

Arthur D Little

**Optimisation de l'attractivité de
la France pour la production
biologique**

Actualisation 2005 - Présentation finale

**Leem
88, rue de la Faisanderie
75016 Paris**

28 novembre 2005

Arthur D. Little
104, avenue du Président Kennedy
75016 Paris
Tél. : (33) 1 55 74 29 00
Fax. : (33) 1 55 74 28 00

Internet: www.adl.com

Objectifs de l'étude

1

Le marché biopharmaceutique mondial en 2004 et ses perspectives

2

Evolution du contexte de la production biologique dans le monde

3

Evolution de la position de la France

Annexes

Objectifs

Le comité biotechnologies du Leem a fait appel à Arthur D. Little en 2004 pour répondre aux questions-clés suivantes

LES QUESTIONS-CLES

1

Quels sont les enjeux de la bioproduction et opportunités pour la France ?

2

Quel est le positionnement de la France sur les facteurs clés d'implantation ?

3

Quelles recommandations proposer au gouvernement pour attirer en France de nouveaux acteurs ?

Quelles recommandations pour optimiser l'attrait de la France pour l'implantation et le développement d'unités de production de produits biologiques ?

Cette étude intitulée « Biomédicaments 2010 » a suscité un intérêt majeur de la part de la profession, des médias et de la classe politique dans le pays

Impact de l'étude Biomédicaments 2010 menée en 2004

- La conférence de presse consacrée à la présentation des résultats de l'étude Biomédicaments 2010 organisée le 16 novembre 2004 a accueilli plus de 400 personnes
- L'étude a été téléchargée près de 7 000 fois dans la semaine qui a suivi, chiffre élevé pour un sujet relativement technique
- Les ministres et ministères concernés ont tous salué l'initiative du Leem et la qualité de l'étude Biomédicaments 2010
- La couverture médiatique fut très forte au cours du second semestre 2004 et du premier semestre 2005
- Cette étude a contribué au développement des biotechnologies en France, conformément à la mission que s'est fixée le Comité Biotechnologies du Leem

Objectifs

Afin de capitaliser sur le succès de cette étude, le Comité Biotechnologies du Leem a souhaité lancer une nouvelle étude

Objectifs du comité Biotechnologies du Leem

- 1 Actualiser les données quantitatives de l'étude réalisée l'année dernière : chiffres-clés du marché et tendances
- 2 Identifier les nouvelles tendances / évolutions dans le domaine des Biomédicaments
- 3 Faire un état des lieux détaillé de la mise en œuvre des recommandations proposées en 2004 et de leurs impacts

Objectifs

Au cours de cette phase d'actualisation, 21 entretiens auprès d'industriels de la santé et d'institutionnels ont été réalisés

	Organismes	Contact	Fonction
SOCIETES	Roche	Henri-Vincent Charbonné	Président de la filiale France
	Amgen	Marc de Garidel	Président Directeur Général Amgen France
	Biogen Idec	Jane Clifford	Directrice de la filiale France
	Chugai	Alain Clergeot	Président de la filiale France
	Baxter	Jerome Erath	Directeur de la Business Unit Biosciences en France
	Serono	Bernard Brigonnet	Président Directeur Général Serono France
	Janssen Cilag	Thierry Moreau Defarges	Pharmacien responsable
	BioProtein	Marc Le Bozec	Président Directeur Général
	GlaxoSmithKline	Jean Noël Bail	Directeur des affaires économiques et gouvernementales
	Vivalis	Franck Grimaud	Président Directeur Général
	Ipsen	Didier Véron	Directeur des affaires publiques et de la communication
	Transgene	J-Y. Bonnefoy	Directeur R&D
	INSTITUTIONS	Agence Française pour les Investissements Internationaux (AFII)	Bernard Yvetot
Agence Française pour les Investissements Internationaux (AFII)		Christine Bagnaro	Chargée d'affaires Sciences de la Vie
Ministère de la santé		Fabienne Bartoli	Conseiller technique
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)		Pr Jean-Hugues Trouvin	Directeur – direction de l'évaluation des médicaments et des produits de santé
Conseil Stratégiques pour les Industries de Santé (CSIS)		Christian Bechon	Secrétaire général
Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC)		Jacques Raynaud	Président
Ministère délégué à la recherche		Jean Deregnacourt	Directeur du département bio-ingénierie - direction de la technologie
Ministère délégué à la recherche		Isabelle Diaz	Chargée de mission – département bio-ingénierie – direction de la technologie
Caisse des Dépôts et des Consignations		Michèle Vignes	Directrice de projet, direction du développement territoires

Objectifs de l'étude	
1	Le marché biopharmaceutique mondial en 2004 et ses perspectives
2	Evolution du contexte de la production biologique dans le monde
3	Evolution de la position de la France
Annexes	

1

Le marché biopharmaceutique mondial en 2004 et ses perspectives

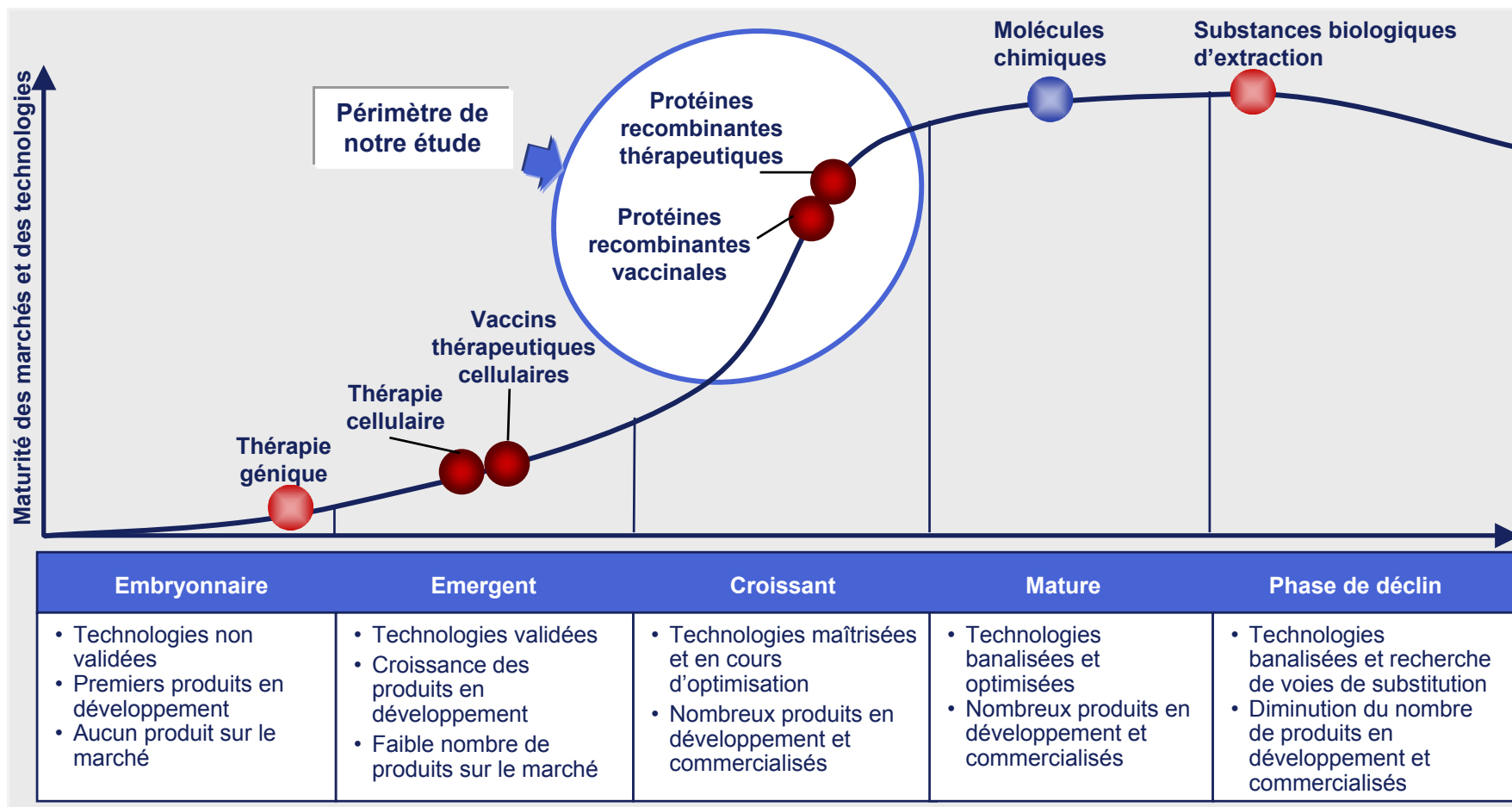
1.1

Le marché biopharmaceutique mondial en 2004

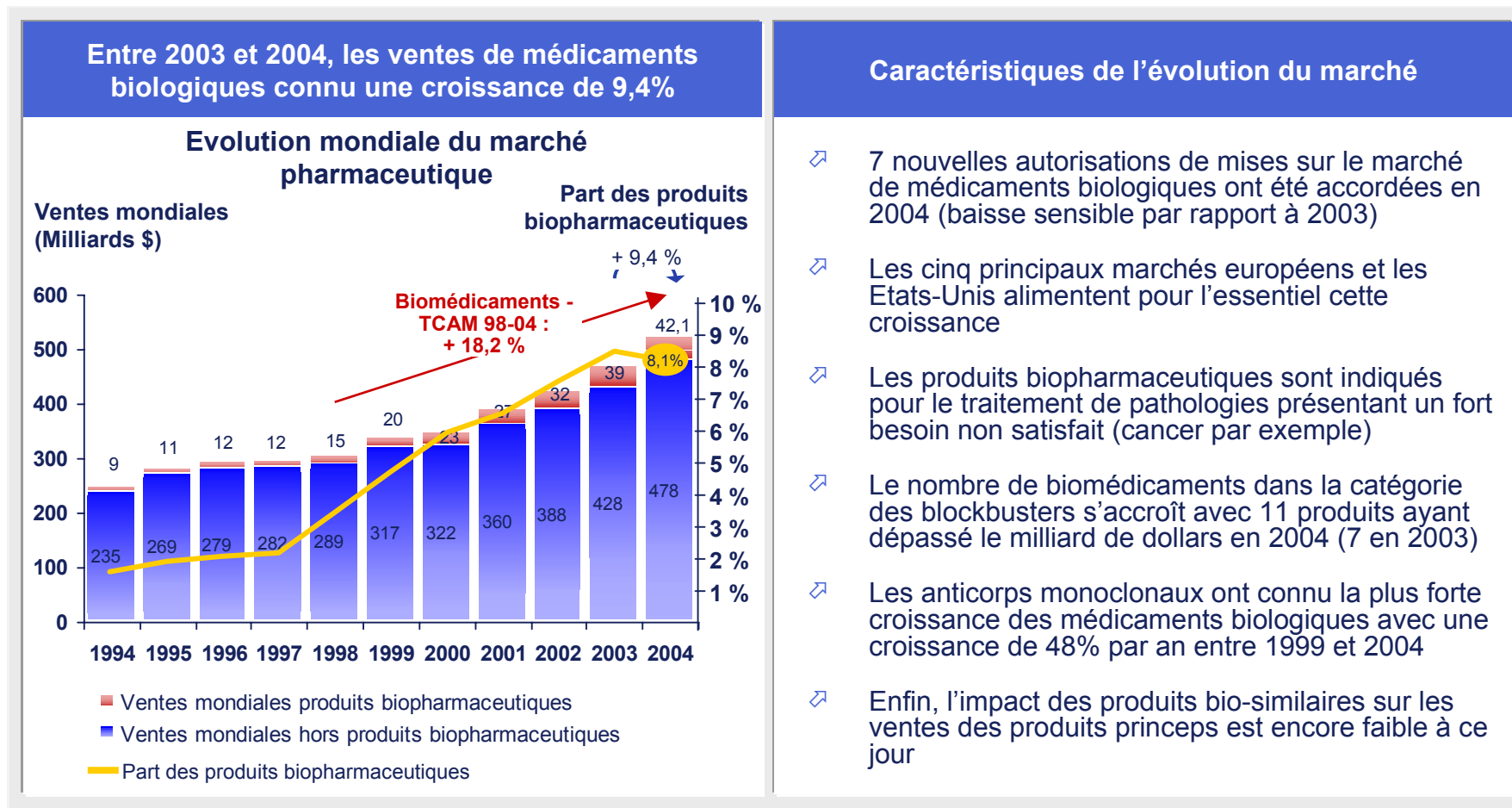
1.2

Les perspectives

Le périmètre de notre étude est défini par les marchés d'application des technologies en phase d'émergence et de croissance ...

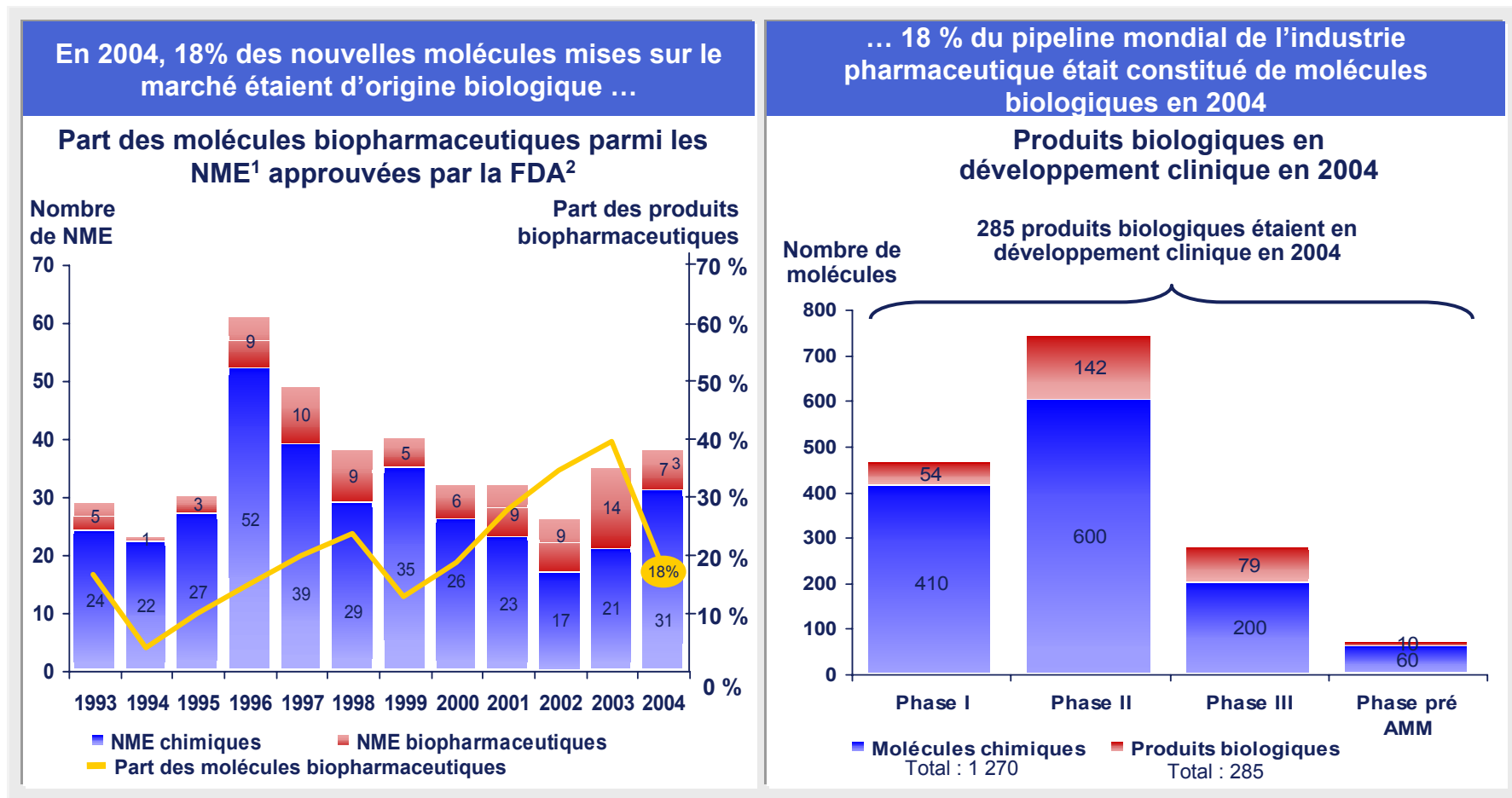


Le marché biopharmaceutique mondial a enregistré une croissance de près de 10% en 2004 et a atteint un chiffre d'affaires de 42 milliards de dollars



Sources : Datamonitor 2002, DSM 2003, IMS Health 2004, analyse Arthur D. Little;

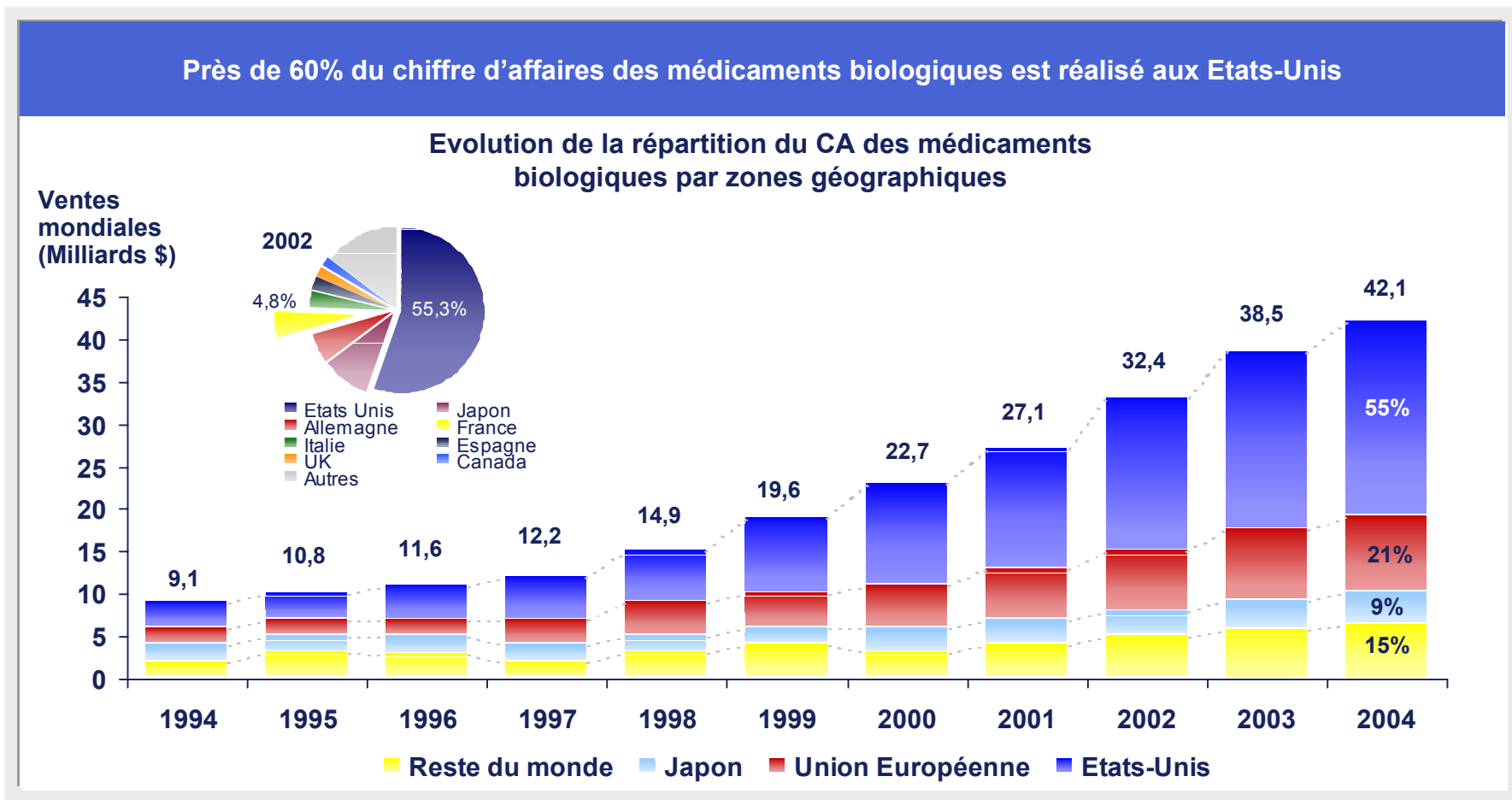
En 2004, sept nouvelles autorisations de mise sur le marché ont été accordées, ce qui représente une baisse sensible par rapport à 2003



Sources : PhRMA, IMS Health, analyse Arthur D. Little

1) New Molecular Entities; 2) Federal Drug Administration; 3) 5 nouvelles protéines recombinantes + 2 autres biologiques (protéines d'extraction plasmatique)

Les Etats-Unis restent le premier marché pour les biomédicaments

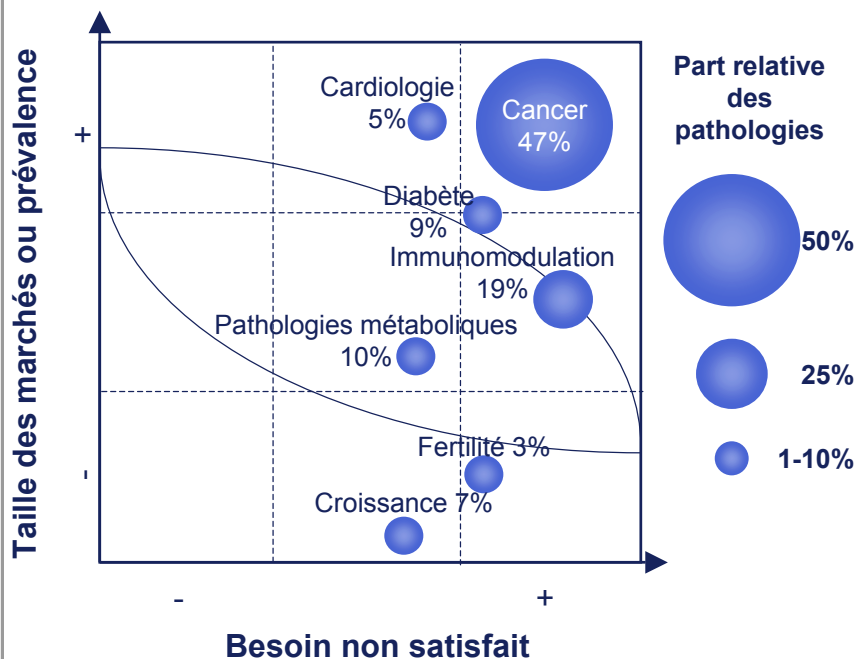


Sources : PhRMA, analyse Arthur D. Little

Les biomédicaments sont indiqués pour le traitement de pathologies présentant un fort besoin non satisfait, notamment le cancer, les maladies infectieuses et les pathologies auto-immunes

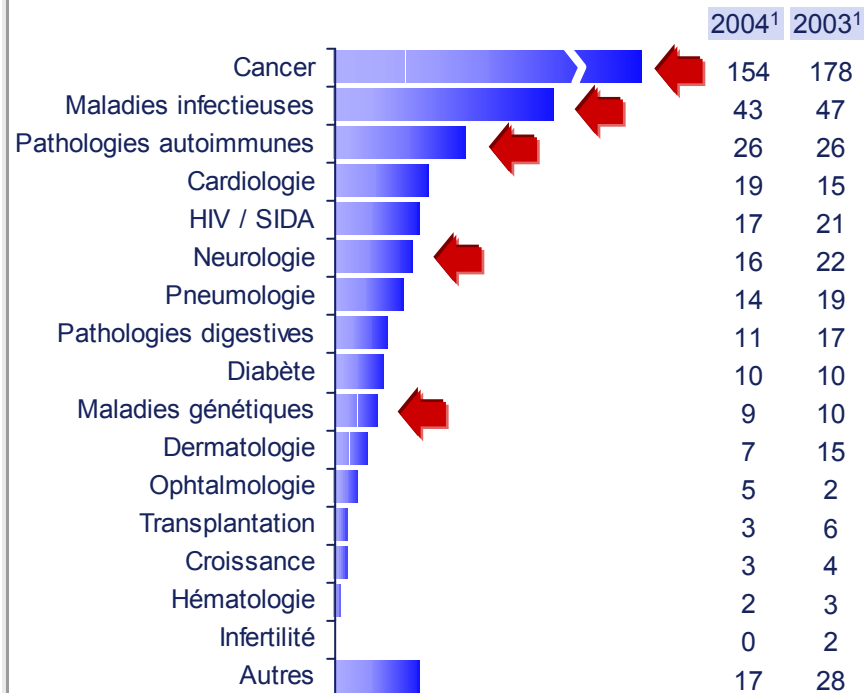
Près de 80% des médicaments biologiques actuellement commercialisés sont indiqués pour des pathologies à fort besoin non satisfait ...

Répartition des ventes des produits biopharmaceutiques par types de pathologies



... Plus de 70% des molécules en développement sont également positionnées sur ces pathologies

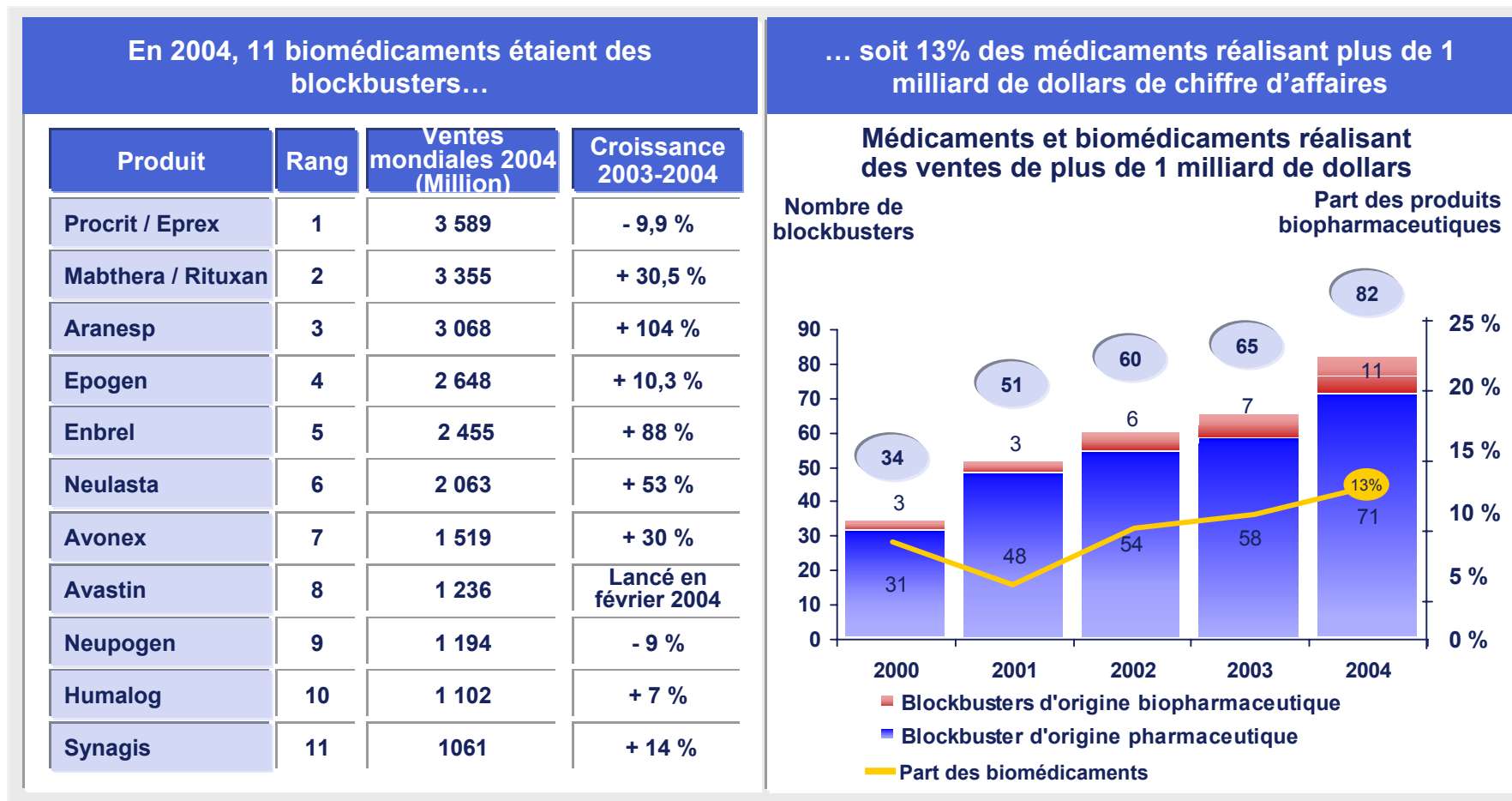
Molécules biologiques en développement clinique par types de pathologies (2004)



Sources : Analyse Arthur D. Little, données PhRMA et Datamonitor

1) Inclut les médicaments produits par thérapie cellulaire, thérapie génique et antisense
 ➔ Pathologie à fort besoin non satisfait

Le nombre de biomédicaments dans la catégorie des blockbusters s'accroît avec 11 produits ayant dépassé le milliard de dollars en 2004

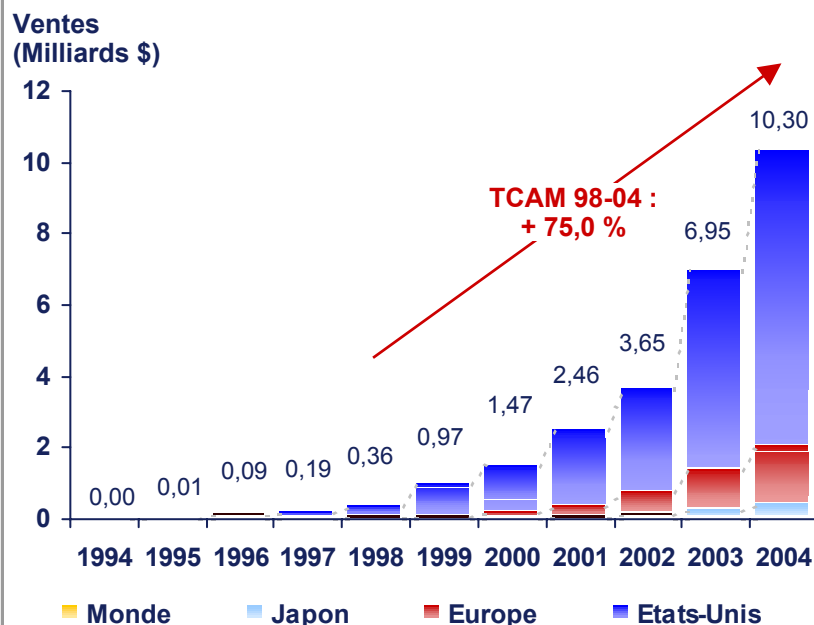


Source : IMS Health Midas, MAT décembre 2004, sites internet des sociétés, Morgan Stanley 2005, analyse Arthur D. Little

Les ventes d’anticorps monoclonaux affichent une croissance exponentielle et atteignent en 2004 un chiffre d’affaires de 10 milliards de dollars

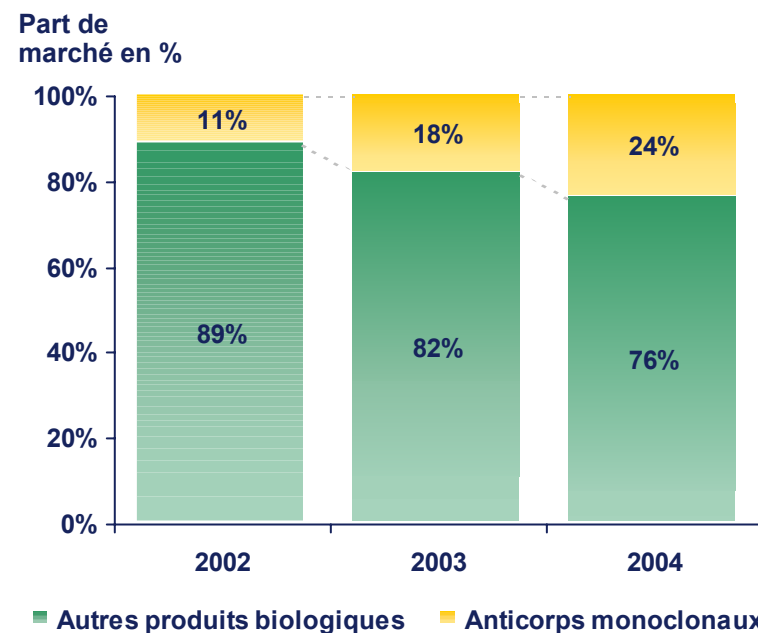
Les ventes mondiales des anticorps monoclonaux ont enregistré une croissance annuelle de 75 % entre 1998 et 2004 ...

Evolution de la répartition des ventes d’anticorps monoclonaux par zone géographique



... Les anticorps monoclonaux représentent environ un quart du marché biopharmaceutique en 2004

Part de marché des anticorps monoclonaux et des autres produits biologiques



Source : IMS 2003, Datamonitor 2005, analyse Arthur D. Little

La croissance des ventes des anticorps monoclonaux tire la demande en capacité de production utilisant des cellules de mammifères

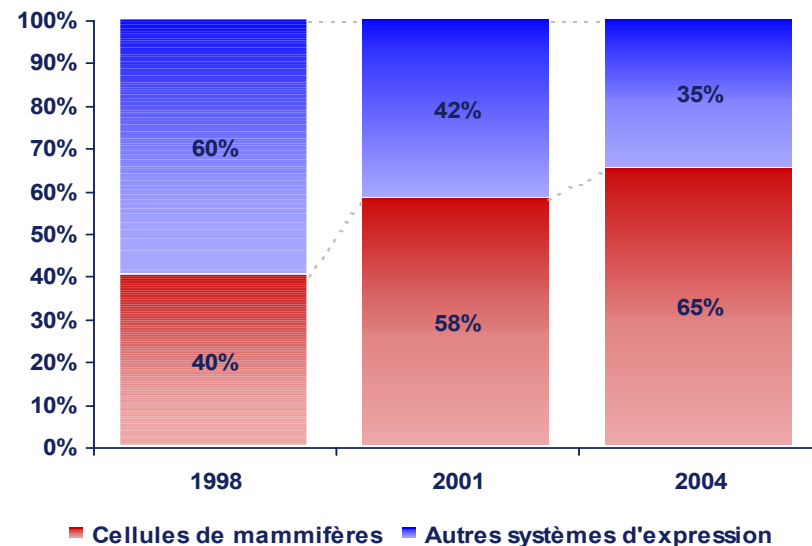
Les succès commerciaux des anticorps monoclonaux demandent de fortes doses de principe actifs et nécessitent d'accroître les capacités existantes ...

Produit	Société	Dose par an par patient en gr.	Demande en kg
Amevive	Biogen	0,18	0,8
Campath	ILEX	1,116	1,1
Enbrel	Amgen	2,6	284,8
Herceptin	Genentech	3,12	64,3
Humira	Abbott / CAT	1,04	22,7
Mylotarg	Wyeth	0,03114	0,04
Remicade	JNJ / Centocor	1,68	291,1
ReoPro	Lilly	0,0238	7,9
Rituxan	Genentech / IDEC	3,8925	479,5
Synagis	MedImmune	0,075	92,6
Xolair	Genentech / Tanox / Novartis	5	18,4
Zenapax	Roche	0,35	2,1
Zevalin	IDEC / Schering AG	0,8714	0,0062
Total (2003)			1 265,4

Total 2002 : 916,5 kg

... Aujourd’hui, les cellules de mammifères représentent 65% des capacités de production disponibles

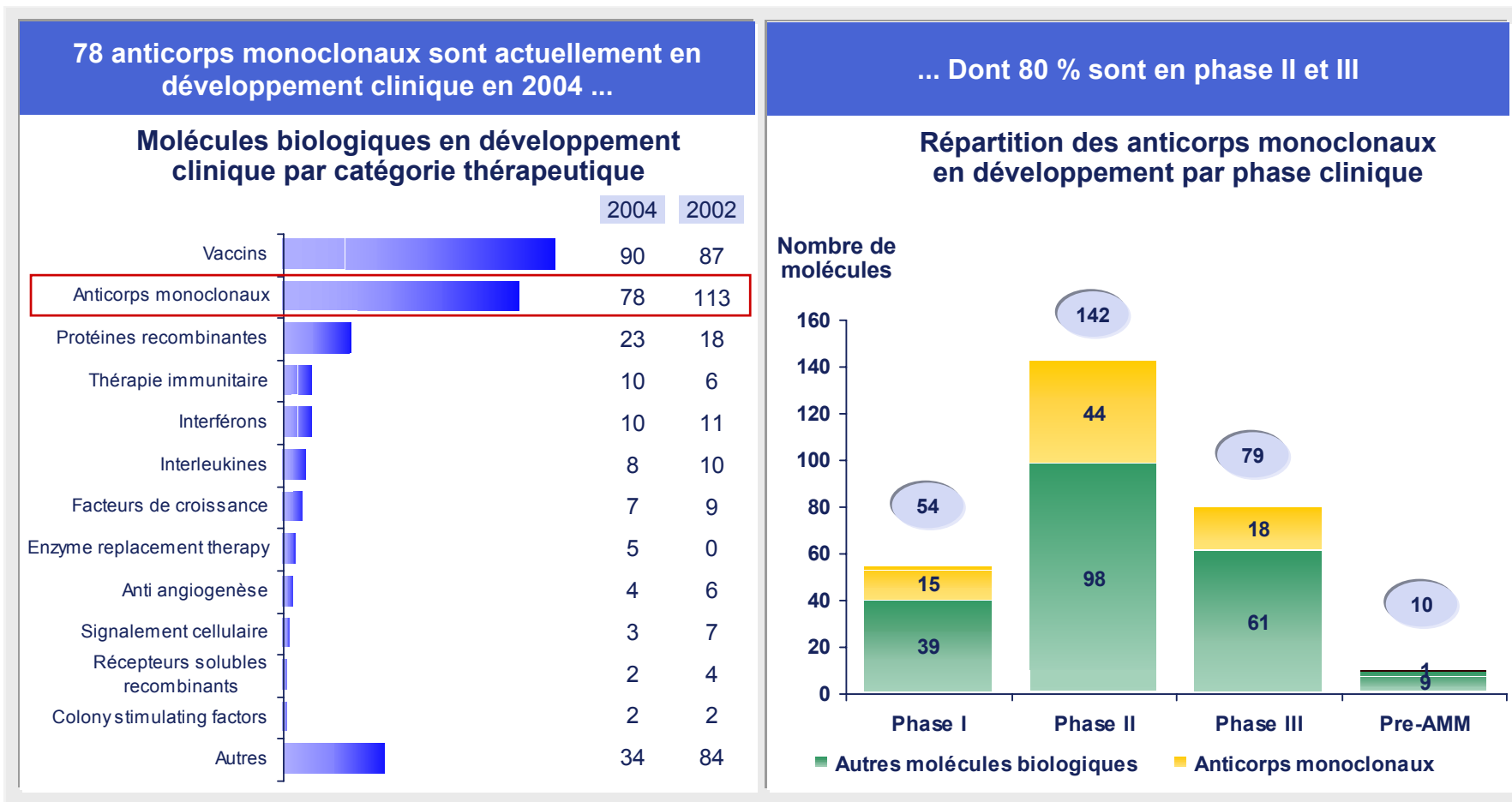
Evolution de la répartition des capacités d'utilisation entre cellules de mammifères et autres systèmes d'expression



Source : UBS 2003

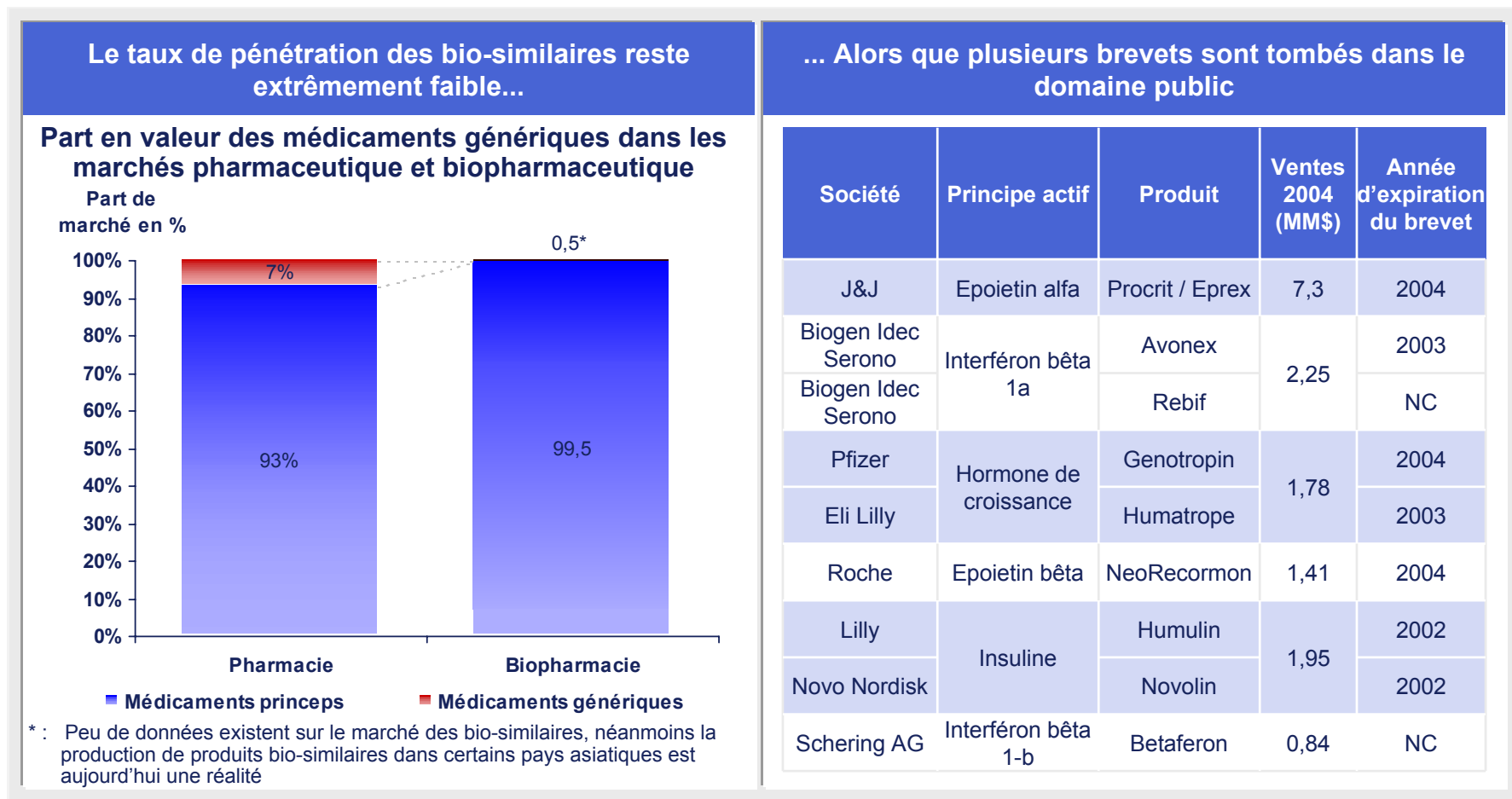
Sources : BioPlan Associates, estimations Arthur D. Little

Le nombre important d’anticorps monoclonaux en développement clinique devrait renforcer cette tendance



Sources : Analyse Arthur D. Little, données PhRMA 2004 ajustées pour les anticorps

L’impact des produits bio-similaires¹ sur les ventes de produits princeps reste faible en 2004 ...



... Cette situation est liée aux contraintes de l’environnement réglementaire, technique et économique de la production de protéines recombinantes

Facteurs limitant le développement des produits bio-similaires ¹	
Facteurs	Situation
Réglementaire	<ul style="list-style-type: none"> • Le cadre réglementaire sur les produits bio-similaires n’est pas clairement défini aux USA et laisse la porte ouverte à de nombreuses interprétations, notamment concernant la démonstration de la bio-similarité • L’Union Européenne a adopté une directive précisant la notion de biosimilarité
Technique	<ul style="list-style-type: none"> • La démonstration de la bio-similarité issue de deux systèmes de production différents peut s’avérer très difficile à réaliser ; • Ce sont des substances complexes, difficiles voire impossible à caractériser totalement d’un point de vue physico-chimique • Certaines caractéristiques produit telles que le profil en impuretés, la glycosylation et la structure tridimensionnelle sont intimement liées au processus de production • En 2004 des modifications dans les procédés de fabrication d’une protéine recombinante ont entraîné la synthèse d’anticorps neutralisants chez certains patients traités
Economique	<ul style="list-style-type: none"> • Les investissements nécessaires pour la construction d’une unité GMP de production sont considérables (entre 200 et 400 Millions de dollars) • Jusqu’à présent, peu de génériqueurs avaient déployé des capacités de production
Développement de secondes générations de produits	<ul style="list-style-type: none"> • Le lancement réussi de protéines recombinantes de deuxième génération, telles que l’interféron pegylé, limite fortement l’intérêt de développer un médicament générique de la première génération

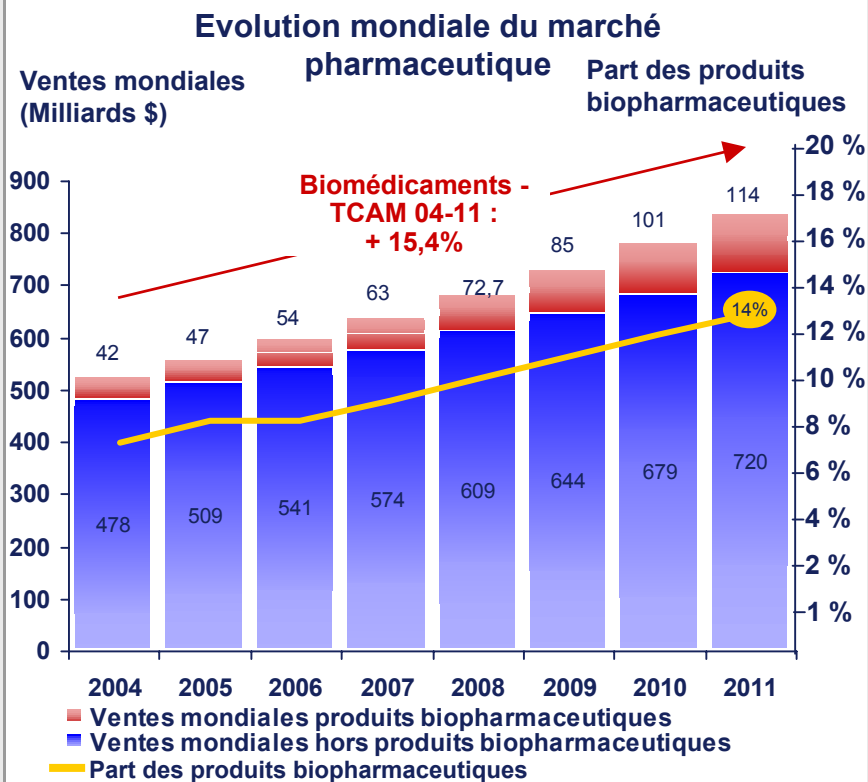
¹ : Bio-similaire est le terme reconnu synonyme de bio-équivalent ; le terme de bio-générique est impropre

Agenda

1	Le marché biopharmaceutique mondial en 2004 et ses perspectives
1.1	Le marché biopharmaceutique mondial en 2004
1.2	Les perspectives

En phase avec les prévisions réalisées l'année dernière, le marché biopharmaceutique devrait atteindre 114 milliards de dollars en 2011 et représenter 14% du marché pharmaceutique mondial

Au cours des sept prochaines années, la croissance annuelle du marché biopharmaceutique devrait atteindre plus de 15 % ...

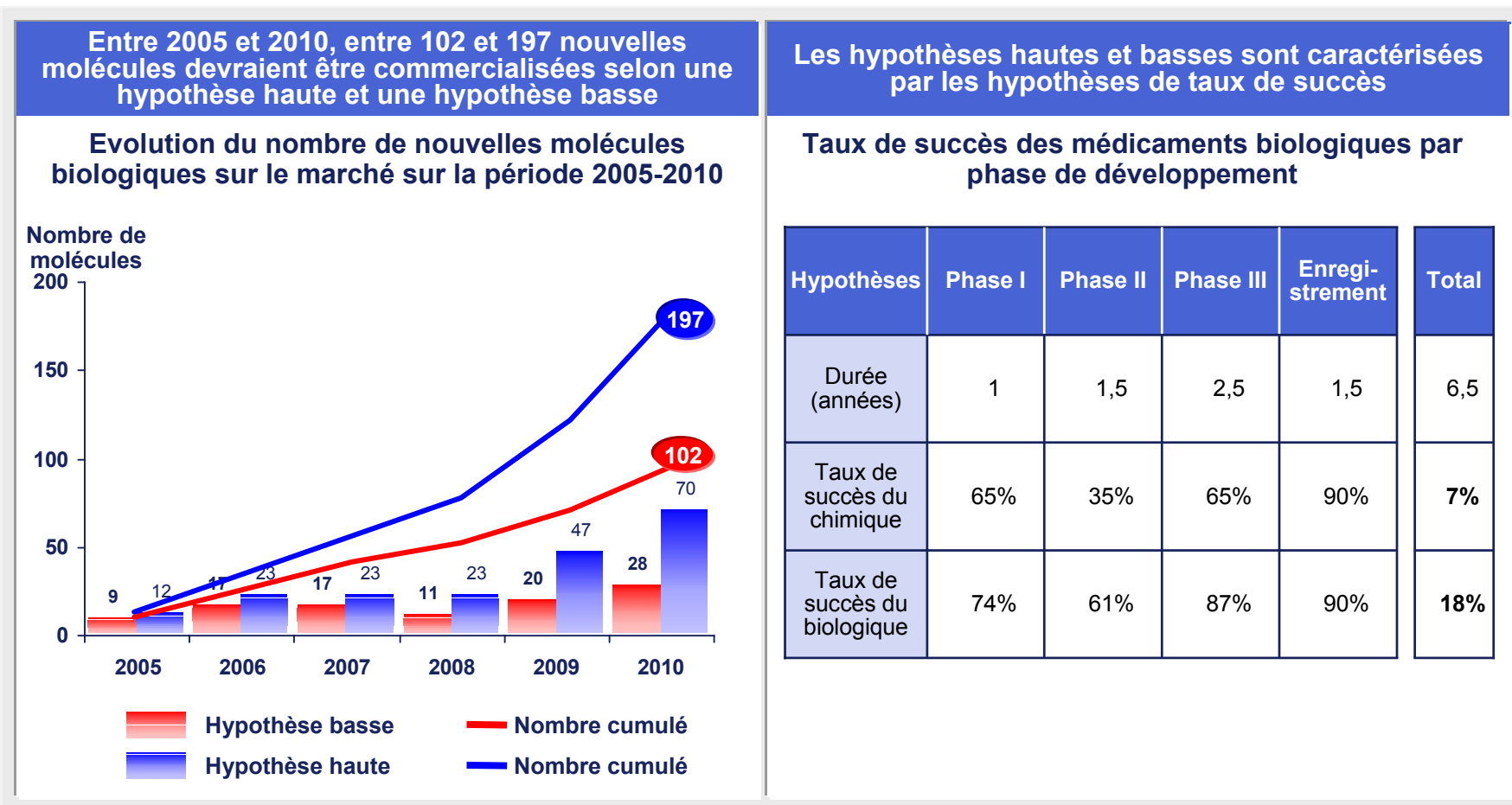


... Plusieurs facteurs devraient influencer la croissance du marché biopharmaceutique

- ↗ Entre 2005 et 2010, entre 102 et 197 nouveaux médicaments biologiques devraient être mis sur le marché
- ↗ Un nombre important de ces nouvelles molécules devrait être constitué par des anticorps monoclonaux et des protéines thérapeutiques vaccinales
- ↗ Néanmoins, quelques risques demeurent, tels que des baisses de prix et le développement des produits bio-similaires

Source : Analyse Arthur D. Little, données Exane BNP Paribas, Datamonitor, IMS pour les prévisions de ventes des produits biologiques déjà sur le marché en 2004, IMS pour la croissance mondiale du marché pharmaceutique (Prévision de croissance 2004 – 2009 mondiale : 6-9%, Amérique du Nord : 7-10%, Europe : 5-8%, Japon : 1-4%, Afrique / Moyen-Orient / Asie : 7-10%, Amérique Latine : 8-11%)

Entre 2005 et 2010, entre 102 et 197 nouveaux médicaments biologiques devraient être mis sur le marché



Sources: Données CMR International, Analyse Arthur D. Little

Plusieurs génériqueurs sont aujourd’hui prêts à se positionner sur le marché du biosimilaire, notamment en Europe

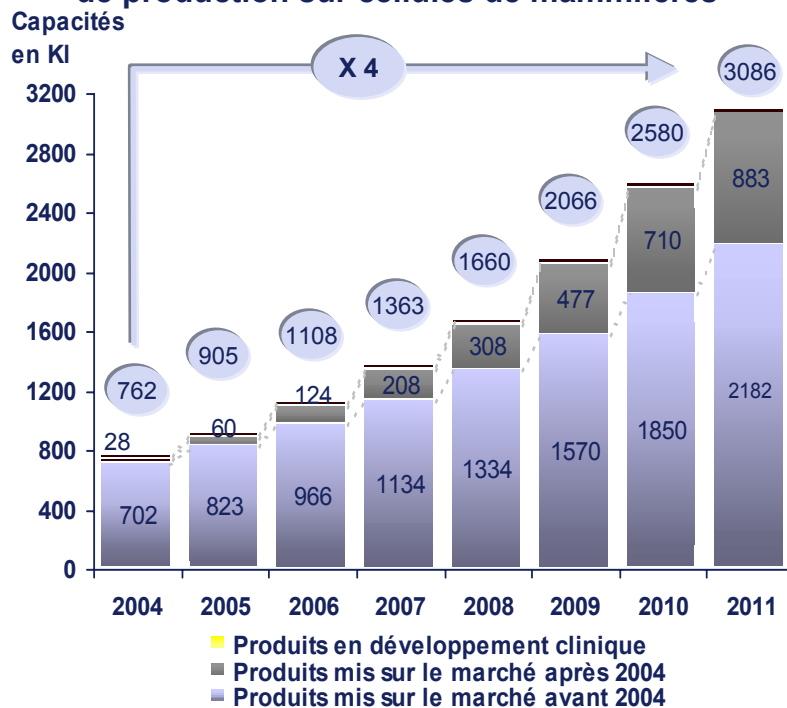
Plus de 15 sociétés de génériques ont affiché leur intérêt à commercialiser des biogénériques Certaines d’entre elles ont déjà réalisé des alliances ou des investissements spécifiques dans un contexte de forte consolidation du secteur		
Société ¹	Localisation	Spécialisation	Société	Année	Alliance / Investissement
Apotex	Canada	N.D.	Teva	1999	Alliance avec la société Bio-Technology General pour le développement et la commercialisation de biosimilaires
Barr Laboratories	Etats Unis	N.D.	Ivax Corp	2001	Rachat de la société Protein Technologies spécialisées dans la production de substances biologiques
Bio-Tech. General	Etats Unis	Insuline	Stada	2001	Alliance avec DSM Biologics pour la production de biosimilaires
Cangene	Canada	CSF, hormones	Novartis / Sandoz	2004	Investissement de Sandoz de plus de 50 Millions de dollars pour la réalisation d’une unité de production sur cellules de mammifères (Schafftenau / Autriche)
E. Merck	Inde	Hormones, IFN	Teva	2005	Rachat des laboratoires de médicaments génériques Ivax Corp et de Sicor
Gene Medix	UK	CSF, EPO, IFN, etc	Tchaika-pharma	2005	Investissement dans une unité de production de biogénériques en Bulgarie
Ivax	Etats Unis	CSF, IFN, hormones			
LG Chemicals	Corée	EPO, insuline, IFN			
Microbix Biosystems	Canada	t-PA			
Rhein Biotech	Inde	N.A.			
Sicor	Etats Unis	CSF, IFN, EPO, etc.			
Stada	Allemagne	EPO, IFN, CSF			
Teva	Israel	Hormones			
Sandoz	Suisse	Hormone de croissance, EPO			
Ratiopharm	Allemagne	CSF/EPO			

Sources : Datamonitor, recherches Arthur D. Little; 1) non exhaustif

En phase avec les prévisions de l'année dernière, la croissance du marché biopharmaceutique nécessitera un quadruplement des capacités de production sur cellules de mammifères entre 2004 et 2011

La demande en capacités mondiales de production devraient passer de 762 KI en 2004 à 3 086 KI en 2011 ...

Evolution de la demande mondiale en capacités de production sur cellules de mammifères

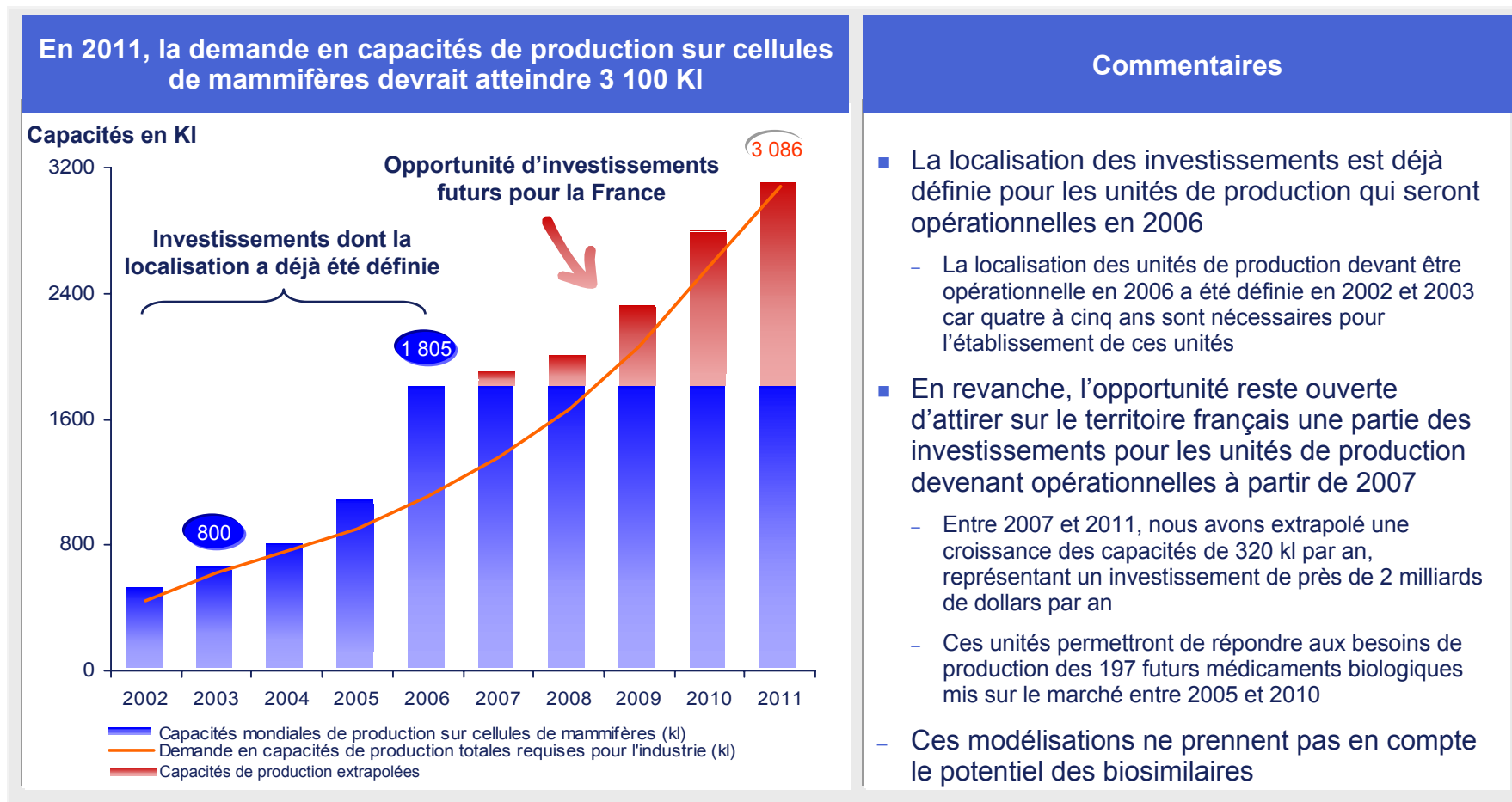


... Ces prévisions reposent sur plusieurs hypothèses

- La demande en capacités de production tient compte :
 - Des anticorps et autres produits biologiques déjà sur le marché en 2003
 - Des anticorps et autres produits biologiques mis sur le marché après 2003
 - Des produits en développement
- Croissance des ventes des produits
 - Mis sur le marché avant 2003 : + 11,6%
 - Mis sur le marché après 2003 : + 20%
- Vitesse de pénétration des nouveaux produits mis sur le marché : 2 ans
- Quantités moyennes nécessaires par phases cliniques :
 - Phase I : 50 g
 - Phase II : 500 g
 - Phase III / AMM : 2500 g
- Quantités moyennes nécessaires pour les lots commerciaux :
 - Anticorps monoclonaux : 70 kg par an
 - Autres protéines : 20 kg par an
- Production d'une unité :
 - Niveau d'expression : 1 g/l
 - Rendement : 50%
 - Nombre de cycles de production par an : 20
 - Quantité annuelle de produit purifié par litre de capacité : 10 g

Sources : Modélisation Arthur D. Little, sources US Bancorp, BioProcess 2004

La France a l'opportunité d'attirer une partie des investissements productifs prévus entre 2007 et 2011 estimés à plus de 2 milliards de dollars par an



Sources : Modélisation Arthur D. Little, US Bancorp Piper Jaffray 2003, SDG 2003, JP Morgan 2002

Agenda

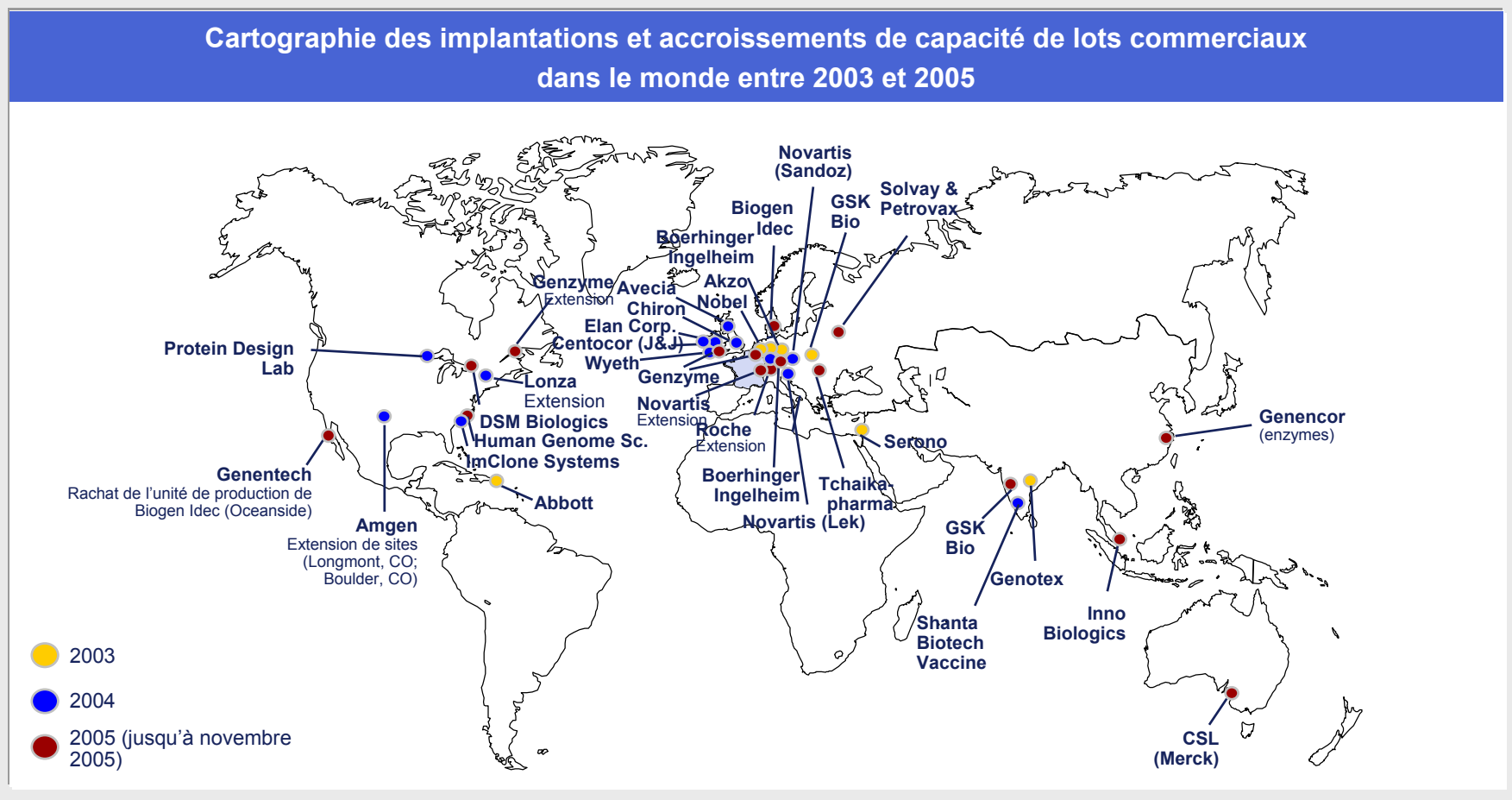
Objectifs de l'étude	
1	Le marché biopharmaceutique mondial en 2004 et ses perspectives
2	Evolution du contexte de la production biologique dans le monde
3	Evolution de la position de la France
Annexes	

Nous avons identifié quatre évolutions principales intervenues depuis l'étude précédente réalisée en 2004

- 1 De nombreuses nouvelles implantations d'unités de bioproduction de lots commerciaux et des accroissements de capacité ont été enregistrés en Europe du Nord et en Europe de l'Est
- 2 Le nombre de médicaments biologiques en développement est en baisse en 2004 du fait de l'austérité financière qui a touché l'industrie des biotechnologies entre 2001 et 2003
- 3 Le marché européen de la production à façon de lots cliniques de protéines recombinantes devient de plus en plus compétitif
- 4 Le marché des biosimilaires devrait se développer en Europe sur certaines classes de médicaments

1

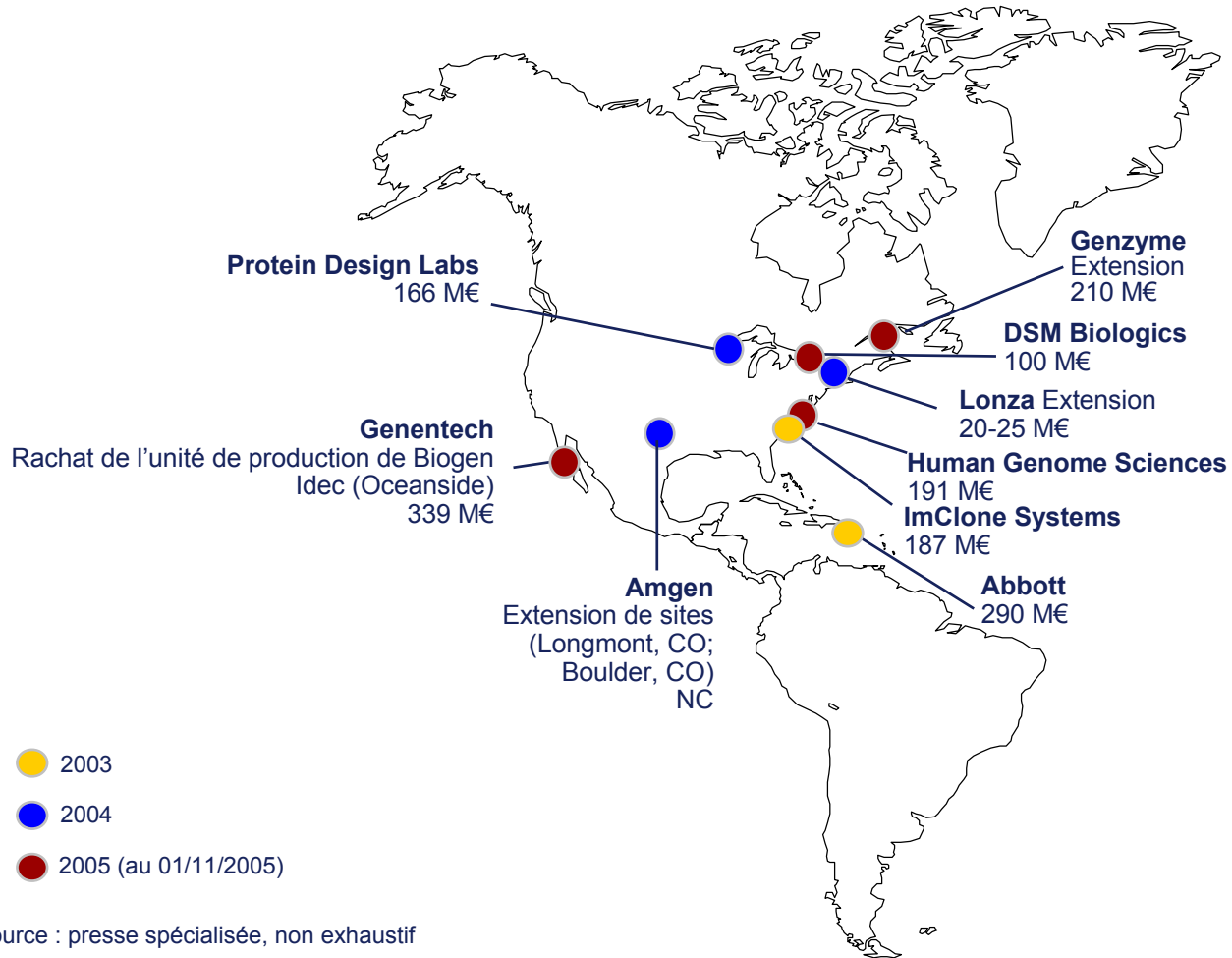
De nombreuses nouvelles implantations d'unités de bioproduction de lots commerciaux et des accroissements de capacité ont été enregistrés en Europe du Nord & de l'Est



Source : presse spécialisée, non exhaustif

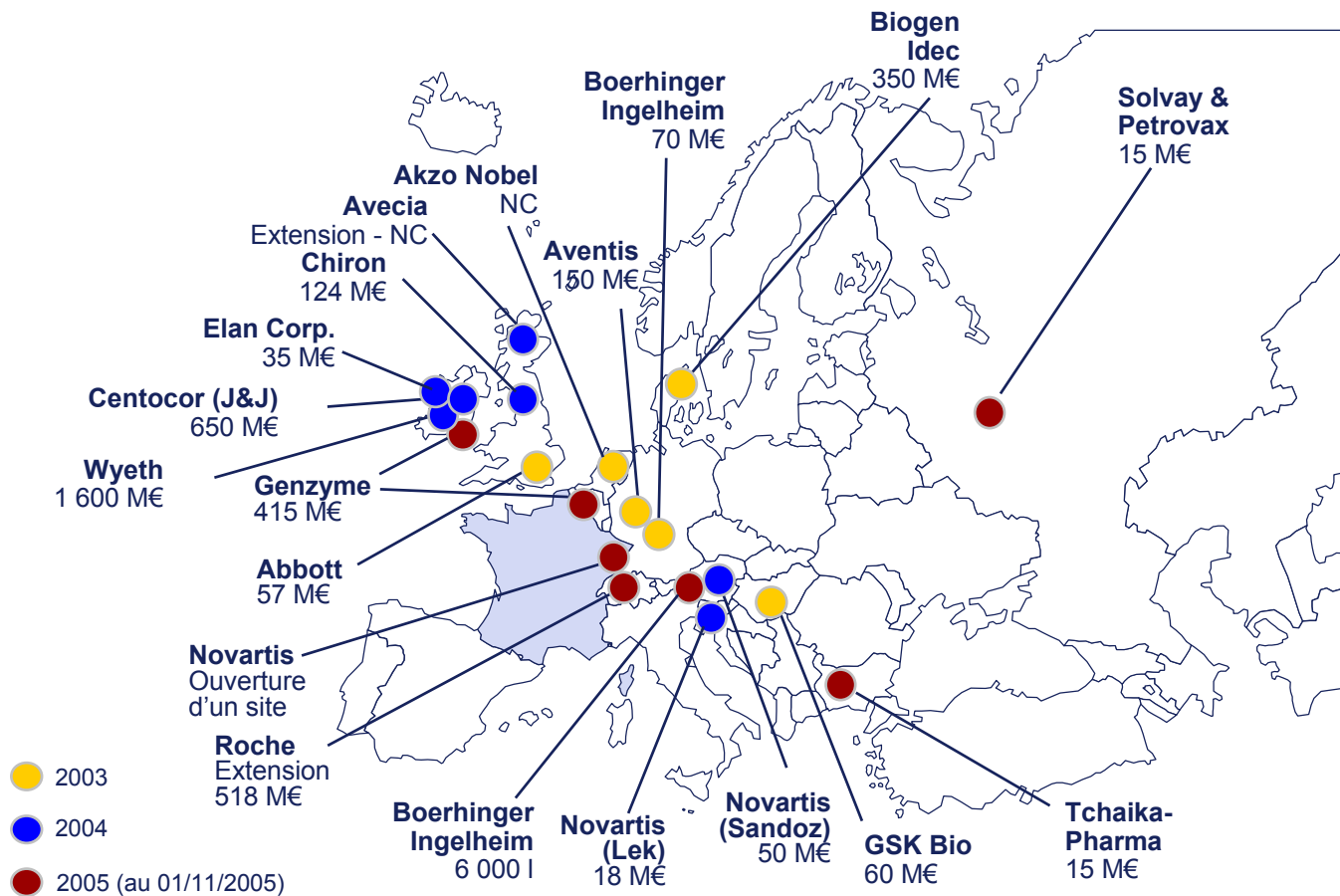
1

Nouvelles implantations d'unités de bioproduction de lots commerciaux et accroissements de capacité aux Etats-Unis



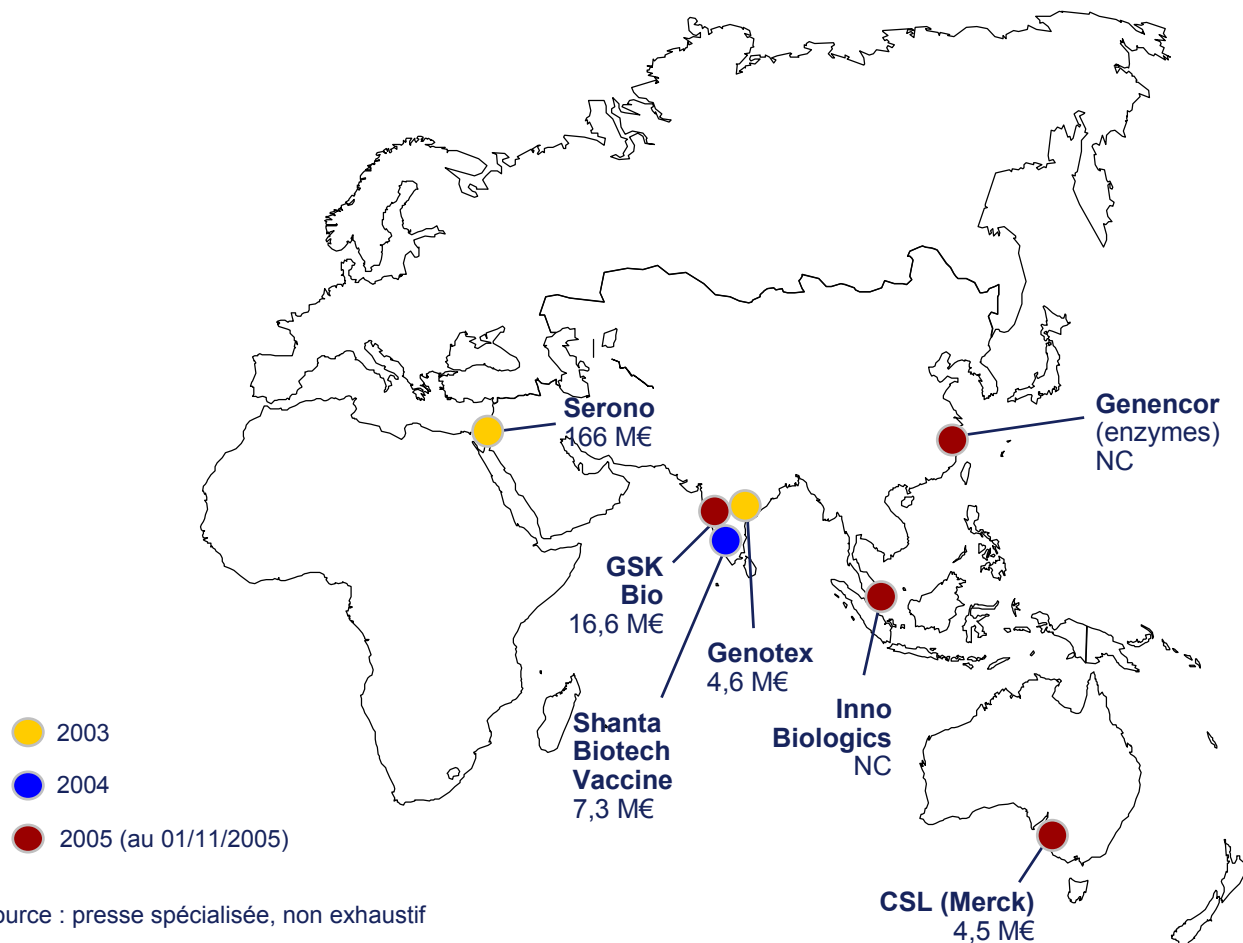
Source : presse spécialisée, non exhaustif

Nouvelles implantations d'unités de bioproduction de lots commerciaux et accroissements de capacité en Europe



Source : presse spécialisée, non exhaustif

Nouvelles implantations d'unités de bioproduction de lots commerciaux et accroissements de capacité en Asie

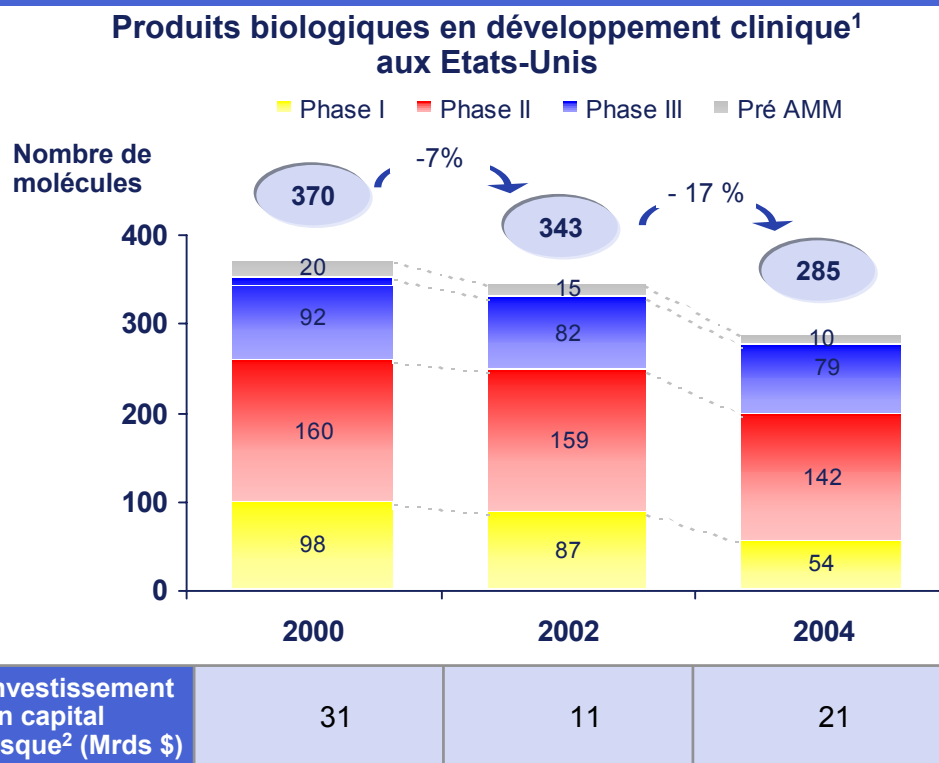


Source : presse spécialisée, non exhaustif

2

Le nombre de médicaments biologiques en développement est en baisse en 2004 du fait de l'austérité financière qui a touché l'industrie des biotechnologies entre 2001 et 2003

Le nombre de biomédicaments en développement aux Etats-Unis a baissé de 17% entre 2002 et 2004

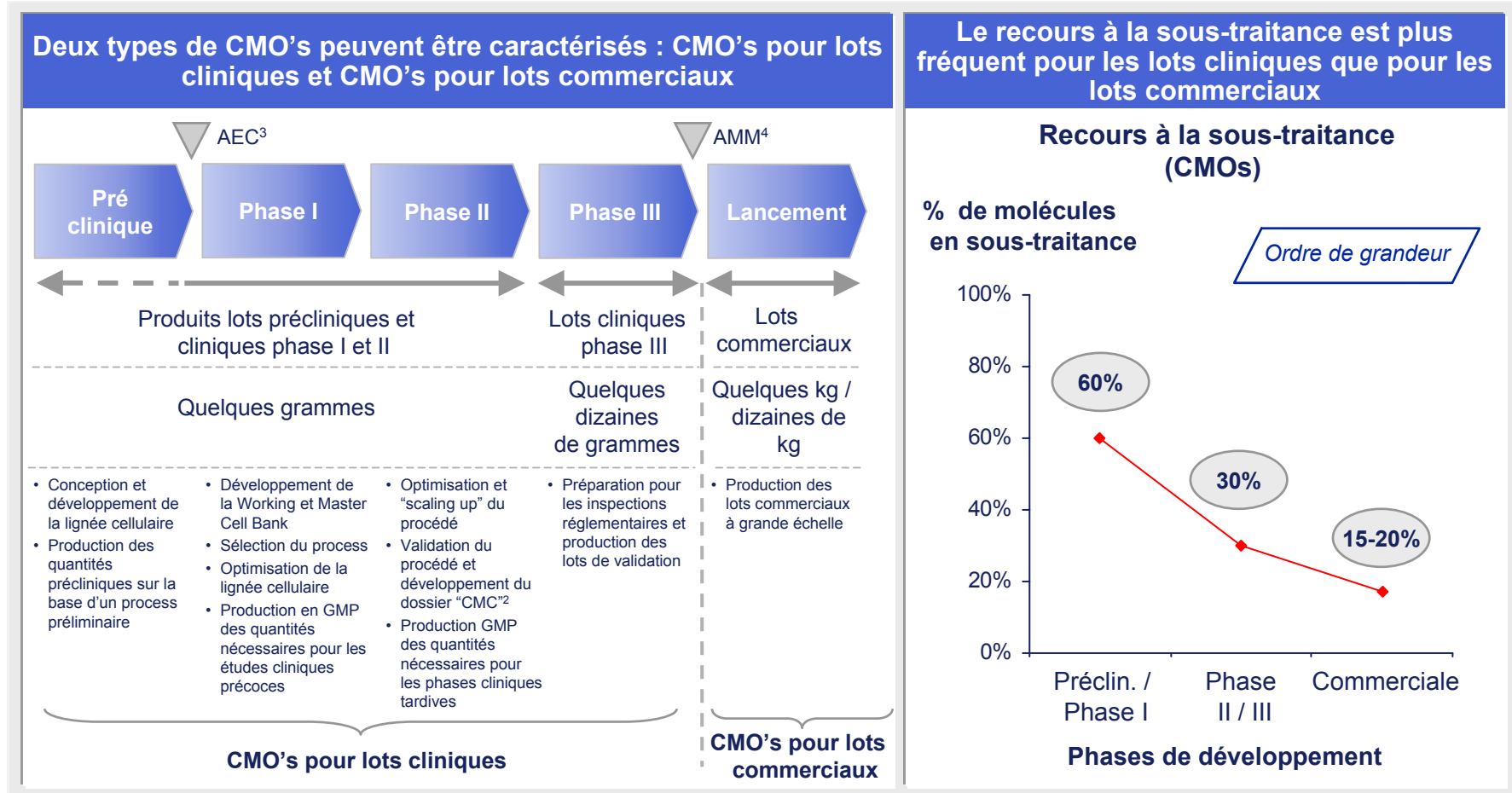


... Due à une réduction du nombre de biomédicaments en phase 1

- La grande majorité des produits en phases pré-clinique et clinique sont développés par des sociétés de biotechnologie (start-up)
- Ces sociétés ont limité leurs investissements de R&D sur la période 2001 - 2003 en raison de la crise financière qui a touché le secteur
- La baisse des investissements a entraîné une réduction du pipeline biotechnologique sur les phases précoces
- **Le renversement de conjoncture enregistré en 2004, notamment aux Etats-Unis, devrait induire de nouveaux investissements et alimenter à nouveau le pipeline biotechnologique**

3

Des prestataires de services spécialisés (CMO's) se sont développés pour produire à façon les quantités de protéines nécessaires pour les études cliniques



Sources : Arthur D. Little; 1) Contract Manufacturing Organization; 2) CMC : Chemistry Manufacturing Controls; 3) AEC : Autorisation d'Etudes Cliniques; 4) AMM : Autorisation de Mise sur la Marché

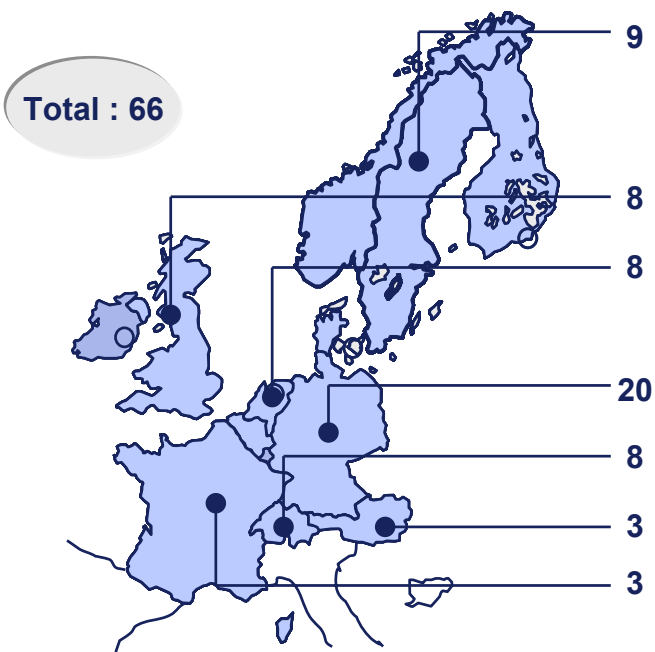
Source: Interviews avec groupes pharmaceutiques et sociétés de biotechnologies

3

De façon concomitante à la baisse du portefeuille clinique de produits biologiques, de nombreux prestataires de lots cliniques (CMOs) se sont développés ou implantés en Europe

Actuellement, 66 prestataires de lots cliniques de protéines recombinantes disposant de capacité GMP sont implantés en Europe

Répartition géographique de CMO européenne disposant de capacités GMP en 2005



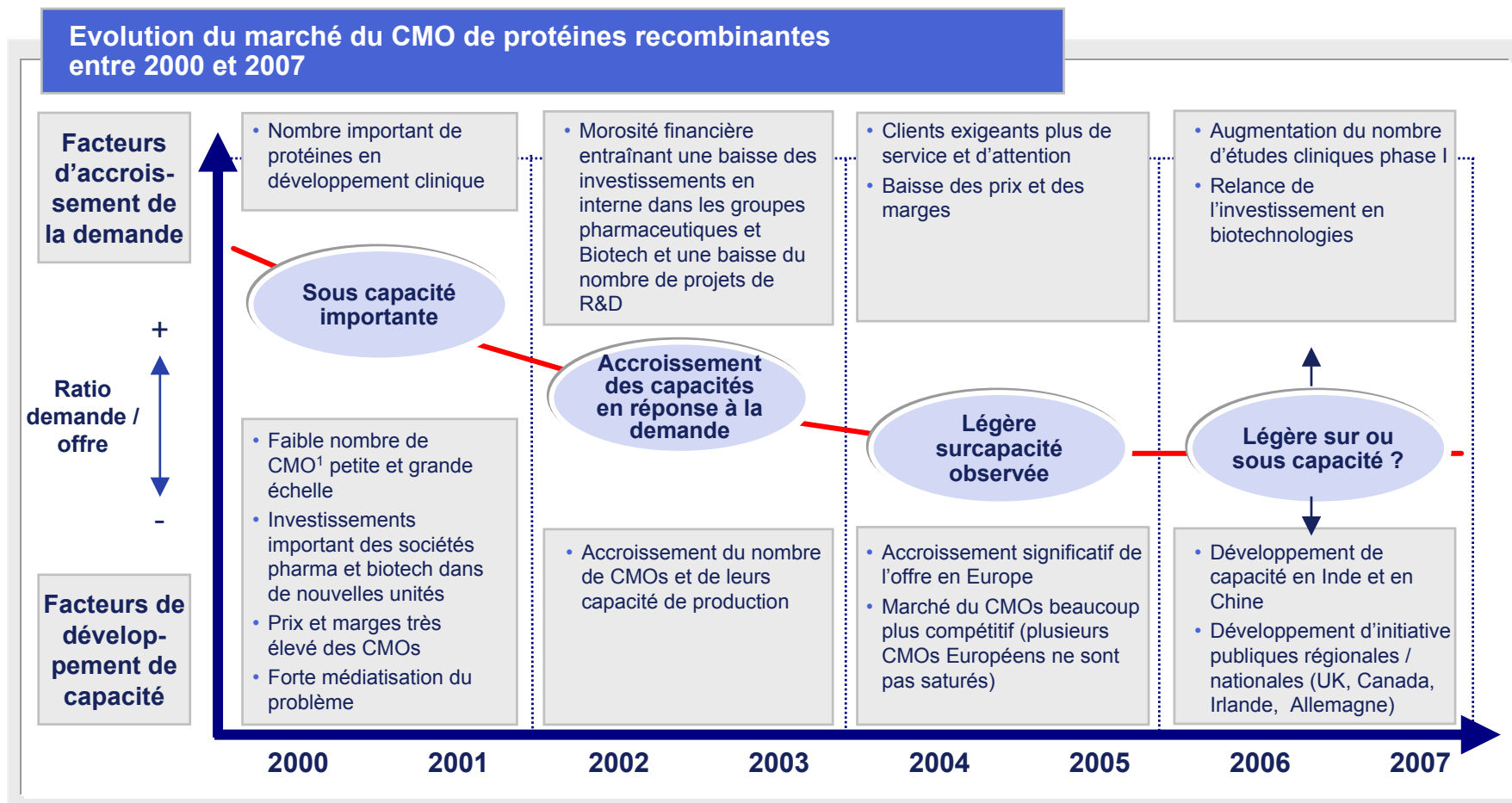
En France en 2005, deux prestataires proposant des lots cliniques de protéines recombinantes

- Suite aux communications importantes réalisées par la presse spécialisée sur les problèmes de sous-capacité, un nombre important de CMOs proposant la production de lots cliniques se sont implantés et ont accru leur capacité en Europe
- Suite à cette évolution, le marché s'est inversé et une légère surcapacité de production est observée en Europe : les CMOs européens de lots cliniques ne sont plus totalement saturés par la demande des industriels
- Cette tendance a été confirmée lors des entretiens menés auprès de CMOs impliqués dans le biologique en France et en Europe

Source : entretiens Arthur D. Little, non exhaustif

3

Le marché européen de la production à façon de lots cliniques de protéines recombinantes devient de plus en plus compétitif



Source: analyse Arthur D. Little sur la base d'entretiens menées auprès d'industriels du secteur et de l'analyse de la littérature

Arthur D Little

1) CMO : Contract Manufacturing Organization : Producteur à façon

4

Le marché des biosimilaires devrait se développer en Europe sur certaines classes de médicaments

L'Europe sera la première région au monde à disposer d'une législation spécifique aux médicaments biosimilaires ...

- Introduction de la notion de biosimilarité dans la législation européenne avec la **directive 2003/63/CE du 25 juin 2003** (distinction entre « médicament essentiellement similaire » d'origine chimique et « médicament biologique similaire »)
- Précision de la définition de génériques et biosimilaires dans la **directive 2004/27/CE du 31 mars 2004** :
 - Médicament générique : « 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 de biodisponibilité »
 - Médicament biologique similaire : médicament qui ne remplit pas toutes les conditions du médicament générique « en raison de différences liées à la matière première ou de différence entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence ». Dans ce cas, « les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés doivent être fournis ».
- La notion de biosimilarité entrera en vigueur le 20 novembre 2005

... Les premiers biosimilaires devraient être approuvés par l'EMA¹ dès 2006

- Selon l'EMA¹, les premiers développements de biosimilaires concerneraient l'insuline, les hormones de croissance, l'érythropoïétine et les G-CSF
- Près de douze médicaments biologiques tomberont dans le domaine public d'ici à 2008
- Cette situation devrait entraîner une demande de nouvelles capacités de production :
 - Dans ce cadre, la filiale spécialisée dans les génériques de Novartis (Sandoz) a investi dans des la construction d'unités de lots commerciaux en Europe de l'Est

Source: analyse Arthur D. Little, Business Insights (2005); 1) EMA : European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

Agenda

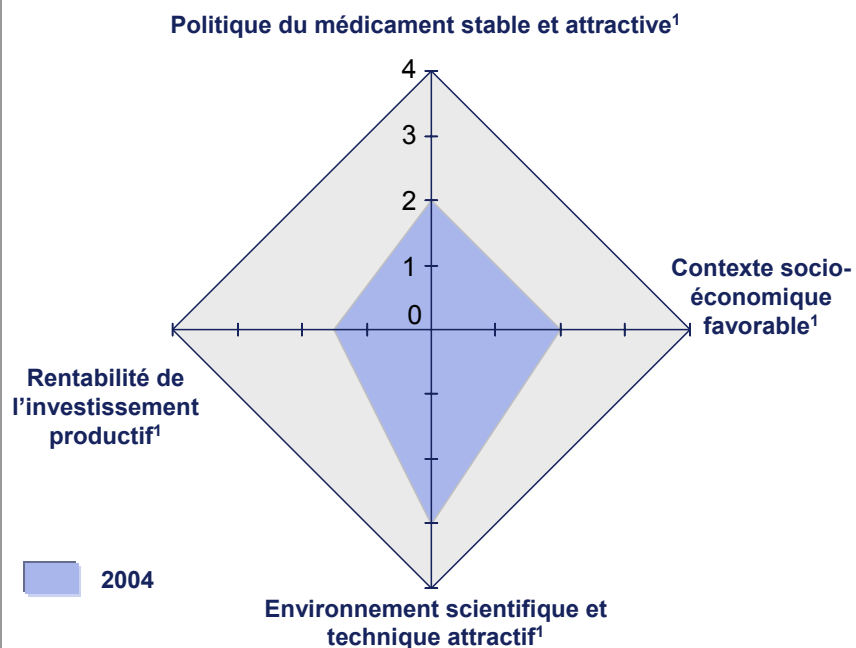
Objectifs de l'étude	
1	Le marché biopharmaceutique mondial en 2004 et ses perspectives
2	Evolution du contexte de la production biologique dans le monde
3	Evolution de la position de la France
Annexes	

Les travaux réalisés en 2004 ont permis de définir les opportunités pour la France liées au déploiement d'unités de production biologique



Le profil d'attractivité de la France dans ce secteur d'activité avait été caractérisé en 2004

L'environnement scientifique et technique avait été identifié comme étant le principal atout de la France ...



1) La position sur chaque axe est caractérisée par une valeur comprise entre :
0 : positionnement stratégique faible
4 : positionnement stratégique fort

... Néanmoins, le secteur de la bioproduction ne bénéficiait pas d'un profil d'attractivité adapté

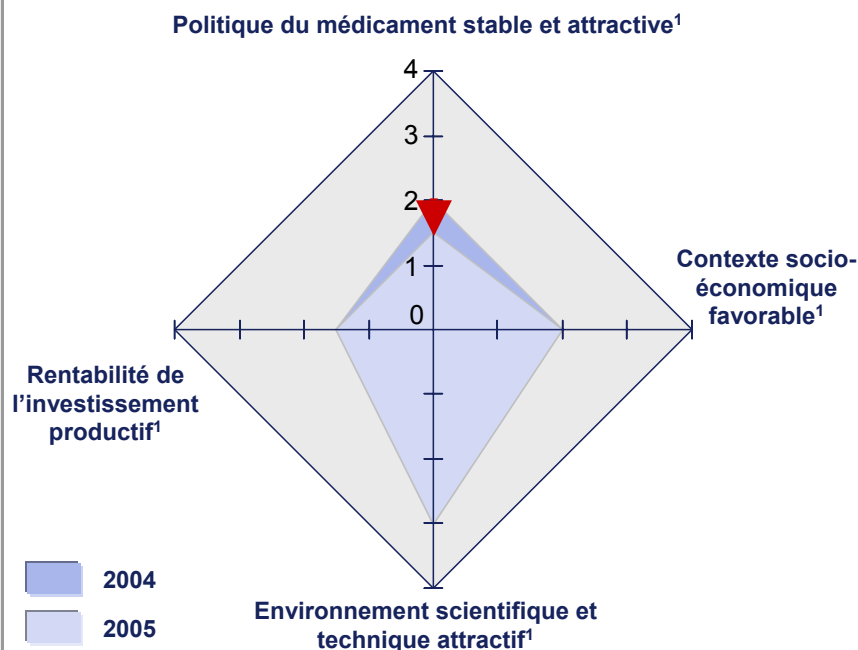
En 2004, quatre constats avaient été caractérisés :

- La qualité de l'environnement scientifique et technique public français est reconnue au niveau international et la France dispose de quelques pôles de formation et d'équipes de recherche de qualité dans la production biologique et le « bioprocessing »
- L'industrie pharmaceutique doit cependant faire face à l'imprévisibilité et aux changements fréquents de la politique nationale du médicament
- La France souffre d'une faible compétitivité internationale en terme de rentabilité de l'investissement productif
- Le contexte socio-économique français ne semble pas aujourd'hui constituer un atout pour attirer des investissements productifs à valeur ajoutée

Source : analyse Arthur D. Little

Sur l'axe politique du médicament, l'attractivité de la France s'est dégradée en 2005

La politique du médicament est le principal facteur d'évolution de l'attractivité du secteur en 2005



1) La position sur chaque axe est caractérisée par une valeur comprise entre :
 0 : positionnement stratégique faible
 4 : positionnement stratégique fort

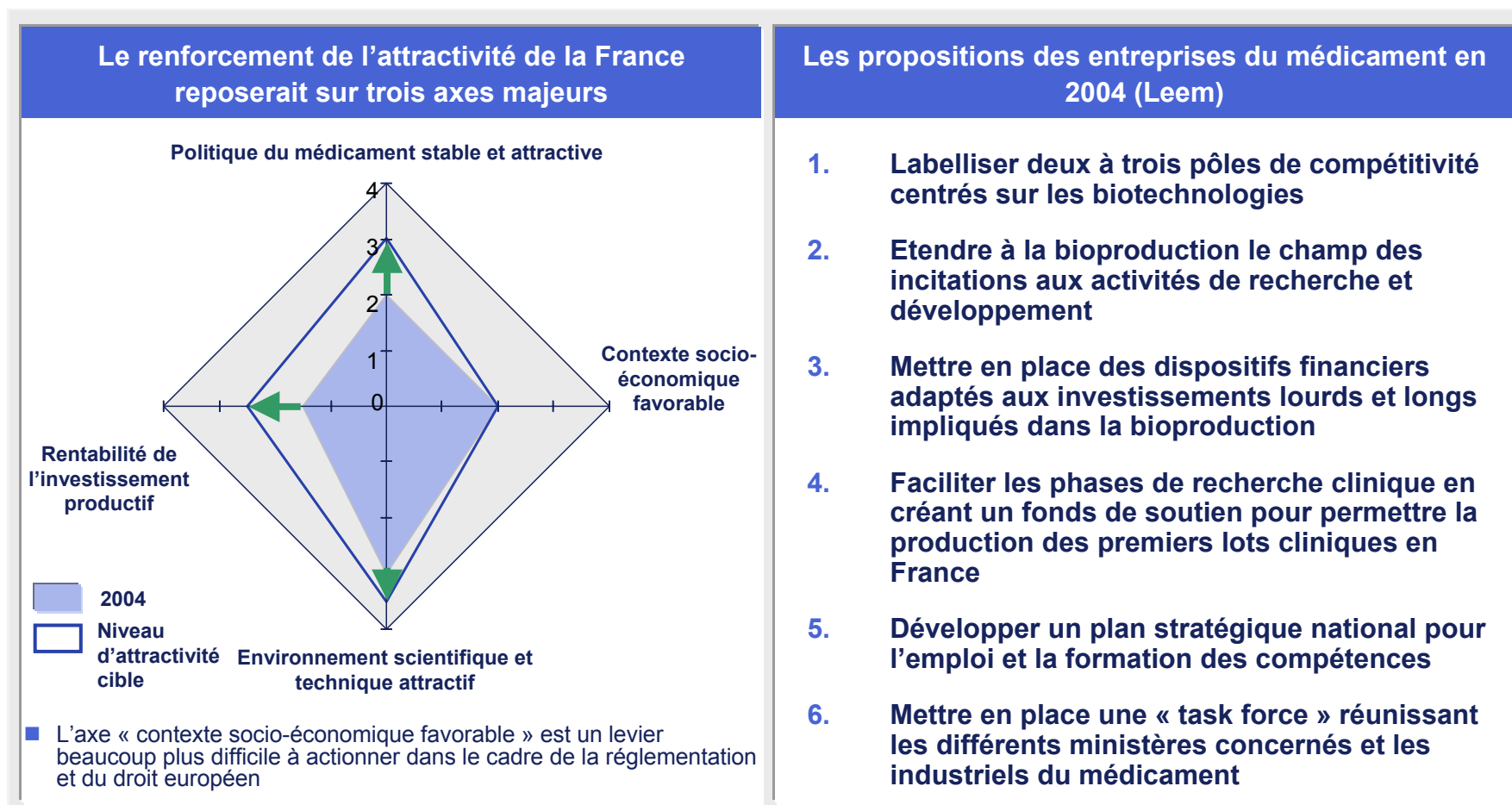
Le PLFSS pour 2006 augmente la contribution des industries de santé hors accord cadre

- Le PLFSS¹ pour 2006 dégrade la position de la France sur l'axe « politique du médicament stable et attractive » :
 - Augmentation de la contribution de l'industrie pharmaceutique à la réduction des dépenses d'assurance maladie hors accord cadre (contribution exceptionnelle sur le chiffre d'affaires fixée à 0,6% en 2004 dans la réforme de l'assurance maladie portée à 1,76% dans le PLFSS pour 2006, soit 0,34 milliard d'euros supplémentaire demandé à l'industrie pharmaceutique)
 - Baisse de 15% des prix des médicaments du répertoire génériques
 - Concertation considérée comme insuffisante par les industries de santé

Source : analyse Arthur D. Little







1) Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale


Plusieurs recommandations concrètes avaient été identifiées et communiquées en 2004 auprès des décideurs et politiques nationaux



Source : analyse Arthur D. Little

Malgré une prise de conscience réelle et un intérêt du gouvernement, plusieurs recommandations restent encore à mettre en oeuvre

Niveau de mise en oeuvre des recommandations de l'étude Biomédicaments 2010			
	Recommandations	Mise en oeuvre	Commentaires
①	Labelliser deux à trois pôles de compétitivité centrés sur les biotechnologies		<ul style="list-style-type: none"> A l'issue de l'appel d'offres « pôle de compétitivité » lancé par le gouvernement, trois pôles mondiaux et à vocation mondiale dans le domaine de la santé et des biotechnologies ont été labellisés
②	Etendre à la bioproduction le champ des incitations aux activités de recherche et développement		<ul style="list-style-type: none"> Une première réflexion a été engagée par le Leem et l'AFII mais ce dossier nécessite la mise en place d'un groupe de travail dédié pour aboutir à une proposition et une mise en application
③	Mettre en place des dispositifs financiers adaptés aux investissements lourds et longs impliqués dans la bioproduction		<ul style="list-style-type: none"> L'Agence Française des Investissements Internationaux (AFII) a été sensible aux recommandations de l'étude Biomédicaments 2010 et a intégré cette problématique dans ses activités de prospections
④	Faciliter les phases de recherche clinique en créant un fonds de soutien pour permettre la production des premiers lots en France		<ul style="list-style-type: none"> Deux nouveaux projets de production de lots cliniques GMP soutenus par les pouvoirs publics ont été lancés en 2004
⑤	Développer un plan stratégique national pour l'emploi et la formation des compétences		<ul style="list-style-type: none"> Une étude sur l'emploi et les formations dans les biotechnologies en santé a été conduite avec le Ministère de l'Education Nationale qui a abouti à un plan d'action initié dès septembre 2005 par le Leem
⑥	Mettre en place une « task force » réunissant les différents ministères concernés et les industriels du médicament		<ul style="list-style-type: none"> Le Conseil Stratégique des Industries de Santé, placé auprès du Premier ministre, réuni le 25 avril 2005, a adopté une vision commune des enjeux économiques du secteur et des défis de santé publique

 Niveau de mise en oeuvre des recommandations

Le gouvernement a lancé un appel d'offre le 25 novembre 2004 visant la constitution de pôles de compétitivité à rayonnement international

①

Un appel à projet a été lancé fin 2004 afin de constituer des pôles de compétitivité

Historique

Définition d'un pôle de compétitivité (CIADT) :

- combinaison, sur un espace géographique donné, d'entreprises, de centres de formation et d'unités de recherche,
- engagés dans une démarche partenariale destinée à dégager des synergies autour de projets communs à caractère innovant et structurant,
- et disposant de la masse critique nécessaire pour une visibilité internationale

Après finalisation des modalités de financement, les projets labellisés pourront bénéficier de financements publics

Impact :

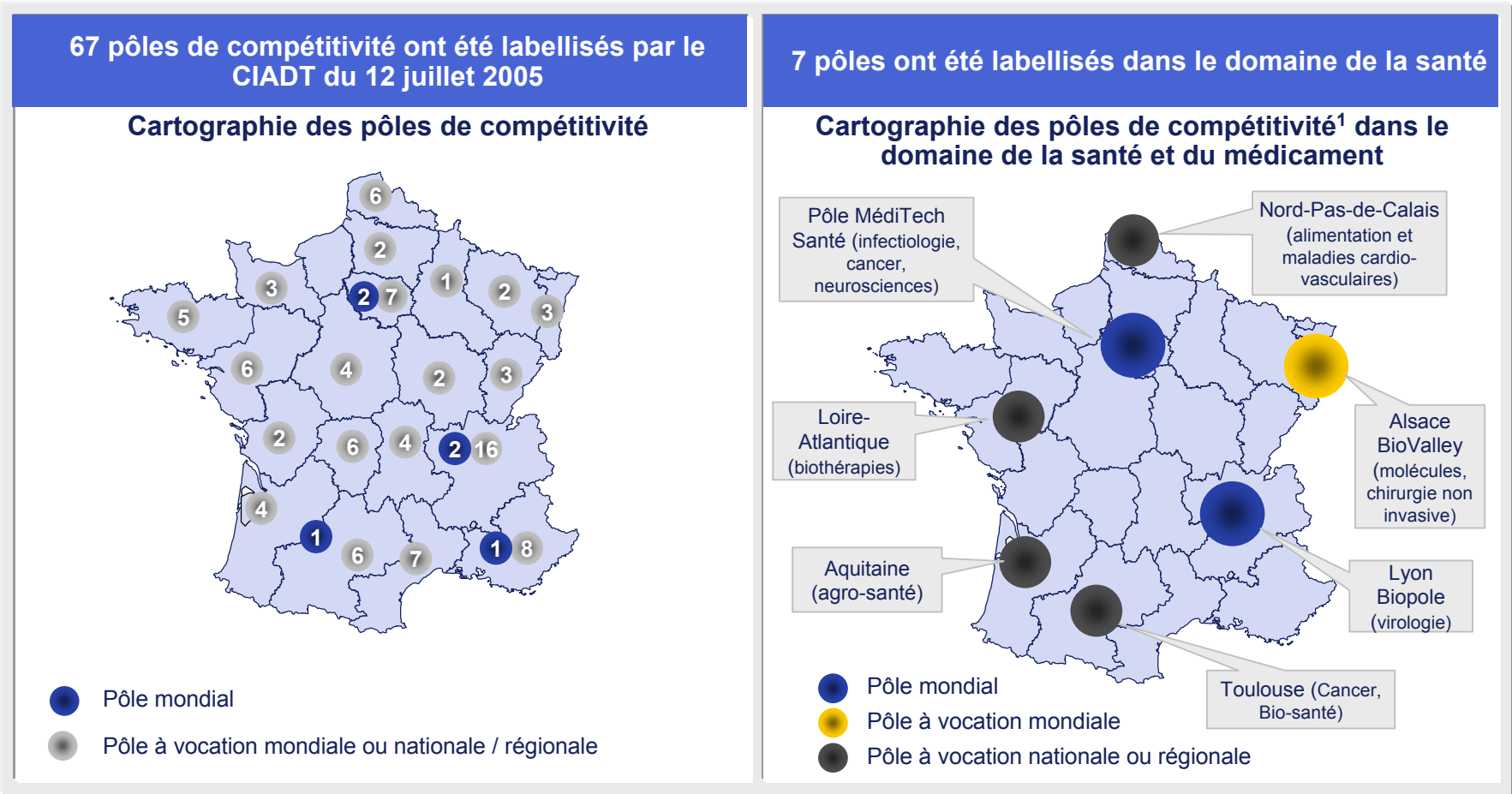
- Les projets labellisés « pôle de compétitivité » seront accompagnés par l'Etat et les agences nationales à hauteur de **1,5 milliard d'euros sur 3 ans (tous secteurs confondus)**

Incertitudes :

- Les modalités de financement des pôles de compétitivité ne sont pas encore clairement définies :
 - Nombre de pôles financés
 - Montant définitif de l'enveloppe globale allouée

A l'issue de l'appel d'offres « pôle de compétitivité », 67 pôles de compétitivité ont été labellisés dont 7 pôles impliqués dans la santé

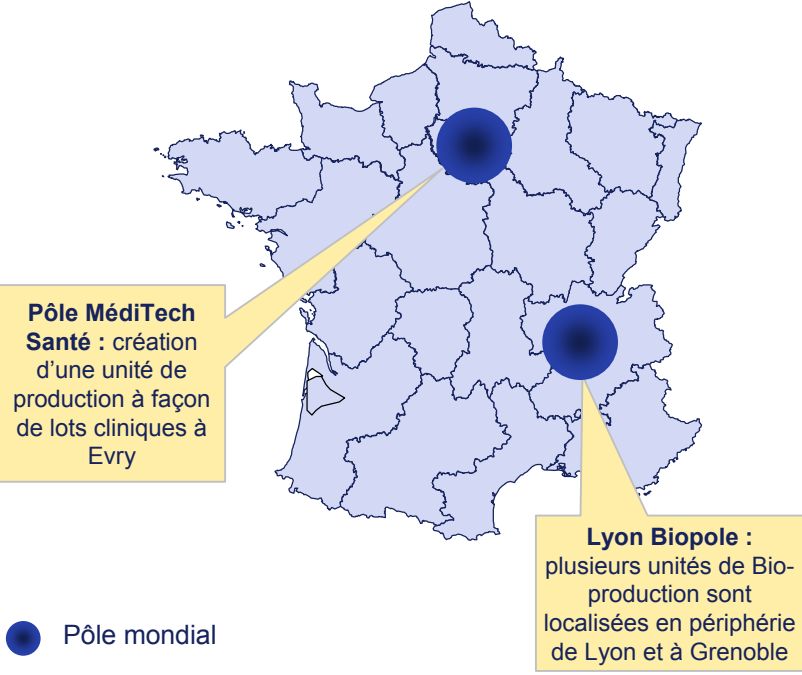
1



1) Pôles de compétitivité dans le domaine de la santé et du médicament stricto sensu, hors Minalogic en Rhône-Alpes (Nanotechnologies) et Solutions communicantes sécurisées en région PACA

Les deux pôles de compétitivité mondiaux dans le domaine de la santé et des biotechnologies ont affichés une ambition dans la Bioproduction

1

Les deux pôles labellisés pôle mondiaux ont des activités dans la bioproduction	Commentaires
<p>Cartographie des pôles de compétitivité dans le domaine de la santé et du médicament</p>  <p>Pôle Méditech Santé : création d'une unité de production à façon de lots cliniques à Evry</p> <p>Lyon Biopole : plusieurs unités de Bio-production sont localisées en périphérie de Lyon et à Grenoble</p> <p>● Pôle mondial</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Les deux pôles de compétitivité mondiaux Méditech Santé et Lyon Biopole ont tous deux clairement affiché une ambition dans le domaine des biomédicaments et de la Bioproduction ■ Une unité de production à façon de lots cliniques de protéines recombinantes sera opérationnelle au sein du pôle Méditech Santé à Evry d'ici 2007 ■ Plusieurs unités de productions de lots commerciaux de protéines recombinantes sont localisées en Rhône Alpes en Périphérie de Lyon (Marcy L'Etoile) et Grenoble

Source : DATAR, analyse Arthur D. Little

La mise en œuvre des recommandations d'ordre fiscal nécessitent un suivi plus important du Leem, de l'AFII et des ministères concernés

2 3

Commentaires sur les recommandations fiscales et financières

- La recommandation «étendre à la bioproduction le champ des incitations aux activités de recherche et développement» nécessite un suivi plus important. Cette recommandation proposait de:
 - Reconnaître le statut d'activité de R&D, éligible aux dispositifs d'aide à la recherche et à l'innovation pour les activités de production biologique suivantes:
 - **La production biologique pour lots cliniques (incluant les CMO)**
 - **La transposition de la petite à la grande échelle**
 - **Les activités d'optimisation des procédés et des technologies petite et grande échelle, menées en interne ou par des prestataires externes**
 - Elargir tous les dispositifs d'aide à la recherche et à l'innovation en raison des investissements nécessaires (Augmenter les plafonds annuels du crédit impôt recherche de 8 à 10 M€ pour les unités de production biologique)
- Ce dossier nécessite des compétences en fiscalité internationale et une représentativité des organismes compétents. Dans ce cadre, la constitution d'un groupe de travail constitué de représentants du Leem, de l'AFII, de la Direction Générale des Entreprises (Minefi¹) et du ministère de la Recherche serait utile.
- Ce groupe de travail aurait pour objectif de:
 - Evaluer la faisabilité des propositions;
 - Proposer un plan d'action pour leur mise en œuvre;
 - Communiquer les résultats au gouvernement.

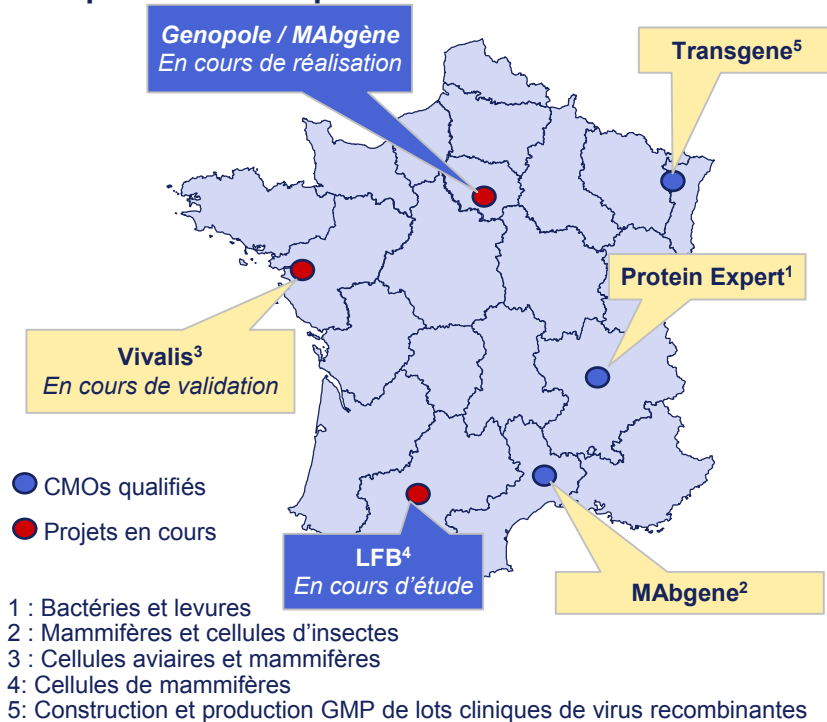
1) Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie

Deux nouveaux projets de production de lots cliniques GMP soutenus par les pouvoirs publics ont été lancés en 2004

4

Le Genopole et le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies ont des projets de déploiement de capacités

Cartographie des CMOs biologiques disposant de capacités GMP à petite échelle en France en 2005



Commentaires

- Suite à l'étude Biomédicaments 2010 lancée par le Leem, le gouvernement a décidé de créer le premier site industriel ouvert de Bioproduction en France. Localisée dans le futur cancérôpôle de Toulouse, cette usine de production de lots cliniques représentera un investissement de 50M€. Le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) a été mandaté par le CSIS* comme porteur du projet. La recherche de financements est menée par le LFB, et devrait associer des partenaires privés, l'Etat et les collectivités locales.
 * Conseil Stratégique des Industries de Santé
- Le Génopole et la société MabGène sont également impliqués dans le processus de création d'unité de production à façon de des lots cliniques de protéines recombinantes (Phase I et II) à Evry

Source : analyse Arthur D. Little

1 : CMO : Contract Manufacturing Organization : Producteur à façon

Une étude sur l'emploi et les formations dans les biotechnologies en santé a été conduite avec le Ministère de l'Education Nationale qui a aboutit à un plan d'action initié dès septembre 2005 par le Leem

5

Développement d'un plan stratégique national pour l'emploi et la formation des compétences

- Le Leem a lancé au premier semestre 2005, une réflexion afin de définir une politique et un plan d'actions pour l'emploi et la formation en biotechnologies dans le cadre de la politique emploi/formation de la branche¹
- Les compétences clés devant être renforcées ainsi que les besoins en formation dans le domaine de la R&D et de la Bio-production ont été caractérisés
- Une charte de recommandations pour les organismes de formation en biotechnologies a été réalisée et sera présentée prochainement au Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
- De plus, à l'issue de cette réflexion le Leem s'est engagé sur cinq actions clés pour forger les compétences de demain

Les cinq actions clés sur lesquelles s'engage le Leem pour forger les compétences de demain

1. Renforcer le maillage des cursus scientifique et ingénieur aux cursus médical et pharmacie pour faire évoluer la démarche fondamentale de la R&D
2. Former les salariés des sociétés de biotechnologies aux cultures business et médicaments par le montage d'un projet national de formation
3. Mettre en place des solutions innovantes de type partage de personnel ou second élan de carrière afin d'aider les jeunes pousses à attirer des profils senior
4. Promouvoir une charte de recommandations « Leem » destinées aux écoles et universités afin d'adapter les formations initiales aux besoins
5. Adapter la responsabilité pharmaceutique à la Bioproduction afin de permettre le recours aux experts industriels adéquats

1: Cette réflexion faisait suite à l'étude prospective sur les métiers et l'emploi dans les entreprises du médicament dans 5 à 10 ans (Juin 2004)

Source : Leem, étude réalisée par AEC Partners, disponible sur le site www.leem.org

Le Conseil Stratégique des Industries de Santé, placé auprès du Premier ministre, réuni le 25 avril 2005, a adopté une vision commune des enjeux économiques du secteur et des défis de santé publique

6

Objectifs du Conseil Stratégique des Industries de Santé	Orientations et décisions opérationnelles adoptées par le Conseil Stratégique des Industries de Santé
<ul style="list-style-type: none"> ■ Le Conseil Stratégique des Industries de Santé a été créé par le Premier ministre le 29 septembre 2004 ■ Ce conseil a pour objectif de développer l'attractivité et la compétitivité de la France en matière de recherche et d'innovation ■ Dans ce but, il rassemble, autour du Premier ministre, les ministres chargés de l'industrie, de la recherche et de la santé et six chefs d'entreprises de la pharmacie et des biotechnologies ■ Il s'est réuni pour la deuxième fois le 25 avril 2005 ■ Trois priorités ont été identifiées par le Conseil Stratégique des Industries de Santé : <ul style="list-style-type: none"> - L'innovation - La régulation du secteur - Des plans d'action opérationnels ■ Néanmoins, une incertitude demeure sur la pérennité du CSIS 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Développement de l'attractivité de la France pour la recherche et la production pharmaceutique : la présence industrielle et l'activité de R&D seront prises en compte par le CEPS¹ dans les calculs de répartition des remises ■ Soutien à la recherche technologique en santé : lancement de projets concrets en bioproduction, imagerie et coordination de la recherche ■ Développement de l'attractivité de la France pour réaliser des études et essais cliniques, notamment par la création de centres de gestion des essais des produits de santé eu sein des centres hospitaliers universitaires ■ Incitation au développement des médicaments pédiatriques et des formes pédiatriques des médicaments disponibles pour adulte ■ Accélération de la mise à disposition du corps médical des médicaments les plus innovants

Source: Publication du Leem sur les missions et activités du Conseil Stratégique des Industries de Santé

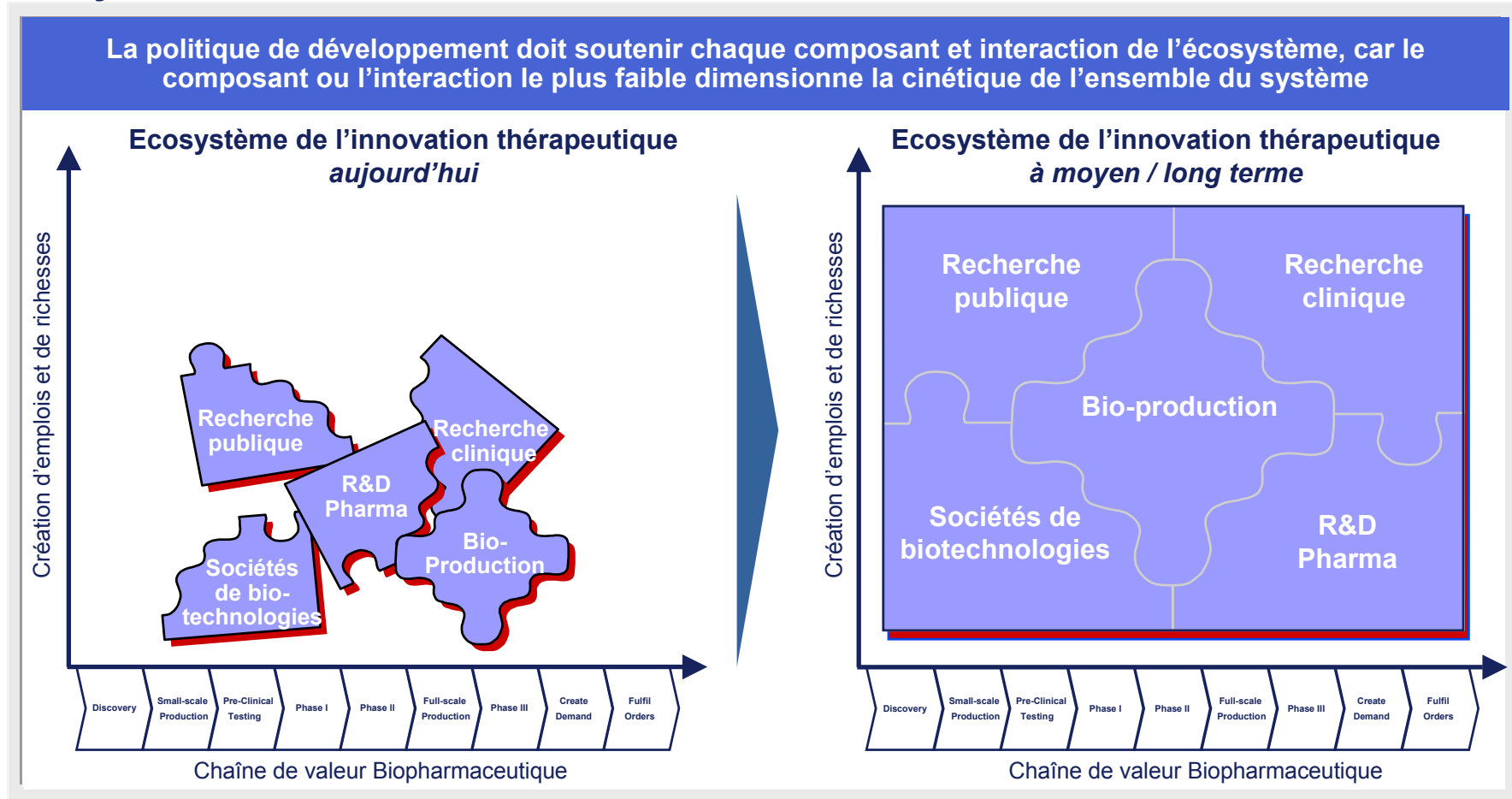
1: Comité Economique des Produits de Santé

Pour chacune des recommandations, des actions opérationnelles doivent être engagées pour accélérer leur mise en oeuvre

Propositions pour la mise en œuvre des recommandations			
	Recommandations	Mise en oeuvre	Propositions pour la mise en oeuvre des recommandations
①	Labelliser deux à trois pôles de compétitivité centrés sur les biotechnologies		<ul style="list-style-type: none"> • Définir clairement les modalités de financement des projets • Focaliser les investissements sur un nombre limité de pôles
②	Etendre à la bioproduction le champ des incitations aux activités de recherche et développement		<ul style="list-style-type: none"> • Créer un groupe de travail constitué de représentants du Leem, de l'AFII et du Minefi pour proposer un plan d'actions
③	Mettre en place des dispositifs financiers adaptés aux investissements lourds et longs impliqués dans la bioproduction		<ul style="list-style-type: none"> • Accroître la visibilité des dispositifs fiscaux français existants • Développer une stratégie de communication internationale pour attirer les investisseurs en France
④	Faciliter les phases de recherche clinique en créant un fonds de soutien pour permettre la production des premiers lots en France		<ul style="list-style-type: none"> • Assurer le financement des projets annoncés par le gouvernement
⑤	Développer un plan stratégique national pour l'emploi et la formation des compétences		<ul style="list-style-type: none"> • Assurer la mise en œuvre du plan d'actions défini pour l'emploi et la formation en biotechnologies
⑥	Mettre en place une « task force » réunissant les différents ministères concernés et les industriels du médicament		<ul style="list-style-type: none"> • Assurer la pérennité et la dynamique de concertation en poursuivant les réunions du CSIS et en assurant la mise en œuvre des orientations adoptées en 2005

Niveau de mise en œuvre des recommandations

La bioproduction est l'un des composants de l'écosystème de l'innovation pharmaceutique et son développement contribuera à renforcer l'ensemble du système



Agenda

Objectifs de l'étude

1

Le marché biopharmaceutique mondial en 2004 et ses perspectives

2

Evolution du contexte de la production biologique dans le monde

3

Evolution de la position de la France

Annexes

Profil de l'équipe projet : Eric Halioua



Eric Halioua

Senior Manager – Pôle Santé du cabinet Arthur D. Little

Formation :

- DEA et Magistère de pharmacologie et biologie moléculaire
- Diplômé de l'Essec, titulaire de la chaire Essec Santé

Expérience professionnelle :

- 1 an d'expérience au sein du laboratoire pharmaceutique Zeneca (UK)
- 3 ans d'expérience en tant que manager de la stratégie marketing pour le "Centre Européen de Bioprospective"
- 10 années dans le conseil, spécialisé en stratégie, organisation et management de l'innovation pour l'industrie pharmaceutique, du diagnostique et des biotechnologies

Autres activités :

- Co-fondateur de la société de thérapie cellulaire Myosix. Société spécialisée dans la culture cellulaire de myoblastes squelettiques utilisés dans la régénération du muscle cardiaque. Le groupe Genzyme a acquis 49% du capital et co-finance un essai de phase II portant sur 300 patients en Europe et Amérique du Nord
- Membre du conseil d'administration de la société de biotechnologies française Vivalis
- Chargé d'enseignement au sein de la Chaire Sanofi-Aventis Bioethics & Drug Innovation de l'Essec

Profil de l'équipe projet : François Le Verger



François Le Verger

Consultant – Pôle Santé du cabinet Arthur D. Little

Formation :

- Diplômé de l'Essec
- Diplômé de l'IEP de Paris

Expérience professionnelle :

- 2 ans d'expérience dans le conseil, spécialisé en stratégie, organisation et management de l'innovation pour l'industrie pharmaceutique, et en stratégie de développement de clusters technologiques

Profil de l'équipe projet : François Deneux



François Deneux

Directeur - Pôle sciences de la vie d'Arthur D. Little Paris

Formation :

- Diplômé de l'Essec

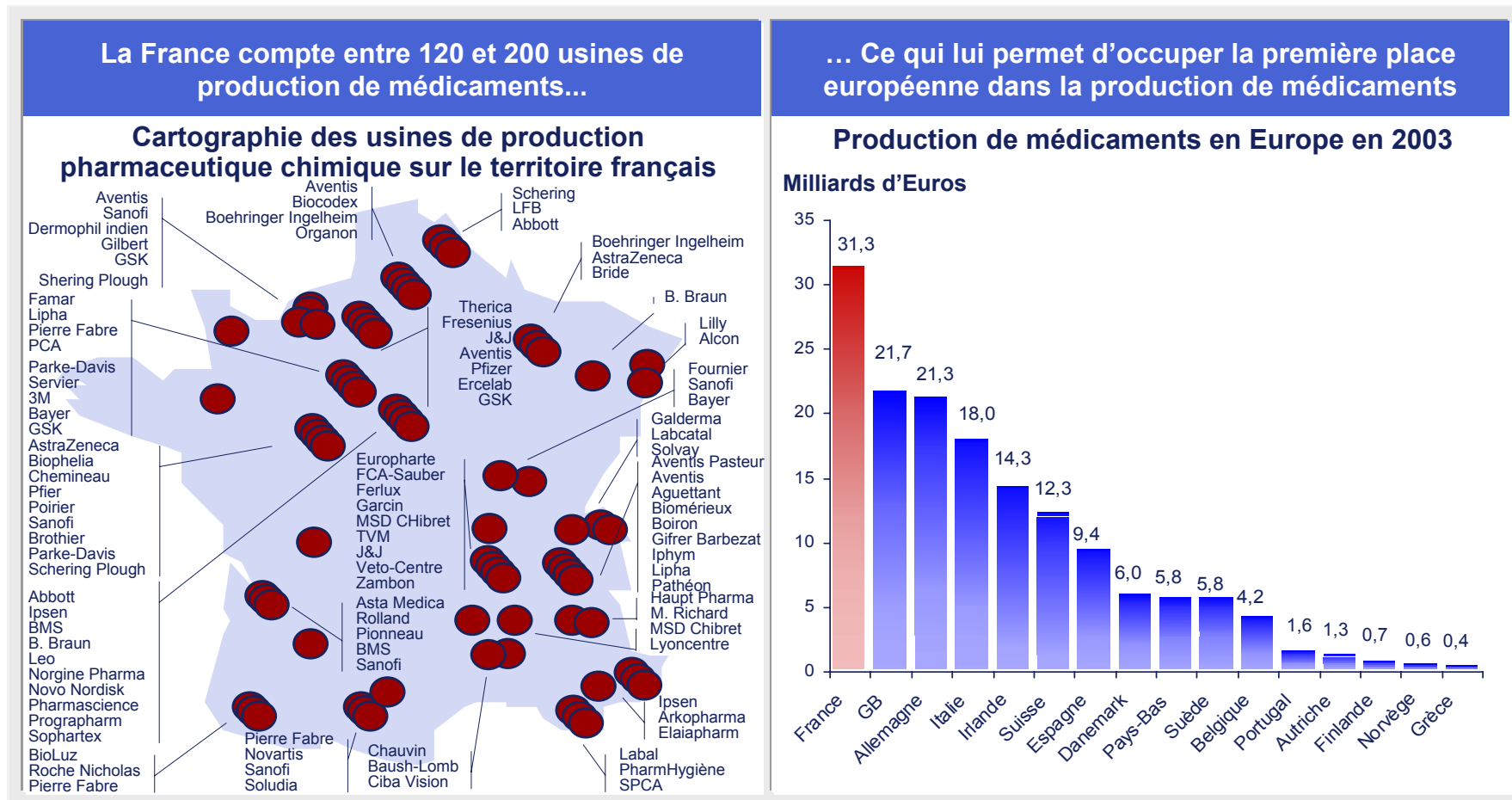
Expérience professionnelle :

- Expérience de 2 ans dans une filiale de Paribas en Turquie (La Banque Ottomane) dans le cadre d'un VSNE.
- Expérience de 15 ans dans le conseil en management en particulier dans le domaine de la santé, spécialisé en stratégie, en organisation, en amélioration des processus, en mise en place de programmes qualité, en stratégie de développement de start-up et conduite du changement.
- Il a dirigé de nombreux projets de biotechnologies en France et en Europe.

Autres activités :

- Co-fondateur et membre du conseil d'administration de BioProtein Technologies qui fabrique des protéines recombinantes dans le lait d'animaux transgéniques,

Depuis près de dix ans, la France est le premier producteur européen de médicaments



Source: pharmaceutique 2001

Source: EFPIA 2005

Malgré un regain de croissance des importations depuis 2002, la balance commerciale pharmaceutique française reste fortement excédentaire

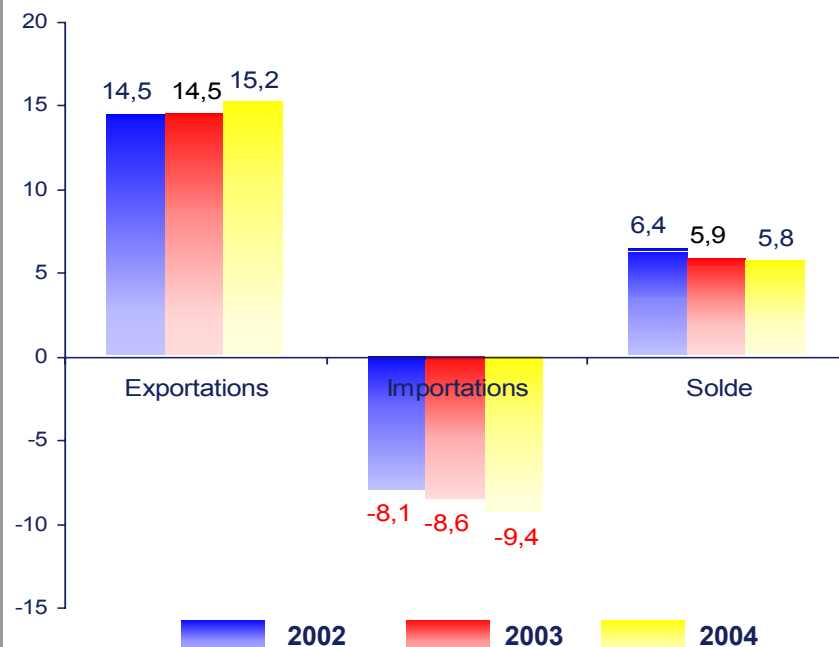
La France est en 2004 le cinquième exportateur mondial de médicaments...

- **Les exportations en 2004 :**
 - La France est le cinquième exportateur européen de médicaments derrière la Belgique, l'Allemagne, la Suisse et le Royaume-Uni
 - Les exportations se sont élevées à 15,2 Milliards d'Euros et enregistraient une croissance de 4,7% sur l'année 2003
- **Les importations en 2004 :**
 - Les importations se sont élevées à 9,4 Milliards d'Euros et enregistraient une croissance de +8,9% par rapport à 2003

... Ce qui permet à l'industrie pharmaceutique française d'afficher une balance commerciale excédentaire de 5,8 Mds€

Balance commerciale pharmaceutique de la France en 2002, 2003 et 2004

Milliards d'Euros

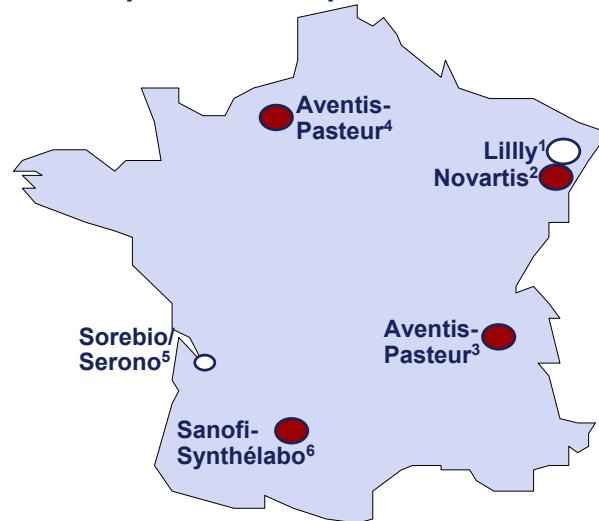


Source : Statistiques douanières 2005, EFPIA 2005, analyse Arthur D. Little

En revanche la France ne compte que cinq unités de production biologiques de lots commerciaux

La France ne compte que cinq unités de production biologique de lots commerciaux...

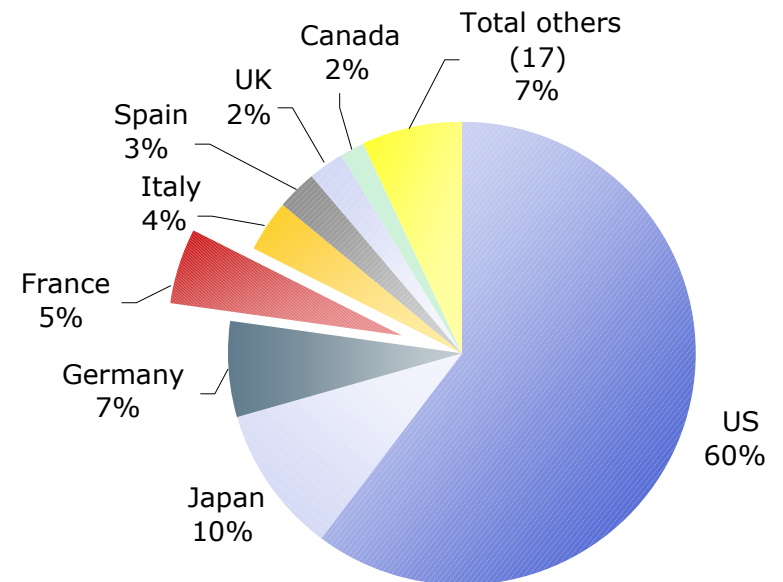
Cartographie des unités de production bio-pharmaceutique en France



- 1: Site de Fegersheim spécialisée dans la production d'injectables (conditionnement), notamment d'insuline et d'anticancéreux
- 2: Site de Huningue dédiée à la production de l'Omalizumab et du Xolair
- 3: Site de Lyon de production de vaccins anti-infectieux
- 4: Site de Haute-Normandie dédié à la production de vaccins recombinants
- 5: Site de Bordeaux dédié à la production petite échelle de protéines recombinantes sur cellules de mammifères pour Serono
- 6: Site de production de l'urate oxydase rasburicase (Fasturtec)

... Alors qu'elle représente le quatrième marché mondial du secteur bio-pharmaceutique

Répartition des ventes mondiales de produits biopharmaceutiques par pays



Source : IMS 2002