui permet de ne collecter que le plasma du donneur. C'est un acte de durée plus longue, mais qui permet de collecter un volume de plasma par donneur plus important. Ce don représente 87 % de la collecte du plasma pour fractionnement dans le monde.

Ces dons sont réalisés dans des centres spécialisés et agréés. Ils peuvent être gérés soit par des organismes gouvernementaux et organisations sans but lucratif ou des entreprises privées. En fonction de cette organisation, le don de sang ou de plasma pourra être non rémunéré (dit « éthique »), ou compensé, ou rémunéré. Cette activité de collecte répond à des obligations réglementaires édictées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'agence européenne du médicament (EMA) et l'agence américaine du médicament (FDA).

L'enjeu auquel est confronté chacun des fractionneurs est de disposer d'une organisation de collecte adaptée à ses propres capacités de production et à la demande des patients en constante augmentation.

Afin d'assurer une sécurité maximale pour les patients traités par les médicaments dérivés du plasma, l'ensemble des centres de collecte de plasma appliquent des critères stricts pour sélectionner les donneurs de plasma (référence). Les dons collectés sont individuellement testés par méthodes immunoenzymatiques et d'amplification génomique afin d'écartier le risque d'utilisation d'un don porteur de marqueurs viraux.

Pour renforcer cette sécurité, les fractionneurs instaurent à réception de ces dons une « fenêtre » sérologique permettant le cas échéant la détection d'une infection non observée au moment du don. À la mise en œuvre du plasma à l'échelle industrielle, la recherche de marqueurs viraux sera aussi réalisée sur un prélèvement en amont du procédé (premier pool homogène après décongélation du plasma).

Les procédés de purification et la stratégie de sécurisation biologique – Du plasma au biomédicament

Le plasma est une matière première complexe contenant 90 % d'eau et 10 % de protéines. Plus de 300 protéines sont présentes dans le plasma à des proportions très différentes avec en majorité l'albumine (+ 60 %), les immunoglobulines polyvalentes (+ 20 %), le fibrinogène (+ 5 %) et d'autres protéines présentes en faible quantité comme le facteur von Willebrand (protéine nécessaire à l'hémostase primaire permettant l'adhésion des plaquettes au vaisseau lésé et au transport du facteur VIII) représentant moins de 0,02 % des protéines plasmatiques.

Les procédés de purification doivent être dimensionnés en fonction de la quantité de protéines à purifier : soit plusieurs centaines de kilogrammes par exemple pour l'albumine ou seulement quelques grammes pour le facteur von Willebrand.

Les procédés du fractionnement du plasma reposent toujours sur les principes développés par Edwin Cohn. Cette méthode sépare les différentes protéines en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques, c'est-à-dire de leur solubilité à température négative avec des concentrations en éthanol variables, de leur point isoélectrique, de leur masse, de leur hydrophobicité.

Les dons conservés congelés, soit en poches, soit en bouteilles, sont « poolés » dans un fondoir (taille de lot de 3 000 L à 9 000 L représentant plusieurs dizaines de milliers de dons) puis décongelées à température négative (de l'ordre - 5°C) afin de séparer par centrifugation continue les protéines solubles des protéines cryoprécipitables :

- le cryosurnageant (la partie liquide) contient majoritairement sans être exhaustif l'albumine, les immunoglobulines polyvalentes et spécifiques, le fibrinogène, l'alpha-1 antitrypsine, les facteurs de la coagulation FIX et FXI, l'antithrombine et la protéine C ;
- le cryoprécipité contient le fibrinogène, le Facteur VIII et le facteur von Willebrand. Après remise en solution du cryoprécipité, un procédé spécifique pour chacune de ces protéines sera réalisé.

Comme présenté en Figure 1 (page suivante), après l'étape de cryoprécipitation, chaque industriel va mettre en œuvre un processus de fabrication qui vise, pour chaque décongélation d'un *pool* de plasma, à purifier *a minima* 2 ou 3 protéines différentes pour optimiser la production industrielle, mais aussi valoriser au maximum l'utilisation de ces dons pour des raisons éthiques.

Les technologies mises en œuvre pour ces procédés sont largement utilisées dans la bioproduction :

- Les étapes de précipitation utilisées pour extraire des protéines d'intérêt thérapeutique, ou au contraire indésirables. Ces protéines sont précipitées selon leurs caractéristiques physico-chimiques en présence de conditions particulières avec un solvant, un sel, une modification de pH dans des conditions de températures précises.
- La chromatographie liquide est une technique séparative qui consiste à faire migrer les protéines ou impurétés à séparer sur une phase stationnaire immobile, à l'aide d'une phase mobile. Les phases stationnaires appelées gels/résines de chromatographie peuvent être de natures différentes (échange d'ions, affinité, interaction hydrophobe, échange par la taille).
- Différents modes de filtration et diafiltration afin d'éliminer ou retenir un précipité, de réduire la charge microbienne, de changer l'environnement de la protéine pour les étapes de purification ou leur formulation.

Malgré toutes les précautions prises lors de la collecte des dons, les industriels ont une obligation d'introduire dans leurs procédés de purification *a minima* deux étapes orthogonales (orthogonale = mode de fonctionnement différent) dédiées à l'élimination ou à l'inactivation des virus.

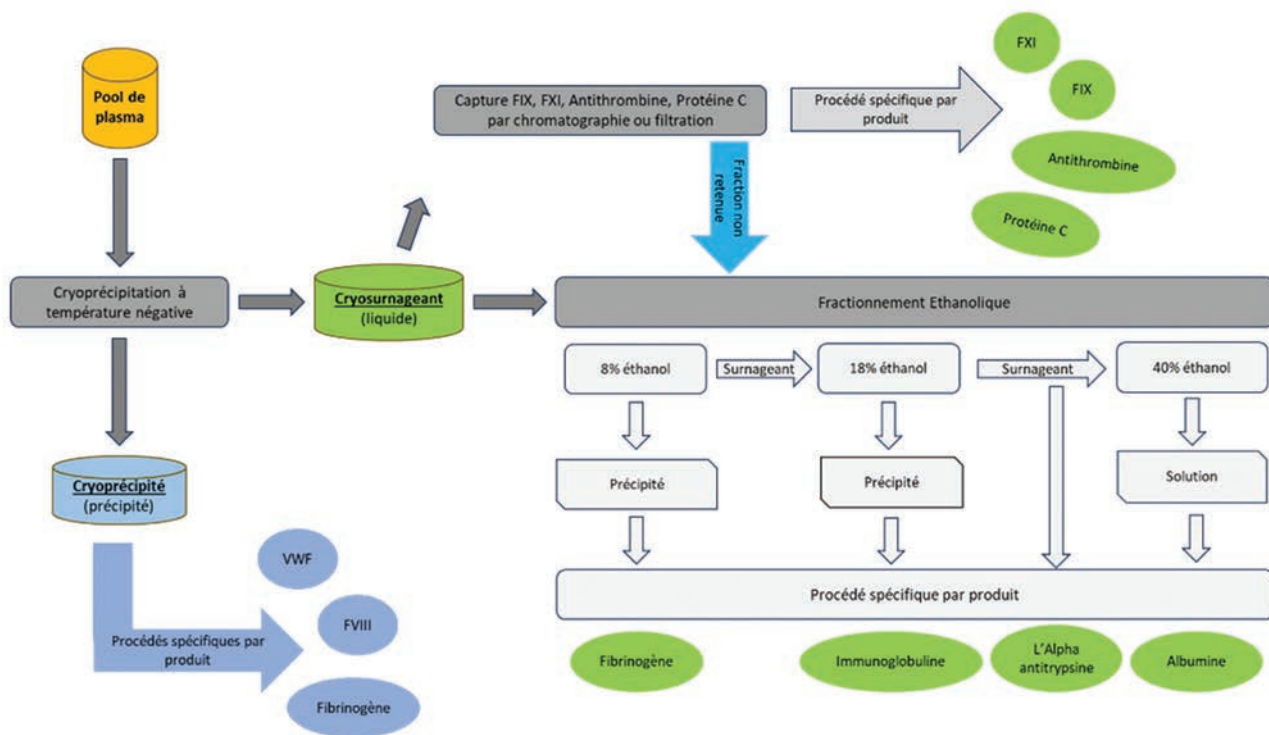


Figure 1 : L'arbre de fractionnement.

Les étapes d'élimination et d'inactivation sont classées en quatre grandes familles :

- le traitement solvant/détergent (inactivation) permettant de détruire l'enveloppe lipidique des virus enveloppés comme le virus HIV ;
- le traitement pH acide (inactivation) est aussi une étape spécifique pour les virus enveloppés ;
- les traitements thermiques (inactivation) sont réalisés, soit en solution (pasteurisation), soit sous forme lyophilisée (chauffage à sec) ;
- la nanofiltration (élimination) est une technique de filtration permettant de retenir les virus spécifiquement par exclusion de taille. Pour les produits plasmatiques, les seuils de coupure de ces filtres utilisés vont de 15 à 35 nm, seuils qui devront être adaptés à la structure tridimensionnelle des protéines cibles.

En complément de ces étapes dédiées et dans la continuité de ce même objectif de maîtriser le risque viral, certaines étapes du procédé comme les étapes de précipitation, les étapes de chromatographie vont contribuer à renforcer la sécurité des médicaments, soit par des phénomènes de partitionnement (lors des étapes de précipitation), soit par des phénomènes d'adsorption.

Une très grande majorité de ces molécules est labile en solution. Afin de pouvoir assurer la mise à disposition de ces produits aux hôpitaux et permettre des périodes de conservation suffisantes (2 ans), ces produits vont être lyophilisés (processus de séchage à basse température permettant de retirer l'eau contenue dans les molécules les rendant ainsi plus stables). L'utilisation de la lyophilisation nécessite pour chacune de ces protéines le développement de formulations spécifiques permettant de conserver leur intégrité physiologique et leur potentiel thérapeutique.

Les perspectives technologiques à venir pour optimiser les procédés

L'utilisation en Europe et en France de ces médicaments dérivés du plasma est en constante augmentation et des tensions importantes d'approvisionnement sont ainsi observées régulièrement dans les hôpitaux. Ces difficultés sont liées à la difficulté d'augmenter le nombre de dons collectés et/ou à des raisons industrielles liées à la complexité de ces procédés. L'un des objectifs majeurs est donc de développer de nouveaux procédés plus robustes, tout en améliorant significativement les rendements de purification de ces protéines.

Une nouvelle stratégie de fractionnement du plasma doit donc être développée, forte des avancées technologiques réalisées ces dernières années par les équipementiers ou fabricants de matières premières. Une des voies principales aujourd'hui envisagée est de remplacer l'étape de cryoprécipitation par une décongélation à température positive du plasma. Une fois le plasma décongelé, de nouveaux systèmes de captures spécifiques pourront être mis en place :

- la chromatographie par le développement de nouveaux gels de chromatographie d'affinité, couplé à de nouveaux systèmes de pilotage comme la technologie multi-colonne ;
- la séparation de protéines par un champs électrique à travers une membrane de porosité définie permettant de capturer par sa charge et sa taille la protéine d'intérêt.

Ces modifications de procédés doivent être accompagnées d'une stratégie d'enregistrement réglementaire bien établie. En effet ces modifications importantes peuvent nécessiter des études cliniques additionnelles pour leur enregistrement ce qui induit des délais

supplémentaires pour leur mise en place et des surcoûts importants. Ces stratégies d'implémentation devront être en amont validées avec les autorités de santé en vue de leur enregistrement réglementaire.

La production des protéines recombinantes

Les biotechnologies permettent d'utiliser le vivant, afin de produire des biomédicaments capables de traiter

un vaste registre de pathologies. Les anticorps monoclonaux et les protéines thérapeutiques constituent l'une des catégories de principes actifs produites par cette voie :

- les anticorps monoclonaux (Acm) sont des immunoglobulines (Ig) ayant une séquence spécifique d'acides aminés qui leur permet d'interagir spécifiquement avec un motif (épitope) donné, présent sur un ou une famille d'antigènes (Ag) ;
- les protéines thérapeutiques incluent : les anticorps thérapeutiques, les facteurs de croissance, les hormones, les cytokines, les protéines de fusion, les facteurs plasmatiques et les enzymes.

Une analyse récente faite par Walsh et Walsh (2022), montre que les biomédicaments ont connu un essor spectaculaire avec 197 biomédicaments approuvés aux États-Unis et en Europe au cours de la période allant de janvier 2018 à juin 2022, augmentant le nombre cumulé de biomédicaments enregistrés dans ces deux régions du monde à plus de 540. Cette augmentation des approbations réglementaires, tendance observée depuis 2015, reflète la confiance croissante des autorités de santé envers les plateformes de production de ces biomédicaments, couplée à la maîtrise des processus de fabrication par les industriels. Les anticorps monoclonaux représentent environ 20 % du marché global de l'industrie pharmaceutique et déjà en 2019, 7 des 10 biomédicaments les

plus vendus dans le monde étaient à base d'anticorps monoclonaux (voir la Figure 2). Ces derniers restent toujours largement dominants dans les approbations réglementaires de produits biopharmaceutiques (Walsh et Walsh, 2022).

L'aire thérapeutique majeure ciblée par les Acm reste largement l'oncologie suivie par les maladies inflammatoires. L'intérêt pour l'oncologie reflète la transformation médicale et thérapeutique qui s'opère avec l'émergence de la médecine dite 'personnalisée', plus ciblée et de la démarche théranostique qui s'appuie sur les progrès réalisés dans l'identification des mécanismes moléculaires impliqués dans les différents types de tumeurs.

Les systèmes d'expression et de production

Bien que différents systèmes d'expression et de production soient utilisés pour produire ces protéines thérapeutiques, nous nous focaliserons davantage sur les systèmes d'expression bactériens, cellules de mammifères et des animaux transgéniques.

Chaque système hôte possédant ses avantages et ses limitations, l'un des éléments importants de la sélection d'un système d'expression tient principalement aux propriétés intrinsèques de la protéine thérapeutique à exprimer et à la capacité qu'a le système d'expression de permettre des modifications post-traductionnelles (MPT - modification biochimique qui intervient sur un ou plusieurs acides aminés de la protéine après que la protéine a été traduite par un ribosome), telles que la phosphorylation, l'acétylation, la méthylation, la glycosylation ou la formation de ponts disulfures. Ces MPTs pouvant être structurales, chimiques ou fonctionnelles, ont notamment pour propriétés de conférer l'activité biologique des protéines, d'augmenter leur stabilité, de faciliter leur ancrage sur une membrane ou favoriser leur reconnaissance par d'autres molécules cibles.

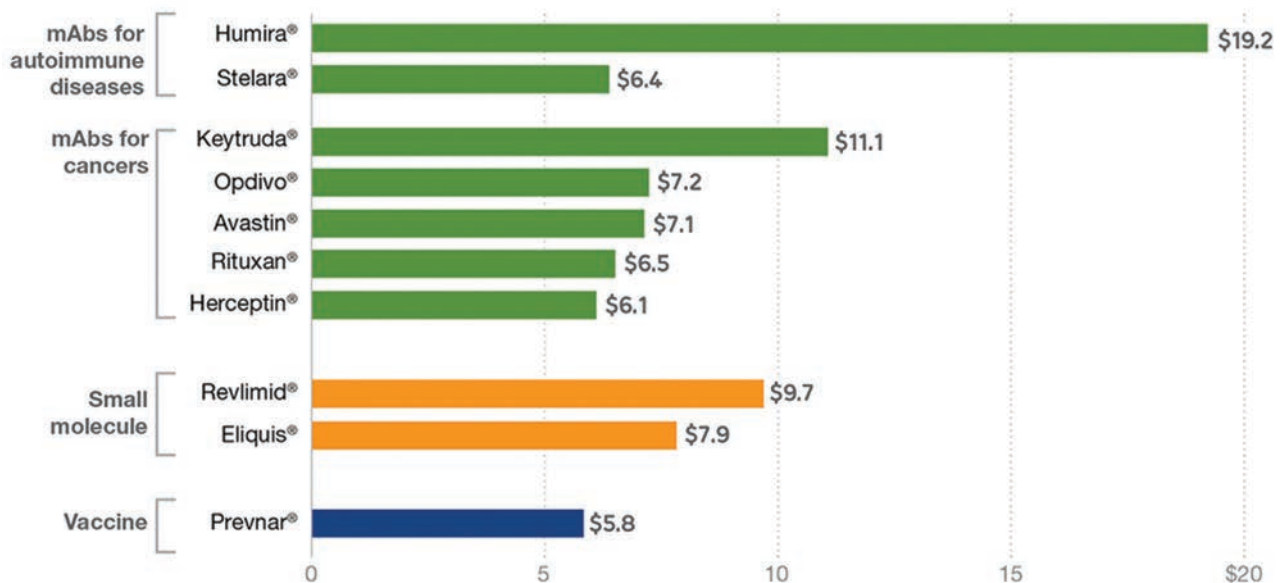


Figure 2 : 10 biomédicaments les plus vendus en 2019 (en milliards de dollars US), tiré de Urquhart (2021).

Les bactéries

Les bactéries sont des systèmes d'expression très utilisés pour la production de protéines thérapeutiques. L'insuline, la première protéine recombinante a d'ailleurs été produite à partir de la bactérie *E. coli*. Les bactéries les plus utilisées dans la bioproduction de protéines recombinantes sont *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* et *Pseudomonas fluorescens*.

Les systèmes d'expression bactériens et plus globalement les cellules procaryotes, lorsqu'elles sont utilisées comme cellules hôtes, permettent une production simple et rapide avec de très bons rendements ainsi qu'un faible coût de production. En revanche, la protéine ne subit pas de modifications post-traductionnelles car les bactéries ne possèdent classiquement pas cette fonction. Cela constitue la principale limitation des bactéries comme cellule-hôte et la raison pour laquelle seule de petites protéines sans modifications post-traductionnelles sont produites via les systèmes d'expression bactériens, nécessitant parfois l'ajout d'étape de réaction chimique pour par exemple créer les ponts disulfure (exemple de l'insuline).

D'autre part, les bactéries produisant essentiellement les protéines recombinantes dans leur cytoplasme, une lyse cellulaire est de ce fait nécessaire afin d'extraire la protéine d'intérêt.

Les cellules de mammifères

À la différence des systèmes bactériens, les cellules de mammifères sont davantage utilisées comme cellules hôtes pour exprimer des protéines (plus) complexes. Les cellules de mammifères ont l'avantage de produire des protéines de grande taille avec des MPTs représentatives de celles associées aux protéines humaines tout en s'affranchissant de l'étape de lyse cellulaire. Les coûts de production à partir de cellules de mammifères

sont très élevés, mais néanmoins restent acceptables au regard de la valeur ajoutée des biomédicaments qui en découlent.

Les cellules CHO (Chinese Hamster Ovary), BHK (Baby Hamster Kidney), NS0 (mouse myeloma cells) et HEK (human embryonal kidney) sont les plus utilisées dans la bioproduction de protéines recombinantes avec une large prédominance pour les cellules CHO du fait de leur capacité à produire des protéines ayant un profil de glycosylation complexe ainsi que les hauts rendements de production obtenus en comparaison avec les autres systèmes d'expression. Le choix et la sélection du/des clones sont primordiaux ici, afin d'obtenir les meilleurs rendements, la meilleure stabilité structurale garantissant une meilleure fonctionnalité de la protéine d'intérêt.

Toutefois, les cellules CHO ne sont pas capables de produire tous les types de glycosylation humaine. Ainsi, les lignées CHO ayant par exemple une capacité limitée de γ -carboxylation, les cellules BHK leur sont préférées pour la production de facteurs de coagulation dont la γ -carboxylation est essentielle pour leur activité biologique – cas du Facteur VIIa recombinant (eptacog alpha).

Les animaux transgéniques

Les animaux transgéniques permettent la production de protéines difficiles à exprimer sur un modèle cellulaire avec des modifications post-traductionnelles similaires à celles des protéines humaines, et ce, avec un coût de production moins élevé que celui lié à l'utilisation des lignées cellulaires.

La difficulté principale liée à l'utilisation d'animaux transgéniques est la transmission possible de pathogènes couplée à des procédés de production plus complexes. Les glandes mammaires sont le système

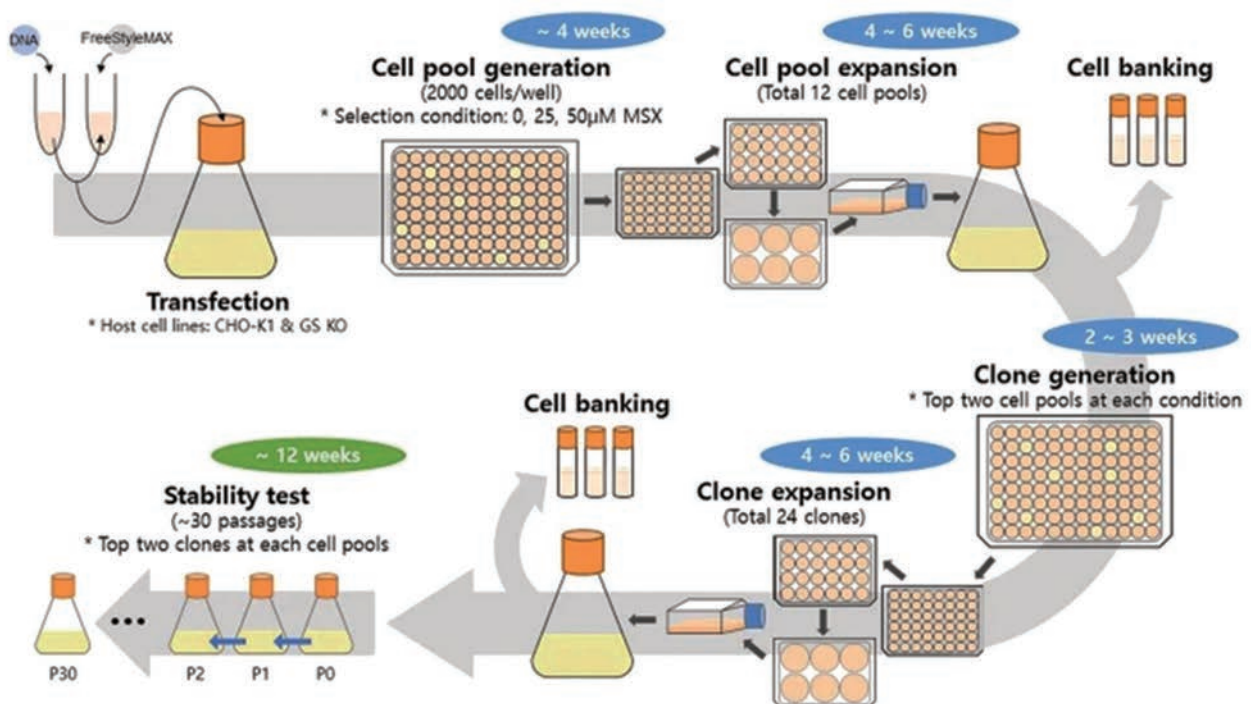


Figure 3 : Flux standard du gène à la quantification du système de banques cellulaires (d'après Noh *et al.*, 2018).

d'expression privilégié compte tenu à la fois de l'aspect pratique (collecte de lait plus facile et plus fréquente) et des effets potentiels moindres de la protéine exprimée sur l'animal en comparaison du sang par exemple.

De ce fait, les glandes mammaires de lapines et/ou chèvres sont le système d'expression transgénique privilégié dans le cadre de la production de produits thérapeutiques humains et trois médicaments utilisant ce système d'expression ont été approuvés à date incluant le nouveau Facteur VIIa (Eptacog beta activé) produit par le LFB dans les glandes mammaires de lapines transgéniques. Le principe actif de Cevenfacta®, l'eptacog beta, est produit à partir de lait de lapines par la technologie de l'ADN recombinant, puis après récolte, le "bulk harvest" subit une étape de clarification (séparation des cellules et des déchets). L'intermédiaire de production ainsi formé est ensuite inactivé et purifié par nanofiltration et différentes étapes de chromatographie afin d'avoir le moins d'impuretés possible avant que la "drug substance" résultante ne soit filtrée puis lyophilisée. L'eptacog beta est presque identique à la protéine humaine facteur VII de la coagulation et fonctionne de la même manière. Le facteur VII est impliqué dans la coagulation du sang en activant un autre facteur de coagulation (facteur X), qui déclenche alors une série d'étapes pour former un caillot sanguin au site du saignement.

Les deux autres biomédicaments approuvés et produits à partir du lait d'animaux transgéniques sont l'antithrombine III humaine recombinante (Atryn®) produite à partir du lait de chèvres transgéniques et un inhibiteur de la C1 estérase humaine recombinante (Ruconest®) obtenu à partir de lait de lapines transgéniques (Shepelev *et al.*, 2018).

Malgré la diversité des systèmes d'expression, l'utilisation des cellules de mammifères continue d'être dominante avec près de 67 % des produits

recombinants approuvés (incluant à la fois les approbations de nouveaux principes actifs et de nouvelles indications pour des principes actifs déjà existants), représentant ainsi 85 % des nouveaux principes actifs approuvés au cours de ces dernières années (Walsh et Walsh, 2022). Plus spécifiquement, les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) restent le système mammifère le plus fréquemment utilisé (89 % du total des produits issus des cellules de mammifères) pour les raisons mentionnées précédemment.

Au niveau des systèmes d'expression non-mammifères incluant eucaryotes et procaryotes, la bactérie *Escherichia coli* continue de dominer avec 36 produits approuvés depuis 2018 suivie dans une moindre mesure des levures *Pichia pastoris* et *Saccharomyces cerevisiae* avec respectivement 5 et 4 produits mis sur le marché pendant la même période.

Concernant les plateformes de production transgéniques, un unique nouveau produit approuvé au cours des quatre dernières années en Europe et aux États-Unis, le facteur VII activé recombinant (Eptacog beta) produit par le LFB dans le lait de lapines transgéniques.

La fabrication des protéines thérapeutiques

Une fois que le système d'expression est choisi et les banques cellulaires obtenues, le procédé de fabrication des protéines thérapeutiques est développé en conséquence.

Le procédé de fabrication d'un anticorps monoclonal est développé en fonction de paramètres clés notamment les caractéristiques structurales de la molécule (taille, complexité, importance des MPTs) et les volumes à produire en vue des applications thérapeutiques ciblées (Bourel et Teillaud, 2006).

La banque cellulaire de travail (*working cell bank*),

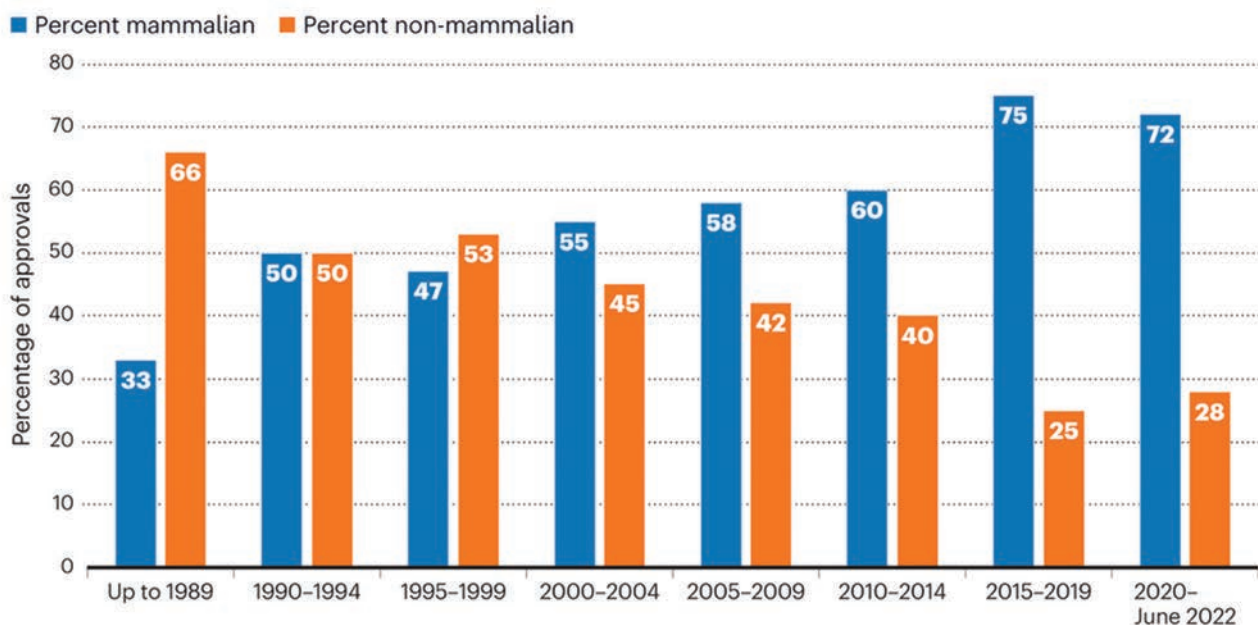


Figure 4 : Utilisation relative des systèmes d'expression de cellules de mammifères par rapport à des plateformes non-mammifères dans la fabrication de produits biopharmaceutiques, d'après Walsh & Walsh (2022).

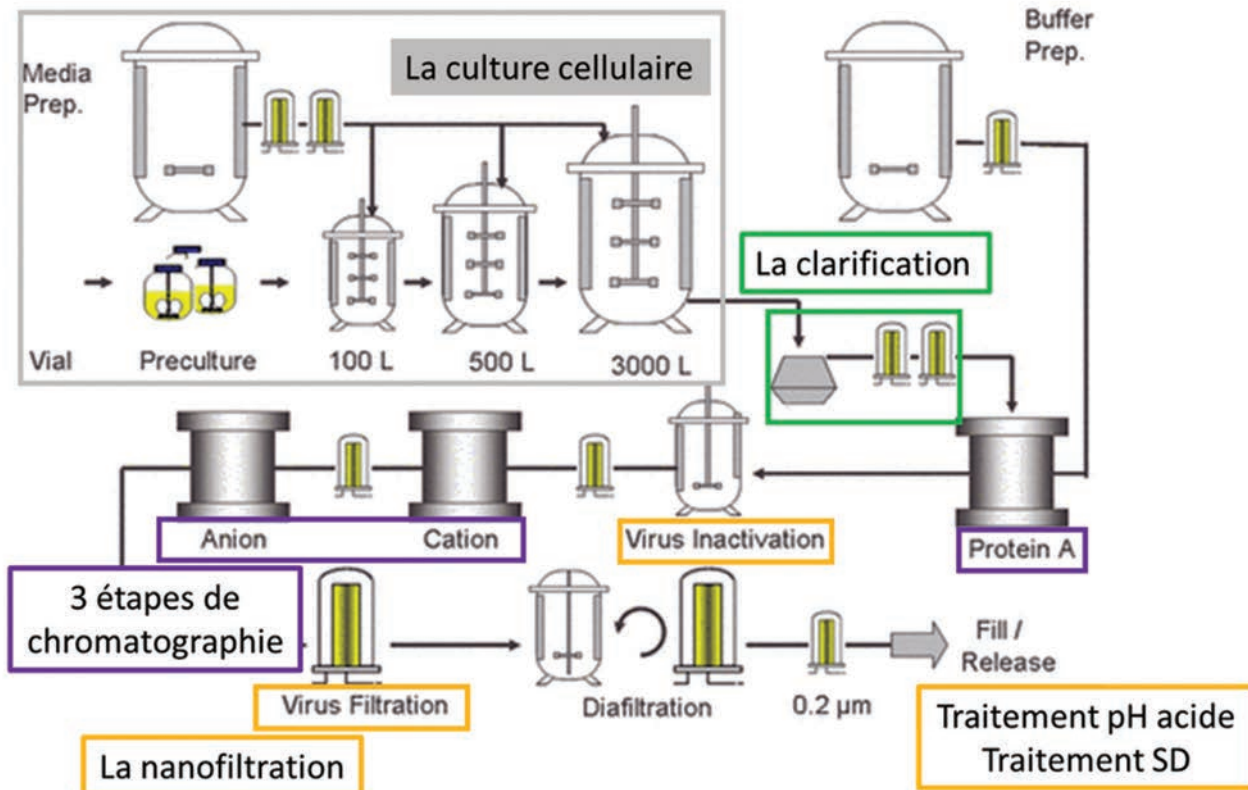


Figure 5 : Procédé standard de fabrication d'un anticorps monoclonal.

elle-même obtenue à partir d'une banque cellulaire mère (*master cell bank*), est utilisée pour initier la phase de culture cellulaire encore appelée *upstream* (procédé amont). Celle-ci consiste en une phase initiale de pré-culture permettant d'amplifier les cellules avant de les inoculer dans des bioréacteurs de taille croissante où la protéine d'intérêt sera produite. Pendant la culture cellulaire, un ou plusieurs nutriments sont fournis au bioréacteur et ceux-ci constituent le milieu de culture dans lequel le produit cellulaire restera jusqu'au moment de sa récolte – on parle de culture cellulaire en « mode *fed-batch* » par opposition à la culture cellulaire en « mode continu » où une quantité de substrat est fréquemment ajoutée aux bioréacteurs et un volume cellulaire équivalent est récolté.

Une fois le produit cellulaire récolté (appelé "bulk harvest"), la première étape de la purification (phase "downstream" ou procédé aval) consiste à « clarifier » ce produit cellulaire par centrifugation afin de séparer la protéine d'intérêt des cellules et des débris cellulaires. Ensuite, le surnageant de culture est concentré et cette étape est généralement suivie d'une chromatographie d'affinité utilisant de la protéine A, afin de capturer les anticorps d'intérêt (en majorité des IgG). Plusieurs autres étapes de chromatographie (*a minima* 3 étapes dans l'ensemble du process) et une diafiltration sont ajoutées au procédé, permettant d'éliminer l'ADN résiduel et les HCP (Host Cell Proteins) qui sont les protéines de la lignée productrice contaminantes – l'objectif étant d'obtenir des anticorps avec un taux de pureté élevé.

Tout comme pour les procédés de fabrication des médicaments dérivés du plasma, un traitement solvant-détergent/pH acide et une étape de nanofiltration assurent une sécurité biologique maximale en permettant respectivement une inactivation de virus enveloppés potentiellement présents, ainsi qu'une élimination des particules virales. L'étape de purification se termine classiquement par une filtration 0,2 µm et les anticorps thérapeutiques sont conditionnés généralement sous forme liquide.

Pour la production de biomolécules issues de la transgénèse animale seul un procédé de purification sera établi afin d'assurer une sécurisation biologique acceptable du biomédicament et d'atteindre un très haut niveau de pureté pour limiter au maximum le risque d'immunogénicité (allergies) lié aux protéines du lait de l'animal hôte.

Enjeux et perspectives

Les biomédicaments représentent une catégorie très vaste de médicaments qui tiennent une place majeure dans l'arsenal thérapeutique sur un large spectre de pathologies et leur proportion ne cesse d'augmenter. On estime ainsi qu'environ 8 000 biomédicaments sont actuellement en développement clinique avec près de 30 % d'anticorps monoclonaux et 10 % de ces biomédicaments déjà en phase 3 d'évaluation clinique. D'ici 2024, la majorité des nouveaux médicaments approuvés et mis sur le marché devraient être des biomédicaments. Toutefois, la France continue d'accuser un net

retard en production et développement de biomédicaments et importe de ce fait 95 % des biomédicaments utilisés en France. À titre d'exemple, en 2020, seulement 5 biomédicaments ont été produits en France contre 21 en Allemagne et 12 en Italie, sur les 76 autorisés et commercialisés en Europe. À ceci, s'ajoutent les coûts de productions des biomédicaments qui restent très élevés en France ainsi que les capacités de production disponibles qui sont insuffisantes. Ces différents facteurs posent bien évidemment des défis à la fois pour notre système de soin, notre économie compte tenu du marché mondial (320 milliards d'euros d'ici à 2025) et plus globalement de notre souveraineté sanitaire, car nous restons de ce fait fortement dépendants des importations.

Pour ce qui concerne les biomédicaments issus du plasma, nous insisterons sur deux enjeux majeurs. Le premier est notre capacité à collecter le plasma. Comme nous l'avons vu en 2021, 62 millions de litres de plasma ont été collectés à l'échelle mondiale pour le fractionnement plasmatique. La collecte en Amérique du Nord a représenté 63 % de la collecte globale, totalisant 39 millions de litres de plasma. En Europe, seulement 9 millions de litres ont été collectés, représentant 14 % de la collecte globale. Il est important de noter que ces chiffres pour l'Europe sont sur le déclin depuis 2010, avec 23 % de la collecte globale en 2010 et seulement 14 % en 2021. **Dans ce contexte, la France dépend à 65 % du plasma collecté aux États-Unis ce qui crée une situation de grande vulnérabilité en matière de source de plasma pour fractionnement et pose un enjeu majeur de santé publique et de souveraineté sanitaire.**

À l'échelle européenne, des initiatives nationales ont été mises en place dans certains pays visant à renforcer la collecte de plasma. Une nouvelle législation pour améliorer la sécurité et la qualité du sang, des tissus et des cellules (substances d'origine humaine, règlement « SoHo ») devrait prochainement entrer en vigueur. La France a la chance extraordinaire de disposer, avec l'EFS et le LFB, d'une filière qu'il faut défendre et développer. C'est un véritable atout, en termes de sécurité et de souveraineté sanitaire. Ces deux structures doivent développer des solutions organisationnelles et technologiques pour couvrir au moins 50 % des besoins en produits plasmatiques en France. Au-delà des questions de souveraineté nationale, la France doit aussi développer son *leadership* global en matière de produits plasmatiques au regard du marché mondial en pleine croissance en lien avec les améliorations croissantes de diagnostic et traitement de maladies rares. Dans ce cadre, le LFB construit actuellement une cinquième usine de bioproduction à Arras (Pas-de-Calais) lui permettant de tripler sa capacité de fractionnement du plasma. Ce projet d'une ampleur inédite en France (projet industriel pharmaceutique le plus important de ces dernières années) a permis au LFB, *via* l'État actionnaire, d'investir à ce jour plus de 700 millions d'euros, témoignant de l'importance cruciale que représente la collecte du sang dans le contexte actuel où plusieurs industriels européens annoncent des investissements d'envergure calqués sur le modèle français – exemple de CSL qui en mars

2023 a annoncé un investissement de 470 millions de dollars américains pour quadrupler ses capacités de fractionnement à Marburg en Allemagne quelques mois après une annonce similaire faite en Australie. En Asie, c'est aussi le cas de Takeda qui toujours en mars 2023, a annoncé le plus gros investissement de son histoire dans une usine de production de l'archipel japonais, avec un investissement de 100 milliards de yens (700 millions d'euros) dans une usine de production de thérapies dérivés du plasma à Osaka, au Japon.

Disposer de volumes de plasma suffisants ainsi que des capacités de fractionnement adéquates apparaissent donc comme des enjeux internationaux hautement stratégiques. En France, la mission d'inspection conjointe de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) et de l'Inspection Générale des Finances (IGF) récemment terminée et portant sur le modèle économique de l'EFS et de la filière sang et plasma, a fait des recommandations aux pouvoirs publics sur l'évolution de la filière française.

Au niveau du développement et la production de protéines thérapeutiques, les pouvoirs publics au plus haut niveau de l'État ont défini avec France 2030, et spécifiquement avec le plan Innovation Santé, une trajectoire ambitieuse dotée de moyens significatifs (mobilisation de 800 M€ de financement public sur la seule thématique bioproduction de thérapies innovantes) visant à faire produire en France 20 biomédicaments à l'horizon 2030. L' AIS (Agence pour l'innovation en Santé) nouvellement créée et chargée d'orchestrer le plan innovation santé 2030 ainsi que France Biolead qui vise à structurer les divers acteurs de la filière du biomédicament, seront de précieux atouts dans la réalisation de cette ambition et dans l'atteinte de cet objectif.

Post pandémie, le paysage français de la bioproduction est en pleine mutation et avec lui, les attentes des principaux acteurs de la *healthtech* française (biotech, *start-up*, PME, mid-size CDMO et big pharma) se font plus précises (Medicen, remontées terrain avril 2023). Les principaux besoins concernent la lisibilité du paysage français, des besoins de financement (levées de fonds, subventions, investissements publics, fonds d'amorçage et fonds dédiés santé), la réduction des démarches administratives et réglementaires, le maintien de procédures simplifiées mises en place pendant la pandémie, la création de conditions favorables pour l'implémentation de CDMO sur le territoire français, l'adéquation des parcours de formation en lien avec l'expertise scientifique et académique disponible, une plus grande implication des pôles de compétitivité et également la sélection d'axes prioritaires pour supporter cette ambition gouvernementale.

L'accent sera mis dans les prochaines années sur les biotechnologies en oncologie, la thérapie génique et cellulaire, les nouveaux systèmes d'expression mais aussi le développement d'unités de production plus performantes. **Il est crucial dans ce contexte d'intégrer la tendance actuelle au niveau des conjugués anticorps-médicaments (*Antibody Drug Conjugate* ou ADC en anglais) qui représentent le futur des médicaments à base d'anticorps thérapeutiques et dont le**

marché ne cesse de croître, passant de 3,5 milliards de dollars en 2020 à environ 13,1 milliards de dollars en 2030. Les ADC sont des molécules complexes combinant les capacités de ciblage des anticorps monoclonaux et la capacité de destruction des cellules cancéreuses des médicaments cytotoxiques. Toutefois, aucune entreprise française n'est aujourd'hui considérée à la pointe de cette technologie de production de bioconjugués et les capacités de production en propre ou par tiers d'un ou de plusieurs des composants des ADC sont limitées sur le territoire. Sur ces différents aspects, la France pourra néanmoins compter sur le LFB qui *via* le LFB Biomanufacturing, sa filiale CDMO (*Contract Development and Manufacturing organization*) et récente lauréate de l'Appel à projet Industrialisation et Capacités Santé 2030, qui doublera ses capacités industrielles de production de protéines thérapeutiques à l'horizon 2025, afin d'éviter que les acteurs nationaux continuent de produire à l'étranger leurs biomédicaments innovants dû au faible nombre de CDMO et de producteurs de lots commerciaux en France.

Références

- BERTOLINI J., GOSS N. & CURLIN J. (2012), *Production of plasma proteins for therapeutic use*, Editor John Wiley & Sons, Hoboken, N.J., 512 pages.
- BOUREL D. & TEILLAUD J.-L. (2006), « Anticorps monoclonaux : tours et détours technologiques pour de nouveaux espoirs thérapeutiques [Monoclonal antibodies: technology around the clock for new therapeutic hopes] », *C R Biol.*, 329(4), pp. 217-227, French doi:10.1016/j.crv.2006.02.006, Epub 2006 Mar 29, PMID: 16644492; PMCID: PMC7105179.
- BOURGOIN-VOILLARD S., RACHIDI W. & SEVE M. (2015), *Les biotechnologies en santé, tome I : Introduction aux biotechnologies en santé*, Lavoisier.
- CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE, Article L5121-1, vol. L5121-1.
- EUROPEAN MEDECINES AGENCY (2010), "Guideline on plasma-derived medicinal products", EMA/CHMP/BWP/706271/2010.
- MARKETING RESEARCH BUREAU (2021), "Global blood & plasma - Collections and use", MRB 2021/2022.
- MEDICEN PARIS REGION (2023), « Le plan France Innovation Santé 2030 ne suffira pas, seul, à faire décoller la healthtech française », Remontées terrain – avril 2023 – DGE.
- MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION (2023), « Liste des médicaments essentiels – Juin 2023 », https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste-medicaments-essentiels_acc.pdf
- NOH S. M., SHIN S. & LEE G. M. (2018), "Comprehensive characterization of glutamine synthetase-mediated selection for the establishment of recombinant CHO cells producing monoclonal antibodies", *Sci. Rep.*, vol. 8, n°1, p. e5361.
- SHEPELEV M. V., KALINICHENKO S. V., DEYKIN A.V. & KOROBUKO I. V. (2018), "Production of recombinant proteins in the milk of transgenic animals: current state and prospects", *Acta Naturae*, 10(3), pp. 40-47, PMID: 30397525, PMCID: PMC6209402.
- URQUHART L. (2021), "Top companies and drugs by sales in 2020", *Nat Rev Drug Discov.*, 20(4), p. 253, doi:10.1038/d41573-021-00050-6, PMID: 33727694.
- WALSH G. & WALSH E. (2022), «Biopharmaceutical benchmarks 2022», *Nat Biotechnol.*, 40, pp. 1722-1760, <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01582-x>

Les stratégies dans la lutte contre les maladies infectieuses : le rôle de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes

Par Erica TELFORD, Fabrice PORCHERAY, Sandrine HALFEN, Armelle PASQUET, Nicolas PULIK, Marion FANJAT, Hervé RAOUL et Yazdan YAZDANPANA

ANRS | Maladies infectieuses émergentes

La crise Covid-19 a mis en évidence le besoin d'anticipation des crises sanitaires. L'ANRS | Maladies Infectieuses Émergentes, agence issue de la fusion de l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA) et du consortium REACTing (REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases), a été créée dans ce contexte. C'est une agence autonome de l'Inserm qui anime, évalue, coordonne et finance la recherche sur le VIH/sida, les hépatites virales, les infections sexuellement transmissibles, la tuberculose et les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes.

La stratégie de l'agence s'intègre dans un large cadre d'initiatives structurantes mises en place au niveau national et international, allant de la recherche fondamentale au développement et à la bioproduction, pour améliorer la préparation et la réponse aux épidémies. Les aspects liés à l'innovation, aux enjeux sociétaux, ainsi qu'à la collaboration internationale sont particulièrement renforcés pour répondre à ces objectifs.

Pays de Pasteur et de la découverte du VIH, la France s'enorgueillit d'un historique d'excellence de la recherche dans le domaine des maladies infectieuses et de la biomédecine. Cependant, plusieurs rapports produits ces dernières années et récemment le rapport Gillet⁽¹⁾ ont fait le constat d'un certain déclin de la France dans les domaines de la recherche et de l'innovation, notamment par rapport aux autres pays européens. Plus préoccupant est le manque de signes d'amélioration dans la période récente⁽²⁾. La crise de la Covid-19 a par ailleurs clairement mis en évidence certaines carences et a rendu impérieuse la nécessité de doter la France de moyens pour faire face aux futures crises épidémiques.

Plusieurs initiatives ont dès lors été lancées afin notamment de renforcer la recherche fondamentale,

de développer l'innovation, et d'améliorer les collaborations entre les acteurs institutionnels, académiques et industriels. La finalité étant de pouvoir anticiper et préparer les crises et d'y répondre de manière efficiente lorsqu'elles se déclenchent. C'est dans ce contexte que l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes (ANRS | MIE) a été créée.

L'ANRS | Maladies infectieuses émergentes : rôles et ambitions

Créée en 2021 à la suite de la fusion de l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites virales) et du consortium REACTing (REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases), l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes est une agence autonome de l'Inserm qui anime, évalue, coordonne et finance la recherche sur le VIH/sida, les hépatites virales, les infections sexuellement transmissibles, la tuberculose et les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes.

L'ANRS | Maladies infectieuses émergentes a été érigée sur les fondations de l'ANRS historique, agence qui a permis la réalisation d'avancées majeures

⁽¹⁾ GILLET P. (2023), « Mission sur l'écosystème de la recherche et de l'innovation – 14 propositions pour engager le processus de rénovation et de simplification de l'écosystème national », Rapport à Madame la Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/mission-sur-l-ecosysteme-de-la-recherche-et-de-l-innovation-91280>.

⁽²⁾ SIRIS ACADEMIC (2019), « French research performance in context », <https://www.sirisacademic.com/blog/french-research-performance-in-context>

notamment dans la lutte contre le VIH/SIDA et les hépatites. Cette nouvelle agence s'appuie sur les expertises de l'ANRS, notamment en recherche fondamentale, en recherche clinique, en santé publique et en sciences sociales, ainsi que sur son organisation afin de poursuivre les recherches sur le VIH/SIDA, les hépatites, les infections sexuellement transmissibles, et la tuberculose et les élargir aux maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes. Elle a pu s'appuyer également sur l'expertise en contexte de crise du consortium Inserm-REACTing, créé en 2012 pour répondre à l'épidémie de Chikungunya et également très actif lors de l'épidémie d'Ebola entre 2014 et 2016.

L'agence dispose de ressources annuelles de l'ordre de 100 millions d'euros. Ces ressources incluent un volet spécifique du programme hospitalier de recherche clinique, et un programme d'équipement prioritaire et de recherche (PEPR) dans le champ des maladies infectieuses émergentes. L'agence se projette résolument à l'international, par l'exercice d'un *leadership* au niveau européen et le développement de partenariats avec les pays à revenu faible ou intermédiaire. Elle s'est spécialement organisée, depuis 2021, pour contribuer à répondre aux enjeux de l'innovation en santé. L'ANRS | MIE est une agence autonome de l'Inserm.

La vision de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes⁽³⁾ est celle d'un monde où le VIH/sida, les infections sexuellement transmissibles, les hépatites virales et la tuberculose ont été éliminés en tant que problèmes de santé publique, et où les maladies infectieuses émergentes ne constituent plus une menace. Pour contribuer à cette ambition, l'agence a pour mission de promouvoir un agenda complet de recherche sur ces thématiques, selon dix objectifs stratégiques (Figure 1, page suivante) déployés pour assurer la coordination et le financement d'une recherche interdisciplinaire, promouvoir le transfert de résultats de recherche vers la mise au point d'outils innovants et de politiques de santé publiques et pratiques cliniques, renforcer les capacités et infrastructures locales, développer les réseaux et partenariats nationaux et internationaux, établir une organisation administrative et scientifique agile et adaptée aux urgences, soutenir les jeunes chercheurs, et assurer la communication de résultats de recherche auprès de toutes les parties prenantes.

Fort de cette mission renouvelée avec un périmètre élargi, l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes développe et renforce ses liens avec les autres institutions de recherche, opérateurs, et instances politiques françaises dans le but de structurer davantage un écosystème national de recherche et d'innovation fort et ambitieux, nécessaire pour atteindre la vision fixée et réaffirmer le rôle de la France sur la scène internationale.

⁽³⁾ ANRS | Maladies infectieuses émergentes (2023), « Document d'orientation stratégique 2023-2027 », https://anrs.hosting.augure.com/Augure_ANRS/r/ContenuEnLigne/Download?id=3B24985A-AD9C-4800-84E3-2D7F6E24BCAE&filename=ANRS_Orientation%20strategique_FR_def.pdf

Accélérer la recherche et l'innovation, développer les aspects sociétaux, intégrer le contexte international

L'ANRS | Maladies infectieuses émergentes a vocation à contribuer à l'accélération de l'innovation et à l'amélioration des interventions dans le périmètre des maladies infectieuses et émergentes, mais s'intéresse également aux aspects sociétaux, dont l'importance est primordiale ; la crise de la Covid-19 a montré l'importance de l'acceptabilité par la population des innovations. Par ailleurs, et dans un contexte mondialisé, dans lequel la surveillance épidémique et le soutien aux populations vulnérables constituent un rempart fort aux risques d'urgences, l'engagement international de l'agence, principalement en Afrique de l'Ouest et du centre, en Amérique latine et en Asie du Sud-Est, est un pilier stratégique.

L'accélération de l'innovation

L'ANRS | Maladies infectieuses émergentes s'est doté d'un département innovation dont la mission est d'identifier des concepts, de sélectionner des projets innovants, et d'accompagner le développement de tests diagnostiques, de thérapeutiques, de vaccins, et d'outils technologiques pour la surveillance et la prévention à mettre en place lors de crises sanitaires. Le département s'appuie sur le réseau de chercheurs et d'experts de l'agence. Dans le but de contribuer à la structuration d'un écosystème national de recherche et innovation au sein duquel les interactions public-privé sont vertueuses, l'agence va également renforcer ses liens avec les *start-up*, les biotechs et les pharmas qui officient dans son périmètre d'expertise.

L'implication en amont dans les projets des OTT (Offices de Transfert de Technologie), en premier lieu l'Inserm transfert, filiale de valorisation et de transfert de technologie de l'Inserm, ainsi que les SATT (Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies), est crucial pour assurer une fluidité vers le transfert de technologie et l'industrialisation.

Axe majeur de la recherche en innovation pour anticiper les crises épidémiques, l'ANRS | MIE va mettre en place une action coordonnée pour une réponse thérapeutique et vaccinale rapide en cas d'urgence. Cette action vise, en période inter-épidémique, à identifier, pour les pathogènes prioritaires définis par l'agence, des cibles prophylactiques ou thérapeutiques, et à développer des molécules, des biothérapies, et des vaccins afin de disposer rapidement d'un arsenal prophylactique et thérapeutique en cas de crise. La coordination de ces actions sera assurée par des chercheurs experts du domaine conjointement avec les départements de recherche fondamentale et d'innovation de l'agence. Des experts en biologie structurale, chimie médicinale, modèles d'études précliniques, pharmacologie et toxicologie, virologie et intelligence artificielle constitueront la cheville ouvrière de cette action coordonnée. Des experts du développement pharmaceutique issus de l'industrie, seront également associés dès les phases précoces

10 OBJECTIFS STRATÉGIQUES

1. Définir, promouvoir, coordonner et financer un agenda de recherche multidisciplinaire visant à améliorer les connaissances et soutenir l'élimination du VIH/sida, des infections sexuellement transmissibles, des hépatites virales et de la tuberculose.

2. Définir, promouvoir, coordonner et financer un agenda de recherche multidisciplinaire visant à améliorer les connaissances et soutenir la prévention, la détection rapide, le traitement et le contrôle des maladies infectieuses émergentes et réémergentes, en adoptant une approche « Une seule santé ».

3. Promouvoir le transfert des résultats de la recherche en politiques de santé publique et en bonnes pratiques cliniques, et vers la mise au point d'outils innovants tels que diagnostics, vaccins, thérapeutiques et interventions non pharmaceutiques.

4. Développer et renforcer les réseaux et les partenariats nationaux, européens et internationaux avec les acteurs concernés, y compris la société civile et les populations affectées, pour la promotion et la mise en œuvre efficace de l'ensemble de l'agenda de recherche de l'ANRS | MIE.

5. Établir une organisation administrative et scientifique souple permettant une mise en œuvre rapide des recherches pour répondre aux urgences en matière de maladies infectieuses.

6. Garantir que les recherches soutenues soient éthiques, veillent au bien-être des participants à la recherche et des communautés affectées, et renforcent la formation, les capacités et les infrastructures locales.

7. Soutenir et promouvoir l'implication des jeunes chercheurs et leur développement professionnel.

8. Mettre en œuvre une stratégie de communication sur la recherche et ses résultats auprès de toutes les parties prenantes, y compris pour la formulation de politiques de santé publique et la diplomatie sanitaire.

9. Porter un plaidoyer pour la recherche et pour un financement accru et pérenne de la recherche au plan national et international sur le VIH/sida, les hépatites virales, les infections sexuellement transmissibles, la tuberculose et les maladies infectieuses émergentes et réémergentes.

10. Assurer que l'ANRS | MIE s'adapte à l'évolution des réalités sociales et politiques, notamment en ce qui concerne l'équilibre de genre, l'équité, l'inclusion, la diversité et la voix des pays. ●

Figure 1 : Les 10 objectifs stratégiques de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes.

et tout au long de la vie des projets. Dans le domaine des biothérapies et des vaccins, ces actions ne seront pas sans impact sur les activités de bioproduction qui devront, soit être adaptées, soit faire l'objet de développements en cas de découverte de nouvelles bio molécules.

Nous anticipons d'obtenir, à l'issue des travaux de ce groupe, des molécules, des biothérapies, et des vaccins ayant démontré une efficacité préclinique et leur innocuité chez le volontaire sain. L'expertise industrielle accompagnant ces projets permettra de mettre en place des plans de production massifs pouvant être activés en cas d'alerte.

Afin de financer cette recherche autour de l'innovation, le PEPR-MIE (Programmes et Équipements Prioritaires de Recherches – Maladies Infectieuses Émergentes) figure parmi les actions structurantes pilotées par l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes. Il s'agit d'un nouvel outil coordonné par la Stratégie Nationale d'Accélération « Maladies infectieuses et émergentes et menaces Nucléaires Radiologiques Biologiques et Chimiques » (SNA MIE-NRBC) soutenue dans le cadre du plan France 2030. Ce programme financera à partir de 2024 des projets collaboratifs à hauteur de 1 million d'euros minimum, visant à accélérer l'acquisition de connaissances sur les maladies infectieuses

émergentes, à développer de nouveaux traitements, vaccins, et autres outils de prévention, diagnostic et surveillance pour ces maladies, et à étudier les aspects sociétaux. Il constitue un signal fort et un engagement significatif des autorités et de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes dans le renforcement de la recherche et de l'innovation au service de l'anticipation des crises. Nous travaillons par ailleurs actuellement avec les décideurs pour mettre en place des financements ambitieux autour du développement de vaccins.

Au-delà des résultats issus de ces projets, nous anticipons la mise en place d'un cercle vertueux né de la culture du travail collaboratif avec les industriels et les offices de transfert de technologie qui sera consubstantiel de notre capacité à anticiper et à gérer les crises.

Les enjeux sociétaux

La crise de la Covid-19 a révélé des besoins en termes de connaissances pour faire face aux prochaines émergences ou crises sanitaires majeures. Les priorités de recherche peuvent s'articuler autour des axes suivants :

L'évaluation, en vie réelle, de l'efficacité des mesures proposées pour les différents types de risques microbiologiques. Des recherches interventionnelles sont nécessaires dans les espaces de vie (milieu professionnel, scolaire, hospitalier, établissements d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes, lieux de privation de liberté, etc.), intégrant la mesure de l'efficacité et de l'acceptabilité, les conditions de déploiement et de transférabilité, et la modélisation de l'impact des mesures.

Les enjeux de communication autour des innovations notamment : la production et la diffusion de l'information scientifique, le rôle des médias et des réseaux sociaux, la construction de la confiance, les attitudes à l'égard de la science et de l'expertise, la construction et diffusion des fake news et le complotisme.

Les processus d'élaboration des politiques publiques et les liens avec l'expertise scientifique ainsi que l'implication des citoyens, questionnant notamment les enjeux de démocratie sanitaire et le fonctionnement des institutions démocratiques en temps de crise, incluant la coordination entre institutions, organismes et acteurs à différents niveaux territoriaux.

L'impact des mesures sanitaires dans les différents domaines de la vie quotidienne (vie personnelle et familiale, emploi et ressources financières, conditions de vie et de travail, mobilité, santé mentale et physique, recours aux soins, etc.), leur adaptation aux différentes populations et catégories sociales, et leur impact sur les inégalités.

Afin de répondre à ces besoins, l'agence soutient les recherches en sciences humaines et sociales, finance des projets par le biais de plusieurs appels à projets et notamment dans le cadre du PEPR Maladies infectieuses émergentes, et anime la communauté d'experts scientifiques dans ces domaines tout en impliquant à chaque étape la société civile et les associations de patients.

La projection internationale dans la préparation et la réponse aux crises

La gestion de crises sanitaires d'intensité diverses par l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes depuis 2021 (Covid-19, Mpox, Hépatites d'étiologie inconnue, Ebola souche Soudan, Marburg) a permis à l'agence d'élaborer un Dispositif Émergences permettant d'améliorer les processus de préparation aux épidémies et de renforcer les capacités de la recherche en termes de réponse effective à une éventuelle émergence. Ce dispositif repose en particulier sur un arbre d'aide à la décision qui permet de déterminer le niveau de réponse en termes de moyens, d'acteurs et d'outils.

Compte tenu de la dimension intrinsèquement mondiale de la recherche sur les émergences, le dispositif de préparation et de réponse de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes s'articule étroitement au niveau européen et international, notamment grâce au réseau international de l'agence. Ce réseau s'est d'abord constitué autour de partenariats forts noués avec des acteurs scientifiques et institutionnels locaux, qui ont donné lieu à la création dès les années 1990 à des « sites partenaires » de l'ANRS au Brésil, au Burkina Faso, au Cambodge, au Cameroun, en Égypte, au Sénégal et au Vietnam (voir la Figure 2). En 2022, l'agence a élaboré avec ses partenaires un modèle de partenariat innovant intégrant notamment le champ des maladies émergentes : les Plateformes de Recherche Internationale en Santé Mondiale (PRISME). Ces plateformes qui ont été déjà inaugurées en Côte d'Ivoire, Guinée Conakry, et République Démocratique du Congo, fédèrent les institutions françaises et locales et constituent des lieux de définition de stratégies de préparation et de ripostes adaptées aux émergences et réémergence des épidémies. L'approche internationale est transversale à tous les domaines et les thématiques de l'agence. Cela va de l'intégration des partenaires internationaux dans des instances d'animation scientifique, au soutien des recherches menées par ces équipes en passant par le renforcement des capacités de préparation et des réponses aux épidémies à l'international. Ainsi, l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes s'est par exemple fortement mobilisée sur le plan international pendant la pandémie de la Covid-19 en assurant la coordination du projet AFROSCREEN, programme visant à renforcer la surveillance de la Covid-19 et l'évolution des variants dans 13 pays d'Afrique, associant plus de 25 partenaires. Plus récemment, l'agence est également devenue un des centres de coordination internationale de la plateforme internationale STRIVE⁽⁴⁾ qui vise à évaluer des candidats traitements pour les infections respiratoires sévères.

⁽⁴⁾ Strategies and Treatments for Respiratory Infections & Viral Emergencies, fondé par le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) du NIH en 2022, <https://www.niaid.nih.gov/clinical-trials/strategies-treatments-respiratory-infections-viral-emergencies>



Figure 2 : Le réseau international de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes.

Enfin, sur le plan européen, l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes cordonne l'action structurante European Partnership for Pandemic Preparedness (BE READY), visant à établir des partenariats européens pour la préparation aux épidémies et la définition d'un agenda stratégique européenne de recherche et d'innovation.

Conclusions

L'ANRS | Maladies infectieuses émergentes s'intègre dans un large cadre d'initiatives stratégiques et structurantes mises en place au niveau national et international pour améliorer la préparation et la réponse de la France aux prochaines crises sanitaires. Si pour observer les résultats de ces initiatives d'ampleur un certain délai est attendu, il est important de noter que l'ambitieux chantier du renforcement de la filière, aux

différentes étapes de la recherche, du développement et de la filière bioproduction a été amorcé. Il devra être accompagné par une articulation des acteurs, une incitation à la collaboration au cours du temps, et par un cadre administratif et des ressources humaines adéquates. Par ailleurs, le domaine de la recherche en préparation et réponse aux crises connaît actuellement une période de fort engagement au niveau global impulsé par la crise de la Covid-19, et il est donc essentiel que les stratégies françaises s'articulent dans le contexte européen et international. Garantir au cours des années une place centrale pour les maladies infectieuses émergentes dans les stratégies nationales de recherche permettra à la France de pouvoir répondre aux prochaines crises sanitaires, d'impulser la recherche et développement, et de se réaffirmer comme un grand pays de la recherche scientifique et de l'innovation.

Les vecteurs viraux en immunothérapie du cancer

Par **Éric QUÉMÉNEUR**

Directeur scientifique de Transgene

Par leurs propriétés uniques, les vecteurs viraux sont incontournables en thérapie génique ou pour l'ingénierie des thérapies cellulaires. Leur usage direct en tant qu'agent d'immunothérapie antitumorale, soit sous la forme de virus oncolytique ou comme vaccin thérapeutique, fait encore l'objet d'importants travaux de recherche et développement. L'approbation de T-Vec en 2015 a dopé le domaine des oncolytiques et près d'une vingtaine de produits sont en cours d'évaluation clinique. Les vecteurs non réplicatifs bénéficient de l'engouement général pour la vaccination thérapeutique et de l'arrivée des nouvelles classes d'antigènes. Ces deux classes d'immunothérapies virales trouvent parfaitement leur place dans les stratégies de combinaison avec d'autres modalités de traitement. Le secteur reste dynamique sur le plan de l'innovation technologique et clinique. Cet article évoque également les défis qui restent à relever pour que les vecteurs viraux puissent devenir une classe thérapeutique reconnue et industriellement mature.

Introduction

Les virus sont de remarquables nanomachines naturellement optimisées pour vectoriser une grande densité d'information génétique au sein de l'organisme infecté. L'ingénierie moléculaire permet d'augmenter leur sécurité d'emploi et de les spécialiser pour des fonctions biologiques définies. Depuis plusieurs décennies, les vecteurs viraux ont démontré leur potentiel dans une grande variété d'applications allant des vaccins recombinants à la thérapie génique. En oncologie, ils relèvent de la classe des immunothérapies, une classe thérapeutique en plein essor depuis la compréhension des mécanismes de l'immunosuppression, qui a ouvert la voie aux inhibiteurs de point de contrôle, et les progrès spectaculaires de la thérapie cellulaire.

L'évolution cancéreuse est caractérisée par l'accumulation de mutations somatiques et par l'échappement aux systèmes de contrôle de la prolifération et du non-soi immunitaire. On sait désormais que cette anergie peut être contrée sélectivement pour restaurer la sensibilité aux cellules T effectrices. Dans cette perspective, les vecteurs viraux constituent des clefs particulièrement efficaces pour pénétrer dans le cycle de l'immunité antitumorale (voir la Figure 1). La force des vecteurs viraux par rapport à d'autres systèmes de vectorisation tient dans i) leurs propriétés adjuvantes intrinsèques, ii) l'induction d'une réponse cellulaire T effectrice et mémoire, iii) la capacité d'encoder et de présenter une grande diversité d'antigènes de grande taille, ainsi que des effecteurs immunitaires. Le vecteur viral récapitule tout le processus d'infection naturelle et d'induction de mémoire immunitaire, notamment le passage par la voie MHC de classe I de dégradation des antigènes

hétérologues. On n'oubliera pas la sécurité d'emploi, issue d'une très longue expérience de mise en œuvre en prophylaxie anti-infectieuse.

On distingue classiquement les vecteurs viraux réplicatifs et les non réplicatifs. Les premiers sont rendus non pathogènes par des délétions génétiques dirigées mais ont conservé leurs propriétés d'infection et de réplication. Lorsqu'ils sont sélectifs des cellules tumorales, on parle de virus oncolytiques. Les vecteurs non réplicatifs sont atténués par passage sur cellules et/ou par délétions génétiques ciblés. Ayant conservé leurs propriétés immunologiques, ils constituent la base du développement de vaccins. On pourra se référer à Wang *et al.* (2023) pour une revue récente du domaine.

La virothérapie oncolytique, une immuno-thérapie polyvalente

Le paradigme initial des virus oncolytiques était que certains variants naturels ou génétiquement modifiés pouvaient cibler sélectivement les cellules tumorales en épargnant les cellules saines. Ceci est facilité par les caractéristiques spécifiques du micro-environnement tumoral (MET), les fameux "hallmarks of cancer" d'Hanahan et Weinberg, qui en font un milieu très favorable à la réplication virale (Fonteneau et Quéméneur, 2019). Cette action cytotoxique directe et spécifique est observée de façon claire dans les modèles précliniques mais il est désormais admis que la réponse immunitaire, d'abord considérée comme défavorable à l'action du virus, joue probablement le rôle prépondérant dans le mode d'action. L'infection

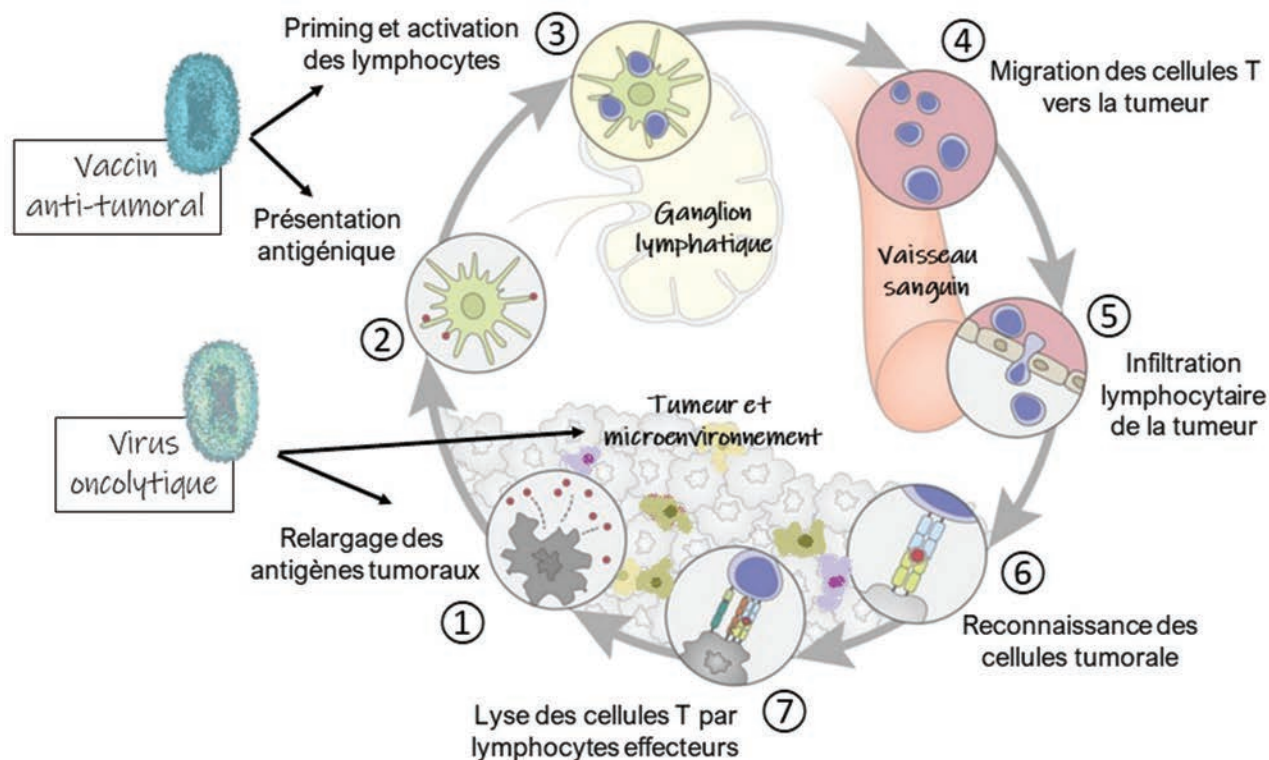


Figure 1 : Les vecteurs viraux et le cycle de l'immunité anti-cancéreuse. Le cycle de Chen et Mellman (2013) identifie les sept cibles biologiques susceptibles d'être visées par des agents spécifiques afin de monter une réponse immunitaire anti-tumorale efficace. Les virus oncolytiques ont la propriété d'infecter directement les cellules tumorales, de s'y répliquer et d'induire une lyse immunogénique, libérant antigènes (1) et signaux d'alerte immunitaire qui vont engager les cellules présentatrices (2). Ils peuvent également délivrer des modulateurs du microenvironnement tumoral. Les vaccins thérapeutiques vont, quant à eux, interagir directement avec la présentation antigénique dans les structures lymphoïdes (2), y activant les cellules T cytotoxiques qui rejoindront ensuite la circulation.

virale induit une mort cellulaire immunogène, avec émission des nombreux signaux moléculaires (PAMPs, DAMPs, cytokines, etc.) qui permettent le recrutement des cellules immunitaires dans le MET ; on parle de conversion de tumeur immunologiquement « froide » en « chaude ». Il se forme ainsi un duo dynamique entre les réponses innée et adaptative, préalable indispensable à l'induction d'une immunité productive comme la tumeur (Gujar *et al.*, 2018 ; de Matos *et al.*, 2020).

Aux deux piliers du mode d'action que sont la réplication sélective et l'induction immunitaire, s'ajoute un troisième qui est la délivrance ciblée de molécules recombinantes capables de remodeler le MET. Ces armements moléculaires peuvent être de natures variées : cytokines, enzymes, anticorps, co-stimulateurs de la réponse immunitaire, etc.

À ce jour, quatre virus oncolytiques ont été autorisés pour la mise sur le marché :

- Rigvir®, un entéro-picornavirus non répliquatif et non modifié génétiquement, approuvé pour le traitement local du mélanome en Lettonie en 2004, puis en Géorgie, Arménie et Ouzbékistan. L'autorisation a toutefois été suspendue en mai 2019 par manque de preuve de son efficacité.

- Oncorine® (rAd5-H101), un adénovirus atténué génétiquement par délétion des gènes E1B et E3, approuvé en Chine depuis 2006 et commercialisé par Shanghai Sunway Biotech pour le traitement des carcinomes squameux oro-pharyngés et de l'œsophage déficient en p53.

- Imlygic® (talimogene laherparepvec, ex T-Vec, OncoVex), un HSV1 exprimant GM-CSF commercialisé par Amgen, approuvé par la FDA en 2015, puis par l'EMA en 2016 pour le traitement local du mélanome non résecable et avec métastases sur la base des résultats de l'étude randomisée de phase 2 OPTiM (436 patients). Cette première approbation sur les marchés occidentaux fut un moment important pour le secteur mais le succès commercial n'est pas encore au rendez-vous, principalement en raison du changement radical de pratique (arrivée des thérapies ciblant BRAF et MEK, des inhibiteurs de l'axe PD-1/PD-L1). Les études se poursuivent en combinaison (Kaufman *et al.*, 2022).

- Delytact (teserpaturev, G47Δ), un HSV1 non armé commercialisé par Daiichi Sankyo, a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation au Japon en 2021 pour le traitement du glioblastome résiduel ou récurrent en deuxième ligne sur la base d'une étude de phase 2 simple bras à 19 patients (Todo *et al.*, 2022). Ces résultats remarquables devront être confirmés dans une étude contrôlée et randomisée.

Ces quatre produits sont utilisés par voie intratumorale. Plusieurs travaux montrent que leur activité n'est pas restreinte à la tumeur injectée ; la réponse immunitaire induite pouvant agir à distance (réponse abscopale).

Les virus oncolytiques représentent un champ très actif de recherche préclinique et clinique, explorant de très nombreuses familles de virus, types d'armements, indications et voies d'administration, très souvent en combinaison avec d'autres modalités de traitement du cancer. On pourra se référer à Cook et Chauhan (2020) ou Yun *et al.* (2022) pour une synthèse des études cliniques récentes. On compte près de 80 études en cours sur le site clinicaltrials.gov.

Le secteur suscite un intérêt croissant depuis l'approbation de T-Vec en 2015. Avec près de 870 M\$ levés en capital par les entreprises du secteur, 2021 a été une année exceptionnelle (Kim *et al.*, 2022). Mais le succès scientifique et clinique que représente une AMM ne garantit évidemment pas le succès commercial. La situation d'Imlygic® (T-Vec) est un bon exemple des hauts et bas du secteur tels que décrits par Larson *et al.* en 2015. L'étude Masterkey-265, phase 3 randomisée et en double aveugle combinant T-Vec avec pembrolizumab dans le mélanome, n'a pas atteint ses critères de succès tandis que l'étude parallèle de combinaison avec ipilimumab, partie sur une base incertaine, est finalement la première à atteindre ses objectifs (Chesney *et al.*, 2022, 2023). Affaire à suivre !

Il reste un besoin considérable de R&D pour que les oncolytiques confirment tout leur potentiel. Les développements devront se poursuivre avec des « approches imaginatives et collaboratives, et plutôt à des stades cliniques précoces que tardifs » (Melcher *et al.*, 2021).

Transgene a construit son programme oncolytique sur le vecteur Vaccinia et sur les leçons apprises du développement infructueux de Pexa-Vec (VACVTK-/GM-CSF) dans le cancer du foie. Une étude récente en mode néoadjuvant nous a confirmé que l'administration intraveineuse pouvait induire la réponse immunologique (Samson *et al.*, 2022). Un nouveau vecteur, Vaccinia souche Copenhague, double délété (VVTK-RR-), plus oncolytique et plus spécifique a pu être conçu (Foloppe *et al.*, 2019). Le produit TG6002 (VVTK-RR--Fcu1) a montré sa capacité à atteindre la métastase hépatique du cancer colorectal après administration intraveineuse (Moreno *et al.*, 2022). BT-001 (VVTK-RR--GMCSF/anti-CTLA-4), codéveloppé avec BioInvent, a montré une excellente capacité à « réchauffer » les tumeurs en préclinique (Semmrich *et al.*, 2022), il est en cours d'évaluation clinique dans une large palette de tumeurs superficielles (NCT04725331). TG6050 (VVTK-RR-M2L--IL12/anti-CTLA-4) vient d'entrer en clinique dans le cancer du poumon (NSCLC) en perfusion intraveineuse (étude DELIVIR, NCT05788926). Notre plate-forme technologique invirIO® de conception de poxvecteurs oncolytiques armés permet de soutenir des programmes collaboratifs (e.g. AstraZeneca entre 2019 et 2023, PersonGen depuis 2022).

Vecteurs viraux non répliquatifs et vaccins thérapeutiques

Trois vecteurs viraux non répliquatifs sont approuvés en thérapie génique oncologique :

- Gendicine (Ad5RSV-P53, Shenzhen SiBiono GeneTech), un adénovirus recombinant codant pour l'oncogène humain p53, approuvé en Chine depuis 2003 pour le traitement du carcinome oropharyngé (HNSCC) ;
- Rexin-G (Mx-dnG1, Epeius Biotechnologies), un rétrovirus MLV présentant à sa surface un peptide liant SIG, et exprimant un mutant dominant-négatif de la cycline G1. Approuvé aux Philippines en 2007 pour le traitement des cancers métastatiques, il bénéficie d'une "Fast Track designation" aux USA depuis 2009 ;
- Adstiladrin® (nadofaragene firadenovec-vncg, Ferring Pharmaceuticals A/S), un adénovirus codant pour l'interféron alfa-2b, approuvé par la FDA en 2022 pour le traitement du cancer de la vessie (NMIBC) non répondeur au BCG.

Alors que les vaccins préventifs ont fait leur preuve (cf. Cervarix®, Gardasil-9®, HEPLISAV-B®), le développement de vaccins thérapeutiques anti-tumoraux reste toutefois une gageure (Tartour, 2018). Le seul vaccin à avoir démontré son efficacité thérapeutique dans des essais de phase 3 est le Provenge® (sipuleucel-T, Dendreon Corp.), un produit cellulaire qui a obtenu l'AMM de la FDA en 2010, puis celle de l'EMA en 2013, pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration. Néanmoins, sa complexité et son coût, pour un bénéfice relativement modeste (gain en survie de 4 mois) n'ont pas permis son succès commercial.

On assiste depuis dix ans à une résurgence des vaccins thérapeutiques, résultat d'une meilleure connaissance des antigènes tumoraux, de la dynamique de la réponse immunitaire, et de nouvelles technologies comme les ARN messagers (Saxena *et al.*, 2021). Comme on l'a vu en introduction, les vecteurs viraux nous semblent présenter un grand potentiel et de nombreux avantages par rapport aux autres technologies vaccinales. Nous avons, à Transgene, fait le pari du vecteur non répliquatif MVA (Modified Vaccinia Ankara), pour le développement de notre plate-forme de vaccination thérapeutiques (Bendjama et Quéméneur, 2017 ; Guo *et al.*, 2019). Son point fort est sa versatilité qui lui permet d'intégrer une large diversité de classes d'antigènes tumoraux. Ainsi, TG4010, un MVA exprimant Muc1, un "tumor-associated antigen", a confirmé que la vaccination induisait à la fois une grande diversité de réponses T contre les antigènes présentés, mais également une extension du répertoire au-delà de ceux-ci (*epitope spreading*) qui corrèle positivement avec la réponse clinique (Tosch *et al.*, 2019). Un autre produit, TG4001 (tipapkinogen sovacivec), un MVA exprimant les protéines E6 et E7 de l'HPV16, des "tumor-specific antigens", a montré des performances remarquables dans le contrôle des lésions de bas grade du col de l'utérus (Harper *et al.*, 2021). Il est généralement admis

que les vaccins anti-antitumoraux ne devraient plus être administrés en monothérapie dans des cancers à des stades avancés mais évalués en combinaison avec des inhibiteurs de l'axe PD-1/PD-L1. Nous terminons actuellement une étude de phase 2 de TG4001 avec avelumab dans les cancers oropharyngés et anogénitaux HPV16+ (NCT03260023).

La tendance est aux néoantigènes et aux vaccins personnalisés (Blass et Ott, 2021). Nous avons développé la plate-forme de vecteurs individualisés myvac® à partir d'un prototype de MVA exprimant 18 néoépitopes prédits à partir du mutanome d'un patient NSCLC (McCann *et al.*, 2022). Le produit TG4050, entré en essai clinique en 2021, est issu de notre collaboration avec NEC, un spécialiste d'intelligence artificielle. TG4050 comprend 30 épitopes néoantigéniques, prédits comme les plus immunogènes à partir de l'analyse du mutanome, et est fabriqué sur mesure pour chaque patient (voir la Figure 2). Ce vaccin est actuellement évalué dans deux essais cliniques de phase I chez des patients atteints de cancers de la tête et du cou HPV-négatifs (NCT04183166) et de cancers de l'ovaire (NCT03839524), après résection chirurgicale et en situation de rechute. Les premières données cliniques sont très encourageantes (Lalanne *et al.*, 2023). Nous préparons actuellement l'essai de phase 2 en situation adjuvante dans les cancers de la tête et du cou. Il y a évidemment une forte compétition entre les diverses technologies de vaccination personnalisée (Sahin et Türeci, 2018), notamment sur les critères d'efficacité clinique et de coûts-délais de production pharmaceutique. Ces derniers sont une priorité R&D de notre programme myvac®.

Les défis et opportunités dans le développement des vecteurs viraux

La longue tradition de recherche biologique sur les vecteurs viraux en oncologie a permis de constituer un socle solide de connaissances fondamentales et cliniques. Selon moi, plusieurs axes d'innovation technologique doivent être renforcés si l'on veut en exploiter toute la valeur économique :

- Les méthodes de recherche translationnelle, indispensables pour l'interaction efficace entre pratique clinique et modélisation préclinique dans l'utilisation des produits actuels ou la conception des futurs vecteurs viraux. C'est le champ dans lequel sont attendus de nouveaux biomarqueurs prédictifs de réponses ou d'analyse des interactions entre traitements. Ils feront probablement appel aux dernières avancées dans les domaines des multi-omiques, des « tumeurs-sur-puces », etc.
- Les voies d'administration et la biodistribution. La voie d'administration est clef pour l'efficacité de la vaccination thérapeutique (Tartour, 2018). On manque encore de données sur l'activité des vaccins viraux en voie mucosale ou en mode *prime/boost*. L'administration répétée des oncolytiques par voie intraveineuse pour le traitement des maladies avancées reste un graal. De nombreuses options sont proposées pour contourner les mécanismes de neutralisation anti-vecteur, basées sur des approches physiques, galéniques ou biologiques (Harrington *et al.*, 2019).

L'imagerie dynamique *in vivo* des vecteurs et de la réponse immunitaire devient une nécessité pour soutenir ces deux premiers axes.

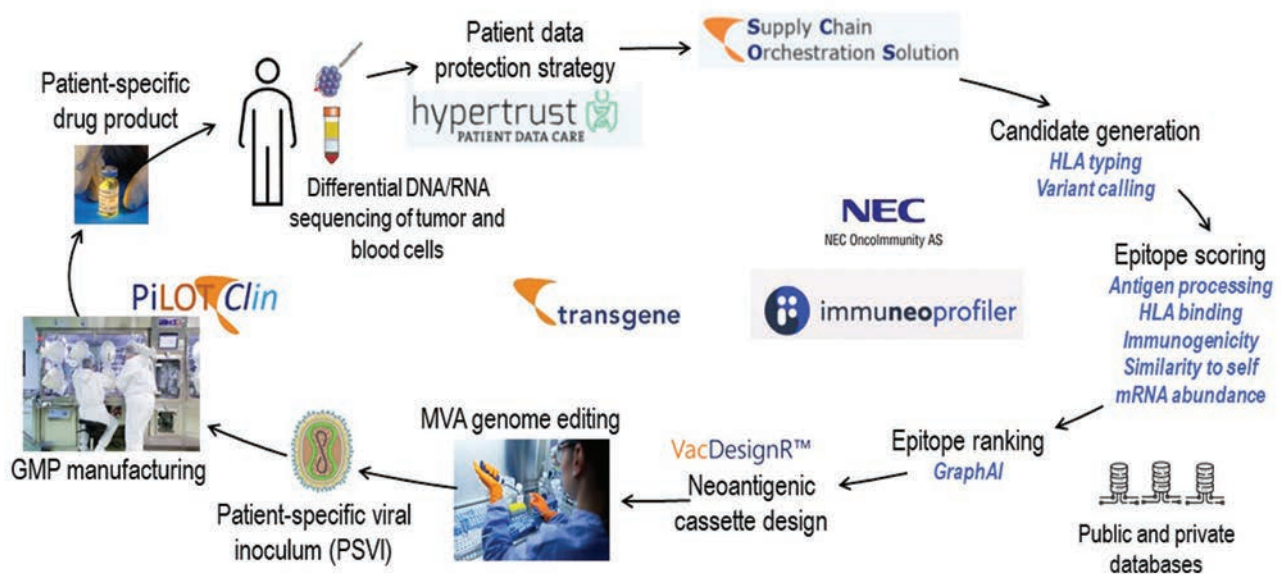


Figure 2. Conception et fabrication du vaccin antitumoral individualisé TG4050. Schéma coordonné d'enchaînement des tâches depuis l'analyse génomique de la tumeur du patient jusqu'à la fourniture du vaccin individualisé au centre clinique. La protection des données personnelles est un enjeu majeur, tout comme la maîtrise des délais. L'amélioration du temps de cycle est un objectif majeur d'optimisation à chaque étape du procédé.

Les méthodes de bioproduction et de formulation. Les procédés actuels de production pharmaceutique sont relativement robustes mais largement perfectibles en termes de rendement et de productivité. Ils devront être adaptés aux besoins des nouvelles formulations de virus oncolytiques. Le développement des vaccins personnalisés impose un nouveau cadre (délais de fabrication et contrôle, coûts unitaires, etc.) qui va doper les travaux sur l'automatisation, le parallélisme et le contrôle qualité.

Le développement des vecteurs viraux en oncologie n'a pas été un long fleuve tranquille mais, constatant les progrès considérables de ces deux dernières décennies, les concrétisations semblent proches et le meilleur reste probablement à venir.

Bibliographie

Par ordre de citation dans l'article.

- WANG *et al.* (2023), "Viral vectored vaccines: design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases", *Signal Transduct. Targeted Ther.*, 8, 149 (38 p. 554 refs.).
- CHEN D.S. & MELLMAN I. (2013), "Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle", *Immunity*, 39, pp. 1-10.
- FONTENEAU J.F. & QUEMENEUR E. (2019), « L'immunovirothérapie oncolytique, une stratégie émergente de traitement du cancer », *Rev. Immunité & Cancer*, 3, pp. 19-30.
- GUJAR *et al.* (2018), "Antitumor benefits of antiviral immunity: an underappreciated aspect of oncolytic virotherapies", *Trends Immunol.*, 39, pp. 209-221.
- DE MATOS A.L., FRANCO L.S. & MCFADDEN G. (2020), "Oncolytic viruses and the immune system: the dynamic duo", *Mol. Ther.: Methods & Clin. Dev.*, 17, pp. 349-358.
- KAUFMAN H.L., SHALHOUT S.Z. & IODICE G. (2022), "Talimogene laherparepvec: moving from first-in-class to best-in-class", *Front. Mol. Biosciences*, 9, 834841.
- TODD *et al.* (2022), "Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial", *Nature Medicine*, 28, pp. 1630-1639.
- COOK M. & CHAUHAN A. (2020), "Clinical application of oncolytic viruses: a systematic review", *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 7505 (36 p., 142 ref.).
- YUN C.O., HONG J. & YOON A.R. (2022), "Current clinical landscape of oncolytic viruses as novel cancer immunotherapeutic and recent preclinical advancements", *Front. Immunol.*, 13:953410 (33 p., 249 ref.).
- KIM *et al.* (2022), "A renaissance of innovation in viral immunotherapy", *Bioinsights*, a Piper-Sandler report (102 p.).
- LARSON *et al.* (2015), "Going viral: a review of replication-selective oncolytic adenoviruses", *Oncotarget*, 6, pp. 19976-19989.
- CHESNEY *et al.* (2022), "Randomized, double-blind, placebo-controlled, global phase III trial of Talimogene laherparepvec combined with pembrolizumab for advanced melanoma", *J. Clin. Oncol.*, 41, pp. 528-540.
- CHESNEY J *et al.* (2023), "Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone for advanced melanoma: 5-year final analysis of a multicenter, randomized, open-label, phase II trial", *Journal for immunotherapy of cancer*, 11(5), e006270
- MELCHER A., HARRINGTON K. & VILE R. (2021), "Oncolytic virotherapy as immunotherapy", *Science*, 374, pp. 1325-1326
- SAMSON *et al.* (2022), "Neoadjuvant intravenous oncolytic Vaccinia virus therapy promotes anticancer immunity in patients", *Cancer Immunol Res.*, 10, pp. 745-756.
- FOLOPPE *et al.* (2019), "The enhanced tumor specificity of TG6002, an armed-oncolytic Vaccinia virus deleted in two genes involved in nucleotide metabolism", *Mol. Ther. Oncolytics*, 14, pp. 1-14.
- MORENO *et al.* (2022), "Updated data of biodistribution and activity of oncolytic virus TG6002 after intravenous administration in patients with advanced gastrointestinal carcinomas", *ESMO Congress*, #4886
- SEMMRICH *et al.* (2022), "Vectorized Treg-depleting a elicits antigen cross-presentation and CD8+ T cell immunity to reject 'cold' tumors", *Journal for immunotherapy of cancer*, 10(1), e003488.
- TARTOUR E. (2018), « Vaccins anti-cancer: quel avenir dans les stratégies d'immunothérapie anti-cancéreuse », *Biologie aujourd'hui*, 212, pp. 69-76.
- SAXENA *et al.* (2021), "Therapeutic cancer vaccines", *Nature Reviews Cancer*, 21, pp. 360-378.
- BENDJAMA K. & QUEMENEUR E. (2017), "Modified Vaccinia virus Ankara-based vaccines in the era of personalized immunotherapy of cancer", *Hum. Vacc. & Immunotherapeutics*, 3(9), 1997-2003.
- GUO *et al.* (2019), "Vaccinia virus-mediated cancer immunotherapy and oncolytics", *Journal for immunotherapy of cancer*, 7, 6 (21 p.).
- TOSCH *et al.* (2017), "Viral based vaccine TG4010 induces broadening of specific immune response and improves outcome in advanced NSCLC", *Journal for immunotherapy of cancer*, 5, 70 (10 p.).
- HARPER *et al.* (2019), "The efficacy and safety of tipapkinogen sovavicec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up", *Gynecol. Oncol.*, 153, pp. 521-529.
- BLASS E. & OTT P.A. (2021), "Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines", *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 18, pp. 215-229.
- MC CANN *et al.* (2022), "Targeting the tumor mutanome for personalized vaccination in a TMB low non-small cell lung cancer", *Journal for immunotherapy of cancer*, 10(3), e003821.
- LALANNE *et al.* (2023), "Phase 1 studies of personalized neoantigen vaccine TG4050 in ovarian carcinoma (OvC) and head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)", *AACR annual conference*, #LB205.
- SAHIN U. & TÜRECI Ö. (2018), "Personalized vaccines for cancer immunotherapy", *Science*, 359, pp. 1355-1360.
- HARRINGTON *et al.* (2019), "Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment", *Nature Rev. Drug Discovery*, 18, pp. 689-706.

La bioproduction en thérapies cellulaires : le cas des CAR-T cells par la plateforme MEARY

Par Jérôme LARGHERO

Professeur à la faculté de médecine de l'Université Paris Cité,
Directeur du Département de Biothérapies de l'Hôpital Saint-Louis

Stéphanie DECOOPMAN

Directrice générale adjointe de l'AP-HP

Philippe MENASCHE

Chirurgien cardiaque à l'hôpital européen Georges Pompidou et responsable d'une équipe Inserm

La France se situe au deuxième rang en Europe pour la production de médicaments biologiques, qui représente une part croissante du marché mondial du médicament. La préservation du *leadership* français dans ce domaine suppose de concilier enjeux éthiques, technologiques, financiers et réglementaires. La France dispose d'atouts dans ce secteur très concurrentiel, mais doit encore faire émerger une filière pour assurer la transition entre les travaux de R&D, les essais cliniques et la phase d'industrialisation, et étendre ses capacités de production. Le Centre MEARY, dédié à la fabrication des médicaments de thérapies cellulaires et géniques, sur le site de l'hôpital Saint-Louis de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris peut jouer un rôle décisif pour transformer l'excellence, le savoir-faire et les technologies de rupture de nos chercheurs et *start-up* en briques articulées vers l'innovation et l'industrialisation. Depuis sa création en 2020, le Centre MEARY a pour ambition de faciliter la transition vers la clinique en proposant un processus simplifié. Il a déjà développé de nombreux projets académiques et conclu plusieurs partenariats industriels. Par ce projet, l'AP-HP contribue à structurer et animer l'offre médicale et scientifique autour de la bio-production des médicaments de thérapie innovante, dans le cadre global de sa stratégie d'innovation.

La France dans le paysage de la bio-production

L'industrie de la santé vit une véritable révolution avec des médicaments dont les principes actifs sont produits à partir d'organismes vivants et issus de la recherche fondamentale en biotechnologie (vaccins, anticorps et autres protéines thérapeutiques). Ces « biomédicaments » incluent notamment les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) qui regroupent les thérapies géniques et cellulaires, l'ingénierie cellulaire et leur combinaison. Ces biothérapies ont permis le développement de la médecine dite personnalisée en apportant des solutions thérapeutiques qui ont fait leurs preuves dans de nombreuses indications (oncologie, immunologie, maladies rares...). Au cours des dernières décennies, la bio-production en France a connu une évolution significative et s'affirme désormais comme un secteur stratégique de l'économie qui représente, selon une étude réalisée par le cabinet EY en 2020, près de 8 % du PIB industriel et emploie plus de 100 000 personnes. En 2019, 36 sociétés développaient 84 produits de thérapie cellulaire et

génique répartis dans 71 programmes de recherche (R&D et pré-cliniques) et 29 études cliniques de médicaments candidats (Phases I à III). Le nombre d'acteurs s'élève cependant à plus de 110 si on ajoute à ces entités les différentes sociétés proposant des services de développement et de bio-production (CRO, CMO, CDMO⁽¹⁾). La France se situe ainsi au deuxième rang en Europe derrière le Royaume-Uni pour la production de médicaments biologiques, secteur en progression constante puisque ce marché qui représentait 24,3 % du marché mondial du médicament en 2019 (environ 240 milliards de dollars) devrait croître à un rythme annuel moyen de 8 % à 9 %, pour atteindre 320 milliards d'euros d'ici 2025. Cette performance financière est le double de celle du marché pharmaceutique et les projections indiquent qu'en 2024, la part des produits biologiques sur le marché global des produits pharmaceutiques devrait atteindre 32 % (EvaluatePharma World Preview, Outlook to 2024). L'objectif de la France est de conserver une position de *leader* sur ces marchés en combinant équité

⁽¹⁾ Contract Development and Manufacturing Organization ou façonnier en bioproduction.

d'accès des patients à ces thérapies innovantes, soutien technologique pour favoriser l'innovation, accompagnement financier des sociétés, soutenabilité du modèle économique compte tenu des coûts de production et simplification du cadre réglementaire, toutes conditions qui sont des prérequis pour notre indépendance sanitaire.

Le cas de la Région Île-de-France

Dans ces domaines des thérapies cellulaires et géniques, l'Île-de-France qui représente dans le secteur de la santé 50 % de l'écosystème national, peut capitaliser sur l'expérience pionnière d'organismes tels que Généthon/YPOKESI et, à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, les plateformes des hôpitaux Necker et Saint-Louis ; sur des centres d'expertise de classe mondiale en biologie et haute technologie ; et sur un écosystème entrepreneurial mondialement reconnu. Elle dispose également de ressources académiques, scientifiques et hospitalières exceptionnelles, et d'une situation géographique inégalée en Europe de l'Ouest, position renforcée par une forte interconnexion avec les régions et pays voisins.

Cependant, deux obstacles majeurs doivent être surmontés pour que ces actifs fonctionnent en synergie, et pour que l'opportunité industrielle des médicaments de quatrième génération soit saisie :

- 1. La création d'une filière pour assurer la transition entre les travaux de R&D, les essais cliniques et la phase d'industrialisation ;
- 2. L'extension des capacités de production en adéquation avec les dernières évolutions réglementaires et les spécificités des MTI « personnalisés » (cellules CAR-T par exemple).

Le passage de la preuve de concept à la production clinique est en effet ardu pour les MTI, et renforcé par :

- La rareté des centres d'expertise capables d'accueillir et d'accompagner cette transition, alors même que les biotechs représentent les principaux acteurs dans le domaine de la thérapie cellulaire et génique en France ;
- Le manque de capacités industrielles de bio-production, qui s'aggrave pratiquement au même rythme que la croissance rapide de ce secteur.

Il est essentiel que ces difficultés soient surmontées pour maintenir et améliorer la lisibilité et l'attractivité internationale des activités de biothérapie et de bio-fabrication franciliennes. Sur ce plan, la création labélisation récente du *biocluster* « GénoTher » (dans le cadre du plan Santé 2030) qui inclut les deux plateformes MTI de l'AP-HP (le Centre Méary à Saint-Louis et le laboratoire de l'hôpital Necker) représente un atout important.

Le Centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)

La coordination entre les différents acteurs et la définition des priorités en matière de bio-production pour aller vers l'industrialisation sont des goulots d'étranglement qui limitent le développement

industriel et économique. C'est dans ce contexte que l'AP-HP a soutenu la création du Centre MEARY, dédié à la fabrication des médicaments de thérapies cellulaires et géniques, sur le site de l'Hôpital Saint-Louis.

Le Centre, qui est parfaitement intégré à son environnement scientifique, industriel et clinique au cœur de Paris, s'est fixé trois grandes orientations stratégiques :

- 1. Être un lieu de rencontre, de collaboration et de partage entre les acteurs de la recherche, de l'industrie et de l'hôpital ;
- 2. Être un acteur de l'innovation visant à simplifier, miniaturiser, rendre plus économique et plus écologique la bio-production des thérapies cellulaires et géniques ;
- 3. Être un moteur des technologies de pointe en matière de bio-production pour en améliorer l'efficacité.

Ces objectifs n'ont donc pas seulement pour finalité de structurer un écosystème de recherche riche mais visent surtout à transformer l'excellence, le savoir-faire et les technologies de rupture de nos chercheurs et *start-up* en briques articulées vers l'innovation et l'industrialisation.

Le Centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique a obtenu son autorisation d'ouverture en janvier 2020, délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM). Il est ainsi autorisé à fabriquer, en se conformant aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), des MTI de thérapie cellulaire et génique et d'ingénierie tissulaire. La même année, le Centre MEARY a été labellisé « intégrateur industriel » par le Grand Défi Bio-Médicaments. Il a également été lauréat du PIA Sésame filière de la Région Île-de-France.

Bénéficiant de la mise en place de l'intégrateur industriel, le Centre MEARY a développé une structure permettant d'offrir à ses partenaires une gamme de services :

- Optimisation de la conception des MTI ;
- Automatisation et optimisation des processus de bio-production ;
- Conformité réglementaire ;
- Accompagnement à la mise à l'échelle de la production ;
- Aide au lancement d'essais cliniques ;
- Bio-production pour les premiers essais cliniques ;
- Formation des équipes projets.

Dès le départ, l'objectif a été de faciliter la transition vers la clinique en proposant un processus le plus simplifié possible. Cela se traduit par :

- Un guichet unique : le Centre MEARY propose l'ensemble des services et compétences clés ;
- Une base contractuelle et tarifaire pré-établie, à partir de laquelle une signature accélérée de l'AP-HP est mise en place.

Cette offre est ainsi conçue pour permettre un effet de levier maximal en se concentrant sur le domaine à forte croissance et à fort potentiel des MTI

personnalisés et en visant à créer un continuum entre recherche fondamentale, recherche appliquée, transfert de technologie, recherche clinique et R&D industrielle. Dans ce cadre, plusieurs projets (tous déjà financés) ont été mis en place depuis la labellisation du Centre :

- Concernant les projets académiques : 2 essais de phase précoce liés à la transplantation de cellules CAR-T en hématologie (Pr BOISSEL) ; 2 autres dans le domaine de la greffe de cellules T-reg (Pr MYARA) ; 3 essais utilisant des cellules stromales mésenchymateuses (pour le traitement des brûlures oculaires (Pr GABISON), la prise en charge des traumatismes crâniens (Pr DEGOS), le traitement des rejets chroniques en transplantation rénale (Pr DURRBACH)), 1 lié à l'injection de vésicules extracellulaires pour le traitement de la cardiomyopathie dilatée (Pr MENASCHE), et 1 basé sur la greffe de la fraction vasculaire stromale pour le traitement de la maladie de Crohn (Pr GRIMAUD). Par ailleurs, le Centre MEARY est partenaire du RHU EpCART, sélectionné pour un financement en 2021 (Cellules CAR-T dans les tumeurs solides).
- Concernant les partenariats industriels, le Centre MEARY est impliqué dans plusieurs projets avec différentes sociétés, pour des essais cliniques ou pour le développement de procédés de bio-production : SMARTIMMUNE (transplantation de progéniteurs T), TREEFROG THERAPEUTICS (industrialisation de production de cellules iPS), BIOMERIEUX (contrôle-qualité microbiologique des MTI), EVERZOM (fabrication de vésicules extracellulaires), ASTRAVEUS (optimisation des procédés de bio-production par microfluidique), MNEMO TX (cellules CAR-T), MILTENYI BIOTECH (cellules CAR-T).

Ainsi, en favorisant les synergies et les accords entre partenaires académiques, institutionnels et industriels de l'écosystème et notamment en accompagnant les *start-up* et les biotechs, leurs innovations de rupture, et la consolidation de celles existantes, le Centre MEARY apparaît comme un moteur d'innovation pour la filière qui permet d'accélérer le développement de nouvelles solutions thérapeutiques ou d'outils de bio-production, préalables à une validation à plus grande échelle.

Le Centre MEARY dans la stratégie de l'AP-HP

Le Centre MEARY est un élément clé de la stratégie d'innovation de l'AP-HP, qui porte le projet depuis son origine, notamment sur le plan budgétaire. Il faisait ainsi partie du nombre limité de projets identifiés par l'AP-HP pour jouer le rôle de plateforme au profit de l'ensemble de ses 39 hôpitaux et contribuer ainsi à structurer et animer l'offre médicale et scientifique autour de la bio-production des MTI. À cet égard, le rôle central déjà acquis par le Centre MEARY tant au sein de l'AP-HP que sur l'ensemble du paysage francilien témoigne du succès de la démarche, appelée à s'étoffer et à se développer dans les années à venir.

Plus que jamais, l'AP-HP est convaincue de la pertinence d'une démarche d'engagement fort des acteurs académiques pour accompagner l'émergence d'une filière nationale de production des MTI. Compte tenu du contexte international et des contraintes économiques et industrielles, nul doute qu'une telle filière ne pourra émerger que si elle s'appuie sur des collaborations originales entre acteurs académiques et privés. C'est tout l'intérêt à la fois des partenariats scientifiques noués autour de la plateforme, qui dépasse le seul cercle de l'AP-HP, et de la démarche d'accueil des *start-up* au sein même du Centre MEARY, dans une logique proche de celle qui prévaut dans les «laboratoires communs» entre académiques et industriels. La fécondité de cette démarche est déjà perceptible par la présence, au sein du centre, de *start-up* développant des approches et des produits originaux. Ce type de fertilisation croisée ne peut être envisagé en dehors de l'environnement particulier proposé par le Centre MEARY. Ce faisant, le Centre MEARY s'inscrit pleinement dans la stratégie d'innovation portée par l'AP-HP, qui donne désormais une place cardinale à la construction de relations partenariales étroites entre les acteurs cliniques et scientifiques d'une part, et les acteurs économiques d'autre part, dans une logique de « co-innovation ».

Des discussions ont d'ores et déjà commencé, au sein de l'AP-HP, pour envisager les étapes ultérieures du Centre MEARY afin d'accompagner sa croissance et de renforcer encore sa capacité d'interaction avec les acteurs économiques et de développement de solutions innovantes. Il s'agit d'un enjeu majeur tant en termes de qualité des soins, de maîtrise des circuits d'approvisionnement que de construction de nouveaux modèles économiques dans une triple logique de souveraineté, d'équité et d'efficacité.

Conclusion

La France, et en particulier la Région Île-de-France, dispose des forces et des talents pour faire partie des grandes nations de la recherche qui seront demain à la pointe de l'ingénierie des sciences du vivant et des biothérapies. Pour cela, il est impératif d'investir dans le soutien d'une filière interdisciplinaire connectant laboratoires de recherche, entreprises et structures de production répondant aux exigences réglementaires afin d'accélérer l'intégration des biotechnologies de pointe dans la pratique clinique dès lors que preuve de concept et sécurité ont été validées. Dans un contexte international très compétitif, l'AP-HP peut jouer un rôle à la mesure de son poids dans le domaine médical et scientifique à condition que trois conditions principales soient remplies : l'attribution de financements conséquents et s'inscrivant dans la durée afin, notamment, de sécuriser les initiatives à risque ; la rapidité dans les prises de décision d'ordre administratif ; et la fluidification des démarches réglementaires à la fois pour accélérer l'accès des patients aux traitements innovants, encourager l'implantation d'entreprises et donner à la filière recherche-développement-production-essai clinique une lisibilité motivante pour les investisseurs.

Centre MEARY : <https://centremeary.aphp.fr/>

L'industrialisation des thérapies géniques : l'exemple d'Yposkesi

Par Alain LAMPROYE
Directeur général d'Yposkesi

La thérapie génique est l'un des secteurs à la croissance la plus rapide dans le domaine des sciences de la vie, avec des perspectives de forte évolution dans les prochaines années. Les perspectives laissent entrevoir que 20 des nouveaux médicaments atteignant la mise sur le marché à l'horizon de 2025 seront des médicaments de thérapie génique. L'industrialisation de la production de ces médicaments de thérapie innovante constitue un des enjeux majeurs de la médecine. Le marché des CDMOs spécialisées dans ce domaine s'est considérablement complexifié ces dernières années, au travers d'investissements massifs dans de nouvelles capacités de production ou d'acquisition d'unités existantes. Les *leaders* du marché sont localisés essentiellement aux États-Unis, mais il est important pour l'Europe, dont la France, de développer des capacités suffisantes pour assurer les productions futures de ces nouveaux biomédicaments. L'exemple d'Yposkesi, premier acteur français, est présenté dans cet article.

Introduction

La thérapie génique est devenue récemment l'un des secteurs à la croissance la plus rapide dans le domaine des sciences de la vie, avec des perspectives de forte évolution dans les prochaines années. Son potentiel à soigner des maladies par le transfert de gènes dans des cellules cibles est spectaculaire. En effet, la thérapie génique permet d'apporter au sein des cellules déficientes une copie normale d'un gène muté au cours d'une maladie héréditaire, d'inhiber ou de modifier l'expression d'un gène pathologique, voire de corriger directement la mutation d'un gène ou de conférer une propriété thérapeutique à une cellule par l'introduction d'un gène naturel ou artificiel.

Conçue initialement au début des années 1970 comme un moyen de corriger une maladie héréditaire, l'idée de l'appliquer au traitement de cancers, voire de maladies dégénératives, a rapidement émergé. Actuellement, il y a environ 2 075 candidats médicaments de thérapie génique en cours de développement, et les perspectives laissent entrevoir que 20 des nouveaux médicaments atteignant la mise sur le marché à l'horizon de 2025 seront des médicaments de thérapie génique.

Cependant, les médicaments de thérapie génique sont de nature complexe, et les difficultés rencontrées pour leur fabrication ainsi que leurs coûts élevés de production sont autant de défis rencontrés. Ils sont aujourd'hui les médicaments les plus chers au monde, leur prix atteignant jusqu'à 3 M€ la dose, posant un réel défi quant à l'accès des malades à ces nouveaux traitements ainsi qu'à leur remboursement par les systèmes de sécurité sociale. Les coûts de production contribuent fortement à ces prix très élevés, et au-delà de l'avantage thérapeutique que ces médicaments apportent.

L'industrialisation de la production de ces médicaments de thérapie innovante pour la réduction de leurs coûts constitue donc un des enjeux majeurs de la médecine.

L'industrialisation de la thérapie génique

L'histoire de la thérapie génique a débuté il y a une quarantaine d'années. Le début des années 2000 a vu le développement des premiers traitements pour combattre certaines maladies ultra-rares, notamment les cas de déficits immunitaires combinés sévères (maladie des « bébés bulles »). Au vu de la rareté de cette pathologie (moins de 10 enfants à traiter par an en Europe), l'industrialisation des procédés de fabrication n'était pas un sujet à l'époque. Aujourd'hui, avec les développements en cours de traitements pour des maladies génétiques bien plus fréquentes comme la drépanocytose (traitement qui concerne potentiellement des dizaines de milliers de patients), ou pour des maladies qui nécessitent l'injection de quantités importantes de produit (comme les myopathies), l'industrialisation de procédés de fabrication est devenue un enjeu majeur. C'est également le cas pour les maladies fréquentes pour lesquelles des traitements sont en cours d'expérimentation (cancer, maladies neurodégénératives...).

Les médicaments de thérapie génique sont constitués de particules virales transportant le gène thérapeutique. Ces particules peuvent avoir des natures différentes suivant l'indication thérapeutique considérée, les cellules à cibler... Les vecteurs les plus utilisés sont les vecteurs lentiviraux (LV) et adénoviraux associés (AAV), mais d'autres types tels les adénovecteurs, les vecteurs herpès ou

oncolytiques peuvent également être utilisés. Il s'agit de produits de nature complexe comprenant à la fois des protéines de capsid et le matériel génétique contenu dans chaque capsid. Aucune solution universelle de fabrication n'existe aujourd'hui pour ces produits. Les exigences de pureté, la quantité de vecteurs et d'autres besoins varient en fonction de l'indication thérapeutique, de la taille de la population de patients, de la voie d'administration et de la posologie requise.

De nombreux procédés de production de vecteurs viraux utilisés pour la thérapie génique ont été initialement développés en laboratoires par des centres de recherche universitaires. Ils nécessitent généralement de nombreuses manipulations manuelles, ce qui les rend peu pratiques pour la fabrication à plus grande échelle en conditions GMP⁽¹⁾. Ces processus académiques sont basés sur la culture de cellules adhérentes dans des flacons multicouches en plastique, dont la mise à échelle est difficile voire impraticable. À titre d'exemple, la Figure 1 compare les moyens à mettre en œuvre pour la production de doses pour traiter la rétinite pigmentaire et la maladie de Duchenne en cellules adhérentes.

Cependant, notamment en raison de contraintes de temps, les entreprises produisent leurs premiers candidats pour les essais cliniques de phase I en utilisant ces procédés « laboratoire ». En cas de réussite des essais cliniques et le passage aux étapes de développement ultérieurs, elles sont confrontées au défi de changer de procédé de production et de passer à un nouveau processus plus évolutif permettant la fabrication fiable et robuste de plus grandes quantités

de matériel. Ce changement de procédé nécessite de leur part l'obligation de démontrer la comparabilité des produits obtenus, ce qui est techniquement complexe et coûteux.

Les procédés de production utilisés aujourd'hui ont été notablement améliorés par rapport aux plates-formes de production académiques du passé. La transfection transitoire de cellules cultivées en suspension est l'approche la plus rapide et la plus utilisée actuellement. Deux grands types de technologie ont été développés depuis : la culture de cellules adhérentes en bioréacteurs sur lit fixe (Bioréacteurs iCellis – Cytiva) et celle cultivant les cellules en suspension en bioréacteurs, technique utilisée largement notamment pour la production d'anticorps monoclonaux. Cette dernière technique est celle qui a le plus de potentiel en termes d'évolutivité. La Figure 2 (page suivante) présente les avantages et objectifs des systèmes de production en suspension. À titre d'exemple de la complexité qu'engendre les systèmes alternatifs, la production du Zolgensma® (Novartis – traitement de l'amyotrophie spinale) utilise un système de production en bioréacteurs sur lit fixe, nécessitant le déploiement de plusieurs dizaines de bioréacteurs répartis sur plusieurs sites.

Cependant, les plates-formes actuelles de fabrication ne sont pas adaptées pour soutenir l'expansion de la thérapie génique au-delà des maladies monogéniques rares ou au traitement de maladies plus fréquentes. Pour permettre des chaînes de fabrication de vecteurs viraux véritablement robustes, reproductibles et à grande échelle, des technologies de rupture seront nécessaires pour augmenter considérablement les rendements de production.

⁽¹⁾ GMP : Good Manufacturing Practices (BPF= Bonnes Pratiques de Fabrication).

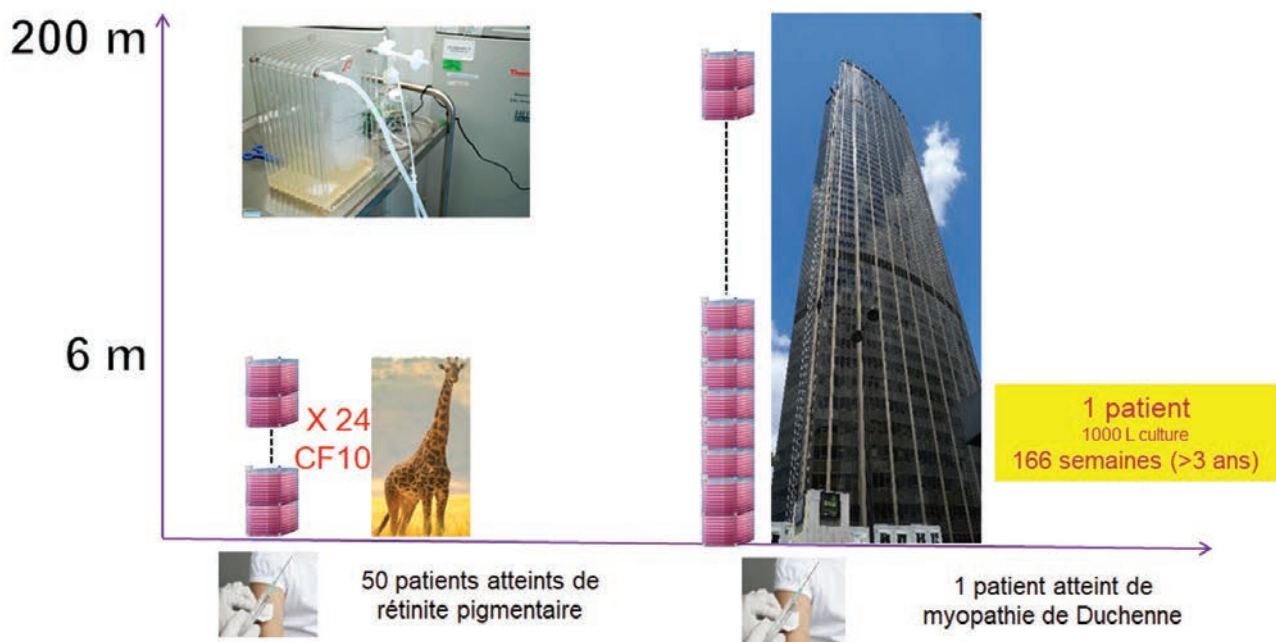


Figure 1: Procédés en cellules adhérentes. Comparaison des moyens à mettre en œuvre pour la production de 50 doses pour traiter la rétinite pigmentaire et d'une dose pour traiter la maladie de Duchenne.

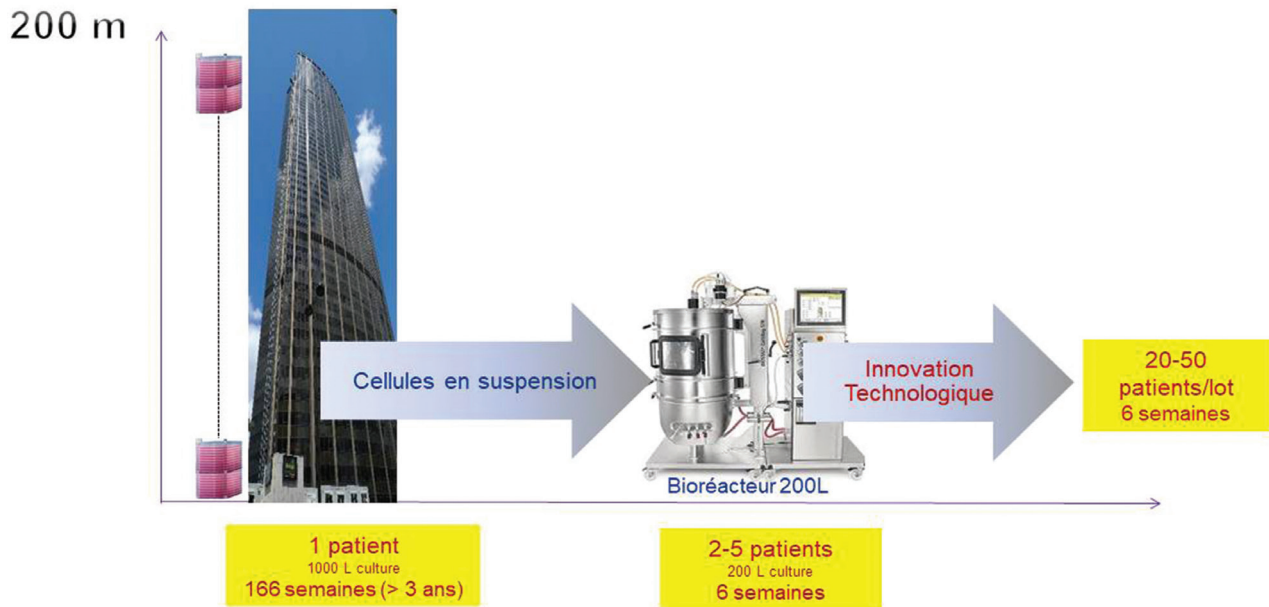


Figure 2: production de vecteurs viraux utilisant les techniques de production en suspension.

Le marché des CDMOs

La croissance et les perspectives du marché de la thérapie génique ont suscité beaucoup d'investissements de la part des CDMOs⁽²⁾, ainsi que des sociétés biotech et pharmaceutiques, soit au travers d'investissements massifs dans de nouvelles capacités de production, soit dans des acquisitions de capacités existantes. Au-delà des CDMOs, de nombreux hôpitaux et centres universitaires se sont également dotés de capacités de production, généralement dimensionnées pour alimenter des essais cliniques de phase I / II, et ce en Europe et aux États-Unis.

Le marché de la thérapie génique a réellement progressé en 2016/2017, avec à l'époque une capacité globale de production en deçà des besoins. Le nombre de

CDMOs actives en thérapie génique a depuis plus que doublé. En 2018, 27 CDMOs étaient recensées en Europe et aux États-Unis, elles sont au nombre de 59 en 2022 et le marché s'est aussi largement étendu en Asie et notamment en Chine (cf. Figure 3). 5 sociétés dominent aujourd'hui le marché, détenant à elles seules 40 % de la capacité globale et des sites de production localisés sur différents continents : Catalent, FujiFilm Diosynth, Lonza, Thermo Fisher Scientific et WuXi Advanced Therapies. Ces CDMOs existaient depuis de nombreuses années, et se sont souvent développées dans le domaine de la thérapie génique suite à des acquisitions (par exemple l'acquisition en 2019 de la société américaine Brammer Bio par Thermo Fisher). La capacité globale annuelle de l'ensemble des CDMOs en 2022 était estimée à 2 738 lots de vecteurs, dont la majeure partie est localisée aux États-Unis (60 % - 1 648 lots), le reste se répartissant entre l'Europe (26 % - 705 lots) et l'Asie.

⁽²⁾ Les entreprises de sous-traitance pharmaceutique aussi appelés CDMO (Contract Development Manufacturing Organisations) ont pour cœur de métier la fabrication et le conditionnement, à échelle industrielle, de médicaments.



Figure 3: Les CDMOs actives en production de vecteurs viraux (2022). Dans l'encadré, les CDMOs chinoises.

L'ensemble des CDMOs sont en général capables de produire plusieurs types de vecteurs viraux, un nombre réduit d'entre elles s'étant spécialisé dans un type précis de vecteurs (par exemple la production de vecteurs LV : Lentigen (États-Unis) et Oxford Biomedica (Royaume-Uni)). Certaines CDMOs (parmi les plus grandes) ont aussi décidé d'investir dans des capacités multiples, afin de couvrir la production de vecteurs viraux, de thérapie cellulaire (CAR-T), de plasmides, ainsi que de capacités analytiques. Cette stratégie d'offre de service large (*one stop shop*) répond à un besoin de simplification de la chaîne d'approvisionnement, ainsi que d'offrir aux clients des solutions d'approvisionnement alternatifs (*back up sourcing*), important à sécuriser lorsque le produit en question atteint les phases de commercialisation.

Au vu de la croissance du marché de la thérapie génique (CAGR > 25 %), il faudra s'attendre à de nouvelles consolidations de ce marché au travers de nouvelles fusions de sociétés dans un avenir proche / moyen terme. La Figure 4 montre les perspectives d'évolution de la demande en lots cliniques et commerciaux dans les prochaines années, ce qui va nécessiter de la part des CDMOs et des sociétés pharma de poursuivre l'agrandissement de leur capacité de production.

L'exemple d'Yposkesi

Yposkesi a été créée à l'initiative de l'AFM Téléthon et de BPI France en novembre 2016. L'objectif était de développer en France une CDMO spécialisée dans la thérapie génique et cellulaire. Yposkesi a ainsi pu bénéficier de plus de 30 ans d'expérience de Généthon en matière de développement de bioprocédés et de techniques de caractérisation de vecteurs viraux. En mars 2021, dans le cadre de sa stratégie de croissance dans le domaine des médicaments biologiques, SK pharmteco (filiale du conglomérat sud-coréen SK) est devenu l'actionnaire majoritaire de la société. Yposkesi est intégrée aujourd'hui dans une CDMO de dimension internationale, lui permettant d'accélérer son développement industriel. Le lancement de son deuxième bâtiment de produc-

tion large échelle en 2023 (bioréacteurs de 1 000 L et 2 suites de bioproduction) en est un des exemples (voir la Figure 5). Au travers d'une offre de service comprenant plusieurs plateformes de production et capacités industrielles, elle est à même aujourd'hui de répondre à des demandes émanant de grandes sociétés pharmaceutiques et de supporter des projets jusqu'à des phases de commercialisation de produits. Afin de poursuivre son développement industriel et assurer sa compétitivité dans un environnement de plus en plus complexe, ainsi qu'un *pipeline* de produits en développement de plus en plus étoffé avec des candidats arrivant en phase clinique avancée, Yposkesi/SK pharmteco a pris en compte plusieurs axes de développement stratégiques :

- L'investissement dans l'innovation technologique : capitaliser son partenariat avec Généthon et se différencier dans un environnement devenu très compétitif. Le développement de nouvelles technologies améliorant significativement les rendements des bioprocédés, la mise au point de lignées cellulaires à haut rendement ainsi que de nouveaux systèmes de production sont autant d'objectifs poursuivis.
- L'agilité opérationnelle : minimiser le temps requis pour la mise à disposition des clients du matériel clinique demandé. Pour ce faire, la société dispose de capacités importantes ainsi que de plateformes de production réduisant les temps de développement des bioprocédés.
- La flexibilité des capacités de production : disposer de zones de production optimisant l'utilisation de la capacité, permettant l'installation rapide d'équipements de production et flexibilisant les volumes de production, de façon à répondre au mieux en termes de temps et de budget aux requis des clients.
- La maîtrise de la *Supply Chain* : internaliser l'approvisionnement de matières premières clés (comme les plasmides) face aux pénuries de l'industrie, aux longs temps d'attente, ainsi qu'à la variabilité d'un lot à l'autre et à des COGS élevés⁽³⁾. La prise de participation de

⁽³⁾ Le COGS ou Cost of Goods Sold. Dans les sociétés de fabrication, il regroupe essentiellement les consommations de matières premières et les frais de main-d'œuvre liés à la production.

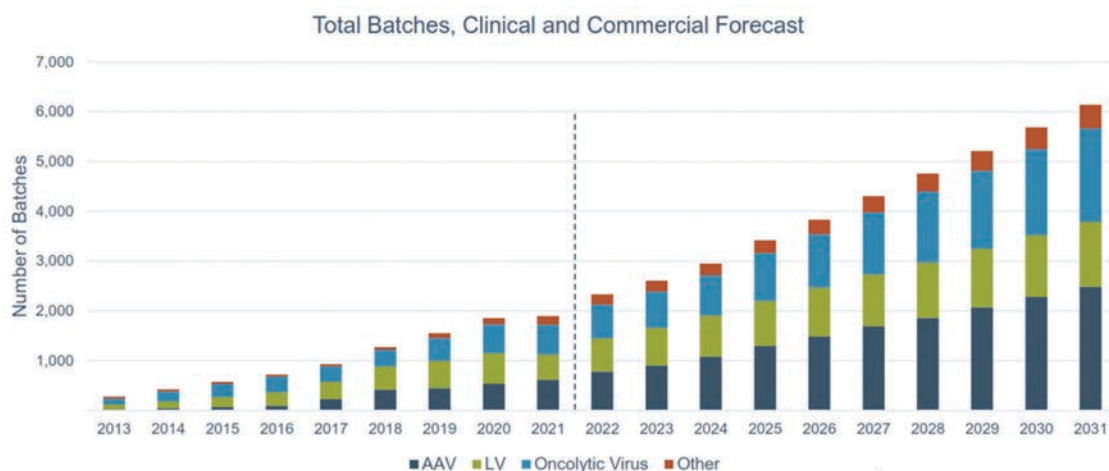


Figure 4: Evolution de la demande en lots cliniques et commerciaux de vecteurs viraux (2013 – 2030)



Figure 5: Nouveau bâtiment de bioproduction de vecteurs viraux d'Yposkesi.

SK pharmteco dans la CDMO américaine Center of Breakthrough Medicine disposant d'une offre de service étendue dont la production de plasmides répond à ce besoin.

- L'Excellence opérationnelle et la digitalisation.

La France comporte 3 CDMOs commerciales actives dans le domaine de la thérapie génique : Yposkesi/SK pharmteco (Évry - Génomôle), ABL (Lyon et Strasbourg) et Flash Therapeutics (Toulouse). Cette dernière est spécialisée dans la production de vecteurs lentiviraux et ABL (Groupe Mérieux) est spécialisée dans le développement et la production de virus oncolytiques, de thérapies géniques et de candidats vaccins basés sur des vecteurs viraux.

À l'heure actuelle, Yposkesi est la seule CDMO en France pourvue de larges capacités commerciales, avec un total de 7 000 L installés sur deux bâtiments de bioproduction, et une capacité annuelle supérieur à 80 lots de vecteurs. Elle est de ce fait dans le top 3 européen des CDMOs. La société dispose de plateformes propriétaires de production de vecteurs LV et AAV en suspension (ces 2 types de vecteurs représentant 75 % du marché), incluant des lignées cellulaires à haut rendements et agent de transfection spécifique. Grâce aux synergies développées au sein du groupe SK Pharmteco (dont le Center of Breakthrough Medicine aux États-Unis), Yposkesi est en mesure aujourd'hui de proposer à ses clients une offre de service large, tout en assurant la maîtrise la chaîne d'approvisionnement.

La société est bien positionnée pour répondre aux défis à venir. Dans le cadre du plan de relance France 2030, la Présidence de la République s'est donnée pour objectifs de produire 20 biomédicaments sur le territoire national à l'horizon de 2030. Cet objectif est majeur car la France doit assurer son indépendance quant à la production de ces médicaments « biologiques », dont une part importante sera constituée de médicaments de thérapie génique. Yposkesi / SK pharmteco sont prêts pour répondre à ce défi.

Références bibliographiques

- AMSELLEM-BOSQ S., HEBBEN M. & REVAH F. (2017), « Vers l'industrialisation de la bioproduction des produits de thérapie génique », *Biofutur*, vol. 383, pp. 37-39.
- BARRETT D. *et al.* (2023), "Gene, cell. + RNA therapy landscape report, Q2 2023 quaterly data report", American Society for Cell&Gene Therapy, pp. 1-53.
- CAPRA E., GENNARI A., LOCHE A. & TEMPS C. (2022), "Viral-vector therapies at scale: Today's challenges and future opportunities", McKinsey & Company.
- CLOVER C. & SZCZYPKA M. (2019), "Gene therapy: The road to industrialization", Pall Corporation.
- DANBY S. (2021), "Overcoming manufacturing challenges", Contract Pharma.
- FISHER A. (2017), « Naissance de la Thérapie Génique », *La Revue du Praticien*, vol. 67, pp. 1036-1042.
- LATHAM BIOPHARM GROUP (2022), Gene therapy manufacturing market.
- MULLAN B. (2022), "Advanced – But not advanced enough", *The Medicine Maker*, pp. 4044.

Les enjeux de l'évaluation thérapeutique des biothérapies : focus sur les médicaments de thérapie innovante

Par Fabienne BARTOLI

Directrice générale de la Haute Autorité de Santé

Joachim BABA

Chef de projet scientifique au sein du Service

Évaluation des Médicaments de la Haute Autorité de Santé

Et Salah GHABRI

Référent en évaluation économique au sein du Service

Évaluation des Médicaments de la Haute Autorité de Santé

Porteur d'espoir thérapeutique, les médicaments de thérapie innovante (MTI) se distinguent des autres médicaments classiques par leur modalité d'administration en prise unique visant à guérir une pathologie chronique.

Au-delà de la promesse de guérison apportée par les MTI et des prix unitaires revendiqués bien souvent très élevés, ces médicaments présentent des enjeux importants pour le processus d'évaluation et de tarification du système de soins français car la démonstration de leur efficacité est bien souvent complexifiée par de très nombreuses incertitudes.

Face à l'émergence des MTI sur le marché français, la Haute Autorité de Santé (HAS), agence responsable de l'accès au remboursement des technologies de santé, est pleinement engagée dans l'évaluation de ce type de médicament afin d'éclairer les décideurs publics concernés.

Introduction

Apparu pour la première fois en 1896, le terme de biothérapie a évolué au cours des décennies en faisant l'objet de multiples définitions. Aujourd'hui, sans qu'il n'y ait de véritable consensus sur la définition, le terme de médicament biologique ou biomédicaments désigne un médicament fabriqué à l'aide d'un procédé biotechnologique et utilisant une source biologique (protéines, cellules). Ce type de médicaments obtenu via un procédé biotechnologique, dont les spécificités industrielles et réglementaires varient d'un produit à l'autre, est de plus en plus commercialisé en France.

Les médicaments de thérapie innovante (MTI)⁽¹⁾ constituent une catégorie de ces biothérapies qui présentent, par leurs spécificités, des enjeux pour les évaluations médicale et économique. D'une part, les MTI se

distinguent par leurs objectifs thérapeutiques curatifs visant à suppléer des fonctions perdues chez le patient ou des gènes défectueux, à favoriser des mécanismes de réparation ou à stimuler le système immunitaire contre des virus ou des cellules tumorales. D'autre part, les MTI sont des médicaments généralement à prise unique dans le cadre d'une maladie chronique, appelés traitements « one shot ». Une prise unique pour un effet vie entière : là est la promesse. De ce fait, le prix revendiqué par l'industriel de ces MTI est élevé et largement supérieur à celui des médicaments classiques. À titre d'exemple, dans le cadre des prises en charge dérogatoires, le montant de l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé de MTI s'élève jusqu'à 3,5 millions d'euros l'unité (voir la Figure 1).

Aujourd'hui, les évaluations des MTI réalisées par les agences nationales (Haute Autorité de Santé, HAS) et internationales (par exemple NICE en Angleterre et au Pays de Galles) chargées de l'évaluation des médicaments soulignent que les promesses de guérison annoncées par l'émergence de ces thérapies ne peuvent être uniquement vérifiées par les études

⁽¹⁾ Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments de thérapie génique ainsi que les médicaments combinés de thérapie innovante.

Société	Produit (dénomination commune internationale)	Indemnité maximale par UCD en €
PTC THERAPEUTICS	UPSTAZA (éladocagène exuparvovec)	3 500 000
ORCHARD THERAPEUTICS	LIBMELDY (atidarsagène autotemcel)	2 875 000
BLUEBIRD BIO	SKYSONA (éivaldogène autotemcel)	2 100 000
AVEXIS INC	ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)	1 945 000
JANSSEN CILAG	CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)	420 000
GILEAD SCIENCES	KTE-X19(KTE-X19)	380 000
CELGENE SAS	ABECMA (idecabtagene vicleucel)	350 000
GENSIGHT BIOLOGICS SA	LUMEVOQ (lenadogene nolparvovec)	350 000
GILEAD SCIENCES	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)	350 000
BELLICUM PHARMA LIMITED	RIVO-CELL (rivogenlecleucel)	348 000
BMS	BREYANZI (lisocabtagene maraleucel)	345 000
NOVARTIS PHARMA SAS	LUXTURNA (voretigene neparvovec)	345 000
NOVARTIS	KYMRIAH (tisagenlecleucel)	320 000

Figure 1 : Exemple d'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé des MTI dans le cadre de prise en charge dérogatoire [source : ministère de la Santé et de la Prévention. Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : montants des indemnités maximales. ATU – Tableau des indemnités maximales (version du 26/01/2023). Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/autorisations-d-acces-precoce-ex-atu-montants-des-indemnites-maximales>].

cliniques disponibles dont les durées de suivi sont limitées. L'incertitude sur le maintien de l'efficacité des traitements à long terme persiste et représente un défi pour l'évaluation scientifique en vue d'un accès et d'une prise en charge équitable par la collectivité dans un contexte économique et des finances publiques exigeant une allocation optimale des ressources destinées aux soins.

Rôle de la HAS dans l'évaluation du médicament

La HAS évalue les demandes d'accès au remboursement faites par les laboratoires pharmaceutiques, dès lors que ceux-ci ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour leurs médicaments dans une indication donnée. Deux commissions interviennent : la commission de la transparence (CT) et la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), leurs délibérations sont retranscrites au travers d'avis scientifiques (voir la Figure 2).

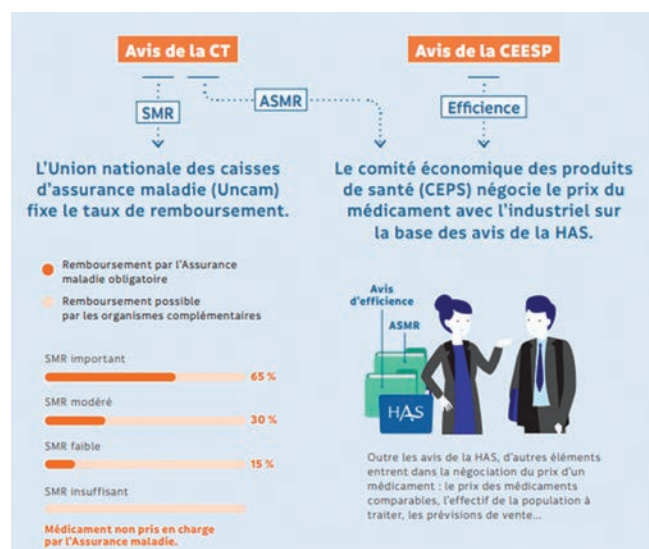


Figure 2 : Le parcours du médicament en France. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parcours_du_medicaments_en_france.pdf

La CT, composée d'experts (exemple : médecins, pharmaciens, représentants d'usagers), est chargée d'évaluer les médicaments afin d'éclairer les pouvoirs publics sur le bien-fondé de leur remboursement et sur la fixation de leur prix. La CT rend un avis sur le service médical rendu (SMR), critère qui permet de fixer le taux de remboursement du médicament par l'assurance maladie. Le second critère est l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui représente l'apport du nouveau médicament par rapport à la stratégie thérapeutique existante. Cette ASMR est l'un des principaux critères utilisés lors de la négociation des prix entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques.

La CEESP, quant à elle, est une commission multidisciplinaire et composée d'experts (exemple : économistes de la santé, spécialistes en santé publique, sociologues). Son rôle est notamment de rendre des avis médico-économiques sur les produits de santé et les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces. L'évaluation économique retranscrite dans l'avis de la CEESP permet de mettre en regard les bénéfices cliniques et les coûts générés par un produit de santé en comparaison avec l'ensemble des stratégies alternatives, afin de définir la stratégie la plus « coût-efficace ».

Les enjeux de l'évaluation des MTI

La démonstration de l'innovation thérapeutique

Au-delà du pari lié à l'espoir de guérison des patients, une seconde difficulté à l'évaluation de ces MTI s'ajoute. Ces nouvelles thérapeutiques obtiennent bien souvent des AMM précoces sur la base de données non comparatives (figure 3) portant sur de petits effectifs. Ce type d'étude engendre des incertitudes importantes sur le bénéfice réel apporté par le nouveau traitement, or, l'espoir inédit de guérison que représentent ces MTI ne doit pas entacher la rigueur scientifique nécessaire à la démonstration d'une innovation. Un nouveau produit ne correspond pas forcément à une innovation thérapeutique pertinente dans l'arsenal thérapeutique disponible pour les patients et prescripteurs. La démonstration doit reposer prioritairement sur des études contrôlées randomisées en double aveugle qui restent le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout médicament^{(2),(3)}.

⁽²⁾ HAS (2023), « Doctrine de la commission de la transparence (CT) Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement », https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf et « Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health », PubMed (nih.gov), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788020/>

⁽³⁾ Les résultats d'une étude sans bras comparateur peuvent ainsi désormais être acceptés, sous trois conditions essentielles décrites dans la doctrine (cf. note 2).

Les incertitudes économiques des MTI

L'émergence des MTI a également eu un impact sur l'évaluation économique. En France, peu de médicaments font l'objet d'une évaluation économique par la HAS. Ils concernent les produits les plus innovants et qui sont susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie. À ce titre les MTI font désormais systématiquement l'objet d'une évaluation économique par la CEESP, si l'industriel revendique une innovation (ASMR I, II ou III⁽⁴⁾).

L'évaluation économique des MTI soulève deux principales sources d'incertitude entraînant des conséquences sur la négociation de leur prix entre le CEPS et l'entreprise.

La première source provient de la qualité des données de preuves liées notamment à la démonstration de l'innovation comme évoqué précédemment (cf. Les prérequis à la démonstration de l'innovation).

La seconde repose sur les caractéristiques intrinsèques des MTI. Les MTI sont très souvent des traitements à administration unique, dont l'effet est attendu sur une très longue durée et qui se positionnent en alternative à des soins de support ou des traitements chroniques. L'incertitude se manifeste au niveau du maintien de l'effet (ou même de la guérison des patients) à long terme et ce d'autant plus que les prix unitaires revendiqués pour ces produits sont particulièrement élevés et largement supérieurs à ceux des alternatives médicamenteuses classiques. Depuis les premières évaluations économiques des MTI réalisées en 2018, la CEESP fait part de son souhait que la fixation des prix par le CEPS s'exerce dans un cadre tenant compte de l'impact de ces deux sources d'incertitudes sur la disposition à payer de la solidarité nationale au même titre que la soutenabilité des budgets de l'Assurance Maladie en partie liée à l'introduction des MTI. Ces incertitudes expliquent les conclusions prudentes des évaluations rendues par la CEESP, ces dernières sont les principales sources susceptibles d'éclairer la construction d'un coût de référence économiquement pertinent, une valeur essentielle pour la négociation du prix de ces MTI⁽⁵⁾.

Accompagner l'évaluation et la tarification des MTI

Une collecte des données de vie réelle en sus des études cliniques et demande de réévaluations nécessaires

Les promesses de guérison des MTI sont fortes. Elles devront être tenues et vérifiées sur le long terme. Les incertitudes identifiées au moment de l'évaluation devront être levées à terme dans le cadre des

⁽⁴⁾ HAS (2022), « Décision du collège de la HAS n°2022.0212/DC/SED/SEM », https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/decision_n2022.0212_dc_sed_sem_du_23_juin_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_relative_a_limpact_significatif_sur_.pdf

⁽⁵⁾ CEPS (2022), « Rapport d'activité 2021. Version provisoire ».

réévaluations prévues. Ainsi, lorsqu'un avis favorable a été octroyé par la CT, cette dernière a quasi-systématiquement demandé une réévaluation de ces médicaments sur la base d'études de registre pour s'assurer que les promesses initiales soient tenues (voir la Figure 3). Ces données versées devront être comparatives autant que possible. À titre d'exemple, les médicaments à base de lymphocytes T génétiquement modifiés (les CAR-T cells) ont fait l'objet d'une analyse comparative sur la base d'un registre commun de données de vie réelle⁽⁶⁾.

⁽⁶⁾ BACHY E. *et al.* (2022), «A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma», *Nature medicine*, 28(10), 2145–2154, <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01969-y>

Une place importante du processus de gestion de l'incertitude économique spécifique aux MTI

La mise en place de la doctrine de la CEESP en 2020 a permis de proposer un schéma fonctionnel de l'identification des sources d'incertitude et leurs impacts sur les bénéfices de santé à long terme (y compris les MTI)⁽⁷⁾. La future actualisation de cette doctrine devrait améliorer l'appréciation et la documentation de l'incertitude en lien avec les recommandations de la CT et en soutien à la négociation tarifaire. Des mises à jour pourraient être introduites après avoir analysé les avis

⁽⁷⁾ HAS (2020), « Doctrine de la Commission d'évaluation économique et de santé publique Principes d'évaluation de la CEESP relatifs aux produits de santé en vue de leur tarification ».

MTI	Étude(s) pivotale(s) non comparative(s)	Demande de réévaluation sur la base d'étude en vie réelle	Dossier d'évaluation médico-économique évalué
CHONDROCELECT	Non	NA	Non
GLYBERA	Oui	NA	Non
HOLOCLAR	Oui	Non	Non
ZALMOXIS	Oui	NA	Non
ALOFISEL	Non	Oui	Non
KYMRIAH	Oui	Oui	Oui
YESCARTA	Oui	Oui	Oui
KYMRIAH*	Oui	Oui	Oui
LUXTURNA	Non	Oui	Oui
ZYNTGLO	Oui	Oui	Oui
SPHEROX	Non	NA	Non
ZOLGENSMA	Oui	Oui	Oui
LIBMELDY	Oui	Oui	Non
TECARTUS	Oui	Oui	Oui
ABECMA	Oui	Oui	Oui
SPHEROX	Oui	NA	Non
CARVYKTI	Oui	Oui	Oui
KYMRIAH*	Oui	Oui	Oui
YESCARTA*	Oui	Oui	Oui
UPSTAZA	Oui	Oui	Non
ROCTAVIAN	Oui	NA	Oui
TECARTUS*	Oui	Oui	Non
YESCARTA*	Non	Oui	NA
EBVALLO	Oui	NA	NA
HEMGENIX	Oui	NA	NA

Figure 3 : Liste des MTI ayant fait l'objet d'une demande de remboursement en France (NA : non applicable pour différents motifs ; * un MTI peut figurer plusieurs fois dans le tableau s'il a été évalué plusieurs fois dans le cadre d'un élargissement de son autorisation de mise sur le marché).

économiques portant sur les MTI (voir la Figure 3) dès lors que le recul sera suffisant (systématisation d'évaluation médico-économiques mise en place en janvier 2023).

Un cadre réglementaire pour une tarification adaptée

Récemment la HAS s'est vu confier de nouvelles missions d'évaluation en lien avec un modèle de financement de type contrat de performance pour ces MTI. En effet, l'article 54 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) 2023 instaure des modalités de financement spécifiques des MTI les plus coûteux : lorsque le prix revendiqué par un industriel pour un MTI dépasse un montant fixé par les ministres, son paiement est réalisé par l'Assurance Maladie, en un ou plusieurs virements annuels successifs⁽⁸⁾. Le nombre, les montants, les conditions et les échéances de ces versements sont fixés conventionnellement entre le CEPS et l'entreprise et tiennent compte des

⁽⁸⁾ LÉGIFRANCE (2022), « Loi n°2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023 », JORF n°0298 du 24 décembre 2022.

données d'efficacité du médicament concerné mentionnées dans un avis de la Commission de la transparence de la HAS.

Conclusion

Les MTI présentent des enjeux importants dans le processus d'évaluation et de tarification du système de soins français. L'évaluation du bénéfice et de la valeur ajoutée clinique des MTI par la HAS repose sur la démonstration de l'innovation thérapeutique tout en anticipant la nécessité de réévaluation de ces produits notamment en cas d'absence d'études comparatives robustes et la collecte des données de vie réelle de bonne qualité. La particularité des MTI en matière d'administration unique (*one shot*) de traitement génère une incertitude sur la persistance de l'effet traitement à long terme et la détermination du prix unitaire et juste d'un MTI. Les futures évaluations économiques des MTI devraient améliorer l'appréciation de l'incertitude inhérente à la détermination du coût relatif du bénéfice de santé et orienter les contrats de performance de ces produits.

Les défis de la tarification des biothérapies

Par Philippe BOUYOUX

Président du Comité économique des produits de santé

Et Jean-Patrick SALES

Vice-président en charge des médicaments du Comité économique des produits de santé

Sous l'angle de la tarification, le marché des biothérapies recouvre aujourd'hui plusieurs situations et débats distincts.

Un flux d'innovations onéreuses. Parmi les biothérapies présentes depuis plusieurs années, certaines ont conquis le marché dans des indications à large population, notamment dans les champs du diabète, de l'asthme, en cancérologie et dans les pathologies inflammatoires articulaires, digestives ou cutanées. Parmi les plus récentes, les thérapies géniques revendiquent des tarifs extrêmement élevés du fait d'un modèle économique bien spécifique lié au traitement par administration unique. La progression induite de la dépense interroge le mode de tarification, face à des laboratoires qui adaptent leur stratégie aux caractéristiques des biothérapies.

La régulation dans le temps de ces produits *via* des baisses de prix justifiées par des extensions d'indications, et une concurrence entre acteurs.

L'arrivée de biosimilaires. Depuis 2016, celle-ci accompagne le vieillissement de la classe des biothérapies et soulève la question de l'analogie – complète ou pas ? – avec les génériques.

Les biothérapies désignent les médicaments biologiques qui, par opposition aux médicaments chimiques, ont leur substance active produite par, ou extraite d'une source biologique. Le champ est très large et regroupe notamment les protéines recombinantes (facteurs de la coagulation), les érythropoïétines, facteur stimulant les granulocytes (G-CSF), les gonadotrophines, les hormones de croissance, interférons, interleukines et anticorps monoclonaux tout comme certains vaccins ainsi que les médicaments de thérapies innovantes (MTI) que sont les thérapies cellulaires et géniques. On peut aussi y rattacher les produits dérivés du sang, les insulines et différents sérums. Il s'agit d'un marché très important en développement constant depuis la fin des années 1990 et un tiers des nouveaux développements concerne un médicament biologique.

La tarification des biothérapies innovantes

De manière générale, la tarification d'un médicament en France repose avant tout sur l'évaluation scientifique du produit par la Commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) et, le cas échéant sur un avis d'efficacité de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Ni le mécanisme d'action, ni les processus de production ne sont pris en compte directement pour l'élabora-

tion du prix⁽¹⁾. Celle-ci s'appuie sur la valeur ajoutée thérapeutique (ASMR : Amélioration du service médical rendu) par rapport à une stratégie thérapeutique de référence.

Une évaluation favorable par la HAS (ASMR de niveau I, II, ou III) ouvre le droit à un prix facial (public) de niveau européen (*i.e.* non inférieur aux prix pratiqués en Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni) et à un prix net de remises (confidentiel) valorisé par rapport à la prise en charge de référence. Le prix facial de niveau européen correspond en règle générale au « plancher » du corridor de prix sauf pour des produits entièrement fabriqués en France. Le prix net, effectif, sera donc largement dépendant de l'appréciation portée par la HAS sur la qualité des essais. Et réaliser ces essais contre des comparateurs actifs permettra de positionner au mieux l'innovation dans la stratégie thérapeutique.

Ce schéma d'évaluation et ses conséquences sur la tarification sont largement intégrés par les grands laboratoires, et semblent même avoir un impact notable sur leurs stratégies d'accès au marché. On constate ainsi que certains vont positionner leurs nouvelles biothérapies d'abord sur des indications thérapeutiques à population cible faible, ou caractérisées par l'absence de comparateurs. Cette stratégie, qui va conduire de fait à une sur-segmentation des indications, peut être

⁽¹⁾ Article L.162-16-4 du Code de la sécurité sociale (CSS).

présentée dans une démarche « marketing » comme la promotion d'une « médecine personnalisée » ou de « thérapies ciblées » mais peut aussi, plus prosaïquement, viser surtout à arriver sur le marché dans la sous-indication où le produit a les meilleurs résultats et dont les caractéristiques (taille de population et comparateurs) permettent la meilleure valorisation.

Même si ce type de stratégie n'est pas spécifique aux biothérapies, celles-ci – et notamment les anticorps monoclonaux – s'y prêtent particulièrement car leur mode d'action peut être lié pour partie à l'expression d'un antigène ou au niveau de cette expression, ce qui permet de stratifier l'indication et que celle-ci soit non identique à celle des comparateurs. Le même phénomène peut être exploité au travers du positionnement en cancérologie dans des lignes spécifiques.

Ceci n'exclut bien sûr pas à terme la capacité du produit à s'adresser à la population globale de l'indication au prix d'extensions d'indications parfois moins bien évaluées. Mais en ciblant initialement une sous-population spécifique et en se présentant comme seule sur ce créneau, une biothérapie cherchera à bénéficier d'une meilleure valeur « perçue » et en recherchera, dans la durée, la déclinaison dans le prix.

À titre d'exemple, les deux premières immunothérapies (anti PD-1 et anti PDL-1) avaient utilisé, lors de leur arrivée sur le marché, des modalités de stratification différentes mais tout aussi efficaces : OPDIVO s'adressait à des sous types histologiques de mélanome alors que KEYTRUDA s'appuyait sur l'hyper expression du gène PDL-1. LYNPARZA avait pour sa part demandé une AMM dans une sous population de ses essais clinique identifiable par un biomarqueur alors qu'il présentait une efficacité documentée – mais moindre – dans une population écartée, pour ne l'inclure dans son AMM que quelques années plus tard.

Si les volumes de ventes constituent un critère légal de prix, et qu'une faible population cible est associée en règle générale à des prix unitaires plus élevés, il n'y a cependant pas de proportionnalité rigoureuse puisque l'élément déterminant reste le coût de la stratégie de référence. Il appartient donc au Comité économique des produits de santé (CEPS) de se prémunir contre les effets pervers de cette stratégie. Pour cela, le CEPS peut notamment recourir à des clauses dites de *capping* qui contraignent l'entreprise à venir renégocier au plus vite toute extension d'indication (le prix net chutant dès le dépassement d'un volume seuil défini à partir de l'indication initiale) et neutralisent l'effet budgétaire d'éventuels usages hors de l'indication remboursée.

L'arrivée, à la fin des années 2010, des premiers Médicaments de thérapie innovante (MTI) qui regroupent les thérapies cellulaires, géniques et tissulaires a soulevé un nouveau défi pour la tarification. Le schéma de tarification utilisé jusqu'alors par le CEPS (mettre en regard du nouveau produit le coût de traitement de la stratégie médicamenteuse de

référence)⁽²⁾ était en effet perturbé par le fait que les prises en charge de référence étaient en général chroniques (traitement long et régulier) alors que les MTI avaient une administration unique. Une comparaison rigoureuse supposait d'être en mesure de confronter d'une part l'ensemble des dépenses liées au traitement de référence dans un horizon temporel donné et d'autre part le coût d'acquisition, d'administration et de suivi du produit innovant (MTI), le tout assorti d'hypothèses sur la durée de l'effet, la fréquence et la prise en charge des complications ou d'éventuels co-traitements.

Si l'horizon temporel (durée d'effet) est court (comme avec les CAR-T CELL en oncologie), on peut à grosse maille assimiler l'administration unique à quelques mois de survie sous traitement traditionnel, mais dans le cas de la correction d'anomalies génétiques constitutionnelles (hémophilies, thalassémie, déficit enzymatiques congénitaux) le problème change de dimension. Ces situations nécessitent alors le recours à la modélisation économique telle qu'elle est expertisée par la CEESP dans ses avis d'efficience. Si ceux-ci étaient jusque-là peu utilisés par le comité, ils deviennent incontournables pour apprécier la valeur d'une MTI. En pratique le CEPS propose de procéder en deux temps : d'abord déterminer à quel prix l'innovation apporterait le même gain de santé (mesuré en QALY, *quality adjusted life years*) que la stratégie de référence (ce qui se caractériserait par un RDCR : Ratio différentiel coût résultat nul). Ce prix théorique constitue un socle à la négociation (de la même façon que la détermination du coût de traitement de référence dans le cas des traitements chroniques). À ce socle vient s'ajouter une « prédisposition à payer » du régulateur en fonction du degré d'innovation. Cette disposition à payer n'est pas prédéterminée, homogène et affichée à travers un seuil public et officiel comme au Royaume-Uni. Elle est étudiée au cas par cas et résulte *in fine* de la négociation. Cette approche, initiée récemment, sera d'autant plus opérationnelle et pertinente que le CEPS aura les moyens de constituer une base de données de référence sur les RDCR finalement atteints à l'issue des négociations des produits innovants et de leurs comparateurs.

Dans un premier pas, la HAS a rendu obligatoire, en 2022, l'évaluation médico-économique de toutes les MTI⁽³⁾. Par ailleurs la LFSS pour 2023 a introduit dans son article 54 des modalités particulières de prise en charge des MTI rendant obligatoire un achat par l'établissement de soins à un montant forfaitaire (fixé par arrêté) pour tous ces produits et un complément de paiement versé directement par l'Assurance Maladie à l'entreprise sur la base de résultats. La loi impose donc le recours à un contrat de performance (dans une approche « voir pour payer »), et des paiements étalés dans le temps, le CEPS ayant la charge d'établir le détail et les montants de cette contractualisation. Cette évolution législative doit se lire comme un

⁽²⁾ Rapport d'activité 2021 CEPS, https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22.pdf

⁽³⁾ Décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 du collège de la HAS.

aménagement du circuit de facturation qui ménage la trésorerie des hôpitaux mais est sans impact sur la détermination de la valeur du produit. Elle aura néanmoins des conséquences en matière de tarification car elle entraîne la disparition du prix facial publié, soit un changement important du point de vue des entreprises, qui utilisent ces *list prices* pour les référencements internationaux. Par ailleurs, le recours à un contrat de performance suppose la constitution et la mobilisation opérationnelle d'un recueil précis et incontestable de données en vie en réelle qui était alors d'un usage très exceptionnel par le comité.

Ces évolutions sont trop récentes pour qu'un premier bilan, même provisoire, en soit tiré. Le défi sera d'injecter dans les modèles actuels de tarification plus de rationalité (avis d'efficience, données de vie réelle) sur l'appréciation de la valeur du produit, sans pour autant mettre en place des contrats d'une complexité excessive et finalement non opérationnels.

La régulation des biothérapies

Une fois l'arrivée sur le marché obtenue, la « vie » d'une biothérapie relève, comme pour les autres médicaments, d'une régulation par le CEPS (en pratique la possibilité de baisses de prix) au titre de motifs conventionnels et légaux. Il s'agit notamment de l'arrivée de concurrents moins onéreux, d'extensions d'indications, d'accroissement des volumes de ventes ou de réévaluations par la HAS.

Toutefois, l'accord-cadre 2021-2024 prévoit dans certaines conditions (article 17) des stabilités de prix facial et aussi des conditions de prix net qui peuvent contrecarrer ces perspectives de régulation.

Les biothérapies et notamment les anticorps monoclonaux se distinguent du cas général des médicaments par une cible particulière qui peut être commune à plusieurs pathologies. Ainsi ces produits vont développer des extensions d'indications rapides et nombreuses nécessitant d'ouvrir une négociation de prix à chaque fois et créant ainsi autant d'occasions de révision tarifaire.

À titre d'exemples, les biothérapies traitant initialement la polyarthrite rhumatoïde se sont en un petit nombre d'années (dans certains cas en seulement quelques mois) développées dans d'autres indications rhumatologiques (spondylarthrite, rhumatisme, psoriasique) puis en dermatologie (psoriasis, dermatite atopique), en pneumologie (asthme) et en gastro entérologie (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique). De même les principales immunothérapies arrivées en 2018 sur le marché dans des sous-populations du mélanome métastatique cumulent aujourd'hui plus de 15 indications différentes dans 5 types de cancers. Pour le CEPS la valeur du produit est différente dans chaque indication puisque les résultats d'évaluations (ASMR) et les comparateurs (stratégie de référence) sont différents.

Ces mécanismes d'actions ayant des cibles d'action biologiques connues (interleukines, PD1, PDL1, BRAF, MEK, PARP, etc.), des entreprises différentes peuvent

développer ainsi des produits relativement équivalents dans des indications similaires (avec quelques fois les nuances de la stratification expliquée plus haut). Il s'ensuit d'une part une concurrence sur le terrain, et d'autre part une exigence pour le CEPS que l'arrivée des produits équivalents (c.-à-d. sans valeur ajoutée thérapeutique validée par rapport au comparateur) se solde pour l'assurance maladie par des économies donc des prix nets plus bas, comme ce serait d'ailleurs le cas en général dans un marché libre du fait du jeu de la concurrence. Ceci peut cependant être un obstacle majeur face aux attentes des firmes et éventuellement compromettre l'arrivée d'un produit sur le marché et la diversité de l'offre.

Dans ce contexte complexe, il faut souligner le développement spectaculaire qu'ont pu enregistrer au travers de ces mécanismes certaines molécules (notamment les immunothérapies avec en tête de file KEYTRUDA de MSD qui a réalisé en France un chiffre d'affaires brut d'environ 1,5 milliard d'euros, montant jamais atteint pour une molécule unique) ainsi que le dynamisme de cette classe. Il s'ensuit des préoccupations légitimes quant à la soutenabilité de cette dépense pour la collectivité, ce qui a conduit l'État à envisager de nouveaux mécanismes de régulation globaux et non plus seulement par produit. Une clause de sauvegarde spécifique aux immunothérapies avait été introduite dans les premières versions de la LFSS pour 2021 (« clause A ») avant d'en être retirée, et en 2023 une clause (« clause C ») ciblant les seuls produits en croissance, dont les mêmes immunothérapies, a également dû être retirée (et remplacée par une prise en compte partielle de la croissance dans le calcul de la clause de sauvegarde).

Compte tenu de son poids dans la dépense actuelle de médicaments, de son dynamisme en termes de chiffre d'affaires et aussi de son dynamisme en termes d'indications nouvelles, la régulation des biothérapies devient un enjeu fort pour les autorités françaises.

Les biosimilaires

Les conditions de tarification des biosimilaires ont été clarifiées en France dès 2018 avec les premiers arrivants puis ces conditions ont fait l'objet d'un article dédié dans l'accord-cadre 2021. En ville, la commercialisation d'un biosimilaire s'effectue à moins 40 % du prix de son médicament de référence qui, lui, baisse de 20 %. Sur le marché hospitalier (liste en sus et liste rétrocession), la commercialisation du biosimilaire et de son médicament de référence s'effectue à un prix identique (décoté de 30 % par rapport au prix initial du médicament de référence).

Aujourd'hui, la pénétration des biosimilaires sur le marché s'avère très différente en fonction des secteurs. Elle est forte sur le marché hospitalier où la mise en concurrence sous forme d'appels d'offres a permis des pénétrations extrêmement élevées : fin 2022, 98 % pour les biosimilaires d'AVASTIN, 90 % pour les biosimilaires d'HUMIRA, 85 % pour les biosimilaires de REMICADE et ceux de MABTHERA. Elle est limitée

en ville à ce stade : la mise en place de mécanismes ou d'incitatifs à l'instar du générique a été hésitante et la première substitution organisée n'a été opérationnelle qu'en avril 2022 et pour deux classes seulement (FILGASTRIM et PEGFILGASTRIM) dont les taux de biosimilaires sont supérieurs respectivement à 95 et 78 %, mais ces biosimilaires sont les plus anciens et avaient déjà des taux très élevés avant la mise en place du dispositif. En revanche pour l'insuline glargine on observait un taux inférieur à 40 %, pour l'énoxaparine un taux de 12 % et pour l'insuline ASPART moins de 2 %.

L'accord-cadre permet un ajustement des prix au fil du temps par des baisses programmées qui prédominent sur le référent ou sur les biosimilaires en fonction de qui domine le marché en ville et par réintégration sous forme de baisses de prix des remises concédées aux acheteurs pour les marchés hospitaliers.

L'enjeu financier des biosimilaires et de leur développement sera majeur dans les prochaines années. Des économies sont possibles d'une part sur le marché hospitalier du fait d'une sévère concurrence (déjà possible) au moment où vont intervenir de nouvelles pertes de brevet (comme SOLIRIS dans des indications de maladies rares) et d'autre part en ville où, dans un avenir très proche les médicaments de la DMLA (les biosimilaires de LUCENTIS et d'EYLEA) constitueront deux grands gisements d'économies potentielles, pour peu qu'une substitution forte soit rendue possible (les bioproduits de référence totalisent actuellement à eux deux 800 millions d'euros de chiffre d'affaires annuel).

Biothérapies : opportunités et accessibilité

Par Alain FISCHER

Collège de France

Unité d'immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatrique,

Hôpital Necker Enfants malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Institut Imagine

Les progrès de la recherche biomédicale conduisent à l'émergence de nombre de médicaments innovants issus des biothérapies : protéines recombinantes, anticorps monoclonaux, thérapie génique et thérapie fondée sur les ARN. Ces biothérapies sont utilisées comme traitement de cancers, de maladies inflammatoires, de maladies génétiques et en vaccination. Les perspectives sont encore plus prometteuses. Toutefois, ces médicaments innovants sont commercialisés à des prix très élevés qui mettent en péril leur accessibilité future pour l'ensemble de la population. De nouvelles règles d'établissement des prix doivent être élaborées à l'échelle internationale pour préserver l'équilibre entre intérêt privé et bien public. L'hypothèse de la production de centaines de ces médicaments par des entités sans but lucratif doit être également envisagée.

Aujourd'hui près de 50 % des nouveaux médicaments mis sur le marché sont des biothérapies, c'est à dire des produits issus du vivant : protéines recombinantes dont des anticorps monoclonaux, thérapie génique et cellulaire. Cette évolution spectaculaire a débuté il y a un peu plus de 40 ans avec la mise au point des techniques qui permettent de produire à volonté des protéines par des réacteurs cellulaires. Ces avancées furent les conséquences directes de la connaissance du génome et de son fonctionnement après la seconde guerre mondiale.

Les protéines recombinantes et les anticorps monoclonaux

Par l'introduction de plasmides (ADN circulaire d'origine bactérienne) au sein des cellules, on peut induire la production à façon de protéines dont on connaît la séquence de l'ADN codant. Ces cellules utilisées en réacteurs peuvent être bactériennes, issues d'insectes ou de mammifères. Les protéines sont récupérées dans le surnageant cellulaire et purifiées. C'est ainsi que sont produits l'insuline, l'hormone de croissance, les facteurs de coagulation ou encore des enzymes déficientes dans une série de maladies génétiques dites de surcharge (comme la maladie de Gaucher ou la mucopolysaccharidose de type 1. L'avantage de cette technique est de permettre une production en très grande quantité tout en assurant la sécurité microbiologique (en opposition aux protéines purifiées du plasma de donneur de sang). Les protéines recombinantes servent aussi à la fabrication de vaccins comme par exemple les vaccins contre l'hépatite B ou les papillomavirus.

Une seconde vague de protéines recombinantes a ensuite diffusé avec la production selon une technologie globalement similaire d'anticorps monoclonaux : il s'agit d'anticorps capables de reconnaître un antigène donné et d'induire ainsi après injection une réponse immunitaire thérapeutique (1,2). Il est possible aujourd'hui de produire à façon des anticorps contre un très grand nombre de protéines dont l'origine est entièrement humaine ce qui réduit considérablement les risques d'accident d'intolérance par réaction d'hypersensibilité immédiate liée à la production d'anticorps contre ces anticorps monoclonaux. Ces anticorps sont utilisés dans de nombreux champs de la médecine : pour neutraliser un microbe (par exemple le virus respiratoire syncytial chez des nourrissons fragiles), mais surtout comme arme anticancéreuse, ou encore anti inflammatoire ou immunosuppressive. C'est là une très grande réussite de la thérapeutique développée au cours de ces vingt dernières années. On dénombre à ce jour environ 50 anticorps médicaments pour traiter des cancers dont les anticorps anti PD1 (PDL1) et CTLA4 qui stimulent la réponse anti cancéreuse des lymphocytes T et permettent d'obtenir de longues rémissions de certains cancers jusque-là intraitables comme le mélanome métastatique. Plus de 30 anticorps médicaments sont couramment utilisés pour combattre des maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou la maladie de Crohn en neutralisant des cytokines (protéines) pro inflammatoires : TNF, interleukines (1,6).

Des anticorps modifiés par exemple rendus bispécifiques (reconnaissant 2 cibles) sont utilisés avec succès pour activer les cellules du système immunitaire à proximité immédiate des cellules tumorales.

La thérapie génique

Une autre avancée thérapeutique, qui émerge progressivement depuis une vingtaine d'année, consiste en la thérapie génique, c'est à dire la thérapie par l'introduction d'un gène dans les cellules de patients (3,4). Ce gène peut coder pour une protéine déficiente, cas des maladies héréditaires monogéniques, permettre d'inhiber ou de modifier l'expression d'une protéine pathologique ou encore conférer une propriété nouvelle aux cellules. Les progrès sont lents mais réels. Dix-sept maladies héréditaires (déficits immunitaires, maladies de surcharge, hémoglobinopathies, épidermolyse bulleuse, cécité héréditaire, hémophilies, amyotrophie spinale) bénéficient de la thérapie génique ainsi que des cancers, des lymphocytes B : leucémies aiguës, lymphomes et myélomes grâce à la technique dite des CAR-T (chimeric antigen receptor T cells). Il en résulte la mise sur le marché (nord-américain et/ou européen) de 12 médicaments de thérapie génique. L'ambition – parfois concrétisée – est l'obtention de guérir une maladie jusque-là difficilement curable. Schématiquement, deux stratégies sont utilisées : thérapie génique *in vivo* par injection du vecteur contenant le gène thérapeutique. Le vecteur principal est un virus modifié : Adeno Associated Virus (AAV) qui peut virtuellement infecter tous les types cellulaires de l'organisme et permettre l'expression grâce à un promoteur spécifique de tissu du gène thérapeutique dans le foie, le système nerveux ou la rétine par exemple. Cette technique n'est applicable qu'au ciblage de cellules dites post mitotiques qui ne se divisent que peu ou plus. La stratégie alternative consiste en l'utilisation *ex vivo* de vecteurs rétroviraux, dérivés du VIH, pour permettre l'intégration du gène thérapeutique dans les cellules cibles et sa réplication lors de la division cellulaire. Ces vecteurs sont principalement utilisés pour cibler les cellules souches de la moelle osseuse ou les lymphocytes T (CAR-T). Une nouvelle technologie d'ingénierie génomique est en plein développement : elle consiste, grâce à des enzymes capables de couper l'ADN en un point précis (« des sortes de ciseaux moléculaires ») soit d'inactiver un gène dont l'expression provoque une pathologie, soit de remplacer un fragment muté d'un gène, une forme de « chirurgie des gènes ». Le système dit CRISPR-Cas9 où l'enzyme est guidée vers la séquence cible par un ARN complémentaire de l'ADN apparaît comme le plus approprié. Des modifications de celui-ci pour modifier l'ADN sans le casser, l'édition de base ou l'édition par *priming* sont apparemment particulièrement prometteurs pour de très nombreuses applications.

La thérapie par les ARN

L'ARN messenger est le vecteur de l'information entre le gène (ADN) et la protéine. Bien que les molécules soient fragiles, on peut au prix de quelques modifications et en les transportant dans des nano particules lipidiques, également les utiliser pour induire l'expression d'une protéine après injection. Une application spectaculaire en est les vaccins dirigés contre l'agent du Covid, le Sars-CoV2. D'autres applications vacci-

nales de cette technologie sont en développement. L'ARNm peut aussi être utilisé pour apporter de façon régulière une protéine déficiente – thérapie de substitution – à la place de la protéine elle-même.

Des ARN différents constituent un autre type de médicaments. Il s'agit de petites molécules d'ARN modifiées pour être plus stables et pénétrer au sein des cellules 5. Ces ARN sont anti-sens (complémentaires) d'ARN cellulaire qu'ils peuvent ainsi déstabiliser et ainsi inhiber l'expression d'une protéine pathologique (ou modifier l'épissage d'une protéine). Des résultats convaincants ont été obtenus dans le traitement d'une forme d'amylose, dans une maladie inflammatoire par activation du complément (l'œdème angio-neurotique) ou le traitement de l'amyotrophie spinale. Les nouvelles possibilités de vectorisation dans des gouttelettes lipidiques évoquées plus haut sont susceptibles d'en élargir le champ des indications.

On le voit, les biothérapies à travers les protéines recombinantes, l'ADN et l'ARN et sans doute demain des thérapies cellulaires ont ouvert un nouveau champ de la thérapeutique dans bien des domaines. Elles contribuent de façon très significative au progrès de la médecine. Il importe que chaque patient éligible puisse en bénéficier, autrement dit que ces nouveaux médicaments soient accessibles.

L'accessibilité des médicaments innovants

Sans exception les nouveaux médicaments vraiment innovants dont les biothérapies sont commercialisés à des prix qui sont sans commune mesure avec ceux des médicaments classiques. Quelques exemples : les protéines substitutives utilisées dans des maladies de surcharge coûtent entre 50 et 100 000 €/an et par patient, les cures d'anticorps monoclonaux entre 10 et 100 000 € (6,7), les traitements des hémophilies par protéines recombinantes et dérivés plusieurs centaines de milliers d'euros par an et par patient. Le prix des médicaments des thérapies géniques est de l'ordre de 1,5 à 3,5 millions d'euros ! (8,9). Comment justifier de tels prix ? L'industrie pharmaceutique avance trois arguments : la complexité de la recherche, du développement et de la production de tels médicaments, la rareté de la plupart des maladies concernées et surtout le caractère transformant de ces traitements qui apportent la guérison (thérapie génique) ou une amélioration considérable de l'espérance et de la qualité de vie. Pourtant, on peut objecter :

- que l'essentiel de la recherche y compris jusqu'au stade des premiers essais cliniques a été porté par le monde académique (10), ce qui limite considérablement le risque pris par les entreprises du médicament qui *in fine* rachètent (*via* l'intermédiaire d'une *start-up*) le médicament ;
- il n'y a pas de corrélation entre prix et taille du marché pour les médicaments ;
- le caractère transformant est réel mais n'aboutit pas toujours à une guérison si bien que les patients restent des patients !

Bien sûr, dans certains cas il est indéniable que l'utilisation du médicament innovant évite de nombreux soins qui *in fine* s'avèrent plus onéreux que le prix de ce médicament. Il y a donc un bénéfice économique possible. La question posée dans ce cas est alors la suivante : qui doit en bénéficier ? Les actionnaires de l'industriel producteur du médicament ou la collectivité ? À ce jour à l'évidence, l'intérêt privé l'emporte sur l'intérêt collectif. Ne peut-on envisager un équilibre plus juste ?

Cela paraît d'autant mieux concevable que les industriels de la pharmacie représentent un des secteurs industriels les plus profitables (11,12) et que par ailleurs leurs dépenses de recherche et développement sont bien inférieures aux dépenses de marketing et aux bénéfices (incluant les opérations financières) issues de la vente de ces médicaments (12).

Si rien ne change et devant l'afflux prévisible de nouveaux médicaments innovants, les systèmes de prise en charge, la sécurité sociale en France auront du mal à couvrir ces dépenses croissantes. En témoigne la création puis l'augmentation progressive du budget de la « liste en sus » qui couvre la prise en charge de la plupart de ces médicaments. Il faut ajouter que la pression exercée par la quasi absence de contrôle des prix de ces médicaments aux États-Unis pèse aussi sur les prix en Europe, avec la menace mise à exécution par une firme (Bluebird) de ne pas commercialiser ses produits en Europe. En France, le prix des médicaments est déterminé par négociation entre les industriels et le Comité économique des produits de santé (CEPS). Ces négociations et leur issue sont confidentielles, ce qui n'est pas forcément à l'avantage des autorités de santé. L'Organisation Mondiale de la Santé a appelé dans son assemblée générale de mai 2019 à une plus grande transparence sur la construction des prix des médicaments (13). Mais faute de caractère contraignant, cette résolution n'est pas opérationnelle. Il pourrait être envisagé de placer cette négociation à l'échelle de l'Union européenne comme cela a été le cas avec le succès pour les vaccins contre le Covid. La taille du marché européen donnerait aux négociations publiques un poids évidemment bien plus fort.

Un autre point critique concerne la détermination d'un prix « juste ». Les critères devraient faire l'objet d'une discussion réunissant toutes les parties pour évaluer la part des coûts de recherche/développement, de production/distribution, des mérites du médicament et enfin d'un bénéfice raisonnable. À ce propos, l'instauration d'une clause de prix raisonnable (comme mise en place très transitoirement par le NIH aux États-Unis) devrait pouvoir être incluse dans la contractualisation des transferts de droit entre milieu académique, *start-up* et *in fine* industrie du médicament. Enfin, la contribution académique devrait faire l'objet d'une rémunération plus juste eu égard au prix de vente final. On le voit, beaucoup de sujets de négociation sont sur la table !

Sur un autre plan, au moins pour le traitement de maladies ultra rares, pourrait on développer des plateformes de fabrication sans but lucratif. Cela impliquerait un investissement public initial auquel pourraient

se joindre des fondations privées. Une étude de faisabilité économique mériterait d'être lancée avec là aussi une perspective de coordination européenne. Le périmètre de ces centres de production de médicaments innovants pourrait évoluer en fonction du marché !

Nous sommes à l'évidence loin à ce jour de la mise en place d'une situation satisfaisante tant pour l'intérêt général que pour le maintien d'une nécessaire activité de développement pharmaceutique par l'industrie. La route est escarpée, les implications internationales pèsent lourd. Mais les perspectives (heureuses) d'arriver sur le marché de nombre de médicaments innovants et notamment de biothérapies, imposent de réformer le système de fixation des prix pour éviter d'évoluer vers un système où *in fine* le progrès médical ne deviendrait accessible qu'à une fraction de la population.

Références

1. CARTER P. J. & RAJPAL A. (2022), "Designing antibodies as therapeutics", *Cell*, 185(15), pp. 2789-2805.
2. WALSH G. & WALSH E. (2022), "Biopharmaceutical benchmarks 2022", *Nat Biotechnol*, 40, pp. 1722-1760.
3. HIGH K. A. & RONCAROLO M. G. (2019), "Gene Therapy", *N Engl J Med*, 381, pp. 455-464.
4. FISCHER A. (2023), "Gene therapy for inborn errors of immunity: past, present and future", *Nat Rev Immunol*, 23, pp. 397-408.
5. CHILDS-DISNEY J. L., YANG X., GIBAUT Q. M. R., TONG Y., BATEY R. T., & DISNEY M. D. (2022), "Targeting RNA structures with small molecules", *Nat Rev Drug Discov*, 21, pp. 736-762.
6. LUZZATTO L., HYRY H. I., SCHIEPPATI A., COSTA E., SIMOENS S., SCHAEFER F., ROOS J. C. P., MERLINI G., KAARIAINEN H., GARATTINI S., HOLLAK C. E., & REMUZZI G. (2018), "Second Workshop on Orphan Drugs p. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration", *Lancet*, 392, pp. 791-794.
7. VOKINGER K. N. (2023), "Determinants of cancer drug pricing and how to overcome the cancer premium", *Cell*, 186, pp. 1528-1531.
8. FISCHER A., DEWATRIPONT M. & GOLDMAN M. (2020), «L'innovation thérapeutique, à quel prix ? [What is the fair price of innovative therapy?]", *Med Sci (Paris)*, 36(4), pp. 389-393.
9. MAZZUCATO M. (2016), "High cost of new drugs", *BMJ (Clinical research ed.)*, 354, i4136.
10. STEVENS A. J., JENSEN J. J., WYLLER K., KILGORE P. C., CHATTERJEE S., & ROHRBAUGH M. L. (2011), "The role of public-sector research in the discovery of drugs and vaccines", *N Engl J Med*, 364, pp. 535-541.
11. THAKOR R. T., ANAYA N., ZHANG Y., VILANILAM C., SIAH K. W., WONG C. H., & LO A. W. (2017), "Just how good an investment is the biopharmaceutical sector?", *Nat Biotechnol*, 35, pp. 1149-1157.
12. ANGELIS A., POLYAKOV R., WOUTERS O. J., TORREELE E., & MCKEE M. (2023), "High drug prices are not justified by industry's spending on research and development", *BMJ (Clinical research ed.)*, 380, e071710.
13. SEVENTY-SECOND WORLD HEALTH ASSEMBLY (2019), "Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products", 28 May 2019, WHA72.78.

Les enjeux éthiques soulevés par les biothérapies

Par Pierre-Henri DUÉE, Sophie CROZIER, Florence JUSOT et Jean-François DELFRAISSY⁽¹⁾

Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE)

Depuis plusieurs années, de nouveaux médicaments, issus de la recherche biomédicale, apparaissent pour traiter des maladies graves telles que les cancers ou les maladies inflammatoires. Ces nouvelles thérapies font appel à des secteurs de recherche récents en rupture avec la recherche de nature chimique ou biochimique. Elles sont souvent personnalisées et présentent un coût particulièrement élevé. Ces caractéristiques soulèvent des questions éthiques, à commencer par celle du « juste prix » de ces innovations thérapeutiques, mais aussi par celle de la priorisation dans leur accès. Le travail d'analyse proposé dans cet article s'appuie sur les avis du Comité consultatif national d'éthique, notamment l'avis 135 adopté le 24 septembre 2020. Ce travail insiste aussi sur l'importance de se donner un cadre général afin de réguler le flux de ces nouvelles thérapies et de prendre en compte les enjeux de santé publique avec des repères éthiques qui portent sur les notions d'intérêt général et le principe d'équité. Enfin, une évolution structurelle ouvrant sur de nouveaux modèles économiques serait opportune, ce qui supposera néanmoins une évolution culturelle importante.

Depuis quelques années, apparaissent de nouvelles thérapies pour traiter des maladies graves, telles que les cancers, les maladies inflammatoires, voire la maladie d'Alzheimer, signant l'effort considérable de la recherche biomédicale⁽²⁾. Par exemple, parmi ces premiers traitements innovants figurent les immunothérapies, les thérapies cellulaires, les thérapies géniques.

Des connaissances fondamentales nouvelles de la compréhension et des modalités d'action et de régulation du système immunitaire, dans la compréhension de ses dysfonctionnements conduisant à des états pathologiques, permettent d'identifier de potentielles biothérapies, notamment des thérapies ciblées⁽³⁾.

Certains de ces nouveaux traitements sont personnalisés, comme des thérapies géniques ou cellulaires, à partir d'une méthode consistant, par exemple, en l'introduction d'un transgène dans une cellule où le gène présent est altéré, conduisant à une pathologie. Ainsi, dans le traitement du cancer, la thérapie génique peut modifier des cellules immunitaires du patient

afin qu'elles détruisent les cellules cancéreuses. Les lymphocytes T modifiés en cellules appelées CAR-T (chimeric antigen receptor T) ont déjà donné des résultats encourageants dans des cas de leucémies et de lymphomes (1) indiquant que des préparations cellulaires autologues peuvent constituer des pistes nouvelles thérapeutiques.

Les médicaments innovants destinés aux cancers ou aux maladies rares font donc appel à des secteurs de recherche récents, en rupture avec la recherche classique de nature chimique ou biochimique, avec des technologies fondées sur l'immunologie, la génomique, voire l'intelligence artificielle. Ils présentent un progrès thérapeutique important, compte tenu de leur efficacité. Ainsi, les nouveaux traitements anticancéreux à base d'anticorps monoclonaux augmentent la durée de survie des patients, avec moins d'effets indésirables que les thérapies traditionnelles.

Les médicaments de thérapie innovante, produits par génie génétique ou cellulaire, voire tissulaire possèdent également une autre caractéristique, celle d'avoir un coût élevé, voire très élevé (des dizaines de milliers d'euros jusqu'à deux millions d'euros), ce qui interroge la possibilité d'un accès pour tous les patients qui pourraient en avoir besoin, dans un contexte où le budget de l'Assurance Maladie n'est pas illimité⁽⁴⁾ puisque la

⁽¹⁾ Les auteurs font ou ont fait partie du Comité consultatif national d'éthique. Ils tiennent à remercier Jean-Jacques Lataillade, directeur du CTS des Armées, pour les informations partagées dans le domaine des biothérapies.

⁽²⁾ On note aussi que l'effort de recherche avait déjà permis de mettre au point des antiviraux à action directe de l'infection par le virus de l'hépatite C ou par le VIH, certes non répertoriés dans le domaine des biothérapies, mais soulignant l'importance de maintenir une recherche d'excellence.

⁽³⁾ Certaines de ces biothérapies mettent en œuvre des modifications génétiques, y compris utilisant CRISPR-Cas9.

⁽⁴⁾ À titre d'exemple, l'Institute for clinical and economic review aux États-Unis a mené plusieurs travaux sur la question du coût très élevé des médicaments innovants : si demain, 1 % des malades atteints de maladies rares disposait d'une thérapie génique au prix de 1 million de dollars par personne, l'impact budgétaire correspondant atteindrait le montant actuel du budget américain consacré au médicament.

consommation de soins et de biens médicaux s'élevait déjà en 2021 à 9,1 % du produit intérieur brut (2).

Ce constat soulève des questions éthiques, si l'on entend l'éthique comme l'interrogation sur la vie bonne et sur les valeurs qui la fondent⁽⁵⁾. Dans cette optique, la question du « juste prix » des médicaments de thérapie innovante, mais aussi celle de la priorisation dans leur accès et, plus généralement, celle concernant les fondements éthiques d'une politique de santé publique sont d'actualité, alors que le gouvernement a affirmé, en janvier 2022, l'ambition de devenir un *leader* de la production de thérapies innovantes⁽⁶⁾.

Cette analyse s'appuiera sur les travaux du Comité consultatif national d'éthique (CCNE), en particulier son avis récent sur la question (avis 135)⁽⁷⁾.

La recherche d'un « juste prix » des médicaments

Le prix d'un médicament est avant tout un prix de coordination qui permet d'aboutir à un échange entre les offreurs et les demandeurs (4). Un « juste prix » devrait donc être le résultat d'un échange mutuellement avantageux pour les différentes parties. Mais, la recherche d'un « juste prix » s'inscrit dans une négociation entre des acteurs privés et publics dont les intérêts sont divergents. L'objectif premier de l'acteur privé est de réaliser des profits et de rester dynamique dans sa stratégie d'innovation pour être soutenu par les marchés financiers. L'objectif des pouvoirs publics est avant tout de répondre à un objectif de santé publique qui consiste à vouloir préserver la santé de l'ensemble de la population dans la limite d'une enveloppe financière fixée.

Les accords ADPIC (Accords sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce) signés à l'Organisation mondiale du commerce (OMC, 1994) ont conféré aux firmes pharmaceutiques une situation de monopole dans la mesure où chaque nouvelle molécule bénéficie d'un brevet d'une durée de 20 ans pouvant être prolongée par un certificat complémentaire de protection d'une durée maximale de 5 ans. Ces brevets permettent aux firmes pharmaceutiques d'obtenir un pouvoir de négociation supérieur et de dégager des rentes plus élevées qu'elles ne les auraient obtenues sur un marché concurrentiel⁽⁸⁾.

La puissance publique, quant à elle, subit ce rapport de force déséquilibré, d'autant plus que sa disposition à payer serait réputée « sans limite » selon le propre avis

des citoyens ! L'impériosité de répondre aux besoins de soins non couverts et la très grande difficulté politique et morale de refuser une innovation en raison de son prix, réduisent considérablement son pouvoir de négociation, le prix négocié ne l'étant jamais sur la base du prix de revient.

En effet, les prix des médicaments ne sont pas parfaitement corrélés avec les coûts de recherche-développement, ni toujours avec la qualité du service médical rendu (5).

Une autre justification de la recherche d'un « juste prix », réside dans le fait que les industriels pharmaceutiques cherchent à orienter la recherche sur les cibles thérapeutiques en fonction des secteurs les plus rentables sur le plan financier (maladies rares, thérapies individualisées ou innovations dites « de niche »).

Jusqu'à présent, l'accès aux traitements innovants n'a pas contrarié l'accès aux autres médicaments⁽⁹⁾. Le budget contraint de l'Assurance Maladie justifie cependant que soient mis en place des critères pour sélectionner les traitements, y compris contre les maladies rares, devant profiter à l'ensemble de la population concernée.

Une condition préalable à toute négociation sur le prix d'une innovation est celle de son efficacité. Il s'agit de retenir les traitements ayant démontré une efficacité supérieure au traitement de référence.

Un critère également avancé pour juger des traitements à prendre en charge pour l'ensemble de la population est celui de l'efficacité. Celui-ci se réfère à l'adéquation, mesurée à l'échelle de la collectivité, entre les bénéfices apportés par rapport à la stratégie de référence et les coûts engendrés par le nouveau traitement, une pratique largement utilisée au Royaume-Uni. La priorisation de certains patients dans ce cadre peut néanmoins rester discutable au plan éthique.

Il y a donc là, à première vue, une tension entre le critère de l'efficacité et l'exigence de donner à chaque patient l'accès aux innovations thérapeutiques. Le critère de l'efficacité se réclame de l'éthique de la distribution de soins à l'ensemble de la collectivité. En effet, si elle peut sembler léser certains individus, c'est en réalité pour préserver l'accès aux soins de tous. L'exigence du meilleur traitement pour chacun renvoie au contraire à une éthique fondée sur la singularité de chaque vie humaine et la nécessité de la préserver autant que possible.

Toutefois, ces deux voies d'approche peuvent se révéler impraticables, dans le respect de l'enveloppe financière dont dispose l'Assurance Maladie.

La fixation du prix des médicaments doit en conséquence respecter plusieurs types de considérations : l'une, proprement éthique, qui a trait au droit de chaque patient au meilleur traitement, l'autre, plutôt

⁽⁵⁾ Voir à ce sujet l'ouvrage « Quarante ans de bioéthique en France » (3), mais aussi la réflexion d'Axel Kahn publiée en 2019 aux éditions de l'aube : « L'éthique dans tous ses états », 163 p.

⁽⁶⁾ Ministères en charge de la Recherche et de l'Industrie : Stratégie d'accélération « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes », 7 janvier 2022.

⁽⁷⁾ Les avis du CCNE sont consultables sur le site : <https://www.ccne-ethique.fr>

⁽⁸⁾ La réforme en cours de la législation pharmaceutique à l'échelle européenne prévoit cependant de réduire le temps dont disposent les entreprises pharmaceutiques pour vendre leurs médicaments sans concurrence.

⁽⁹⁾ En raison de la montée en charge des génériques permise par l'entrée dans le domaine public de *blockbusters* (c'est-à-dire de médicaments très largement utilisés) et du déremboursement de nombreux médicaments jugés peu efficaces.

économique et politique. Comment rendre possible une négociation qui permettrait d'atteindre ces deux objectifs ? Pour ce faire, il apparaît essentiel de questionner les mécanismes qui conduisent aux prix très élevés des innovations thérapeutiques, même si, par autorégulation, ces coûts seront probablement diminués au fil du temps.

Concilier un accès aux traitements innovants pour tous et un financement de l'innovation

Les industriels justifient les coûts des médicaments qu'ils proposent sur le marché en invoquant des coûts élevés de recherche et de développement. Dans la mesure où les dépenses en recherche et développement sont inobservables, mais néanmoins inférieures aux coûts de marketing (voir avis 135), on peut se demander si leur coût constitue un argument recevable pour justifier les prix exorbitants de certaines thérapies innovantes. Même si définir un prix justifié dans le cadre d'une négociation équitable reste un objectif difficilement réalisable, l'absence de transparence et la difficulté d'évaluer réellement ces coûts de recherche et développement risquent en pratique de le rendre inatteignable (6, 7).

Pour organiser les processus de négociation avec l'industrie pharmaceutique, l'État a défini avec les industriels un certain nombre de règles. Ces dispositions réglementaires françaises s'avèrent aujourd'hui insuffisantes, puisqu'elles ne permettent pas d'aboutir à des niveaux de prix auxquels l'État peut consentir. D'ailleurs, ces règles peuvent parfois contribuer à la hausse des prix des médicaments innovants.

L'objectif originel de l'État, défini lors de la signature en janvier 1994 du premier accord-cadre fondateur conclu entre les entreprises du médicament (LEEM) et le Comité économique des produits de santé (CEPS) est donc mis en péril. Il affichait la volonté de concilier les impératifs industriels et économiques avec la maîtrise des dépenses de l'Assurance Maladie et la prévisibilité des politiques publiques.

Les grandes agences qui jouent un rôle important dans le processus de fixation du prix des médicaments ne semblent pas dotées de moyens suffisants et de la totalité des compétences nécessaires à la réalisation d'évaluations médico-économiques de grande ampleur et de qualité pour équilibrer le rapport de force avec les industriels de la pharmacie lors des négociations qui sont toujours la rencontre de deux bureaucraties.

Par ailleurs, du point de vue de la Haute Autorité de Santé dont la Commission de la transparence éclaire les négociateurs du CEPS, le manque de robustesse des données dont elle dispose pour apprécier l'efficacité et la valeur ajoutée des médicaments présentés comme innovants rend l'évaluation d'autant plus complexe.

La fixation d'un seuil pour le ratio entre les coûts additionnels et les bénéfices obtenus par rapport au traitement de référence, au-delà duquel le

remboursement serait compromis entre en contradiction avec les principes éthiques d'équité dans l'accessibilité des thérapies innovantes pour tous les patients concernés. Intégrer ce paramètre comme élément de négociation pourrait cependant être une voie opportune. Il faut parvenir à construire des représentations sécurisantes, afin d'être capable de chiffrer et d'accepter le bénéfice qu'apportent les produits proposés par les industriels. Les prix élevés seront d'ailleurs beaucoup plus facilement acceptés s'il apparaît que les bénéfices thérapeutiques sont à la hauteur des coûts induits. Ainsi, malgré la rigueur scientifique respectée au sein des institutions impliquées dans les processus d'évaluation thérapeutique ou économique des médicaments (et donc de négociation), « force est de constater que l'accélération des innovations et les enjeux de leur accès précoce conduisent à interroger les modalités actuelles de cette évaluation » (8).

Équité versus Égalité : l'exemple de l'allocation des premiers vaccins contre la Covid-19

La réflexion du CCNE concernant l'accès aux thérapies innovantes fut développée en particulier dans l'avis 93 dont l'objet concernait les cellules souches humaines. Tout en soulignant qu'il était impossible de disqualifier d'emblée, d'un point de vue éthique, toute introduction d'une valeur financière, le Comité affirmait que la manière dont l'accès aux soins était garanti, notamment à travers une certaine forme de distribution équitable des soins de santé, était un élément décisif rendant possible l'introduction d'une valeur financière « moralement acceptable ». En d'autres termes, le CCNE insistait dans cet avis que « si l'introduction de l'argent ne semblait dépendre que du bon vouloir des investisseurs et ne se plier à aucune règle, il y aura lieu de penser que la commercialisation risque d'échapper à tout critère éthique ».

En analysant, en 2007, les enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé en milieu hospitalier (avis 101), le CCNE assurait qu'il ne cherchait évidemment pas à promouvoir une vision angélique du problème de la contrainte budgétaire, mais qu'il tenait à rappeler au contraire qu'éthique et économie ne sont pas incompatibles.

Mais que signifie être juste à l'égard d'un patient ? Est-il conforme à la justice de limiter les soins à une personne parce que le coût de sa prise en charge paraît trop élevé au regard des ressources disponibles ? Faut-il, le cas échéant, sacrifier le principe de l'égalité de tous face à la maladie afin de répartir plus équitablement les biens et services sanitaires ?

En prolongement de ce qui est indiqué plus haut, la dimension éthique de la réflexion sur l'inégalité d'accès aux soins fait émerger deux types opposés de réponse, l'une « égalitariste » (« à chacun selon ses besoins »), l'autre de justice distributive ou « utilitariste » privilégiant l'équité en place de l'égalité.

Plus récemment, cette tension fut retrouvée lors de l'épidémie de la Covid-19 au cours de laquelle la diffusion du virus et les mesures qui ont été prises pour l'endiguer ont provoqué des perturbations dramatiques du fonctionnement de la société (9). Mais, très rapidement, des perspectives de recours à la vaccination ont fait émerger une nouvelle stratégie de prévention, grâce à la mobilisation exceptionnelle des centres de recherche académiques, des entreprises de biotechnologies, puis de l'industrie pharmaceutique, soutenue par une mobilisation financière importante, intervenant dès la connaissance de la séquence du Sars-CoV-2. Elle a permis d'aboutir en quelques mois à la conception et la production de vaccins innovants, dans un premier temps, en quantités insuffisantes toutefois.

Comment penser la priorisation dans un tel contexte ?

Si la priorisation des patients paraît incompatible avec l'éthique médicale, ne pas trier dans un contexte de rationnement, c'est courir le risque qu'un patient ne puisse être admis faute de place si les « premiers arrivés » ont déjà utilisé les ressources disponibles. La crise sanitaire imposait pour cette raison une réflexion sur le triage⁽¹⁰⁾, la priorisation et le rationnement des ressources disponibles (10,11).

Comment, dans une situation où les vaccins sont en quantité limitée, en raison de leur disponibilité progressive dans le temps, assurer une allocation juste, non discriminatoire, et qui n'induit pas de conséquences néfastes ? Si définir des priorités dans l'allocation de vaccins peut paraître incompatible avec l'éthique médicale qui prescrit de donner à chacun les meilleurs soins que requiert son état, l'éthique médicale impose aussi de protéger en premier lieu les personnes les plus vulnérables confrontées à un risque, posant comme principe l'impératif de préserver un maximum de vies et d'années de vie en bonne santé.

En définitive, cette prise en compte de la vulnérabilité qui guide l'éthique médicale exprime clairement le principe d'équité. Elle répond à l'exigence fondamentale du respect de la dignité humaine, c'est-à-dire que la valeur individuelle de chaque personne doit être reconnue comme absolue. Sélectionner les personnes à vacciner, en situation de restriction de vaccins, en fonction de leur seule valeur « économique ou sociale » immédiate ou future, ne serait pas acceptable, car la dignité d'une personne n'est pas tributaire de son utilité sociale (12).

Conclusion

En réaction à la publication de la directive européenne n°98/44/CE du 6 juillet 1998 sur la protection des inventions biotechnologiques qui posait des principes forts de brevetabilité du vivant, y compris humain, le CCNE rappelait, dans l'avis 64, l'affirmation des principes de non-commercialisation du corps humain, du libre accès

à la connaissance du gène et du partage de la connaissance le conduisant à rappeler que la connaissance de la séquence d'un gène ne peut en aucun cas être assimilée à un produit inventé et n'est donc pas brevetable. Son utilisation, comme celle de toute connaissance, bien commun de l'humanité, ne peut être limitée par l'existence de brevets qui entendraient au nom du droit de la propriété industrielle protéger l'exclusivité de cette connaissance. En revanche, indiquait le CCNE, les inventions laissant libre l'accès à cette connaissance peuvent faire l'objet de brevets. Toutefois, comme l'ont souligné récemment Hervé Chneiweiss et Laure Coulombel (3), les défenseurs des brevets répondirent alors que « le brevet n'empêchait en rien les chercheurs de mener des travaux sur les séquences ou les gènes concernés et que le vrai ennemi du progrès de la connaissance était le secret ». Et le CCNE de répondre : « il peut arriver parfois que la privatisation de l'activité de connaissance sans régulation menace l'innovation. »

L'émergence de thérapies innovantes, avec leurs coûts très élevés, doit être l'occasion de se donner un cadre général afin de réguler le flux de ces nouvelles innovations (13, 14). Ces biothérapies correspondent souvent à une médecine personnalisée fondée sur des marqueurs génétiques ou d'expression tumorale. Consacrer un financement élevé pour des thérapeutiques ciblées destinées à un nombre restreint de personnes pourrait mettre en tension la vision collective de la médecine et les enjeux de santé publique. Ceux-ci impliquent la prise en compte de repères fondamentaux de la bioéthique, tels que la liberté, la dignité, le consentement, le respect de la personne. Mais ils impliquent aussi de nouveaux repères éthiques qui portent notamment sur les notions d'intérêt général, de bien commun, avec l'équité comme repère éthique (voir l'avis 137 du CCNE). De ce fait, l'émergence des biothérapies tend à minimiser l'importance du principe d'égalité comme repère dans l'accès aux soins.

La puissance publique cherche, à la fois à encourager l'innovation et à préserver l'activité pharmaceutique en France, tout en assurant la soutenabilité du financement de la santé. Le décret du 16 février 2022 relatif aux médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement ouvre même, sous certaines conditions, à une procédure d'utilisation simplifiée.

C'est cette orientation qui constituera désormais l'intérêt général, ce qui nécessitera de définir de nouveaux modèles économiques, à l'échelle nationale et européenne, en réfléchissant notamment à la création d'entités de production de médicaments à but non lucratif, qui suppose que « la mission légale de l'entreprise ne soit pas restreinte au seul intérêt des actionnaires, mais prenne en compte d'autres paramètres relatifs aux services rendus à la société en général » (7).

Au plan éthique, cette évolution structurelle pourrait permettre de concilier le double objectif affiché, le meilleur traitement pour chacun, le meilleur équilibre de soins qui permet que le système soit soutenable.

⁽¹⁰⁾ Le « triage », connu dans la médecine de guerre et de catastrophe, mais aussi effectué au quotidien aux urgences, consiste à choisir quels malades bénéficient le plus des thérapeutiques disponibles ou du temps de prise en charge, en fonction de leur état de gravité.

Elle supposera cependant une évolution culturelle importante, tout en rappelant qu'une démarche de prévention accessible à tous constitue aussi un principe éthique majeur insuffisamment pris en compte actuellement en particulier en France. Elle nécessitera enfin de s'interroger sur les pistes permettant de réduire les déséquilibres à l'échelle des pays induits par l'accès aux biothérapies, provoquant en miroir des déséquilibres majeurs à anticiper dans les pays à ressources limitées pour la prise en charge des maladies chroniques et des cancers. Autrement dit, à considérer certaines biothérapies comme « biens publics mondiaux » (15).

Bibliographie

1. PETTITT D., ARSHAD Z., SMITH J., STANIC T., HOLLÄNDER G. & BRINDLEY D. (2018), "CAR-T Cells: a systematic review and mixed methods analysis of the clinical trial landscape", *Molecular Therapy*, 26, pp. 342-353.
2. PANORAMAS DE LA DREES - SANTÉ (2022), « Les dépenses de santé en 2021 - édition 2022 - Résultats des comptes de la santé », Sous la direction d'Arnaud F., Lefebvre G., Mikou M. & Portela M., 273 p.
3. DELFRAISSY J.-F., DIDIER E. & DUÉE P.-H. (2023), *Quarante ans de bioéthique en France*, éditions Odile Jacob, 336 p.
4. CROZIER S. & JUSOT F. (2022), « Enjeux éthiques de l'accès à l'innovation thérapeutique », *Médecine des Maladies Métaboliques*, 16(3), pp. 225-232.
5. LAVAUD S. (2019), « Nouveaux médicaments : apportent-ils vraiment un bénéfice ? », Medscape France, <https://francais.medscape.com/voirarticle/3605137>
6. LE GALÈS C. (2018), « Pourquoi les nouveaux médicaments sont-ils si chers ? », *Médecine/sciences*, 34, pp. 354-361.
7. FISCHER A., DEWATRIPONT M. & GOLDMAN M. (2020), « L'innovation thérapeutique, à quel prix ? », *Médecine/sciences*, 36, pp. 389-393.
8. DAUDIGNY Y., DEROCHE C. & GUILLOTIN V. (2018), « Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce », Rapport d'information n°569 du Sénat sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et commission des affaires sociales, <https://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569.html>
9. DELFRAISSY, J.-F. & DUÉE P.-H. (2023), « L'équité à l'épreuve de la Covid-19 », in *Actes du colloque : « L'équité hors du droit »*, éditions du Collège de France (sous presse).
10. LEICHTER-FLACK F. (2020), « Trier face à l'afflux des malades : critères de priorisation ou choix des sacrifiés ? La soudaine visibilité du « tri » dans le débat public et ses effets », *Revue française d'éthique appliquée*, 10, pp. 16-18.
11. CCNE (2020), « Enjeux éthiques de la prise en charge et de l'accès aux soins pour tous en situation de forte tension liée à l'épidémie de la Covid-19 », 12 p.
12. DELFRAISSY J.F. (2023), *Un médecin au front* (avec LAFAY D.), Le Seuil, Paris, 315 p.
13. RAI A. K. (2023), "Access to biomedical innovation - inside the legal labyrinth", *The New England Journal of Medicine*, 388, pp. 1537-1540.
14. DUBÉ K., KANAZAWA J., PATEL H. *et al.* (2022), "Ethical and practical considerations for cell and gene therapy toward an HIV cure: findings from a qualitative in-depth interview study in the United States", *BMC Medical Ethics*, 23:39, 17 p.
15. LONDEIX P., MARTIN J. (2022), *Combien coûtent nos vies ? Enquête sur les politiques du médicament*, 10/18 Amorce, Paris, 103 p.

Biotherapies and Bioproductions

Preface

Sylvie Retailleau, Minister for Higher Education and Research

Introduction

Jean-Marc Grognet, Advisor to the Scientific Director of Fundamental Research at the CEA and **Bernard Celli** Vice-Chairman of the Economic Committee for Health Products

Making France a leader in biotherapies and biomanufacturing

Michel Rao, Deputy Director of the Health, Consumer Goods and Agri-food Industries Directorate General for Enterprise and **Élodie Pliquet**, Biotechnologies, Biotherapies and Bioproduction Project Manager, Directorate General for Enterprise

The development of new biotherapies is crucial to personalised precision medicine, but it also represents a major economic challenge. France has recognised the importance of this sector and has already invested in programmes to support innovation and the production of biomedical products.

The government has launched an acceleration strategy for 2022 with a budget of €800 million to make France the European leader in biomanufacturing. The main thrusts of this strategy include ensuring a continuous flow of innovations from academic research, simplifying market access for innovative therapies, developing industrial facilities and strengthening the structure of the industry.

If this strategy is to succeed, the number of jobs in the sector needs to double, new biotech companies need to emerge and at least 15 new biomedicines need to be produced by 2030.

A national challenge

The Grand défi biomédicaments

Emmanuel Dequier, Head of Industry Relations at the Directorate General for Research and Innovation, Ministry of Higher Education and Research

With the arrival of biomedicines, the drugs industry is undergoing a veritable revolution. These drugs, which make it possible to treat hitherto incurable cancers or genetic diseases, are bringing about a profound transformation of the healthcare industry, with the deployment of new production technologies and a host of challenges still to be met in the industrialisation of the most innovative treatments. The Grand défi

biomédicaments and then the *Biothérapie et Bioproduction de thérapies innovantes* acceleration strategy have laid the foundations for structuring the sector so that France can become a European leader in the production of biotherapies.

The role of the Health Innovation Agency (AIS)

Lise Alter, Chief Executive Officer of the Agence de l'Innovation en Santé (AIS)

In the wake of an immensely transformative pandemic, the government has responded with a strategy designed to make France the leading European nation in terms of innovation and sovereignty in healthcare. This strategy takes the form of the Health Innovation Plan 2030, the health component of France 2030, with a budget of €7.5 billion and a dual ambition: to transform the key health sector over the long term, while positioning France as the innovation leader of the future. The Health Innovation Agency (Agence de l'Innovation en Santé - AIS) is the cornerstone of this strategy, and its mission is to anticipate, accelerate and simplify access to innovations in France across the entire value chain. A genuine revolution for patients, the healthcare system and industry, innovations in the field of biotherapies and bioproductions are expressly supported by the AIS in order to facilitate their integration into the ecosystem and make them accessible to as many people as possible as quickly as possible.

France BioLead, the biomanufacturing sector for biomedicines

Laurent Lafferrère, Managing Director of France BioLead

France BioLead, the French biomanufacturing sector, brings together all the players in this field: manufacturers (pharmaceutical and biotech companies, CDMOs, CROs, equipment suppliers, suppliers of technological solutions and consumables), academic research, training organizations, competitive clusters, professional associations and unions.

Its missions are to structure, lead, accompany and promote a unique French biomanufacturing industry, with the support of the French government, to make France a leader in Europe and restore its independence and sovereignty in this sector.

The industry's major objectives for 2030 are to double the proportion of biomedical products produced in France, as well as the number of jobs in the sector (from 10,000 to 20,000), and to enable the emergence of at least 1 new biotech start-up and 5 new biotech mid-size companies.

Biotherapies: adapting to the specific characteristics of advanced therapy medicinal products

Thierry Hulot, Chairman of Leem and Chairman and CEO of Merck in France

The widespread use of biomedicines, in particular advanced therapy medicinal products, brings with it a host of new issues. To best support their arrival on the French market, the pharmaceutical industry has identified three main challenges for the healthcare system, relating to clinical research, intra-hospital organization and the patient pathway, all of which will undergo major changes.

Biotechnology, the industry of today and tomorrow

Chloé Evans, Assistant to the Managing Director, in charge of sector studies and international relations, France Biotech, **Clara Magi**, Chief of Staff at France Biotech and **Franck Mouthon**, Chairman of France Biotech

Thanks to their very innovative, often personalised approach, biotechnologies in healthcare, due to their precision and high potential medical impacts, as well as their costs, development time, and risks, represent a paradigm shift in terms of patient care. Mainly the product of French academic and public-sector research – a key factor in the sector's excellence – French biotech companies developing biopharmaceuticals still face production challenges on the territory, despite efforts made in recent years. Investment must also be encouraged, to ensure the country's attractiveness and sovereignty. Investments in healthcare are widely supported by French public authorities.

A challenge for fundamental and clinical research

Franck Lethimonnier, Director of Inserm's Thematic Institute of Technology for Health and **Didier Samuel**, Chairman and Chief Executive Officer of Inserm

Research in biotherapies and bioproduction is at the heart of medical innovation. The transfer of these discoveries to the clinic and industry is crucial. Since 2005, Inserm and CHUs have established dedicated CICs, propelling France towards pioneering advances.

In France, around 100 research teams are working on innovative biotherapies, and a further 50 are focusing on biomanufacturing. Advances in gene editing and synthetic biology are broadening the range of possibilities. Advances in mRNA are also demonstrating their therapeutic potential.

The research is structured with clinical centers, research infrastructures, and technology research accelerators. To promote industrial transfer, "Integrators of Biotherapies - Bioproduction" have been labeled.

French research in biotherapies has progressed, with successes and innovative start-ups. Recent awareness of the importance of this field is reinforcing this momentum.

Technological research, a challenge for biotherapies and biomanufacturing

Patrick Chaton, Bernard Maillere and François Jacq, CEA

Genetic engineering and molecular and cellular engineering were at the origin of the first biomedicines - drugs produced by living cells, which are considerably more complex than the small organic molecules synthesised by chemical means - which are a useful addition to the range of therapies on offer. There are many issues surrounding these biomedicines, including aspects relating to their safety and efficacy, which are assessed during the clinical phases. But there is another dimension that should not be overlooked, namely the contribution made by technological research (TR), which helps to find new biomolecules and support their development and industrialisation processes, so that they can be made available to as many people as possible. TR organisations are therefore key players in the innovation ecosystem in an area where sovereignty is at stake.

The french landscape

Industrial biomanufacturing in France

How Leem contributes to the structuring and success of the biomanufacturing sector in France

Philippe Lamoureux, Managing Director of Leem (Les Entreprises du Médicament)

Biotechnology is the main area of development of the pharmaceuticals industry. To ensure that biotherapies are available in France and that patients have access to them in the future, French production facilities and the skills of those who work in them need to be adapted. France's position on the world market will depend on maintaining a very high level of technology and improving the competitiveness of national players. Meeting the skills needs of the biomanufacturing industry involves identifying new priority training courses, adjusting to new regulation and promoting emerging professions.

The work of competitiveness clusters

Élodie Thierion, Head of Innovation Projects - Biotech & Pharma, Medicen Paris Region, **Jessica Leygues**, General Delegate, Medicen Paris Region and **Christian Deleuze**, Chairman of Medicen Paris Region

The biomanufacturing of innovative therapies is a strategic priority for our national and European health sovereignty. If we want to achieve our objectives by 2030, be one of the leading countries, it is vital to structure the biotherapy and biomanufacturing sector at various scales: regional, national, and European. The role of a competitiveness cluster like Medicen Paris Region is to foster the emergence and development of innovative health projects, by facilitating collaborations between

the various players in the sector and supporting their growth. Regionally, the cluster stimulates the innovation dynamics of the sector in connection with institutions. The fact that the clusters have joined forces within the ENOSIS Santé alliance, as well as strong relations with clusters such as Polepharma, co-organiser of the France Bioproduction Congress with Medicen, means that national actions are consistent and aligned with the priorities of France 2030. The European Council of BioRegions brings together bioclusters to promote the European sovereignty and resilience of the sector, following the example of the Bioman4R2 project.

What role for academic research and innovation in the field of biotherapies and their bioproduction? Presentation of the Priority Research Programme and Facilities (PEPR) Biotherapies and bioproduction of innovative therapies

Cécile Martinat, Inserm Steering Committee for the Programme and Priority Research Facilities (PEPR) Biotherapies and bioproduction of advanced therapies, **Anne Jouvenceau**, Coordinator of the Biotherapies and bioproduction of advanced therapies acceleration strategy of the French Agency for Innovation in Health and **Christophe Junot**, Co-pilot for the CEA of the PEPR Biotherapies and bioproduction of advanced therapies and Director of Research at the CEA

This article presents the Biotherapies and biomanufacturing of innovative therapies Priority Research Program and Equipment (French acronym: "PEPR"), which represents the upstream phase of the national Biotherapies and biomanufacturing of innovative therapies strategy. Its aim is to help position France as a major international player in this field, by facilitating the transition from academic research to innovation and prototyping. Led by INSERM and CEA for a 7 year period, with a budget of €80 million, the PEPR aims to unite the national public research community in close liaison with industrial and hospital players, focusing on two key areas: (i) the technological challenges associated with the production and deployment of current biotherapies and (ii) preparing future innovative biotherapies by developing their production methods.

Investing in innovation and biotech

Challenges and Opportunities in Biotherapies and Bioproduction - an EIB Investment Perspective

Laura Piovesan, Director General, Deputy Head of Projects Directorate, European Investment Bank, **Cristina Niculescu**, Senior Life Science Specialist and **Valeria Iansante**, Life Science Specialist

The field of biotechnology is characterized by rapid advancements and breakthrough innovations. This dynamism poses unique challenges. The need to keep up with technological advancements, regulatory requirements, and shifting market dynamics demands substantial financial commitments and a forward-thinking approach. Although investment in

advanced therapies has reached a record high of over \$20 billion/year in 2020 and 2021, venture capital investment in biotech declined by 30-40% in 2022. Given the sector's strategic importance, the European Investment Bank (EIB) is committed to playing a major role in developing a resilient and zero-emission biotechnology and bioproduction industry. The Bank is supporting the field with a holistic approach across the entire value chain, from raw material supply to research, development and bioproduction. The EU bank is the biggest venture debt provider to the life sciences sector in Europe with a portfolio of over €2.7 billion, supporting more than 100 innovative companies, almost half of which are in the biotechnology space.

Innovation and technology transfer from public research: Inserm Transfert, a strategy focused on international competitiveness and long-term vision

Pascale Augé, Chairman of the Executive Board of Inserm Transfert

In the domain of biotherapies and bioproduction, the technology transfer from public research to industry holds paramount significance. This article elucidates the pivotal role undertaken by Inserm Transfert in facilitating this intricate process. By elucidating tangible and notable examples of success, it delves into the pivotal stages of technology transfer, ranging from the identification of promising breakthroughs to the realization of innovation potentials. Collaborations with the industry and dedicated support for start-ups are central components, providing insights into the ever-evolving ecosystem that shapes the future of medical treatments.

Plasma-derived antibodies, vaccines and infectious diseases, and therapies

Sanofi rises to the challenges of biomanufacturing

Jacques Volckmann, Vice President R&D France, Sanofi

Sanofi is the French leader in biomedicines, both in terms of production capacity and the wealth of therapeutic modalities marketed or under study in a wide range of fields: oncology, immuno-inflammation, neurology.

The company's commitment to biomanufacturing is based on the long-standing expertise of its Vaccines business unit, combined with accelerated acquisition and in-house development of original therapeutic modalities, to make biologics one of the Group's growth pillars.

This strategic shift, which began in the 2000s, has required and continues to require a response to the many scientific, technological and organisational challenges associated with the specific nature of life-based medicines. Sanofi has been able to provide initial responses to these major challenges, and continues to invest, innovate and diversify its approaches throughout the value chain.

As a national benchmark, the laboratory is helping the entire sector to achieve ever greater excellence and competitiveness, for the benefit of the healthcare system and patients. Against this backdrop, strengthening collaboration between public and private bodies is one of the keys to unlocking the synergies needed to accelerate the deployment of industrial capacity in the biotechnology field, with the aim of making France Europe's leading player in the sector by 2030.

Moderna's messenger RNA: a therapeutic revolution

Stéphane Bancel, CEO of Moderna

Moderna is one of the precursors of mRNA, a medical technology on which it has been working for over 10 years, with 43 programmes today, 34 of which are in the clinical trial phase. Over the next five years, Moderna plans to launch up to 15 new products addressing significant unmet medical needs.

mRNA is a therapeutic technology that instructs cells in the human body to produce a protein to fight a pathogen in a vaccine, before being rapidly eliminated by the body.

Biomedicines derived from plasma and therapeutic proteins: challenges and prospects

Herbert J. Guedegbe, Managing Director of LFB Biomanufacturing, **Ludovic Burlot**, LFB Biopharmaceutical Development Director and **Patrick Delavault**, Executive Vice-President, Scientific, Medical & Regulatory Affairs LFB, Member of the French National Academy of Pharmacy

Biological medicinal products derived from plasma and therapeutic proteins are a particular class of biomedicines that are relatively unknown, despite their applications in the treatment of rare and often serious diseases such as genetic diseases, cancers and inflammatory diseases. The industrial manufacturing processes involved, from fractionation to biosafety of plasma and the production and purification of recombinant proteins, are described in this article. Although these two types of biomedicine differ mainly in terms of their production source and upstream processes, the issues at stake remain comparable and often relate to questions of health sovereignty and France's strategic positioning in a context of strong competition in the rapidly growing global market for biological medicinal products.

Strategies in the fight against infectious diseases: the role of ANRS | Emerging infectious diseases

Erica Telford, **Fabrice Porcheray**, **Sandrine Halfen**, **Armelle Pasquet**, **Nicolas Pulik**, **Marion Fanjat**, **Hervé Raoul** and **Yazdan Yazdanpanah**, ANRS | Emerging infectious diseases

The Covid-19 pandemic has stressed the need to anticipate global health emergencies. The ANRS | Emerging Infectious Diseases, a merger from the ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA) and the REACTing consortium (REsearch and ACTION

targeting emerging infectious diseases), has been created in this context. It is an autonomous agency of Inserm that leads, evaluates, coordinates and finances research on HIV/AIDS, viral hepatitis, STDs, tuberculosis and emerging and re-emerging infectious diseases.

The agency's strategy is interconnected with a comprehensive framework of initiatives implemented at national and international level, ranging from basic research to R&D and bioproduction, to improve preparedness and response to epidemics. Aspects related to innovation, societal challenges, as well as international collaboration are particularly reinforced to meet these objectives.

Viral vectors in cancer immunotherapy

Éric Quéménéur, Chief Scientific Officer, Transgene

The unique features of viral vectors have made them essential in gene therapy or for the engineering of advanced cell therapies. Their direct use as drugs in cancer immunotherapy, either as oncolytic vectors, or as therapeutic vaccines, still requires extensive research and development. The approval of T-Vec by FDA and EMA in 2015 was a booster for the field of oncolytics, and more than 20 new products are currently in clinical trials. Non replicative viral vectors have benefited from the resurgence of antitumor vaccine, and the progress of neoantigens. Both classes of viral vectors combine well with other cancer treatment modalities. The sector is very active in terms of technological and clinical innovation. This report also addresses the challenges facing viral vector-based immunotherapies to become a recognized and industrially mature therapeutic class.

Biomanufacturing cell therapies: the case of CAR-T cells by the MEARY platform

Jérôme Larghero, Professor at the Faculty of Medicine, Université Paris Cité, Director of the Department of Biotherapies at Hôpital Saint-Louis, **Stéphanie Decoopman**, Deputy Director General of AP-HP and **Philippe Menasché**, Cardiac surgeon at Georges Pompidou European Hospital and head of an Inserm team

France ranks second in Europe for the production of biological drugs, which account for a growing share of the global pharmaceuticals market. Preserving France's leadership in this field means reconciling ethical, technological, financial and regulatory issues. France has a number of strengths in this highly competitive sector, but it still needs to develop an industry to ensure the transition between R&D work, clinical trials and the industrialisation phase, and to expand its production capacity. The MEARY Centre, dedicated to the manufacture of cell and gene therapy drugs, on the site of the Saint-Louis Hospital of the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, can play a decisive role in transforming the excellence, know-how and disruptive technologies of our researchers and start-ups into building blocks for innovation and industrialisation. Since its creation in

2020, the MEARY Centre has aimed to facilitate the transition to the clinic by offering a simplified process. It has already developed a number of academic projects and entered into several industrial partnerships. Through this project, the AP-HP is helping to structure and drive the medical and scientific offering around the bio-production of advanced therapy drugs, as part of its overall innovation strategy.

The industrialisation of gene therapy: the example of Yposkesi

Alain Lamproye, Chief Executive Officer of Yposkesi

Gene therapy is one of the fastest growing sectors in the life sciences, with a perspective of strong evolution in the coming years. The outlook suggests that 20 of the new drugs reaching the market by 2025 will be gene therapy drugs. The industrialization of the production of these advanced therapy drugs is one of the major challenges of medicine. The market for CDMOs specialized in this field has become considerably more complex in recent years, through massive investments in new production capacities or the acquisition of existing units. The market leaders are mainly located in the US, but it is important for Europe, including France, to develop sufficient capacities to ensure the future production of these new biomedicines. The example of Yposkesi, the leading French actor, is presented in this article.

Biotherapies: drugs like any others?

The challenges of therapeutic evaluation of biotherapies: focus on advanced therapy medicinal products

Fabienne Bartoli, Director General of the French National Authority for Health, **Joachim Baba**, Scientific Project Manager, Drug Evaluation Department, Haute Autorité de Santé (French National Authority for Health) and **Salah Ghabri**, Economic evaluation referent within the Haute Autorité de Santé's Drug Evaluation Department

Therapeutic hopefuls, advanced therapy medicinal products (ITMs) differ from other conventional medicines in that they are administered as a single dose with the aim of curing a chronic disease.

In addition to the promise of a cure offered by ITMs and the often very high unit prices claimed, these drugs present major challenges for the evaluation and pricing process of the French healthcare system, as the demonstration of their efficacy is often complicated by a large number of uncertainties.

Faced with the emergence of ITMs on the French market, the French National Authority for Health (HAS), the agency responsible for granting access to reimbursement for healthcare technologies, is fully committed to assessing this type of drug in order to provide the public decision-makers concerned with the information they need.

The challenges of biotherapy pricing

Philippe Bouyoux, Chairman of the Economic Committee for Health Products and **Jean-Patrick Sales**, Vice-Chairman of the Economic Committee for Health Products, responsible for medicinal products

From the point of view of pricing, the biotherapies market currently covers several distinct situations and debates.

A flow of expensive innovations. Some of the biotherapies that have been on the market for several years now have conquered the market in large population indications, particularly in the fields of diabetes, asthma, oncology and inflammatory diseases of the joints, digestive tract or skin. Among the most recent therapies, gene therapies claim extremely high prices due to a very specific economic model linked to single administration treatment. The resulting increase in expenditure calls into question the pricing system, as laboratories adapt their strategy to the characteristics of biotherapies.

The regulation of these products over time via price cuts justified by extensions of indications, and competition between players.

The arrival of biosimilars. Since 2016, this has accompanied the ageing of the class of biotherapies and raises the question of the analogy - complete or not? - with generics.

The ethical dimension and cross-disciplinary issues

Biotherapies: opportunities and accessibility

Alain Fischer, Collège de France, Paediatric Immunology, Haematology and Rheumatology Unit, Hôpital Necker Enfants malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; Imagine Institute

Advances in biomedical research are leading to a flurry of new drugs based on biotherapies that include recombinant proteins, monoclonal antibodies, gene therapy and RNA therapy. These biotherapies are used to treat cancers, inflammatory diseases, genetic diseases as well as for vaccination. Expectations of new drugs of these classes to be developed in the years to come are great. However, these innovative drugs are marketed at very high prices, possibly jeopardizing their accessibility to the whole population. Therefore, new rules governing prices regulation need to be generated on an international ground in order to preserve an adequate balance between private interest and common good. It can also be considered to produce some of these new drugs by non-profit entities.

The ethical issues raised by biotherapies

Pierre-Henri Duée, Sophie Crozier, Florence Jusot and **Jean-François Delfraissy**, National Consultative Ethics Committee for Health and Life Sciences (CCNE)

For several years now, new drugs have been emerging from biomedical research to treat serious illnesses such as cancer and inflammatory diseases. These new therapies call on recent areas of research that break with chemical or biochemical research. They are often personalised and are particularly expensive.

These characteristics raise a number of ethical issues, starting with the question of what is a 'fair price' for these therapeutic innovations, and also the question of how to prioritise access to them.

The analysis presented in this article is based on the opinions of the French National Consultative Ethics Committee, in particular Opinion 135 adopted on 24 September 2020. This work also stresses the importance of establishing a general framework to regulate the flow of these new therapies and to take account of public health issues, with ethical benchmarks based on the concepts of general interest and the principle of equity. Lastly, structural changes that open up new business models would be desirable, but this will require a major cultural shift.

Issue editors:

Jean-Marc Grognet and **Bernard Celli**

Ont contribué à ce numéro



D.R.

Lise ALTER,

Docteure en médecine et titulaire d'un master en économie et gestion des services de santé, a été conseillère médicale « sang, greffe, tissus, cellules » au sein de la direction générale de la Santé du ministère de la Santé de 2012 à 2013, puis médecin-conseil à la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie jusqu'en 2014.

Après 4 années passées au sein du laboratoire Lilly France (2014-2018) au département « accès au marché » puis en tant que manager de la *Business Unit* oncologie, elle intègre la direction générale de l'Offre de soins du ministère de la Santé en 2018 au poste d'adjointe à la sous-directrice du Pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins.

En 2020, Lise Alter est nommée directrice de l'Évaluation médicale, économique et de santé publique à la Haute Autorité de Santé, elle coordonne le travail des services pour répondre notamment aux enjeux d'évaluation des tests, traitements et vaccins contre la Covid-19 et met en place une nouvelle organisation de la direction pour faire face aux enjeux de l'innovation.

Le 31 octobre 2022, Sylvie Retailleau, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, François Braun, ministre de la Santé et de la Prévention, et Roland Lescure, ministre délégué chargé de l'Industrie, ont annoncé avec Bruno Bonnell, secrétaire général pour l'investissement en charge de France 2030, sa nomination au poste de directrice générale de l'AIS, lors du comité de pilotage ministériel « Santé » de France 2030.



D.R.

Pascale AUGÉ,

dirigeante exécutive passionnée du domaine de la santé et de l'innovation, possède une vaste expérience au sein des écosystèmes d'innovation européens et internationaux. Reconnue pour son *leadership* solide, sa capacité à bâtir des équipes et son esprit entrepreneurial, sa carrière s'est centrée sur l'innovation dans le domaine

de la santé.

Avec une profonde expérience en innovations, elle possède une expertise multidisciplinaire. Son approche collaborative lui permet d'établir des réseaux internationaux à long terme, de forger des partenariats

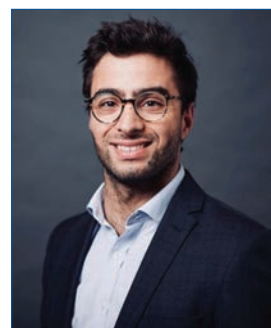
fructueux et de gérer des instances de gouvernance. Elle a une compréhension approfondie du développement des innovations en santé, de leur phase initiale à leur validation clinique et leur industrialisation. Ses compétences en communication, en négociation et sa vision stratégique optimisent la création de valeur.

Présidente du directoire d'Inserm Transfert depuis 2014, elle dirige avec succès cette filiale de l'Inserm, composée d'une centaine de collaborateurs, et a multiplié les revenus de l'Inserm par 2 à 3 en 10 ans. Naviguant efficacement dans des environnements complexes, sa vision à long terme garantit que les découvertes de la recherche publique se concrétisent en traitements concrets pour les patients.

Auparavant, en tant que responsable du Transfert de Technologie et de l'Entrepreneuriat à l'Institut Pasteur, elle a contribué au développement d'innovations biomédicales. Elle a également occupé des postes de haute responsabilité chez EY, AB Science, etc. témoignant ainsi de son engagement envers l'innovation en santé.

Elle siège à plusieurs conseils d'administration ou conseils stratégiques, notamment les fonds Inserm Transfert Initiative et ADBio Partners, la mid-size pharma LFB SA, le SPAC EureKing et EMBLEM Technology Transfer GmbH, filiale de l'EMBL dédiée au transfert de technologie. En tant que vice-présidente du jury national du concours de création d'entreprise i-LAB du MESR et évaluatrice experte de l'EIC Accelerator & EIC Transition, elle contribue à façonner l'avenir de l'innovation européenne.

Pascale AUGÉ est titulaire d'un doctorat en pharmacochimie moléculaire, pharmacologie expérimentale et métabolisme de l'Université Paris Cité, et d'un diplôme d'ingénieur chimiste de l'École de Chimie de Strasbourg.



D.R.

Joachim BABA,

docteur en pharmacie, est titulaire d'un diplôme d'études spécialisées de pharmacie de l'université de Paris Descartes et d'un diplôme de Master 2 de Market Access et d'évaluation économique de l'université de Paris-Saclay. Au cours de son internat, il a occupé plusieurs fonctions dans différents hôpitaux de

l'AP-HP et a ensuite orienté son parcours vers l'évaluation clinique et médico-économique des produits de santé. Il est désormais chef de projet scientifique au sein du Service Évaluation des Médicaments de la Haute Autorité de Santé.



D.R.

Stéphane BANCEL

est directeur général de Moderna depuis octobre 2011 et membre de son conseil d'administration depuis mars 2011. Avant de rejoindre la société, il a été pendant 5 ans directeur général de la société française de diagnostics bioMérieux SA. De juillet 2000 à mars 2006, il a occupé diverses fonctions chez Eli Lilly and Company, notamment celles de directeur général pour la Belgique et de directeur exécutif pour la stratégie de production et la chaîne d'approvisionnement au niveau mondial. Avant de travailler pour Eli Lilly, Stéphane Bancel était directeur des ventes et du marketing pour l'Asie-Pacifique chez bioMérieux.

Aujourd'hui, il est partenaire de risque chez Flagship Pioneering et siège au conseil d'administration d'Indigo.

Stéphane Bancel est titulaire d'un diplôme d'ingénieur de l'École centrale de Paris (ECP), d'un Master of Science en génie chimique de l'Université du Minnesota et d'un MBA de la Harvard Business School.



D.R.

Fabienne BARTOLI

a démarré son parcours professionnel dans l'enseignement supérieur et la recherche avant d'intégrer la direction de la Prévision au ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie. Elle a ensuite rejoint l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) après 2 ans au sein de cabinets de plusieurs ministres de la santé. En juin 2008, elle est nommée directrice générale adjointe de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS, devenue ANSM), et en assure la direction générale par intérim de février à mai 2011. Elle y a notamment suivi les négociations de nouvelles directives européennes sur la pharmacovigilance, les essais cliniques ou les dispositifs médicaux et les processus d'évaluation et de suivi des produits de santé pendant la pandémie grippale H1-N1.

Après avoir réintégré l'IGAS en juin 2011, elle est nommée directrice du cabinet de la ministre des Sports, puis, en septembre 2012 conseillère pour les affaires sociales à la représentation permanente (RP) de la France auprès des Nations Unies à New York. Elle y a notamment suivi les négociations de résolutions en faveur des droits sexuels et reproductifs, celles du groupe « diplomatie et santé » pour la promotion de la couverture universelle santé, ou encore celles du conseil de sécurité et de l'Assemblée générale sur l'épidémie du virus Ebola.

Elle rejoint de nouveau l'IGAS fin 2017, où elle participe à de nombreux rapports dont l'évaluation du plan national de lutte contre les perturbateurs endocriniens, l'évaluation de la politique d'apprentissage dans l'enseignement supérieur ou encore la prise en compte de l'impact de la pandémie du Covid-19 sur le financement des établissements de santé en 2020 et 2021.

Depuis le 4 avril 2022, elle est la directrice générale de la Haute Autorité de Santé.



D.R.

Philippe BOUYOUX

est Président du Comité économique des produits de santé (CEPS).

Il est titulaire de licences en mathématiques et en sciences économiques, d'une maîtrise en économétrie et est diplômé de l'École nationale de la statistique et de l'administration

économique (Ensaë).

Il a commencé sa carrière à l'Institut national de la statistique et des études économiques (1982-1988) avant de rejoindre le ministère de l'Économie et des Finances (1988-1992) puis la Commission européenne (1992-1995).

Après avoir été brièvement directeur de l'Ensaë, il a rejoint le cabinet du Premier ministre Alain Juppé en tant que conseiller technique (conjuncture et politique macro-économique) en mars 1996, jusqu'à la dissolution de l'Assemblée nationale du printemps 1997.

Il est alors retourné au ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, au sein de la direction de la prévision (1997-1999).

Philippe Bouyoux a connu une première expérience internationale en tant que chef de la mission économique et financière au Brésil (1999-2002) avant de retourner en cabinet après la victoire de la droite, auprès des ministres de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, d'abord Francis Mer (juillet 2002-mars 2004) puis Nicolas Sarkozy (avril-novembre 2004).

De novembre 2004 à septembre 2005, il a été chef des services économiques à l'étranger ayant compétence sur la zone ASEAN (Association des nations du Sud-Est asiatique), chef de la mission économique en résidence à Singapour.

De fin 2005 à 2009, il a exercé les fonctions de directeur, chargé des politiques économiques, à la direction générale du Trésor et de la politique économique du ministère de l'Économie, de l'Industrie et de l'Emploi.

C'est alors qu'il a été nommé dans l'emploi d'inspecteur général des finances (juin 2009, titularisation en décembre 2010), assurant notamment les fonctions de rapporteur général de la commission chargée de réfléchir aux priorités du futur emprunt national (coprésidée par Michel Rocard et Alain Juppé), ensuite de conseiller au commissariat général à l'investissement (2010-2012) avant de devenir commissaire général adjoint (2012-2013) auprès de René Ricol puis Louis Gallois.

En 2013, il a été membre de la commission Innovation 2030, présidée par Anne Lauvergeon.

Philippe Bouyoux est ensuite reparti à l'étranger, en tant que ministre conseiller pour les affaires économiques, chef du service économique régional États-Unis à Washington (2013-2015) puis dans les mêmes fonctions à Pékin pour la zone Monde chinois (2015-2019).

De janvier 2020 à sa nomination au CEPS, il a été membre (avec Olivier Schiller) du binôme d'ambassadeurs des entreprises de taille intermédiaire (ETI). À la suite du premier pic de Covid-19, il a également pris part à la cellule «anticipation de la sortie de crise» à Bercy.



D.R.

Ludovic BURLLOT,

Docteur en Chimie (Université de Versailles/Saint-Quentin-en-Yvelines), directeur du Développement biopharmaceutique pour le groupe Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB), laboratoire pharmaceutique français qui développe, fabrique et commercialise

des médicaments issus du plasma ou de protéines recombinantes pour des maladies toujours graves et souvent rares.

Plus de 25 années d'expérience CMC dans l'industrie pharmaceutique accumulé lors de son parcours professionnel qui a débuté en 1997 à Flamel Technologie comme responsable du laboratoire développement analytique (Recherche et Développement de formes pharmaceutiques à libération contrôlée, région lyonnaise), puis en 2002 chez IMTIX-Sangstat qui deviendra en 2004 Genzyme Polyclonals comme directeur associé du Manufacturing Technical Support Downstream (production d'immunoglobuline polyclonales, en région Lyonnaise), puis en 2011 jusqu'à ce jour au LFB (région parisienne). Il couvre tous les domaines d'expertises CMC de développement des Procédés, Analytique, Galénique et Sécurisation virale des médicaments biologiques, expertises nécessaires au développement d'une nouvelle molécule et à son *life cycle management*.



D.R.

Bernard CELLI

a été nommé vice-président en charge des produits et prestations du Comité économique des produits de santé (CEPS), la structure qui régule le prix des médicaments et produits de santé, à compter du 1^{er} janvier 2023, par arrêté du ministre chargé de l'Industrie, du ministre de la Santé et de la Prévention et du ministre chargé des Comptes publics.

Ingénieur en chef du corps des Mines, Bernard Celli a débuté sa carrière à Washington DC chez Orange North America dans le domaine de la réglementation et des affaires publiques. Il a ensuite rejoint l'administration française où il a occupé plusieurs postes d'encadrement dans le secteur de la régulation économique des communications électroniques à l'Autorité de régulation des communications électroniques et des postes (Arcep), puis au CSA devenu Arcom.

En 2011, il a rejoint le cabinet du ministre chargé de l'Industrie, de l'Énergie et de l'Économie numérique, en tant que conseiller en charge de l'Économie numérique. En plus des sujets d'innovation technologique, de financement des contenus audiovisuels et de gestion des fréquences, il a eu à traiter des problématiques d'exposition du public aux ondes électromagnétiques, sujet qu'il a ensuite géré en tant que directeur de la stratégie de l'Agence nationale des fréquences (ANFR).

En décembre 2017, Bernard Celli a été nommé directeur de l'Inspection à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Il y a encadré une équipe de 140 agents chargée principalement de l'inspection de la fabrication des produits de santé utilisés en France. Il y a notamment restructuré l'activité de gestion des pénuries de médicaments, intégrée à l'Inspection.

Il a rejoint fin 2020, à sa création, la *Task Force* interministérielle vaccination contre le Covid-19, qu'il dirige à partir de juillet 2021 après en avoir été le directeur adjoint. La *Task Force*, en lien avec l'ensemble des parties prenantes, a conçu et mis en œuvre la campagne de vaccination voulue par le Gouvernement, dans toutes ses composantes : stratégie vaccinale, approvisionnements en vaccins, logistique, modélisation de la campagne et suivi des indicateurs, relations avec les ARS, communication... En 2 ans, plus de 155 M d'injections contre le Covid-19 ont été réalisées en France.

Patrick CHATON

est chef de département des technologies pour la biologie et la santé et membre du directoire de l'institut CEA-Leti. De formation en optique et photonique, il a dirigé le service des nouvelles applications de la photonique au sein du Leti (microdisplay, MicroLeds, stockage de l'information et photonique intégrée). Il a contribué au lancement des plateformes technologiques en région de la direction de la recherche technologique du CEA en Nouvelle-Aquitaine et dans le Grand Est. Il est membre des conseils d'administration de Lyon Biopôle, de l'IRT Biaster, du *cluster* d'entreprises MEDICALPS ainsi que du Comex du projet de territoire d'innovation e-Meuse Santé.



D.R.

Sophie CROZIER

est responsable de l'unité des urgences cérébro-vasculaires à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris et membre du CCNE depuis 2016.

Le docteur Sophie Crozier est neurologue, praticien hospitalier dans le service des urgences cérébro-vasculaires du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière à Paris. Elle est par ailleurs docteure en éthique médicale. Son champ de recherche concerne principalement les questions éthiques posées par les situations de fin de vie, (notamment celles des limitations et arrêts de traitements chez des patients souffrant de graves séquelles après un accident vasculaire cérébral) et celles posées par le tri médical (allocation de ressources rares en contexte de pénurie de moyens en santé / rationnement).

Elle est membre du CCNE depuis 2016 et coordinatrice de la démarche éthique pour les hôpitaux de l'assistance publique-hôpitaux des Paris (AP-HP) depuis 2017.

Elle était corapporteuse avec Florence Jusot, professeure d'économie de la santé, de l'avis 135 du CCNE sur les enjeux éthiques de l'accès aux innovations thérapeutiques (2021).



D.R.

Stéphanie DECOOPMAN

est depuis le 1^{er} septembre 2021, directrice générale adjointe de l'AP-HP. Elle était auparavant directrice de la Recherche clinique et de l'Innovation après avoir assuré les fonctions de cheffe de service, adjointe à la direction générale de l'Offre de soins (DGOS) au ministère de la Santé et des Solidarités.



D.R.

Patrick DELAVAUULT

est docteur en médecine, diplômé de l'Essec, directeur des Affaires scientifiques, médicales & réglementaire et membre du comité exécutif du Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB). Il a une expérience internationale de plus de 30 années en Recherche & Développement acquise au sein de différentes entreprises pharmaceutiques dans différents domaines thérapeutiques. Il est membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie.



D.R.

Christian DELEUZE

est médecin et diplômé de l'Essec. Depuis novembre 2021, il est directeur général délégué à l'Innovation de Sanofi France. Il conduit depuis 2 ans pour Sanofi le projet du Paris Saclay Cancer Cluster, récent lauréat de l'appel à manifestation d'intérêt Bioclusters. Il préside, depuis 2010, le site de bioproduction de Sanofi Lyon Gerland. Auparavant, il a dirigé l'entité Médecine de Spécialités de Sanofi France, pendant 10 ans. Il est président de Medicen Paris Region depuis mai 2021 et président d'ENOSIS Santé (association des pôles de compétitivité Santé) depuis juillet 2023. Il est également président du Campus Biotech Digital, depuis juillet 2022, et du *think tank* Healthcare Data Institute, depuis 2019.



D.R.

Jean-François DELFRAISSY

est président du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) depuis 2017. Il est titulaire d'un Doctorat en biologie humaine (Inserm U.131 – A. Béclère – Clamart) et Professeur des Universités.

Infectiologue, immunologiste, spécialisé dans les maladies émergentes, il a notamment travaillé pendant de longues années sur le Sida et les hépatites virales. Il a été Délégué Interministériel de la lutte contre EBOLA en particulier pendant la crise en Guinée. Il a été président du Conseil scientifique Covid-19 auprès du président de la République de mars 2020 à juillet 2022.

Le Professeur Jean-François DELFRAISSY est commandeur de la Légion d'honneur, membre associé de l'Académie nationale de Pharmacie et membre correspondant de l'Académie nationale de Médecine.

Il a publié environ 500 publications dans des revues avec « impact factor » en immunologie, médecine interne, maladies infectieuses / Facteur H : 74 / 21000 citations / Membre de très nombreux comités scientifiques internationaux : WHO, NIH, MRC, Union européenne...



D.R.

Emmanuel DEQUIER

a travaillé au sein du Secrétariat général pour l'Investissement où il a assuré la fonction de directeur de programme Grand Défi « Biomédicaments : améliorer les rendements et maîtriser les coûts de production ». Dans ce cadre, il a mis en place un programme de soutien à l'innovation pour développer de nouvelles technologies de production de médicaments et piloter des travaux qui ont conduit à la structuration d'une filière française de bioproduction. Avant cela, il a occupé la fonction de directeur de la Recherche et des Plateformes Technologiques à Genopole, premier *biocluster* français. Durant plus de 10 ans, il a œuvré pour développer l'écosystème d'innovation d'Évry par le rapprochement des laboratoires de recherche académique et des industriels en biotechnologie. Il a ainsi pu coordonner la mise en place d'outils industriels dédiés aux biobanques dans le cadre de la première vague des Programmes Investissements d'Avenir. Il a également accompagné le programme Genopole Bioproduction destiné à implanter un des premiers centres de recherche dédié à la production de molécules biologiques thérapeutiques pour la clinique. Emmanuel Dequier a aussi passé 5 ans dans l'industrie au Royaume-Uni où il a travaillé pour le groupe mondial d'agronomie Syngenta, avant de rejoindre la société de biotechnologie Summit PLC où il était responsable du développement de leurs programmes de "chemical-genomics".

Emmanuel Dequier est diplômé de l'Université Denis Diderot où il est titulaire d'un Magister de Génétique Appliquée et de l'Université Pierre et Marie Curie où il a obtenu un doctorat en Génétique cellulaire et moléculaire. Il est par ailleurs chargé de mission pour les relations avec les industries à la direction générale de la Recherche et Innovation du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.



D.R.

Pierre-Henri DUÉE

est ingénieur agronome, docteur d'État ès sciences naturelles, ancien auditeur de l'IHES, directeur de recherche honoraire de l'INRAE. Il a été membre du Comité consultatif national d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) de 2012 à 2022, dont il fut président de la section technique de 2016 à 2022.



D.R.

Chloé EVANS

est actuellement adjointe au directeur général de France Biotech et responsable des études sectorielles et économiques de l'association. Depuis 2016, elle coordonne les études de marchés et publications, ainsi que les études de veille stratégique et d'impact, en lien avec l'activité de *think tank* de France Biotech. Depuis 2019, elle supervise les relations internationales de l'association et ses interactions avec les associations européennes et mondiales.

Avant de rejoindre France Biotech, elle a travaillé comme consultante en stratégie pour le secteur de la santé au sein du cabinet Bionest Partners, puis chez D&Consultants où elle a participé à diverses missions de conseil en stratégie et marketing pour des offices de transfert de technologie, des entreprises pharmaceutiques, biotechnologiques et *clusters*.

Chloé Evans est titulaire d'une licence en Biochimie (BSc) de l'Université de Manchester (Royaume-Uni) et d'un Master en management European Business de l'ESCP Europe (Londres/Paris).



D.R.

Marion FANJAT,

diplômée de Science Po Toulouse, travaille depuis 15 ans à la conception et à la mise en œuvre de programmes de coopération internationale. Elle est depuis 2021 responsable adjointe du département Stratégie et Partenariats de l'ANRS | MIE.

Avant de rejoindre l'ANRS | MIE, elle a notamment travaillé pour le ministère de l'Europe et des Affaires étrangères en tant qu'attachée de coopération pour le Nord-Est du Brésil et chargée de programme au Mozambique. Elle a également assuré la coordination du département international de la Fondation Maison des Sciences de l'Homme.



D.R.

Alain FISCHER

a obtenu son diplôme de médecine (pédiatrie) en 1979, il devient professeur d'immunologie à l'université Paris Descartes, puis en 1991 directeur d'une unité Inserm Développement normal et pathologique du système immunitaire. Il a été chef de l'unité d'immunologie et hématologie pédiatriques à l'hôpital Necker (AP-HP) de 1996 à 2012. En novembre 2002, il a été élu membre de l'Académie des sciences et en 2011 de l'Académie de médecine. Il a été membre du Comité consultatif national d'Éthique de 2003 à 2009. Il a été le directeur fondateur de l'Institut des maladies génétiques Imagine (2007-2016). Alain Fischer a été élu membre de l'Académie nationale de médecine des États-Unis en 2017 et de l'Académie des sciences des États-Unis en 2019. Il a été titulaire de la chaire de médecine expérimentale au Collège de France de 2014 à 2020.

Son travail a été reconnu par de nombreux prix, dont le Prix Jeantet (2001), le Grand Prix Inserm (2008) et le Prix du Japon (2015). Ses travaux ont été consacrés à l'étude du système immunitaire humain par la caractérisation de nombreux défauts génétiques et la compréhension de leur physiopathologie. Il a développé avec succès les premiers essais de thérapie génique. Il a présidé en 2016 le comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination des nourrissons en 2016 et, de décembre 2020 à juillet 2022, le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale anti-Covid-19. Depuis janvier 2023, il préside l'Académie des sciences.



D.R.

Salah GHABRI

est économiste de la santé et économètre titulaire d'un doctorat obtenu à l'Université de Paris I et d'une Habilitation à Diriger des Recherches (HDR) obtenue à l'Université de Rennes. Il est actuellement référent en évaluation économique au sein du service Évaluation des Médicaments (SEM) rattaché à la Direction de l'Évaluation de l'Accès à l'Innovation (DEAI) de la Haute Autorité de la Santé (HAS).

Avant de rejoindre la HAS en 2013, Il a exercé des activités managériales et de conseil en évaluation des produits et de programmes de santé au sein d'organisations de santé privées et non gouvernementales. Il a enseigné dans des universités françaises et canadiennes. Il est auteur d'articles scientifiques publiés dans des revues scientifiques à comité de lecture indépendant, d'ouvrages collectifs, de rapports de *task force* internationales, de guides méthodolo-

giques portant sur l'évaluation économique, l'analyse de l'incertitude, l'impact budgétaire et les anticipations des prix. Il est membre des comités scientifiques des revues internationales *Value in Health* et *PharmacoEconomics*.



D.R.

Jean-Marc GROGNET

est pharmacien et docteur ès sciences pharmaceutiques. Il est également diplômé de l'Institut d'administration des entreprises (Université Paris I Sorbonne). Après avoir dirigé le Laboratoire d'études du métabolisme des médicaments et le Groupe de pharmacologie clinique à la Direction des sciences du vivant du CEA, et avoir été nommé professeur à l'Institut national des sciences et techniques nucléaires (INSTN), il a rejoint la Direction de la recherche technologique du CEA dont il a été le directeur scientifique entre 2002 et 2007. Il a ensuite rejoint le ministère en charge de l'industrie en tant que sous-directeur en charge des secteurs des industries de santé, de la chimie et des matériaux. Il revient au CEA en 2012 pour prendre la direction de l'institut de biologie et technologies de Saclay. De 2014 à 2015, il dirige la valorisation en sciences du vivant du CEA. Il devient en 2016, le directeur de l'Institut d'imagerie biomédicale. Simultanément, il assure la direction du programme transversal « technologies pour la santé » de 2013 à 2016. Jean-Marc Grognet est nommé Directeur Général du Groupement d'Intérêt Public Genopole en février 2017. Il revient au CEA en février 2020 en tant que Directeur Délégué aux actions stratégiques en santé. Depuis octobre 2023, il est conseiller auprès du directeur scientifique de la recherche fondamentale du CEA.

Jean-Marc Grognet est membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie, dont il est le secrétaire perpétuel adjoint.



D.R.

Herbert GUEDEGBE,

docteur en biochimie moléculaire et cellulaire, a passé une grande partie de sa carrière dans l'industrie pharmaceutique en France et à l'étranger dont 10 ans chez GlaxoSmithKline (GSK) à des postes de direction stratégique et industrielle en Europe et au Canada. Plus récemment, il était directeur des Opérations du site de thérapies cellulaires de Sanofi à Amsterdam, avant de rejoindre le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) en octobre 2022, en tant que directeur général du LFB Biomanufacturing (filiale du LFB spécialisée dans la production d'anticorps monoclonaux et de protéines recombinantes) et directeur du site d'Alès.



D.R.

Sandrine HALFEN

travaille à l'ANRS MIE comme responsable adjointe du département Recherches en santé publique, sciences de l'homme et de la société. Elle a une formation de sociodémographe et a conduit sa thèse en Martinique sur les pratiques médicales et les comportements des populations face au dépistage du

VIH (1997-2000). Ensuite, elle a travaillé durant 15 ans à l'Observatoire régional de santé d'Île-de-France où elle a été notamment responsable des deux enquêtes financées par l'ANRS sur les Connaissances, attitudes, croyances et comportements (KABP) face au VIH et aux autres risques sexuels aux Antilles et en Guyane (2004, 2012). En 2016, elle a rejoint l'Institut national du cancer, où elle a été coordinatrice de la recherche en sciences sociales puis responsable des projets sur l'innovation dans le champ du dépistage des cancers. Elle a rejoint l'ANRS MIE en 2021.



D.R.

Thierry HULOT

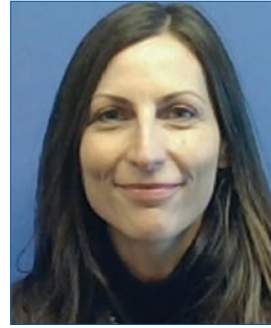
est diplômé en pharmacie et en métabolisme des médicaments (Université René Descartes et Université Paris Sud). Il est également titulaire d'un MBA de l'Université Ashridge (Royaume-Uni).

Il débute sa carrière en 1989 comme chargé d'études biopharmaceutiques au sein du laboratoire Delagrangé. En 1992, il rejoint Synthelabo Recherche comme chef de projet en pharmacocinétique clinique.

Thierry Hulot intègre le Groupe Merck en 1995, où il occupe différents postes en R&D en France et en Allemagne. En 2007, il poursuit son activité en Suisse chez Merck Serono, après l'acquisition de Serono par le groupe Merck. Il crée la fonction Management de Projets au sein de la nouvelle entreprise. Il dirige ensuite le cabinet du président de Merck Serono jusqu'en 2012, avant de créer l'activité Biosimilaires en 2013. En octobre 2013, il est nommé directeur des activités industrielles et *supply* monde.

Depuis le 1^{er} février 2017, Thierry Hulot est président-directeur général de Merck en France (avec trois domaines d'activités : santé, sciences du vivant, électronique). Il est également directeur général de la division Biopharma en France.

Il est administrateur du Leem depuis 2017. D'octobre 2018 à juillet 2019, il a occupé le poste de président de la Commission RSE du Leem. Il était par ailleurs chef de famille des Laboratoires européens. Thierry Hulot est président du Leem depuis le 5 juillet 2022, pour un mandat de 2 ans.



D.R.

Valeria IANSANTE

a plus de quinze ans d'expérience dans le domaine de la recherche et du développement, avec une expertise dans les produits médicaux de thérapie avancée et leur mise en œuvre clinique.

Avant de rejoindre la BEI, Valeria Iansante a travaillé comme gestionnaire non clinique à la Cell and Gene

Therapy Catapult à Londres (Royaume-Uni). À ce titre, elle a aidé des partenaires et des clients, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'Europe, à élaborer des plans stratégiques en vue de la mise sur le marché de thérapies innovantes. Auparavant, elle a travaillé comme scientifique dans diverses institutions, notamment au King's College de Londres, où elle a participé à la recherche et au développement ainsi qu'à la fabrication de thérapies cellulaires pour les patients souffrant de maladies du foie.

Elle est titulaire d'un diplôme en biotechnologie et d'un master en biotechnologie médicale de l'université de L'Aquila, en Italie. En 2010, elle a obtenu son doctorat en biotechnologie à la même université.

Valeria Iansante a rejoint l'équipe Sciences de la vie de la BEI en mai 2021 en tant que spécialiste des sciences de la vie et a depuis participé à diverses opérations, notamment avec Cellectis et Evotec.



D.R.

François JACQ

est ancien élève de l'École Polytechnique, docteur de Mines-ParisTech et ingénieur général des Mines.

Il débute sa carrière comme chercheur au Centre de sociologie de l'innovation (Mines Paris Tech) puis rejoint le ministère chargé de la Recherche. Chargé de mission à la direction

générale de la Recherche et de la Technologie de 1996 à 1997, il est ensuite nommé responsable du département Énergie, Transports, Environnement, Ressources naturelles.

En 2000, François Jacq devient directeur général de l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (Andra). À partir de 2005, il est nommé directeur de la Demande et des Marchés énergétiques à la direction générale de l'Énergie et des Matières premières au sein du ministère chargé de l'Industrie.

En mai 2007, il est nommé conseiller pour l'Industrie, la Recherche et l'Énergie au cabinet du Premier ministre, puis en août 2008, conseiller pour le Développement durable, la Recherche et l'industrie.

En avril 2009, il devient président-directeur général de Météo France, puis est nommé, en 2013, président-directeur général de l'Ifremer. Il est nommé administrateur général du CEA le 20 avril 2018.



D.R.

Anne JUVENCEAU

a rejoint depuis mai 2023, l'Agence de l'Innovation en Santé en tant que coordinatrice de la stratégie d'accélération Biothérapies et bioproduction en thérapies innovantes. De mai 2021 à mai 2023, rattachée à l'Institut thématique Technologie pour la santé de l'Inserm, elle a supervisé les actions de l'Inserm dans le domaine des biothérapies et bioproduction. Elle a copiloté pour l'Inserm le montage du PEPR « Biothérapies et bioproduction des thérapies innovantes ». De 2017 à 2021, en tant que directrice générale adjointe puis directrice générale par intérim, elle a supervisé le développement et la croissance du *biocluster* Genopole, spécialisé dans les biotechnologies et la génomique.

Avant de rejoindre le *biocluster*, elle a dirigé le département de l'évaluation des programmes et du suivi à l'Inserm de 2015 à 2017, après avoir été à la tête du département des affaires internationales de 2014 à 2015. De 2012 à 2014, elle a été conseillère en Santé et Sciences de la vie pour la ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, Geneviève Fioraso. En amont de son engagement ministériel, elle a travaillé pendant 4 ans chez Aviesan (l'Alliance nationale française pour les Sciences de la vie et de la Santé) en tant que responsable de la politique scientifique pour les neurosciences à l'Institut Thématique Multi-Organismes (ITMO) des Neurosciences, des Sciences Cognitives, de la Neurologie et de la Psychiatrie.

Anne Jouvenceau est titulaire d'un doctorat en Sciences de la Vie - Biologie du Vieillessement de l'UPMC (Université Paris VI), et elle est directrice de Recherche à l'Inserm depuis 2015.



D.R.

Christophe JUNOT

est docteur en pharmacie et docteur de l'Université Pierre et Marie Curie en chimie analytique. Entre 2000 et 2002, il travaille au sein des laboratoires de GlaxoSmithKline, où il acquiert une expertise en pharmacocinétique et métabolisme. Il rejoint le CEA en 2002 en tant qu'ingénieur-chercheur. Actuellement directeur de recherche CEA, il dirige le Département Médicaments et Technologies pour la Santé (DMTS) depuis 2017. Il est coordinateur adjoint de l'Infrastructure Nationale en Biologie et Santé « MetaboHub », pour la fluxomique et la métabolomique. Il a également été élu en octobre 2016 et 2018 au conseil d'administration de la Société internationale de Métabolomique. Il a représenté le CEA parmi les 12 membres du Comité

analyse, recherche et expertise (CARE) mis en place par le président de la République en mars 2020, afin de conseiller le Gouvernement dans le contexte de l'épidémie de Covid-19. Enfin, il a été élu en 2021 membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie et il est co-pilote pour le CEA du PEPR « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes ».



D.R.

Florence JUSOT

est professeur des universités en sciences économiques à l'université Paris-Dauphine, chercheur au LEDA-LEGOS et chercheur associé à l'IRDES. Elle est présidente du Collège des Économistes de la Santé depuis 2021, membre du CCNE depuis 2017 et a été membre du Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale de janvier 2021 à l'été 2022.



© FBL

Laurent LAFFERRÈRE,

directeur général de France BioLead, est Docteur en Physico-chimie et Génie des Procédés, et diplômé d'un Executive MBA de HEC Paris. Après 4 années au sein de deux laboratoires publics de recherche sur des sujets financés par des industriels, doctorat au CiNam-CNRS et post-doctorat au LAGEPP-CNRS, il rejoint les laboratoires privés de recherche et développement (R&D) des groupes pharmaceutiques Servier en 2004 puis Sanofi en 2005, entreprise dans laquelle il occupera divers postes pendant plus de 5 ans.

En 2010, il décide de mettre son expérience au service d'acteurs pharmaceutiques français et internationaux de production de principes actifs pour tiers, devient directeur Biopharmaceutique au sein de Covance (désormais Labcorp Drug Development), avant d'occuper le poste de directeur général. En 2016, il relance avec PCAS, fabricant pour tiers, le site de R&D racheté à Covance. En 2019, il crée le Seqens Lab avec le groupe Seqens devenu propriétaire du site de centre R&D de PCAS en 2017.

En 2020, il devient directeur des Opérations et membre du comité exécutif, en charge du Marketing, des Ventes et des Opérations globales au sein de PathoQuest, entreprise parisienne spécialiste du contrôle qualité des biomédicaments par technologie de séquençage de nouvelle génération.

Ainsi, ces dernières années, Laurent Lafferrère a pu démontrer son appétence pour les challenges, affirmer son *leadership* en créant de la valeur pour les diverses parties prenantes de nombreux projets stratégiques complexes. C'est cette solide expérience de plus de 22 ans en R&D au sein de grands groupes de l'industrie pharmaceutique ainsi que ses différentes fonctions au sein d'équipes dirigeantes d'entreprises de fabricants pour tiers, de sociétés de services et de *start-up* ces 12 dernières années, qui l'ont amené à prendre la direction générale de France BioLead, la filière de bioproduction de biomédicaments, en octobre 2022.



D.R.

Philippe LAMOUREUX,

directeur général du Leem depuis novembre 2008, est ancien élève de l'ENA (promotion « Liberté, égalité, fraternité », 1989) et titulaire d'une Maîtrise d'économie et d'une Maîtrise de droit privé (Paris I).

Il a débuté sa carrière comme inspecteur général des Affaires sociales. Puis, en 1992, il devient conseiller technique au sein du cabinet de Bernard Kouchner, alors ministre de la Santé et de l'Action humanitaire. De 1993 à 1997, il est chargé de mission, puis directeur auprès du directeur général de l'Agence du médicament. En 1997, il devient le secrétaire général de cette même agence, avant d'intégrer le cabinet de Martine Aubry, ministre de l'Emploi et de la Solidarité de 1998 à 2001, en tant que conseiller technique.

Directeur-adjoint du cabinet de Bernard Kouchner, ministre délégué à la Santé, en 2001 et 2002, il se voit ensuite confier la direction générale de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES). Poste qu'il quittera 6 ans plus tard pour rejoindre le Leem.

Il est administrateur de l'Association européenne des industriels de la pharmacie et du médicament (EFPIA) et de la Fédération Internationale des Industriels du Médicament (FIIM) et vice-président de l'International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA). Il est membre de l'équipe pédagogique du cycle « Gestion et politique de santé » à Sciences Po Paris.



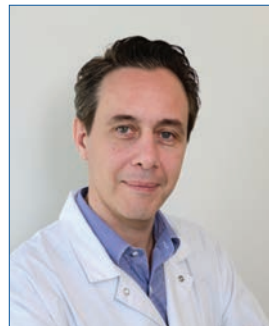
D.R.

Alain LAMPROYE

possède une vaste expérience dans la bioproduction et la gestion de sites biotechnologiques. Il a été nommé directeur général d'Yposkesi en janvier 2017 et est membre de l'équipe de direction de SK pharm-teco. Auparavant, il était président de la *Business Unit* BioPharma de Novasep

depuis 2012, supervisant l'activité CDMO Biologics et l'activité équipements chromatographiques de Novasep, après avoir occupé le poste de CEO de la filiale de Novasep dédiée à la thérapie génique (Henogen, Belgique) et cédée plus tard à Thermo Fisher en 2021. Il a travaillé pendant 9 ans dans les opérations pharmaceutiques chez Merck Serono, où il a occupé divers postes de direction, dont celui de directeur du site EMD Serono Tech Ops à Billerica (États-Unis). Avant cette expérience, il a travaillé en tant que directeur de production GMP chez Eurogentec (Belgique) pendant 14 ans.

Alain Lamproye est titulaire d'un Master of Sciences de l'Université de Liège (Belgique).



D.R.

Jérôme LARGHERO

est Professeur à la faculté de médecine de l'Université Paris Cité, et Directeur du Département de biothérapies cellulaires et tissulaires de l'Hôpital Saint-Louis. Il est responsable de l'unité de thérapie cellulaire de l'Hôpital Saint-Louis et de la banque de sang de cordon de l'AP-HP, et coordinateur du

centre d'investigation clinique en biothérapies. Il dirige également le Centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique de l'AP-HP, dédié à la production de médicaments de thérapies innovantes. Il effectue ses activités de recherche dans l'Unité Inserm U976, au sein de laquelle il dirige l'équipe « Biotechnologies des Cellules souches ».



D.R.

Franck LETHIMONNIER

est ingénieur de formation et titulaire d'une thèse en imagerie médicale. Il a réalisé une formation post-doctorale successivement à l'université de Cambridge, à l'hôpital universitaire de Rotterdam et dans le centre de recherche *corporate* de la société General Electric aux États-Unis afin de compléter son expertise en physique de l'IRM appliqué aux

pathologies cardio-vasculaires.

Recruté en 2001 au Service hospitalier Frédéric Joliot du CEA à Saclay, il développe une recherche en physique de l'IRM appliqué à l'exploration cérébrale et est très rapidement associé à la mise en œuvre de Neurospin, un centre de recherche interdisciplinaire dédié à l'exploration cérébrale par IRM à haut champ magnétique. Il sera en particulier responsable de 2006 à 2013 du projet Iseult dont l'une des composantes est la réalisation d'un système IRM dédié à l'exploration humaine avec le champ magnétique le plus élevé au monde. Cet imageur a été mis en exploitation en 2021.

Depuis 2013, il est directeur de l'Institut thématique Technologies de santé de l'Inserm. Il est également co-directeur de l'Institut thématique multi-organismes pour les technologies de santé de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). À ce titre il définit la stratégie scientifique en technologie de santé de l'Inserm et accompagne une centaine d'équipes de recherche Inserm dans ce domaine.

De 2014 à 2017, il a présidé le conseil de surveillance d'Inserm Transfert et il a coordonné le Consortium de Valorisation Thématique de l'Alliance Aviesan. De 2016 à 2019, il a été coordinateur du Plan France Médecine Génomique, un plan de santé dédié au déploiement de la médecine génomique. Il a également été pilote d'une dizaine de projets du Plan d'Investissement d'avenir d'envergure nationale, par exemple, récemment, pour les phases de lancement du Programmes et Équipement Prioritaires de Recherche (PEPR) dédié à la Santé numérique et pour le PEPR dédié aux Biothérapies et à la bioproduction.

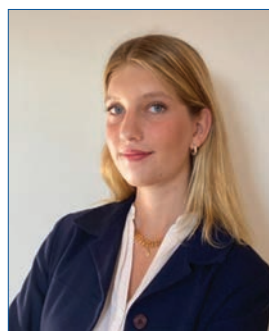


D.R.

Jessica LEYGUES,

Ingénieure AgroParisTech, a débuté sa carrière au sein du cabinet de conseil Alcimed. Pendant 8 ans, elle y a pris en charge le développement de nouveaux marchés en santé (biotech/medtech), pour les créateurs d'entreprises, *start-up*, PME et grands groupes, ainsi que pour la sphère publique et parapublique de l'innovation. Elle a ensuite rejoint le laboratoire pharmaceutique Celgene pour prendre en charge le pôle des partenariats innovants, visant à développer le modèle de la valeur en santé. Elle est aujourd'hui déléguée générale du pôle de compétitivité Medicen Paris Region. Arrivée en pleine crise du Covid-19, la redéfinition du positionnement stratégique du pôle est sa première mission, pour contribuer à développer la souveraineté sanitaire nationale en s'appuyant sur les atouts de la région Île-de-France. Elle est à l'initiative de l'alliance des quatre pôles santé au sein d'ENOSIS Santé en 2022.

Elle a ensuite rejoint le laboratoire pharmaceutique Celgene pour prendre en charge le pôle des partenariats innovants, visant à développer le modèle de la valeur en santé. Elle est aujourd'hui déléguée générale du pôle de compétitivité Medicen Paris Region. Arrivée en pleine crise du Covid-19, la redéfinition du positionnement stratégique du pôle est sa première mission, pour contribuer à développer la souveraineté sanitaire nationale en s'appuyant sur les atouts de la région Île-de-France. Elle est à l'initiative de l'alliance des quatre pôles santé au sein d'ENOSIS Santé en 2022.



D.R.

Clara MAGI

est actuellement *Chief of Staff* au sein de France Biotech, et assiste son président, Franck Mouthon, dans ses différentes missions. Avant de rejoindre France Biotech, elle a travaillé comme chargée de mission au sein du réseau de la direction générale du Trésor, à Lisbonne, puis à Berlin. Clara Magi est titulaire d'un Master en Administration publique, avec une spécialisation « Politiques publiques » de Sciences Po Paris (IEP).

Bernard MAILLÈRE

est directeur de recherche au CEA et chef du laboratoire d'Immunologie cellulaire et Biotechnologie du département Médicaments et Technologies pour la santé du CEA.

Il a obtenu son titre d'ingénieur de l'AgroParisTech en 1987, son doctorat en immunologie de la même école en 1992 et son habilitation à diriger les recherches de l'Université Paris-Saclay en 2000.

Entré au CEA en 1992, il est un expert international reconnu dans le domaine des réponses immunitaires contre les biomédicaments et de l'ingénierie des anticorps.

Il est responsable du pôle immunologie/biothérapie de l'école doctorale ED560 de l'université Paris-Saclay.

Il a publié 144 articles dans des revues internationales et déposé 24 brevets.



D.R.

Cécile MARTINAT

a suivi, après une thèse en virologie réalisée à l'Institut Pasteur, une formation post-doctorale à l'Université Columbia à NYC au cours de laquelle elle s'intéresse à l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines pour avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie de Parkinson.

Forte de cette première expérience sur les cellules souches embryonnaires humaines, elle rejoint en 2005 l'institut I-Stem en tant que chargée de recherche Inserm. Situé sur le campus du Génopole à Évry, et créé en partenariat en l'Inserm et l'AFM-Téléthon, I-Stem est le premier institut français dont les activités s'orientent autour de l'utilisation des cellules souches, en particulier des cellules souches pluripotentes humaines, pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant certaines maladies rares. Actuellement directrice de recherche à l'Inserm, elle a repris la direction de l'unité Inserm UMR861 à I-Stem depuis 2015. En 2017, elle participe à la création de la société française de recherche sur les cellules souches (FSSCR) pour laquelle elle a été élue présidente

de 2017 à 2021. Depuis 2021, elle a été élue vice-présidente de la commission scientifique spécialisée dédiée à l'innovation technologique pour la santé. Depuis 2023, elle a rejoint le comité de pilotage pour l'Inserm du PEPR « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes ».



D.R.

Philippe MENASCHÉ

est chirurgien cardiaque à l'hôpital européen Georges Pompidou et responsable d'une équipe Inserm. Depuis 20 ans, l'équipe travaille en collaboration avec Jérôme Larghero à l'utilisation des cellules souches, et plus récemment de leur sécrétome, pour traiter l'insuffisance cardiaque avec le souci constant d'une translation des travaux expérimentaux vers les essais cliniques (3 à ce jour).

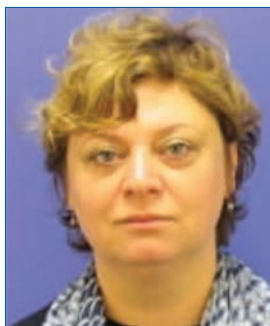


D.R.

Franck MOUTHON,

ancien élève de l'École Normale Supérieure (Ulm), a dirigé pendant une dizaine d'années une équipe de recherche du CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives). En 2013, il choisit la voie de l'entrepreneuriat en co-fondant, aux côtés de Mathieu Charvériat, la société Theranexus dans la conception et le développement de candidats médicaments pour traiter les maladies neurologiques rares pédiatriques. Il en est aujourd'hui son président exécutif. Depuis septembre 2019, il est élu à la présidence de France Biotech, association indépendante qui fédère les entrepreneurs de l'innovation en santé (biotech, medtech, santé numérique).

Franck Mouthon a par ailleurs été désigné personnalité qualifiée au sein du comité de suivi du Plan Innovation Santé France 2030.



D.R.

Cristina NICULESCU

travaille en tant que spécialiste principale des sciences de la vie à la BEI depuis juillet 2016. À ce titre, elle a supervisé les investissements, en particulier la dette à risque, dans un portefeuille d'entreprises innovantes à travers l'Europe, notamment BioNTech, Anocca et Indivumed (sortie en 2023).

Elle a également joué un rôle clé dans la création de fonds d'impact tels que le fonds AMR et de prêts-cadres comme Afreximbank.

Forte de vingt ans d'expérience dans le domaine de la recherche et du développement, Cristina Niculescu apporte une connaissance approfondie de l'immuno-oncologie, des vaccins thérapeutiques contre les maladies infectieuses et les cancers liés aux maladies infectieuses. Avant de rejoindre la BEI, elle a contribué de manière significative au portefeuille de Transgene, SA, une société biopharmaceutique affiliée à l'Institut Mérieux. Elle y a mené à bien divers projets en phase pré-IND et en début de développement clinique (phase I/Ib), en se concentrant sur le VHB chronique et les cancers de la peau à travers l'Europe, le Canada, la Chine et l'Australie. Elle a également joué un rôle clé dans les activités de licence et de développement commercial de la société.

Entre 2006 et 2009, Cristina Niculescu a mené des projets de recherche sur la biologie du développement des maladies rares à l'Institut de génétique, biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), à Strasbourg, en France. Elle est titulaire d'un doctorat en pharmacologie et toxicologie de la RWTH (Aix-la-Chapelle, Allemagne) et d'un MBA en financement de l'innovation à HEC (Paris, France) et au Babson College (Boston, États-Unis).



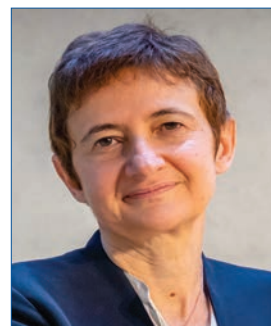
D.R.

Armelle PASQUET

est docteur en Médecine (Faculté de Médecine Henri Warembourg, Lille II), titulaire d'une spécialité en Médecine interne puis d'un DESC en maladies infectieuses et tropicales. Elle est également titulaire d'un Master de Recherche en Santé publique M2 (option Épidémiologie) de l'université Victor Segalen,

Bordeaux II et d'un DIU d'expertise médico-légale (Université Paris VI).

Elle est actuellement responsable du pôle de crise au sein du département Stratégie & Partenariats à l'ANRS I Maladies infectieuses émergentes après une expérience comme praticien hospitalier au CH DRON puis directrice du pôle médical et soins du Samu social de Paris.



D.R.

Laura PIOVESAN

est directeur général et chef adjoint de la direction des projets de la Banque européenne d'investissement (BEI), l'institution de financement à long terme de l'UE, dont le siège est à Luxembourg. Composée de spécialistes sectoriels, cette direction est chargée de l'instruction des projets

(y compris les aspects techniques, économiques, environnementaux et sociaux) et du suivi de leur mise en œuvre, ainsi que des études et des

politiques sectorielles, notamment les politiques climatiques, environnementales et sociales de la BEI. Laura Piovesan est titulaire d'un diplôme d'ingénieur chimiste de l'université de Padoue (Italie). Avant de rejoindre la BEI, elle a passé huit ans dans une société d'ingénierie italienne, d'abord en tant que chercheur et ensuite en tant qu'économiste industriel.



D.R.

Élodie PLIQUET

occupe le poste de cheffe de projet Biotechnologies, Biothérapies et Bioproduction à la direction générale des Entreprises depuis 2019 (ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique). Jusqu'en 2023, elle occupait la fonction d'adjointe au coordinateur de la stratégie d'accélération « biothérapies et bioproduction ». Auparavant, elle a été cheffe de projet scientifique pendant 8 ans chez Invectys, une société biopharmaceutique axée sur le développement d'approches innovantes d'immunothérapie pour traiter les cancers. Elle est diplômée d'un doctorat en Immunologie-Oncologie de l'Université Pierre et Marie Curie réalisé au sein même d'Invectys.



D.R.

Fabrice PORCHERAY

est responsable du département Innovation de l'ANRS I Maladies Infectieuses Émergentes.

Pharmacien de formation, il a complété son cursus par un doctorat en immuno-virologie au sein du département de neuro-virologie du CEA dirigé par le Pr Dominique Dormont. En 2004, il débute son séjour post-doctoral à Boston au Dana-Farber Cancer Institute, puis au Massachusetts General Hospital (MGH) où il met en place avec le Dr Zorn le laboratoire de recherche translationnelle en transplantation. Ses travaux portent sur les mécanismes associés au rejet de greffe chronique. Il sera nommé *Assistant Immunologist* au MGH et *Instructor in Surgery* à la Harvard Medical School en 2010. Entre 2013 et 2018 il est responsable de l'Unité d'immunomonitoring de l'Institut de Recherche Technologique Bioaster, sur le campus de l'Institut Pasteur de Paris. Il enseigne alors au cours Pasteur « Immunité innée et maladies infectieuses ». En 2019 il devient VP du département recherche et Innovation de la société DBV Technologies. Fabrice Porcheray exerce à partir de 2022 une activité de consultant en biotechnologies avant de rejoindre l'ANRS I Maladies Infectieuses Émergentes en mars 2023.



D.R.

Nicolas PULIK

est diplômé de Sciences Po Lille en Relations Internationales (2020) ainsi que de la London School of Economics and Political Science en Santé Publique Internationale (2021). Il travaille au sein de l'ANRS | Maladies infectieuses Émergentes et du GloPID-R (coalition des financeurs de la recherche sur les maladies infectieuses) en tant que chargé de développement international et responsable des dispositifs de crise (2021-2023).



D.R.

Éric QUÉMÉNEUR

est, depuis 2015, directeur R&D de Transgene, une entreprise spécialisée dans les immunothérapies anti-tumorales. Il a favorisé l'émergence des deux plates-formes technologiques invirIO™ (virus oncolytiques armés) et myvac™ (vaccins thérapeutiques personnalisés), ainsi que l'établissement de plusieurs alliances stratégiques (BioInvent, AstraZeneca, NEC, etc.).

Sa formation initiale d'ingénieur biochimiste, de pharmacien et de docteur es science a développé son goût pour les sujets industriels à haut contenu scientifique. Il a commencé sa carrière chez API-bio, Hoechst, puis au CNRS et au Service de Santé des Armées, avant de rejoindre le CEA où il a occupé différents postes opérationnels au sein de la direction des Sciences du vivant (Saclay, 1990-2000 ; Marcoule, 2000-2010 ; Fontenay-aux-Roses, 2010-2014). Il a été directeur du programme national de toxicologie nucléaire entre 2009 et 2014, et représentant du CEA dans les alliances nationales de recherche et divers dispositifs de soutien à l'innovation.

Il est l'auteur de plus de 100 publications et membre des conseils scientifiques de plusieurs entreprises de biotechnologie pharmaceutique et agricole. Il est également administrateur de la filière Intelligence artificielle et cancers au titre de France Biotech.



D.R.

Michel RAO

est ingénieur en chef des ponts, eaux et forêts, et sous-directeur des Industries de santé, Biens de consommation et Agroalimentaire à la direction générale des Entreprises depuis 2022 (ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique). Il était auparavant coordinateur national de la stratégie d'accélération

« Biothérapies et bioproduction ». De 2018 à 2021, il a exercé des fonctions de directeur de projet au sein du service de l'Économie numérique de la DGE, et a commencé sa carrière au sein de l'Autorité de Régulation des Communications Électroniques et des Postes en 2014.



D.R.

Hervé RAOUL

est titulaire d'un doctorat en Biologie des Cellules Sanguines (1995, Université Paris 7, France) et d'une habilitation à diriger des recherches (HDR) en Toxicologie (2000, Université Paris XI, France).

Il est directeur de Recherche à l'Inserm et directeur adjoint de l'ANRS - Maladies Infectieuses Émergentes depuis juillet 2021. D'octobre 2005 à septembre 2022, il a été directeur du laboratoire BSL4 Jean Mérieux de l'Inserm à Lyon. Il est et a été activement impliqué dans diverses collaborations internationales et dans des programmes financés par l'Union européenne. En juillet 2017, il a créé l'infrastructure paneuropéenne dédiée à l'étude des agents pathogènes de classe RG4. Il est membre de divers comités scientifiques nationaux et internationaux.



D.R.

Jean-Patrick SALES

est vice-président du Comité Économique des Produits de Santé depuis mars 2016, en charge de la section médicament. Il occupait auparavant le poste de directeur de l'évaluation médicale, économique et de santé publique (DEMESP) à la Haute Autorité de Santé depuis 2011 et dirigeait les

services chargés de l'évaluation des médicaments, des dispositifs médicaux, des actes professionnels, de l'évaluation économique et de santé publique. Il est chirurgien, titulaire d'un diplôme d'études approfondies de méthodologies chirurgicales, il est également diplômé en management. Après un début de carrière consacré à l'exercice médical au sein du service de chirurgie générale et digestive de l'hôpital de Bicêtre de 1992 à 2008, il rejoint le cabinet de Roselyne Bachelot, alors ministre de la Santé et des Sports, en qualité de conseiller spécial pour les Affaires médicales, puis à partir de 2009, il est nommé directeur adjoint de cabinet notamment chargé de la Sécurité sanitaire, de la Gestion des crises sanitaires et de la Santé environnementale. En 2011 il a également occupé la fonction de conseiller médical au sein du cabinet de la ministre des Solidarités et de la Cohésion sociale.



Inserm/François Guénet

Didier SAMUEL,

médecin et chercheur, a été nommé président-directeur général de l'Inserm, lors du conseil des ministres du 1^{er} février 2023, sur proposition de la ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et du ministre de la Santé et de la Prévention.

Le Pr Samuel a consacré l'ensemble de sa carrière à mener de concert ses activités de soin et de recherche.

Professeur d'hépatologie à l'université Paris-Saclay, directeur du service d'hépatologie et de réanimation hépatique de l'hôpital Paul-Brousse et directeur médical du programme de transplantation hépatique au sein de ce même hôpital, Didier Samuel a pris en charge et suivi plus de 4 500 patients transplantés hépatiques.

Doyen de la faculté de médecine de Paris-Saclay depuis 2017, il a présidé la Conférence des doyens de médecine entre 2022 et 2023. Il a également présidé le Comité national de coordination de la recherche, jusqu'à sa prise de poste en qualité de PDG de l'Inserm.

Depuis 2005, le Pr Didier Samuel dirige une unité de recherche au sein de l'Inserm consacrée à la physiopathogénèse et au traitement des maladies du foie. Son expertise dans le domaine des maladies hépatiques et en transplantation hépatique est reconnue à l'international, il a d'ailleurs été membre de la Société Internationale de Transplantation Hépatique entre 2007 et 2015.



D.R.

Érica TELFORD,

après plusieurs expériences de recherche en Europe, en Australie et aux États-Unis, a obtenu en 2018 une thèse en infectiologie de l'Université Paris Diderot. Ses travaux de recherche ont été menés dans le laboratoire de Pathologie Microbienne Moléculaire à l'Institut Pasteur de Paris, dirigé par le Pr Sansonetti. De 2020

au 2022 elle a intégré l'Institut Thématique I3M de l'Inserm et travaillé dans l'équipe de coordination du Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance, ainsi que dans la réponse à la crise du Covid-19 de l'équipe REACTing, notamment sur les aspects de revue de la littérature. Elle est actuellement chargée de mission au sein du département Innovation de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes depuis mars 2022. En articulation avec les membres du département, ses missions sont l'identification et l'accompagnement de projets de recherche innovants, et le développement de liens public-privé.



D.R.

Élodie THIERION

a réalisé une thèse en génétique à l'ENS, suivi d'un post-doctorat à l'Université de Cambridge. Elle y découvre un exemple de transfert de technologie en oncologie, qu'elle approfondira dans son mémoire pour l'obtention de son diplôme de valorisation de la recherche biomédicale à Sorbonne Université. Elle

rejoint ensuite un cabinet de conseil en financement de l'innovation où elle accompagne *start-up*, PME et grands groupes. À cette occasion, elle se familiarise avec les enjeux de l'innovation et de la R&D dans le secteur de la santé. Elle rejoint MEDICEN en juin 2021 en tant que cheffe de projets innovation, biotech & pharma. C'est la référente du pôle sur les actions de la filière des biothérapies et de la bioproduction et participe, à ce titre, à l'organisation du Congrès France Bioproduction avec Polepharma.



Eric Durand_2023

Jacques VOLCKMANN

est Docteur en pharmacie, et titulaire d'une maîtrise en pharmacie industrielle et en microbiologie de l'Institut de pharmacie industrielle de Lyon (IPIL) et d'une maîtrise en virologie fondamentale de l'Université Lyon I. Il est également diplômé en administration des affaires du CEDEP/INSEAD.

Il a exercé plusieurs responsabilités en production, sciences analytiques, assurance-qualité et développement dans l'industrie pharmaceutique, principalement dans le domaine des produits biologiques (hormones, vaccins...).

De 2007 à 2009, il a exercé la fonction de directeur R&D des sites France chez Sanofi Pasteur. De 2010 à 2014, il a occupé la fonction de directeur Projets Nouveaux Vaccins Europe chez Sanofi Pasteur, chargé de veiller à l'avancement des projets de nouveaux vaccins du portefeuille de développement global. De 2014 à début 2017, il a occupé la fonction de directeur Global R&D Sites, Hubs et Supports Scientifiques chez Sanofi Pasteur, recouvrant la responsabilité globale des sites R&D, des interfaces avec les écosystèmes R&D et académiques français et européens, des équipes supports scientifiques aux projets, et de la qualité globale. Depuis avril 2018, il est responsable de la R&D Sanofi en France.

Jacques Volckmann a été de 2011 à 2021 président du conseil d'administration de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon (ISPB/ Faculté de Pharmacie de Lyon). Il est actuellement vice-président de l'AFIPRAL (association des fabricants des industries de santé en Rhône-Alpes), membre du *board* de l'Institut Bioaster de Lyon (IRT) et de l'Institut de Recherche Ksilink à Strasbourg.

Il est membre du comité stratégique de Sanofi en France.

Depuis 2022, Jacques Volckmann est *chairman* de l'association France Biolead lancée dans le cadre des initiatives stratégiques du contrat de filière.



D.R.

Yazdan YAZDANPANA

est chef du service de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'hôpital Bichat Claude Bernard, Unité Inserm IAME UMR1137.

Il est diplômé de l'école de médecine de Lille en 1996. Il est qualifié, par cette même institution, tout d'abord en tant que hépato-gastro-entérologue en 1996, puis

en tant que spécialiste des maladies infectieuses en 2002. Il obtient un Master de Sciences en épidémiologie de la Harvard School of Public Health à Boston en 2000, ainsi qu'une thèse de sciences en santé publique de l'Institut de Santé Publique de Bordeaux en 2002. En 2006, il devient professeur en Maladies infectieuses et tropicales.

Ses domaines de recherches incluent l'épidémiologie clinique du VIH, les hépatites virales, des infections émergentes, ainsi que la pharmaco-économie des agents anti-microbiens. Ses travaux sont majoritairement publiés dans des revues à comité de lecture (plus de 500 publications dans les revues à comité de lecture), et il est régulièrement sollicité pour ses présentations à de nombreux congrès nationaux et internationaux.

En février 2017, il a été nommé directeur de l'Institut français d'immunologie, d'inflammation, d'infectiologie et de microbiologie (I3M) à l'Inserm et Aviesan. En janvier 2021, il a été nommé directeur de l'ANRS I Maladies Infectieuses Émergentes. Il est *co-Chair* de Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness International Network (GLOPID-r), un consortium de financeur coordonnant le financement en période d'épidémie au niveau international.

De mars 2020 à juillet 2022, Yazdan Yazdanpanah a été membre du conseil scientifique de la Covid-19 auprès du président de la République, Emmanuel Macron.