



**LEEM BIOTECH & GENOPOLE®**  
*DEVELOPPEMENT & CONSEIL*

**Bioproduction 2008, Etat des lieux et  
recommandations pour l'attractivité de la  
France**

**Rapport de synthèse**

## ABREVIATIONS

### A

AAA (zone)	Asie, Amérique du Sud, Afrique
ADN	Acide DeoxyriboNucléique
AFII	Agence Française pour les Investissements Internationaux
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANR	Agence Nationale pour la Recherche

### B

BLA	Biologics License Application
BRIC (zone)	Brésil, Russie, Inde, Chine

### C

CHMP	Comité pour les Médicaments à Usage Humain
CIR	Crédit Impôt Recherche
CMO	Contract Manufacturing Organization
CRO	Contract Research Organization
CSIS	Conseil Stratégique des Industries de la Santé

### E

EFPIA	The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency

### F

FDA	Food and Drug Administration
FUI	Fond Unique Interministériel

### G

GMP	Good Manufacturing Practice
-----	-----------------------------

### I

ISI	Innovation Stratégique Industrielle (programme)
-----	---

### M

M	Million
Mds	Milliard

### P

PCRD	Programme Cadre pour la Recherche et le Développement
PPP	Partenariat Public-Privé (Montage)

### R

RIB	Recherche et Innovation en Biotechnologie
-----	---

## SOMMAIRE

<b>1. PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>4</b>
<b>2. LE PERIMETRE DE L'ÉTUDE : LES PROTEINES RECOMBINANTES.....</b>	<b>6</b>
<b>3. ACTUALITÉ ET PERSPECTIVES DU MARCHÉ DES BIOMÉDICAMENTS .....</b>	<b>15</b>
<b>4. LES BIOSIMILAIRES.....</b>	<b>30</b>
<b>5. LES MOLÉCULES BIOLOGIQUES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE .....</b>	<b>45</b>
<b>6. LA PRODUCTION BIOLOGIQUE DANS LE MONDE.....</b>	<b>51</b>
<b>7. L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LA BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX .....</b>	<b>87</b>
<b>8. RECOMMANDATIONS ET ACTIONS DU LEEM ET GENOPOLE®.....</b>	<b>109</b>

---

## 1. PRESENTATION DE L'ETUDE

---

Le Comité Biotechnologies du Leem et Genopole® se sont associés afin de conduire une étude sur l'état des lieux de la bioproduction en France en 2008. Les objectifs de l'étude sont les suivants :

1. Mettre à jour les perspectives de croissance du marché mondial des biomédicaments, et en particulier mettre à jour les perspectives de développement des biosimilaires et les besoins liés en bioproduction,
2. Faire le point sur les molécules biologiques en développement clinique par catégorie thérapeutique,
3. Mettre à jour l'état des lieux des implantations d'unités de bioproduction de lots cliniques et de lots commerciaux en Europe et à l'international. Distinguer les entreprises pharmaceutiques des CMOs. Préciser l'activité (médicament(s) produit(s)), l'investissement réalisé, le nombre de personnes employées sur le site de production,
4. Identifier les sociétés qui ont des projets en cours d'études et dont l'implantation n'est pas définitivement arrêtée. Interroger systématiquement sur ce plan les laboratoires pharmaceutiques français et les sociétés internationales implantées en France,
5. Identifier les critères de décision d'installation d'unités de bioproduction de lots commerciaux par les décideurs des entreprises pharmaceutiques / biopharmaceutiques et des CMOs à vocation de production de lots commerciaux. Réalité des avantages qui ont présidé au choix du pays et du nouveau site d'implantation, après quelques années d'activité de production,
6. Hiérarchiser les points constituant des critères généraux d'implantation et valider l'importance d'autres critères qui ne seraient pas apparus dans les interviews, comme la disponibilité de compétences liée à la présence d'écoles de formation spécialisées ou de centres de recherche sur les bioprocédés (qualifier les besoins),
7. **Elaborer des recommandations concrètes et précises pour développer l'attractivité de la France pour les investissements internationaux en matière de sites de bioproduction de lots commerciaux.**

**Au cours de la mission menée par Développement et Conseil, 33 décideurs internationaux ont été interrogés** sur les différents facteurs clés d'implantation d'un site de bioproduction de lots commerciaux. La typologie des personnes interrogées est présentée dans la figure ci-après :

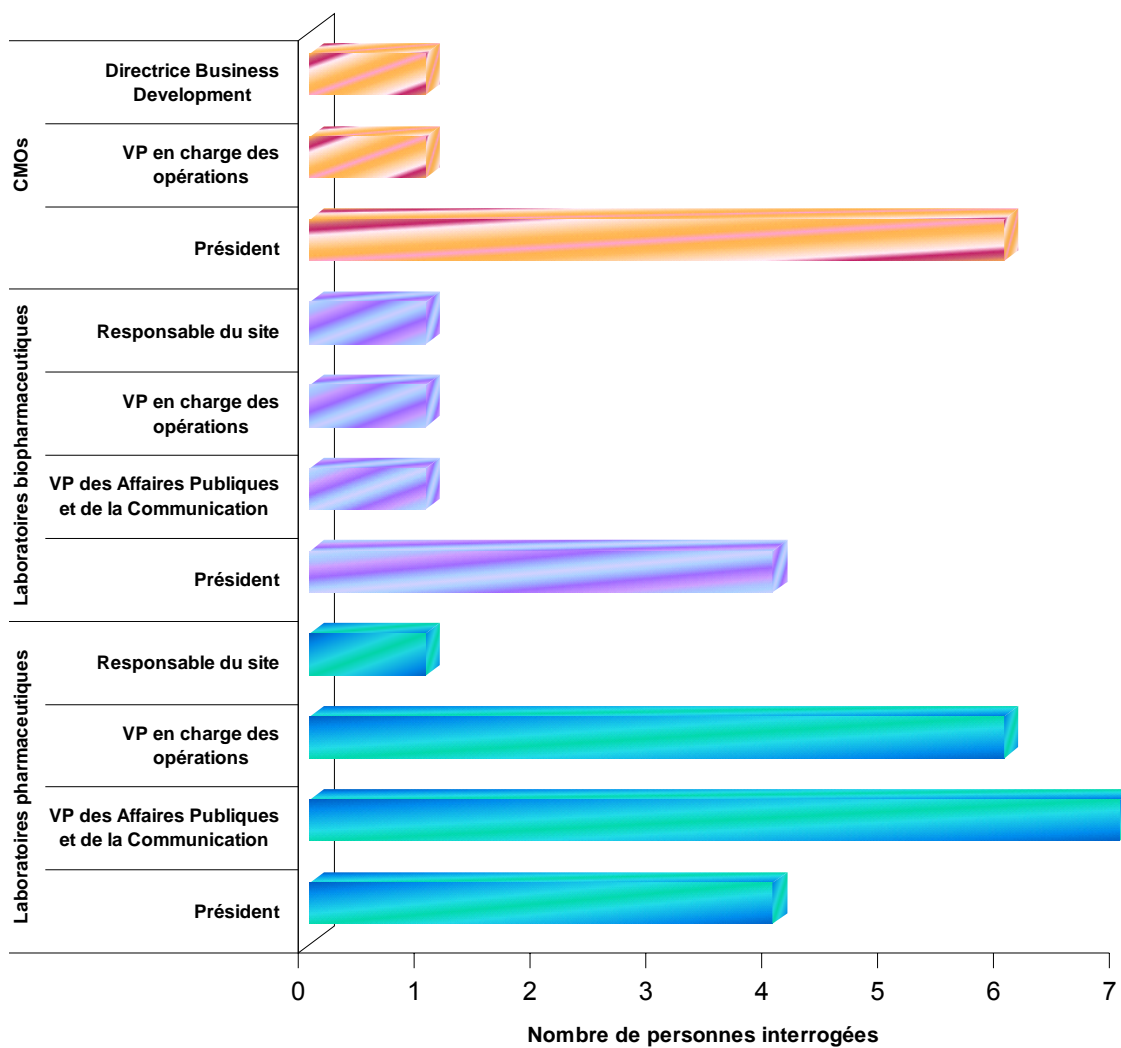


Figure 1 : Profil des personnes interrogées par Développement & Conseil – Juillet 2008

---

## **2. LE PERIMETRE DE L'ETUDE : LES PROTEINES RECOMBINANTES**

---

### **2.1. CLASSIFICATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES**

Les produits biologiques sont des produits synthétisés ou composés par des organismes vivants ou qui constituent des analogues de biopolymères (vecteurs). Ainsi, dans cette famille, il est possible de trouver différents groupes de produits biologiques : les substances d'extraction biologique (hormones, enzymes, protéines plasmatiques, antibiotiques, allergènes), les vaccins, les thérapies cellulaires et tissulaires, les protéines recombinantes (ADN recombinant) issues du génie génétique, les acides nucléiques (oligonucléotides, thérapies géniques, vaccins à ADN). Ces différents groupes sont représentés dans la figure ci-dessous.

.

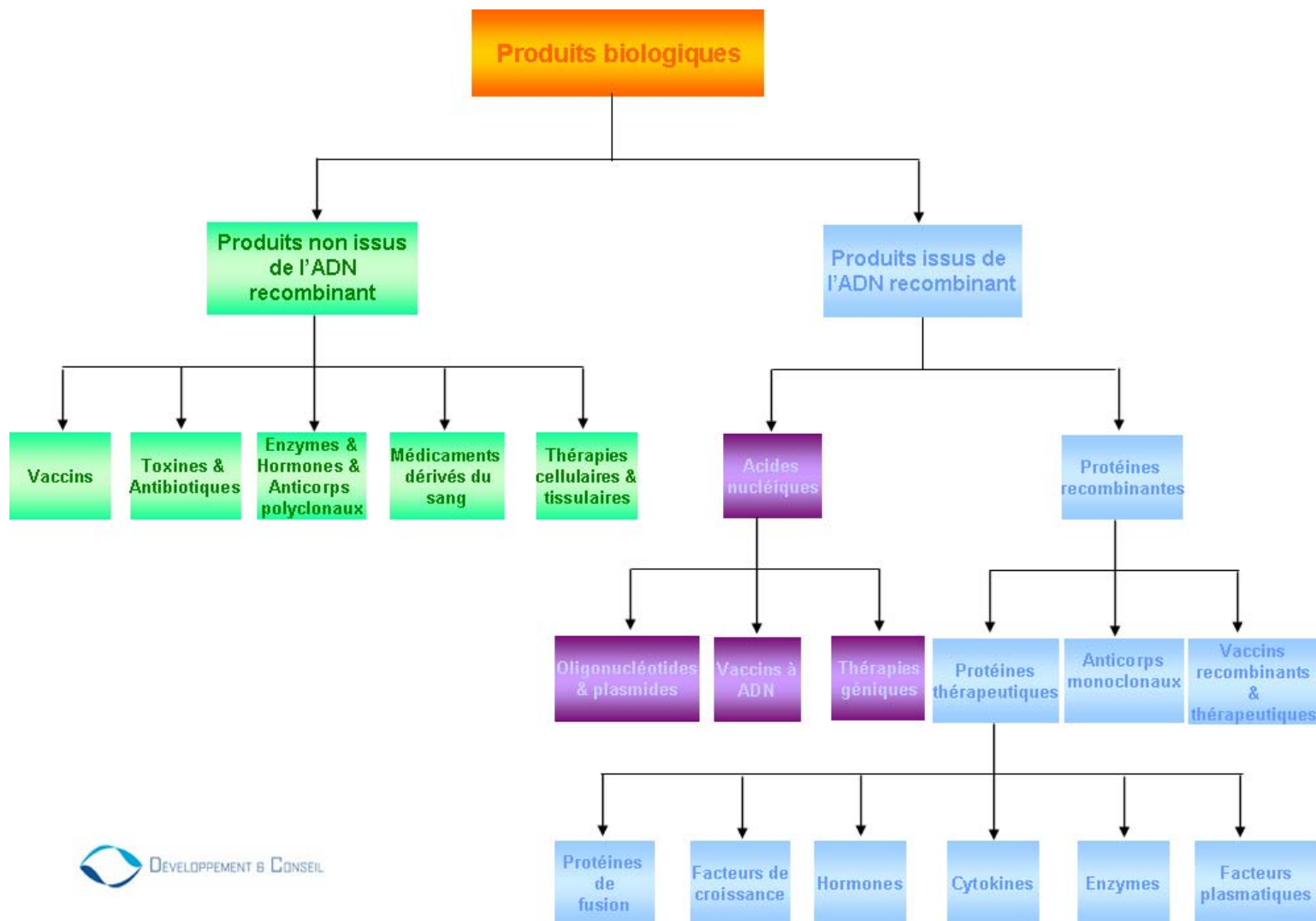


Figure 2 Classification des produits biologiques

Source : Développement & Conseil, 2008

→ Les produits issus de l'ADN recombinant se partagent en deux segments de marché :

☒ Le segment des acides nucléiques est encore à un stade émergent, il ne rentre pas dans le périmètre de notre étude.

Seulement 2 médicaments à base d'acide nucléique sont commercialisés : Vitravene (un oligonucléotide) d'Isis Pharmaceuticals / Novartis utilisé dans le cas d'infection par le cytomégalovirus chez les patients VIH et Macugen d'Eyetech / Pfizer utilisé contre la dégénérescence maculaire. Les ventes de Macugen sont faibles et en diminution du fait de la faible population visée et des anticorps commercialisés comme Lucentis. Les ventes cumulées des 2 acides nucléiques se sont élevées à 30M\$ en 2007.

☑ Le segment des protéines recombinantes est à un stade plus mature et constitue le périmètre technologique de cette étude, on parlera de biomédicaments dans la suite de l'étude

☒ Les produits non issus de l'ADN recombinant ne rentrent pas dans le périmètre de cette étude.

## 2.2.LA FAMILLE DES PROTEINES RECOMBINANTES

En 2007, le marché mondial des biomédicaments s'est élevé à 71Mds\$. Parmi les différentes familles de biomédicament, les protéines thérapeutiques constituent la famille la plus mature avec une part de marché de 67% en 2007. Cependant le taux de croissance de ce segment est en diminution : 17% en 2005 et 14% en 2006. La forte croissance du segment des protéines recombinantes est principalement assurée par la famille des anticorps monoclonaux avec une part de marché de 35% en 2008.

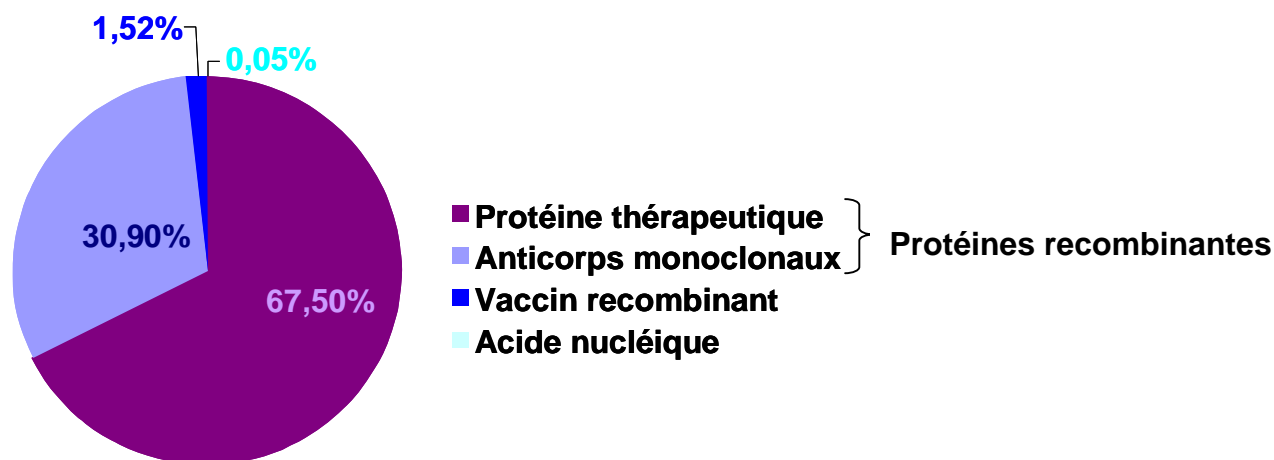


Figure 3 : Parts de marché (%) des différents segments de marché des biomédicaments en 2007

Source : Nature Biotechnology, Développement & Conseil 2008

### 2.2.1. Les protéines thérapeutiques

Au sein du segment des protéines thérapeutiques sont classés les facteurs de croissance, les hormones, les cytokines, les protéines de fusion, les facteurs plasmatiques et les enzymes.

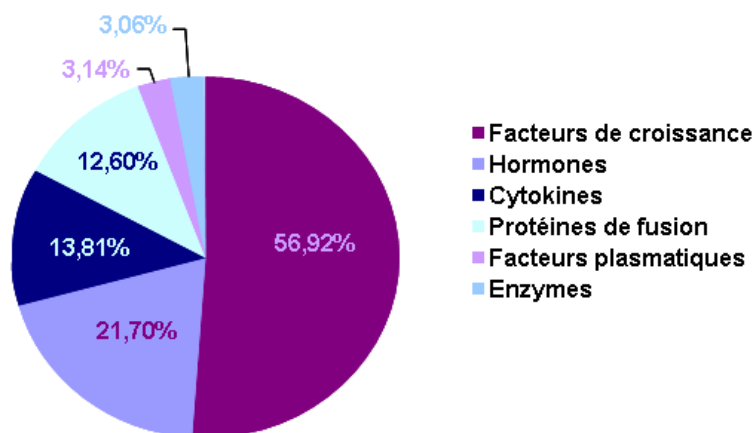


Figure 4 : Parts de marché (%) des différentes classes de protéines thérapeutiques en 2007

Source : Nature Biotechnology, Développement & Conseil 2008

**Le marché des protéines thérapeutiques mature et croissant a atteint les 45,6Mds\$ en 2007 et devrait atteindre 53Mds\$ en 2010.** Malgré l'intérêt grandissant pour les anticorps thérapeutiques, il est encore un support majeur de la croissance des biomédicaments avec 28 nouveaux produits approuvés depuis 6 ans. Cependant la croissance des protéines thérapeutiques provient uniquement des blockbusters dérivant de 16 marques. Cela pourrait provoquer une diminution de la part de marché des protéines thérapeutiques de 67% en 2007 à 58% en 2010. **Les classes thérapeutiques qui connaîtront le plus de croissance sur la période 2007 à 2010 pour le segment des protéines thérapeutiques devraient être l'hématologie, l'endocrinologie (principalement le diabète) et l'oncologie.**

- Facteurs de croissance

**Les facteurs de croissance représentent le segment le plus important du marché des biomédicaments avec environ 38% du marché et 57% du marché des protéines thérapeutiques avec un taux de croissance d'environ 18%.** Au sein de cette classe sont regroupés les érythropoïétines (EPO) et les facteurs de croissance (G-CSFs) indiqués dans le traitement de l'anémie, de désordres hématologiques et des effets secondaires de la chimiothérapie. **Ce marché est dominé par Amgen** qui commercialise Epogen, Neupogen, Aranesp et Neulasta, 4 blockbusters en 2007 **et par Johnson & Johnson** avec Procrit, un autre blockbuster.

- Hormones

**Le segment des hormones est le troisième segment la plus important après les facteurs de croissance et les anticorps.** En 2007, la part de marché des hormones correspond à 21,7% des ventes de protéines thérapeutiques et à 14,6% des ventes de biomédicaments. Au sein de cette classe sont regroupées les insulines et les hormones de croissance. Actuellement, il existe 30 marques d'hormones commercialisées dont 15 insulines recombinantes humaines. L'insuline a été le premier biomédicament recombinant à être mis sur le marché par Eli Lilly en 1982 aux USA (en 1984 en France). Aujourd'hui l'insuline animale ne détient plus que 30% du marché de l'insuline, majoritairement dans les pays en voie de développement.

**Le marché des insulines, indiquées dans le traitement du diabète (72% du marché<sup>1</sup>), est en croissance de 20% par an.** Les principaux acteurs sont Novo Nordisk avec Novolin et Levemir, Sanofi-Aventis avec Lantus, Eli Lilly avec Humalog. Les 4 marques citées sont toutes des blockbusters en 2007.

**Le taux de croissance du marché des hormones de croissance est quant à lui en diminution de 3%** (de 27% à 24% entre 2005 et 2006) du fait notamment de la mise sur le marché en 2006 du premier biosimilaire : Omnitrope de Sandoz.

- Cytokines

**Les cytokines sont la quatrième classe la plus vendue dans le monde avec un taux de croissance annuel de 10% et une part du marché des biomédicament égale à 9,3%.** Au sein de cette classe sont regroupés les interférons et les interleukines. En 2007, 13 marques différentes étaient commercialisées dont 10 sont des interférons. Les cytokines sont indiquées dans le traitement des maladies auto-immunes, de l'hépatite C et de certains cancers. Le premier interféron a été commercialisé en 1993. Les principaux acteurs sur le marché des interférons sont Biogen Idec avec Avonex, Roche avec Pegasys, Merck Serono avec Rebif et Bayer Schering Pharma avec Betaseron. **Le marché des interleukines quant à lui est en décroissance depuis 3 ans** du fait du faible marché et de la concurrence des anticorps anti-TNF plus performants dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

---

<sup>1</sup> Source : Nature Biotechnology

- Protéines de fusion

Cette classe inclut peu de marques. Les produits actuellement commercialisés sont Enbrel (récepteur TNF recombinant fusionné à la région Fc de IgG1) d'Amgen contre la polyarthrite rhumatoïde, Orenicia (IgG fusionnée avec l'antigène CTLA-4 du lymphocyte T) de Bristol-Myers Squibb contre la polyarthrite rhumatoïde, Amevive (protéine de liaison CD-2 fusionnée avec la région Fc de IgG1) de Astellas Pharma contre le psoriasis et Ontak (interleukine recombinante fusionnée avec la toxine diphtérique) de Ligand pharmaceuticals contre les lymphomes. **Le chiffre d'affaires de ces 4 produits a atteint 5,6Mds\$ en 2007 dont 5,3Mds\$ venaient des ventes d'Enbrel.**

- Facteurs plasmatiques

**Les facteurs plasmatiques représentent la plus petite classe du marché des biomédicaments.** Les ventes des 7 marques ont augmenté de 26% en 2006, pour atteindre, en 2007, 2,1% de parts de marché des biomédicaments. Les facteurs VIII et IX sont les plus vendus et utilisés dans le traitement de l'hémophilie et des hémorragies. Les leaders du marché sont Kogenate de Bayer et NovoSeven de Novo Nordisk.

- Enzymes recombinantes

La classe des enzymes thérapeutiques ou de remplacement inclut les enzymes recombinantes utilisées dans le traitement des maladies génétiques, affectant une dizaine de milliers de personnes dans le monde. **Ce marché de faible volume est en forte croissance** (31% en 2006) en partie grâce au statut de médicament orphelin qui est incitatif pour les industriels. En 2007, 8 marques étaient disponibles sur les marchés nord-américain et européen. Le principal acteur du marché des enzymes thérapeutiques est Genzyme qui commercialise Cerezyme pour la maladie de Gaucher, Fabrazyme pour la maladie de Fabry et Myozyme pour la maladie de Pompe. De nouveaux acteurs se positionnent aussi sur ce marché comme Genentech avec son produit pour la mucoviscidose, Pulmozyme, Shire pharmaceuticals avec Elaprase contre la maladie de Hunter et Replagel contre la maladie de Fabry.

### 2.2.2. Les anticorps monoclonaux

**IMS Health prévoit une croissance de 20,9% en 2008 du marché des anticorps monoclonaux, atteignant ainsi les 30Mds\$ soit 35% du marché des biomédicaments.** Ce pourcentage augmente régulièrement depuis 2001 (11% du marché en 2001 et 24% en 2005). **Le marché mondial des anticorps monoclonaux devrait approcher des 42Mds\$ en 2010** (soit 40,1% du marché des biomédicaments) avec un taux annuel de croissance d'environ 14%<sup>2</sup>. Au sein des anticorps, il est possible de dissocier les anticorps monoclonaux, avec un taux de croissance prévu de 12,4%, les anticorps polyclonaux comme Thymoglobuline (représentant un marché plus faible et moins innovant), avec un taux de croissance de 4%.

La croissance du marché des biomédicaments est supportée principalement par les anticorps monoclonaux qui sont encore à un stade croissant. Le lancement du marché des anticorps monoclonaux a commencé en 1997 avec la mise sur le marché d'anticorps chimériques tels que Remicade (Johnson & Johnson) et Rituxan (Roche / Genentech), 2 blockbusters en 2007 qui devraient encore soutenir la croissance du marché en 2008. Ces anticorps sont les premiers succès commerciaux ayant rapportés de haut revenus en se basant sur une classe thérapeutique à fort besoin : l'oncologie. Cependant, depuis le début des années 2000, les anticorps humanisés, les anticorps monoclonaux humains ainsi que d'autres technologies comme les anticorps conjugués et les fragments d'anticorps (Fab) jouent un rôle croissant dans le leadership des anticorps thérapeutiques sur le marché des biomédicaments. **A date de l'étude, 22 anticorps monoclonaux thérapeutiques et cinq protéines de fusion impliquant des immunoglobulines sont sur le marché.** Parmi les blockbusters de 2007, il est possible de citer plusieurs anticorps monoclonaux humanisés comme Avastin (Roche / Genentech), Herceptin (Roche / Genentech) et Erbitux (Bristol-Myers Squibb / Imclone System) ainsi que, pour la première fois, un anticorps monoclonal humain, Humira (Abbott).

**L'industrie pharmaceutique va déplacer sa R&D des anticorps monoclonaux murins ou chimériques ou humanisés vers les anticorps monoclonaux humains.** Sur les 20 lancements prévus entre 2007 et 2010, 12 seront des anticorps monoclonaux humains. En mai 2008, il était possible de recenser 18 anticorps monoclonaux sur le marché US. Au niveau mondial, près de 500 anticorps

---

<sup>2</sup> source : Business Communications Company

monoclonaux sont en cours de développement par plus de 200 entreprises. Environ 180 de ces anticorps sont en essais cliniques. La majorité des entreprises positionnées sur les anticorps monoclonaux ont augmenté leur nombre d'anticorps en développement depuis 2005.

**Les aires thérapeutiques ciblées par les anticorps monoclonaux, d'une remarquable diversité, sont des maladies à fort besoin médical non satisfait**, principalement l'oncologie, les maladies auto-immunes et inflammatoires et la cardiologie. Les anticorps monoclonaux sont caractérisés par un effet ciblé qui peut servir de véhicule à une petite molécule, à une toxine, à une molécule radioactive (anticorps conjugué) dans le cas de traitement des cancers. Avec 2 anticorps monoclonaux devant être commercialisés dans les trois ans, les maladies infectieuses sont une catégorie thérapeutique potentiellement porteuse de la croissance du marché des anticorps. Les anticorps sont aussi développés pour d'autres aires thérapeutiques telles que la pneumologie, la cardiologie et l'ophtalmologie.

**Les principaux acteurs sont Genentech / Roche, Abbott, Johnson & Johnson, Biogen Idec, Amgen, Novartis, Wyeth et UCB. Genentech / Roche** a une part du marché des anticorps égale à 48,7% en 2005 et à 40,2% en 2007. Cependant ce chiffre devrait descendre à 35,7% en 2010 du fait du nombre important d'entreprises se positionnant sur le développement et la commercialisation d'anticorps monoclonaux (17 en 2004 contre 36 prévus en 2010).

### 2.2.3. Les vaccins recombinants et thérapeutiques

**Après une diminution du taux de croissance en 2005, le marché des vaccins recombinants a augmenté de 40%.** Ces fortes variations sont dues au fait que les vaccins ne sont effectués qu'une seule fois contrairement aux maladies chroniques qui requièrent un traitement long. Ainsi la commercialisation de Gardasil en 2006 aux USA a générée un chiffre d'affaires de 157M\$ en 6 mois mais en 2007, les ventes sont passées de 312M\$ pour le premier quart de l'année à 286M\$ pour le second quart.

**Le marché des vaccins recombinants est au stade croissant avec peu de produits commercialisés et beaucoup en développement.** Ils entrent en compétition avec les vaccins traditionnels qui eux sont à un stade mature. Le principal inconvénient des vaccins recombinants est le coût de développement puisque l'antigène doit être localisé, cloné, exprimé puis purifié. L'antigène est généralement produit dans des levures.

	Développement	Type	Fabrication	Exemples
<b>Vaccin traditionnel</b>	<b>Première génération</b>	Vaccins inactivés	Fabriqués à partir d'un virus entier ou d'une bactérie.	<i>Vaccins contre le choléra et l'hépatite A</i>
		Vaccins atténués	Fabriqués à partir d'organismes responsables de la maladie	<i>Vaccins contre la rubéole, la fièvre jaune et les oreillons</i>
		Toxoïdes	Toxine inactivée ou détruite utilisée pour immuniser contre certaines bactéries spécifiques.	<i>Vaccins contre le tétanos et la diphtérie</i>
	<b>Deuxième génération</b>	Vaccins conjugués	Contiennent des protéines du revêtement externe d'organismes responsables de la maladie	<i>Vaccin contre l'hémophilus influenzae de la méningite du type B</i>
		Vaccins de sous-unités	Contiennent un ou plusieurs composants d'un organisme responsable de la maladie, plutôt que son ensemble, pour stimuler une immuno-réaction.	<i>Vaccin anti-méningococcique, vaccin contre l'hépatite B, paludisme</i>
		Vaccins par délétion géniques	Manipulations génétiques (délétions) guidées par l'identification de gènes responsables de la virulence, de la colonisation, de la capacité à survivre dans les cellules hôtes.	<i>Vaccin contre l'Herpès, vaccin contre le choléra</i>
<b>Vaccin recombinant</b>	<b>Génie génétique</b>	Vaccins recombinants	Fabriqués en utilisant la technologie de l'ADN recombinant. Il existe deux types de vaccins recombinants: (1) les vaccins de sous-unités et (2) les vaccins de vecteur tels que mentionnés ci-dessus.	<i>Cervarix, Pediatrrix, Twinrix, Gardasil, Lymrix, Engerix</i>
		Vaccins thérapeutiques	Développés pour traiter principalement les patients atteints du cancer.	<i>Les vaccins thérapeutiques sont en développement clinique</i>
		Vaccins à ADN	Morceaux principaux d'ADN qui codent plusieurs protéines d'un organisme responsable de la maladie injectées directement dans le corps. Les protéines produites agissent comme des antigènes qui stimulent le système immunitaire.	<i>Les vaccins à ADN sont en développement clinique</i>

**Tableau 1 : Description des différents types de vaccins**

*Source : Nature, Développement & Conseil 2008*

### 3. ACTUALITE ET PERSPECTIVES DU MARCHE DES BIOMEDICAMENTS

Les biomédicaments représentent une part croissante de l'innovation thérapeutique, représentant sur les 4 dernières années environ 30% des nouvelles molécules. Près de 60% de ces produits sont d'origine américaine. 75% de ces médicaments ont été mis sur le marché dans les 10 dernières années, et depuis le lancement en 1984 du premier biomédicament en France (une insuline recombinante), l'arrivée des nouveaux produits se poursuit à un rythme soutenu.

#### 3.1. ACTUALITE DU MARCHE DES BIOMEDICAMENTS

Le marché pharmaceutique global mondial a atteint en 2007 les 712Mds\$. **Au sein de ce marché, les ventes des biomédicaments ont atteint 71Mds\$ soit un taux de pénétration égal à 10%.** Le secteur des biotechnologies approche de la rentabilité en 2006, au moins aux Etats-Unis. La croissance de ce secteur s'installe dans le monde entier. Les entreprises européennes sont cependant encore trop jeunes et sous-capitalisées et peu d'entre elles sont à l'équilibre ou à la profitabilité.

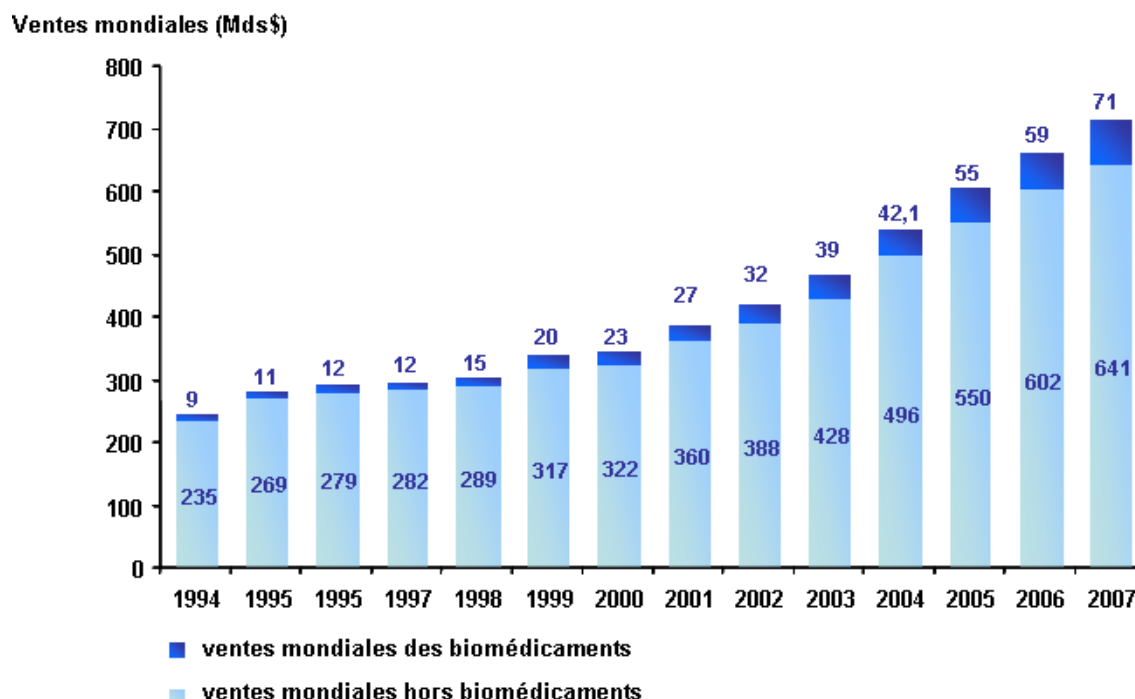


Figure 5 : Constat sur l'évolution du marché mondial des biomédicaments sur la période 1994 à 2007

Source : IMS Health, Développement & Conseil, 2008

Boostée par la croissance des géants de la biotechnologie américaine comme Amgen et Genentech, l'année 2007 voit se confirmer le retour des bons résultats et conforter la tendance amorcée depuis 2004 avec un taux de croissance de 17%. Dans le même temps, les laboratoires pharmaceutiques ont enregistré en 2007 un nouveau recul conséquent du taux de croissance de leur chiffre d'affaires qui était seulement de 6,1%. La croissance du marché est donc principalement supportée par le marché des biomédicaments, permettant un taux de croissance global de 7,2%. Ce taux de croissance confirme la place majeure des entreprises de biotechnologie dans l'innovation thérapeutique.

Taux de croissance

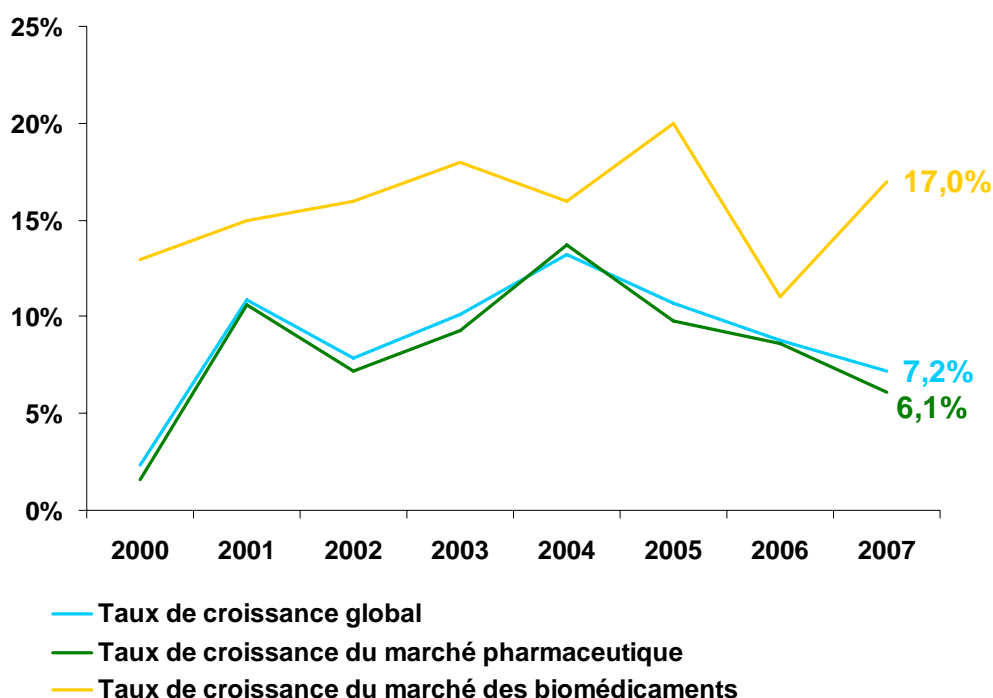


Figure 6 : Taux de croissance des marchés pharmaceutiques et biopharmaceutiques

Source : IMS Health, Fierce Pharma, Développement & Conseil 2008

La forte croissance du marché des biomédicaments est principalement alimentée par les Etats-Unis et par 5 marchés européens.

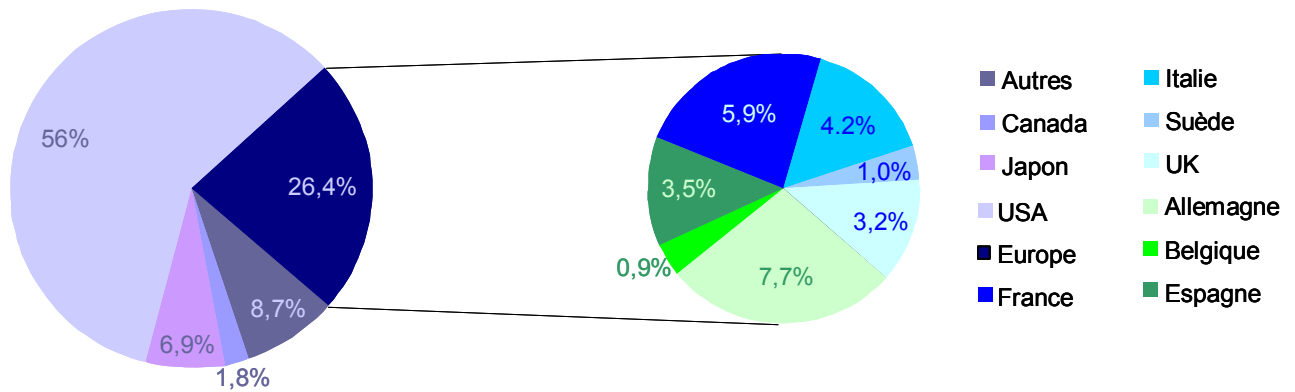


Figure 7 : Chiffre d'affaires des biomédicaments par zone géographique en 2007

Source : IMS Health, World Pharma, Développement & Conseil 2008

Le marché américain reste le plus grand marché et représente 56% des ventes de biomédicaments en 2007.

La part de marché du Japon a progressé légèrement et représente maintenant 6,9% des ventes, avec un taux de croissance de presque 10%. Le Japon représente un marché plus petit avec seulement 2 nouveaux biomédicaments lancés par an en moyenne. Alors que le nombre de biomédicaments lancés par an aux Etats-Unis et en Europe est de 6 en moyenne.

5 pays européens (Allemagne, France, Italie, Espagne et Royaume-Uni) ont invariablement accru leurs parts de marché, durant les 5 dernières années (26,4% en 2007). Le marché est très dynamique avec un taux de croissance deux fois supérieur (23%) au taux de croissance du marché pharmaceutique (11%). Mais l'Europe perd progressivement de la compétitivité. Le nombre de sites de recherche y diminue de manière importante au profit de l'Asie, et le taux des dépenses de R&D des laboratoires pharmaceutiques diminue depuis 1993.

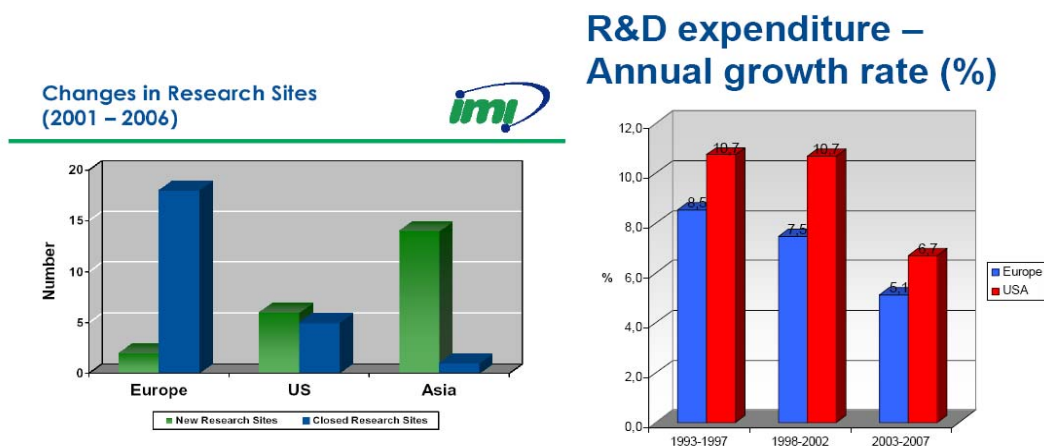
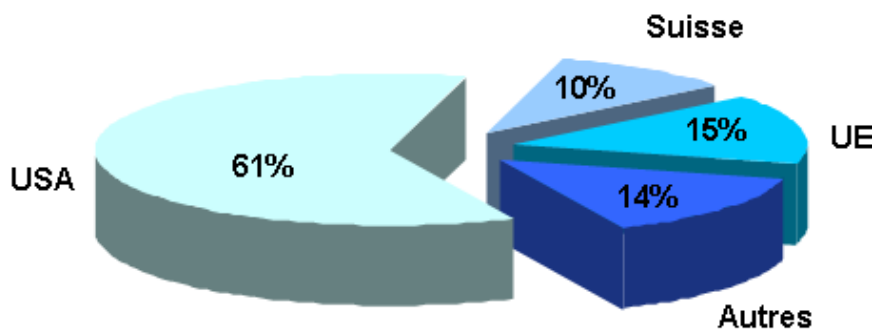


Figure 8 : Niveau de développement de la R&D pharmaceutique par zone géographique

Sources : IMI et EBE, 2008

**Corroborant cette diminution des dépenses en R&D, l'Europe a une trop faible contribution dans le développement de nouveaux biomédicaments** puisque seulement 15% des nouveaux biomédicaments proviennent d'une entreprise de l'Union Européenne, alors que les entreprises suisses développent 10% des nouveaux biomédicaments à elles seules.



**Figure 9 : Pays d'origine des biomédicaments commercialisés**

Source : *Consequences, Opportunities and Challenges of Modern Biotechnology for Europe*, Développement & Conseil, 2008

Cette conclusion est renforcée au regard du pays d'origine des 24 médicaments réalisant plus d'1Md\$ de chiffre d'affaires en 2007.



**Figure 10 : Pays d'origine des blockbusters en 2007**

Source : *Développement & Conseil*, 2008

### 3.2.LES BIOMEDICAMENTS APPROUVEES PAR LA FDA

**En 2007, 7 biomédicaments ont été approuvés** (4 protéines recombinantes et 3 vaccins recombinants), soit **30% des nouvelles molécules approuvées** par la FDA.

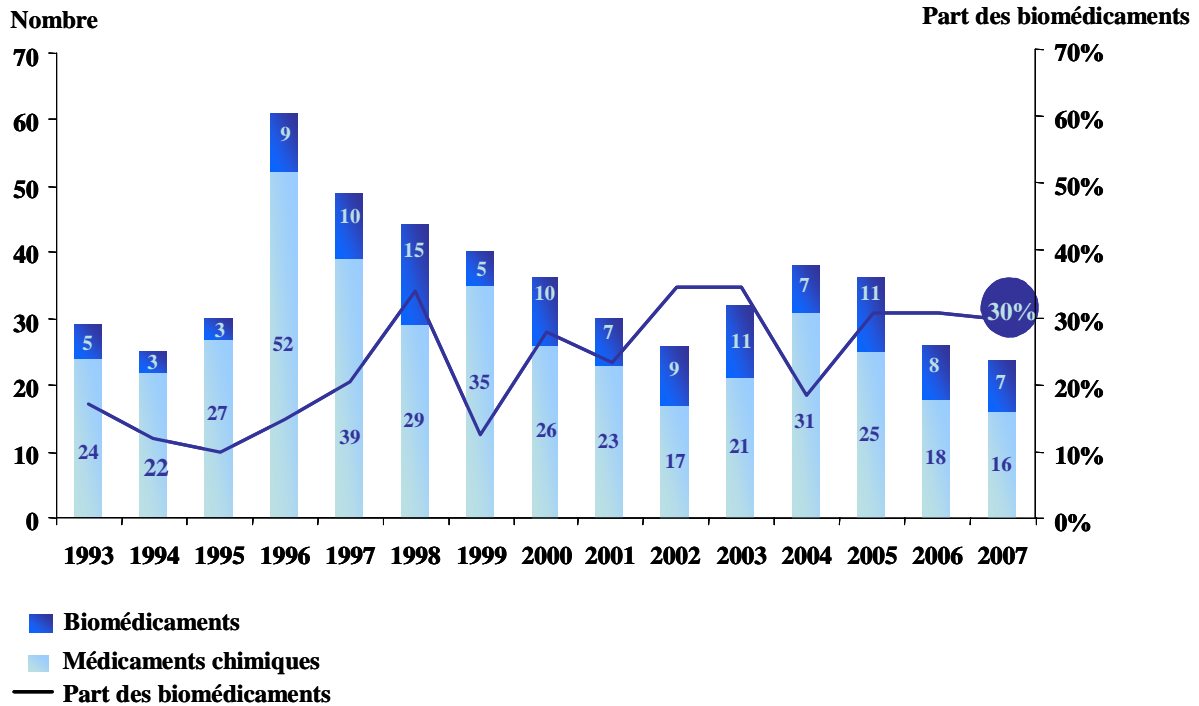


Figure 11 : Parts des biomédicaments parmi les nouvelles molécules approuvées par la FDA

Source : IMS Health, PhRMA, FDA, Développement & Conseil, 2008

Depuis 2005, 32 nouveaux biomédicaments ont été approuvés par la FDA.

La figure 12 regroupe les biomédicaments approuvés par famille. Ainsi, il est possible de voir qu'aucun facteur de croissance n'a été approuvé depuis 2005, conséquence de la perte de brevets et de l'émergence probable de biosimilaires, rendant moins rentable les molécules de cette famille. Le nombre d'anticorps monoclonaux approuvé diminue entre 2005 et 2007 au profit des protéines de fusion comme Enbrel d'Amgen qui réalise les meilleures ventes sur le marché des biomédicaments en 2007. Les vaccins recombinants sont en fort développement avec 3 nouveaux vaccins approuvés en 2007 et du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mai 2008.

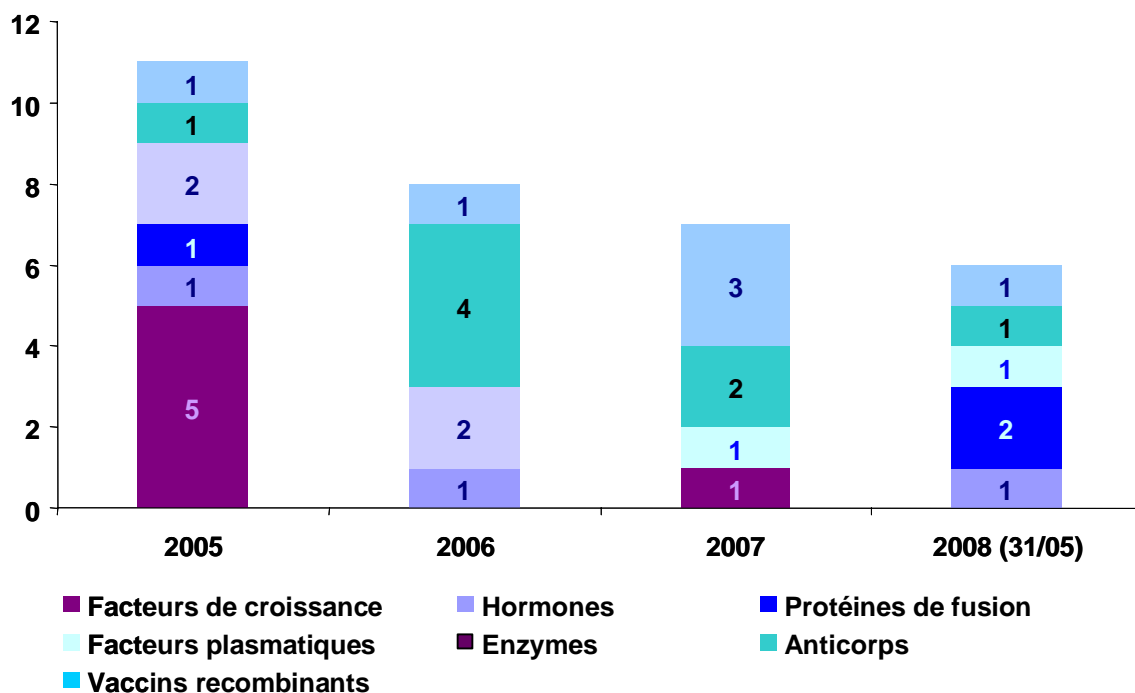


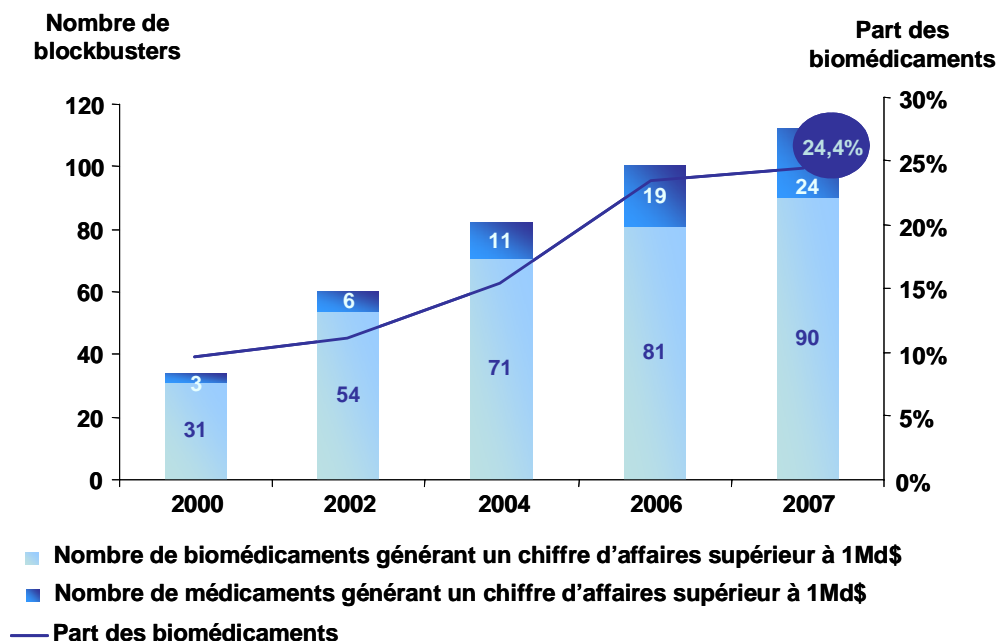
Figure 12 : Nature des biomédicaments approuvés par le FDA depuis 2005

Source : Biopharma.com, FDA, Eye on FDA, Nature, Genetic Engineering & Biotechnology News, Développement & Conseil, 2008

### 3.3.LES BIOMÉDICAMENTS LES PLUS VENDUS

Le marché des biomédicaments arrive à maturité. **En 2007, 24 biomédicaments ont acquis le statut de «blockbusters»**, générant ainsi un chiffre d'affaires annuel supérieur à 1Md\$ (soit 0,68Mds€).

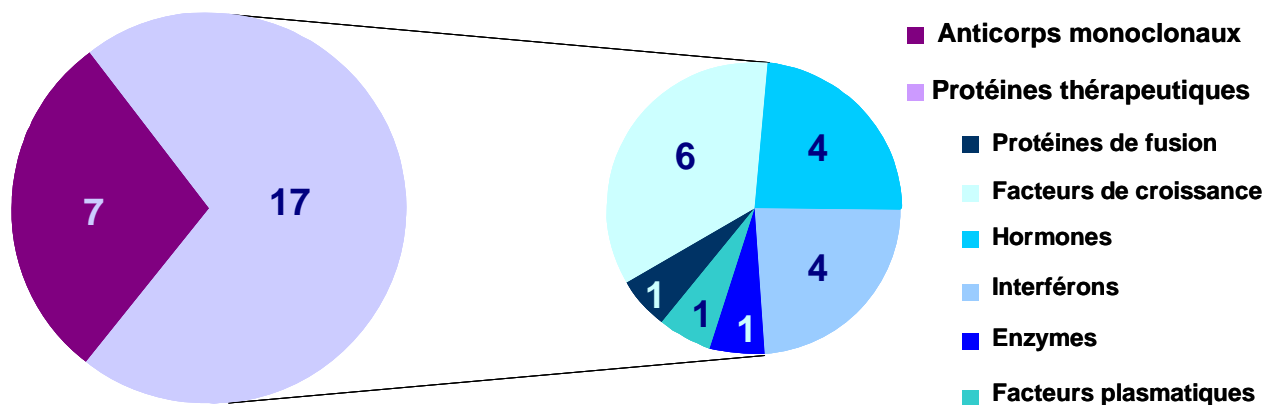
Pour comparaison, il y en avait 11 en 2004. **Ils représentent 24,4% des blockbusters sur le marché pharmaceutique global**. Ce chiffre devrait continuer à croître en raison des nombreux brevets de molécules pharmaceutiques tombant dans le domaine public entre 2007 et 2011.



**Figure 13 : Médicaments et biomédicaments réalisant des ventes supérieures à 1 Md\$ en 2007**  
 Source : IMS Health, Sites Internet des entreprises leaders, PhRMA, Développement & Conseil, 2008

Les biomédicaments blockbusters représentent ainsi 86% du marché mondial des biomédicaments soit 61,1Md\$. Le leader du marché des biomédicaments est la protéine de fusion Enbrel d'Amgen qui réalise un chiffre d'affaires consolidé de 5,3Md\$ en 2007.

Parmi ces 24 blockbusters, il est recensé 7 anticorps monoclonaux et 17 protéines recombinantes (6 facteurs de croissance, 4 hormones, 4 interférons, 1 enzyme, 1 facteur sanguin et 1 protéine de fusion).



**Figure 14 : Classification des biomédicaments réalisant des ventes supérieures à 1Md\$ en 2007**  
 Source : IMS Health, Site Internet des entreprises leaders, PhRMA, Développement & Conseil, 2008

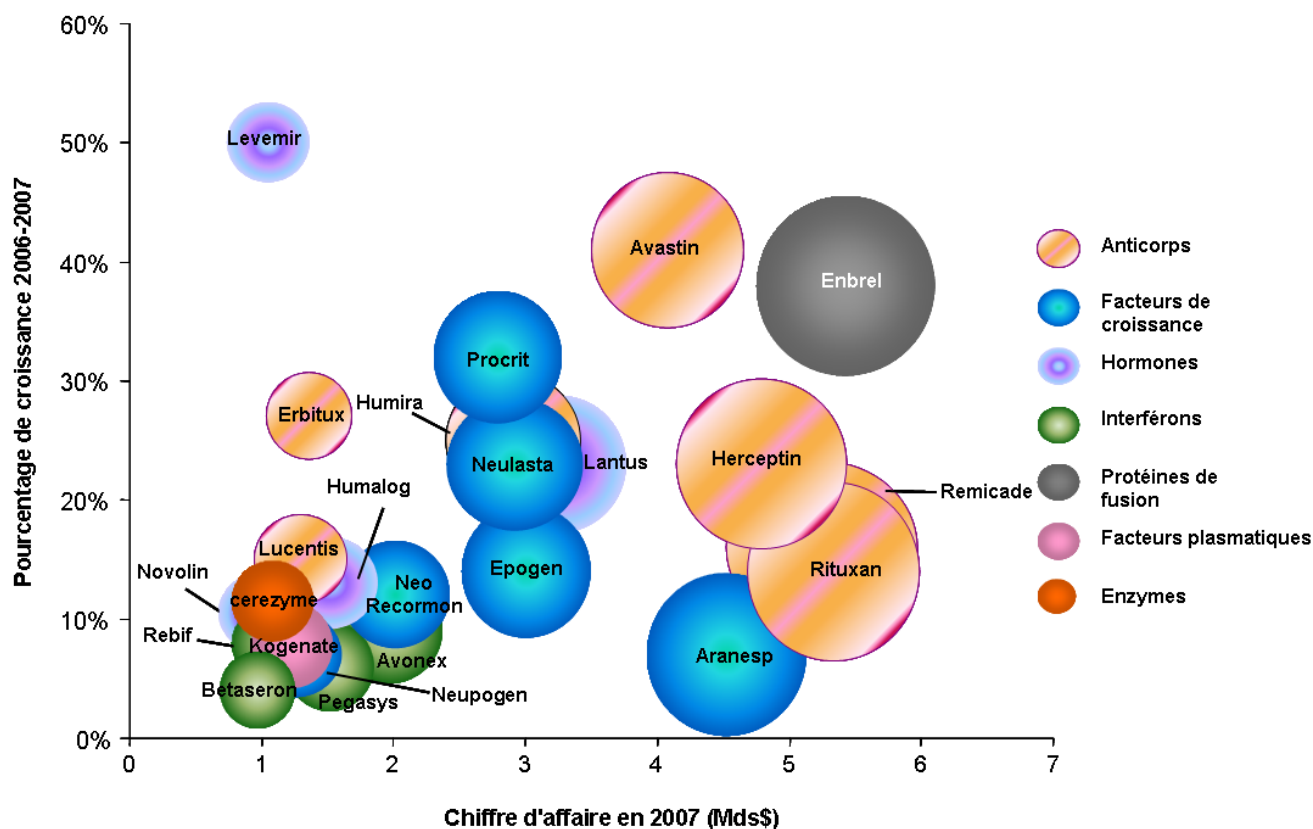


Figure 15 : Classification des biomédicaments réalisant des ventes supérieures au Md\$ en 2007 en fonction de leur pourcentage de croissance et de leur chiffre d'affaires. La taille du cercle représente leur part de marché. Chaque dégradé de couleurs correspond à une famille de biomédicaments

Source : Site Internet des entreprises leaders, Développement & Conseil, 2008

Les 7 anticorps monoclonaux réalisent 24,4Mds\$ de chiffre d'affaires représentant 40% des ventes réalisées par les biomédicaments blockbusters. Les 17 autres protéines thérapeutiques réalisent un chiffre d'affaires de 35,9Mds\$ (60% des ventes).

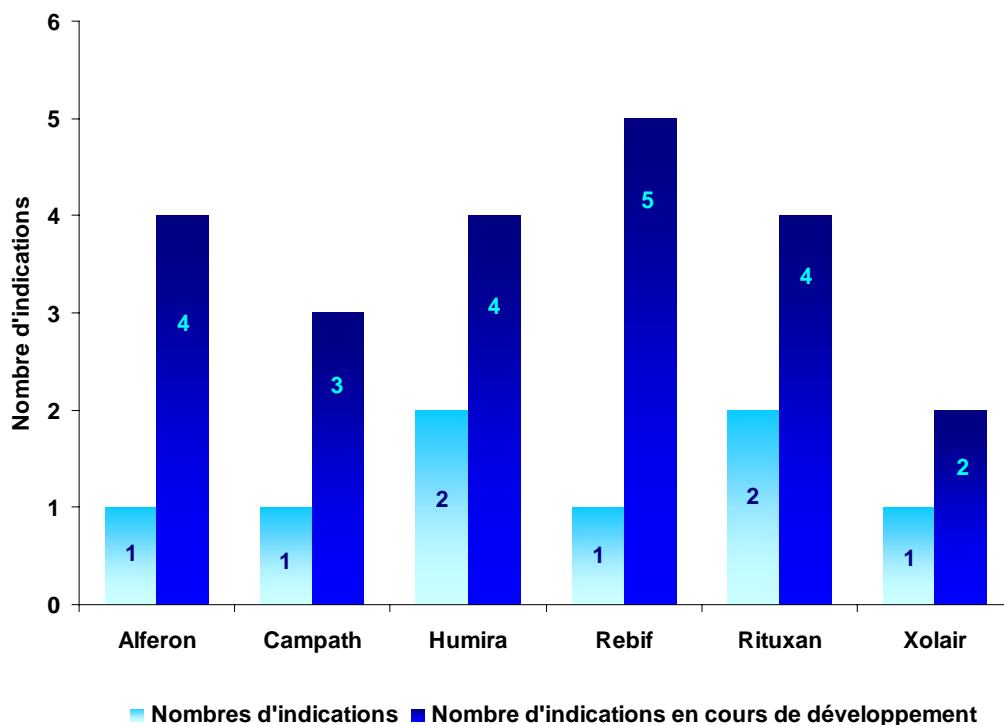
### 3.4.LA POSITION DES BIOMÉDICAMENTS SUR DES AXES THERAPEUTIQUES A FORTS BESOINS MEDICAUX NON SATISFAITS

Environ 47% des biomédicaments (dont 49% de protéines recombinantes et 44% des anticorps monoclonaux) commercialisés avant 2007 ont obtenu au moins une nouvelle indication auprès de la FDA après la première approbation (Biologics License Application, BLA). **Certains biomédicaments ciblent des indications thérapeutiques complètement différentes ou des groupes de population différents, et se trouvent être efficaces pour le soin de pathologie à fort besoin insatisfait.**

Un tiers des extensions d'indication des biomédicaments ont été approuvées dans les 3 ans après la première indication et un autre tiers après 7 ans. Ainsi il est possible d'estimer qu'un biomédicament peut obtenir environ deux nouvelles applications six ans après la première.

**A ce jour, beaucoup d'indications thérapeutiques supplémentaires sont en développement, avec certains biomédicaments explorés dans plus de 20 indications potentielles.** Prenons par exemple l'anticorps monoclonal Remicade, lancé en 1998 pour le traitement de la maladie de Crohn et depuis approuvé pour 14 indications thérapeutiques dont la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis. De même Rituxan, approuvé en 1997, a en 2007, 10 essais cliniques en cours pour 10 nouvelles indications. Plus récemment, Avastin un anticorps monoclonal dont la première indication est le cancer métastatique du colon et du rectum, a aussi été approuvé pour les cancers de poumons et colorectaux. En 2007, 23 nouvelles indications sont en développement clinique.

Il n'existe pas d'évaluation des investissements nécessaires à l'obtention d'une nouvelle indication. Cependant étant donné que le taux d'échec au cours des essais cliniques est le même que pour l'indication initiale, un tel investissement représente une part importante de la R&D des nouveaux biomédicaments.



**Figure 16 : Nombre d'indications et nouvelles indications en cours de développement pour certains biomédicaments**

*Source : Express Script, 2007, Développement & Conseil 2008*

Les biomédicaments sont des traitements ciblés (70% des biomédicaments traitent des pathologies à forts besoins médicaux non satisfaits) pour des pathologies souvent lourdes. La nature de traitement de pointe d'une large majorité de ces médicaments est corroborée par l'analyse de leur mode de prescription et de leur évaluation. 63% des biomédicaments sont prescrits pour la première fois à l'hôpital, et un tiers est réservé à un usage hospitalier strict. Si l'on exclut insulines et vaccins, 84% de ces traitements sont délivrés sur prescription hospitalière initiale ou systématique<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Source : Articles de Pharmaceutiques, 2005

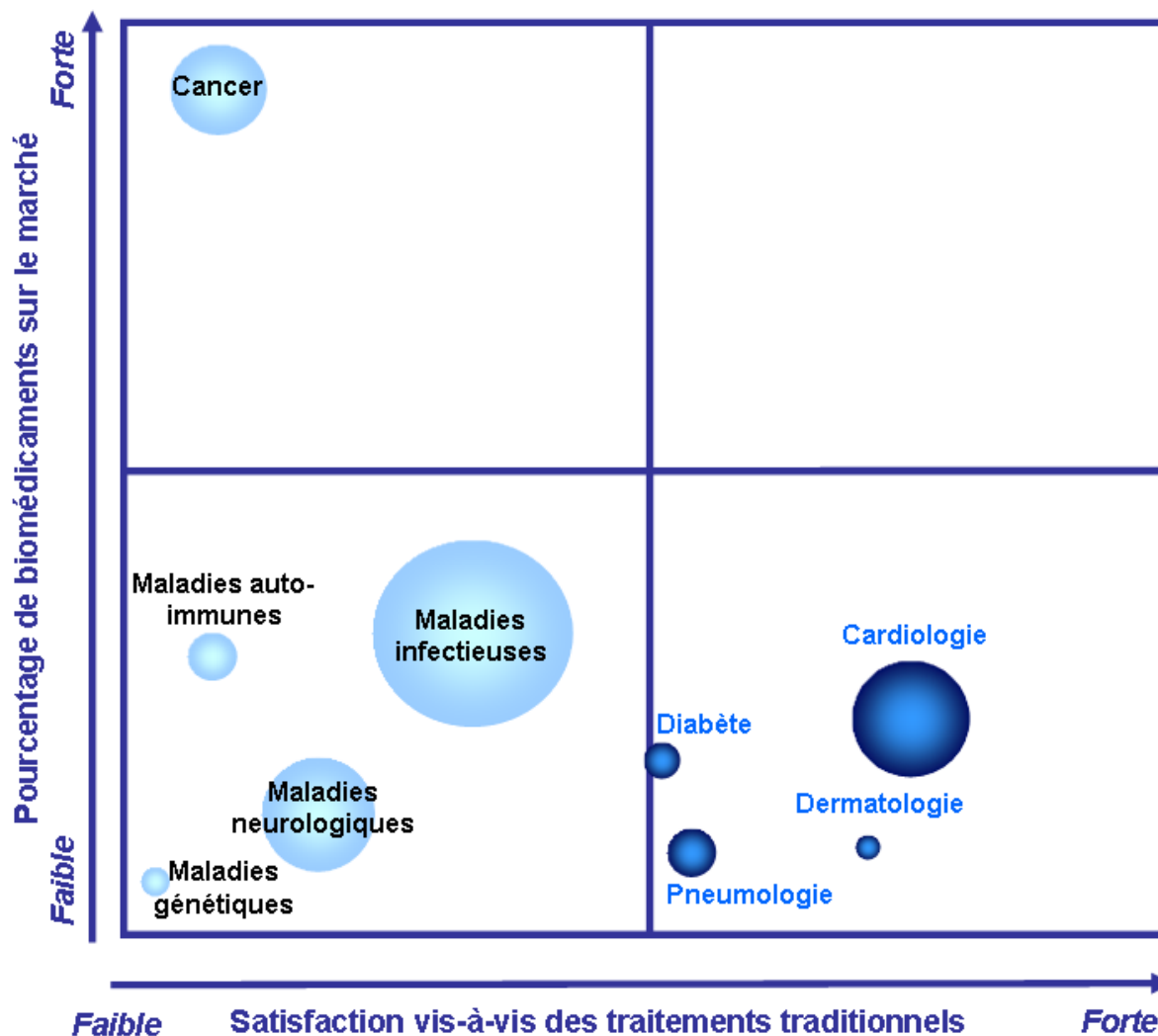


Figure 17 : Ciblage des pathologies à fort besoin non satisfait par les biomédicaments. La taille des cercles correspond aux taux d'incidence des maladies. Les cercles bleu clair marquent les pathologies à forts besoins non satisfaits en 2007

Source : Développement & Conseil, 2008

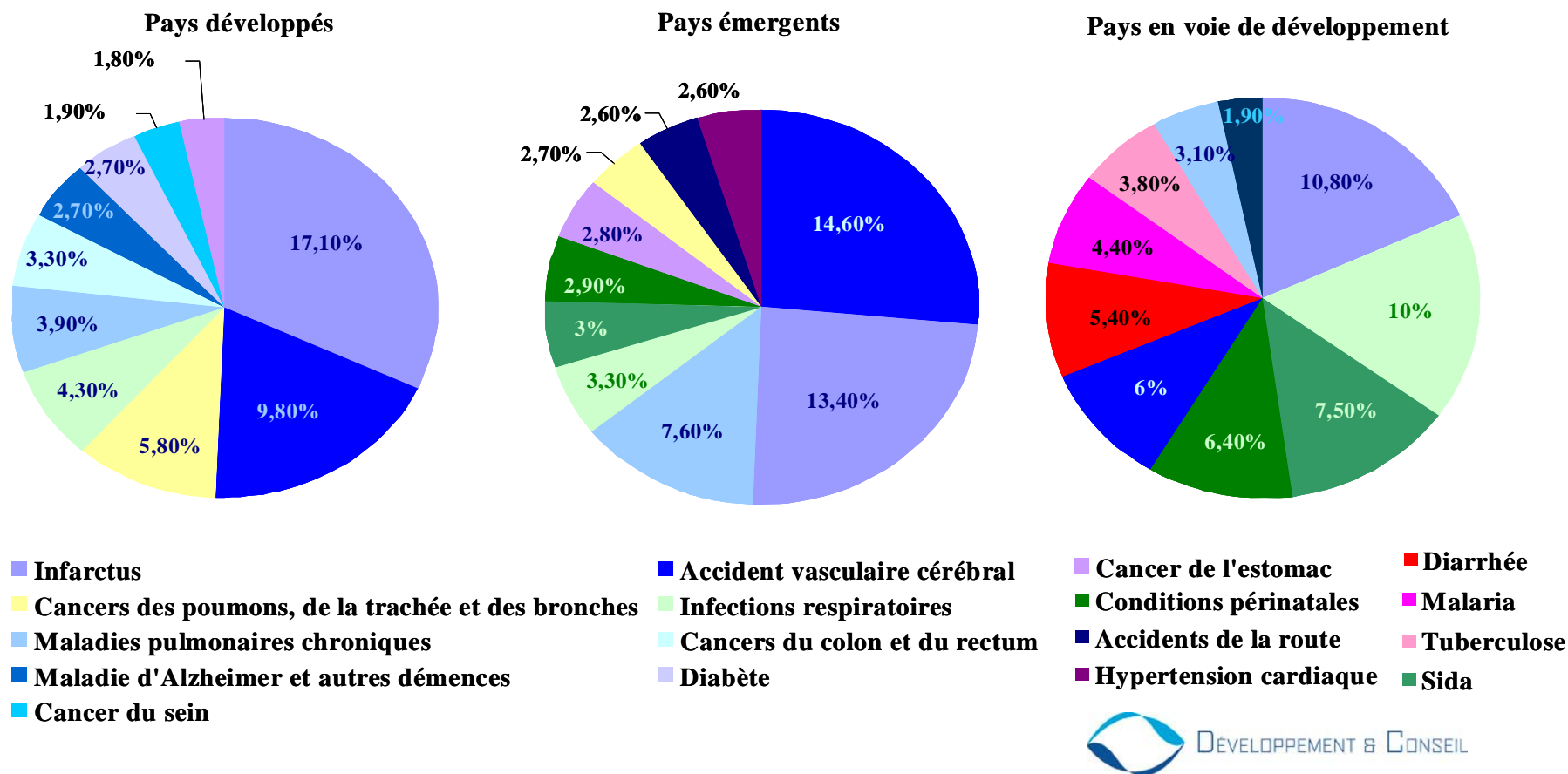


Figure 18 : Taux de mortalité liés aux dix principales maladies par zone géographique en 2007

Source : Organisation Mondiale de la Santé, Développement & Conseil, 2008

### 3.5.PERSPECTIVES DU MARCHÉ MONDIAL DES BIOMÉDICAMENTS

Au vue des pipelines des sociétés de biotechnologies, les perspectives de croissance du marché mondial des biomédicaments sont fortes, **bouleversant les équilibres existants en termes de compétences, d'attractivité et d'infrastructures actuelles.**

Soutenant cette observation, la part des biomédicaments dans l'industrie pharmaceutique est de **10% en 2007 et devrait augmenter à environ 15% en 2012** (soit un taux de croissance annuel moyen de 12,4%), représentant un chiffre d'affaires de près de **127Mds\$ soit 86,6Mds€**

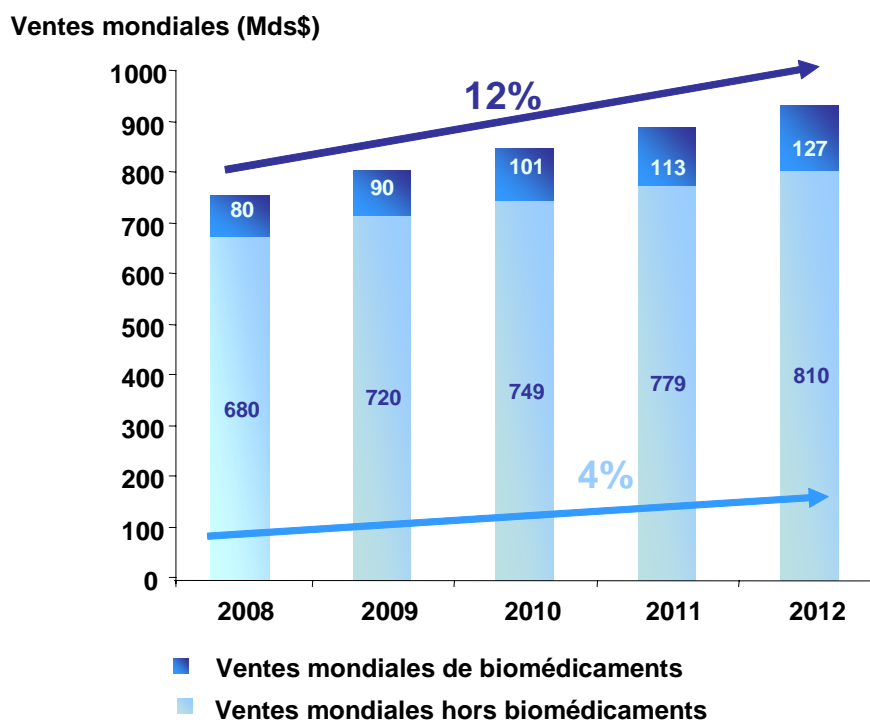


Figure 19 : Perspectives de croissance du marché mondial des biomédicaments sur la période 2008 à 2012

Source : IMS Health, Développement & Conseil, 2008

La part des biomédicaments devrait continuer à croître puisqu'entre 2006 et 2012, de 94 à 111 nouveaux biomédicaments devraient être commercialisés<sup>4</sup>.

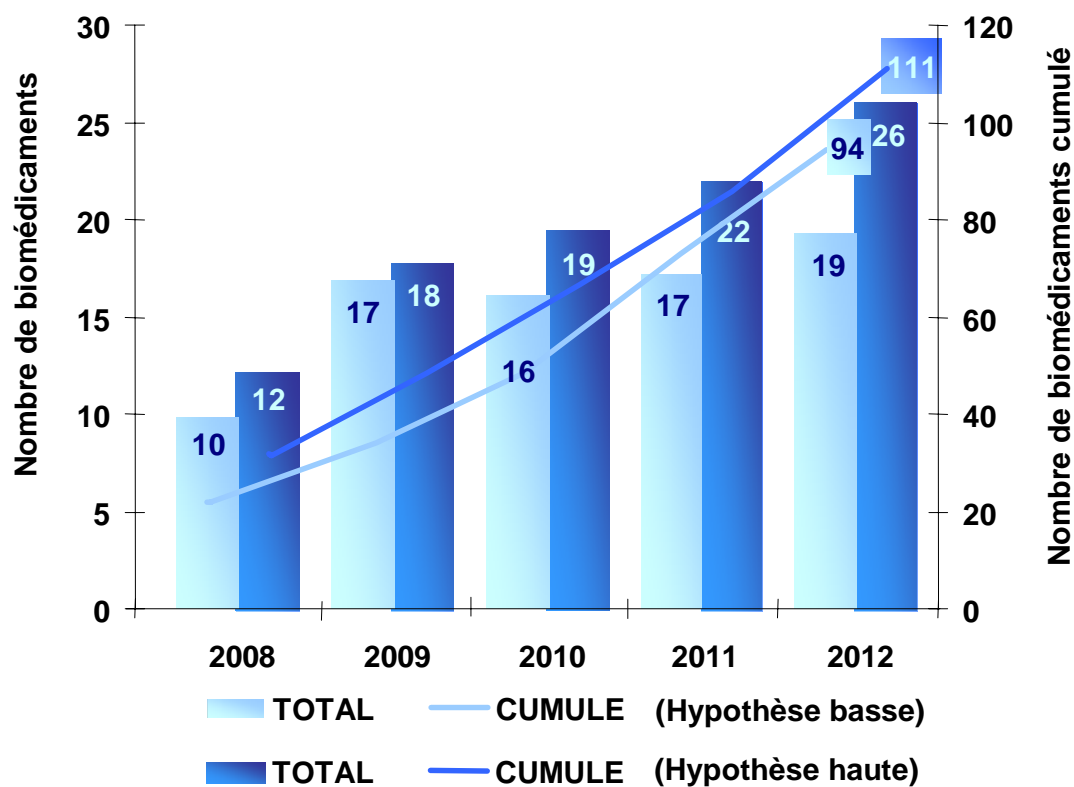


Figure 20 : Nombre de nouveaux biomédicaments commercialisables sur la période 2006-2012

Source : Développement & Conseil, 2008

Selon les hypothèses basse et haute, les anticorps monoclonaux et les protéines recombinantes représentent les classes thérapeutiques les plus représentées des molécules biologiques commercialisables sur la période 2006 à 2012.

<sup>4</sup> Les hypothèses basse et haute ont été obtenues à partir du taux de succès des molécules chimiques et biologiques respectivement. Le taux de succès pour la phase de pré-AMM dans l'hypothèse basse prend en compte la frilosité actuelle de la FDA.

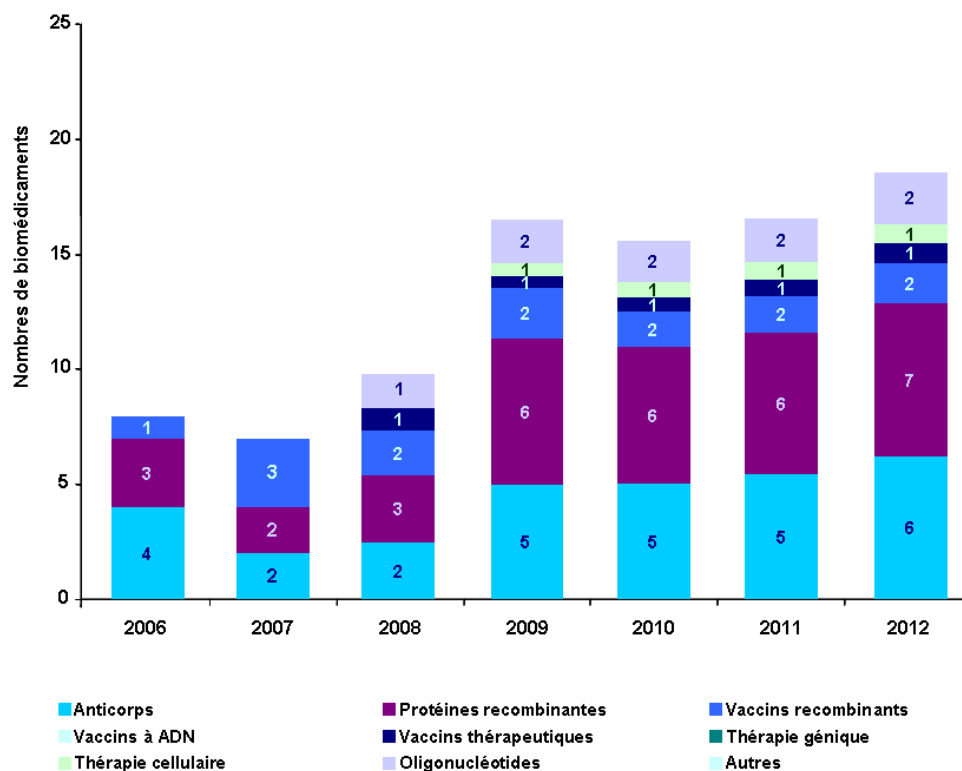


Figure 21 : Evolution du nombre de biomédicaments commercialisables sur la période 2006-2012 (Hypothèse basse)

Source : Développement & Conseil, 2008

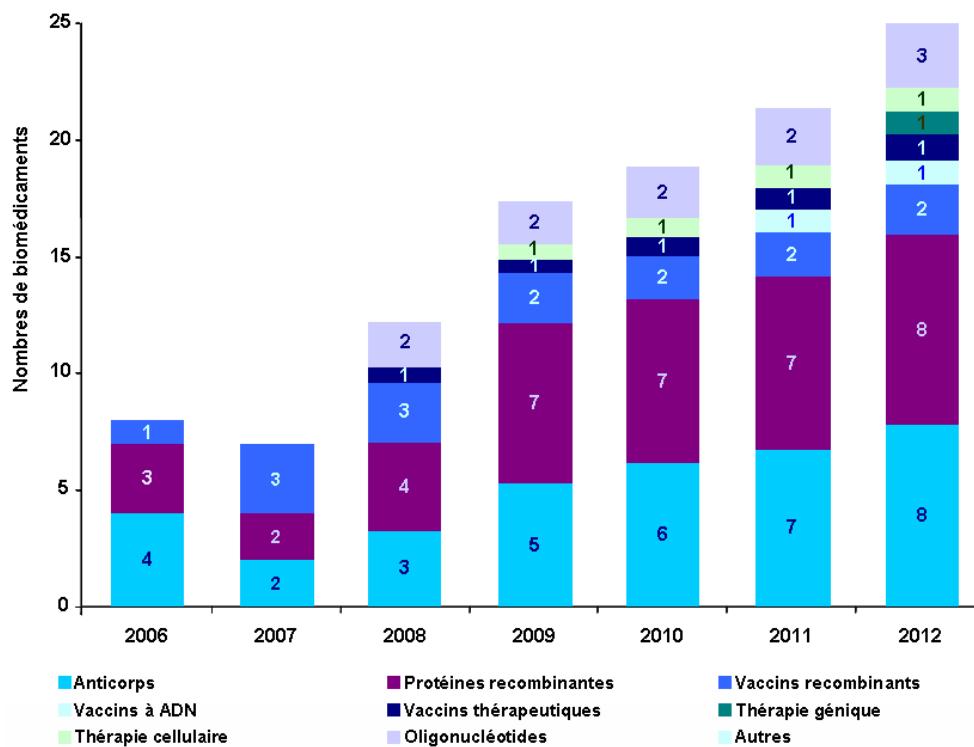


Figure 22 : Evolution du nombre de molécules biologiques commercialisables sur la période 2006-2012 (Hypothèse haute)

Source : Développement & Conseil, 2008

---

## 4. LES BIOSIMILAIRES

---

Plusieurs dénominations existent selon les pays. Dans l'Union Européenne, le terme de «biosimilaire» a été arrêté. À la différence des génériques types («copies» de médicaments qui existent déjà, mais qui ne sont plus protégés), les produits biosimilaires sont généralement des molécules biologiques complexes jugées similaires, mais pas identiques, à des biomédicaments déjà autorisés.

Aussi ne peuvent-ils être considérés et réglementés de la même manière que les génériques. En outre, les produits biosimilaires ne sont pas faciles à produire, au même titre que d'autres biomédicaments, et sont sensibles aux modifications de fabrication. Un cadre spécifique a dû être mis en place pour réglementer ces produits.

Aux Etats-Unis, les termes « biogenerics » et « follow-on biologics » ou FOB's ont été préférés. Au Canada, on parle de « Subsequent Entry Biologics ».

### 4.1.LA REGLEMENTATION EN VIGUEUR

#### 4.1.1. L'Union Européenne (UE)

L'Union Européenne a été la première à agir et à rechercher une dénomination capable de répondre au cas particulier de ces médicaments. Plutôt que le terme «biogénérique», jugé inapproprié, c'est le terme «biosimilaire» qui a été retenu pour ces produits définis comme des « nouvelles versions similaires au produit biologique de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité ». Leur autorisation est régie par la nouvelle législation pharmaceutique européenne en vigueur depuis novembre 2005 (directive 2004/27/CE) qui prévoit une période de protection des données jusqu'à 11 ans à partir de l'autorisation de la spécialité de référence. Ce n'est qu'à l'issue de cette période que les biosimilaires peuvent accéder au marché

Créée en 1995, l'EMA (European Medicines Agency) est l'agence de l'évaluation des produits médicaux en Europe. L'EMA a un pouvoir consultatif. Les directives sont votées au Parlement, après consultation de l'EMA. Le CHMP est le comité scientifique de l'EMA pour les médicaments à usages humains. Il figure parmi quatre autres comités pour les autres catégories de médicaments.

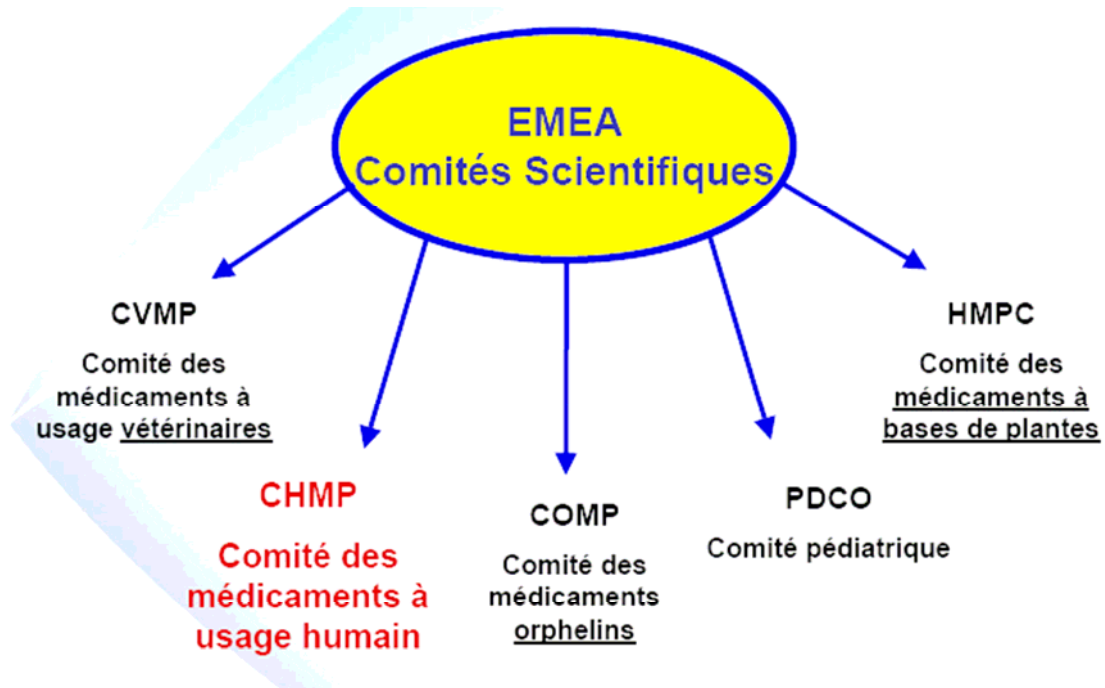


Figure 23 : Les différents comités de l'EMA

Source : EMA

Plusieurs directives ont été votées en Europe conduisant à l'autorisation de 5 biosimilaires de 2006 à 2008. L'Europe est pionnière dans la réglementation des biosimilaires et a servi de modèle dans d'autres pays comme le Canada.

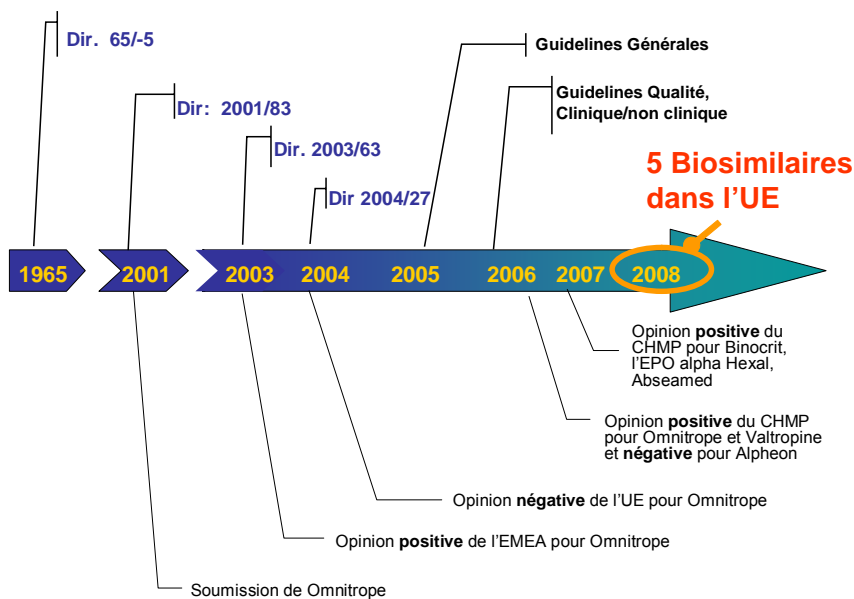


Figure 24 : L'environnement légal des biosimilaires en Europe

Source : Développement & Conseil, 2008

☒ Zoom sur la directive 2004/27/CE

La directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifie la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Ainsi, après la modification de l'article 10 :

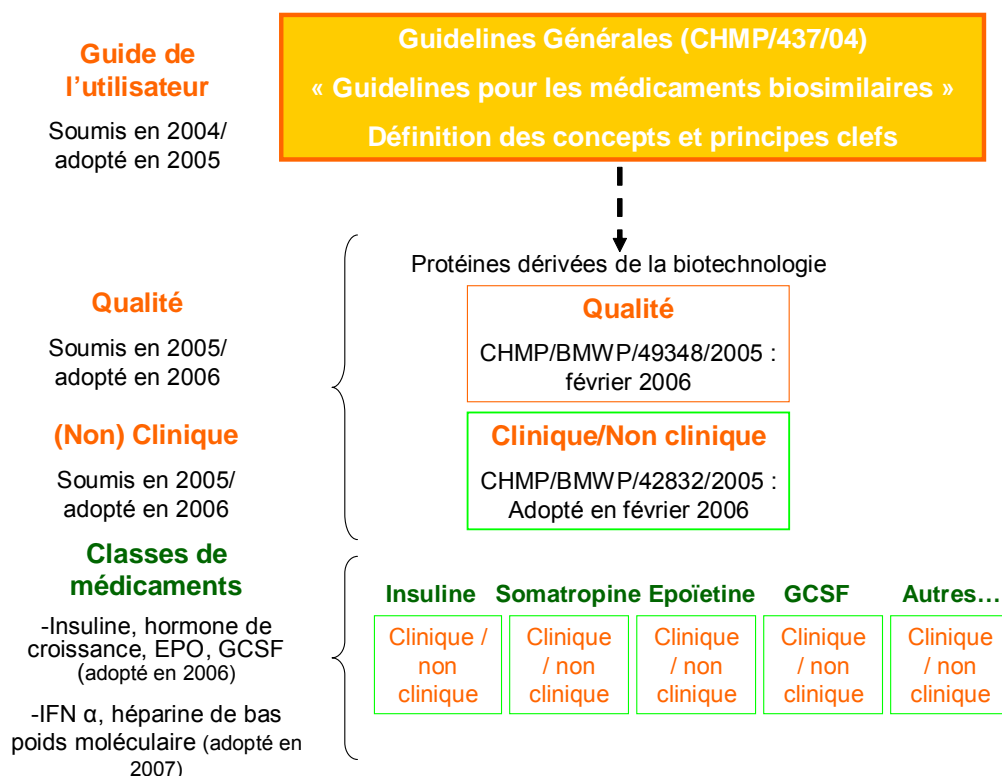
- ⇒ On entend par « **médicament générique** » (§2. (b)) : Un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.
- ⇒ (§ 4) Lorsqu'un biomédicament qui est similaire à un biomédicament de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de **différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du biomédicament et du biomédicament de référence**, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis.
- ⇒ Le type et la quantité des données supplémentaires à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents figurant dans l'annexe I et les lignes directrices détaillées afférentes. Les résultats d'autres essais figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis.

☒ Les principales lignes directrices européennes (guidelines)

La série de lignes directrices CHMP/437/04 adoptée en 2005 marque l'introduction du concept de « produits médicaux biosimilaires ». Les guidelines suivantes adoptées en 2006 envisagent les aspects relatifs à la Qualité et précisent les démarches cliniques et non cliniques à suivre. Plusieurs points sont abordés dans ces guidelines :

- ⇒ L'approche générique apparaît non appropriée, par rapport à la complexité des structures et/ou production moléculaires,
- ⇒ Le concept de biosimilaire est appliqué à tous les produits biologiques,
- ⇒ La biosimilarité entre la nouvelle molécule et le produit de référence doit être établie à différents niveaux : Qualité/Sécurité/Efficacité,
- ⇒ Chaque produit est clairement identifié pour mettre en place un dispositif de pharmacovigilance.

- ⇒ Les classes spécifiques des molécules ont été déterminées,
- ⇒ Quand la voie d'administration, la posologie, ou la forme sont différentes : mise en place d'essais cliniques ou non cliniques.



**Figure 25 : Les principales Lignes de conduite**

Source : AFSSAPS

- ☒ Les essais cliniques et les demandes d'AMM pour les biosimilaires

Au niveau de l'Union Européenne, les exigences en termes de réglementation sont claires. **La biosimilarité doit être validée par des essais cliniques, se composant d'une phase I et d'une phase III**, plus restreinte en nombre de patients que pour une phase III classique<sup>5</sup>. Les coûts des essais cliniques pour les biosimilaires sont alors réduits pour atteindre un budget de 20 à 25 % inférieur à celui d'un médicament biologique princeps.

<sup>5</sup> Source : enquête réalisée lors de la phase de contact, site de Sandoz

EMEA estime à un peu **plus d'une centaine le nombre de dossiers de demandes d'AMM** soumis en 2008. Avec une croissance de 12 %, 2008 serait ainsi la quatrième année successive de progression du nombre de demandes, qui a déjà doublé depuis 2004. L'année **2007** a enregistré le dépôt de 90 dossiers, soit 12 de plus qu'en 2006. Parmi ces 90 produits, on relève notamment la présence de 11 médicaments orphelins et de **10 médicaments biosimilaires**.

Après les hormones de croissance Omnitrope® de Sandoz et Valtropin® de BioPartners, toutes deux autorisées par l'EMEA début 2006, la prochaine livraison européenne de biosimilaires devrait être composée de trois érythropoïétines. C'est là un marché mondial de plusieurs milliards de dollars qui s'entrouvre pour ces produits susceptibles à terme de concurrencer Eprex® de Johnson & Johnson, Neorecormon® de Roche et Epogen® d'Amgen. Lors de sa dernière réunion en 2008, le Comité des médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'EMEA a recommandé l'autorisation de trois érythropoïétines epoétines alpha, Binocrit®, Epoetin alfa Hexal® et Abseamed®, provenant respectivement de Sandoz et deux laboratoires allemands, le génériqueur Hexal via sa division dédiée Hexal Biotech Forschungs GmbH et la société Medice Arzneimittel Pütter GMBH & Co.

Lors de la session du 18 au 21 février 2008, le CHPM, (Committee for Medicinal Product for Human Use), a donné un avis favorable pour quatre G-CSF biosimilaires:

- ⇒ **Ratiograstim**, de ratiopharm GmbH
- ⇒ **Filgrastim ratiopharm**, de ratiopharm GmbH
- ⇒ **Biograstim**, de CT Arzneimittel GmbH
- ⇒ **Tevagrastim**, de Teva Generics GmbH

Alors que l'agence européenne a élaboré des notes explicatives pour 4 familles de médicaments, la somatropine, l'érythropoïétine, le G-CSF et l'insuline, cette dernière catégorie semble encore manquer à l'appel. Parmi la diversité des acteurs présents dans les biosimilaires, les laboratoires pharmaceutiques, génériqueurs « classiques » et sociétés de biotechnologie, les pipelines sont déjà prêts pour y remédier.

#### 4.1.2. Les Etats-Unis

Les lois existantes ne suffisent pas à encadrer la problématique des biosimilaires aux Etats-Unis. Trois principales lois régissent l'autorisation des médicaments, dont les médicaments biologiques (source : Fourth Annual Specialty Pharmacy Symposium avril 2007)

- ⇒ PHS Act (~1902) relative aux médicaments biologiques traditionnels comme les vaccins,
- ⇒ FD&C Act (1938) relative aux médicaments de petite taille moléculaire,
- ⇒ Hatch Waxman Act (1984), relative aux médicaments génériques, en incluant les médicaments biologiques.

- **Aucune loi américaine n'a encore été votée**

En juin 2008, la discussion au congrès américain sur les biosimilaires est toujours en cours.

L'industrie du médicament générique (Generic Pharmaceutical Association) estime que la loi de 1984 Hatch-Waxman Act (nom populaire pour "Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act"), **qui protège les médicaments pendant 3 à 5 ans de plus que la durée de vie de leur brevet est tout à fait appropriée et qu'il n'est pas nécessaire de développer une législation spécifique aux biosimilaires.**

L'industrie des biotechnologies en revanche, réclame 14 années d'exclusivité d'exploitation car elle estime que le développement de biomédicaments est plus long et plus coûteux et que leurs brevets sont plus facilement contournables.

Chaque partie, défenseurs des génériques et défenseurs de l'industrie des biotechnologies, espère qu'une loi pourra être votée prochainement pour que les Etats-Unis ne ratent pas le coche des biosimilaires. Il semblerait qu'aucune loi ne soit prête d'ici deux ans.

Tous s'accordent à dire que les bénéfices des génériques permettent de réduire efficacement les coûts relatifs aux dépenses de santé.

Le débat se situe plus sur la négociation d'un compromis entre :

- ⇒ maintenir une industrie profitable des biotechnologies médicales, garante d'une innovation intense au bénéfice du plus grand nombre,
- ⇒ assurer la baisse des coûts d'accès aux médicaments issus de cette industrie.

### Position des « pro-biosimilaires »

### Position des « anti-biosimilaires »

Génériqueurs Systèmes publics de Santé Patients	Laboratoires biopharmaceutiques et entreprises biopharmaceutiques Laboratoires pharmaceutiques, PhRMA
---	--

**Position des « pro-biosimilaires »**
**Position des « anti-biosimilaires »**

Enjeux	Enjeux
Procédure abrégée	Accentuation des batailles réglementaires pour retarder les décisions
Pas d'essais cliniques	Nécessité d'essais cliniques pour établir l'équivalence thérapeutique
Prolongation de la période d'exclusivité du premier biosimilaire sur le marché	Protection des process par le secret
Tests <i>in vitro</i> de bioéquivalence	Preuve <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> de la bioéquivalence
Phase IV identique à ceux utilisés pour les médicaments génériques conventionnels	Étiquetage et prescription mettant en évidence les différences entre le biosimilaire et le princeps
Contrôles assurant la substitution par les biosimilaires en pharmacie.	Renforcement de la « post marketing surveillance »

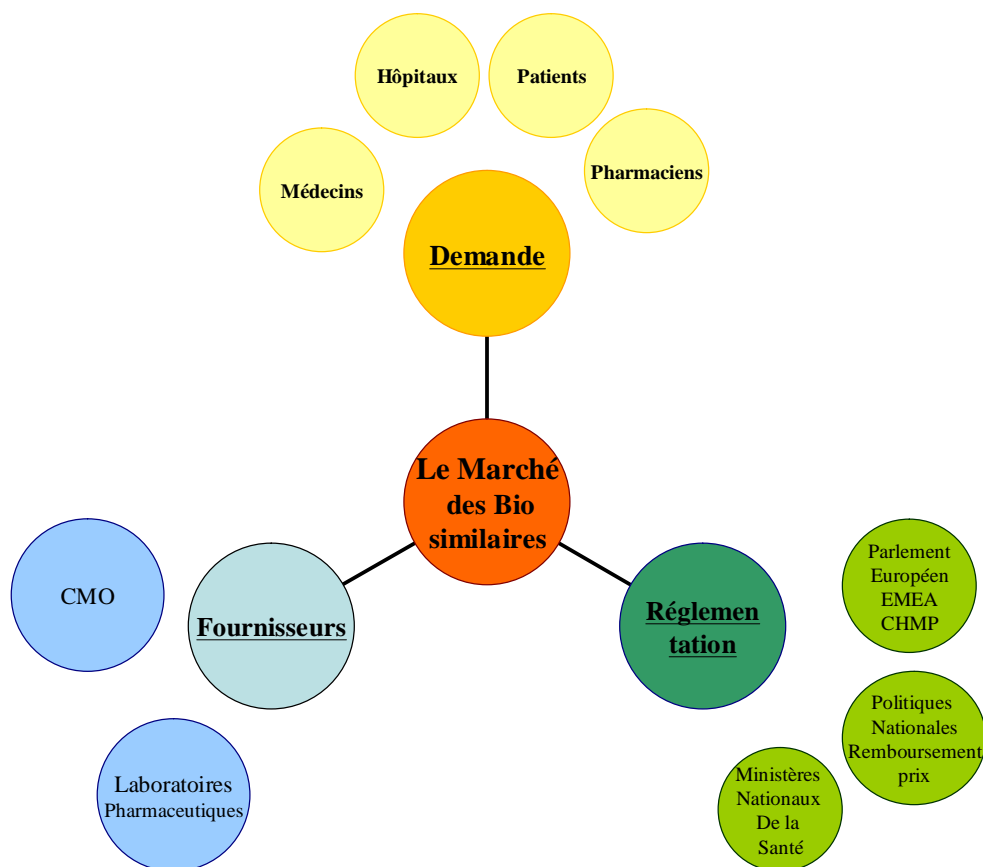
**Tableau 2 : Les enjeux politiques des deux parties s'opposant dans le débat américain des biosimilaires**

*Source : The Biogeneric Market Outlook, Business Insights 2006*

Des groupes tels que l'Association du médicament générique ont salué ces décisions, mais ont ajouté que l'administration doit faire pression afin de garantir que la FDA fournisse un « accès rapide » aux biosimilaires. **Malgré le manque de réglementation américaine, des biosimilaires sont commercialisés sur ce marché. Le premier à avoir obtenu l'AMM de la FDA est l'Omnitrope de Sandoz en 2006, sur la base d'un dossier complet (BLA).**

## 4.2. LES ACTEURS DU MARCHÉ

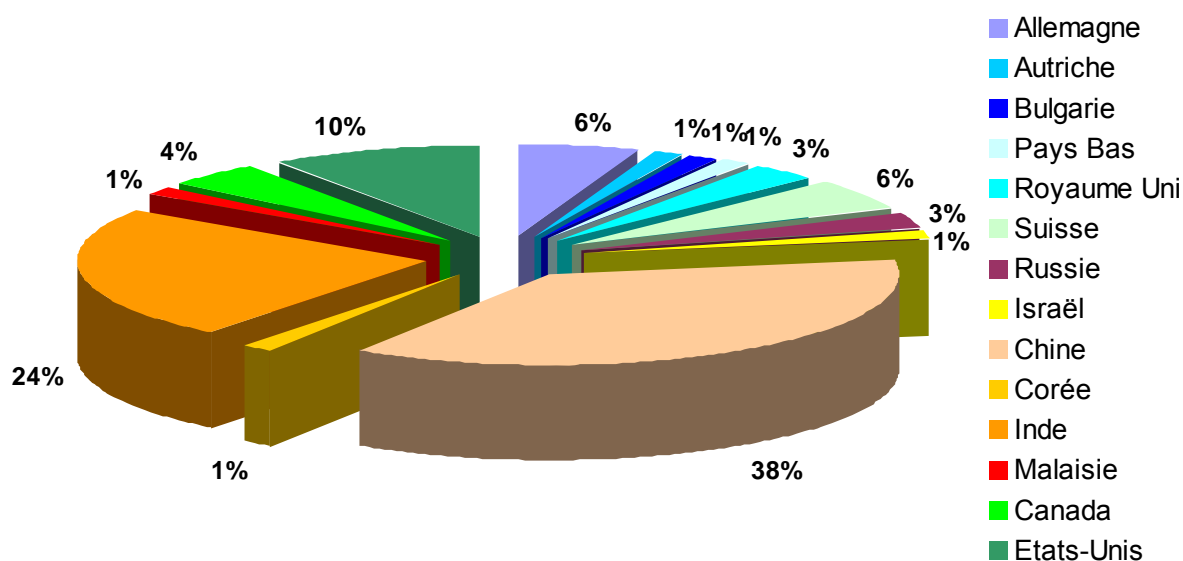
Trois familles d'acteurs composent le marché des biosimilaires. En Europe, la réglementation est fixée par le parlement Européen, après consultation de l'EMA et plus précisément du CHMP.



**Figure 26 : Le marché européen des biosimilaires selon l'EGA (European Generic Medicines Association)**

*Source: How quickly can EU Patients Benefit from the EU's Lead Regarding Biosimilar Medicines? ,  
Eurometing 2008 EGA, Développement & Conseil, 2008*

**Les sociétés productrices de biosimilaires sont principalement localisées en Asie (63%). L'Inde et la Chine regroupent plus de 60% de ces entreprises.** Ceci est notamment dû au fait que les institutions indiennes et chinoises ne reconnaissent que très peu les brevets internationaux. En comparaison l'Europe regroupe 19% des sociétés productrices de biosimilaires (dont 6% en Suisse). Malgré le manque de réglementation, 10% de ces sociétés sont localisées aux USA.



**Figure 27 : Les acteurs du marché des biosimilaires**

Source : Développement & Conseil, 2008

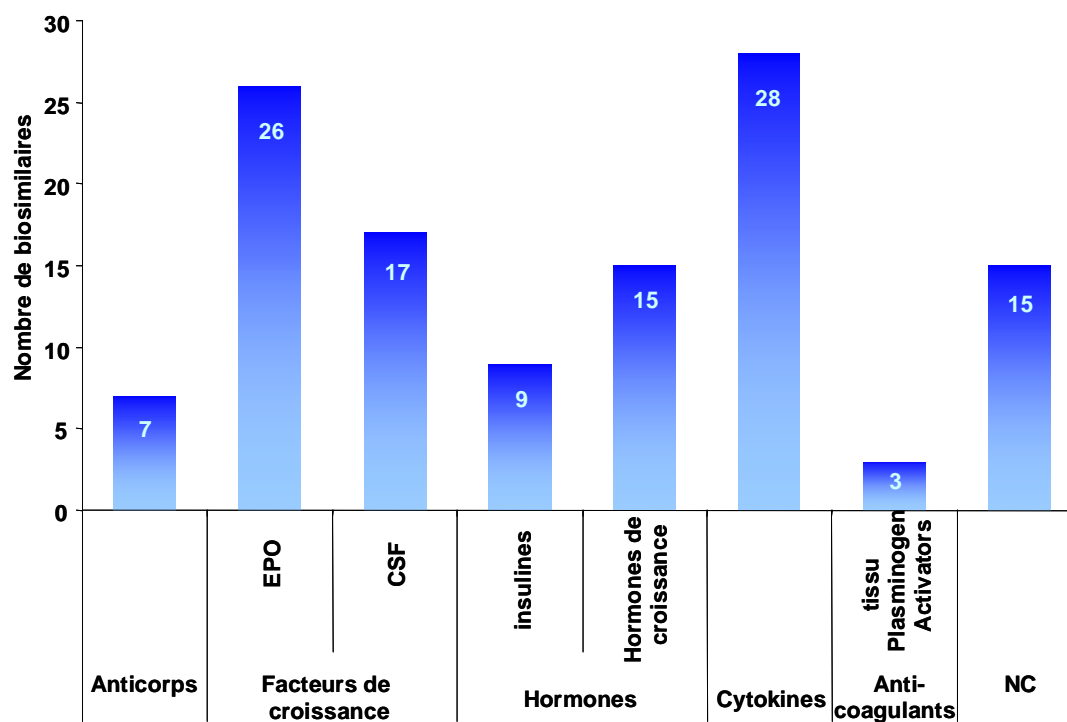
Les principaux acteurs sur le marché des biosimilaires sont Sandoz, Teva, Barr (par son acquisition de Pliva), Stada (par Bioceuticals), BioPartners, BioGeneriX (groupe Ratiopharm). A côté de ces grandes entreprises, de nouvelles sociétés de biotechnologies se positionnent également sur les biosimilaires comme Cangene, Hospira, Phage Biotechnology, Dragon Pharmaceutical, Neose Technologie, GeneMedix.

**Un tissu important de sociétés productrices de biosimilaires s'est développé en Asie.** Parmi les principaux acteurs, il est possible de citer Wockhardt, Biocon, Bharat Biotech, Shantha Biotech, Dr. Reddy's, Cipla pour l'Inde et Microbix Biosystems (société canadienne), Aceto, CJ Corporation en Chine.

### 4.3.ACTUALITE DU MARCHE DES BIOSIMILAIRES

Les biosimilaires développés sont principalement des facteurs de croissance et des hormones dont le brevet est tombé dans le domaine public, comme l'érythropoïétine, le facteur de croissance des granulocytes G-CSF, l'hormone de croissance (somatotropine), l'insuline et les certaines cytokines. Cependant, des sociétés asiatiques copient aussi des anticorps dont le brevet n'est pas encore expiré, mais ne les commercialisent que dans les pays asiatiques.

En 2007, les entreprises biopharmaceutiques chinoises ont commercialisé 361 biosimilaires (incluant les vaccins) et 25 nouvelles molécules biologiques.



**Figure 28 : Biosimilaires en développement et commercialisés dans le monde hors Asie par famille de molécules biologiques (liste non exhaustive)**

Source : Article Nature *Fractured European Market undermines biosimilars launches*, Développement & Conseil, 2008

De nombreux brevets de biomédicaments sont tombés dans le domaine public depuis 2001. Le tableau ci-dessous présente la date d'expiration des brevets des blockbusters en 2007.

Nom	Nature	Sociétés	CA 2007 en Mds\$	Date d'expiration du brevet (US/ EU)
Enbrel	Protéine de fusion	Amgen	5,3	2012
Rituxan	Anticorps	Genentech	5,2	2014/2013
Remicade	Anticorps	Schering Plough et J&J	4,9	2014
Herceptin	Anticorps	Genentech	4,68	2013

Nom	Nature	Sociétés	CA 2007 en Mds\$	Date d'expiration du brevet (US/ EU)
<b>Aranesp</b>	Facteur de croissance	<b>Amgen</b>	<b>4,4</b>	<b>2012 (Manufacturing)/2004</b>
<b>Avastin</b>	Anticorps	<b>Genentech</b>	<b>3,96</b>	<b>2019</b>
<b>Lantus</b>	Hormone (insuline)	<b>Sanofi Aventis</b>	<b>3,15</b>	<b>2015/2014</b>
<b>Neulasta</b>	Facteur de croissance	<b>Amgen</b>	<b>3</b>	<b>2015</b>
<b>Humira</b>	Anticorps	<b>Abbott</b>	<b>3</b>	<b>2010</b>
<b>Procrit</b>	Facteur de croissance	<b>J&amp;J (Centocor)</b>	<b>2,9</b>	<b>2012 (Manufacturing)/2004</b>
<b>Epogen</b>	Facteur de croissance	<b>Amgen</b>	<b>2,9</b>	<b>2012 (Manufacturing)/2004 /2006</b>
<b>NeoRecormon</b>	Facteur de croissance	<b>Roche</b>	<b>1,95</b>	<b>2004</b>
<b>Avonex</b>	Cytokine (Interféron)	<b>Biogen Idec</b>	<b>1,9</b>	<b>2003</b>
<b>Humalog</b>	Hormone (insuline)	<b>Eli Lilly</b>	<b>1,47</b>	<b>2014</b>
<b>Pegasys</b>	Cytokine (Interféron)	<b>Roche</b>	<b>1,45</b>	<b>2017</b>
<b>Lucentis</b>	Anticorps	<b>Genentech</b>	<b>1,35</b>	<b>2018</b>
<b>Novolin</b>	Hormone (insuline)	<b>Novo Nordisk</b>	<b>1,29</b>	<b>2005/2002</b>
<b>Neupogen</b>	Facteur de croissance	<b>Amgen</b>	<b>1,3</b>	<b>2012 (Manufacturing)/2006</b>
<b>Erbitux</b>	Anticorps	<b>Imclone System</b>	<b>1,3</b>	<b>2017 / 2019</b>
<b>Kogenate</b>	Facteur sanguin	<b>Bayer</b>	<b>1,26</b>	<b>2005/2011</b>
<b>Rebif</b>	Cytokine (Interféron)	<b>Merck Serono</b>	<b>1,21</b>	<b>2005</b>
<b>Cerezyme</b>	Enzyme thérapeutique	<b>Genzyme</b>	<b>1,14</b>	<b>2001</b>
<b>Levemir</b>	Hormone (insuline)	<b>Novo Nordisk</b>	<b>1,1</b>	<b>2015</b>
<b>Betaseron</b>	Cytokine (Interféron)	<b>Bayer Schering Pharma</b>	<b>1,03</b>	<b>2007</b>

**Tableau 3 : Date d'expiration des brevets des blockbusters en 2007**

*Source : Site Internet des sociétés, Développement & Conseil, 2008*

**La somme liée à la perte des brevets de biomédicaments est estimée à plus de 10Mds\$ en 2010 et pourrait atteindre 20Mds\$ en 2015.** Les brevets sur les EPO expirent en moyenne aux USA vers 2013, ouvrant un marché potentiel de 8Mds\$ aux biosimilaires.

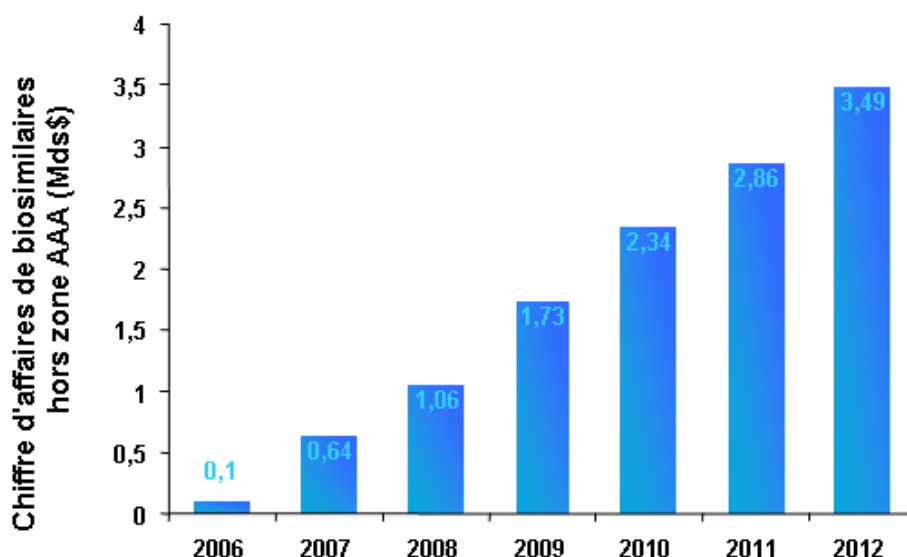
#### 4.4.PERSPECTIVES DU MARCHÉ DES BIOSIMILAIRES

**Il est prévu que les biosimilaires n'auront qu'un impact modeste sur le marché global des médicaments biotechnologiques durant les cinq prochaines années.** L'introduction de l'EPO biosimilaire sur le marché européen a eu un impact négligeable à ce jour. De plus, le biosimilaire Omnitrope, introduit en 2006, n'a gagné qu'1% du marché de l'hormone de croissance.

Les 3 nouveaux biosimilaires acceptés par l'EMA (Binocrit®, Epoetin alfa Hexal® et Abseamed®) en 2007 représente un potentiel de chiffre d'affaires de 300M€ sur le marché européen.

Le marché global actuel des biosimilaires est estimé à 100M\$ en 2006. On estime qu'en 2008, la marché global du biosimilaire atteindra plus de 2Mds\$, pour une estimation basse, voire 5Mds\$ pour une estimation haute (Source Stratycon, 2007).

En 2012, selon l'entreprise de veille économique Kalorama, le marché américain des biosimilaires pourrait atteindre 5,8Mds\$ si est définie une réglementation claire de la FDA.



**Figure 29 : Evolution du marché des biosimilaires entre 2006 et 2012 hors zone Asie, Amérique du Sud, Afrique**

*Source : Développement & Conseil, 2008*

Des freins existent au développement d'un marché plus important des biosimilaires en Europe et en Amérique du Nord :

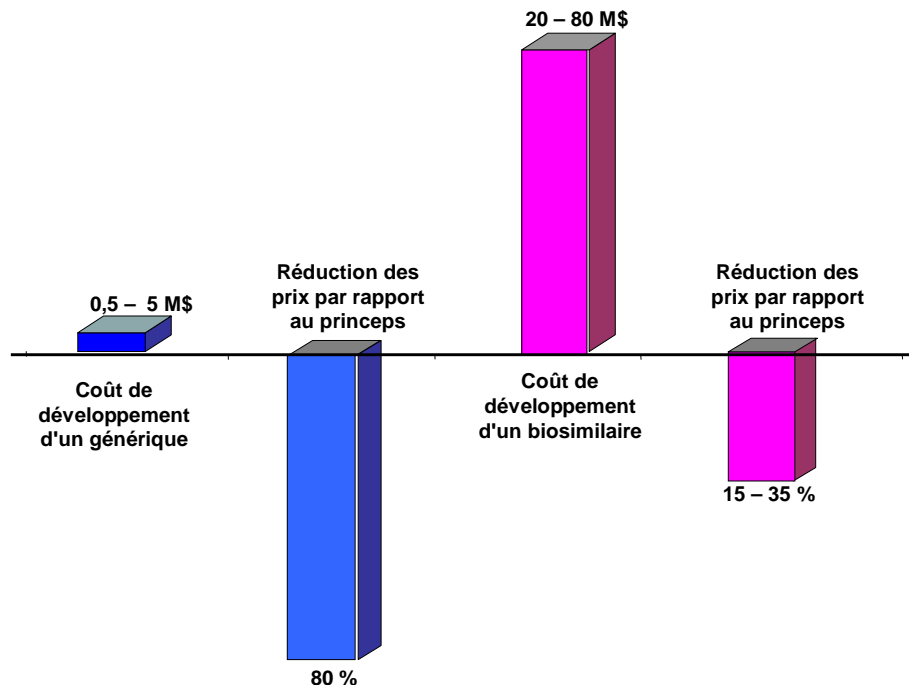
Barrières à l'entrée pour les biosimilaires			
Réglementaire	Développement	Bioproduction	Promotion
Conditions d'homologation (guidelines, marque, DCI, pharmacovigilance), brevets plus complexes	Contenu/délais des études précliniques et cliniques	GMP, techniques complexes, instabilité des produits, coût élevé, manque d'expertise,	Pré-lancement et lancement s'inscrivant plus dans une logique plus de principes que de générique Substitution

DCI : dénomination commune internationale

**Figure 30 : Les barrières européennes à l'entrée des biosimilaires élevées**

Source : Etude EuroStaf, 2007

Les coûts de développement pour les biosimilaires peuvent être 100 fois plus importants que pour les génériques classiques.



**Figure 31: Coût de développement et taux de réduction du prix de vente du médicament**

Source: « Opportunities for FOB's in Europe » Presentation Pdf d'Elmar Schäfer, CEO BioGenerix AG, Décembre 2005. Développement & Conseil 2008

Cependant, ces freins varient suivant la zone géographique comme montré dans le tableau ci-dessous :

Marché	Valeur du marché en 2010	Barrières à l'entrée (produit)	Barrières à l'entrée (politiques)	Effort Marketing/Ventes
Tigres asiatiques	+	++	+	+
Chine	++	+	+++	++
Inde	+	+	+++	+
Amérique Latine	+	+	++	+
Union Européenne	+++	+++	+	+++
Etats-Unis	++	+++	++	+++

NB: Tigres asiatiques: Corée du Sud, Thaïlande, Singapour et Hong Kong

**Tableau 4 : Dynamiques régionales des marchés des médicaments biosimilaires**

Source: *The biogenerics Market Outlook, Business Insights, 2007, Développement & Conseil 2008*



Au niveau de l'Europe, une analyse PEST de l'environnement pour les biosimilaires a été réalisée. Cette analyse montre que l'Europe est plus favorable aux biosimilaires que les Etats Unis.

<p><b><u>Politique</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volonté politique d'ouvrir le marché aux biosimilaires</li> <li>• Les groupes défendant des positions contre les biosimilaires, ainsi que l'industrie biopharmaceutique a une influence plus discrète qu'elle ne pourrait l'avoir aux Etats-Unis.</li> </ul>	<p><b><u>Social</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déclin ou stagnation des systèmes de santé européens</li> <li>• Une population vieillissante souffrant de maladies à forts besoins médicaux non satisfaits</li> </ul>
<p><b><u>Economique</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une augmentation rapide des dépenses des systèmes de santé, à long terme</li> <li>• Faible offre de biosimilaires sur le marché européen, d'où faible taux de pénétration</li> <li>• Les entreprises de biosimilaires européennes ont une position solide et avancée pour satisfaire la demande en biosimilaires</li> </ul>	<p><b><u>Technologique</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grande capacité de production de médicaments biologiques à travers l'Europe</li> <li>• Une grande progression des biosimilaires est possible grâce aux systèmes pharmaceutiques et aux systèmes de santé.</li> </ul>

**Tableau 5 : L'analyse PEST de l'environnement européen pour les biosimilaires**

Source: *Stratycon 2007*

Pour résumer, il a été possible de dresser un tableau des freins et moteurs au développement des biosimilaires pour les 4 prochaines années.

 <b>FREINS</b>	 <b>MOTEURS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Réglementaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de régulation au niveau des USA et du Japon</li> </ul> </li> <li>• <b>Technologique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Production complexe</li> <li>- Coûts élevés d'installation et de production</li> <li>- Coûts plus élevés pour prouver la biosimilarité avec le princeps</li> </ul> </li> <li>• <b>Facteurs du Marché</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arrivée d'une prochaine génération de médicaments biologiques</li> <li>- Capacité de réduction des prix de mise sur le marché limitée (25 à 30%)</li> <li>- Pourcentage de réduction des biosimilaires par rapport au princeps, plus faible que pour les génériques</li> <li>- Acceptation par le corps médical en cours (compétition princeps)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Taille et croissance du segment des biologiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La performance du marché des médicaments biologiques dépasse celle du marché pharmaceutique global</li> <li>- Une génération de médicaments biologiques d'une valeur de 18 Mds € perdra sa protection par brevet</li> </ul> </li> <li>• <b>Une pression politique croissante de réduction des dépenses de santé</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réglementation en faveur des biosimilaires en Europe</li> </ul> </li> <li>• <b>Développement de biosimilaires par des génériques, par le biais de partenariats</b></li> </ul>

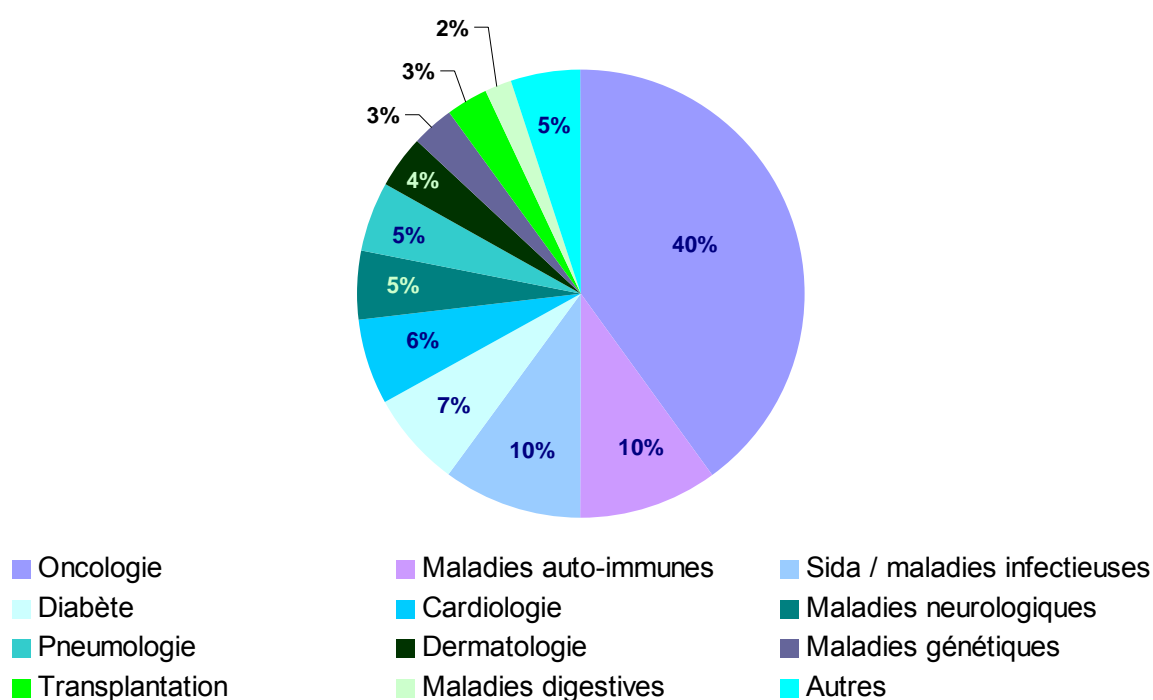
**Tableau 6 : Freins et moteurs sur le marché global des biosimilaires.**

*Source : Stratycon 2007, biogenerics, phase de contacts Développement & Conseil 2008*

## 5. LES MOLECULES BIOLOGIQUES EN DEVELOPPEMENT CLINIQUE

### 5.1. LES DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES CIBLEES PAR LES BIOMEDICAMENTS

Les biomédicaments s'étendent sur 11 aires thérapeutiques majeures, les 3 premières aires thérapeutiques représentent 60% des biomédicaments.



**Figure 32 : Principales catégories thérapeutiques ciblées par les biomédicaments en 2008**

Source : PhRMA, Développement & Conseil, 2008

Il y a une concentration des biomédicaments sur des classes pharmacologiques majeures (anticorps monoclonaux et vaccins). La découverte d'une classe pharmacologique induit l'exploration de toutes les potentialités de cette classe avant d'explorer d'autres classes inconnues.

**Les molécules biologiques en développement ciblent principalement des maladies à forts besoins médicaux non satisfaits et ce ciblage spécifique s'est accentué depuis 2004, avec un nombre**

important de molécules biologiques contre le cancer (un tiers du nombre total de molécules biologiques en développement en 2007).

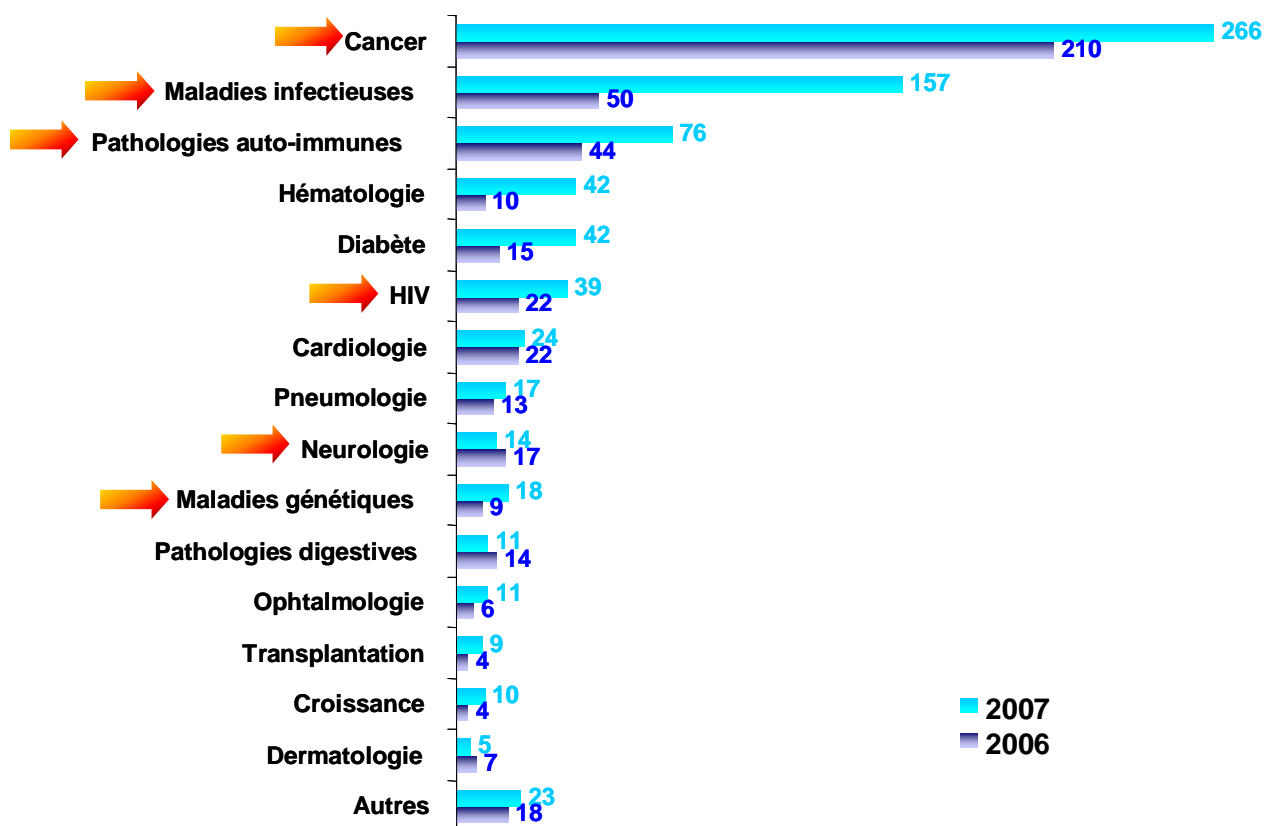


Figure 33 : Molécules biologiques en développement clinique par type de pathologies en 2006 et 2007

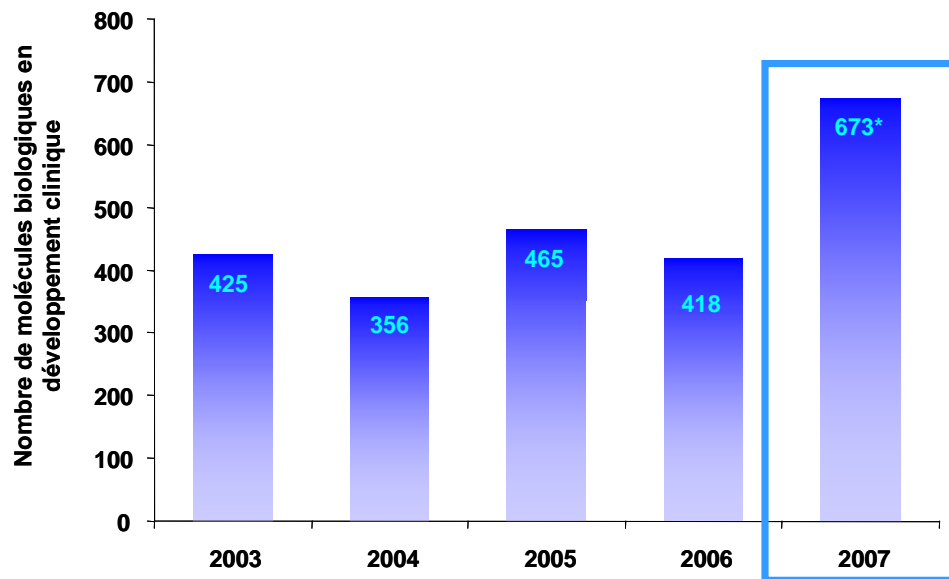
Source: PhRMA, Développement & Conseil, 2008

*Certaines molécules sont développées pour différentes indications, d'où le nombre plus important de molécules.*

## 5.2. ACTUALITE DU PIPELINE BIOLOGIQUE MONDIAL

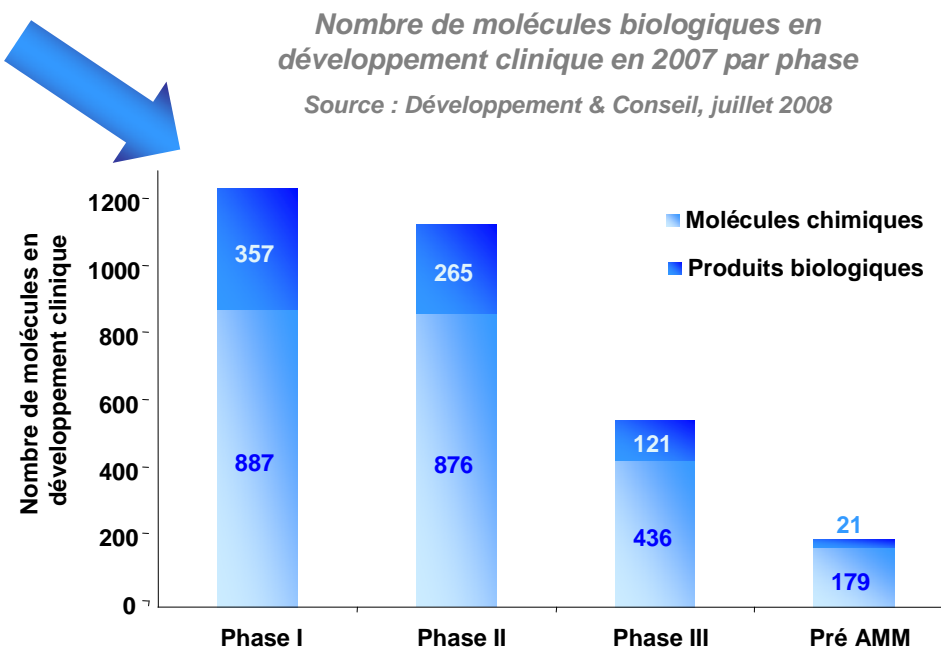
**Depuis la dernière étude de 2005, le pipeline mondial de molécules biologiques a augmenté régulièrement pour attendre 673 biomédicaments incluant tout type de vaccin.**

Même si l'on ne tient pas compte des vaccins, le pipeline est en croissance par rapport à 2006, confirmant l'accroissement des molécules biologiques dans le domaine pharmaceutique.



Nombre de molécules biologiques en développement clinique dans le monde de 2003 à 2007

Source : Développement & Conseil, juillet 2008



Nombre de molécules biologiques en développement clinique en 2007 par phase

Source : Développement & Conseil, juillet 2008

NB : le nombre de molécules par phase est plus important car certaines molécules sont développées simultanément pour plusieurs indications

Figure 34 : Nombre de molécules biologiques en développement clinique depuis 2003. Le nombre de molécules biologiques en développement en 2007 inclus 184 vaccins dont 45 vaccins traditionnels

Source : PhRMA, Développement & Conseil, 2008

Par rapport à 2006, le nombre de molécules biologiques en développement a augmenté globalement. Cependant, cette croissance est différente pour chaque phase. Ce nombre important de molécules en phase I est aussi lié à la relance des entreprises de biotechnologies suite à l'éclatement de la bulle Internet.

Les anticorps monoclonaux sont les molécules biologiques issues de l'ADN recombinant les plus développées en 2006, tout comme en 2002. Ce fort intérêt pour les anticorps peut s'expliquer par les potentiels thérapeutiques et financiers élevés des anticorps commercialisés, comme le Rituxan. On observe également un développement important des vaccins recombinants puisque prêt de 80 vaccins recombinants sont en développement clinique contre 45 vaccins traditionnels.

Un autre groupe de molécules biologiques se développe fortement : les molécules d'ADN recombinant. Parmi celles-ci, 72 oligonucléotides sont principalement développées pour des thérapies immunitaires.

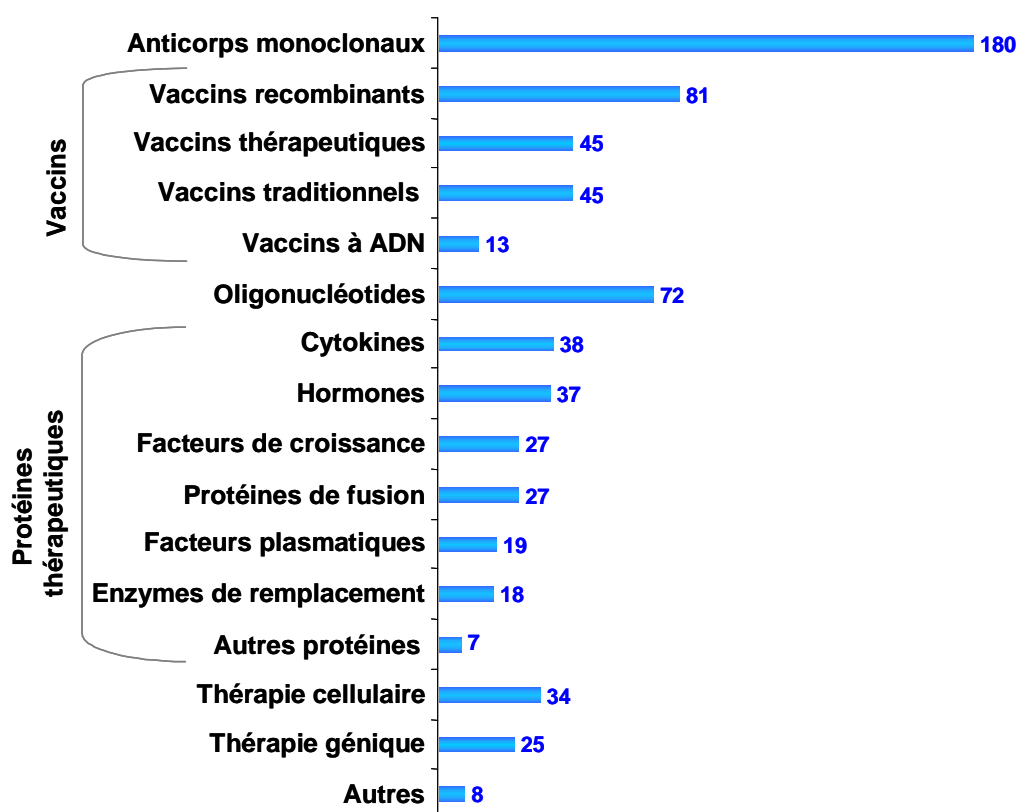
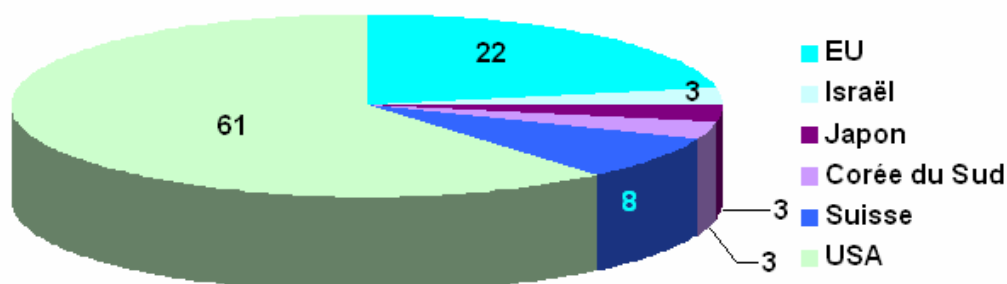


Figure 35 : Molécules biologiques en développement clinique par classe thérapeutique en 2007

Source : PhRMA, Développement & Conseil, 2008

61% des molécules biologiques en développement proviennent des Etats-Unis, pays des grands laboratoires biopharmaceutiques comme Amgen, Genentech ou Genzyme qui réalisent à eux seuls la

moitié du marché des biomédicaments. La présence de ces laboratoires favorise le développement d'un tissu biotechnologique productif. **Comparativement l'Europe semble avoir une position faible dans le développement et le marketing de molécules biologiques avec seulement 22% des molécules biologiques en développement.**



**Figure 36 : Pays de lancement des nouvelles molécules biologiques (en %)**

*Source: IMS LifeCycle New Product Focus, 2006*

De manière globale, le nombre de molécules chimiques et biologiques en développement a augmenté par rapport à 2004. Le nombre de molécules chimiques a doublé pour chaque phase, et le nombre de molécules biologiques a doublé pour les phases II, III et pré-AMM. **Cependant, le nombre de molécules biologiques en phase I à été multiplié par 6 entre 2004 et 2007, montrant un réel investissement des entreprises du médicament dans les biomédicaments.**

La figure ci-dessous permet de visualiser les molécules biologiques les plus matures, celles qui sont en phase III et en phase d'étude par la FDA. Les protéines recombinantes et les anticorps monoclonaux sont les molécules les plus matures, puisque ce sont les premières technologies (mise à part les vaccins classiques et les substances non issues de l'ADN recombinant) à avoir été développées.

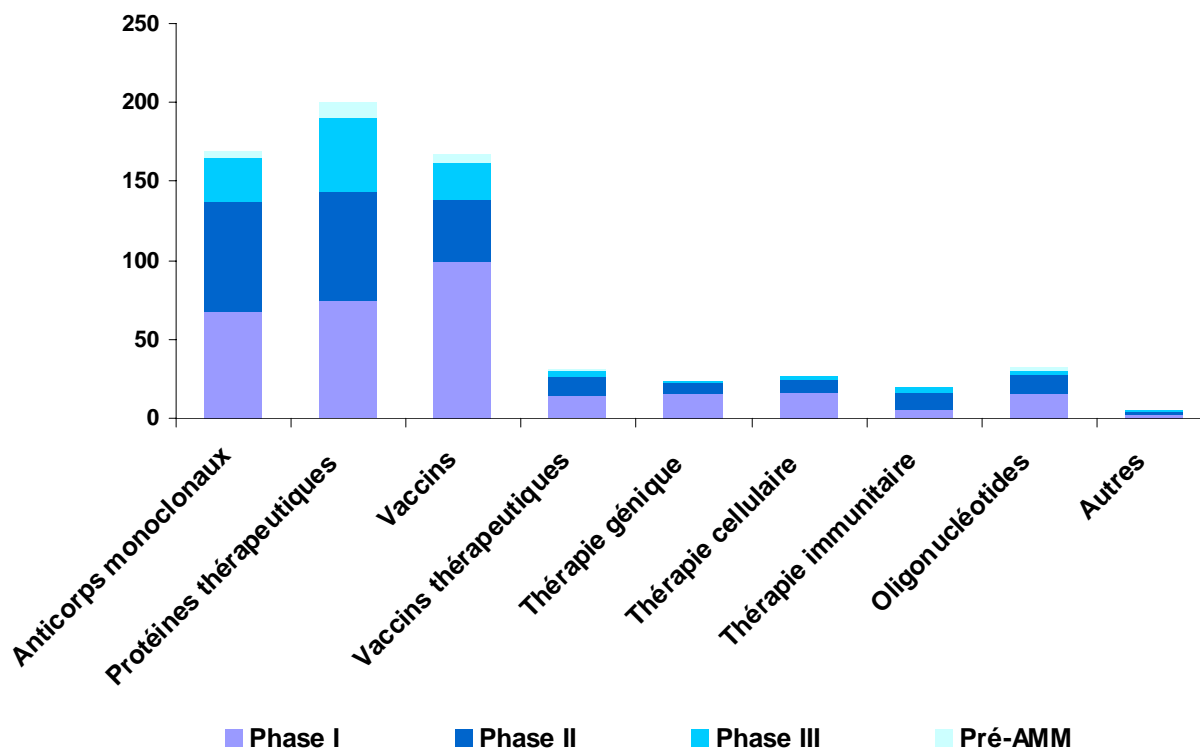


Figure 37 : Molécules biologiques par phase de développement clinique et par classe en 2007

Source: PhRMA, Développement & Conseil, 2008

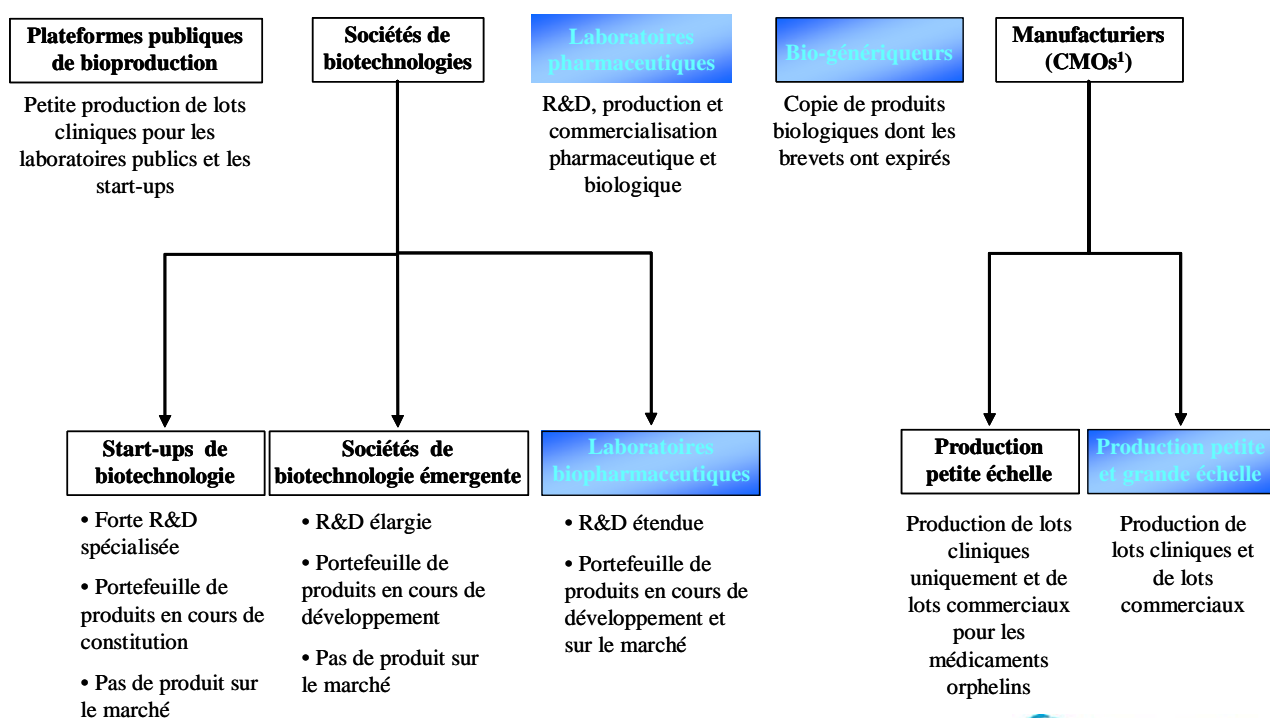
Des technologies plus récentes comme les vaccins recombinants et les oligonucléotides sont eux aussi assez matures. D'autres technologies sont encore à un stade de développement précoce comme les vaccins à ADN et la thérapie génique. Le principal frein à leur développement est le taux de pénétration des molécules d'ADN dans les cellules ciblées. Ainsi de nombreuses entreprises se positionnent sur le développement de vecteurs viraux ou artificiels afin d'accélérer le développement de ces technologies.

## 6. LA PRODUCTION BIOLOGIQUE DANS LE MONDE

Développement & Conseil a dressé une cartographie actualisée de l'activité de bioproduction de lots cliniques et commerciaux dans le monde en 2008. Le périmètre de l'étude intègre les sites de bioproduction de protéines recombinantes ainsi que les sites de production de vaccins. L'étude différencie les sociétés pharmaceutiques, biopharmaceutiques et les sociétés de bioproduction à façon (CMOs).

### 6.1. LES ACTEURS DE LA BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX

La figure présente les cinq grandes familles d'acteurs positionnés sur le marché des biomédicaments :



1: Contract Manufacturing Organizations

Figure 38 : Les différentes familles d'acteurs positionnées sur le marché des biomédicaments

Source : Arthur D. Little, 2005, Développement & Conseil 2008

Les entreprises surlignées en bleu sont détentrices des sites de production de lots commerciaux. Parmi les sociétés biotechnologiques, seules les entreprises avec des produits sur le marché possèdent des capacités de bioproduction de lots commerciaux.

### 6.1.1. Les laboratoires biopharmaceutiques

L'industrie des biotechnologies dans son ensemble continue d'éprouver de grosses pertes en raison des coûts élevés de R&D. Les plus grandes sociétés et celles qui ont le plus de succès (Amgen, Genentech, Genzyme, Biogen-Idec) sont principalement installées aux Etats-Unis et permettent au secteur américain d'atteindre la profitabilité en 2006. La part des États-Unis représente 34% des entreprises, 69% des emplois et 76% des biomédicaments sur le marché.

Les laboratoires biopharmaceutiques sont les laboratoires positionnés historiquement sur le développement de biomédicaments. Parmi les laboratoires biopharmaceutiques les plus connus, il est possible de citer 4 laboratoires nord-américains et 1 laboratoire européen: Amgen, Genentech, NovoNordisk, Biogen-Idec et Genzyme.

À l'exception de Serono (filiale de Merck KgA depuis mi-2006) et Novo Nordisk (Danemark), très peu d'entreprises en dehors des États-Unis ont réussi à mettre un biomédicament sur le marché, ce qui indique qu'elles ont pris du retard dès le démarrage.

Les 8 premiers laboratoires biopharmaceutiques mondiaux sont recensés dans le tableau ci-dessous.

Rang	Entreprises	Ventes en 2007 (Mds \$)
1	Amgen	14,77
2	Genentech	11,7
3	Novo Nordisk	5,89
4	Genzyme	3,8
5	Biogen-Idec	2,6
6	MedImmune	1,2
7	Imclone System	0,9
8	Millenium (Takeda)	0,22

**Tableau 7: Ventes en Mds\$ des 8 premiers laboratoires biopharmaceutiques en 2007**

*Source : IMS Health*

### 6.1.2. Les laboratoires pharmaceutiques

L'industrie pharmaceutique investit fortement dans les biotechnologies, bâtissant ainsi une capacité interne, pour se placer en tête de la recherche dans la découverte de nouveaux biomédicaments. Dans cette perspective, de nombreuses acquisitions de sociétés biotechnologiques par des laboratoires pharmaceutiques ainsi que des partenariats de R&D se développent depuis le début des années 2000.

Ainsi en 2006, 64 sociétés de biotechnologies ont été acquises par un laboratoire pharmaceutique soit 19 de plus qu'en 2005.

**En plus des nombreuses acquisitions, les laboratoires pharmaceutiques établissent de nombreux partenariats de co-développement de molécules.** 27% des accords de licence ont lieu au stade préclinique et 24% en phase III. 55% des accords ont lieu entre la phase II et la phase III.

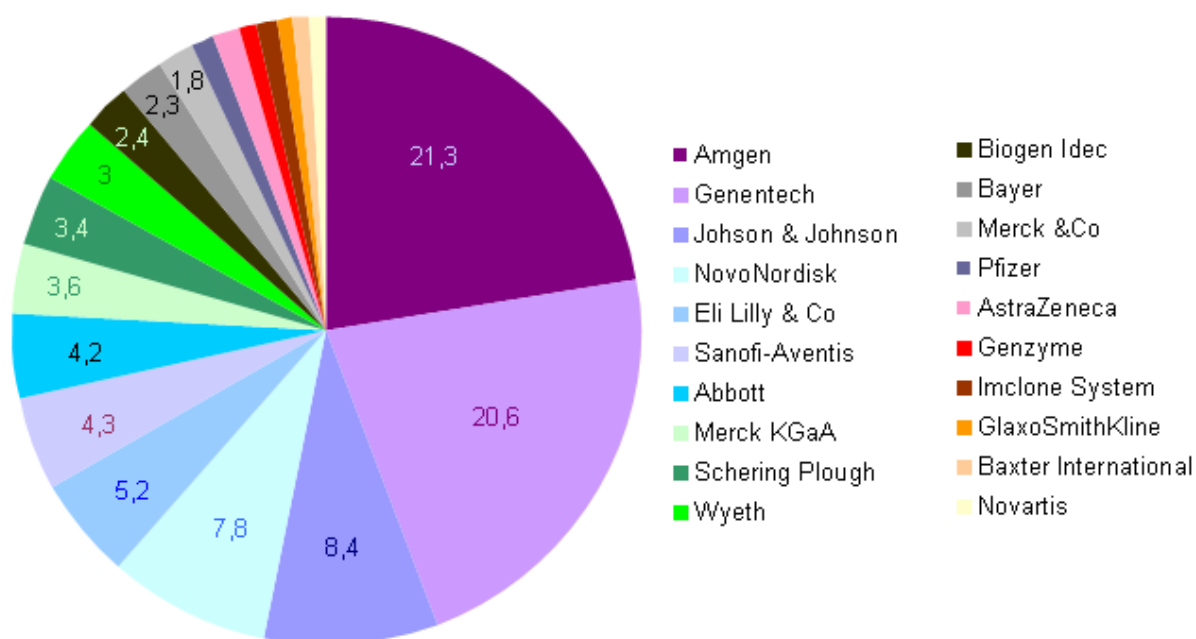
**En rachetant des sociétés biotechnologiques, les laboratoires pharmaceutiques ont acquis des biomédicaments en fin de développement ou déjà commercialisés,** leur permettant de se positionner fortement sur le marché des biopharmaceutiques. Ainsi, les différentes acquisitions ont permis aux laboratoires pharmaceutiques de se hisser dans les 20 premiers laboratoires en termes de ventes de biomédicaments :

Rang	Entreprises	Ventes de biomédicaments (Mds\$)	Marché détenu (en %)
1	Amgen	14,34	21,3
2	Genentech / Roche	13,47	20,6
3	Johnson & Johnson	6,28	8,4
4	Novo Nordisk	5,89	7,8
5	Eli Lilly & Co	3,93	5,2
6	Sanofi-Aventis	3,20	4,3
7	Abbott	3,14	4,2
8	Merck KGaA	2,73	3,6
9	Schering Plough	2,57	3,4
10	Wyeth	2,25	3
11	Biogen Idec	1,77	2,4
12	Bayer	1,71	2,3
13	Merck &Co	1,36	1,8
14	Pfizer	0,89	1,1
15	MedImmune	0,82	1,1

Rang	Entreprises	Ventes de biomédicaments (Mds\$)	Marché détenu (en %)
16	Genzyme	0,73	1
17	Imclone System	0,69	0,9
18	GlaxoSmithKline	0,65	0,9
19	Baxter International	0,62	0,8
20	Novartis	0,52	0,7
Marché total		71,18b\$	94,70%

**Tableau 8: Les 20 premiers laboratoires pharmaceutiques ou biopharmaceutiques en termes de ventes de biomédicaments en 2007 (les laboratoires biopharmaceutiques sont surlignés en violet)**

Source : phRMA, Fierce Pharma, Développement & Conseil 2008



**Figure 39: Parts de marché (%) des 20 sociétés leaders sur le marché des produits biopharmaceutiques**

Source : phRMA, Fierce Pharma, Développement & Conseil 2008

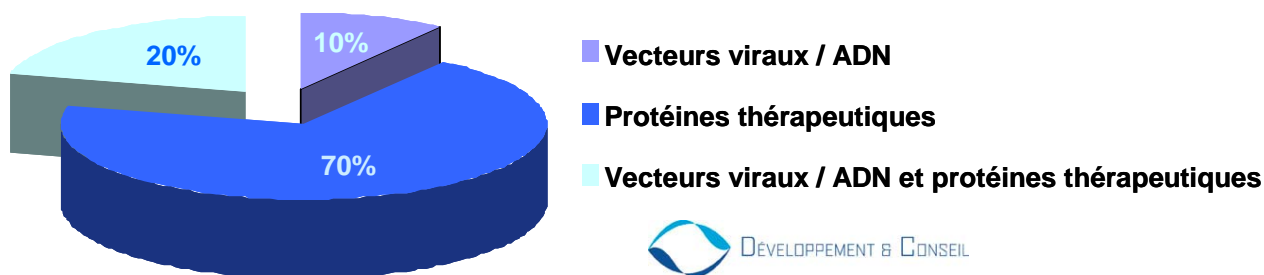
### 6.1.3. Les CMOs

Le chiffre d'affaires des sociétés de production à façon pour les produits biopharmaceutiques s'est élevé en 2007 à 2,4Mds\$, avec un taux de croissance de 14%. Le même taux de croissance est prévu pour 2008 du fait des processus de restructuration des laboratoires pharmaceutiques qui cherchent à réduire leur coût en sous-traitant leur bioproduction de lots commerciaux. **Les différents laboratoires**

**pharmaceutiques externalisant déjà une partie de leur bioproduction sont AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Pasteur, Pfizer.**

En effet, outre les coûts de R&D plus élevés que pour les molécules issues de la chimie pharmaceutique classique, l'une des problématiques majeures à laquelle sont confrontées les sociétés qui développent des biomédicaments est leur coût de production. La construction d'une unité de bioproduction pour des lots commerciaux représente en moyenne un investissement de 150 à 800M€ et nécessite entre 4 et 6 ans du début du projet de construction à la qualification de l'usine pour la mise en opération. De ce fait, il existe aujourd'hui un clivage entre les laboratoires biopharmaceutiques, disposant de leurs propres capacités de bioproduction, et les sociétés de biotechnologie de taille plus réduite qui n'en disposent pas et passent donc par des CMOs tels que Boehringer-Ingelheim, DioSynth, Lonza et DSM qui sont parmi les leaders mondiaux.

**La production des CMOs vise essentiellement la production biologique d'anticorps monoclonaux, de protéines recombinantes thérapeutiques, de vaccins et d'une manière moindre, la production de vecteurs pour la thérapie génique.** Environ 70% produisent des protéines recombinantes incluant les anticorps monoclonaux à visée thérapeutique et les vaccins thérapeutiques. 10% se positionnent sur la production de plasmides et de vecteurs pour la thérapie génique. Et 20% ont une activité mixte de production de protéines et d'acides nucléiques à façon.

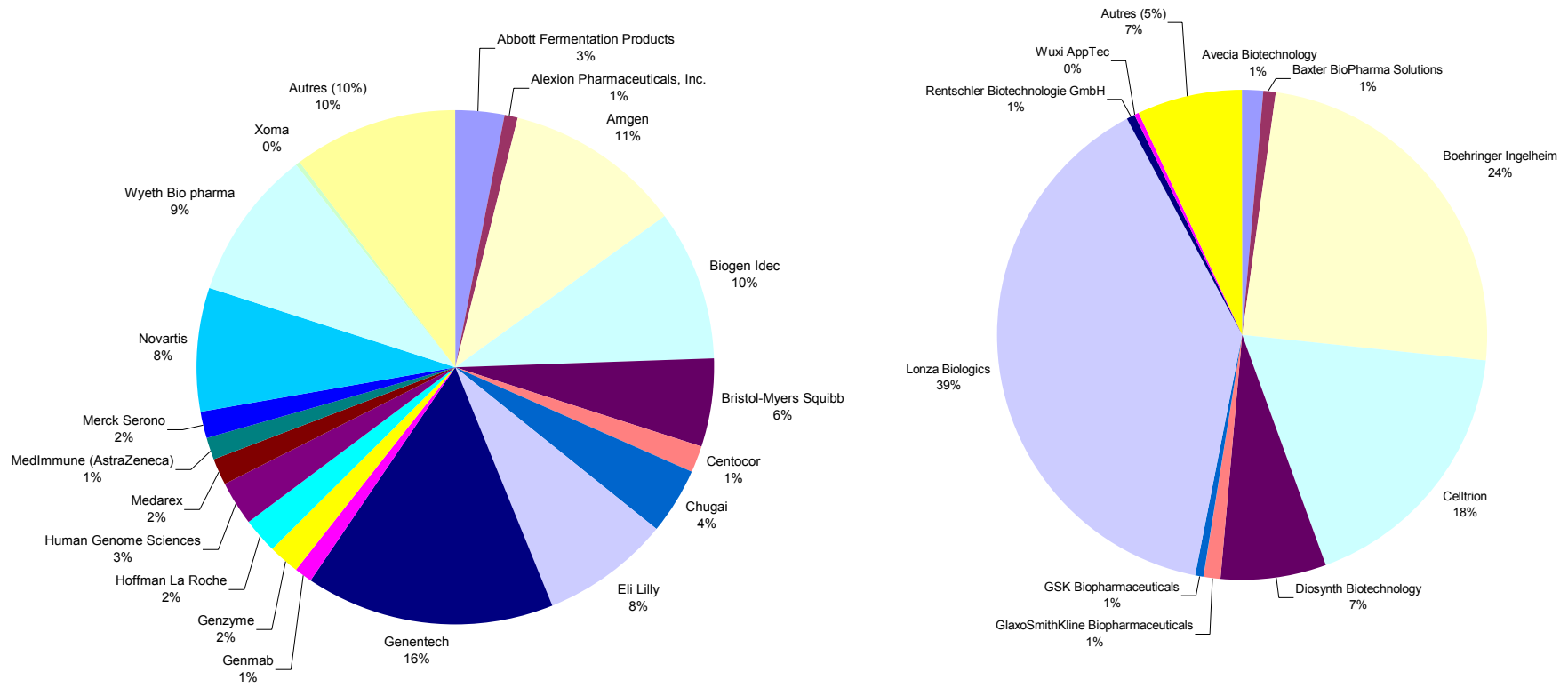


**Figure 40 : Répartition des différentes activités de bioproduction au sein des CMOs**

*Source : Sites Internet des CMOs, Développement & Conseil 2008*

## 6.2. ACTUALITE DES CAPACITES MONDIALES DE BIOPRODUCTION

Développement et Conseil a actualisé les données sur l'offre mondiale en capacités de bioproduction. *L'estimation intègre les capacités disponibles en fermenteurs et en bioréacteurs.*

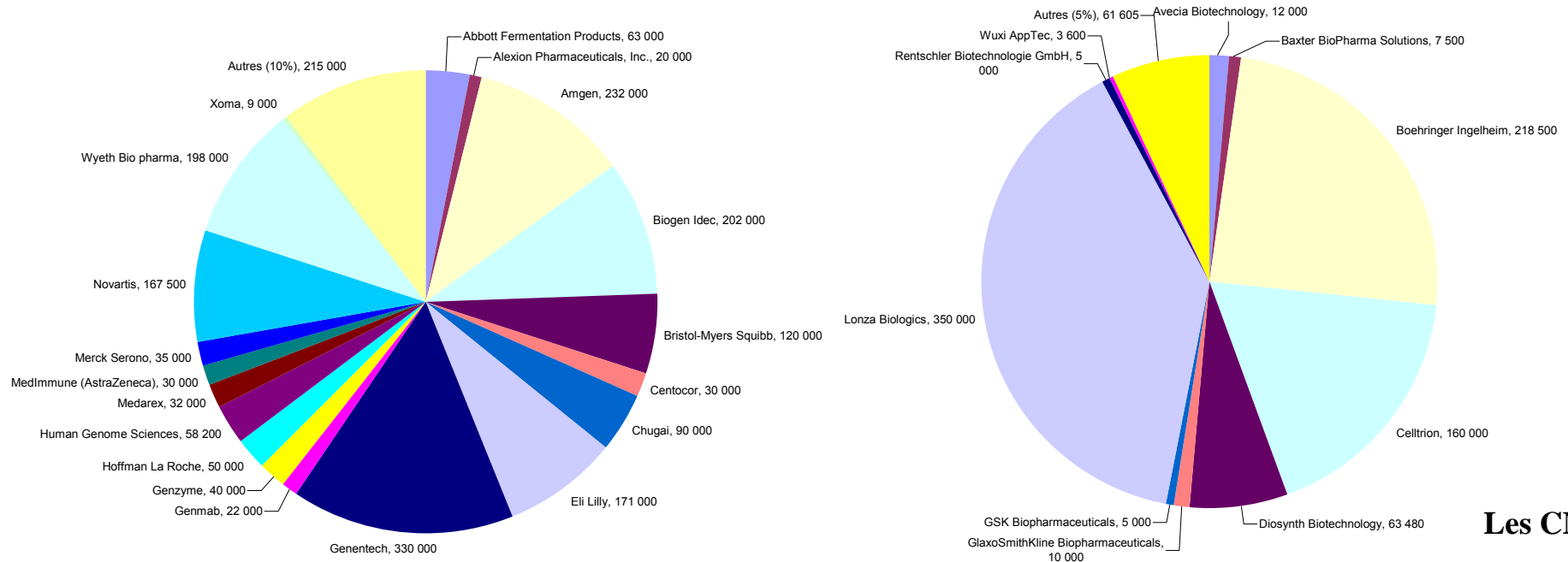


**Les laboratoires**

**Les CMOs**

**Figure 41: Répartition en pourcentage des capacités de bioproduction disponibles**

*Source : Développement & Conseil, 2008*



**Figure 42: Répartition en litres des capacités de bioproduction disponibles**

Source : Développement & Conseil, 2008

*NB : Les capacités ci-dessus n'incluent pas la production de vaccins contrairement au reste de l'étude. La production de biosimilaires en fermenteurs n'est également pas intégrée.*

**La capacité totale mondiale de production biologique est estimée à environ 3 millions de litres en 2008.** 30% des capacités de bioproduction disponibles sont celles de CMOs qui ont engagé d'importantes extensions de capacités :

- **Lonza** a fortement augmenté ses capacités de bioproduction grâce à différentes extensions, à l'ouverture de nouveaux sites et à l'acquisition de Cambrex. La CMO helvète a augmenté ses capacités sur le site Visp en installant deux bioréacteurs de 15 000 L. La société a aussi acquis le site de Porrino en Espagne qui appartenait à Genentech. Au final, sa capacité de culture de cellules mammifères est passée de 19 400 L en 2004 à près de 300 000 L aujourd'hui,
- En 2007, **Boehringer Ingelheim** a achevé une extension qui porte à plus de 200 000L sa capacité en bioréacteurs sur le site de Biberach en Allemagne,
- **Celltrion** a fortement augmenté ses capacités de bioproduction sur son site d'Incheon. L'entreprise coréenne a installé 4 bioréacteurs de 12 500 L en 2005.

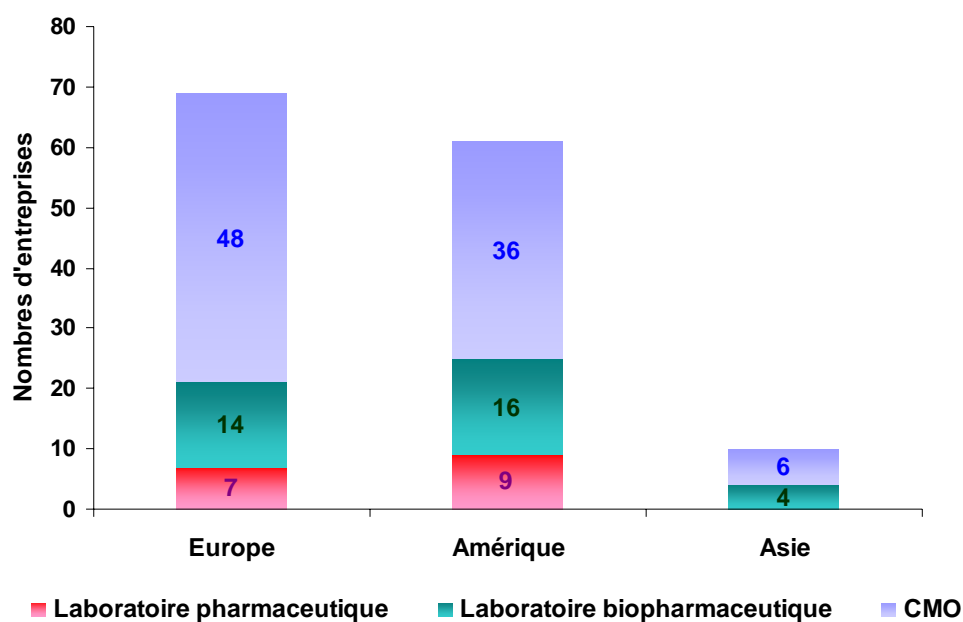
A date de l'étude, **l'offre en capacités mondiales de bioproduction a augmenté de 30% depuis 2005.**

*Cette croissance s'explique notamment par l'ouverture de nouveaux sites des laboratoires tels que Genentech, Amgen et Novartis.*

### **6.3.LES SITES DE BIOPRODUCTION DANS LE MONDE**

*Les sites et entreprises sont regroupés en trois zones géographiques : l'Europe, l'Amérique et l'Asie. La zone Asie inclue aussi l'Océanie.*

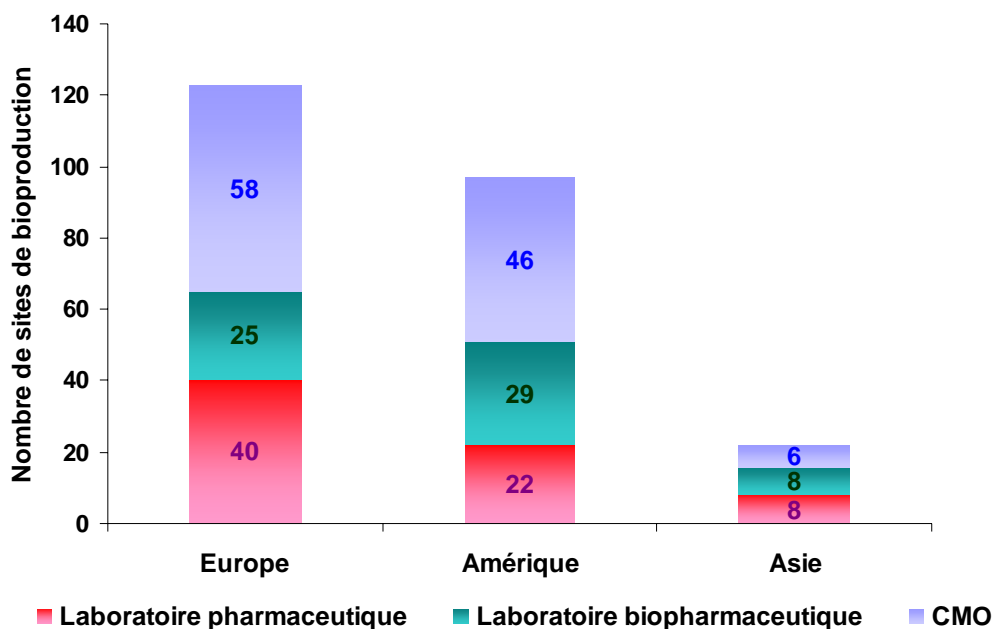
On dénombre un plus grand nombre d'entreprises en Europe qu'en Amérique du Nord. C'est notamment dû au fait que l'Europe dispose d'un réseau important de CMOs offrant des services de bioproduction de lots cliniques.



**Figure 43 : Les entreprises de bioproduction de lots cliniques et commerciaux dans le monde en 2008**

*Source : Développement & Conseil, 2008*

Le Canada dispose de 3 sociétés avec des activités de bioproduction GMP, la société biopharmaceutique Microbix Biosystems et 2 CMOs, Cangene et QSV Biologics.



**Figure 44 : Les sites de bioproduction de lots cliniques et commerciaux dans le monde en 2008**

*Source : Développement & Conseil, 2008*

En Europe, l'Allemagne dispose du plus grand nombre de sites de bioproduction GMP. En effet, il existe Outre-Rhin, un tissu important de CMOs avec des capacités de bioproduction de lots cliniques et de lots commerciaux.

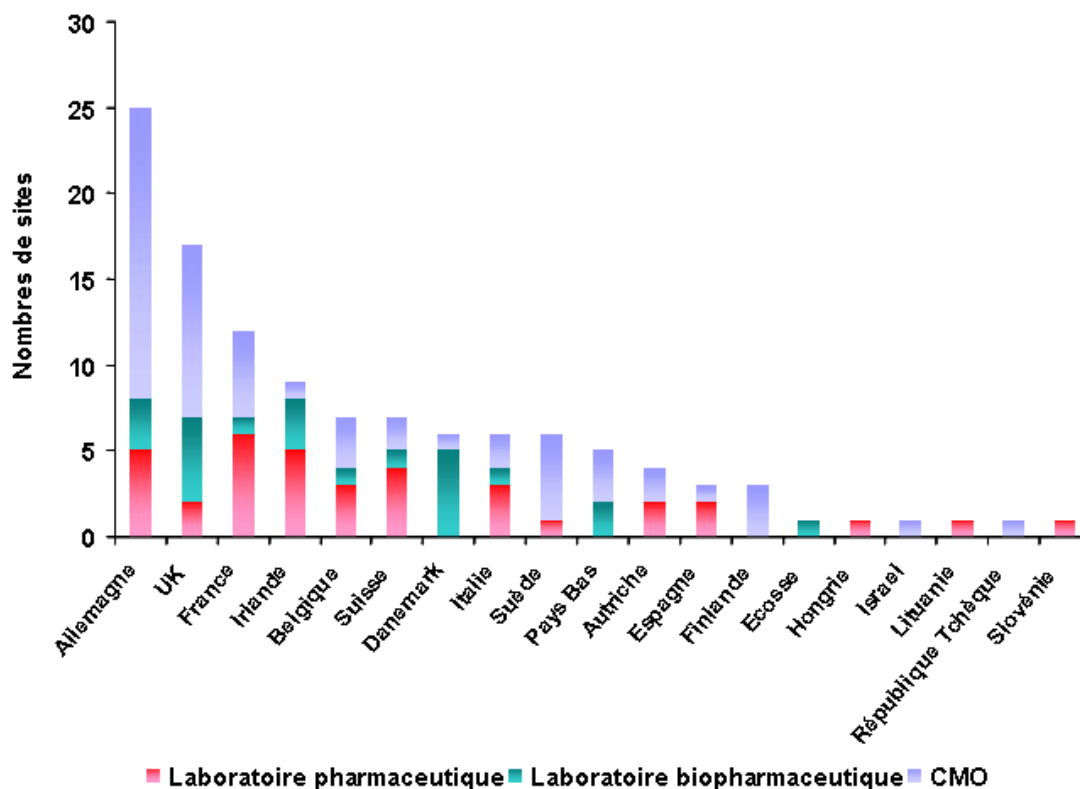
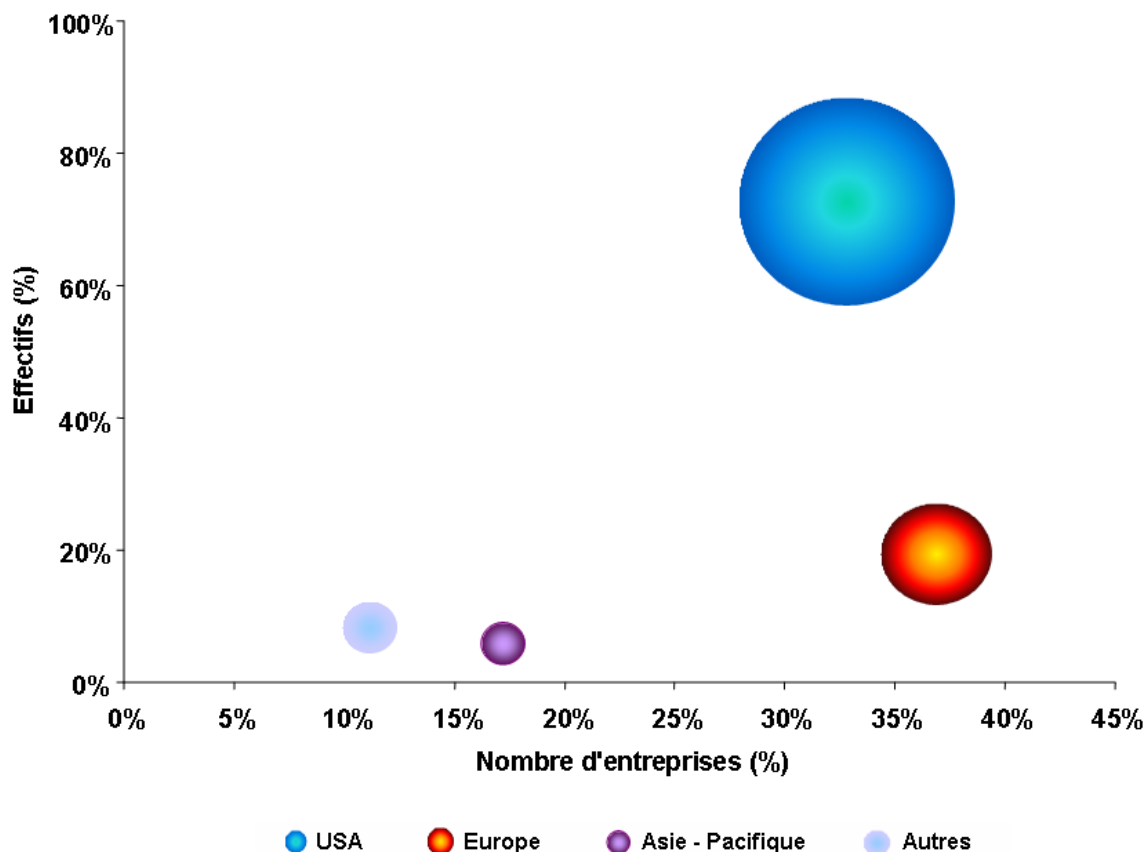


Figure 45 : Les sites de bioproduction de lots cliniques et commerciaux en Europe

Source : Développement & Conseil, 2008

Le nombre important d'entreprises possédant des sites de bioproduction de lots cliniques en Europe s'explique par le faible niveau de maturité de ces structures.



**Figure 46 : Niveau de maturité des entreprises de biotechnologies par zone géographique. La taille des cercles représente la part de marché des entreprises de biotechnologies de la zone**

*Source : France Biotech 2007, Développement & conseil, 2008*

### 6.3.1. Les sites de bioproduction en Amérique du nord

**En Amérique du Nord, les activités de bioproduction sont concentrées aux Etats Unis.** Près de 60 entreprises y disposent d'unités de bioproduction GMP pour les lots cliniques et commerciaux. Les leaders de l'industrie biopharmaceutique y sont implantés avec de nombreux sites (Amgen, 6 sites ; Genentech, 3 sites).

#### 6.3.1.1. Les sites de bioproduction de lots commerciaux

**L'Amérique du Nord dispose d'un tissu dense de 97 sites de bioproduction GMP.** Parmi ceux-ci, **48 sites ont des capacités suffisantes pour la bioproduction de lots commerciaux**, concentrés sur 4 pôles : la Californie, la Caroline du Nord (Research Triangle Park), le Massachusetts et Porto Rico.

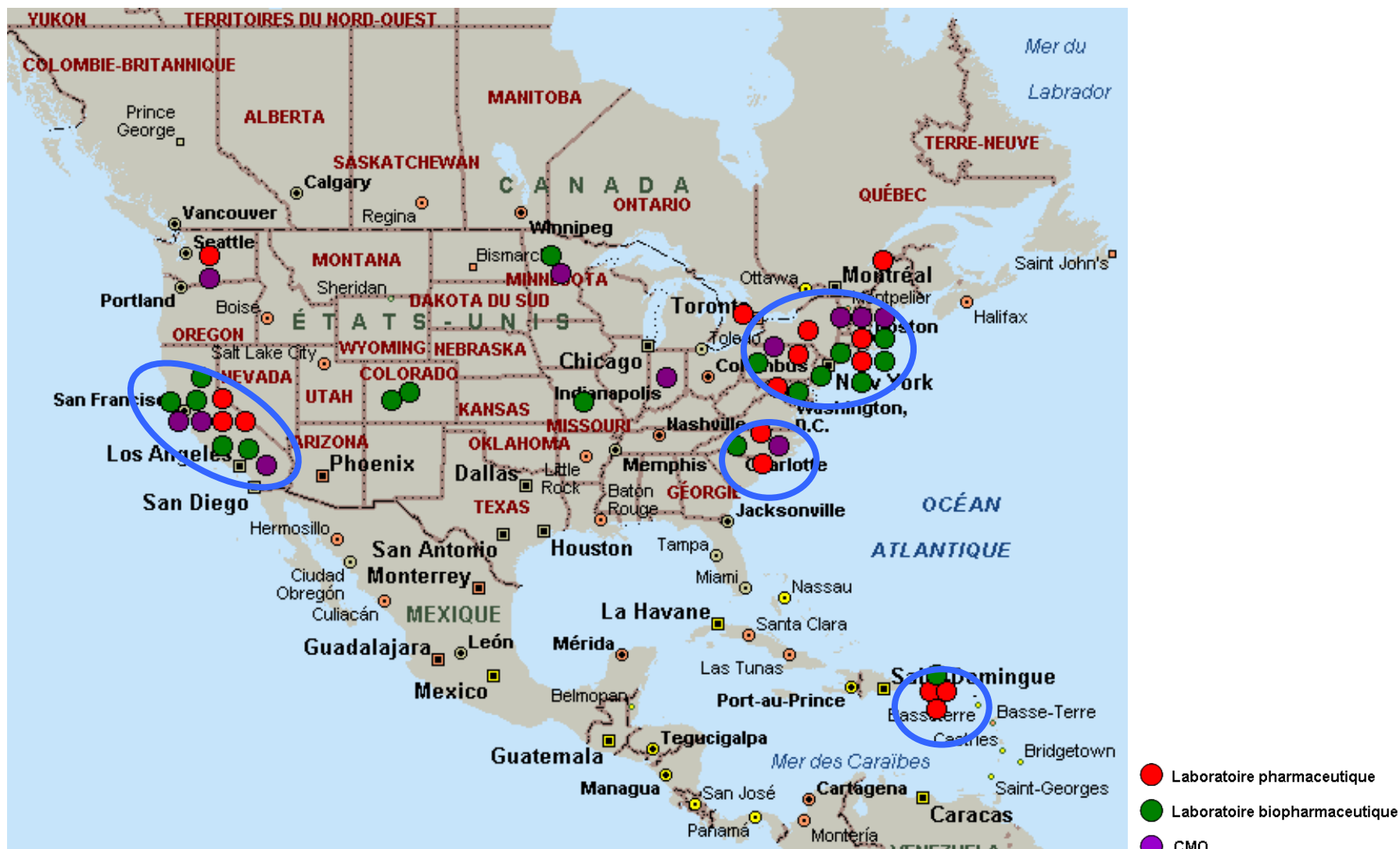


Figure 47 : Cartographie des sites de bioproduction de lots commerciaux en Amérique du Nord en 2008

Source : Développement & Conseil, 2008

Le cluster du Research Triangle Park en Caroline du Nord attire les entreprises grâce à l'importance des aides publiques disponibles à l'implantation. La Californie est un biocluster historique. La région du Massachusetts attire davantage par son vivier universitaire.

Dans ces trois pôles, des CMOs avec d'importantes capacités de production sont implantées. Diosynth est implanté en Caroline du Nord, Lonza a plusieurs sites avec d'importantes capacités de bioproduction : à Portsmouth dans le New Hampshire et à Hopkinton dans le Massachusetts.

**Porto Rico attire essentiellement les sites dédiés à la production à grande échelle de biomédicaments blockbusters.** C'est par exemple le cas de Bristol Myers Squibb qui va y produire sa protéine de fusion Orenzia et d'Amgen qui y produit des facteurs de croissance.

#### *6.3.1.2. Les sites de bioproduction de lots cliniques*

Les sites de bioproduction dédiés aux lots cliniques sont regroupés sur la côte Est, du Massachusetts à la Caroline du Nord, avec de nombreux sites dans le Maryland. Sur la côte Ouest, la Californie abrite de nombreux sites de bioproduction à façon. Au Canada, DSM Biologics a vendu son site de production de lots cliniques d'anticorps monoclonaux de Montréal à AstraZeneca en 2007.

En Amérique du Sud, Sanofi Pasteur possède un site à Pilar en Argentine. Ce site est dédié à la production clinique de vaccins pour l'hépatite B.



Figure 48 : Cartographie des sites de bioproduction de lots cliniques en Amérique du Nord en 2008

Source : Développement & Conseil, 2008

### 6.3.2. Les sites de bioproduction en Asie et en Océanie

L'émergence de pays comme la Chine ou l'Inde crée de nouvelles opportunités de marché dans le secteur biopharmaceutique. **Cette zone géographique attire notamment les sociétés pharmaceutiques qui produisent des vaccins destinés à la vente sur les marchés asiatiques.** En plus des implantations de Sanofi Pasteur en Thaïlande et de Novartis en Inde, la construction de nouveaux sites est en cours :

- GSK Biologicals qui dispose d'un site de « Fill & Finish » de vaccins en Inde ouvre une usine à Singapour,
- Sanofi Pasteur va construire une usine de production de vaccins à Shenzhen en Chine.

Le cadre politique très favorable en Asie matérialise la volonté de certains pays de se positionner durablement sur les biotechnologies. L'implantation d'unités de bioproduction de lots commerciaux de sociétés s'en trouve facilitée par les gouvernements nationaux impliqués. **Pour exemple, Alpha Biologics, une CMO basée en Malaisie a été créée en 2003 avec un important support du gouvernement.** L'entreprise a récemment ouvert son site de bioproduction GMP de lots cliniques. **En Corée du Sud, la CMO Celltrion a considérablement augmenté ses capacités de bioproduction depuis 2004 et fait maintenant parti des leaders du marché de la bioproduction à façon.** La société dispose également de capacités importantes à Incheon en Corée du Sud.

#### 6.3.2.1. Les sites de bioproduction de lots commerciaux



Figure 49: Cartographie des sites de bioproduction de lots commerciaux en Asie en 2008

Source : Développement & Conseil, 2008

6.3.2.2. Les sites de bioproduction de lots cliniques



Figure 50: Cartographie des sites de bioproduction de lots cliniques en Asie en 2008

Source : Développement & Conseil, 2008

### 6.3.3. Les sites de bioproduction en Europe

#### 6.3.3.1. Les sites de bioproduction de lots commerciaux

En Europe, **60 sites ont des capacités suffisantes pour la bioproduction de lots commerciaux** concentrés en Suisse et en Irlande. 22 de ces sites appartiennent à des entreprises nord-américaines. Contrairement aux Etats-Unis, un grand nombre des sites de bioproduction européens appartiennent à des laboratoires pharmaceutiques et 14 des sites de bioproduction (dont 3 projets de construction en cours) de lots commerciaux situés en Europe sont dédiés à la production de vaccins contre 7 en Amérique du Nord.

En Europe, 15 projets d'extensions (7), de construction (7) ou de reconversion (1) ont été identifiés.

Les laboratoires biopharmaceutiques installent des usines de bioproduction en Europe afin d'être présents industriellement et commercialement sur le marché européen. Malgré tout, il est possible de remarquer que les investissements en Europe diminuent au profit des investissements en Asie du Sud :

- En 2004, Amgen a décidé d'ouvrir une usine en Europe, à Cork en Irlande. Le projet est pour le moment suspendu du fait d'un retard d'obtention de l'AMM pour un nouveau produit. De ce fait, ils préfèrent effectuer des extensions de sites existants à Rhode Island et à Porto Rico.

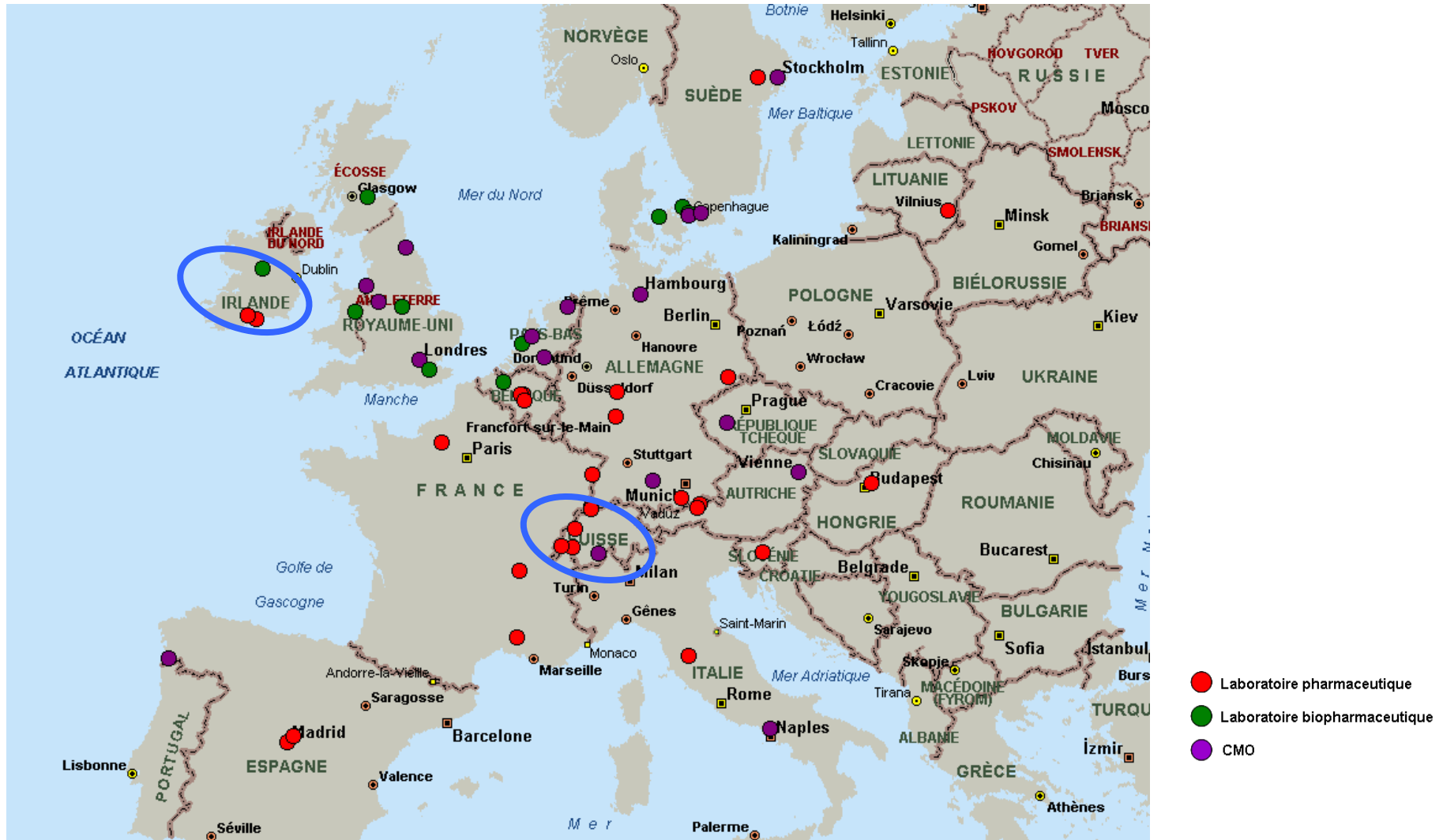


Figure 51: Cartographie des sites de bioproduction de lots commerciaux en Europe en 2008

Source : Développement & Conseil, 2008

### 6.3.3.2. Les sites de bioproduction de lots cliniques

**L'Allemagne possède un réseau dense de CMOs avec des sites de bioproduction GMP de lots cliniques.** Il y a dans le pays une forte volonté politique de création d'un tissu technologique dans les biotechnologies. L'Allemagne a mis en place une politique active de transfert de technologie. Cette politique a notamment permis la création d'un grand nombre de CMOs. La plupart ont une taille modeste. Cependant, certaines sociétés ont réussi à se développer comme par exemple Rentschler Biotechnologies. La CMO a récemment investi 50 M€ dans son site de bioproduction de Laupheim afin d'ajouter 2 bioréacteurs de 2500 L.

**La Belgique possède aussi un nombre important de CMOs.** Ces entreprises ont bénéficié de la politique de transfert de technologie active en biotechnologie notamment autour des Universités de Bruxelles et de Louvain.



Figure 52: Cartographie des sites de bioproduction de lots cliniques en Europe en 2008

Source : Développement & Conseil, 2008

### 6.3.4. Les sites de bioproduction en France

#### 6.3.4.1. Les sites de bioproduction de lots commerciaux

**La France compte 5 sites de bioproduction de lots commerciaux en activité en 2008.** De nouveaux centres de bioproduction se sont développés ces dernières années comme Novartis à Huningue. Des reconversions de site (Sanofi-Pasteur) et des extensions à Huningue (Novartis), à Marcy l'Etoile (Sanofi Pasteur) sont en cours. Sanofi Pasteur a également inauguré une nouvelle extension de son usine de Val de Reuil fin juin 2008. Les reconversions représentent une réelle opportunité pour la France (1<sup>er</sup> producteur européen depuis 1995 et 4<sup>ème</sup> marché mondial) du fait de la restructuration des laboratoires pharmaceutiques qui ferment de nombreux sites de production chimique. Un exemple récent est Pfizer qui reconvertit un site près d'Amboise pour y installer de la production de haute technologie (médicaments inhalés).

**La France dispose d'une filière biopharmaceutique incomplète, son activité de bioproduction est soutenue par des laboratoires pharmaceutiques, présents historiquement.**

#### 6.3.4.2. Les sites de bioproduction de lots cliniques

7 sites ont également des capacités de bioproduction de lots cliniques : Merck Serono, Transgène, Protein'eXpert, Vivalis, MAbgène, Genopole® et InvivoGen Therapeutics.



Figure 53 : Cartographie des sites de bioproduction de lots commerciaux en France en 2008

Source : Développement & Conseil, 2008

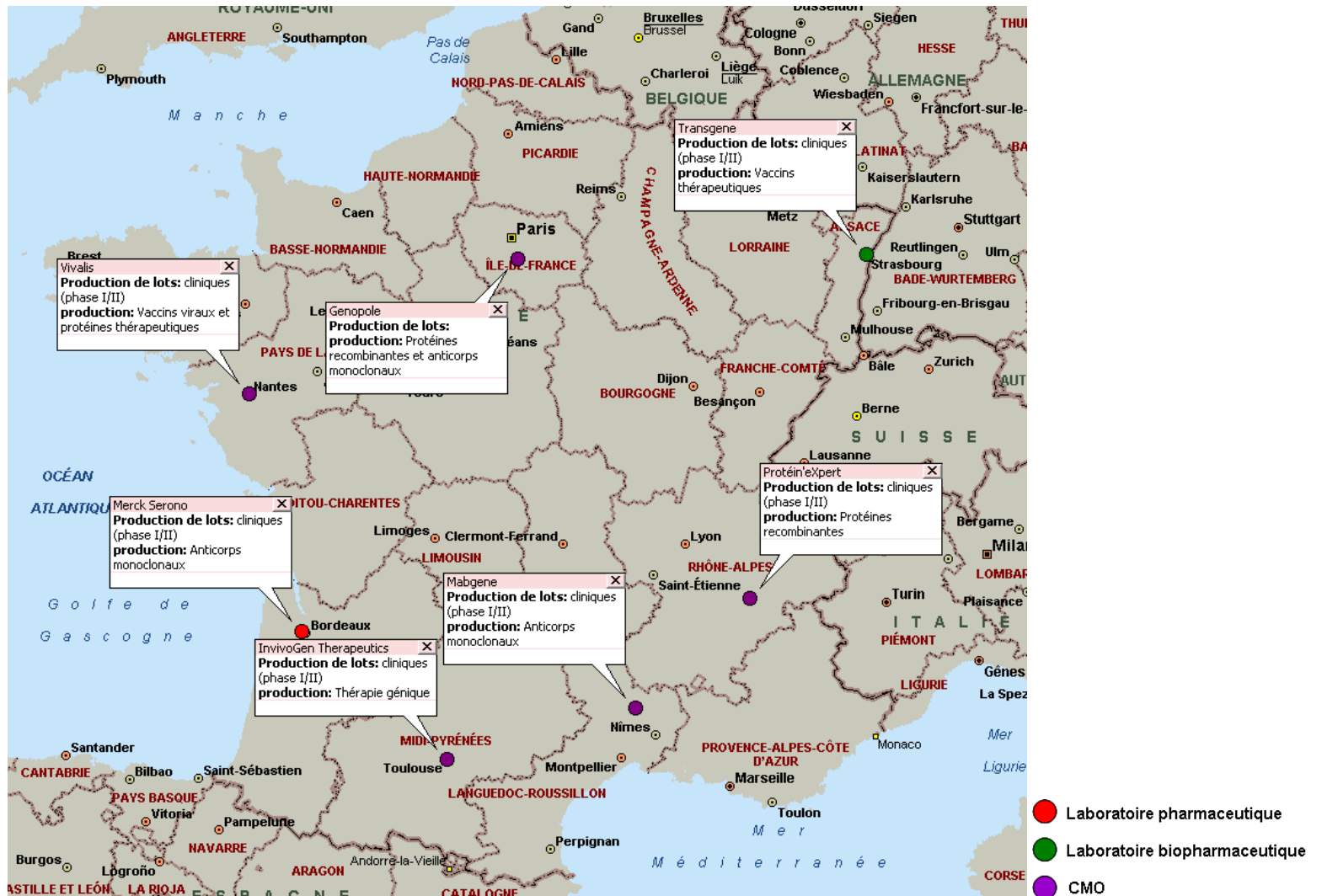


Figure 54 : Cartographie des sites de bioproduction de lots cliniques en France en 2008

Source : Développement & Conseil, 2008

## 6.4.PERSPECTIVES A 2011 DES CAPACITES MONDIALES DE BIOPRODUCTION

Les capacités de culture en cellules de mammifère associées à l'augmentation du nombre de nouveaux biomédicaments commercialisés devraient continuer de croître de 15% par an. Alors que les capacités de culture de bactérie devraient se stabiliser à partir de 2009. Ceci s'explique en partie par le fait que les biomédicaments produits sont de plus en plus complexes nécessitant des systèmes biologiques de production également plus complexes comme les cellules de mammifères.

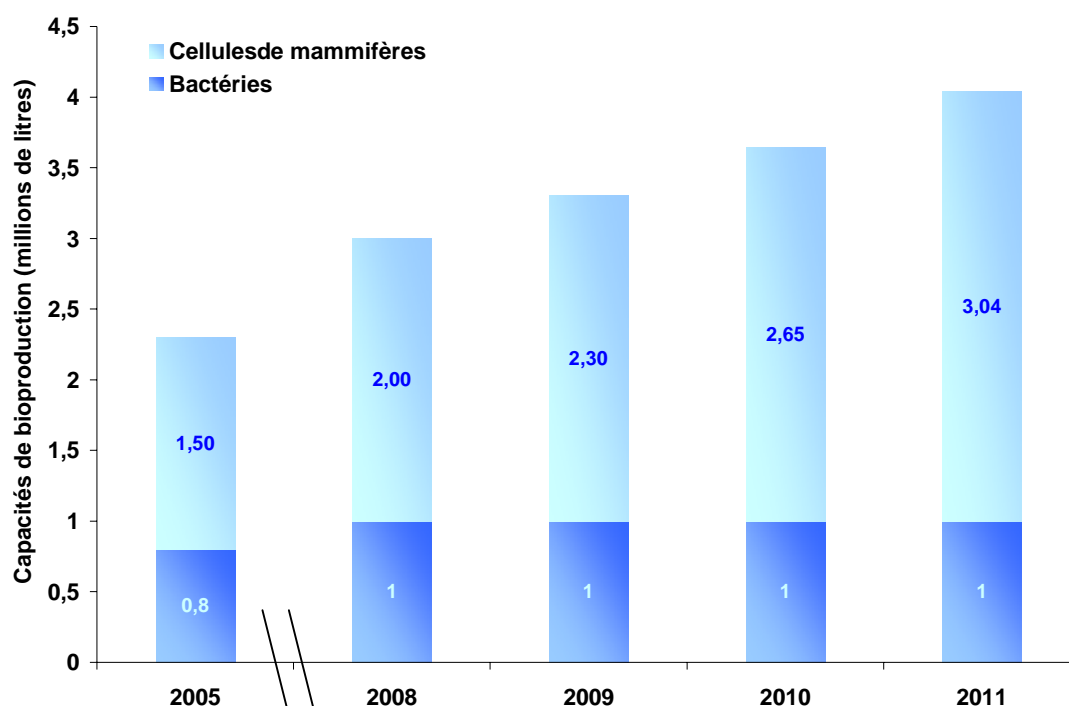


Figure 55 : Evolution des capacités de bioproduction sur les quatre prochaines années

Source : Bioprocess Technology Consultants, Développement & Conseil, 2008

**Ainsi, les capacités de bioproduction en cellules devraient croître de 52% sur les 3 prochaines années, correspondant à une augmentation de 1 000 000 de litres, soit un investissement de 10Mds€**

Ces investissements déjà en majeure partie localisées du fait du temps de déploiement d'un site de bioproduction de lots commerciaux (4 à 6 ans) sont répartis sur l'Amérique du Nord, l'Asie et l'Europe. Cependant, les créations de nouveaux sites, correspondant à des investissements élevés se font principalement en Asie (Singapour principalement).



**Figure 56 : Répartition des investissements par zone géographique**

*Source : Développement & Conseil, 2008*

## 6.5.LES PROJETS DE NOUVELLES CAPACITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX DANS LE MONDE SUR LA PERIODE 2008 A 2011

### 6.5.1. Les projets en Amérique du nord

**15 projets d'extension et d'implantation de sites de bioproduction de lots commerciaux sont en cours sur le continent américain.** Les projets se localisent sur les 4 pôles définis précédemment. Parmi les principaux projets, il y a notamment :

- **Amgen** qui investit près 700M€ sur le site de Junco à Porto Rico. Ce site sera dédié à la production à grande échelle d'Aranesp® (érythropoïétine), Neupogen® (filgrastim) et Neulasta® (pegfilgrastim),
- **Bristol Myers Squibb** qui investit 500M€ à Devens dans le Massachusetts pour la construction d'un site de production de protéine recombinantes,
- **Genentech** qui étend ses capacités de bioproduction à Vacaville en Californie. L'entreprise biopharmaceutique investit près de 550M€ sur ce site dédié à la production de 4 anticorps monoclonaux.



Figure 57 : Les projets d'implantation et d'extension de sites de bioproduction de lots commerciaux en Amérique du Nord

Source : Développement & Conseil, 2008

### 6.5.2. Les projets en Asie

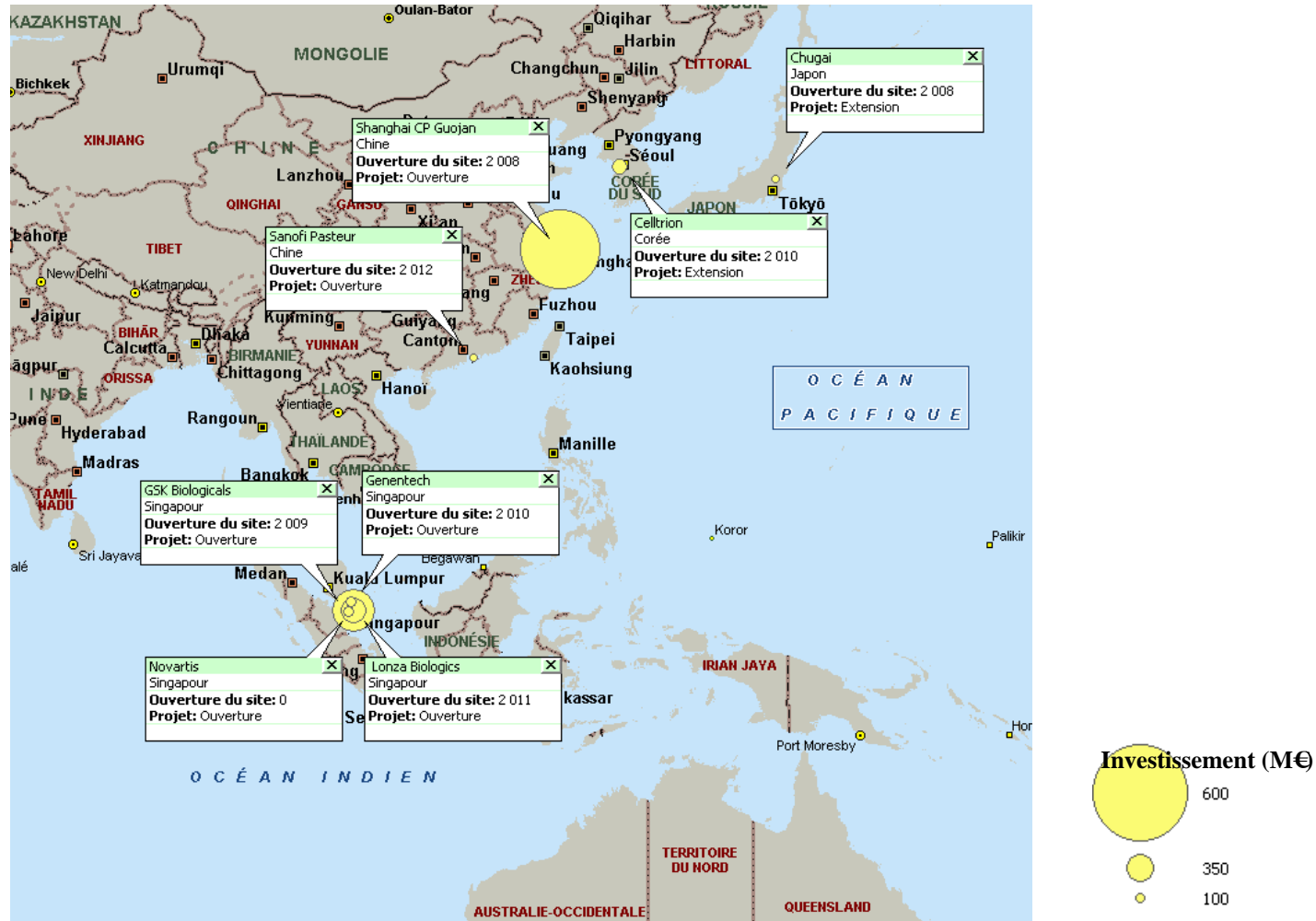


Figure 58 : Les projets d’ouverture et d’extension de sites de bioproduction de lots commerciaux en Asie

Source : Développement & Conseil, 2008

Grâce à sa politique attractive, Singapour a réussi à attirer d'importants investissements étrangers en Asie. 4 projets d'envergure sont en cours dans la cité-état. Lonza, Novartis, Genentech et GSK Biologicals ouvrent des sites de production d'anticorps monoclonaux et de vaccins. **Le cumul des 4 investissements représente un budget total de près d'1,5Mds €**

### 6.5.3. Les projets en Europe

**15 projets de construction, d'extension et de reconversion de sites de bioproduction de lots commerciaux ont été identifiés.**

- **Les projets de construction de sites de bioproduction de lots commerciaux**

➤ **Les laboratoires pharmaceutiques spécialisés dans le développement de vaccins développent de nouvelles capacités de production** pour faire face à la demande grandissante des pays émergents :

- **GSK Biologicals construit depuis 2006 une usine de production de vaccin à Singapour pour un investissement de 192M€** GSK Biologicals a également investi 500M€ dans une **usine de « Fill & Finish »** dédiée au vaccin Cervarix à Saint Amand Les Eaux,
- **Sanofi-Pasteur a prévu d'investir près de 3,6Mds€ entre 2008 et 2017 dans différents projets industriels dont trois sont localisés en France.**

➤ **Les laboratoires biopharmaceutiques installent des usines de bioproduction en Europe afin d'être présent industriellement et commercialement sur le marché européen.** Malgré tout, il est possible de remarquer que les investissements en Europe diminuent au profit des investissements en Asie du Sud-est :

- **Il y a 2-3 ans, Amgen a décidé d'ouvrir une usine en Europe, à Cork en Irlande.** Le projet est pour le moment suspendu du fait d'un retard d'obtention de l'AMM pour un nouveau produit.

❌ **Aucun projet de construction de sites de bioproduction de lots commerciaux n'a été identifié en Europe dans la population de CMOs**

La figure 56 présente les 7 projets de construction de sites industriels «lots commerciaux», sur la zone Europe.

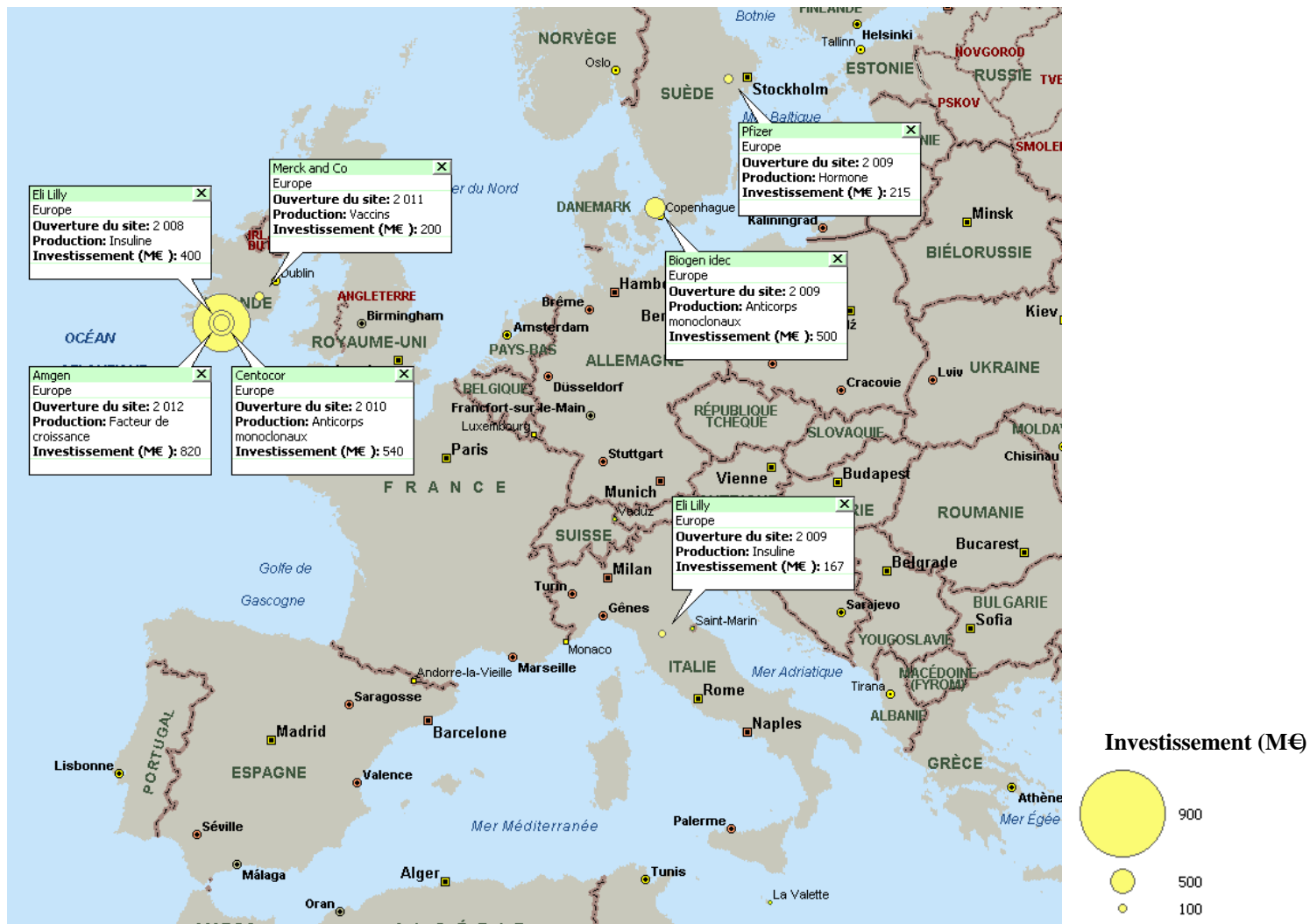


Figure 59 : Cartographie des projets de construction de site de bioproduction de lots commerciaux en Europe

Source : Développement & Conseil, 2008

- **Les projets d'extension de sites de bioproduction de lots commerciaux**

↗↗ 7 projets d'extension de sites de bioproduction de lots commerciaux ont été identifiés :

- o En plus des extensions ou des constructions de sites utilisant la technologie fermentation, **Novartis a commencé une extension des capacités de bioproduction en bioréacteur sur le site d'Huningue en France pour un investissement de 30M€**. Ce site est dédié à la production mondiale d'un anticorps et son extension va permettre la production d'un nouvel anticorps pour la phase III des essais cliniques,
- o **Roche, qui a une politique d'extension de sites plutôt que de création, a réalisé une extension de son site de Bâle** qui sera opérationnelle en 2009,
- o **Merck Serono prévoit également une extension importante** (ajout de huit bioréacteurs de 15m<sup>3</sup>) **de son principal site** (Corsier sur Vevey, Suisse), dédié à la production mondiale de l'anticorps Erbitux. L'extension sera terminée en 2010,
- o **Sanofi Pasteur a également mené et mène de nombreuses extensions sur ces sites français et étrangers qui seront opérationnels entre 2008 et 2009**. Ainsi, l'extension du site de Val De Reuil a été inaugurée fin juin 2008 et les extensions du site de Marcy L'Etoile seront achevées entre 2008 et 2009. **D'autres extensions sont en cours sur les sites de Toronto et de Swiftwater,**
- o **Genzyme a presque finalisé la construction de ces capacités de culture cellulaire sur le site de Geel**, qui sera opérationnel en 2009 pour la commercialisation de Campath et la commercialisation mondiale de Myozyme.
- o L'usine de **GSK Biologicals** à Dresde est un des sites les plus importants de l'entreprise pour la production de vaccins contre la grippe. GSK Biologicals a décidé en 2005 de doubler sa capacité de production, pour la porter à 60 millions de doses par an. Ce projet, nécessitant un **investissement de près de 180M€**, devait être réalisé en un temps record, afin que la production de vaccins puisse commencer à temps pour la saison de grippe **2008/2009**.

La figure 57 présente les 7 projets d'extension de sites industriels «lots commerciaux», sur la zone Europe.

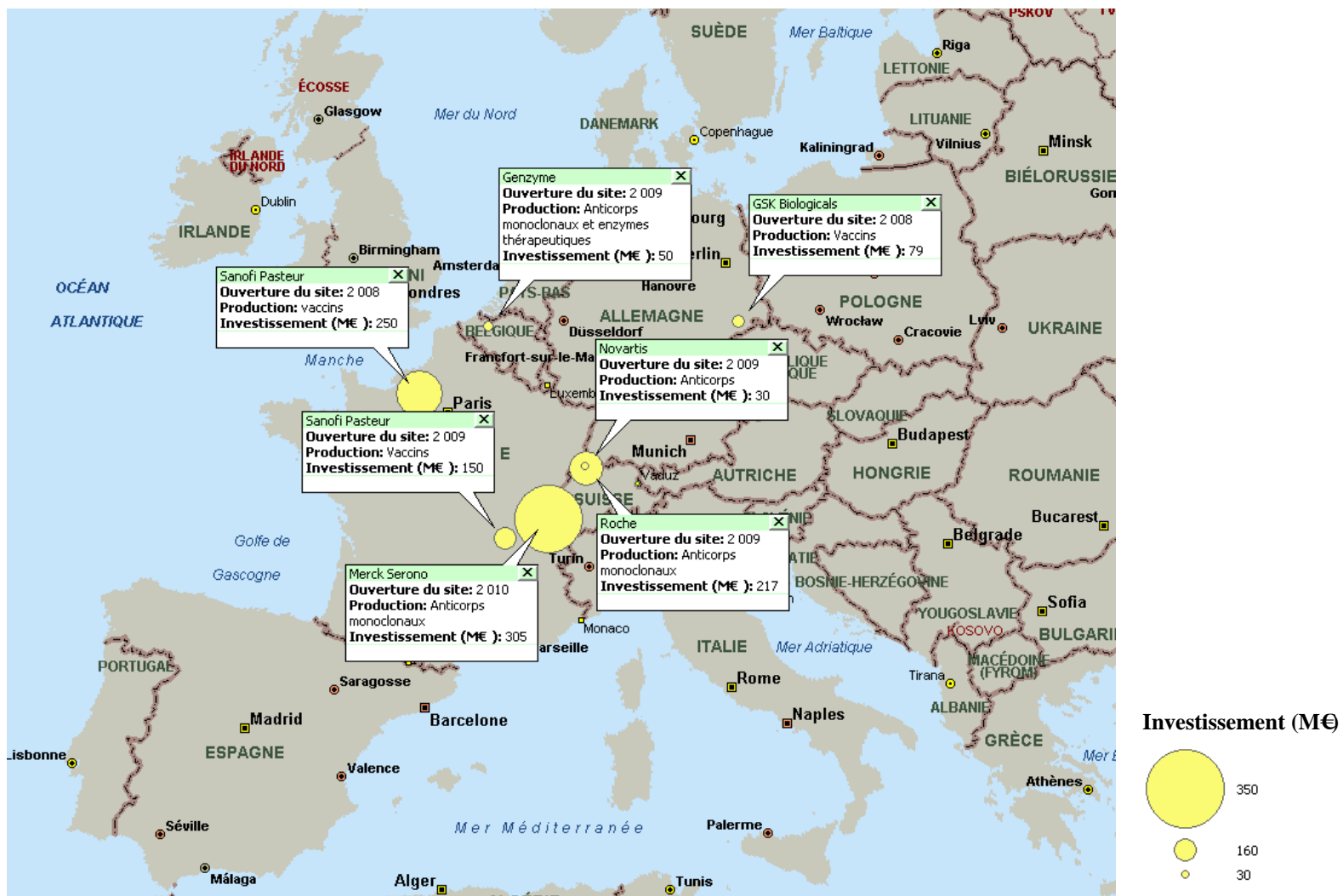


Figure 60 : Cartographie des projets d'extension de site de bioproduction de lots commerciaux en Europe

Source : Développement & Conseil, 2008

- **Les projets de réhabilitation de sites de bioproduction de lots commerciaux**

↗ Les reconversions représentent une réelle opportunité pour la France (1<sup>er</sup> producteur européen et 4<sup>ème</sup> marché mondial) du fait de la restructuration des laboratoires pharmaceutiques qui ferment de nombre sites de production chimique. Un exemple récent est Pfizer qui reconvertit un site près d'Amboise pour y installer de la production de haute technologie (médicaments inhalés).

Le laboratoire pharmaceutique Sanofi-Aventis et sa filiale Sanofi-Pasteur sont des autres exemples de cette volonté de reconversion de sites. **Sanofi-Aventis reconvertit son site pharmaceutique de Vitry Sur Seine pour la production clinique des anticorps monoclonaux** en cours de développement. Il sera opérationnel en 2011. **Sanofi-Pasteur reconvertit le site pharmaceutique de Neuville Sur Saône, appartenant à Sanofi-Aventis**, en un site de production de vaccin recombinant. Il sera opérationnel en 2012.

Quelques laboratoires pharmaceutiques préfèrent donc reconvertir des sites plutôt que d'en construire *ex nihilo*. **Ainsi, en 2005, Novartis a investi 150M€ pour reconvertir le site d'Huningue** qui au départ était une usine de fabrication de suppositoires pour le marché français. Depuis 2 ans, Novartis Huningue produit pour le monde l'anticorps monoclonal Xolair. Une extension est en cours.

La figure 58 présente le projet de réhabilitation de sites industriels «lots commerciaux», sur la zone Europe.



Figure 61 : Cartographie du projet de reconversion de site pharmaceutique en site de bioproduction de lots commerciaux en Europe

Source : Développement & Conseil, 2008

- **Les projets de fermeture de sites de bioproduction de lots commerciaux**

**Aucun projet de fermeture de site industriel de bioproduction de lots commerciaux n'a été identifié.** Toutefois, depuis la dernière étude, Sanofi-Aventis a fermé le site de Labège, près de Toulouse.

Un cas particulier est celui du site d'Amgen à Cork en Irlande. Amgen a dû suspendre pour deux ans la construction du site à cause d'un retard dans la mise sur le marché d'un biomédicament.

#### **6.5.4. Les projets en France**

**4 projets devraient aboutir pour des activités de bioproduction de lots commerciaux entre 2008 et 2012 : 3 projets d'extension et 1 de reconversion de sites pharmaceutiques (aucun projet de construction).** De plus seul les laboratoires pharmaceutiques historiquement présents en France investissent, et plus particulièrement les producteurs de vaccins.

Le projet d'extension de Sanofi Pasteur à Val de Reuil est terminé et a été inauguré fin juin 2008.

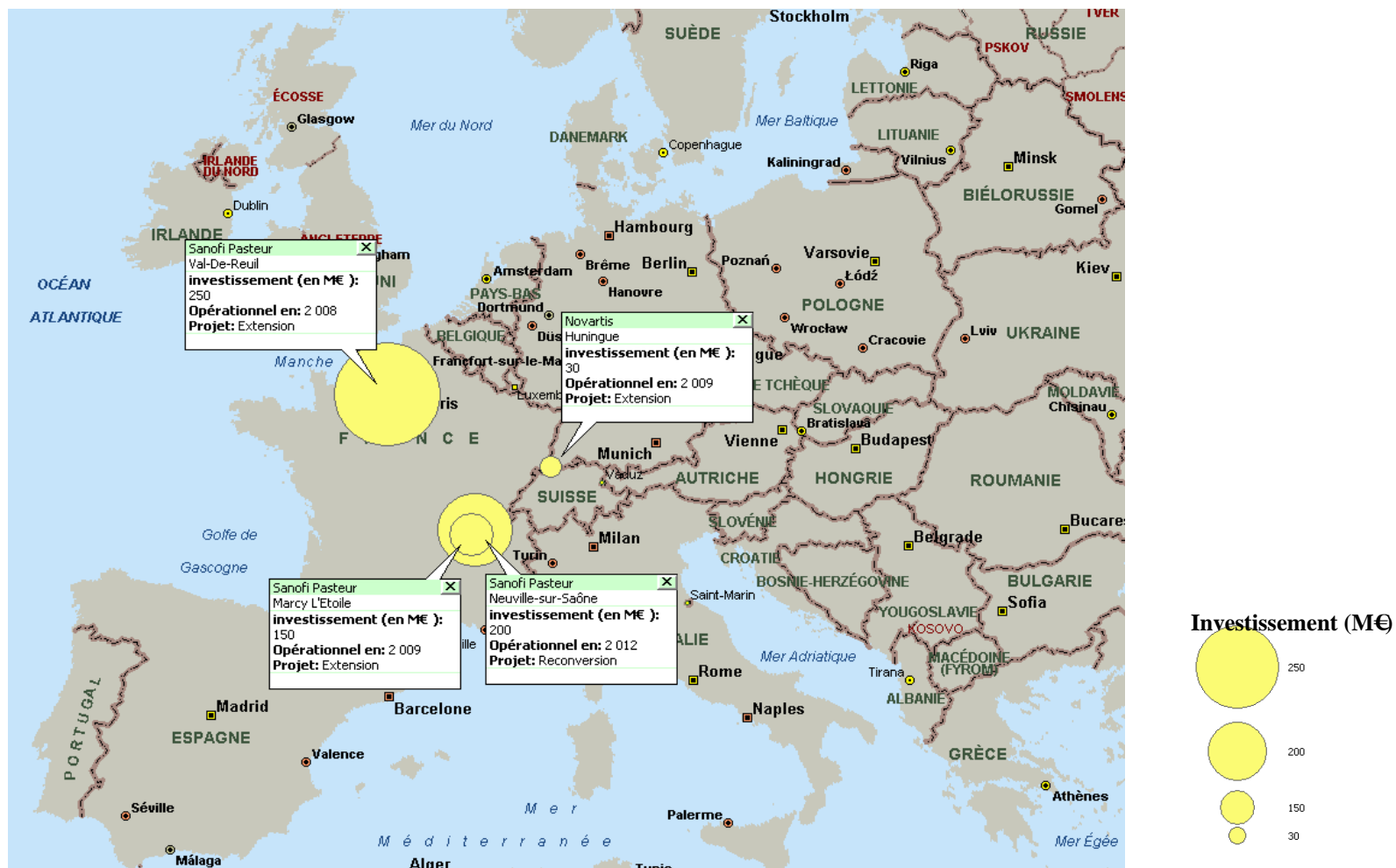


Figure 62 : Cartographie des sites de bioproduction en extension ou en reconversion en France en 2008

Source : Développement & Conseil 2008

---

## 7. L'ATTRACTIVITE DE LA FRANCE POUR LA BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX

---

### 7.1. ETATS DES LIEUX ET CONSTATS

#### 7.1.1. Les facteurs clés d'implantation des décideurs internationaux

Les décideurs internationaux mettent en évidence trois typologies de facteurs impactant sur les décisions d'implantation :

- Les facteurs « majeurs » d'implantation
- Les facteurs « médians » constituant un atout supplémentaire pour une implantation
- Les facteurs « mineurs » impactant plus faiblement sur la décision d'implantation

Les facteurs clés d'implantation ayant des effets leviers importants sont :

- **La politique fiscale et sociale du pays d'accueil** : mesures incitatives à l'implantation, rentabilité de l'investissement (politique fiscale du pays), coût et flexibilité de la main d'œuvre (et la politique sociale associée), être installé dans un pays pro-innovant et dans une moindre mesure la réglementation pharmaceutique,
- **La formation et l'expérience professionnelle** : expérience professionnelle, niveau de formation académique et anglais.
- **L'environnement technique et scientifique** : implantation au sein d'un creuset de R&D historique et/ou au sein d'un biocluster (accès plus facile à des sociétés prestataires de services qualifiées et à une main d'œuvre avec un bon niveau de formation).

*La figure ci-dessous présente une des matrices utilisées pour la hiérarchisation des critères identifiés au cours de la phase d'enquête. L'exemple utilisé est la matrice de hiérarchisation de la famille formation et expérience professionnelle.*

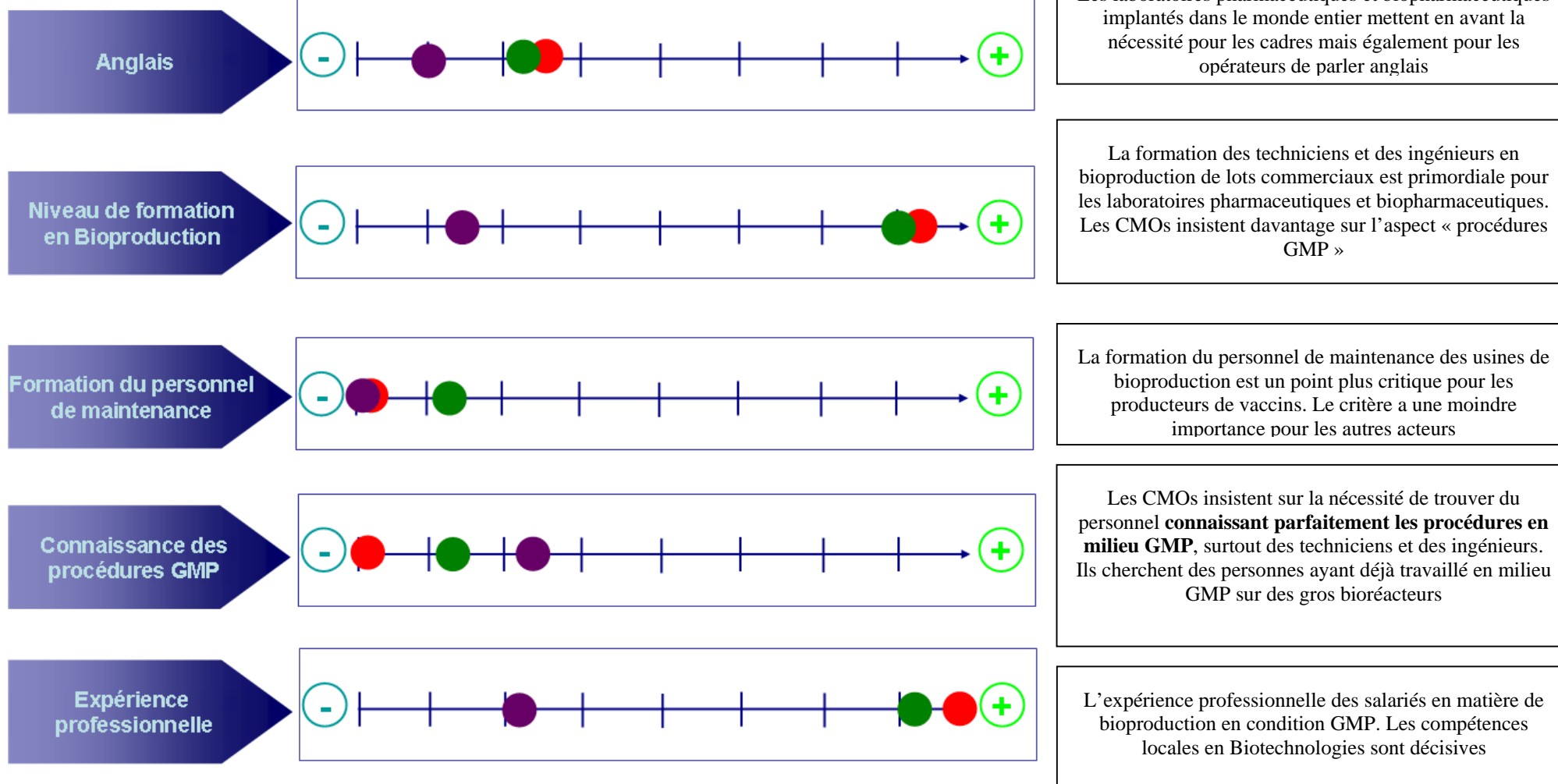


Figure 63: Matrice de hiérarchisation des critères de la famille « Formation et Expérience professionnelle »

Source : Développement & Conseil, Juillet 2008

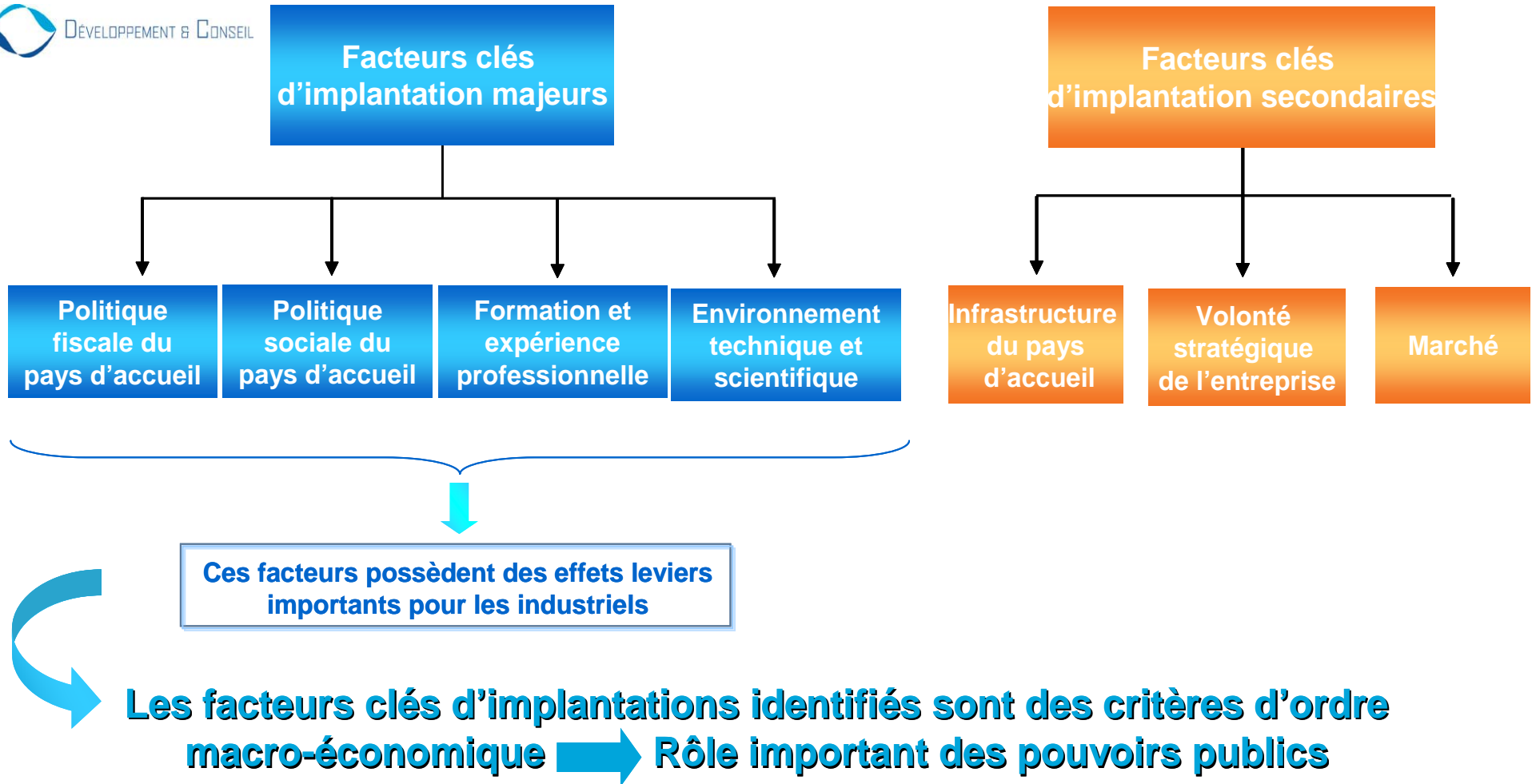


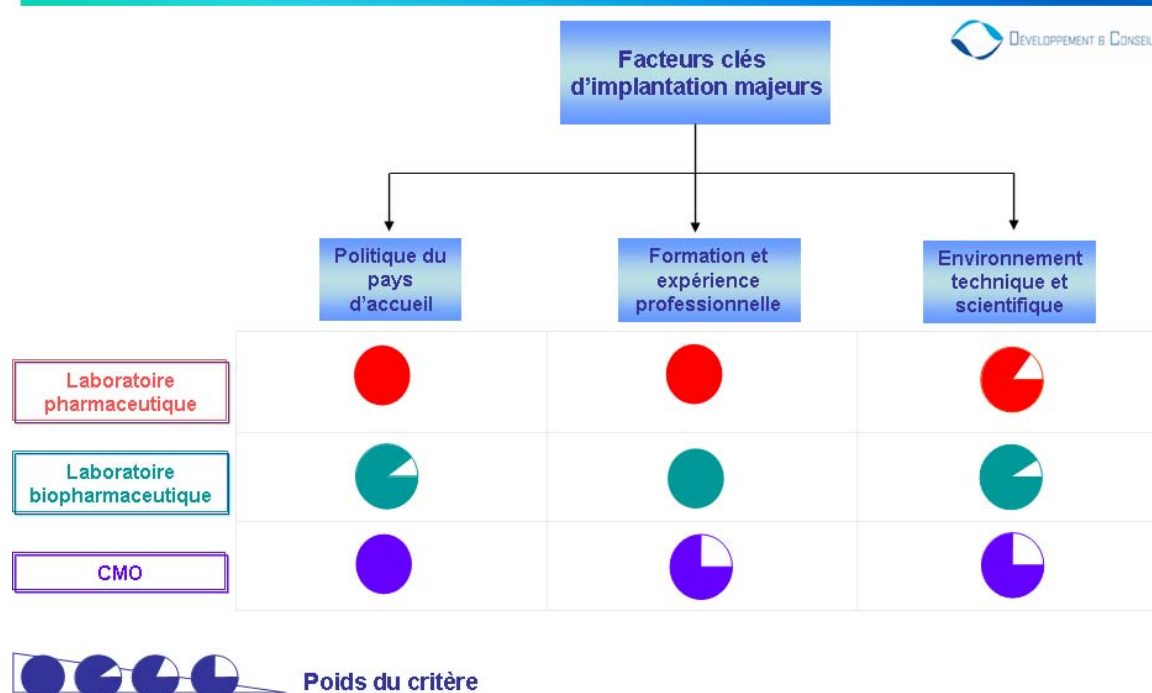
Figure 64 : Le choix d'un site d'implantation d'une usine de bioproduction de lots commerciaux dépend de facteurs clés majeurs

Source : Développement & Conseil, Juillet 2008

Le poids de ces critères varie selon le type d'acteur :

- **Pour les laboratoires pharmaceutiques**, la rentabilité de l'investissement productif, l'accès aux ressources humaines qualifiées, et dans une moindre mesure un environnement scientifique développé sont des critères clés pour le choix du site d'implantation,
- **Pour les laboratoires biopharmaceutiques**, l'accès à des ressources humaines qualifiées, une politique de mesures incitatives et la qualité de l'environnement scientifique et technique sont essentielles,
- **Pour les CMOs**, la rentabilité de l'investissement, et dans une moindre mesure, l'accès à une main d'œuvre qualifiée et l'environnement scientifique et technique sont les principaux critères.

### Facteurs clés d'implantation d'une usine de bioproduction de lots commerciaux



**Figure 65 : Le poids des critères varie suivant les acteurs**

Source : Développement & Conseil, Juillet 2008

### **7.1.2. Les forces et faiblesses de la France limitant le développement de nouvelles unités de bioproduction de lots commerciaux**

Les décideurs internationaux interrogés lors de l'enquête téléphonique ont évalué les critères d'implantation d'unités de bioproduction de lots commerciaux au regard des forces et faiblesses de la France. **Certains critères, facteurs clés d'implantation majeurs, ont été identifiés par les acteurs comme des atouts clés de la France. Ces atouts clés répondent ainsi à certaines attentes de la filière de bioproduction de lots commerciaux et sont, de fait, des éléments saillants à prendre en compte dans la définition de la stratégie française de soutien à la bioproduction de lots commerciaux.**

A partir de cette analyse, une stratégie peut être bâtie par la mise en perspective des forces et faiblesses constatées sur l'attractivité de la France avec les attentes de la filière. Cette mise en perspective est présentée dans les figures 66 à 68.

Atout de la France pour le critère

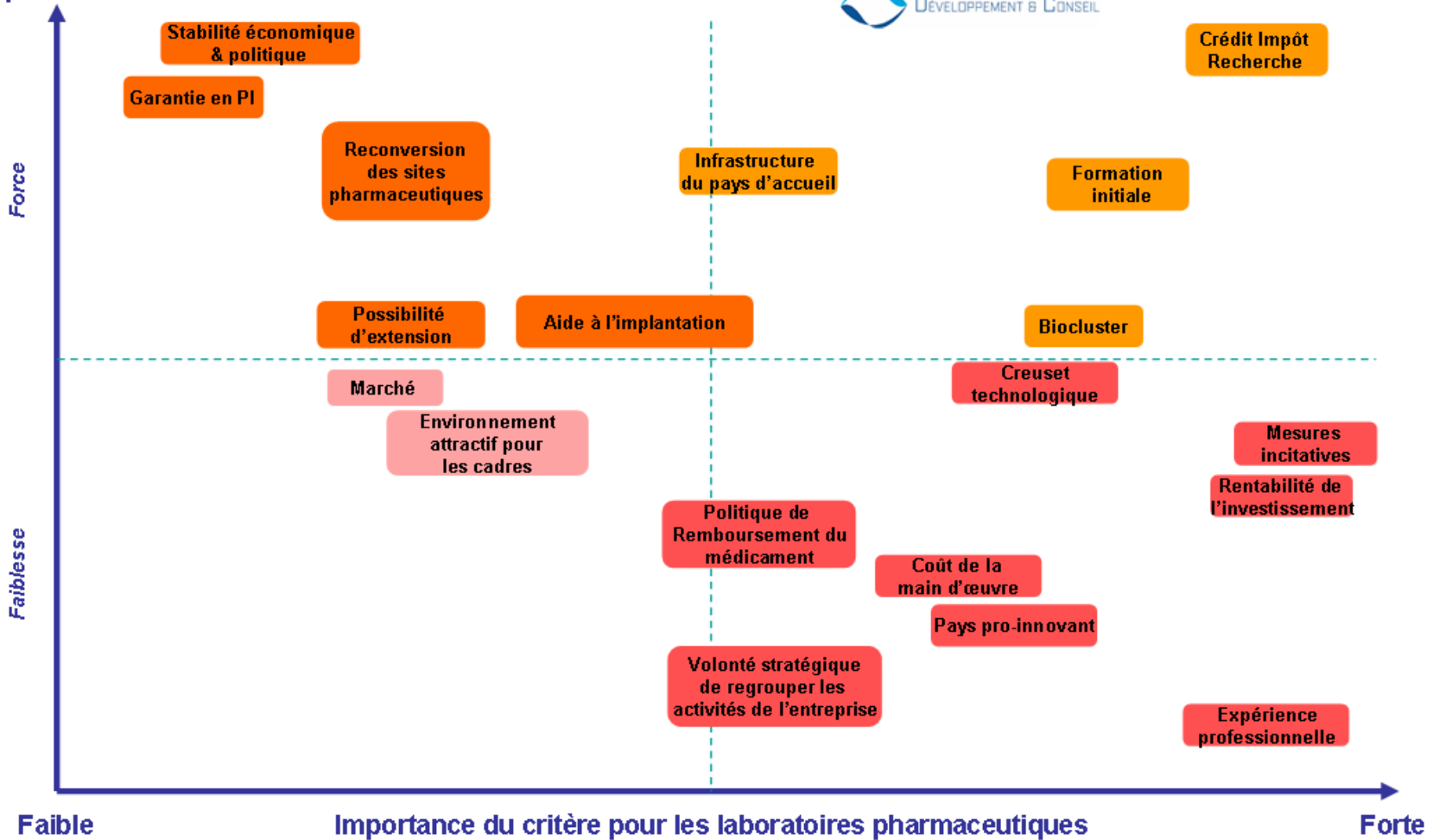


Figure 66 : Mise en perspective des forces et faiblesses constatées sur l'attractivité de la France avec les attentes des laboratoires pharmaceutiques

Source : Développement & Conseil, Juillet 2008

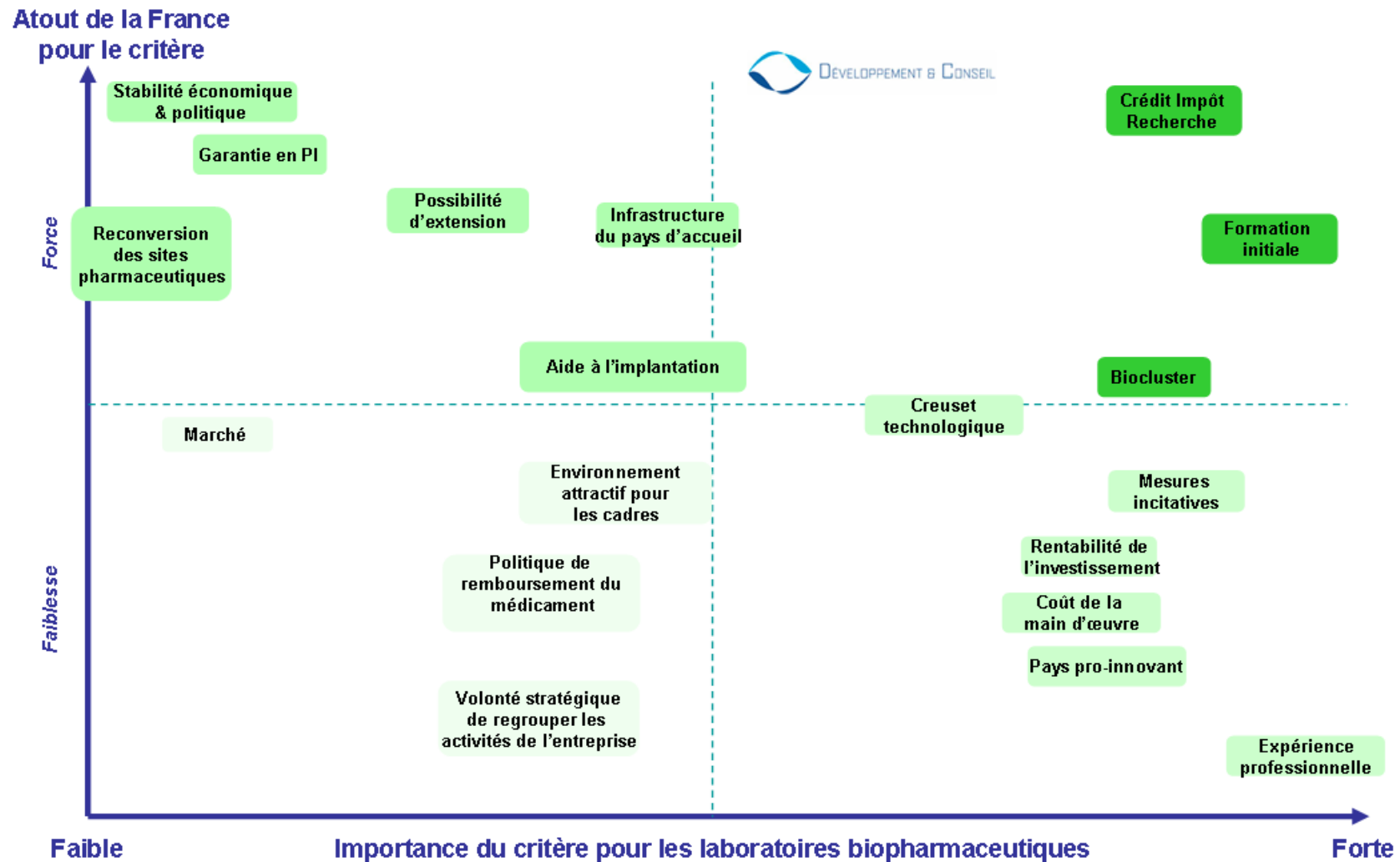


Figure 67 : Mise en perspective des forces et faiblesses constatées sur l'attractivité de la France avec les attentes des laboratoires biopharmaceutiques

Source : Développement & Conseil, Juillet 2008

Atout de la France pour le critère

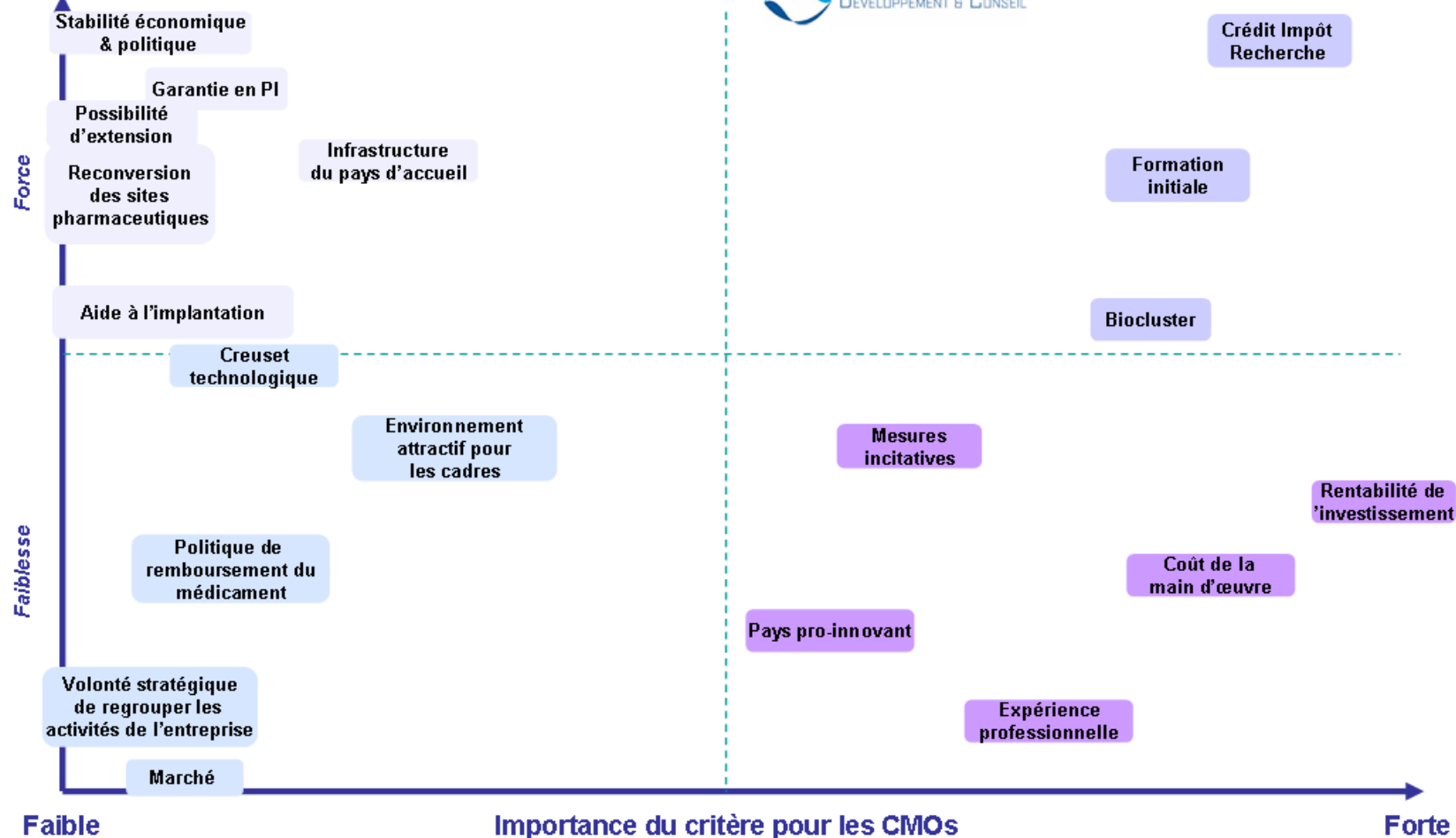


Figure 68 : Mise en perspective des forces et faiblesses constatées sur l'attractivité de la France avec les attentes des CMOs

Source : Développement & Conseil, Juillet 2008

### 7.1.3. Les mesures de soutien en France applicables à la filière biopharmaceutique

**A l'heure actuelle, il n'existe pas de mesures directes de soutien exclusif à la bioproduction à l'échelle nationale.** Seule la création du CSIS (Conseil Stratégique des Industries de la Santé) montre une volonté de l'Etat d'améliorer l'attractivité de la France en matière de bioproduction. Le CSIS regroupe les services du Premier Ministre, le Ministère de l'Economie et des Finances, le Ministère de la Santé, le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et des laboratoires pharmaceutiques français (Sanofi-Aventis, Pierre Fabre et Ipsen) et étrangers (GlaxoSmithKline, Takeda et Eli Lilly).. Le CSIS a été élargi au Diagnostic *in vitro* (bioMérieux), aux dispositifs médicaux (Becton Dickinson) et aux entreprises de biotechnologies. La vision commune Etat-industrie des enjeux stratégiques publiée en 2005 par le CSIS intègre la reconnaissance des efforts à déployer pour parvenir à mieux positionner la France sur les biomédicaments. Les mesures proposées par le gouvernement dans le cadre d'Initiative Biotech 2005 (ANR Emergence, ANR GENOME) marquent des étapes nouvelles. La décision notamment de créer le premier site ouvert de production à façon de lots cliniques de biomédicaments répond à un besoin réel et à une proposition des industriels.

**D'autres mesures existantes pourraient être appliquées dans le cadre du développement de la bioproduction de lots commerciaux en France.**

# Mesures de soutien en France pour la bioproduction de lots commerciaux

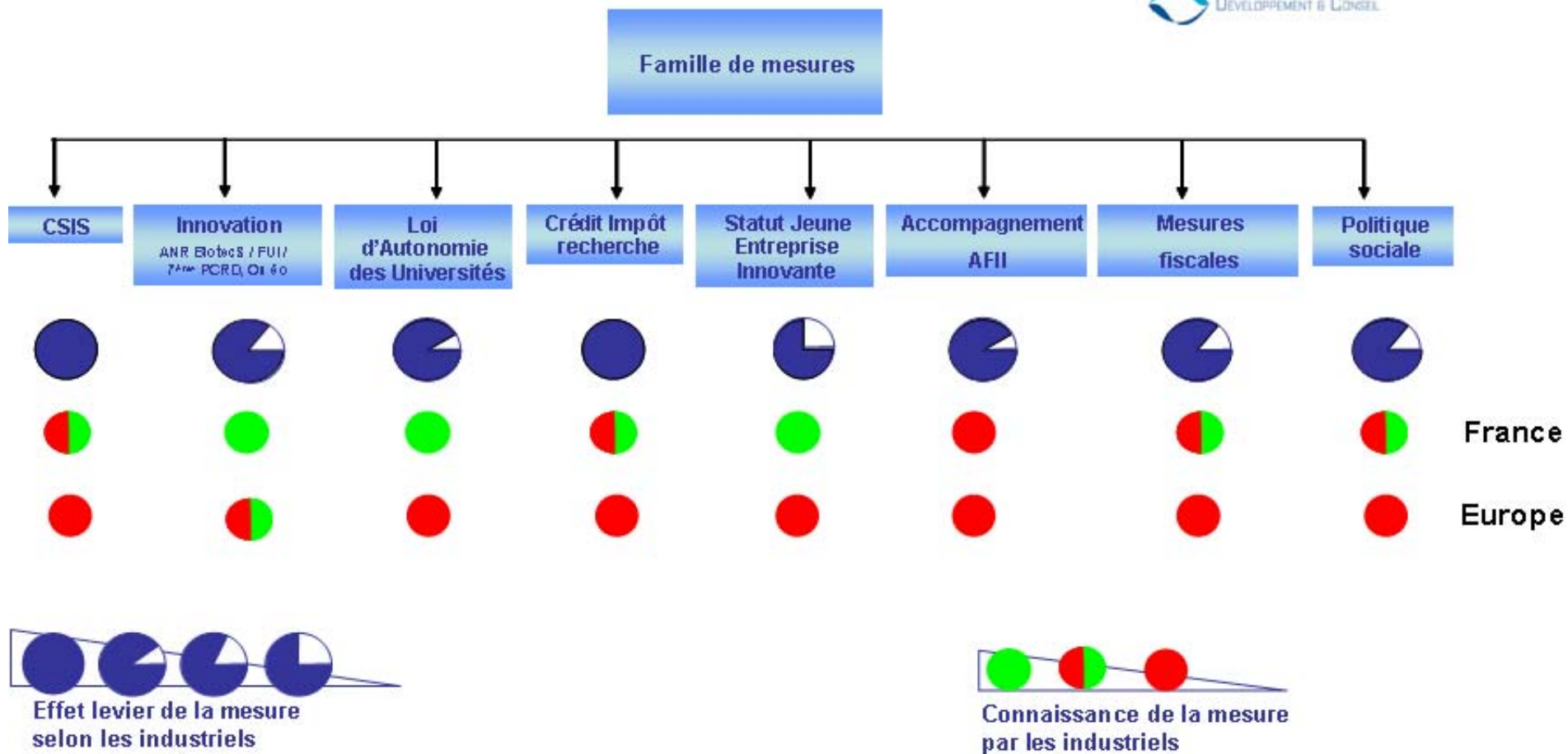


Figure 69 : Mesures de soutien à la filière biopharmaceutique française

Source : Développement & Conseil, Juillet 2008

Parmi, les aides financières à l'innovation et au développement d'un tissu d'entreprises de biotechnologies, il est possible de citer d'une part les **appels à projets ANR BiotecS, le 7<sup>ème</sup> PCRD et les projets FUI** qui sont des montages de partenariats publics / privés et d'autre part, **les appels à projets ANR Emergence, les fonds d'aide comme OSEO, le statut Jeune Entreprise Innovante.**

**La Loi d'Autonomie de l'Université est considérée comme un point positif par les laboratoires pharmaceutiques implantés en France.** Cette loi peut leur permettre de créer des formations adaptées aux métiers de la bioproduction ainsi que d'améliorer la formation pratique.

Contrairement aux USA ou à Singapour, une règle de l'Union Européenne liée à la non concurrence interdit de financer l'outil de production. De ce fait, il est nécessaire de développer des aides indirectes comme des réductions sur les charges salariales, des diminutions de fiscalité ou des aides financières à l'implantation d'une activité de R&D liée à la production. **Ce cas est applicable au Crédit Impôt Recherche qui peut être attribué dans le cadre d'activité de développement des bioprocédés.** Ainsi le Crédit Impôt Recherche est facilement utilisable pour aider à l'implantation d'usine de bioproduction de lots commerciaux (plafonné à 100 M€).

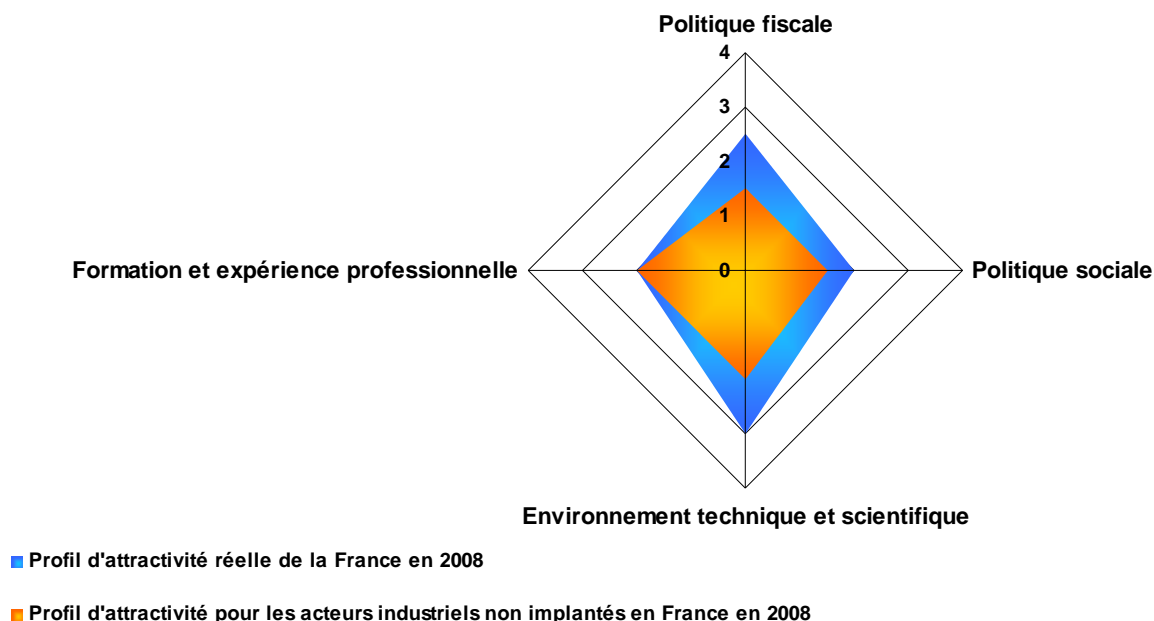
**Une autre mesure de soutien est l'accompagnement à la construction d'une nouvelle usine du début du projet (choix du terrain) à l'inauguration de l'usine.** Novartis et GSK Biologicals ont bénéficié de ces aides. Pour le site de Fill & Finish de GSK Biologicals à Saint Amand les Eaux, l'AFII (Agence Française pour les Investissements Internationaux) a trouvé le terrain, obtenu les permis de construire, suivi des procédures pour les fouilles archéologiques, monté les dossiers de financement... permettant aujourd'hui à GSK Biologicals d'être en avance sur son planning.

**Au niveau des mesures fiscales, la taxe d'imposition forfaitaire annuelle sera abolie en 2009 et améliorera le régime fiscal français.** Des réductions fiscales s'appliquent pour les industriels installés sur le zonage des pôles de compétitivité. D'autres réformes diminuant la fiscalité pour les entreprises sont en cours.

**De nombreuses réformes en 2008 vont permettre d'améliorer certains points considérés comme négatifs en France pour la bioproduction.** Il est ainsi possible de citer une politique sociale plus souple, permettant une meilleure flexibilité des employés, point jugé comme essentiel pour la bioproduction.

#### 7.1.4. L'attractivité de la France du point de vue des acteurs de la filière de bioproduction de lots commerciaux

En 2008, l'attractivité réelle de la France pourrait être encore consolidée. Ceci est en majeure partie dû au fait que les décideurs internationaux n'ont pas la juste perception de l'attractivité réelle de la France.



**Figure 70 : Profils d'attractivité réelle et perçue par les acteurs industriels non implantés en France**

*Source : Développement & Conseil, Juillet 2008*

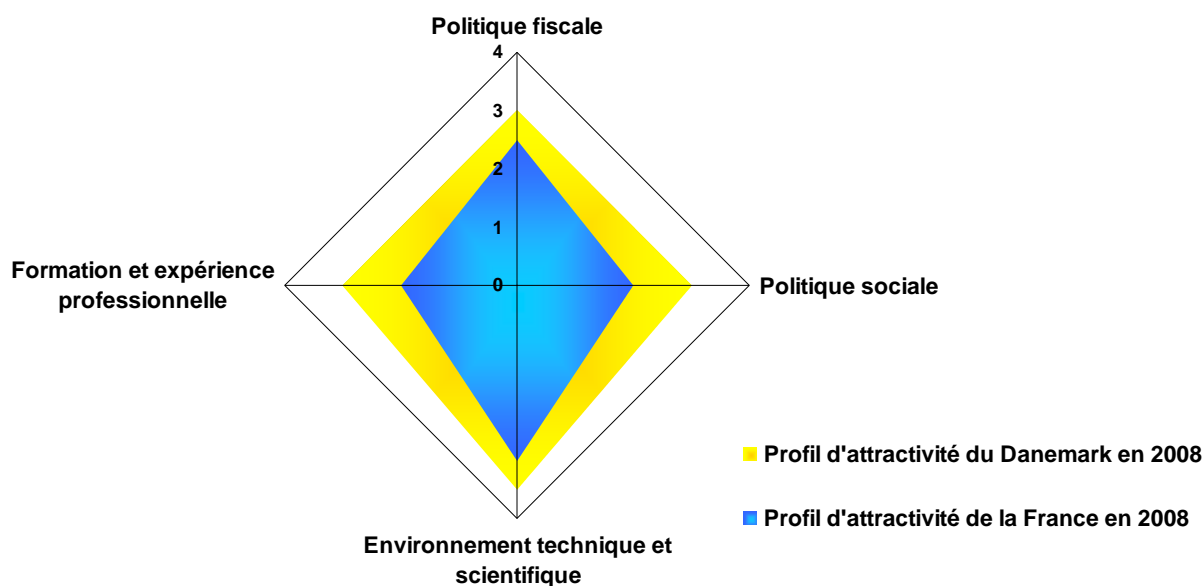
#### 7.1.5. Etude comparative du profil d'attractivité de la France avec celui du Danemark sur les 4 familles de critères majeurs d'implantations

Le profil d'attractivité du Danemark est comparable à celui de la Caroline du Nord, preuve du dynamisme de cette région. Aujourd'hui, le Danemark est un leader biopharmaceutique au sein de l'Union Européenne.

En effet, les entreprises biopharmaceutiques ayant implantés des sites de bioproduction de lots commerciaux au Danemark mettent en avant plusieurs critères :

- Le gouvernement danois apporte un soutien clair en faveur de l'industrie biopharmaceutique,

- L'environnement scientifique, technique et médical est l'un des plus attractifs du fait de la renommée mondiale de la Medicon Valley,
- La formation des salariés est de haut niveau et orientée entreprise,
- A l'échelon européen, le contexte socio-économique danois est relativement favorable à des investissements productifs à forte valeur ajoutée.



**Figure 71 : Profils d'attractivité de la France et du Danemark**

*Source : Développement & Conseil, Juillet 2008*

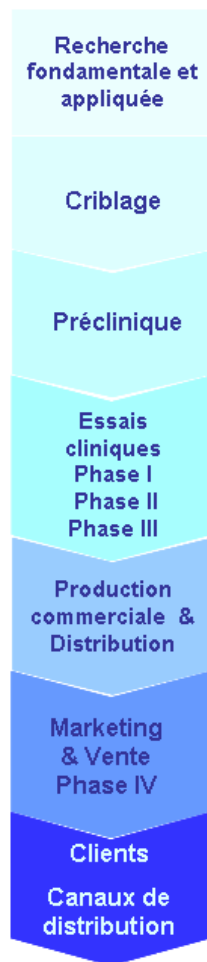
## 7.2. UN ENJEU NATIONAL POUR MAINTENIR LA FRANCE DANS LA COMPETITION MONDIALE DU MEDICAMENT

### 7.2.1. Un chaînon majeur pour le renouveau de la filière biopharmaceutique

Pour créer un environnement attractif pour la filière biopharmaceutique, il est nécessaire de posséder un tissu biotechnologique français, développé et productif synonyme de maturité, de main d'œuvre qualifiée et d'attractivité pour les laboratoires internationaux.

La figure ci-dessous représente les acteurs de la filière biopharmaceutique positionnés sur la chaîne de valeur de la découverte d'un nouveau biomédicament. Il est ainsi possible d'évaluer les forces et faiblesses de la France pour sa filière biopharmaceutique.

**Filière biopharmaceutique**



**Atouts de la France**



**Enseignement de l'étude Développement & Conseil 2008**

- Présence des pôles de compétitivités avec des universités et des compétences en recherche académique reconnues
- Développement de compétences dans les vaccins thérapeutiques, la thérapie génique et cellulaire (Lyon Biopole, Atlantic Biothérapies et Alsace Biovalley)
- Nombreuses start-up de biotechnologies positionnées sur la découverte de biomédicaments, MAIS peu sont positionnées sur l'amélioration des bioprocédés
- Poursuivre les efforts réalisés pour favoriser le transfert de technologie et les partenariats entre la recherche académique et le privé
- Nombreuses start-up de biotechnologies, mais elles manquent d'outils de bioproduction et de partenaires industriels et de financement pour les aider dans le développement de biomédicaments
- Pas de CMOs de taille industrielle pour soutenir le développement de ce tissu
- Manque de communication au sein et entre les pôles
- Investissement politique limité dans le secteur des biotechnologies
- Tissu d'entreprises de biotechnologies faible, non attractif pour l'implantation de sites de bioproduction de lots commerciaux par des laboratoires internationaux
- La France doit développer ses biomédicaments jusqu'en phase III/III pour attirer des partenaires potentiels
- Présence positive de prestataires de services de qualité au sein des pôles de compétitivité comme Biovalley et Lyon Biopole

Figure 72 : Acteurs de la filière pharmaceutique positionnés sur la chaîne de la valeur du développement d'un biomédicament

Source : Développement & Conseil, 2008

### 7.2.1.1. La rationalisation de l'outil de production chimique classique

Le repositionnement des laboratoires pharmaceutiques sur les molécules biologiques nécessite un changement aussi bien des outils de découverte de nouvelles molécules que dans la façon de les produire. On assiste à la fermeture d'unités de production chimique en Europe, ce qui permet de rationaliser les outils de production qui ne correspondent plus aux besoins de l'entreprise pharmaceutique. Celles-ci ferment donc des unités, tout en en créant de nouvelles, qui sont en général des unités de production de molécules issues des biotechnologies (cas de Pfizer à Amboise pour les médicaments chimiques inhalés).

**La part croissante des biomédicaments détermine une part significative des nouveaux sites de recherche et de production biologique de lots commerciaux que construisent les laboratoires pharmaceutiques.** L'enquête réalisée au cours de l'étude a permis de qualifier 39 sites de bioproduction de lots commerciaux en aménagement dans le monde. Ces sites seront opérationnels entre 2008 et 2012.

Nombre de sites de bioproduction de lots commerciaux par zone géographique	Amérique du Nord	Europe	Asie, Australie et Amérique du Sud
Sites en construction	5	7	7
Sites en extension	8	7	2
Sites rachetés	1	-	-
Sites en reconversion	1	1	-

**Tableau 9 : Sites de bioproduction de lots commerciaux en aménagement dans le monde**

Source : Développement & Conseil, Juillet 2008

Corroborant ce nouveau positionnement, de nombreux sites de production pharmaceutique chimique cessent leurs activités en Europe et en Amérique du Nord. En effet, la fabrication d'un médicament chimique, dont le process est maintenant parfaitement maîtrisé, n'est plus produite dans un seul centre, elle est devenue aujourd'hui globale pour répondre à une demande globale<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Une autre raison de la fermeture des sites en Europe est la sous-capacité du marché européen des substances actives. Cette sous utilisation des sites de production est due à la faiblesse des lancements des nouvelles molécules chimiques.

### 7.2.1.2. Les caractéristiques de la production biologique se rapprochent de celles d'une activité de R&D

La bioproduction de lots commerciaux, contrairement à la production chimique demande un environnement R&D très développé. Ainsi la production de molécules issues de biotechnologies et particulièrement la bioproduction est liée à la R&D, aussi bien d'un point de vue risque, coût et maturité.

Critères	Activités de R&D	Bioproduction	Production chimique
Incertitude scientifique & technique	Elevé	Moyen (bioprocédés non matures encore en lien avec la R&D)	Faible (standardisation)
Niveau de qualification du personnel	Elevé	Elevé	Moyen
Investissements	Elevé (400 à 800M€)	Elevé (150M€ à 800M€)	Faible
Accès à des prestataires de service	Elevé (Sociétés Biotechnologiques et CRO)	Moyen (Sociétés spécialisées dans l'analytique, la mise au point des bioprocédés et le conditionnement)	Moyen (CMO)
Délais de conception	Elevé (10 à 15 ans)	Elevé (4 à 8 ans pour le procédé et l'usine)	Moyen (2 à 6 ans pour le procédé et l'usine)

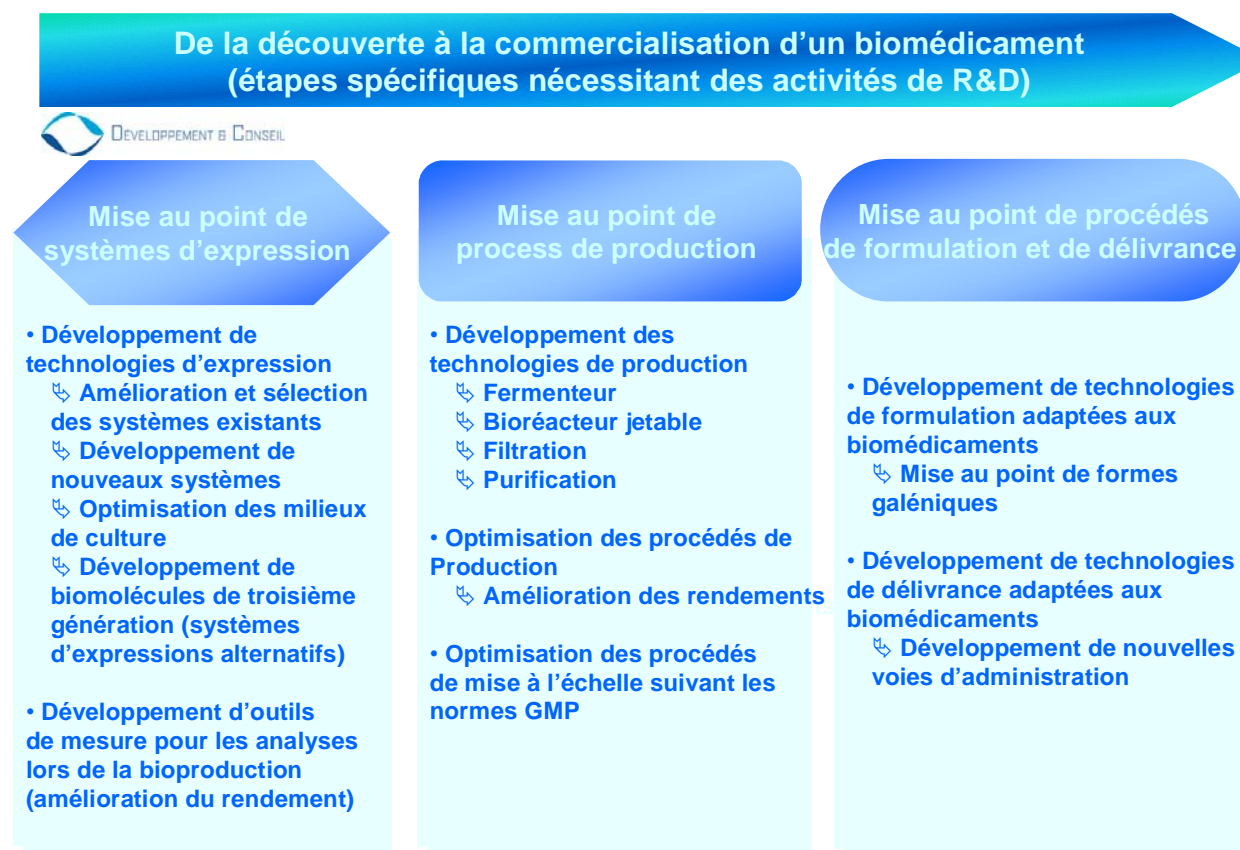
**Tableau 10 : Caractéristiques de la bioproduction comparées aux caractéristiques des activités de R&D et de production chimique**

Source : Développement & Conseil, 2008

Un autre point important lié aux caractéristiques intrinsèques des biomédicaments est la reproductibilité de la bioproduction d'une usine à l'autre. Ainsi en mai 2008, Genzyme s'est vu refuser, par la FDA, un changement de cuve pour la bioproduction de Myozyme (seul traitement existant pour la maladie de Pompe) dans sa nouvelle usine d'Allston. Genzyme envisageait en effet de transférer sa production en cuves de 2 000 litres dans sa nouvelle usine d'Allston. Bien que le médicament soit le même, la FDA a estimé que les deux usines produisaient deux médicaments différents du fait d'une légère différence de structure d'un sucre dans la molécule. Malgré l'approbation par une quarantaine de pays pour la commercialisation du Myozyme fabriqué en cuves de 2000 litres, la FDA elle exige de Genzyme la soumission d'une nouvelle Biologics Licence Application (BLA).

Cette décision soulève un problème plus général qui est celui de la reproductibilité des biomédicaments. D'où une **volonté marquée des laboratoires pharmaceutiques et biopharmaceutiques de regrouper les activités de R&D, de bioproduction de lots cliniques et de bioproduction de lots commerciaux afin de minimiser ces variations au cours de la production des biomédicaments.** Un autre moyen

consiste à étendre des sites de bioproduction de lots commerciaux ou de lots cliniques plutôt que de créer de nouveaux sites.

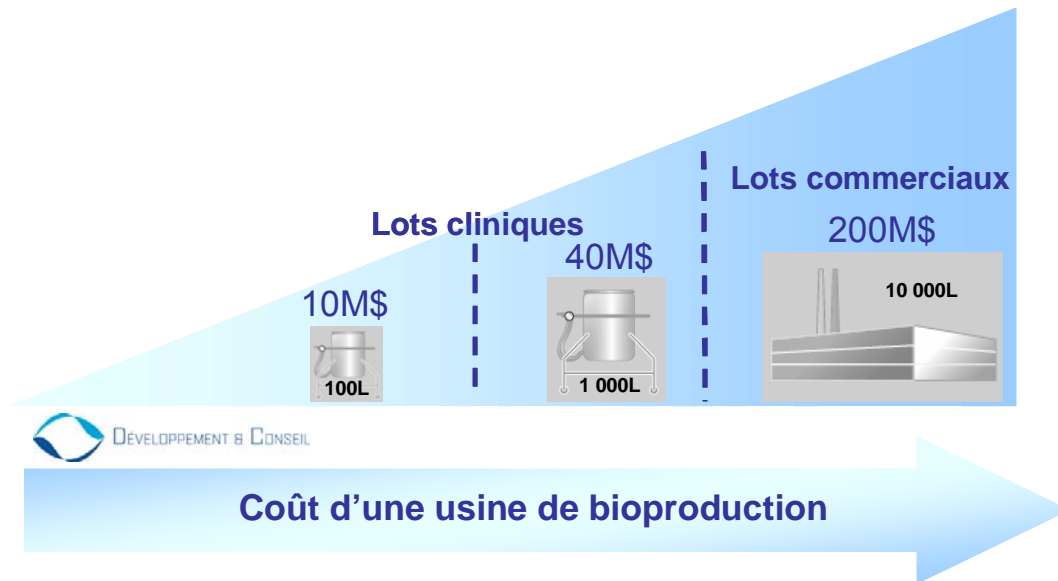


**Figure 73 : Relation entre les différentes étapes de la bioproduction et les activités de R&D**

Source : Arthur D Little, Développement & Conseil, 2008

### 7.2.1.3. Les investissements nécessaires pour construire et exploiter une usine de bioproduction de lots commerciaux

**Les unités de bioproduction génèrent une forte valeur ajoutée et représentent un fort investissement (entre 150 et 800M€).** La fiscalité du pays d'accueil est donc facteur clé si bien que la localisation peut dépendre de l'imposition des bénéficiaires. Dans la majorité des cas (sauf pour les usines de production de vaccins), peu importe la proximité d'un important marché étant donné que les coûts de transport sont faibles par rapport aux coûts de production. C'est notamment pour des raisons fiscales attrayantes que se sont développés l'Irlande, Porto Rico et plus récemment Singapour.



**Figure 74 : Coût d'une usine de bioproduction de lots cliniques et de lots commerciaux en fonction de la capacité de bioproduction**

Source : Contract Pharma, Développement & Conseil, 2008

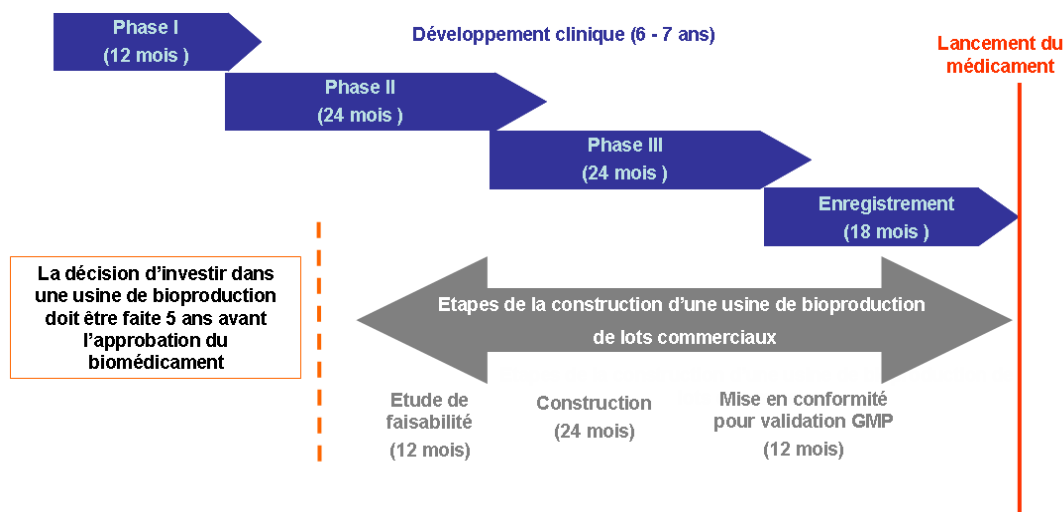
En plus des coûts de construction, il est nécessaire de prendre en compte les coûts opérationnels comme le coût de mise en conformité aux normes GMP, ainsi que **le coût des salariés qui doivent être hautement qualifiés**. Comme ces coûts fixes sont toujours d'actualité avant la mise en route de l'usine et entre les campagnes de bioproduction, la construction ainsi que l'utilisation de l'usine doivent être planifiées. Une entreprise avec un pipeline fourni et/ou un futur blockbuster aura certainement un haut taux d'utilisation, justifiant l'investissement requis pour la construction.

#### *7.2.1.4. Le temps nécessaire à la prise de décision d'investir dans la construction d'une usine de bioproduction de lots commerciaux*

La décision d'investir dans la construction d'une usine de bioproduction de lots commerciaux doit se prendre longtemps avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, au début du développement clinique du futur biomédicament, puisqu'il faut entre 4 à 6 ans, de la prise de décision à l'obtention de toutes les autorisations des autorités réglementaires (AFSSAPS, EMEA, FDA).

**Une prise de décision précoce dans le processus de développement permet de prendre en compte toutes les options de process de bioproduction.**

La vitesse d'accès à des capacités de bioproduction est une des raisons pour laquelle la majorité des entreprises des médicaments choisissent d'externaliser leur bioproduction pour les phases cliniques I et II.



*La principale question est : Le produit en cours de développement a-t-il de bonnes perspectives d'avenir en terme de succès clinique puis commercial? En cas de réponse positive, il est possible d'envisager la construction. Sinon deux autres approches existent : la reprise d'une usine existante (cas du danois Genmab aux USA) et faire sous-traiter la production en attendant d'avoir plus de certitudes*

**Figure 75 : Etape du déploiement d'une usine de bioproduction de lots commerciaux en fonction des phases de développement clinique, soit 5 ans avant sa commercialisation**

*Source : Développement & Conseil, 2008*

**Pour attirer en France les futurs investissements, il faut donc agir dès aujourd'hui.**

### 7.2.2. Un relais de compétitivité pour l'industrie pharmaceutique française

La France dispose d'une tradition historique en matière de production pharmaceutique (position de leader européen en valeur, nombreuses entreprises implantées, instituts de formation etc.). Elle est le premier producteur européen de médicaments. Les exportations de médicaments vers l'Union Européenne représentaient 969M€ (44% du total des exportations françaises) en 1990 et 10,4Mds€ en 2006 (58% du total). Elles sont le résultat de la réorganisation européenne de la production de médicaments dans un contexte de meilleure lisibilité de la politique française du médicament et de meilleure attractivité du territoire national.

Cependant depuis 2002, **La délocalisation d'unités de production et les vagues de fusions-acquisitions impactent fortement la compétitivité de la France dans le secteur pharmaceutique :**

- La France est 5ème exportateur mondial de médicaments en 2006, alors qu'elle était 3ème exportateur mondial en 2002
- La balance commerciale de la France diminue chaque année avec 5,2Mds€ en 2006 contre 6,4Mds€ en 2003

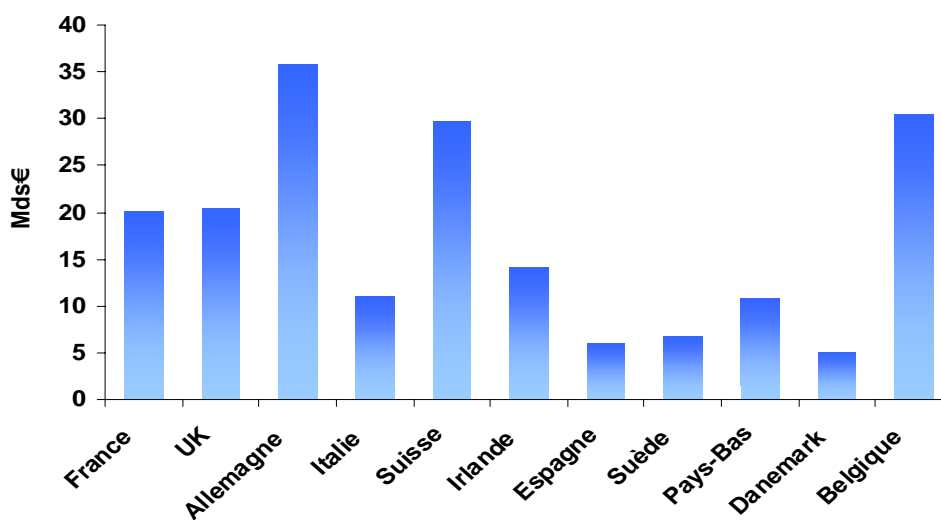


Figure 76 : Exportation de médicaments en 2006

Source : EFPIA

Aujourd'hui, elle doit se repositionner sur les biotechnologies pour ne pas voir ses activités de production se délocaliser. En effet, la France a perdu en 18 mois plusieurs arbitrages industriels de localisation, lourds de conséquences à moyen terme. Les conditions doivent donc être créées pour maintenir le caractère attractif de la France en matière d'investissements industriels.

De plus, la croissance du marché pharmaceutique est désormais tirée par les pays émergents. Or, si les marchés émergents ont historiquement été approvisionnés à partir d'usines localisées aux Etats-Unis, en Europe de l'Ouest et au Japon, favorisant une forte croissance des exportations, la tendance pourrait s'inverser sous la pression de deux facteurs :

Premier facteur : les pays émergents vont produire leurs propres médicaments

Les médicaments destinés aux pays émergents pourraient être d'abord produits localement. Puis ces pays pourraient devenir eux-mêmes exportateurs de médicaments à destination des pays développés, en s'appuyant sur les économies d'échelle qu'ils peuvent réaliser compte tenu des volumes en jeu, des différentiels de salaires.

Deuxième facteur : la reconfiguration géographique des investissements dans l'industrie pharmaceutique (taux de croissance BRIC)

Historiquement, l'industrie pharmaceutique a souhaité maîtriser l'ensemble de la chaîne de valeur (de la recherche à la commercialisation en passant par la production primaire et secondaire).

Or, ce modèle de chaîne intégrée évolue fortement sous le coup de deux phénomènes : le recours croissant à l'externalisation et l'essor des biotechnologies qui bouleversent les équilibres antérieurs fondés sur la chimie.

Ces perspectives vont entraîner la diminution du poids des continents traditionnels dans les ventes, mais surtout dans la croissance des revenus des entreprises pharmaceutiques au cours des prochaines années. L'application de la logique traditionnelle d'implantation des principaux acteurs pharmaceutiques (à proximité des marchés les plus attractifs) devrait donc voir continuer la vague d'investissements vers les pays BRIC. A l'inverse, l'essor des produits biologiques nécessite une grande proximité entre les centres de recherche et les centres de production du fait du caractère encore souvent expérimental des opérations de production et en particulier l'intrication entre production de lots cliniques et commerciaux.

En conséquence, le développement de médicaments d'origine biologique devrait favoriser les régions ayant su valoriser leurs centres de recherche, le tissu des petites entreprises de biotechnologies par l'existence d'usines de bioproduction, autrement dit les Etats-Unis, les pays de l'Europe du Nord, voire l'Allemagne et le Royaume-Uni.

### **7.2.3. Un tissu industriel innovant source d'emplois à haute valeur ajoutée**

Il est important de valoriser la dimension stratégique du secteur biopharmaceutique, non seulement en termes économique et industriel mais également au plan social. Ce sont des industries d'innovation qui développent de fortes activités de R&D et de production offrant des emplois qualifiés. Le secteur pharmaceutique emploie en France plus de 100 000 personnes dont 34 000 en production. Or, une récente étude montre que le nombre d'emplois en production pharmaceutique baissera de 28% en France entre 2005 et 2015 correspondant à une diminution de près de 8 000 emplois.

La politique nationale de soutien et d'accompagnement à l'industrie biopharmaceutique doit donc être renforcée pour maintenir la France dans la compétition mondiale du médicament puisque **l'implantation d'une unité de bioproduction de lots commerciaux de 50kL en France représente une opportunité de création de 215 emplois directs et d'environ 500 emplois indirects.**

### **7.2.4. Un creuset scientifique d'excellence à exploiter pour la France**

La nécessité de réduire les coûts de production expliquent que de nombreuses entreprises de biotechnologies développent de nouveaux systèmes d'expression ou de nouvelles techniques pour réduire les coûts de développement de nouvelles thérapies. Ainsi, le coût de la phase de fermentation est plus faible lors de l'utilisation d'*Escherichia coli* ou de *Streptomyces* (14 à 19% du coût de production total) que lors de l'utilisation de cellules de mammifères (40% du coût de production total).

**Il est donc nécessaire pour la France de soutenir significativement la recherche, par un soutien économique aux entreprises, un renforcement des budgets de recherche publique dans ce domaine,**

## **la poursuite de l'encouragement des partenariats de recherche public/privé sur le développement de nouveaux systèmes d'expression et l'amélioration des bioprocédés.**

### **7.2.5. Un enjeu national de notoriété, d'indépendance et de sécurité sanitaire**

La recherche en biotechnologies est aujourd'hui plus en retrait en France que chez les principaux concurrents (américains, anglais et asiatiques), alors que notre pays partait avec des atouts. En effet, le pôle vaccin français est une source historique de compétences dans la conception et la production de vaccins. Mais aujourd'hui il est nécessaire pour la France de se positionner sur les nouvelles technologies des vaccins comme les vaccins recombinants et les vaccins thérapeutiques afin de ne pas perdre cette notoriété.

Le caractère stratégique de la détention d'une capacité d'expertise en biotechnologies doit également être abordé sous un angle militaire et non seulement économique. Si le recours à la biologie pour la fabrication des armes n'est pas nouveau, les menaces bioterroristes ont acquis une crédibilité renforcée.

Les possibilités d'un emploi militaire des armes biologiques commandent de conserver en France et en Europe une capacité de détection, d'expertise et de production biotechnologiques, seule à même de garantir l'indépendance et la sécurité de la France.

Enfin, une des principales priorités publiques est d'assurer la sécurité et la qualité des denrées alimentaires et des médicaments. En effet, une contamination des lots de médicament, dont l'exemple le plus récent est le cas de l'héparine contaminée, exposerait la France à des difficultés graves d'approvisionnement.

### **7.2.6. Garder le niveau d'excellence du système de soins français**

Le recul de l'industrie pharmaceutique en France aurait des conséquences non négligeables sur notre système hospitalo-universitaire, plus particulièrement sur les programmes de recherche et d'essais cliniques menés en collaboration entre les CHU et les laboratoires pharmaceutiques implantés en France. A terme, il en résulterait un appauvrissement, voire une fuite des compétences (médecins, biologistes) mais aussi des infrastructures de recherche vers l'étranger. Le risque est accru du fait de la faible attractivité des formations et des carrières scientifiques qui se traduit par une nette diminution des vocations de chercheurs dans le pays, ainsi qu'une baisse de la notoriété de la France dans le domaine de la santé.

---

## 8. RECOMMANDATIONS ET ACTIONS DU LEEM ET GENOPOLE®

---

### 8.1. LES PISTES D'ACTIONS IDENTIFIEES



Les actions d'information compétitive présentées viseront à « **Assurer l'indépendance sanitaire de la France en gardant sur le territoire les molécules de la Recherche à la Production commerciale** »

4 mesures déclinées en 25 actions ont été identifiées au cours de l'étude. Elles sont hiérarchisées dans les tableaux ci-dessous.

## I Actions existantes : moyens à utiliser et à promouvoir

<b>Sécuriser la production des lots cliniques en France</b>	<b>Favoriser la création en France d'un ou plusieurs nouveaux établissements de production de lots commerciaux</b>	<b>Soutenir un projet national de partenariat public /privé pour la recherche sur les bioprocédés</b>	<b>Développer des formations et des compétences spécifiques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flécher un thème du CSIS sur la « bioproduction »</li> <li>• Développer un tissu d'entreprises de biotechnologies</li> <li>• Encourager la participation de la France aux différents groupes de travail européens dans le domaine de la bioproduction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Favoriser des zones franches pour les entreprises localisées au sein des pôles fléchés « bioproduction »</li> <li>• Mettre en place et communiquer sur des mesures de défiscalisation s'appliquant à la bioproduction de lots commerciaux</li> <li>• Renforcer l'action pour l'accompagnement des entreprises lors de l'implantation de sites de bioproduction</li> <li>• Politique du médicament stable et attractive pour les produits innovants et en particulier les biomédicaments</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoriser l'éligibilité au crédit impôt recherche des sites de bioproduction de lots commerciaux disposant d'une activité de recherche sur les bioprocédés</li> <li>• Renforcer les appels à projets pour l'essor des biothérapies émergentes et soutenir des projets ISI et pôles de compétitivité sur les bioprocédés et les nouveaux systèmes d'expression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Renforcer les stages entre écoles, universités et entreprises de la bioproduction</li> <li>• Faciliter les échanges à l'international pour favoriser la formation pratique en bioproduction GMP de lots commerciaux</li> <li>• Renforcer le transfert de technologie entre les instituts et les entreprises biopharmaceutiques</li> </ul>

## II Actions à renforcer ou nouvelles : actions à mettre en œuvre avec de nouveaux moyens

II	<b>Sécuriser la production des lots cliniques en France</b>	<b>Favoriser la création en France d'un ou plusieurs nouveaux établissements de production de lots commerciaux</b>	<b>Soutenir un projet national de partenariat public /privé pour la recherche sur les bioprocédés</b>	<b>Développer des formations et des compétences spécifiques</b>
  	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réfléchir à la mise en place d'un appel à projet européen ouvrant la porte à des financements pour la bioproduction de lots de phase III</li> <li>• Favoriser le rapprochement des pôles fléchés « bioproduction »</li> <li>• Créer un fonds de soutien pour faciliter la production de lots cliniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harmoniser la législation encadrant la bioproduction de lots commerciaux au sein des pays de l'Union Européenne</li> <li>• Proposer la création d'un méga-cluster européen</li> <li>• Mettre en place un outil de suivi (sous la forme d'un tableau de bord) géré par le Leem pour réaliser de la veille sur les actions menées dans les autres pays</li> <li>• Proposer la mise en place d'un débat sur les biotechnologies pour la santé</li> <li>• Organiser un concours national</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ouverture d'un centre de recherche sur les bioprocédés</li> <li>• Création d'un groupe de travail bioproduction (amélioration des bioprocédés) soutenu par le Leem et Genopole® dans le plan du Ministère de la Recherche, visant à définir une stratégie nationale de recherche et d'innovation pour la période 2009-2012</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Créer une structure dédiée à la formation continue des opérateurs de la pharmacie vers la bioproduction</li> <li>• Développer le réseau d'experts pour aider au démarrage d'un site de bioproduction de lots commerciaux</li> <li>• Adapter le cadre réglementaire national aux spécificités de la bioproduction:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ouvrir aux biologistes la libération de lots sur les sites de bioproduction pharmaceutique</li> <li>– Favoriser le développement à l'AFSSAPS de moyens adaptés</li> </ul> </li> </ul>

## 8.2.LES 4 MESURES PHARES POUR RENFORCER L'ATTRACTIVITE DE LA FRANCE

Dans la continuité des recommandations de l'étude « Biomédicaments 2010 », 4 mesures déclinées en 7 actions sont proposées par le Leem et Genopole®:

### *Assurons l'indépendance sanitaire de la France en gardant sur le territoire les molécules de la Recherche à la Production commerciale*

#### **1. Sécuriser la production des lots cliniques en France :**

*Créer un fonds de soutien pour faciliter la production de lots cliniques et favoriser la continuité du lot préclinique jusqu'au lot pré commercial dans le respect d'un même process, évitant le risque et le coût d'un transfert technologique*

## *Assurons l'indépendance sanitaire de la France en gardant sur le territoire les molécules de la Recherche à la Production commerciale*

### **2. Favoriser la création en France de nouveaux établissements de production de lots commerciaux**

*Mettre en place des dispositifs d'incitation fiscale facilitant de nouvelles implantations : création de " zones franches " notamment au sein des pôles de compétitivité et éligibilité au crédit impôt recherche des sites de production disposant d'une activité de recherche sur les bioprocédés."*

*Permettre aux sociétés ne souhaitant pas internaliser, de produire le biomédicament en France, au travers de plate-formes communes.*

## *Assurons l'indépendance sanitaire de la France en gardant sur le territoire les molécules de la Recherche à la Production commerciale*

### **3. Soutenir un projet national de partenariat public /privé pour la recherche sur les bioprocédés**

*en étroite collaboration avec les principaux fournisseurs majeurs et laboratoires pharmaceutiques français :*

- *Développement de nouvelles lignées cellulaires,*
- *Optimisation des différentes phases de la production en vue de diminuer le coût des biomédicaments,*
- *Etc ...*

## *Assurons l'indépendance sanitaire de la France en gardant sur le territoire les molécules de la Recherche à la Production commerciale*

### **4. Développer Formation et Compétences spécifiques**

- **Proposer des compétences immédiatement utilisables par les industriels :**

*Mettre à disposition des organismes de formation des pilotes " GMP like " permettant d'acquérir une formation pratique*

- **Intégrer à l'enseignement des disciplines complémentaires**

*Autoriser d'autres personnes que les seuls pharmaciens, à la libération des lots (respect de l'annexe 16 de EU GMP et des articles 48 à 53 de la directive 2001/83/CE)*

- **Renforcer les moyens humains de l'AFSSAPS pour une plus grande réactivité**

## TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : PROFIL DES PERSONNES INTERROGÉES PAR DEVELOPPEMENT & CONSEIL – JUILLET 2008.....	5
FIGURE 2 CLASSIFICATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES .....	7
FIGURE 3 : PARTS DE MARCHE (%) DES DIFFÉRENTS SEGMENTS DE MARCHE DES BIOMÉDICAMENTS EN 2007 .....	8
FIGURE 4 : PARTS DE MARCHE (%) DES DIFFÉRENTES CLASSES DE PROTÉINES THÉRAPEUTIQUES EN 2007 .....	9
FIGURE 5 : CONSTAT SUR L'ÉVOLUTION DU MARCHÉ MONDIAL DES BIOMÉDICAMENTS SUR LA PÉRIODE 1994 A 2007.....	15
FIGURE 6 : TAUX DE CROISSANCE DES MARCHÉS PHARMACEUTIQUES ET BIOPHARMACEUTIQUES.....	16
FIGURE 7 : CHIFFRE D'AFFAIRES DES BIOMÉDICAMENTS PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE EN 2007.....	17
FIGURE 8 : NIVEAU DE DÉVELOPPEMENT DE LA R&D PHARMACEUTIQUE PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE .....	17
FIGURE 9 : PAYS D'ORIGINE DES BIOMÉDICAMENTS COMMERCIALISÉS .....	18
FIGURE 10 : PAYS D'ORIGINE DES BLOCKBUSTERS EN 2007 .....	18
FIGURE 11 : PARTS DES BIOMÉDICAMENTS PARMI LES NOUVELLES MOLECULES APPROUVÉES PAR LA FDA .....	19
FIGURE 12 : NATURE DES BIOMÉDICAMENTS APPROUVÉS PAR LE FDA DEPUIS 2005 .....	20
FIGURE 13 : MÉDICAMENTS ET BIOMÉDICAMENTS RÉALISANT DES VENTES SUPÉRIEURES À 1 Md\$ EN 2007.....	21
FIGURE 14 : CLASSIFICATION DES BIOMÉDICAMENTS RÉALISANT DES VENTES SUPÉRIEURES À 1Md\$ EN 2007 ....	21
FIGURE 15 : CLASSIFICATION DES BIOMÉDICAMENTS RÉALISANT DES VENTES SUPÉRIEURES AU Md\$ EN FONCTION DE LEUR POURCENTAGE DE CROISSANCE ET DE LEUR CHIFFRE D'AFFAIRES.....	22
FIGURE 16 : NOMBRE D'INDICATIONS ET NOUVELLES INDICATIONS EN COURS DE DÉVELOPPEMENT POUR CERTAINS BIOMÉDICAMENTS .....	24
FIGURE 17 : CIBLAGE DES PATHOLOGIES À FORT BESOIN NON SATISFAIT PAR LES BIOMÉDICAMENTS. ....	25
FIGURE 18 : TAUX DE MORTALITÉ LIÉS AUX DIX PRINCIPALES MALADIES PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE EN 2007.....	26
FIGURE 19 : PERSPECTIVES DE CROISSANCE DU MARCHÉ MONDIAL DES BIOMÉDICAMENTS SUR LA PÉRIODE 2008 A 2012.....	27
FIGURE 20 : NOMBRE DE NOUVEAUX BIOMÉDICAMENTS COMMERCIALISABLES SUR LA PÉRIODE 2006-2012.....	28
FIGURE 21 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE BIOMÉDICAMENTS COMMERCIALISABLES SUR LA PÉRIODE 2006-2012 (HYPOTHÈSE BASSE) .....	29
FIGURE 22 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE MOLECULES BIOLOGIQUES COMMERCIALISABLES SUR LA PÉRIODE 2006- 2012 (HYPOTHÈSE HAUTE) .....	29
FIGURE 23 : LES DIFFÉRENTS COMITÉS DE L'EMEA.....	31
FIGURE 24 : L'ENVIRONNEMENT LÉGAL DES BIOSIMILAIRES EN EUROPE.....	31
FIGURE 25 : LES PRINCIPALES LIGNES DE CONDUITE .....	33
FIGURE 26 : LE MARCHÉ EUROPÉEN DES BIOSIMILAIRES SELON L'EGA (EUROPEAN GENERIC MEDICINES ASSOCIATION) .....	37
FIGURE 27 : LES ACTEURS DU MARCHÉ DES BIOSIMILAIRES .....	38
FIGURE 28 : BIOSIMILAIRES EN DÉVELOPPEMENT ET COMMERCIALISÉS DANS LE MONDE HORS ASIE PAR FAMILLE DE MOLECULES BIOLOGIQUES (LISTE NON EXHAUSTIVE).....	39

FIGURE 29 : EVOLUTION DU MARCHÉ DES BIOSIMILAIRES ENTRE 2006 ET 2012 HORS ZONE ASIE, AMÉRIQUE DU SUD, AFRIQUE.....	41
FIGURE 30 : LES BARRIÈRES EUROPÉENNES À L'ENTRÉE DES BIOSIMILAIRES ÉLEVÉES .....	42
FIGURE 31: COÛT DE DÉVELOPPEMENT ET TAUX DE RÉDUCTION DU PRIX DE VENTE DU MÉDICAMENT .....	42
FIGURE 32 : PRINCIPALES CATEGORIES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES PAR LES BIOMÉDICAMENTS EN 2008.....	45
FIGURE 33 : MOLECULES BIOLOGIQUES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE PAR TYPE DE PATHOLOGIES EN 2006 ET 2007.....	46
FIGURE 34 : NOMBRE DE MOLECULES BIOLOGIQUES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DEPUIS 2003. ....	47
FIGURE 35 : MOLECULES BIOLOGIQUES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE PAR CLASSE THÉRAPEUTIQUE EN 2007....	48
FIGURE 36 : PAYS DE LANCEMENT DES NOUVELLES MOLECULES BIOLOGIQUES (EN %).....	49
FIGURE 37 : MOLECULES BIOLOGIQUES PAR PHASE DE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE ET PAR CLASSE EN 2007 .....	50
FIGURE 38 : LES DIFFÉRENTES FAMILLES D'ACTEURS POSITIONNÉES SUR LE MARCHÉ DES BIOMÉDICAMENTS .....	51
FIGURE 39: PARTS DE MARCHÉ (%) DES 20 SOCIÉTÉS LEADERS SUR LE MARCHÉ DES PRODUITS BIOPHARMACEUTIQUES .....	54
FIGURE 40 : RÉPARTITION DES DIFFÉRENTES ACTIVITÉS DE BIOPRODUCTION AU SEIN DES CMOs .....	55
FIGURE 41: RÉPARTITION EN POURCENTAGE DES CAPACITÉS DE BIOPRODUCTION DISPONIBLES .....	56
FIGURE 42: RÉPARTITION EN LITRES DES CAPACITÉS DE BIOPRODUCTION DISPONIBLES .....	57
FIGURE 43 : LES ENTREPRISES DE BIOPRODUCTION DE LOTS CLINIQUES ET COMMERCIAUX DANS LE MONDE EN 2008.....	59
FIGURE 44 : LES SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS CLINIQUES ET COMMERCIAUX DANS LE MONDE EN 2008 .....	59
FIGURE 45 : LES SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS CLINIQUES ET COMMERCIAUX EN EUROPE.....	60
FIGURE 46 : NIVEAU DE MATURITÉ DES ENTREPRISES DE BIOTECHNOLOGIES PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE. LA TAILLE DES CERCLES REPRÉSENTE LA PART DE MARCHÉ DES ENTREPRISES DE BIOTECHNOLOGIES DE LA ZONE .....	61
FIGURE 47 : CARTOGRAPHIE DES SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX EN AMÉRIQUE DU NORD EN 2008.....	62
FIGURE 48 : CARTOGRAPHIE DES SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS CLINIQUES EN AMÉRIQUE DU NORD EN 2008.....	64
FIGURE 49: CARTOGRAPHIE DES SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX EN ASIE EN 2008.....	66
FIGURE 50: CARTOGRAPHIE DES SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS CLINIQUES EN ASIE EN 2008 .....	67
FIGURE 51: CARTOGRAPHIE DES SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX EN EUROPE EN 2008.....	69
FIGURE 52: CARTOGRAPHIE DES SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS CLINIQUES EN EUROPE EN 2008 .....	71
FIGURE 53 : CARTOGRAPHIE DES SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX EN FRANCE EN 2008 .....	73
FIGURE 54 : CARTOGRAPHIE DES SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS CLINIQUES EN FRANCE EN 2008 .....	74
FIGURE 55 : ÉVOLUTION DES CAPACITÉS DE BIOPRODUCTION SUR LES QUATRE PROCHAINES ANNÉES .....	75
FIGURE 56 : RÉPARTITION DES INVESTISSEMENTS PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE .....	76
FIGURE 57 : LES PROJETS D'IMPLANTATION ET D'EXTENSION DE SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX EN AMÉRIQUE DU NORD.....	77
FIGURE 58 : LES PROJETS D'OUVERTURE ET D'EXTENSION DE SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX EN ASIE .....	78

FIGURE 59 : CARTOGRAPHIE DES PROJETS DE CONSTRUCTION DE SITE DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX EN EUROPE.....	80
FIGURE 60 : CARTOGRAPHIE DES PROJETS D'EXTENSION DE SITE DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX EN EUROPE.....	82
FIGURE 61 : CARTOGRAPHIE DU PROJET DE RECONVERSION DE SITE PHARMACEUTIQUE EN SITE DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX EN EUROPE .....	84
FIGURE 62 : CARTOGRAPHIE DES SITES DE BIOPRODUCTION EN EXTENSION OU EN RECONVERSION EN FRANCE EN 2008.....	86
FIGURE 63: MATRICE DE HIERARCHISATION DES CRITERES DE LA FAMILLE « FORMATION ET EXPERIENCE PROFESSIONNELLE ».....	88
FIGURE 64 : LE CHOIX D'UN SITE D'IMPLANTATION D'UNE USINE DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX DEPEND DE FACTEURS CLES MAJEURS .....	89
FIGURE 65 : LE POIDS DES CRITERES VARIE SUIVANT LES ACTEURS.....	90
FIGURE 66 : MISE EN PERSPECTIVE DES FORCES ET FAIBLESSES CONSTATEES SUR L'ATTRACTIVITE DE LA FRANCE AVEC LES ATTENTES DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES .....	92
FIGURE 67 : MISE EN PERSPECTIVE DES FORCES ET FAIBLESSES CONSTATEES SUR L'ATTRACTIVITE DE LA FRANCE AVEC LES ATTENTES DES LABORATOIRES BIOPHARMACEUTIQUES .....	93
FIGURE 68 : MISE EN PERSPECTIVE DES FORCES ET FAIBLESSES CONSTATEES SUR L'ATTRACTIVITE DE LA FRANCE AVEC LES ATTENTES DES CMOS .....	94
FIGURE 69 : MESURES DE SOUTIEN A LA FILIERE BIOPHARMACEUTIQUE FRANÇAISE .....	96
FIGURE 70 : PROFILS D'ATTRACTIVITE REELLE ET PERÇUE PAR LES ACTEURS INDUSTRIELS NON IMPLANTES EN FRANCE.....	98
FIGURE 71 : PROFILS D'ATTRACTIVITE DE LA FRANCE ET DU DANEMARK.....	99
FIGURE 72 : ACTEURS DE LA FILIERE PHARMACEUTIQUE POSITIONNES SUR LA CHAINE DE LA VALEUR DU DEVELOPPEMENT D'UN BIOMEDICAMENT.....	100
FIGURE 73 : RELATION ENTRE LES DIFFERENTES ETAPES DE LA BIOPRODUCTION ET LES ACTIVITES DE R&D .....	103
FIGURE 74 : COUT D'UNE USINE DE BIOPRODUCTION DE LOTS CLINIQUES ET DE LOTS COMMERCIAUX EN FONCTION DE LA CAPACITE DE BIOPRODUCTION .....	104
FIGURE 75 : ETAPE DU DEPLOIEMENT D'UNE USINE DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX EN FONCTION DES PHASES DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE, SOIT 5 ANS AVANT SA COMMERCIALISATION .....	105
FIGURE 76 : EXPORTATION DE MEDICAMENTS EN 2006 .....	106

## TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : DESCRIPTION DES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS .....	14
TABLEAU 2 : LES ENJEUX POLITIQUES DES DEUX PARTIES S'OPPOSANT DANS LE DEBAT AMERICAIN DES BIOSIMILAIRES .....	36
TABLEAU 3 : DATE D'EXPIRATION DES BREVETS DES BLOCKBUSTERS EN 2007.....	40
TABLEAU 4 : DYNAMIQUES REGIONALES DES MARCHES DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES.....	43
TABLEAU 5 : L'ANALYSE PEST DE L'ENVIRONNEMENT EUROPEEN POUR LES BIOSIMILAIRES.....	43
TABLEAU 6 : FREINS ET MOTEURS SUR LE MARCHE GLOBAL DES BIOSIMILAIRES.....	44
TABLEAU 7: VENTES EN MDS\$ DES 8 PREMIERS LABORATOIRES BIOPHARMACEUTIQUES EN 2007.....	52
TABLEAU 8: LES 20 PREMIERS LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES OU BIOPHARMACEUTIQUES EN TERMES DE VENTES DE BIOMEDICAMENTS EN 2007 .....	54
TABLEAU 9 : SITES DE BIOPRODUCTION DE LOTS COMMERCIAUX EN AMENAGEMENT DANS LE MONDE .....	101
TABLEAU 10 : CARACTERISTIQUES DE LA BIOPRODUCTION COMPAREES AUX CARACTERISTIQUES DES ACTIVITES DE R&D ET DE PRODUCTION CHIMIQUE .....	102