



leem
les entreprises
du médicament

**Favoriser le développement
de capacités de bioproduction
de MTI et biothérapies innovantes
sur le territoire**

**Élaborer des recommandations
pour créer un environnement
favorable et attractif**

DOCUMENT DE SYNTHÈSE

Novembre 2020



Objectifs et rationnel du projet

Développer les recommandations précises, concrètes et étayées pour favoriser une filière d'excellence de bioproduction des BI*

Pourquoi une filière d'excellence de Bioproduction de BI en France ?

- Une nouvelle opportunité d'être leader dans le domaine de la Bioproduction après le grand succès de la France dans les vaccins et le retard pris dans les anticorps monoclonaux
- Assurer un accès rapide des patients français aux innovations correspondantes (dès les phases de développement)
- Bénéficier d'un accès sécurisé à ces thérapies, à des coûts optimisés
- Disposer d'un outil de Bioproduction permettant le cas échéant de faire face à des besoins sanitaires stratégiques ou critiques

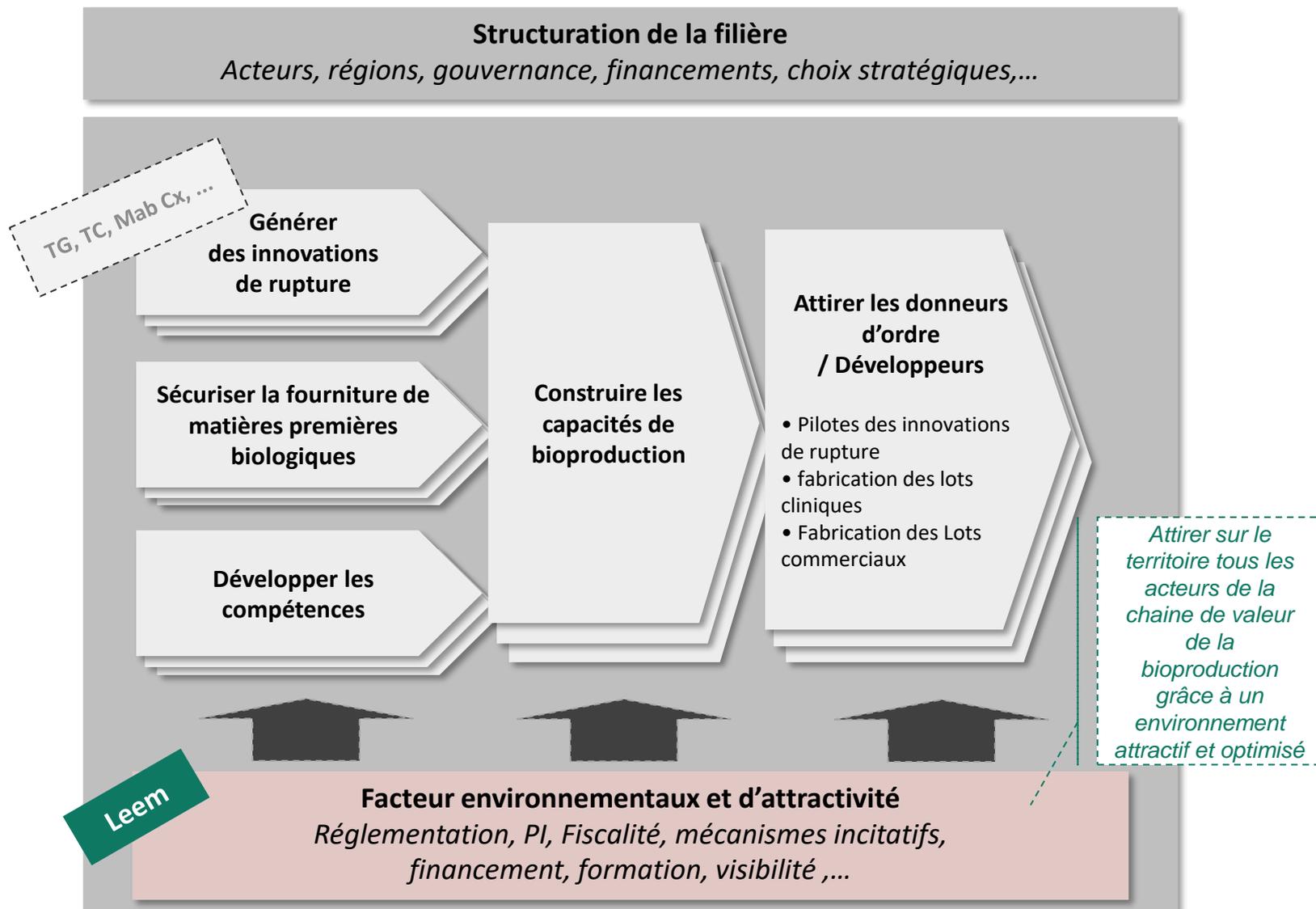


Pourquoi le LEEM et l'industrie pharmaceutique doivent se saisir du sujet ?

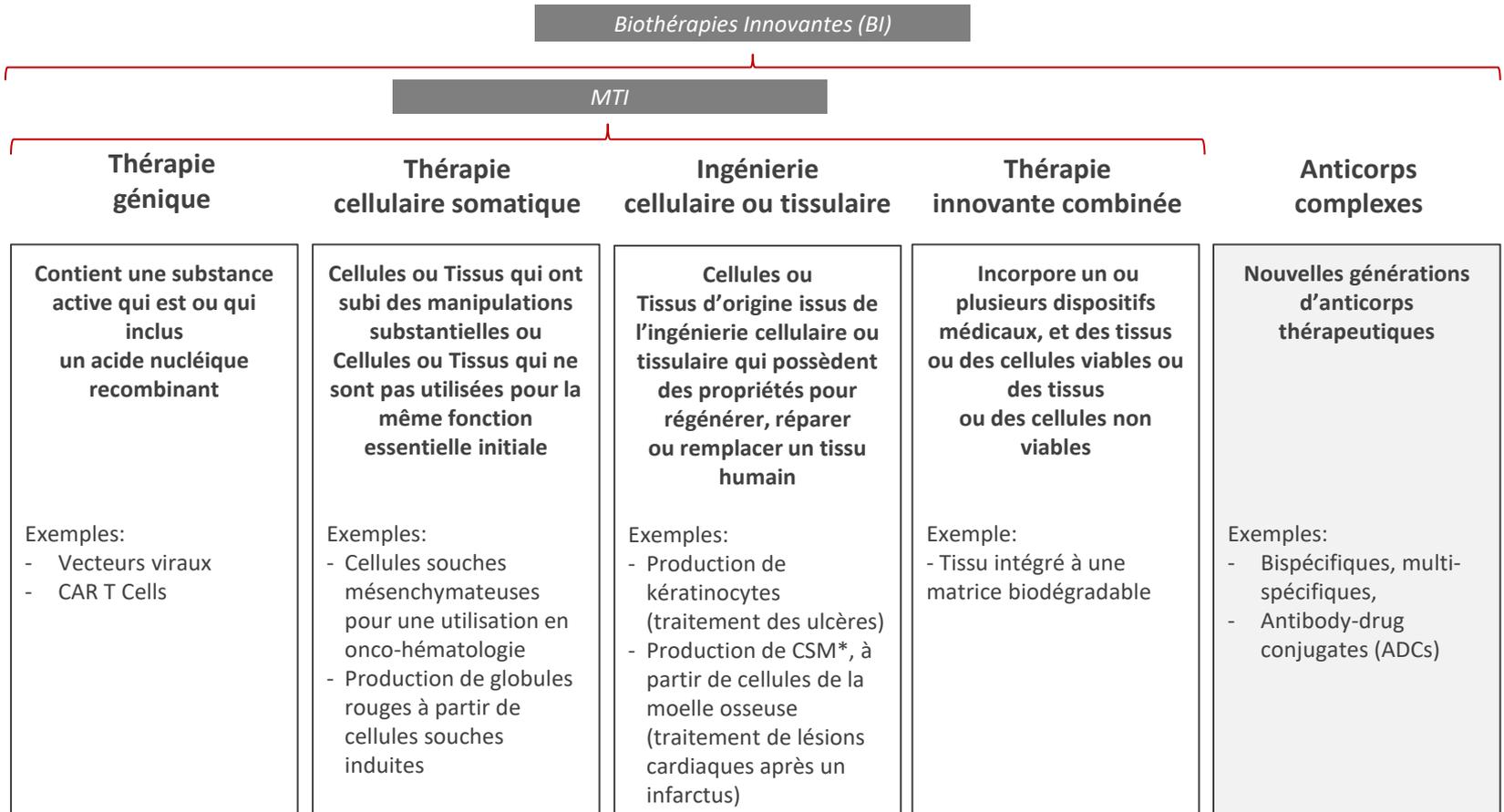
- Créer de l'emploi et de l'activité à très forte valeur ajoutée sur le territoire
- Disposer d'un accès privilégié à des capacités et à des compétences permettant de développer les BI de demain
- Constituer un écosystème intégré et synergique entre
 - Donneurs d'ordre (développeurs de biothérapies)
 - Acteurs de pointe dans les technologies de Bioproduction
 - Financeurs du développement et des capacités de Bioproduction
- Accroître la visibilité de la France en tant que territoire d'investissement au sein des grands groupes pharmaceutiques
- Nourrir avec des propositions concrètes les discussions préparatoires au CSIS

* BI : Biothérapies Innovantes

Une réflexion conduite sur l'ensemble de la chaîne de valeur de la bioproduction



Périmètre des « MTI » (ATMP) et autres thérapies innovantes considérés dans le cadre du projet → *ci-après globalement désignées Biothérapies Innovantes (BI)*



*CSM = Cellules Souches Mésenchymateuses

Sources : EMA, ANSM, MabDesign, AEC Partners

AEC Partners - Favoriser le développement de capacités de bioproduction de MTI et biothérapies innovantes sur le territoire: Élaborer les recommandations du LEEM – Octobre 2020

L'expertise en MTI et biothérapies innovantes des personnes interviewées couvre un champ large en termes de technologies, de chaîne de valeur, d'environnement et de nationalité

Thérapie cellulaire

TreeFrog therapeutics

cell easy

TIGENIX Living Medicines

Thérapie génique

AFMTELETHON INNOVER POUR GUERIR YPOSKESI

Janssen

ABL ADVANCED BIOSCIENCE LABORATORIES

aratinga.bio

Ingénierie cellulaire ou tissulaire

Poietis makes tissue real

TreeFrog therapeutics

PHERECYDES PHARMA

Anticorps complexes

BIOMUNEX pharmaceuticals

Lonza

SANOFI

EFS ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG Du donneur aux patients

Bone Therapeutics

Lonza

NOVARTIS

CELL for CURE

clean cells SOLUTION FOR BIOLOGICS

MaSTherCell The global cell and gene therapy CDMO partner

Innovation en bio processus de production

SAMABRIVA

UNIVERCELLS

Filière / environnement

MABDESIGN THE IMMUNOTHERAPY NETWORK

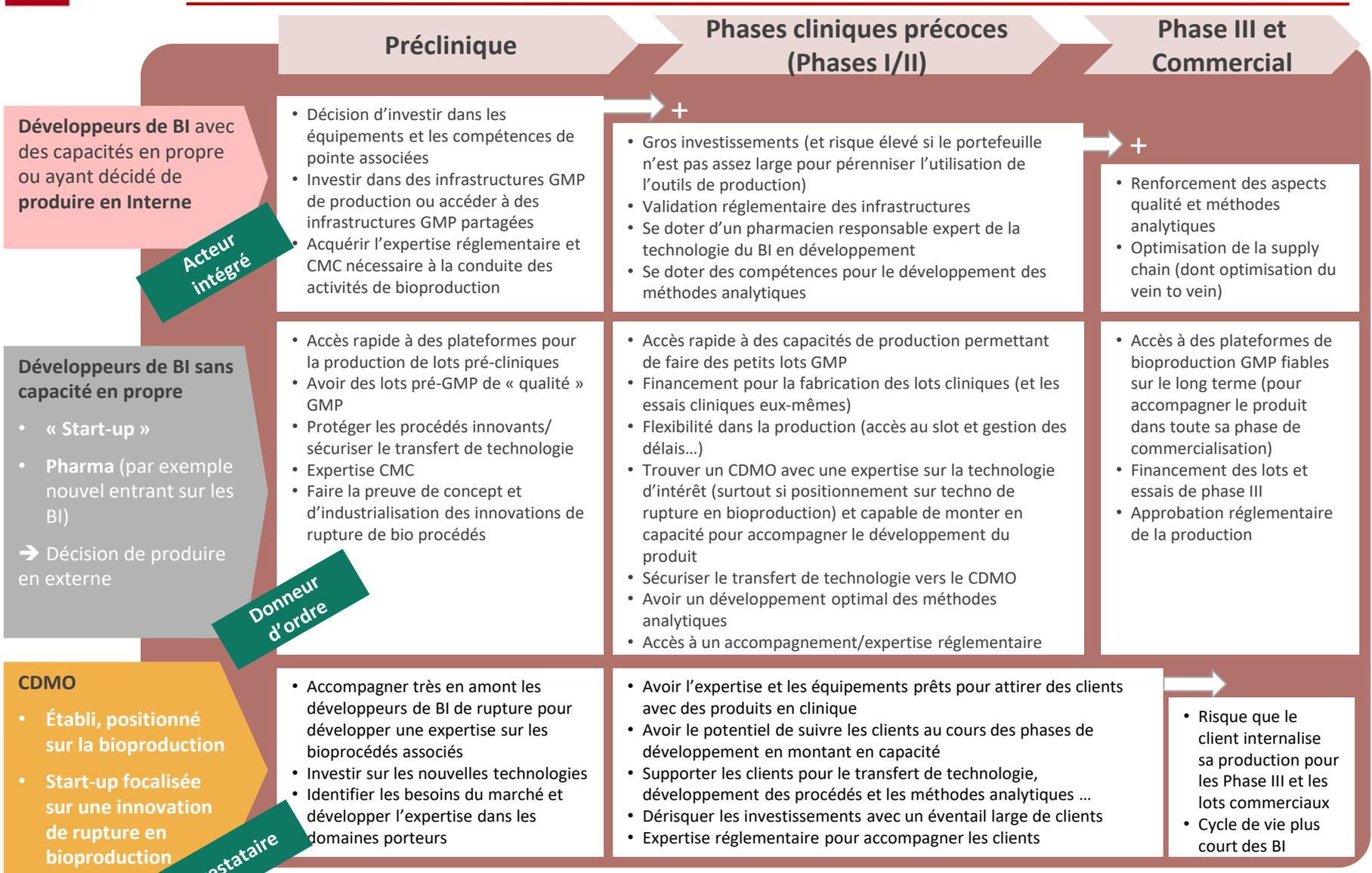
france biotech biotech | medtech | e-santé | IA LES ENTREPRENEURS DE LA HEALTHTECH

twb

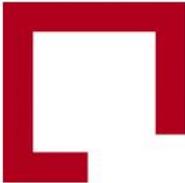
BiOWin THE HEALTH CLUSTER OF WALLONIA

bpi france elaiia

Les enjeux en bioproduction diffèrent significativement selon les typologies d'acteurs et évoluent en fonction de leur maturité



entretiens, analyses AEC Partners



6 points clé liés à la bioproduction obèrent la capacité de la France à accompagner ses acteurs de la filière des BI

- 1 Capacités de bioproduction de BI chez des CDMO actuellement inférieures à la demande**
 - les entreprises développant des biothérapies sont parfois amenées à faire produire à l'étranger ou à investir dans des capacités de bioproduction en propre
- 2 Manque d'accompagnement et insuffisance de financement**
 - Peu de soutien pour les acteurs souhaitant créer des capacités de bioproduction (en propre ou CDMO)
 - Difficultés d'accès au financement pour les études cliniques pour les donneurs d'ordre
- 3 Complexité Réglementaire**
 - Superposition de réglementations complexes impactant la bioproduction
 - Directement : ouverture de site, activités conduites, coûts et délais administratifs
 - Indirectement : délais d'obtention des autorisations pour essais cliniques
- 4 Déploiement encore en devenir en France d'une filière structurée portée par des leaders**
 - Besoin d'un socle de leaders, notamment industriels, animant les filières BI et favorisant l'essaimage
 - C'est la vocation du CSF ITS de faire des propositions en ce sens
- 5 Expertise académique pour l'innovation dans les bioprocédés qui doit être renforcée**
 - Encore trop peu de collaboration public/privé pour travailler sur les innovations de ruptures
- 6 Tension sur les compétences clés (pharmacien responsable, compétences AQ/CQ, techniciens en bioproduction...) pour l'essor de la bioproduction en France**
 - Manque de compétitivité de la France pour le recrutement et la rétention des talents en termes de rémunération, de cadre de vie, d'évolution de carrière

Sources: entretiens, analyses AEC Partners

6 points clé liés à la bioproduction obèrent la capacité de la France à accompagner ses acteurs de la filière des BI

1/4

1

Capacités de bioproduction de BI des des CDMO actuellement inférieures à la demande

→ Les entreprises développant des biothérapies sont parfois amenées à faire produire à l'étranger ou à investir dans des capacités de bioproduction en propre

Du fait d'une offre de bioproduction de CDMO (accessible aux donneurs d'ordre) en BI inférieure à la demande, les développeurs sont contraints de contracter hors de France ou de s'équiper en propre

- Il est largement partagé que le recours à un CDMO coûte **moins cher**, est **moins risqué** et est **plus rapide** (en principe) que l'investissement dans des outils de bioproduction en propre
- Cependant, les **tensions sur les capacités des CDMO** (délais, parfois les prix) poussent les start-up à **investir en propre** en Bioproduction, et ces investissements concernent majoritairement la production de lots pré-GMP ou de lots pour les premières phases cliniques
- C'est l'**expertise technologique** et le **développement de procédés** qui sont les facteurs décisifs dans le choix d'un CDMO; il faut donc assurer une adéquation entre les besoins des entreprises et l'expertise des CDMO
- Il est important de noter que beaucoup d'investisseurs dans le développement de thérapies innovantes ne souhaitent pas investir dans la bioproduction

Faire correspondre l'offre sur le territoire aux besoins doit orienter les décisions d'investissement en bioproduction

- Les entreprises mentionnent la difficulté pour accéder à des CDMO proposant des lots pré-GMP ou pour avoir accès en France à des **capacités de Bioproduction mises à disposition des entreprises** pour la production de lots GMP en propre
- Si l'initiative Accinov en France n'a pu perdurer, le besoin reste exprimé pour des **espaces de production partagés** pouvant **s'adapter aux innovations** et proposant un **accompagnement ad-hoc**
- Les initiatives de pays voisins comme Catapult au UK ou Accessia Pharma en Belgique qui mettent à disposition des unités pour la production de lots GMP sont considérées comme positives
- En outre, la mise à disposition de compétences partagées pour les Start Up est un avantage clé pour **éviter des investissements, réduire les délais et améliorer l'accompagnement des petites structures**; des structures comme Niimbl (USA) ou Catapult (UK) proposent ce type de services

Pour les acteurs établis, le choix de la localisation de l'investissement industriel semble peu lié à la proximité avec le lieu de traitement; la proximité avec les centres conduisant les essais cliniques peut encore influencer la décision pour les lots cliniques

- Pour les acteurs établis de la pharma, les **choix de la localisation d'investissements industriels** se font sur plusieurs critères, dont la proximité avec les sites d'injection aux patients ne fait pas partie
- La localisation de la production commerciale est également impactée par la **localisation de la production des premières phases cliniques**, pour faciliter le scale-up (en limitant les transferts technologiques additionnels)
- Il faut noter que **les investissements industriels sont considérablement moins importants pour certaines BI** par rapport aux investissements classiquement requis il y a quelques années pour la bioproduction d'anticorps ou de vaccins, avec des cycles de vie dont on estime qu'ils seront beaucoup plus courts

6 points clé liés à la bioproduction obèrent la capacité de la France à accompagner ses acteurs de la filière des BI

2/4

2

Manque d'accompagnement et insuffisance de financement

→ Peu de soutien pour les acteurs souhaitant créer des capacités de bioproduction (en propre ou CDMO)

→ Difficultés d'accès au financement pour les études cliniques pour les donneurs d'ordre

La création d'une nouvelle activité de CDMO est un processus complexe, qui exige des investissements importants et risqués, et un accompagnement pour amorcer l'activité ; la France répond mal à ces exigences

- La création d'une nouvelle activité de CDMO exige des **investissements qui restent importants pour des start-up** (10 – 70 M€+), pour avoir la capacité d'**être immédiatement opérationnel** en termes de technologies et de main d'œuvre, afin de **gagner la crédibilité** auprès des donneurs d'ordre
- Face à des grands acteurs établis de la bioproduction comme Lonza, le **positionnement sur des innovations de ruptures en bioproduction** répondant à des besoins spécifiques de clients reste une stratégie pertinente pour lancer une activité
- Pour les petites entreprises innovantes dans le domaine des bioprocédés, **l'accès au financement reste très problématique**, le capital risque s'intéresse peu aujourd'hui aux innovations en bioproduction, et favorise les innovations thérapeutiques
- **La France manque de leaders industriels** (pharma, medtech / développeurs d'équipements) pour accompagner les entreprises voulant se lancer dans la bioproduction (notamment CDMO), les partenariats doivent de nouer à l'étranger

L'insuffisance de financement en France des entreprises développant des BI (donneurs d'ordre) est aussi un frein au développement de la bioproduction

- **Difficulté pour des Start up en France** d'accéder au financement de 50 – 100 M€ nécessaire au financement des phases cliniques II et III
- **Les difficultés de financement des développeurs peuvent se répercuter sur la filière de bioproduction**

Les aides CIR et JEI sont perçues comme précieuses par les acteurs de la filière, mais le CIR est complexe et risqué, et l'éligibilité des activités liées aux essais et à la bioproduction doit être clarifiée

- Le CIR est un vrai atout pour la France ; cependant **le recours à ce levier reste complexe et incertain**
- **Le CII est un dispositif intéressant, mais mal connu et mal adapté**
- Le statut JEI est clé pour les jeunes entreprises Françaises, mais **la fin du dispositif après 8 ans est une phase délicate** à gérer, avec un coût du personnel qui s'accroît brutalement
- **Les CDMO en particulier ont des difficultés d'accès au CIR et au statut JEI**

6 points clé liés à la bioproduction obèrent la capacité de la France à accompagner ses acteurs de la filière des BI

3/4

3

Complexité Réglementaire

→ Superposition de réglementations complexes impactant la bioproduction

- **Directement** : contraintes à l'ouverture de sites, coûts et délais administratifs
- **Indirectement** : délais d'obtention des autorisations pour essais cliniques

4

Déploiement encore en devenir en France d'une filière structurée portée par des leaders

→ Besoin d'un ou plusieurs leaders, notamment industriels, animant les filières BI et favorisant l'essaimage
→ C'est la vocation du CSF ITS de faire des propositions en ce sens

La complexité réglementaire en France ne favorise pas l'émergence de la filière, comme certains pays ont réussi à le faire

- La mise en pratique de la réglementation en France semble impacter de plusieurs façons l'émergence d'une filière de bioproduction sur le territoire :
 - Application de la réglementation liée à l'**ouverture de sites industriels** (Etablissement Pharmaceutique, et surtout environnement)
 - Coexistence de **plusieurs classifications de BI** avec des mises en application différentes selon les états-membres
 - La gestion des contraintes liées au transport international de substances biologiques, en particulier humaines, s'avère complexe et long, bien que non spécifique à la France ni à l'Europe
 - Contraintes et complexités liées au **matériel vivant** utilisé et à ses modifications (OGM, cellules souches, MOT), impactant particulièrement la compétitivité d'acteurs CDMO Français
 - De façon indirecte, les **délais d'obtention des autorisations pour essais cliniques peuvent aussi avoir un impact**
 - La plupart des mesures d'accompagnement en places spécifiques aux BI concernent l'**obtention de l'AMM**
- Compte tenu de la complexité et des évolutions encore en cours aux niveaux européen et national, au delà de l'**identification de sources de simplification** sur un sujet donné, il est important de **créer des mécanismes vertueux**
 - Faciliter l'accès des acteurs à l'expertise très pointue requise, mutualisée, puis aux autorités, en particulier pour les jeunes entreprises
 - De mettre en place, comme en Belgique, les mécanismes assurant l'adaptation réactive de la réglementation aux innovations technologiques, pour rendre la France plus compétitive de ce point de vue dans le cadre concurrentiel européen

Pour réussir à construire une ou plusieurs filières de BI, une volonté combinée entre des leaders industriels, le monde académique et les pouvoirs publics est nécessaire

- Les initiatives qui fonctionnent (Wallonie, hubs USA, Catapult) montrent que **les filières s'organisent à l'initiative et autour d'acteurs de référence**, notamment des pôles de compétitivité, pouvant accompagner et essaïmer
- Le **développement de cluster** est considéré comme un facteur de succès à l'émergence d'une filière pérenne
- L'avis est assez partagé que rassembler les expertises **géographiquement** facilite les collaborations et l'émulation qui stimule l'innovation (e.g. Catapult aux UK, NIBRT en Irlande)
- Le constat en France est une répartition des acteurs sur plusieurs clusters ou embryon de clusters, pouvant parfois dégager des spécialisations par BI, mais **peu favorable à l'émergence d'un grand cluster en biothérapies / bioproduction**
- C'est l'**absence de volonté stratégique** en France (leaders industriels, monde académique et pouvoirs publics) ainsi que les **difficultés d'accès au financement**, qui expliquent selon certains que la France n'a pas réussi avec les mAB comme elle a réussi avec les vaccins



6 points clé liés à la bioproduction obèrent la capacité de la France à accompagner ses acteurs de la filière des BI

4/4

5

Expertise académique pour l'innovation dans les bioprocédés qui doit être renforcée en France

→ Encore trop peu de collaboration public/privé pour travailler sur les innovations de ruptures

La présence d'une expertise académique en production de BI et les passerelles avec les besoins des industriels sont clés pour garantir des innovations et le développement de compétences sur le territoire



- La France **manque d'expertise académique structurée** dans le domaine de la bioproduction de BI et d'équipes dédiées aux innovations de rupture dans ce domaine
- La **recherche académique** est un maillon indispensable à des innovations de rupture en bioproduction
- Des pays comme l'Irlande avec le NIBRT sont fortement positionnés sur la recherche fondamentale en Bioproduction notamment à travers la participation à des projets Européens

6

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

Pharmacien responsable, compétences AQ/CQ, techniciens en bioproduction...

→ Manque de compétitivité de la France pour le recrutement et la rétention des talents en termes de rémunération, de cadre de vie, d'évolutions de carrière

En termes de métier et compétences, la France semble pouvoir subvenir aux besoins actuels selon certains, mais des métiers sont en tension selon d'autres

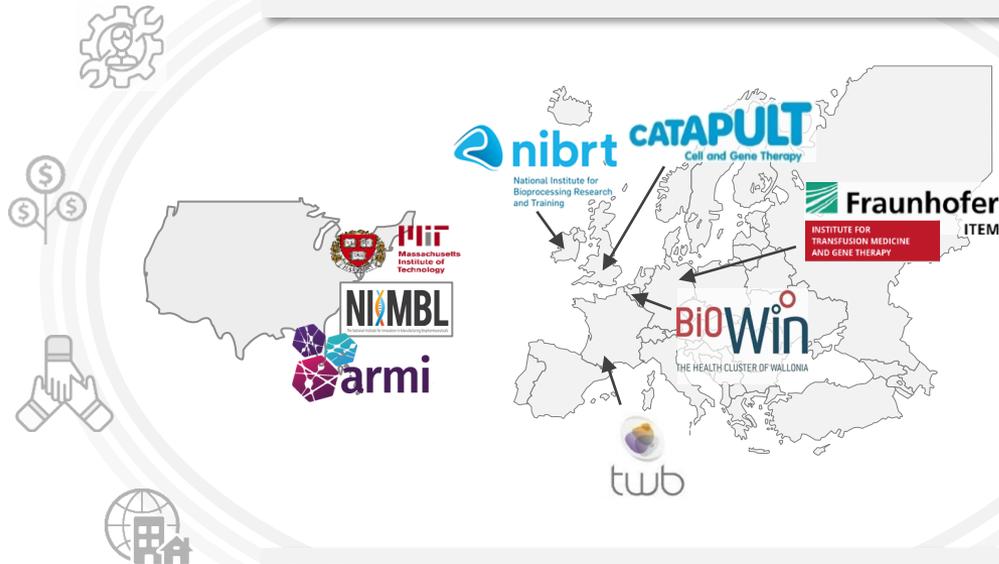


- Au même titre que les mécanismes incitatifs, l'**accès localement aux compétences et à la main d'œuvre qualifiée** est critique pour assurer le développement d'une filière de bioproduction
- Il y a un bon niveau de formation en France mais besoin d'**aller plus loin sur les aspects d'expertise industrielle** spécifiques à la bioproduction
- La spécificité française du Pharmacien Responsable (par comparaison à la « qualified person » dans d'autres pays) crée des tensions par la **rareté de profils à la fois Pharmacien et expert en bioproduction**, a fortiori de BI
- La compétition Européenne, par exemple concurrence transfrontalière en Alsace avec la Suisse et l'Allemagne, ou avec la Belgique, pour le recrutement en Bioproduction, positionne parfois la France comme **moins attractive en termes de salaire et de perspective de carrière** et complexifie la rétention des talents

Certains pays soutiennent activement les filières de bioproduction grâce à la création et au financement d'organisations dédiées, génératrices de valeur

Chacune de ces initiatives comporte des **éléments structurant** pour les filières :

- ✓ Plusieurs **types d'activités couvrant la chaîne de valeur** :
Recherche, Développement, Production, Formation, Conseil...
- ✓ Des **financements publics et privés**
- ✓ Des **partenariats entre les grandes parties prenantes du développement des BI**
Industriels, PME, organismes de recherche, établissements académiques et hôpitaux, acteurs de filières, ...
- ✓ Une **offre d'infrastructures de bioproduction, en propre et via les partenaires**
Laboratoires, démonstrateurs, plateformes préGMP ou GMP, ...



Focus sur

CATAPULT
Cell and Gene Therapy

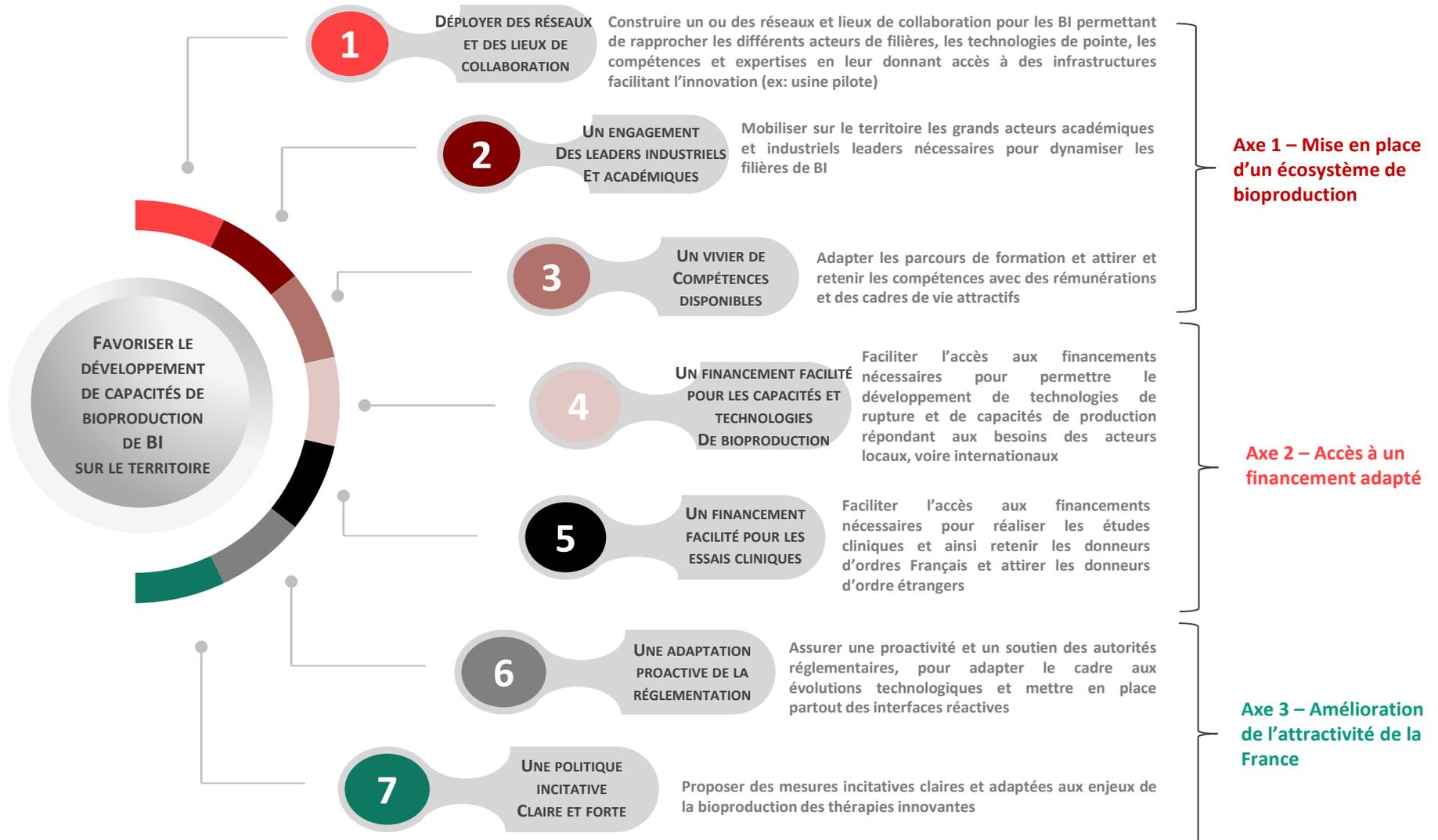
- 10 ans après sa création et un **financement estimé à 200M€**, **Catapult CGT** s'est structuré en filière génératrice de valeur
- Cette initiative a permis au Royaume-Uni de devenir un **lieu incontournable** pour le développement des thérapies géniques et cellulaires, en **facilitant la croissance et la mise en relation des différents acteurs**

Focus sur

BioWin
THE HEALTH CLUSTER OF WALLONIA

- La Wallonie a su construire un **écosystème large et fort** pour porter la bioproduction au sein du **cluster BioWin**, réunissant entreprises, monde académique, gouvernement et autorités, fédération sectorielle...
- Il en a résulté, outre l'émergence d'un **riche tissu d'acteurs innovants**, le **succès notable de MaSTherCell**

Un environnement propice au développement d'une filière de bioproduction doit s'appuyer sur un écosystème complet et combiner plusieurs facteurs, aucun n'étant déterminant seul



Un environnement propice au développement d'une filière de bioproduction doit s'appuyer sur un écosystème complet et combiner plusieurs facteurs, aucun n'étant déterminant seul

Axe 1 – Mise en place d'un écosystème de bioproduction

1

DÉPLOYER DES RÉSEAUX ET DES LIEUX DE COLLABORATION

Construire un ou des réseaux et lieux de collaboration pour les BI permettant de rapprocher les différents acteurs de filières, les technologies de pointe, les compétences et expertises en leur donnant accès à des infrastructures facilitant l'innovation (ex: usine pilote)

	Description / rationnel / verrous adressés	Points de vigilance	Lead et parties prenantes
Mesures principales	<p>A. Déployer des réseaux et fédérer des lieux pour les BI (lieux totem, intégrateurs, hub, ...) permettant de</p> <ul style="list-style-type: none"> Rassembler et synergiser les acteurs et partenaires : académiques, start-up, industriels, donneurs d'ordre et prestataires, experts techniques et réglementaires Faciliter les collaborations pluridisciplinaires et public / privé dans un cadre d'accès et de partage de la PI prédéfini et équitable (cf Lambert Toolkit au UK) Mutualiser des investissements et partager des équipements (usines pilote) et des plateformes technologiques (AI,...) Faciliter l'installation de CDMO sur le territoire Stimuler l'innovation, et combiner et tester en réel les innovations technologiques (thérapies, procédés, contrôle analytique,...) Concentrer et faciliter la diffusion des expertises et des compétences au travers d'actions de formation dédiées Faciliter un accompagnement technico-réglementaire des acteurs pour l'ensemble du développement clinique Constituer l'embryon d'un cluster (ou s'insérer dans un cluster existant) spécialisé sur la ou les technologies de BI, animant la filière au niveau national <p>et financés pour partie sur fonds publics, en cohérence avec une vision d'investissement à long terme et de retombées attendues sur le territoire national</p> <p><i>N.B. Plusieurs exemples d'initiatives ayant vocation à générer des innovations de ruptures et créer une filière d'excellence montrent que les investissements à consentir sont élevés : Wyss Institute¹, 250 M\$, US National Microbiome Initiative, 500 M\$,...</i></p> <p>B. Faciliter un évènement annuel en France et d'envergure Européenne permettant à l'ensemble des acteurs clés de se rencontrer</p>	<ul style="list-style-type: none"> Évaluer la pertinence pour chaque filière de BI : probable pour TG, tardif pour TC, moins utile pour Mab complexes (moins de besoins de « percolation » des acteurs → Cf évaluation du CSF ITS Rôle éventuel du CSIS à prendre en compte Mutualiser les atouts dans les différentes technologies de BI Choix de localisation des lieux : enjeux régionaux vs. besoins nationaux, levier sur les actifs existant, attractivités pour les « talents », attractivité RP et IHU / CHU Attirer des acteurs on nécessairement positionnés en bioproduction (contributions multi-sectorielles) Modalités d'animation de réseau et gouvernance En particulier rôle des pôles de compétitivité en France Règles de PI Équilibre vision nationale vs. Européenne Besoins de financement importants, mais pouvant mixer fonds existants et fonds nouveaux <ul style="list-style-type: none"> Tenter de regrouper en un seul évènement des évènements existants Contexte Covid 	<ul style="list-style-type: none"> CSF ITS Grand Défi Bioproduction Dédiée à la Santé Pôles de Compétitivité et clusters (PolePharma, MabDesign,...) <ul style="list-style-type: none"> Acteurs de filière et grands industriels
Mesures secondaires	<p>C. Recenser, par Biothérapie Innovante, les acteurs nationaux pour les inviter à la structuration de la filière et recenser et consolider les besoins, notamment en termes de plateforme et d'accès à des capacités, à court et moyen terme</p> <p>D. Dans un second temps estimer la demande et les besoins des développeurs hors de France susceptibles de faire appel à des CDMO sur le territoire</p> <p>E. Promouvoir l'offre de bioproduction en France</p>	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> Acteurs de filières Business France et French Healthcare

¹The Wyss Institute, a new model for medical technology innovation and translation across academic-industrial interface

Un environnement propice au développement d'une filière de bioproduction doit s'appuyer sur un écosystème complet et combiner plusieurs facteurs, aucun n'étant déterminant seul

Axe 1 – Mise en place d'un écosystème de bioproduction

2

UN ENGAGEMENT
DES LEADERS INDUSTRIELS
ET ACADÉMIQUES

Mobiliser sur le territoire les grands acteurs académiques et industriels leaders nécessaires pour dynamiser les filières de BI

	Description / rationnel / verrous adressés	Points de vigilance	Lead et parties prenantes
Mesures principales	<p>A. Identifier et définir le rôle et les contributions attendues de grands leaders directement ou indirectement impliqués dans les filières de BI</p> <ul style="list-style-type: none"> Acteurs académiques Acteurs industriels Personnalités reconnues... <p>... à l'instar des locomotives GSK Bio et IBA en Belgique, sans nécessairement attendre des retombées industrielles directes ou économiques à court terme, et avec la vision et l'engagement de dirigeants clés</p> <p>B. Permettre et accompagner l'émergence des grands acteurs leaders qui manquent sur le territoire</p> <ul style="list-style-type: none"> CDMO leaders comme Lonza ou Catalent Fabriquant d'équipements comme Thermo Fisher ou Sartorius, et de technologies innovantes (e.g. Capteurs) Fabriquant de réactifs <p>C. Accompagner / accélérer le développement des plateformes EFS pour en faire un CDMO leader du champ concurrentiel en France et en Europe, moins contraint par les règles de fonctionnement du public (emploi, ...)</p> <p>D. Donner de la visibilité sur les besoins de la filière aux acteurs d'autres domaines d'activité (e.g. IA, capteurs...), en particulier aux grands industriels souhaitant s'investir, aux Start up à la pointe de l'innovation et aux grands organismes de recherche (cf. point 1B)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Acteurs industriels Français... ou Européens souhaitant poursuivre leur investissement sur le territoire national Engagement possible sous différentes formes, non exclusives les unes des autres : partenaire fondateur de lieux (point 1), financement, apport d'IP, mise à disposition de compétences (mécénat de compétences ?), ou d'actifs Besoin d'un engagement dans la durée <ul style="list-style-type: none"> Permettre à l'EFS de proposer des développements cliniques jusqu'à la phase III <ul style="list-style-type: none"> Engagement des acteurs pour amener les idées à terme 	<ul style="list-style-type: none"> CSF ITS (initiative en cours) Acteurs souhaitant s'engager et s'impliquer Politiques <ul style="list-style-type: none"> CSF ITS <ul style="list-style-type: none"> Tutelles et autres administrations <ul style="list-style-type: none"> Grands industriels, Start up, monde académique (y compris ANR et ARIIS) Organisations professionnelles
Mesures secondaires	<p>E. Structurer la profession de CDMO en bioproduction par la mobilisation d'un organisme professionnel portant sa voix et travaillant à la résolution des problématiques, notamment fiscales et réglementaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> Le LEEM est légitime à assumer ce rôle; à moyen-long terme et si le développement de la filière et le nombre d'acteurs le justifie un organisme professionnel dédié pourrait s'avérer plus adapté 	<ul style="list-style-type: none"> LEEM (à travers le Comité Production MTI/BI) France Biotech

Un environnement propice au développement d'une filière de bioproduction doit s'appuyer sur un écosystème complet et combiner plusieurs facteurs, aucun n'étant déterminant seul

Axe 1 – Mise en place d'un écosystème de bioproduction

3

UN VIVIER DE
COMPÉTENCES
DISPONIBLES

Adapter les parcours de formation
et attirer et retenir les compétences
avec des rémunérations et des cadres de vie attractifs

Mesures principales

Description / rationnel / verrous adressés	Points de vigilance	Lead et parties prenantes
<p>A. Compléter les parcours de formation existants par les offres de formation spécifiques des « lieux » dédiés à la bioproduction et en capitalisant sur les outils digitaux (réalité augmentée, jumeau numérique,...) permettant de former sans immobiliser des capacités de production coûteuses</p> <p>B. Apporter une vision consolidée des besoins actuels et à venir sur les métiers en tension, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Techniciens en bioproduction • Pharmacien Responsable spécialisé en bioproduction • Contrôle Qualité et Assurance Qualité en bioproduction <p>C. Conduire un benchmark des niveaux de rémunération dans les pays voisins (en particulier Belgique et Suisse) sur les principaux postes en R&D (y compris les chercheurs) et opérations de bioproduction</p> <p>D. Favoriser l'accès des start-up et PME à des compétences rares pouvant être mutualisées (cf 1.A ou en stand-alone) : expertise réglementaire, CIR, aides et subvention, recherche de partenaires, aide à la contractualisation, gestion de la PI, transport international de matériaux biologiques (E.g. Evaluer la faisabilité en France de « Qualified Person Volante » pour faire des prestations de certification de lots ponctuels)</p> <p>E. Faciliter les collaborations public – privé en permettant des parcours de carrières mixtes, en particulier pour les employés de la fonction publique (chercheurs,...)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Capitaliser sur les initiatives en cours (Campus Digital Biotech) • Ne pas se limiter à des formations digitales exclusivement et répondre aux besoins des entreprises avec des formations sur ligne de production (formation initiale et formation continue) 	<ul style="list-style-type: none"> • Acteurs de filières / pole de compétitivité • LEEM / OPCO – Projet en cours pour l'identification des métiers en tension • LEEM • CSF ITS, LEEM, ANSM, Conseil de l'Ordre et Acteurs de filières... • MESRI, organismes de recherche

Mesures secondaires

<p>F. Intégrer dans les choix des « lieux dédiés » les facteurs liés à la qualité de vie / attractivité des territoires</p>		<ul style="list-style-type: none"> • CSF ITS • Grand Défi Bioproduction Dédiée à la Santé • Acteurs de filières
---	--	---

Un environnement propice au développement d'une filière de bioproduction doit s'appuyer sur un écosystème complet et combiner plusieurs facteurs, aucun n'étant déterminant seul

Axe 2 – Accès à un financement adapté

4

UN FINANCEMENT FACILITÉ POUR LES CAPACITÉS ET TECHNOLOGIES DE BIOPRODUCTION

Faciliter l'accès aux financements nécessaires pour permettre le développement de technologies de rupture et de capacités de production répondant aux besoins des acteurs locaux, voire internationaux

	Description / rationnel / verrous adressés	Points de vigilance	Lead et parties prenantes
Mesures principales	<p>A. Créer un (voire deux) fond(s) stratégique(s) dédié(s) aux acteurs de la bioproduction de BI</p> <ol style="list-style-type: none"> Création / accompagnement du développement de start-up positionnées sur des ruptures technologiques en bioproduction de BI (Acteurs « Deep Tech ») Création / attraction / accompagnement du développement de CDMO ou de développeurs de BI souhaitant se doter de leur outil en propre <p>→ Répondre à des impératifs stratégiques de sécurité sanitaire, en favorisant l'émergence d'un (ou deux) fonds de fonds pour atteindre une masse critique d'investissements et favoriser l'attractivité pour des fonds privés</p> <ul style="list-style-type: none"> financé pour partie sur fonds publics, en cohérence avec une vision d'investissement à long terme et de retombées attendues sur le territoire national et de fonds privés par exemple intéressés à la santé (OCAM ?) pouvant accompagner l'amorçage et le développement, avec des « tickets » permettant de financer des plateformes pré-GMP (1 à 5M€) ou GMP pour les lots pré-cliniques et cliniques précoces (5-30M€) (construction ou acquisition) dimensionné pour répondre aux enjeux et à la vision consolidée des besoins (cf. 1.C/D), de l'ordre de 500 à 1 000 M€ <p>→ Trancher entre un ou deux fonds en fonction de l'intérêt ou pas de distinguer les niveaux de risque des investissements avec les profils d'investisseurs et les niveaux de rentabilité attendus</p> <p>B. Mettre en place des mesures fiscales incitatives pour l'investissement des personnes physiques et morales en bioproduction de BI (à l'entrée et/ou à la sortie), reconnaissant la volonté stratégique nationale (par exemple bioproduction de thérapies en oncologie, pour les maladies rares et / ou des pathologies orphelines, pour les maladies infectieuses...) et les attentes en termes de retombées économiques et d'amélioration de l'indépendance sanitaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cette estimation du besoin de financement doit permettre notamment d'éclairer les choix d'allocation du plan de relance annoncé par le Gouvernement Faire levier, le cas échéant, sur des initiatives existantes (par exemple, volet bioproduction d'Innobio 2, fonds BPI,...) Garder une agilité « entrepreneuriale » 	<ul style="list-style-type: none"> CSIS (LEEM) DGE Grand Défi Bioproduction Dédiée à la Santé BPI <ul style="list-style-type: none"> LEEM, DGE
Mesures secondaires	<p>C. Mettre en place un mécanisme incitatif pour que les CDMO financés dans le cadre du 4.A accordent un accès privilégié aux capacités de production aux donneurs d'ordre du territoire national</p> <p>D. Sensibiliser les investisseurs existants aux spécificités des business models de la bioproduction et à la valeur intrinsèque des technologies et procédés développés</p> <ul style="list-style-type: none"> Success stories de la création et revente de MasTherCell à Catalent, Brammer à Thermo Fisher (1.7 Mds €) 		<ul style="list-style-type: none"> Acteurs de filières, Investisseurs Publics et Privés

Un environnement propice au développement d'une filière de bioproduction doit s'appuyer sur un écosystème complet et combiner plusieurs facteurs, aucun n'étant déterminant seul

Axe 2 – Accès à un financement adapté

5

UN FINANCEMENT FACILITÉ POUR LES ESSAIS CLINIQUES

Faciliter l'accès aux financements nécessaires pour réaliser les études cliniques et ainsi retenir les donneurs d'ordres Français et attirer les donneurs d'ordre étrangers

	Description / rationnel / verrous adressés	Points de vigilance	Lead et parties prenantes
Mesures principales	<p>A. Créer un fond stratégique dédié aux start-up et PME développeurs de BI pour financer les essais cliniques, accompagner leur développement et les retenir sur le territoire national en contrepartie de l'engagement de</p> <ul style="list-style-type: none"> réaliser les essais cliniques précoces sur le territoire national réaliser les essais cliniques de phase III en grande partie sur le territoire national fabriquer les lots pour essais cliniques si possible sur le territoire national, ou à défaut en Europe de garantir un accès précoce des patients français aux thérapies développées et commercialisées, sans que le prix soit un point de blocage <p>... financé pour partie sur fonds publics, en cohérence avec une vision d'investissement à long terme et de retombées attendues sur le territoire national</p> <p>... et pouvant accompagner le développement avec des « tickets » permettant de participer de manière significative au financement d'essais cliniques de phases I (5-10 M€) et phases II (10-50 M€)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Commentaire du CSF ITS / prendre garde à bien distinguer les problématiques de bioproduction et de développement clinique Faisabilité à vérifier d'une contrepartie dans le cadre du droit de la concurrence en Europe 	<ul style="list-style-type: none"> CSIS (LEEM) DGE BPI
Mesures secondaires			

Un environnement propice au développement d'une filière de bioproduction doit s'appuyer sur un écosystème complet et combiner plusieurs facteurs, aucun n'étant déterminant seul

Axe 3 – Amélioration de l'attractivité de la France

6

UNE ADAPTATION PROACTIVE DE LA RÉGLEMENTATION

Assurer une proactivité et un soutien des autorités réglementaires, pour adapter le cadre aux évolutions technologiques et mettre en place partout des interfaces réactives

N.B. Aligné avec proposition 14 "Innovation en Santé: soignons nos talents", Institut Montaigne, Mars 2018

Mesures principales

Description / rationnel / verrous adressés	Points de vigilance	Lead et parties prenantes
<p>A. Mettre en place une task force transverse permanente rassemblant des représentants des acteurs de la filière (industriels, académiques, voire établissements de santé,...), l'ensemble des autorités réglementaires nationales (ANSM, successeur du HCB, Agence de Biomédecine, MEEDDM, MESRI,...) et des juristes spécialisés afin</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'anticiper ou de stabiliser les réglementations du niveau national impactant la bioproduction et permettant d'apporter les clarifications requises par les innovations technologiques • d'identifier et simplifier les complexités réglementaires auxquelles sont confrontés les acteurs (par exemple déclarations multiples OGM / Cellules Souches, études d'impact, transposabilités / bioéquivalences possibles...) • de mettre en place, par les autorités, des procédures réglementaires optimisées et coordonnées, en soutien de la bioproduction de BI • de développer des procédures d'inspections et des modalités de travail mutuellement bénéficiaires entre Autorités et Entreprises (conseil, « cross-fertilization », co-construction, en particulier pour les activités à la pointe de l'innovation) • de veiller à ne pas sur-transposer les directives Européennes impactant la bioproduction <p>... Et de manière générale faire levier sur le principe d'innovation porté au niveau européen, en complément du principe de précaution inscrit dans la constitution et du respect de l'environnement</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Faire levier sur les Comités d'Interface existants au Leem • Evaluer la pertinence d'intégrer ces aspects au Guichet Unique Leem / Business France • Coordination si possible avec le projet ASAP (Accélération et Simplification de l'action Publique) 	<ul style="list-style-type: none"> • LEEM • France Biotech • Autorités + DGE • Grand Défi Bioproduction Dédiaée à la Santé
<p>B. Poursuivre les travaux en cours pour réduire les délais d'autorisation pour les essais cliniques, en se focalisant sur les délais propres aux BI et sur les phases précoces → faire au moins aussi bien que la Belgique</p> <p><i>(mesure secondaire car impact indirect et non consensuel sur la bioproduction ; probablement déjà traité par ailleurs)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Discussions en cours LEEM / ANSM 	<ul style="list-style-type: none"> • LEEM • ANSM • CSIS

Un environnement propice au développement d'une filière de bioproduction doit s'appuyer sur un écosystème complet et combiner plusieurs facteurs, aucun n'étant déterminant seul

Axe 3 – Amélioration de l'attractivité de la France

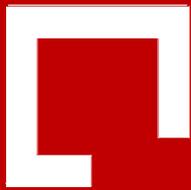
7

UNE POLITIQUE
INCITATIVE
CLAIRE ET FORTE

Proposer des mesures incitatives claires et adaptées aux enjeux de la bioproduction des thérapies innovantes

→ A regrouper dans un chapeau « Zone Franche Thématique en bioproduction » ?

	Description / rationnel / verrous adressés	Points de vigilance	Lead et parties prenantes
Mesures principales	<p>A. Apporter les précisions et clarification requises, et adapter si besoin le dispositif du CIR</p> <ul style="list-style-type: none"> Clarifier l'éligibilité des dépenses et investissements liés à la fabrication des lots pré-cliniques et cliniques, jusqu'à la phase III Clarifier l'éligibilité des dépenses de nature réglementaire, développement analytique, contrôle qualité et assurance qualité liés à la recherche et au développement de bioprocédés Clarifier l'éligibilité de l'ensemble des autres dépenses cliniques liées au développement de BI jusqu'à la phase II Clarifier et simplifier le cadre général du CIR afin de diminuer les incertitudes d'une part, et d'éviter le recours à un cabinet spécialisé ; assurer l'alignement de la doctrine fiscale avec les textes <p>B. Incitations fiscales à l'investissement en bioproduction → voir mesure 4.B</p> <p>C. Encourager et rendre visibles les initiatives régionales et les aides à la création d'entreprise et à l'investissement, et en particulier les mesures d'accompagnement pour l'investissement dans les infrastructures (terrain, bâtiments,...) avec clause de retour à la collectivité en cas d'échec</p> <p>D. Adapter ou créer un statut de type JEI accessible aux Jeunes entreprises de bioproduction de BI (type CDMO)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Privilégier les approches nationales intégrées aux initiatives régionales 	<ul style="list-style-type: none"> CSIS (LEEM/DGE) DGE Grand Défi Bioproduction Dédiée à la Santé DGE CSIS?
Mesures secondaires	<p>E. Adapter le cadre du CII au niveau d'investissement en R&D de bioproduction</p> <ul style="list-style-type: none"> actuellement limité à 80 K€ / an → 500 K€ ?) couvrir les innovations de bioprocédés faire connaître le dispositif 		<ul style="list-style-type: none"> DGE CSIS?



AEC Partners

Christine Garnier

Managing Partner

christine.garnier@aec-partners.com

Rodolphe Gobe

Partner

rodolphe.gobe@aec-partners.com

Sophie Massicot

Partner

sophie.massicot@aec-partners.com

AEC Partners Offices



27 avenue Pierre 1er de Serbie
75016 Paris - France



575 Madison Avenue
NY 1022, New York - USA



135 Cecil Street #10-01 MYP Plaza
069536 Singapore



112/4 Naradhiwas, #8 Mobicom
10120 Bangkok - Thailand



www.aec-partners.com