

RENCONTRES du G5 santé

8 novembre
2013

Le défi de l'innovation en production





Appel du G5 santé pour une politique de santé cohérente avec le CSIS/CSF* du 5 juillet 2013 présidé par le Premier Ministre

La France est l'un des rares pays de l'Union européenne qui dispose encore d'une industrie de santé performante, retenue à juste titre parmi les filières industrielles d'avenir. Mais ce secteur est confronté à une concurrence internationale extrêmement vive, dans un contexte de mutation rapide de son environnement scientifique et technologique. La production des principes actifs disparaît de notre territoire au profit de pays où les coûts sont inférieurs, provoquant des pertes d'emplois mais aussi un risque pour notre indépendance sanitaire.

Aujourd'hui, les entreprises membres du G5 santé représentent encore 43 000 emplois sur le territoire national, dont près de 19 000 en production sur 55 sites industriels, et près de 500 millions d'euros investis en 2012. Le poids de notre industrie dans l'économie et sa mission de santé publique sont largement reconnus par les Français, 80 % d'entre eux reconnaissant que nos entreprises sont à la pointe de la recherche et attentives à la sécurité des produits qu'elles fabriquent.

Le G5 santé souhaite faire de son poids dans l'économie nationale une chance pour la France et s'implique très activement dans le dialogue avec les pouvoirs publics, notamment par sa contribution au CSF santé et à la mise en œuvre des 44 mesures du contrat signé en juillet 2013. La concertation menée dans un esprit constructif est en effet une étape indispensable pour mener à bien des réformes efficaces.

Dans ce contexte, le PLFSS* 2014, qui concentre sans concertation l'essentiel des efforts d'économies sur les produits de santé, entre en contradiction totale avec l'esprit de dialogue comme avec les engagements signés en juillet par quatre Ministres dans le cadre du CSIS et du Contrat de Filière santé.

Bien évidemment des économies sont nécessaires pour redresser les comptes publics, mais il existe des mesures conciliant baisses des dépenses publiques, renforcement de la qualité des soins et développement industriel. Ainsi, le développement de l'automédication, par ailleurs souhaité par une très large majorité des Français, permettrait des économies immédiates tout en améliorant la sécurité des patients et en protégeant la production européenne.

Nos entreprises sont depuis plusieurs années la cible principale des plans d'économie de l'assurance maladie, entraînant des baisses de chiffres d'affaires qui peuvent dépasser 30%. Nous pourrions sans difficulté produire nos solutions de santé à un coût bien inférieur, d'autant plus que nombreux sont les pays notamment émergents qui exigent des productions locales. Nous nous battons néanmoins pour préserver autant que possible nos implantations industrielles et nos emplois en France. Nous continuons à investir en France, nous sommes prêts à travailler comme les pouvoirs publics nous le demandent à la relocalisation de productions stratégiques en France.

Pour seule réponse du gouvernement français, nous avons récolté une fois de plus des baisses des prix de nos produits, une hausse de la fiscalité et des mesures de fragilisation imposées dans le PLFSS et le PLF* pour 2014.

Nous demandons solennellement aux pouvoirs publics de définir une politique cohérente, dans la durée, et de reconsidérer immédiatement les mesures insoutenables de baisses de prix, en prenant en compte nos propositions destinées à maîtriser les dépenses de santé au regard des emplois en France.

*CSIS : Conseil stratégique des industries de Santé - CSF : Comité stratégique de filière - Projet de loi de financement de la Sécurité sociale 2014 - Projet de loi de finances 2014



ÉDITO

Après l'innovation en Recherche et Développement en janvier dernier, cette deuxième édition des Rencontres du G5 Santé traite du défi de l'innovation en production. Disposer d'un appareil productif capable de fabriquer des solutions médicales de haute qualité à des prix de revient compétitifs est en effet un pré-requis essentiel pour maintenir et développer dans notre pays une industrie compétitive et fortement exportatrice.

Si nos investissements significatifs en R&D permettent de concevoir de nouveaux produits de santé à haute valeur ajoutée, ces derniers ne profiteront à l'économie et à la balance commerciale françaises que s'ils sont fabriqués dans notre pays. La compétitivité des usines, qui passe entre autres par l'innovation industrielle, le développement de nouveaux procédés ou de nouvelles organisations performantes, est déterminante pour maintenir et renforcer la place de la France comme plateforme mondiale des solutions médicales de demain.

Marc de Garidel
Président du G5 santé,
Président-Directeur Général du groupe Ipsen

Le défi de l'innovation en production

Grand témoin de la matinée,
Dominique Giorgi

Président du Comité Économique
des Produits de Santé



9 h **Le Contrat de Filière Santé face aux défis de la production en France**

par **Marc de Garidel**, Président du G5 Santé, Président-Directeur Général du groupe Ipsen

9 h 15 **Qu'attendent les Français sur la production des médicaments ? Les résultats du sondage TNS Sofres**

présentés par **Muriel Humbertjean**, Directeur Général Adjoint TNS Sofres

9 h 30 **Quels leviers pour améliorer la compétitivité en France ?**

avec la participation de :

- **Nathalie Corvaia**, Directrice du Centre d'Immunologie Pierre-Fabre
- **Jacques Fournet**, Directeur Général Stratégie et Affaires publiques de Théa Holding
- **Dominique Meyer**, Directeur industriel Chimie de Guerbet
- **Joël Richard**, Senior Vice-Président Peptides du groupe Ipsen

10 h 30 **Préparer la production de demain en anticipant les grandes ruptures**

avec la participation de :

- **Pierre Catignol**, Vice-Président Affaires industrielles de Stallergenes
- **Paola Gardellin**, Directrice de site de bioMérieux
- **Pierre-Noël Lirsac**, Président CELLforCURE, groupe LFB
- **Arnaud Martin**, Responsable Partenariats Industriels Biotechnologiques, Affaires industrielles Sanofi

11 h 30 **Pause café**

Matinée animée par **Thibault de Jaegher**
Directeur de la rédaction de l'Usine Nouvelle



12 h **Débat sur les enjeux de la compétitivité**
avec les dirigeants du G5 santé



• **Christian Béchon**
Président-Directeur Général du LFB



• **Jean-Luc Bélingard**
Président-Directeur Général
de bioMérieux



• **Henri Chibret**
Président de Théa
Holding



• **Marc de Garidel**
Président-Directeur
Général du groupe Ipsen



• **Roberto Gradnik**
Directeur Général
de Stallergenes



• **Yves L'Epine**
Directeur Général de Guerbet



• **Bertrand Parmentier**
Directeur Général
de Pierre-Fabre



• **Christopher A. Viehbacher**
Directeur Général de Sanofi

en présence de **Monsieur Arnaud Montebourg**

Ministre du Redressement Productif



13 h **Cocktail déjeunatoire** au sein de l'exposition temporaire
"Ruptures : les matériaux roulent des mécaniques."
Un lieu pour découvrir et tester l'étonnante capacité d'adaptation des matériaux
qui peuvent aussi rompre ou résister en fonction des circonstances.

SOMMAIRE

..... **Quels leviers pour améliorer
la compétitivité en France ?**Page 7

..... **Préparer la production de demain
en anticipant les grandes ruptures**Page 17

..... **Annexe**

**Qu'attendent les Français
sur la production des médicaments ?**

Les résultats du sondage TNS SofresPage 27



Quels leviers pour améliorer la compétitivité en France ?

Participation de :

- **Nathalie Corvaïa**

Directrice du Centre d'Immunologie Pierre-Fabre

- **Jacques Fournet**

Directeur Général Stratégie et Affaires publiques de Théa Holding

- **Dominique Meyer**

Directeur industriel Chimie de Guerbet

- **Joël Richard**

Senior Vice-Président Peptides du groupe Ipsen



Nathalie CORVAÏA

Directrice du Centre d'Immunologie

Nathalie Corvaia a obtenu son doctorat de science en Immunologie Cellulaire en 1992 (Université Paris V). Après sa thèse, elle a poursuivi sa carrière dans l'industrie en travaillant chez Novartis en Autriche pendant 3 ans.

En 1995, elle rejoint les laboratoires Pierre-Fabre au Centre d'Immunologie Pierre-Fabre (CIPF), la partie biotechnologie du Groupe Pierre-Fabre localisée à Saint-Julien-en-Genevois (France) proche de Genève. Après avoir travaillé sur des programmes vaccinaux, Nathalie Corvaia travaille sur les programmes anticorps en Oncologie. Elle devient en 2004, directrice de l'ensemble des activités Recherche du CIPF et contribue activement à la recherche et développement de plusieurs projets (anticorps anti-IGF-IR, anti-cMet et plus récemment, anti-CXCR4). Elle est co-auteure de plusieurs brevets et publications et est impliquée régulièrement dans l'évaluation de projets (commission européenne, Biopôles,...).

En 2010, Nathalie Corvaia devient Directrice du Centre (120 personnes) et conduit, en 2011 l'extension de la nouvelle unité de bioproduction des anticorps (UBA), renforçant ainsi les capacités du CIPF en bioproduction de lots d'anticorps pour essais cliniques de phases I et II.

En 2012, elle a obtenu le Trophée de la « *Femme de l'année catégorie R&D* » décerné par l'*Usine Nouvelle*.



Pierre Fabre

Le Groupe Pierre-Fabre, second groupe pharmaceutique indépendant français, a réalisé un chiffre d'affaires de 1,98 milliard d'euros en 2012, dont 54% à l'international.

Ses activités couvrent l'ensemble des segments de la santé : des médicaments éthiques et de santé familiale avec 923 millions d'euros de chiffre d'affaires, aux soins dermo-cosmétiques où le Groupe réalise plus d'un milliard d'euros de chiffres d'affaires.

Le Groupe Pierre-Fabre qui compte près de 10 000 collaborateurs à travers le monde répartis dans 42 pays, a choisi de positionner l'essentiel de ses activités en France avec environ 67 % de ses salariés et une évolution de ses effectifs de 2,1% sur ces 5 dernières années.

La quasi-totalité des usines de production et de distribution est installée en France avec 2 187 salariés à l'heure actuelle, soit 85 % des effectifs du groupe dans ce domaine d'activité.

De même, la totalité des centres de Recherche & Développement du Groupe est basée en France avec 1 300 salariés, soit 92 % des effectifs liés à cette activité dont 83,4% sont dédiés à "l'activité médicaments" sur laquelle exercent 1 084 salariés.

En 2012, le Groupe Pierre-Fabre a aussi considérablement investi en Recherche et Développement, consacrant 163 millions d'euros soit 17,6 % du chiffre d'affaires de la branche médicament, et 48 millions d'euros correspondant à 4,6 % du chiffre d'affaires de la branche dermocosmétique.

A travers des marques comme Avène, A-Derma, Ducray, Klorane et René Furterer, Le Groupe Pierre-Fabre est leader du marché français des produits cosmétiques et capillaires vendus en pharmacie. Avène est la première marque dermo-cosmétique vendue en France et l'une des premières marques en Europe, en Chine et au Japon.

www.pierre-fabre.com

Dédié à la lutte contre le cancer et spécialisé dans la recherche de biothérapies ciblées, le Centre d'Immunologie Pierre-Fabre, situé à Saint-Julien-en-Genevois, est axé sur la recherche d'anticorps monoclonaux destinés à l'oncologie et la production de principes actifs biotechnologiques. Dans le cadre de ses activités de bioproduction, le groupe Pierre-Fabre s'appuie sur des technologies à usage unique, permettant de passer d'un programme de fabrication à un autre, en un temps relativement court. Cette flexibilité de notre organisation et la bonne gestion de nos procédés réduisent par exemple le temps nécessaire à la validation des étapes de nettoyage. Cette production plus rapide offre aussi un autre avantage : la réduction de nos besoins en énergie diminue nos coûts de fabrication ce qui correspond à notre volonté de poursuivre nos efforts en développement durable.

Une usine modèle labellisée HQE

Site pilote dans la définition du label en Haute Qualité Environnementale (HQE), la construction de notre unité de fabrication de Saint-Julien en Genevois a permis aux organismes en charge du référentiel en collaboration avec les équipes Pierre-Fabre, de définir la liste des critères d'évaluation requis et leur graduation. Pionnier dans la bioproduction des systèmes à usage unique, les laboratoires Pierre-Fabre continuent d'innover dans ce domaine. Les prochaines étapes que nous envisageons d'implémenter sur ce site concernent les systèmes de contrôle dits "on-line" pour contrôler la qualité de nos produits au moment de leur fabrication. Cette évolution vient encore augmenter nos capacités de production en biotechnologie industrielle, en particulier en matière de culture cellulaire et de purification d'anticorps.

Doté d'une nouvelle Unité de Biotechnologie des Anticorps (UBA) unique en France, le Centre d'Immunologie Pierre-Fabre bénéficie d'un continuum entre la recherche, le développement et la production de lots cliniques. La recherche et la production de lots précoces sont des activités communément développées sur le site de Saint-Julien en Genevois. Cette interface entre la recherche et le développement permet de fluidifier l'avancement de nos projets. Très tôt, nous réfléchissons à l'étape de production ce qui permet aux laboratoires Pierre-Fabre d'anticiper pour mettre au point les techniques de fabrication les mieux adaptées. Cette concentration de savoir-faire est l'une des clés de notre réussite. Nos compétences en bioproduction pourraient aussi être mises en œuvre pour des projets externes au groupe Pierre-Fabre. Aujourd'hui, l'ensemble de notre outil de production, de la molécule au produit fini, est en France. Cette volonté de notre entreprise devient un atout puisque toutes les spécialités commercialisées par Pierre-Fabre sont "made in France." Ce gage de confiance pour les patients, impose beaucoup d'anticipation et d'audace pour continuer à innover au niveau de la fabrication de nos produits.

Soutenir nos développements technologiques

Les Biopôles soutiennent financièrement nos programmes de recherche qui visent à développer une nouvelle technologie embarquée dans un processus de culture cellulaire, associant des systèmes qui devront être stériles. L'État doit poursuivre son action pour que les efforts engagés dans la mise au point de ces innovations au sens large, renforcent notre compétitivité autour des bioprocédés. Les fonds FUI n'en sont qu'un exemple au niveau du financement en R&D. Nous sommes beaucoup moins soutenus pour développer nos outils de production, alors que c'est un ensemble. Pour mieux nous positionner y compris sur le marché international, l'État doit continuer à aider la R&D y compris dans le développement de nos systèmes de production.

Moins de suspicion face aux innovations de la part des pouvoirs publics

L'État peut nous aider en nous faisant davantage confiance. Les pouvoirs publics doivent être à nos côtés. Les convaincre de l'intégration de nouveaux systèmes dans les nouveaux procédés prend souvent beaucoup de temps. Pour rester les premiers à innover, nous devons sortir d'une attitude attentiste. Il paraît logique d'apporter la preuve de ce que l'on avance et en contrôlant les bonnes pratiques de fabrication sur site, les agences sont dans leur rôle. Mais, pour innover en production, nous mettons parfois en place de nouveaux process qui se heurtent à un certain conservatisme. Les agences doivent nous faire confiance et mieux comprendre les enjeux de la production que nous développons en France.



Jacques FOURNET

Directeur Général Stratégie et Affaires publiques

Après une carrière dans la fonction publique où Jacques Fournet a exercé les fonctions d'Inspecteur des Impôts puis d'Administrateur Civil, avant d'être nommé Préfet de la Nièvre, Directeur Central des Renseignements Généraux, Directeur de la DST et Préfet de la Région Champagne Ardennes, il a rejoint l'industrie pharmaceutique en qualité de Directeur Général France de Boehringer Ingelheim (1996), puis Directeur Général Délégué de Pierre-Fabre S.A. (2002-2004). En 2004, Jacques Fournet devient Directeur Général Corporate des Laboratoires Théa.

Il exerce actuellement les fonctions de Directeur Général Stratégie et Affaires Publiques de Théa Holding. Jacques Fournet est Administrateur du LEEM et après avoir occupé les fonctions de Vice-Président représentant les Laboratoires Moyens Français, il est actuellement Trésorier du Syndicat Professionnel.



Implantés en Auvergne, les Laboratoires Théa sont spécialisés en ophtalmologie. Le groupe occupe le 6^e rang mondial et le 4^e rang en Europe. Détenus à 100 % par la Famille Chibret, les Laboratoires Théa réaliseront 300 millions d'euros de chiffre d'affaires cette année et emploient 650 collaborateurs à travers le monde, dont 250 à Clermont-Ferrand. Les Laboratoires Théa ont pris le parti d'externaliser la quasi totalité de leur production de médicaments et produits mis sur le marché, dont 70 % sont fabriqués en France. Les Laboratoires Théa réalisent 70 % de leur chiffre d'affaires à l'international à travers 19 filiales européennes, leurs implantations au Maghreb, en Afrique Sub-Saharienne et divers distributeurs dans plus de 50 pays.

www.laboratoires-thea.com

Quels leviers pour améliorer la compétitivité en France ?

Table 1
ronde

Notre laboratoire classé 6^e au plan mondial et 4^e en Europe en ophtalmologie, cultive depuis sa création en 1994, un modèle qui vise à externaliser le maximum de fonctions tout en gardant la maîtrise de l'ingénierie et du pilotage des projets. Cela concerne notamment la recherche et les essais cliniques, mais aussi la production. Cette activité nécessite en effet de lourds investissements dont la rentabilité est parfois limitée, surtout lorsque cela ne concerne pas des produits phares de l'entreprise, à fort volume de production. L'achat des principes actifs se fait naturellement sur le marché international, puisque nous n'avons plus guère d'autre choix.

Mais concernant le cœur de notre activité, et c'est une volonté forte du groupe, 75 % de nos produits soit plus de 45 millions de boîtes de médicaments sont fabriquées en France par des sous-traitants spécialisés (principalement Excelvision et Unither) implantés en province : Alsace, Provence, Pays de Loire, Normandie...

Théa n'est pourtant pas en dehors de l'activité de production.

La principale unité de production détenue par Théa est située en Italie, depuis le rachat en 2002 de l'entreprise FARMILA qui est devenue notre filiale. Nous avons décidé de la conserver et de la moderniser pour honorer des contrats à long terme avec des laboratoires extérieurs, engagés avant le rachat par Théa. Cette usine nous permet surtout de maîtriser le savoir-faire et l'expérience sur la production de petits volumes ou de produits stratégiques. Nous avons également un atelier dédié à La Rochelle pour la production d'un dispositif spécifique utilisé en chirurgie oculaire (7 personnes).

Cette capacité de production, même modeste, nous permet de disposer d'un savoir-faire technique et d'une bonne connaissance de la formation des prix et donc d'être plus efficaces dans nos discussions avec nos sous-traitants.

Bénéficiaire des technologies les plus récentes

Ce niveau important d'externalisation présente de très nombreux avantages.

D'abord, cela nous permet d'orienter nos ressources propres vers la R & D tout en minimisant les inévitables problèmes liés à l'acte de production.

Ensuite, cette organisation permet concrètement d'étaler les risques, en répartissant la production sur plusieurs sites et fournisseurs, ce qui devient très important lorsque l'on commercialise de gros volumes. C'est une question de sécurité. Ce choix nous permet aussi de bénéficier plus rapidement des innovations technologiques qui améliorent constamment les process et la qualité de la production, sans avoir à changer nos propres chaînes qui ne seraient pas saturées par nos seuls besoins.

C'est donc le choix d'un modèle économique dans son ensemble, guidé par la singularité des modes de fabrication en ophtalmologie nécessitant des machines qui produisent par exemple des centaines de millions d'unidoses chaque année.

Par ailleurs, lorsque l'industrialisation d'un de nos produits suppose un changement de méthodes de production, nous optimisons les solutions techniques avec nos fournisseurs et nous pouvons si nécessaire participer financièrement à l'investissement réalisé par notre sous-traitant. En plus de notre implication dans l'usine italienne (Milan), en confiant la fabrication à nos fournisseurs, nous sommes partie prenante à l'acte de production via un dialogue permanent avec nos fournisseurs que nous soutenons dans la conception des process et des investissements nécessaires pour recourir aux technologies les plus innovantes. Chacun y trouve un avantage, puisque ces entreprises investissent grâce à nous, en toute confiance sur le long terme et nous participons ainsi à la compétitivité des solutions développées en France.

Le choix de l'export ouvre de nouvelles perspectives

En 2004, 70 % de nos produits étaient vendus en France et 30 % à l'international. En 2013, la proportion est exactement inverse. En faisant produire en France, nous contribuons donc à l'équilibre de la balance commerciale. Nous souhaitons poursuivre notre développement selon ce modèle, en implantant des filiales à l'étranger (il y en a 19 actuellement) sans forcément y construire de sites de production. Ceci n'est pas toujours simple, notamment dans certains pays émergents (Algérie) où les autorités exigent des productions locales pour autoriser la commercialisation de produits Théa sur leur territoire.

Pour l'heure, nous fabriquons en France et nous exportons. Si notre développement se confirme, nous espérons même que cela facilitera l'émergence de nouveaux producteurs en France.

Notre ambition

Pour nous permettre de conserver ce positionnement dans l'Hexagone, les entreprises qui travaillent pour nous (mais qui ont d'autres clients et qui fabriquent aussi des produits génériques) doivent bénéficier d'un environnement économique et fiscal satisfaisant et surtout stable. Nos sous-traitants doivent en effet produire des volumes avec des marges relativement modestes. Ils ont besoin d'un horizon éclairé, d'une meilleure visibilité dans leur activité et de contraintes réglementaires qui ne soient pas pénalisantes par rapport aux usines situées à l'étranger. C'est une question de politique industrielle globale. A cet égard, le CICE est une mesure positive. Nous pourrions trouver sans difficulté des fournisseurs, en Inde notamment, mais nous souhaitons que notre production reste sur le territoire français où sont implantés nos sous-traitants. C'est aussi le côté patriotique de Théa, une entreprise détenue à 100 % par une famille auvergnate. La production en France fait partie de nos gènes et la sous-traitance telle que nous la concevons est un modèle gagnant pour notre entreprise, pour les fabricants et pour le pays.



Dominique MEYER

Directeur industriel Chimie

Dominique Meyer, 58 ans, est Docteur es sciences en chimie organique et diplômé de l'Executive MBA du CPA-HEC. Il a rejoint le Groupe Guerbet en 1982 et y a notamment exercé les fonctions de Directeur de la Recherche, Directeur de la Stratégie, Directeur Industriel et Directeur industriel de l'activité Chimie. Dominique Meyer est co-inventeur de deux produits de contraste pour l'imagerie médicale, le Xenetix[®] agent de contraste utilisé en radiologie rayons X et le Dotarem[®], agent de contraste paramagnétique pour l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) reconnu au niveau international pour son excellent profil de sécurité pour les patients. Dans ses fonctions actuelles, Dominique Meyer est en charge de l'ensemble de la production chimique de Guerbet, en particulier la fabrication de cinq principes actifs, réalisée en totalité en France sur les sites de Lanester (Morbihan) et Marans (Charente Maritime).

Guerbet | 
Contrast for Life

Pionnier dans le domaine des produits de contraste avec plus de 80 années d'expérience, Guerbet est le seul groupe pharmaceutique dédié à l'imagerie médicale sur le marché mondial. Il dispose d'une gamme complète de produits de contraste pour l'imagerie Rayons X, pour l'IRM et pour la radiologie interventionnelle, ainsi qu'une gamme d'injecteurs et de dispositifs médicaux associée, afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patients.

Pour découvrir de nouveaux produits et assurer son développement futur, Guerbet mobilise chaque année d'importantes ressources pour la R&D : environ 10 % de ses ventes. Guerbet (GBT), est coté sur le marché EuroList d'Euronext Paris au compartiment B, et a réalisé en 2012 un chiffre d'affaires de 403 millions d'euros, avec un effectif total de 1 400 salariés dont 1 000 en France.

Quels leviers pour améliorer la compétitivité en France ?

Table 1
ronde

Le Groupe Guerbet a choisi la France comme plateforme mondiale de développement en y réalisant 100 % de sa production chimique et 70 % de sa production pharmaceutique. Pour devenir plus compétitif et poursuivre le développement de notre activité au niveau international, l'amélioration de notre productivité va de pair aujourd'hui avec une chimie durable, plus respectueuse de l'environnement. En mettant en place des procédés plus productifs et une valorisation de nos effluents, nous récupérons et recyclons au maximum les matières premières, notamment l'iode contenu dans nos produits de contraste. Guerbet s'inscrit dans une logique de développement durable fondée sur l'innovation industrielle pour améliorer sa compétitivité et sa maîtrise environnementale. L'entreprise en fait même aujourd'hui un atout concurrentiel. L'innovation permet de mettre en place des procédés plus productifs et plus propres pour

www.guerbet.com

gagner des parts de marché à l'international. En Europe et notamment en France, nous devons produire en conformité avec les plus hauts niveaux d'exigence en termes de normes environnementales et de maîtrise des risques industriels.

La production verte doit devenir un atout concurrentiel et un critère d'achat

Aujourd'hui, cette logique d'innovation doit être mieux valorisée par les centrales d'achat des hôpitaux lors des procédures d'appels d'offres, ou le critère de décision prédominant demeure le prix. Certaines centrales d'achat commencent progressivement à mettre en place des indices verts, mais qui ne figurent pas encore parmi les critères d'achats prioritaires. Les efforts déployés par notre entreprise qui fabrique ses produits en France devraient logiquement constituer un avantage concurrentiel.

La conjonction des normes environnementales très exigeantes et de la pression sur les prix a déjà conduit de nombreuses entreprises à délocaliser en Asie la synthèse chimique des principes actifs. Outre la perte économique et technologique liée à cette situation, elle constitue également un risque sanitaire pour les pays européens, qui deviennent dépendants pour leurs approvisionnements et rend plus difficile le contrôle des BPF.

Le pari de Guerbet consiste à investir dans son outil de production français pour, tout en maîtrisant les normes et référentiels environnementaux et industriels très pointus, produire à des coûts compétitifs sur les marchés internationaux.

Le choix de l'innovation pour intégrer de nouveaux procédés de fabrication plus productifs et plus propres à un coût

Cette année, le groupe Guerbet a globalement investi 20 millions d'euros dans ses trois sites de production en France. À Aulnay-sous-Bois en Seine-Saint-Denis, dans le Morbihan et en Charente-Maritime, plus de 550 salariés produisent chaque jour des produits de contraste et des molécules indispensables en radiologie diagnostique et interventionnelle, répondant aux standards internationaux de qualité les plus stricts. Cette ambition de maîtrise environnementale nous conduit à réaliser des investissements pour améliorer la qualité de nos effluents. À Lanester dans le Morbihan, nous recyclons l'iode. Cette valorisation d'une matière première stratégique représente à elle seule un investissement de 3 millions d'euros. Depuis cinq ans, Guerbet a consacré pas moins de 5 millions d'euros pour ce hisser au rang de leader dans la chimie durable, et répondre aux critères les plus exigeants en matière de maîtrise environnementale.

L'exigence de procédés plus productifs et plus propres doit devenir un atout concurrentiel

L'innovation dans ce secteur impose une dynamique de changement qui doit être mieux prise en compte par les administrations concernées. Aujourd'hui, les délais d'instruction et d'autorisation pour mettre en place un nouveau procédé industriel ne sont pas adaptés à cette dynamique et freinent nos performances.

Il faut favoriser l'émergence d'une culture du principe d'innovation pour en faire une valeur sociétale.

L'ouverture de nouvelles lignes de production avec des procédés éco-compatibles nécessite un temps souvent

très long d'instruction des autorités, alors que la concurrence internationale impose un temps de réponse très court. Nous attendons une accélération des instructions d'agrément réglementaire tant au niveau environnemental qu'en terme de maîtrise du risque industriel pour promouvoir cette dynamique d'innovation. Ces exigences ne doivent pas être des contraintes au risque d'aboutir à des handicaps concurrentiels. Nous intégrons les obligations réglementaires légitimes que nous nous employons à satisfaire, mais il faut tenir compte de l'environnement et du potentiel de notre industrie pour mettre en place ces évolutions. Elles doivent s'inscrire dans la durée et toujours rechercher au travers de l'innovation la bonne adéquation entre compétitivité et exigences réglementaires dans une logique de développement durable de nos activités industrielles en France. Valoriser nos efforts dans la fabrication et le traitement plus respectueux de l'environnement permettra à Guerbet de rester l'une des dernières entreprises à produire ses principes actifs en France. En effet, et à condition de parvenir à réduire les prix de revient industriels, le "made in France" peut, dans notre secteur, être un atout dans la mesure où la traçabilité et la qualité des circuits d'approvisionnement dans certains pays asiatiques sont assez éloignées des standards requis en Europe et en Amérique du Nord.

Aujourd'hui beaucoup d'atouts justifient le développement industriel de Guerbet en France. D'abord, les compétences spécifiques développées sur nos sites de production historiquement implantés sur le territoire français et qui constituent la base de notre capacité d'innovation. Guerbet est une entreprise familiale qui affiche sa ferme volonté de contribuer au développement de nos activités de production dans notre pays, en réinvestissant globalement plus de 20 millions d'euros dans ses usines implantées en France. Notre capacité d'innovation, l'amélioration de notre productivité et la mise au point de procédés respectueux de l'environnement forment notre atout principal. Ce potentiel ne doit pas être entravé par une inflation normative et des temps d'instruction de dossiers de plus en plus longs. Les normes environnementales ne doivent pas être décourageantes, car elles peuvent contribuer à désindustrialiser la France. Nous avons la volonté d'innover, cette volonté doit pouvoir s'appuyer sur une culture administrative qui soutient et favorise cette démarche.

Améliorer la coordination des services de l'État

Il est possible, sans remettre en question les exigences nationales en termes de développement durable, de réaliser des gains significatifs en termes de productivité. En effet, la France dispose de plusieurs leviers pour inciter les industriels à rapatrier sur le sol national leurs opérations de production chimique. Ainsi, une meilleure concertation entre les DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) et des Directions Régionales des Entreprises, de la Concurrence, de la Consommation, du Travail et de l'Emploi (DIRECCTE) permettrait d'intégrer à la fois des objectifs de police environnementale et de développement économique dans les décisions administratives relatives aux sites de production. De même, l'intégration de critères de développement durable dans les procédures d'achat des établissements publics de santé permettrait de réduire la distorsion de concurrence entre les entreprises qui produisent en Europe selon des normes environnementales exigeantes et celles qui ont fait le choix d'importer leurs produits depuis des pays dans lesquels ils peuvent s'affranchir de ces contraintes.



Joël RICHARD

Senior Vice-Président Peptides

Joël Richard est Vice-Président, Peptides chez Ipsen depuis environ 2 ans. Il a la responsabilité globale de l'ensemble des activités de développement des peptides et petites molécules chimiques, depuis le développement des principes actifs jusqu'au développement et à l'industrialisation des formulations et produits finis. Les indications thérapeutiques majeures de ces produits se situent dans les domaines de l'Oncologie, de l'Endocrinologie et de la Neurologie.

Joël Richard a 25 ans d'expérience en R&D chimique et pharmaceutique. Il a successivement occupé de nombreuses positions de senior management dans des sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie. Vice-Président, Développement Produits Finis chez Ipsen de 2008 à 2011, Directeur, Développement Pharmaceutique chez Serono et Merck Serono en Italie et Allemagne de 2005 à 2008, Vice-Président Recherche et Directeur R&D Europe chez Ethypharm de 2001 à 2004, Directeur Général de Mainelab, une société de biotechnologie et de formulations innovantes de protéines recombinantes de 1999 à 2001, dont il a été le co-fondateur.

Joël Richard est un ancien élève de l'École Normale Supérieure (ENS) de Cachan, agrégé de Sciences Physiques, titulaire d'un Doctorat en Sciences de Matériaux de l'Université de Paris VI et d'une Habilitation à diriger les Recherches en Chimie de l'Université de Bordeaux I.



Ipsen est un groupe pharmaceutique de spécialité à vocation mondiale qui a affiché en 2012 des ventes supérieures à 1,2 milliard d'euros. L'ambition d'Ipsen est de devenir un leader dans le traitement des maladies invalidantes. Sa stratégie de développement s'appuie sur 3 franchises : neurologie, endocrinologie et uro-oncologie. Par ailleurs, le Groupe a une politique active de partenariats. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes en peptides et en toxines. En 2012, les dépenses de R&D ont atteint près de 250 millions d'euros, soit plus de 20% du chiffre d'affaires. Le Groupe rassemble près de 4 900 collaborateurs dans le monde.

www.ipsen.com

Le développement de nouvelles formulations de peptides injectables exige régulièrement des évolutions de notre appareil de production. Ces innovations nous permettent de proposer aujourd'hui, des traitements prêts à l'emploi et à longue durée d'action. Nous attachons beaucoup d'importance à tout ce qui peut faciliter, sécuriser et accélérer l'intervention des professionnels de santé dans l'administration du traitement et son acceptabilité par les patients.

Nos formulations innovantes bousculent la concurrence

Notre expertise est particulièrement reconnue dans la fabrication de nouvelles solutions injectables, associant le médicament au dispositif médical. Ces systèmes doivent être assemblés dans une même unité de production. Ces innovations simplifient et améliorent déjà considérablement l'observance et la tolérance de traitements chroniques. Elles optimisent également l'action du produit, en ajustant la pharmacocinétique pour mieux cibler, par exemple, le niveau de concentration plasmatique de nos produits. En augmentant nos standards de qualité, nous faisons aussi évoluer en France notre savoir-faire en matière de fabrication. Notre production de solutions "prêtes à l'emploi" fait la différence y compris sur le marché international. Nous disposons par exemple d'un savoir-faire unique dans les seringues préremplies qui évitent de reconstituer le produit avant injection. Cela présente de multiples avantages. D'abord, ces solutions nouvelles limitent les gestes médicaux et les sources d'erreurs au niveau des manipulations. Nos innovations

renforcent aussi la sécurité des traitements et font gagner un temps précieux aux équipes de soins tout en limitant l'anxiété des patients qui n'assistent plus à la préparation de la seringue.

Un savoir-faire d'excellence en France

Les techniques de fabrication de ces nouvelles solutions font appel à des méthodes et des procédés particulièrement ingénieux, qui sont protégés par des brevets. Notre compétitivité s'appuie sur une propriété intellectuelle et industrielle de ces formulations nouvelles. Dans cette course à l'innovation, Ipsen avec ses 4900 employés, trouve sa place aux côtés des géants de la pharmacie en maintenant sa production sur le territoire national. Sur le marché mondial en endocrinologie ou en oncologie, Ipsen fait face à des géants. En fabriquant nos produits à côté de Toulon depuis plus de 20 ans, nous avons développé sur ce site une technicité et un savoir-faire bien particulier, liés à ces formes pharmaceutiques évoluées. Il s'agit d'une production industrielle à forte valeur ajoutée, qui implique un respect absolu des bonnes pratiques de fabrication. Pour maintenir notre standard de qualité très élevé, nous avons besoin de le sécuriser.

Sécuriser nos procédés

Aujourd'hui, nous attachons beaucoup d'importance à ce que nos procédés aient un impact environnemental limité. Nous cherchons à diminuer les quantités de solvants que nous récupérons et traitons. La réduction de l'exposition de nos collaborateurs à ces matières est aussi l'une de nos grandes préoccupations, car nous nous attachons à répondre à toutes les contraintes liées à la protection de l'environnement, à l'hygiène et à la sécurité. Les exigences en Europe sont de plus en plus fortes et cela fait partie chez Ipsen de la qualité de nos procédés de fabrication. Cela nous conduit à innover sans cesse, pour faire évoluer la composition de produits

Développer les formations en alternance à des coûts plus raisonnables

L'État doit poursuivre ses efforts pour développer les formations en alternance. Le développement accru de partenariats entre les écoles et l'industrie pour développer les formations dans nos métiers spécifiques est très attendu. Pour faciliter et accélérer les recrutements dans notre secteur, l'acquisition de connaissances plus opérationnelles permettrait d'intégrer davantage de personnels dans nos entreprises. Ces formations en alternance sont le premier pas vers un emploi.

Table
ronde 2

Préparer la production de demain en anticipant les grandes ruptures

Participation de :

- **Pierre Catignol**
Vice-Président Affaires industrielles de Stallergenes
- **Paola Gardellin**
Directrice de site de bioMérieux
- **Pierre-Noël Lirsac**
Président CELLforCURE, groupe LFB
- **Arnaud Martin**
*Responsable Partenariats Industriels Biotechnologiques,
Affaires industrielles Sanofi*



Pierre CATIGNOL

Vice-Président Affaires industrielles

Pierre Catignol, ingénieur de l'ECAM, Lyon (Arts et métiers) est riche d'une expérience de 17 années passées dans la fabrication des vaccins au sein de Sanofi Pasteur pour les marchés du monde entier.

Après avoir passé 12 ans sur le site principal de production de Sanofi Pasteur à Marcy l'Étoile (Rhône-Alpes), Pierre Catignol a dirigé le site argentin de Buenos Aires. Avant de rejoindre Stallergenes, Pierre Catignol dirigeait en Thaïlande une société de production de vaccins, joint-venture entre Sanofi Pasteur et le gouvernement thaïlandais.



Stallergenes est un laboratoire biopharmaceutique international qui se consacre au traitement des maladies respiratoires allergiques telles que la rhino-conjonctivite et la rhinite sévères, ainsi que l'asthme allergique, par immunothérapie allergénique.

Créé en 1962 par l'Institut Mérieux, Stallergenes, leader mondial dans son domaine, est largement tourné vers l'innovation afin de répondre aux besoins des patients. Consacrant environ 20% de son chiffre d'affaires annuel à la Recherche & Développement, le laboratoire investit chaque année environ 55 millions d'euros dans ses activités de R&D et de production.

Stallergenes est engagé depuis 2003 dans le développement de plusieurs spécialités pharmaceutiques d'immunothérapie sublinguale en comprimés. Ces comprimés d'allergènes permettront de traiter 80 % des patients souffrant d'allergies respiratoires sévères dans le monde.

Stallergenes a réalisé en 2012 un chiffre d'affaires de 240 millions d'euros. Le siège social, le centre de R&D et les principales unités de production sont situés à Antony (Hauts-de-Seine).

Stallergenes propose ses produits dans 50 pays, à travers 18 filiales réparties dans le monde et des accords de partenariat ou de distribution. Le nombre de ses filiales a doublé ces 4 dernières années. Cinq nouvelles filiales ont été créées depuis 2011 dans de nouveaux marchés internationaux (Argentine, Australie, Turquie, Russie, Jordanie). Stallergenes se développe particulièrement en Russie où les besoins de la population sont importants. Aux États-Unis, son innovation phare est en cours d'évaluation par les autorités.

L'effectif de l'entreprise a quadruplé en 10 ans et est aujourd'hui de 1000 collaborateurs, dont 750 en France.

www.stallergenes.com

Les traitements d'immunothérapie allergénique, destinés à rééquilibrer le système immunitaire des patients allergiques, sont des produits biologiques, dont la production est particulièrement complexe. Nos matières premières sont des allergènes (pollens de graminées et d'arbres, acariens, etc.), qui sont sujets à une forte variabilité et peuvent rencontrer des problèmes de disponibilité.

Concentrer la fabrication des produits en France

Stallergenes dispose d'un savoir-faire spécifique, de niveau pharmaceutique, entièrement dédié au traitement des maladies respiratoires allergiques.

La fabrication des traitements allergéniques impose des processus biologiques bien particuliers. Nous avons procédé à des développements spécifiques, notamment d'équipements robotisés pour la production d'APSI (Allergènes préparés spécialement pour un Individu) et de procédés et réactifs afin de doser les allergènes. Nous avons la capacité de produire à la fois des APSI en petites séries et des spécialités à plus large échelle, tout en utilisant des technologies innovantes, telles que la chromatographie, qui améliore les techniques de purification.

En construisant une nouvelle usine de principes actifs pour notre gamme de spécialités pharmaceutiques en comprimés, promise à un bel avenir puisqu'ils permettront de traiter 80 % des patients souffrant d'allergies respiratoires à travers le monde, nous concentrons la compétence au niveau de cette fabrication qui nécessite une main-d'œuvre disposant d'une expertise pointue. Nous avons la garantie que nos produits biologiques sont bien identiques, et nous répondons aux exigences réglementaires des différents pays dans lesquels nos produits sont disponibles.

Nous concentrons les savoir-faire et les compétences sur un même lieu, en France, à Antony en région parisienne. La taille de notre société nous permet d'être particulièrement agiles et en pleine expansion. Produire en France, c'est finalement un facteur de réussite.

Une collecte mondiale des pollens

Pour les pollens qui sont la base de nos principaux produits, il est impératif de sécuriser nos approvisionnements. Pour réunir les quantités importantes de certains pollens dont nous avons besoin, nous nous appuyons à la fois sur des fournisseurs externes et sur notre production internalisée. Dans le processus de collecte de ces pollens, nous sommes tributaires des aléas climatiques et géographiques, c'est pourquoi nous diversifions nos sources d'approvisionnement pour nous en affranchir. Le développement de nouveaux produits nous amène par exemple à rechercher des pollens rares, comme celui du cèdre du Japon, allergie qui est un véritable fléau en matière de santé publique dans ce pays. Ceci impose que nous soyons en mesure de disposer de volumes suffisants pour répondre à la demande et ces approvisionnements définissent notre capacité de fabrication.

Une maîtrise de l'intégralité de la chaîne de valeur, de la matière première au produit fini

La concentration de nos activités nous permet de rapprocher nos chaînes logistiques. Entre les matières premières produites en interne sur le sol français et celles qui sont achetées chez des sous-traitants, nous avons la ferme volonté de concentrer en France les activités qui correspondent à la production de pollens considérés comme stratégiques. Pour maîtriser l'intégralité de la chaîne de valeur et des process, de la matière première au produit fini, l'internalisation de la production des principaux allergènes hisse l'entreprise Stallergenes à un niveau d'expertise sans pareille dans ce domaine. Déjà premier producteur pharmaceutique mondial d'acariens, Stallergenes occupe le devant de la scène dans la production de pollens de graminées.

Le savoir-faire Made in France a besoin de soutien

Le coût de production sera un critère de choix déterminant pour guider nos activités futures. Nous faisons le pari de concentrer en France les dernières étapes de fabrication des matières premières que nous achetons à travers le monde. Ce choix nous conduit aussi à poursuivre l'investissement dans notre site industriel du Loiret, qui fabrique la matière première pour l'un de nos produits phare. Ces lieux de production doivent devenir plus polyvalents, pour travailler sur une pluralité de pollens. Ces développements créent aussi des emplois et cela pourrait encore s'accélérer, si nous étions davantage soutenus dans nos investissements.



Paola GARDELLIN

Directrice de site

Diplômée d'une thèse de biologie moléculaire/génétique de l'Université de Vienne en Autriche, portant sur l'identification de gènes suppresseurs de tumeurs dans les neuroblastomes, Paola Gardellin a effectué ensuite un post-doctorat à l'institut Curie d'Orsay, sur la différenciation des érythroblastes dans un modèle aviaire. Elle a rejoint l'industrie des biotechnologies en 2000, devenant chef de projet et responsable du pôle "microarray" pour l'analyse de la différenciation génique. Après sept ans en gestion de projets dans trois sociétés de biotechnologie différentes, dont un an en tant que responsable de laboratoire R&D, Paola Gardellin devient Directeur de Programme de biologie moléculaire chez bioMérieux en 2007.

Elle a dirigé trois programmes différents, dont celui concernant le développement d'un test compagnon (ThxID- BRAF) en partenariat avec la société pharmaceutique Glaxo Smith and Kline sur la détection de mutations sur le gène BRAF chez des patients atteints de mélanome en stage III ou IV (métastasé). Depuis l'an dernier, Paola Gardellin a pris la direction du site bio-industriel de Verniolle, qui conçoit, industrialise et produit des tests diagnostiques de biologie moléculaire innovants dans les maladies infectieuses.



Acteur majeur dans le domaine du diagnostic *in vitro* depuis 50 ans, bioMérieux est présente dans plus de 150 pays au travers de 41 filiales et d'un large réseau de distributeurs.

Leader mondial en microbiologie clinique et industrielle, bioMérieux offre des solutions de diagnostic (réactifs, instruments et logiciels) qui déterminent l'origine d'une maladie ou d'une contamination pour améliorer la santé des patients et assurer la sécurité des consommateurs.

Ses produits sont utilisés dans le diagnostic des maladies infectieuses et apportent des résultats à haute valeur médicale pour le dépistage et le suivi des cancers et les urgences cardiovasculaires. Ils sont également utilisés pour la détection de micro-organismes dans les produits agroalimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques. bioMérieux est une société cotée sur NYSE Euronext Paris.

www.biomerieux.com

Dans le domaine de la médecine personnalisée, bioMérieux développe des tests de diagnostic compagnon pour la détection des maladies infectieuses et du cancer. Ces nouveaux tests personnalisés associés aux thérapies représentent une avancée majeure puisqu'ils permettent à la fois d'identifier la maladie et de la traiter, en prenant en compte le contexte particulier du patient. Cette innovation au cœur de la médecine personnalisée va permettre d'offrir des réponses individuelles et sur mesure aux patients. Elle a convaincu la plupart des acteurs de la santé : aujourd'hui, la moitié des nouvelles thérapies sont développées en conjonction avec un test de diagnostic compagnon.

L'assurance de l'efficacité

bioMérieux produit déjà ces tests de biologie moléculaire très avant-gardiste, dans le domaine du cancer. Ces tests compagnons révolutionnaires permettent de cibler les patients dotés sur certains gènes de mutations spécifiques qui garantissent une meilleure réponse à un traitement particulier. Avec cette innovation majeure, nous allons rapidement nous éloigner des stratégies thérapeutiques traditionnelles où tous les patients recevaient le même traitement, souvent coûteux, pour finalement parfois très peu ou pas de résultats. Cette nouvelle approche permet aussi de maîtriser la toxicité potentielle de certaines thérapies pour certaines catégories de patients.

La production des tests de biologie moléculaire bouscule les pratiques médicales

bioMérieux, qui est mondialement connu pour la culture des bactéries, fait aujourd'hui le pari de s'attaquer à l'infiniment petit. Il s'agit toujours de détection de bactéries, mais à travers leur génome. À Grenoble, Verniolle et

Saint-Brieuc, nous produisons désormais des tests qui vont permettre de détecter des maladies infectieuses au niveau moléculaire. Ceci est tout à fait révolutionnaire et peu à peu les laboratoires hospitaliers intègrent cette activité de biologie moléculaire dans leurs tests de diagnostic, ce qui permet d'obtenir un résultat en une heure au lieu d'un à plusieurs jours et ainsi d'orienter rapidement et plus efficacement l'approche thérapeutique. La production industrielle de ces nouveaux outils représente un enjeu majeur pour accompagner cette nouvelle révolution médicale : la médecine personnalisée va réellement devenir la façon de traiter les patients dans les 10 à 15 ans à venir.

L'automatisation industrielle va permettre de les produire à grande échelle

Aujourd'hui ces tests diagnostic compagnons et de façon générale les tests de biologie moléculaire, ne sont fabriqués que de façon manuelle. Pour les produire à grande échelle, il va falloir automatiser leur industrialisation. C'est un vrai challenge, car ces tests sont actuellement fabriqués sous hotte à petite cadence, afin de respecter des contraintes de pression et de température pour ne pas induire de contamination. Il faut donc investir dans des machines et technologies nouvelles pour créer cet environnement bien particulier. Sur le site de Verniolle, nous sommes focalisés sur certaines maladies infectieuses et virales, qui n'imposent pas un développement à grande échelle. En revanche, pour produire à plus grande échelle dans d'autres pathologies, nous devons investir des sommes importantes dans les 5 ans à venir pour intégrer cette automatisation de tests de biologie moléculaire intégrés. C'est très complexe, car dans un même test, nous allons créer un "laboratoire miniature" permettant de traiter un échantillon, extraire l'ADN des pathogènes et le détecter ; ce qui fournira un diagnostic sur les pathologies ciblées.

Nous avons l'ambition de créer une telle capacité de production en France, afin d'alimenter tout le marché européen.

L'État pourrait fédérer la promotion de nos savoir-faire

Pour constituer une filière française intégrée, alliant innovation et industrialisation/production dans ce nouveau secteur, les acteurs de la santé, industriels et acteurs publics français, doivent unir leurs forces. Le passage à l'échelle industrielle des premières applications de la médecine personnalisée et de ces tests de biologie moléculaire intégrés comporte des risques, qui peuvent être accompagnés. Inciter à l'émergence d'une capacité de production française passe également par une attitude résolue et ouverte d'inscription de ces nouveaux parcours thérapeutiques dans les pratiques de soins en France. D'autre part, afin de pouvoir commercialiser ces tests, à haute valeur ajoutée, mais coûteux, dans les pays moins industrialisés, un challenge dans la diminution du prix de revient est obligatoire. Ceci passera par une automatisation des procédés de fabrication. Un meilleur rendement peut nous ouvrir d'autres perspectives et d'autres marchés y compris ceux qui sont moins développés que l'Europe. Enfin, pour "nourrir" un flux conséquent de nouveaux tests compagnons, nous devons compter sur la recherche diversifiée et sur le meilleur niveau mondial dans ce domaine.



Pierre-Noël LIRSAC

Président-Directeur Général de CELLforCURE

Après des études menées à l'École Normale Supérieure, une agrégation et un Ph.D en génie biologique, Pierre-Noël Lirsac, 50 ans, a successivement dirigé des équipes de recherche en biotechnologie et radiobiologie au Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA), puis à l'Institut des Sciences et Techniques Nucléaires. De 2002 à 2006, il dirige le bureau Pharmacie-Santé et Biotechnologies au sein de la Direction Générale des Entreprises du Ministère de l'Industrie.

Fin 2006, il rejoint le CEA en tant que Directeur Adjoint du programme "Technologies pour la santé" du CEA dont la mission est la valorisation de l'innovation et la création d'entreprises. Entré au LFB en mars 2010 en tant que directeur de programme, financement public et thérapie cellulaire, il a créé la filiale dédiée, CELLforCURE et obtient que le projet "C4C" bénéficie de financements publics dans le cadre des "investissements d'avenir". Depuis juin 2012, il a été nommé CEO de CELLforCURE.



Le LFB est un groupe biopharmaceutique qui développe, fabrique et commercialise des médicaments indiqués dans la prise en charge de pathologies graves et souvent rares dans des domaines thérapeutiques majeurs : l'immunologie, l'hémostase et les soins intensifs.

Numéro un en France et au 6^e rang dans le monde dans le domaine des médicaments dérivés du plasma, le groupe LFB est également une des premières entreprises européennes dans le développement d'anticorps monoclonaux et de protéines de nouvelle génération issues des biotechnologies.

Avec un effort de recherche très soutenu, le groupe LFB met en œuvre une stratégie de croissance axée sur le développement de ses activités à l'international et sur la mise au point de thérapies innovantes.

www.lfb.fr

Préparer la production de demain en anticipant les grandes ruptures | Table ronde 2

L'approche de la médecine personnalisée cellulaire et régénérative nous conduit à résoudre certaines questions dans les prochaines années. Ces questions sont liées au fait que la médecine cellulaire est aujourd'hui fondée sur un modèle autologue qui va évoluer au moins pour certaines indications vers un modèle allogénique. Industrialiser la médecine cellulaire nécessite que l'on soit capable d'industrialiser les thérapies cellulaires autologues et de sécuriser pour le patient les approches allogéniques.

Industrialiser les thérapies autologues

Il s'agit de produire à partir des cellules d'un patient donné, des cellules pour ce même patient afin de

mieux cibler le traitement de la maladie. Cette approche modifie totalement nos modes de production et nous amène aujourd'hui à imaginer l'industrialisation de la thérapie cellulaire comme "faire en grand nombre, un par un en parallèle."

Cette perspective impose d'importants investissements matériels, des développements de systèmes jetables de culture. Ces nouveaux modes de fabrication vont imposer des contrôles individuels des cultures cellulaires. Cela pose en particulier des difficultés de miniaturisation de la mesure et du contrôle des divers paramètres physico-chimiques tout au long des cultures. Les technologies de mesure aujourd'hui conçues pour de gros bioréacteurs, requièrent encore d'être miniaturisées, jetables et de faible coût. Il y a vraisemblablement une rupture de conception qui nous attend. Il faut revoir l'ensemble des systèmes de mesure des paramètres physico-chimiques des cultures avec des senseurs miniaturisés et jetables après chaque

manipulation dans un cadre de bonnes pratiques de fabrication. Aujourd'hui, ceci n'est pas encore faisable à un coût raisonnable. Nous sommes face à un vrai challenge autour de l'électronique et de la microélectronique.

Nos équipements reposent surtout sur des solutions étrangères, le plus souvent allemandes ou américaines. Ceci nous conduit à passer des partenariats, car pour gagner du temps nous avons besoin de nous appuyer sur les meilleures solutions disponibles. Cependant, il est possible de développer d'autres solutions qui pourraient être françaises. Or, nous avons en France notamment à Grenoble, des champions de la microélectronique. Il y a là des champs d'opportunité en capitalisant sur des savoir-faire de laboratoires publics (CEA, CNRS,...) et des industriels. C'est le moment idéal de nous aider à travers une politique volontariste pour développer des solutions françaises dans ce domaine.

Sécuriser les approches allogéniques

Le passage à l'allogénique est le second grand défi qui nous attend. Ce passage permettra d'utiliser les cellules d'un patient pour en traiter plusieurs centaines, voire des milliers. Ce modèle est fondamentalement un modèle de production industrielle de médicament proche de ceux utilisés pour produire les médicaments recombinants. Ceci peut naturellement permettre de diminuer considérablement les coûts.

Cette perspective est encore au stade de la clinique avec différentes approches cellulaires. Mais, avant d'être accessible au patient, il importe de résoudre deux questions.

La première est d'ordre médical impliquant l'acceptabilité par l'organisme des patients de cellules d'un autre individu. C'est toute la difficulté de l'immunosuppression qui peut être atténuée par des types cellulaires particulièrement immuno-modérateurs.

La deuxième est liée aux systèmes cellulaires utilisés pour obtenir des cellules progénitrices. Aujourd'hui, on extrait les cellules souches d'un prélèvement biologique, mais ce n'est pas la seule solution. Avec les cellules pluripotentes induites (ou iPS) (prix Nobel 2012) on peut désormais prendre n'importe quelle cellule d'un organe (peau...), la manipuler pour la dédifférencier et lui donner la pluripotence nécessaire avant de la re-spécialiser en cellules médicaments. C'est effectivement l'une des solutions de demain, dès lors que l'on aura levé les incertitudes sur la sécurité biologique de ces systèmes à long terme.

Des acteurs académiques français sont à la pointe dans ce domaine et au niveau industriel, la France dispose d'entreprises capables de jouer leurs rôles, pour relever ce défi.

Avec CELLforCURE, nous relevons ces deux challenges en prenant l'initiative de mettre en place les outils d'industrialisation d'une filière française de thérapie cellulaire et disposons d'installations et d'offres uniques en Europe. Nous sommes encore à un stade très précoce de cette médecine personnalisée cellulaire, mais les leaders français de la bioproduction qui imaginent le passage de l'autologue à l'allogénique sont bien positionnés. Le LFB a clairement l'intention de devenir un acteur clé pour offrir ces solutions d'avenir.

L'État doit d'abord soutenir les projets industrialisables

Les entreprises françaises qui développent les technologies nouvelles de la médecine personnalisée cellulaire vont produire les médicaments de demain. Pour que la production s'accélère, il faut que la technologie permette de les réaliser dans le cadre des bonnes pratiques de fabrication. En particulier, le soutien de l'État pourrait promouvoir le développement de solutions métrologiques miniaturisées et jetables adaptées à l'échelle autologue capitalisant sur les compétences nationales en micro et nanotechnologies.

Par ailleurs, l'État doit soutenir les programmes qui permettent d'apporter la preuve de la sécurité des iPS. Ces programmes sont le plus souvent développés par des laboratoires publics. Parallèlement, il faut favoriser la possibilité pour les laboratoires publics de travailler sur des programmes d'industrialisation de leurs procédés. Afin d'optimiser l'usage des fonds publics, il convient de repérer et d'arrêter le plus tôt possible les projets fondés sur des procédés non industrialisables. L'État doit prendre en compte la capacité à industrialiser les procédés dans ses critères de sélection pour accorder son soutien aux équipes de recherche. De ce point de vue, apporter un regard industriel dans les comités de sélection augmenterait nos chances de flécher les budgets sur des projets industriellement réalisables.

C'est important, puisque la France dispose à la fois des acteurs, des compétences et de la capacité industrielle nécessaires pour inventer les solutions techniques qui vont nous conduire à produire les thérapies de médecine personnalisée cellulaire de demain.



Arnaud MARTIN

Responsable Partenariats Industriels
Biotechnologiques Affaires industrielles

Arnaud Martin est diplômé de l'Université Pierre et Marie Curie Paris VI et bénéficiaire d'une bourse CIFRE.

Après une Thèse de Chimie effectuée au sein de la société Eurositop (CEA Industries) en partenariat avec le laboratoire du Professeur André Marquet, Arnaud Martin s'est investi pendant plusieurs années dans la création et l'animation d'une équipe spécialisée dans le développement des procédés avec une spécialité dans le domaine de la synthèse totale de produits naturels. Durant cette période, il a assuré l'enseignement de la Biotechnologie à l'ESCOM.

Entre 2001 et 2003, il a occupé le poste de responsable du Business Développement du département de Chimie fine pour le compte de groupes japonais et de sociétés nord-américaines.

En 2003, il rejoint Sanofi en qualité de responsable des achats de matières premières.

Depuis 2009, il assure la responsabilité des activités CMO (Custom Manufacturing Organisation) dans le domaine des biotechnologies au sein des Affaires industrielles de Sanofi avec la mission de développer des partenariats avec des sociétés françaises afin de dynamiser la filière de Bioproduction.



Présent dans 100 pays à travers le monde, Sanofi est un leader mondial et diversifié de la santé qui recherche, développe et commercialise des solutions thérapeutiques centrées sur les besoins des patients. Sanofi possède des atouts fondamentaux dans le domaine de la santé avec 7 plateformes de croissance : la prise en charge du diabète, les vaccins humains, les produits innovants, les maladies rares, la santé grand public, les marchés émergents et la santé animale.

En France, Sanofi occupe une place de premier rang avec 28 000 collaborateurs et 49 sites, dont 26 sites de production et 9 de R&D.

Seule entreprise de santé de cette taille en France, Sanofi a investi 3,2 milliards d'euros, au cours des 5 dernières années, pour moderniser ses sites industriels et de recherche français, construire de nouvelles capacités de bioproduction ou convertir certains sites vers les biotechnologies. Sanofi exporte 80 % de ses médicaments et de ses vaccins fabriqués dans ses usines françaises, soit une contribution de 7,3 milliards d'euros au solde excédentaire de la balance commerciale des produits de santé en 2012.

www.sanofi.com

Préparer la production de demain | Table en anticipant les grandes ruptures | ronde 2

La fabrication des produits de biotechnologie est un enjeu majeur pour l'avenir de notre filière. Les populations à traiter pour une même pathologie se segmentent, démultipliant les possibilités de mettre au point, des principes actifs mieux adaptés. C'est l'arrivée de la médecine dite personnalisée. Face à ce changement majeur, le défi industriel est double : d'une part, maîtriser le coût de production de ces

nouveaux principes actifs afin de permettre au plus grand nombre de patients d'accéder à ces médicaments innovants, et d'autre part préserver la compétitivité de notre outil de production au regard des pays émergents. Sanofi se prépare à relever ce défi, en investissant dans ses unités de production en France et en tenant compte de son engagement fort en matière de développement durable. Notre ambition

est donc de rendre nos systèmes de production encore plus performants pour tenter de diviser de moitié le coût actuel de ces macromolécules. Dans cette recherche d'efficacité, nous redoublons d'efforts.

Investir pour conserver notre savoir-faire en France

Pour répondre à ces évolutions, nous développons des procédés de production en continu et adaptons notre outil industriel. Ces nouveaux modes de production imposent aussi d'adapter les savoir-faire de nos collaborateurs. En créant l'institut Campus biotech à Bordeaux et le passeport biotech, Sanofi offre à ses collaborateurs des formations diplômantes pour se reconvertir à la bioproduction. Parallèlement, Sanofi a reconverti le site de production chimique centenaire de Vitry-sur-Seine vers la bioproduction. Cet investissement de 250 millions d'euros pour construire une unité de production d'anticorps monoclonaux et de protéines recombinantes par culture cellulaire reste à ce jour le plus important en France, dans ce domaine. De même, la reconversion de notre site de production de Neuville-sur-Saône tourné vers la fabrication du seul vaccin contre la dengue est aussi un exemple de notre capacité à anticiper et à réduire le coût de fabrication de nos principes actifs, grâce à la maîtrise d'une nouvelle technologie. En réalisant cet investissement en France et en amont de la confirmation du vaccin, nous conservons notre savoir-faire en biotechnologie sur le territoire national. C'est l'une des priorités de notre groupe qui poursuit ses investissements dans son outil de production composé de 26 des 49 sites de Sanofi en France.

Multiplier les alliances pour accélérer les développements industriels

Parce que le rapatriement en France d'une production partie à l'étranger est complexe et coûteux, Sanofi accélère ses partenariats avec les biotechs et les universités afin d'industrialiser en France le plus tôt possible les innovations. Ainsi Sanofi a développé une offre de services mettant à la disposition des acteurs

français et européens son expertise dans le développement des procédés et dans la production de médicaments issus des biotechnologies. Dans ce même esprit, le LFB et Sanofi ont combiné leur savoir-faire et leurs offres de bioproduction avec un business modèle innovant, MabLaunch, pour la production des anticorps monoclonaux. MabLaunch couvre toutes les étapes de mise sur le marché ; du développement jusqu'à la production commerciale avec l'appui des sites d'Alès et de Vitry-sur-Seine.

Coopération entre grands groupes et entreprises innovantes

En coopérant avec Sanofi, les PME françaises bénéficient de notre support qualité et réglementaire. L'agrément de nos sites par les autorités de santé, FDA et EMA entre autres, est un atout pour nos clients partenaires. Les start-ups s'appuient sur l'image de leur partenariat avec Sanofi pour accéder à de nouveaux moyens financiers. DBV Technologies et Transgène sont deux exemples de laboratoires pharmaceutiques français innovants qui ont choisi Sanofi pour produire leurs principes actifs. DBV Technologies (92) est spécialisé dans la mise au point de nouveaux traitements de l'allergie, et a confié à Sanofi l'extraction et la purification des molécules impliquées dans le traitement de l'allergie aux arachides et au lait. Cette production sera réalisée dans notre usine du Gard où plus de 10 millions d'euros ont été investis pour renforcer cette offre. De son côté, le partenariat avec Transgène (67) prévoit la production de Vecteurs viraux, une innovation de rupture. Notre site de Genzyme à Lyon-Gerland en aura la charge tout en capitalisant sur nos centres d'excellence de Sanofi Pasteur (vaccins) et Merial (santé animale) colocalisés également à Lyon. Il s'agit d'un modèle de partenariat unique puisque Transgène participe à l'investissement à hauteur de 4,3 millions d'euros. Ces alliances renforcent l'ensemble de la position française en bioproduction. En s'investissant ainsi dans la bioproduction, Sanofi contribue au développement de la filière industrielle et à la croissance de l'écosystème français des biotechnologies.

Coup de pouce aux offres innovantes de bioproduction

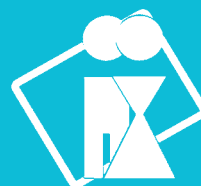
Afin de soutenir cette filière innovante, qui concerne d'autres secteurs que la santé, l'État a déjà mis en place des structures et des aides financières permettant d'accélérer le développement des innovations. L'État pourrait assurer son rôle de catalyseur en portant les différents acteurs de la filière, laboratoires – universitaires ou privés – impliqués dans la recherche amont, investisseurs et industriels de la pharmacie. L'accès à ces aides publiques ou privées est crucial pour l'avenir de la filière. De même, les offres de bioproduction existantes en France doivent être soutenues alors que les biotechnologies figurent parmi les 34 plans de la Nouvelle France Industrielle. Enfin, à l'autre bout de la chaîne, les solutions innovantes de santé ont besoin d'un accès facilité aux marchés. Cette dynamique de soutien serait créatrice d'entreprises innovantes, de croissance et d'emplois.

Qu'attendent les Français sur la production des médicaments ?

Les résultats du sondage TNS Sofres

Présentés par Muriel Humbertjean

Directeur Général Adjoint TNS Sofres



Echantillon

- 1000 individus âgés de 18 ans et plus.
- Ces individus sont issus d'un échantillon national représentatif de la population française.



Mode de recueil

- Interviews réalisées en online.



Dates de terrain

- Le terrain s'est déroulé du 12 au 16 Septembre 2013.

Principaux enseignements

Le sondage réalisé par TNS SOFRES pour le G5 met en évidence une image très favorable des entreprises de santé, considérées par plus de 80% des Français comme une priorité stratégique pour la France, par environ les $\frac{3}{4}$ comme à la pointe de la recherche, attentives à la sécurité de leurs produits, dynamiques et innovantes, et par les $\frac{2}{3}$ comme respectant l'environnement et contribuant beaucoup à l'emploi.

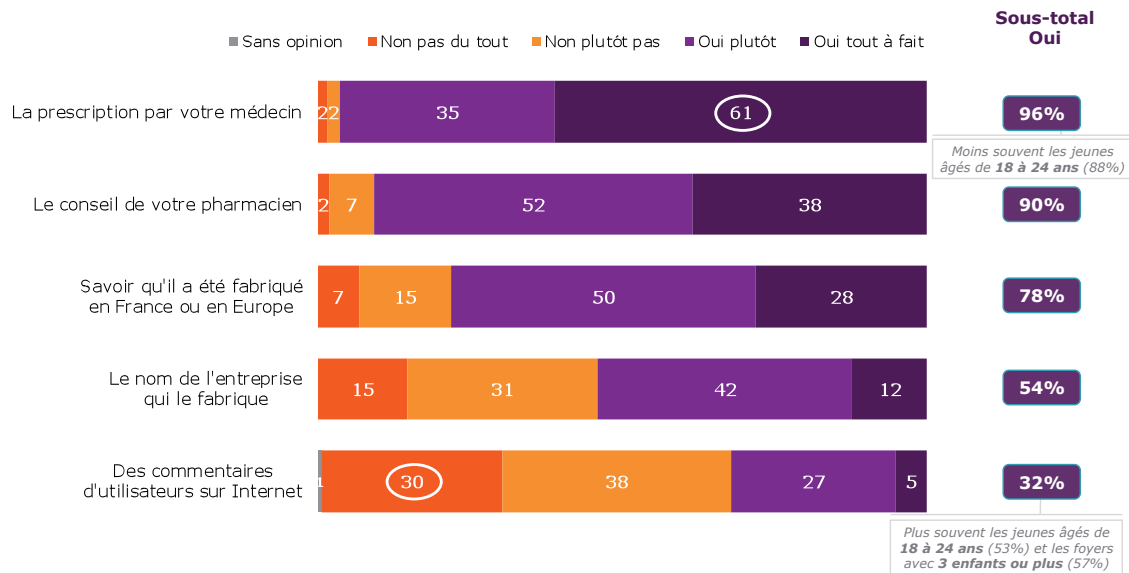
➔ La « crise du Furosémide » intervenue quelques mois avant l'enquête ne semble pas avoir laissé de traces préjudiciables

Il permet également de constater la grande l'importance du lieu de fabrication, comme facteur de confiance dans un médicament :

- Qu'un médicament soit fabriqué en France ou en Europe intervient comme le 3^e critère de confiance qu'il suscite, derrière la prescription par le médecin ou le conseil du pharmacien, mais devant le nom de l'entreprise qui le fabrique ou des commentaires d'utilisateurs sur internet.
 - ➔ *Le médicament échappe ainsi à la norme qui prévaut sur la plupart des produits d'utilisation courante, pour lesquels les conseils des « pairs » bénéficient d'une très forte crédibilité. En matière de médicament, la compétence des professionnels reste incontournable. Les moins de 25 ans et les parents de 3 enfants ou plus tendent toutefois beaucoup plus que la moyenne à faire confiance aux commentaires trouvés sur Internet*
- 74% des Français jugent important de connaître le lieu de fabrication des médicaments, et 81% estiment qu'on n'a pas assez d'informations en la matière.
- 89% pensent qu'il faudrait encourager la **relocalisation** de la fabrication des principes actifs en France ou en Europe, même si les médicaments doivent être un peu plus chers. Ils invoquent d'abord, en faveur de cette relocalisation la contribution à l'emploi, mais aussi la sécurisation des produits et de l'approvisionnement.
 - ➔ *Sur ce point, le médicament s'inscrit dans une tendance plus large. L'attachement à une production « locale » prévaut en France pour la plupart des catégories de produits, et notamment ceux ayant un impact santé, comme par exemple les produits alimentaires.*
- Sur les délais de mise sur le marché : **Près d'un Français sur deux (42% exactement) estiment qu'en France on prend trop de temps avant de mettre les innovations médicales à la disposition** des patients et des professionnels de santé. Dans le même esprit, 50% pensent que les pouvoirs publics autorisent les mises sur le marché moins vite que dans les autres pays européens.
 - ➔ *La très large diffusion via internet, d'informations sur des innovations thérapeutiques disponibles à l'étranger mais pas en France contribue sans doute à ce sentiment.*
- Enfin, sur **l'automédication** : les $\frac{2}{3}$ des Français (64% exactement) estiment que pour les petites maladies courantes, il faudrait davantage laisser les gens acheter leurs médicaments directement en pharmacie avec le conseil de leur pharmacien, plutôt que de systématiser la prescription par un médecin.
 - ➔ *Près des $\frac{3}{4}$ pratiquent déjà peu ou prou l'automédication pour les petite maladies courantes, dont 22% « le plus souvent » (et 33% chez les jeunes adultes)*
- Dernière remarque, d'ordre plus technique : le très faible taux de « sans opinions » enregistré tout au long du questionnaire souligne l'intérêt et la sensibilisation de l'opinion sur les différents thèmes abordés.

1 | Les facteurs de confiance dans les médicaments

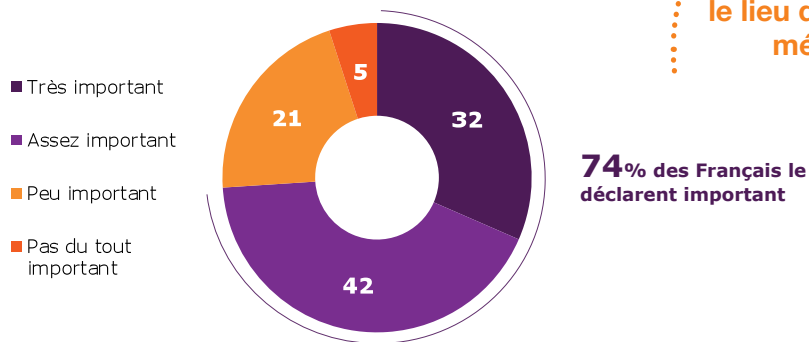
A1
Chacun des critères suivants contribue-t-il à vous inspirer confiance dans un médicament ?



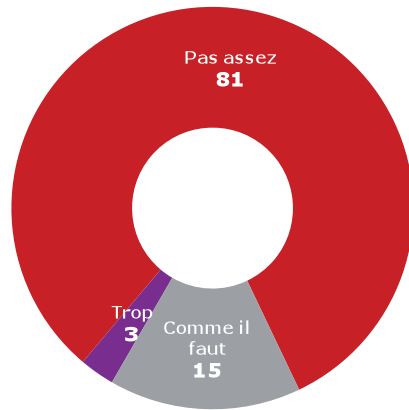
Les professionnels de santé sont les premiers vecteurs de confiance dans les médicaments ; le lieu de fabrication (en France ou en Europe) se place en 3^e position.

2 | L'importance du lieu de fabrication

A2
Est-ce important pour vous de connaître le lieu de fabrication des médicaments ?



74% des Français jugent important de connaître le lieu de fabrication des médicaments



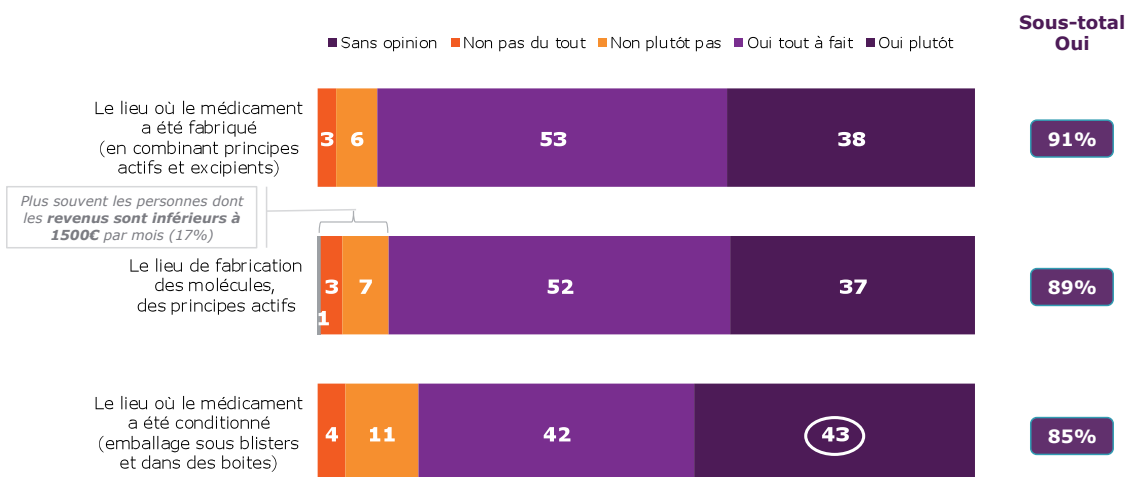
A3

De manière générale, estimez-vous que l'on a trop, pas assez ou comme il faut d'informations concernant le lieu de fabrication des médicaments ?

Le lieu de fabrication des médicaments : une information dont on ne parle pas assez pour 8 Français sur 10

A4

Aimeriez-vous voir indiquer sur les boîtes de médicaments ou les notices...

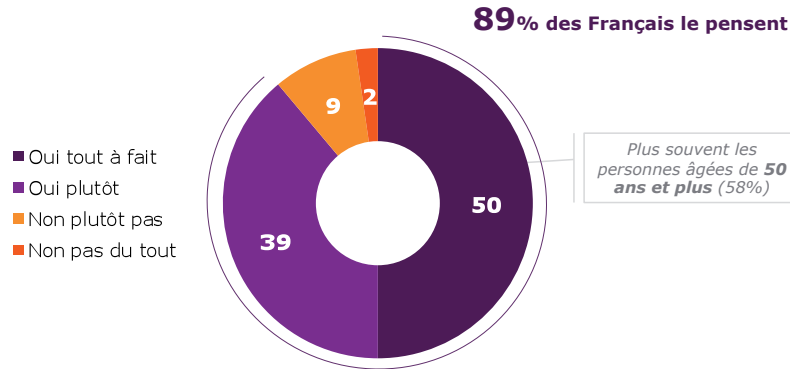


Les lieux de fabrication des molécules ou de combinaison des principes actifs sont à préciser sur les boîtes de médicaments ou notices

A5

Aujourd'hui certaines molécules, certains principes actifs, sont fabriqués dans des pays émergents.

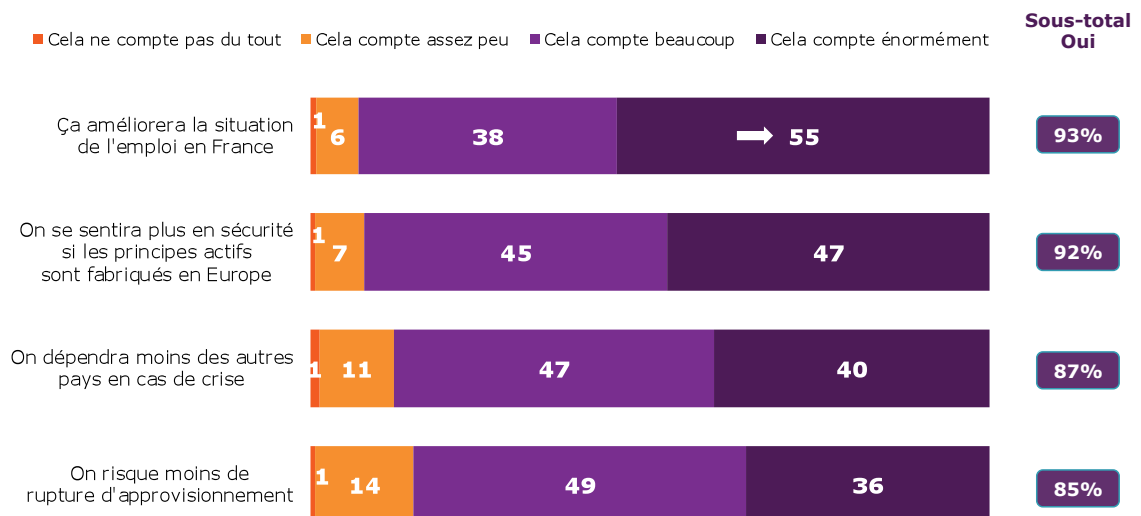
Pensez-vous qu'il faudrait encourager la relocalisation de la fabrication des principes actifs en France ou en Europe, même si les médicaments doivent être un peu plus chers ?



La relocalisation de la fabrication des molécules doit être encouragée, quitte à ce que les médicaments soient plus chers

A6

Voici des raisons que l'on entend parfois chez ceux qui sont favorables à cette relocalisation. Pour chacune indiquez si elle compte personnellement pour vous énormément, beaucoup, assez peu, ou pas du tout.

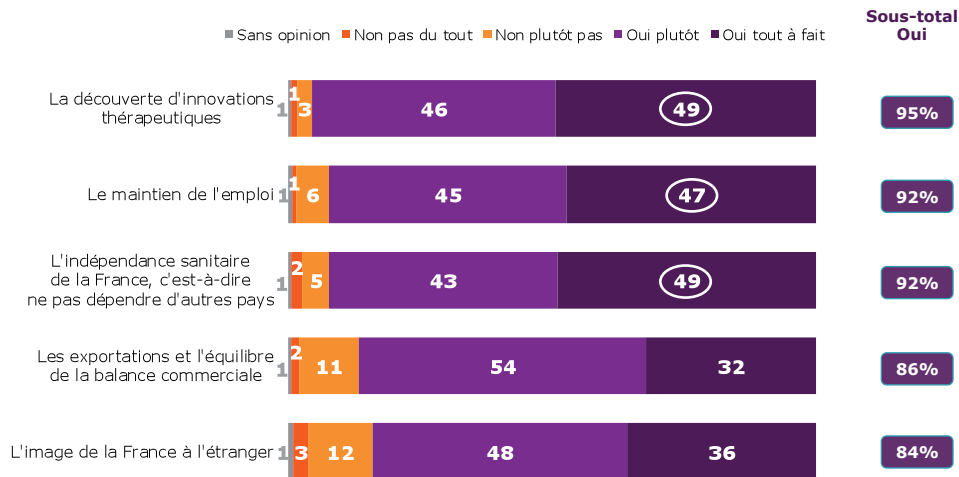


Relocaliser pour plus de confiance dans les médicaments, et pour plus d'emplois

3 | La perception des industries de santé

B1

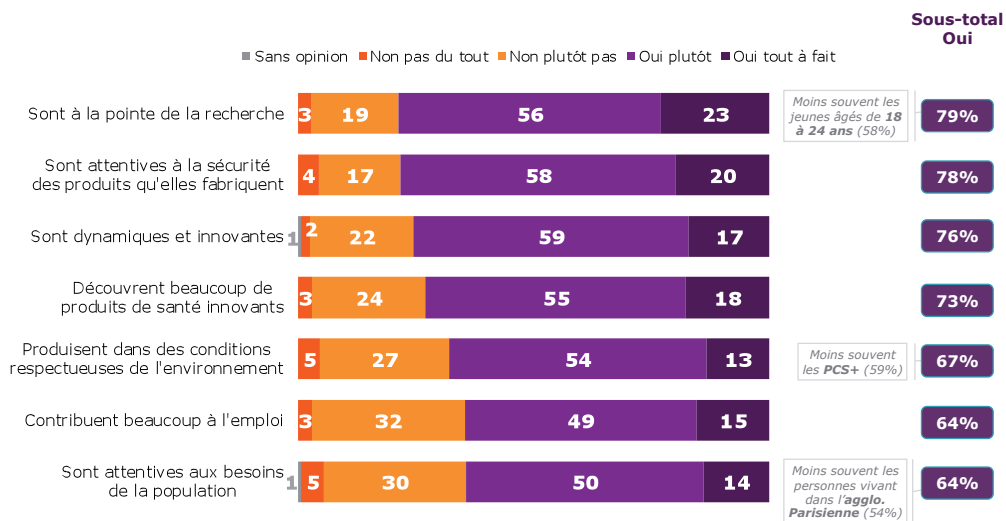
Pensez-vous qu'en France, les entreprises de santé (médicaments, dispositifs médicaux, produits de diagnostic...) doivent être considérées comme une priorité stratégique pour ...



Les entreprises de santé constituent une priorité stratégique en ce qui concerne l'innovation mais aussi l'emploi et l'indépendance sanitaire de la France

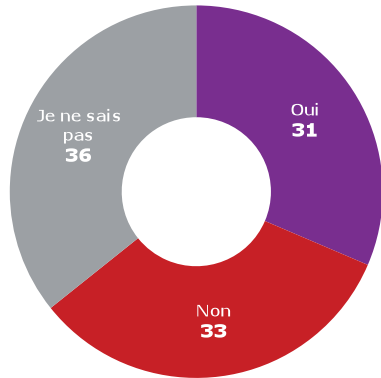
B2

Et diriez-vous qu'en France, les entreprises de santé ...



Les entreprises de santé en France ont une image très largement favorable. Leurs performances en matière de recherche sont néanmoins à valoriser auprès des jeunes

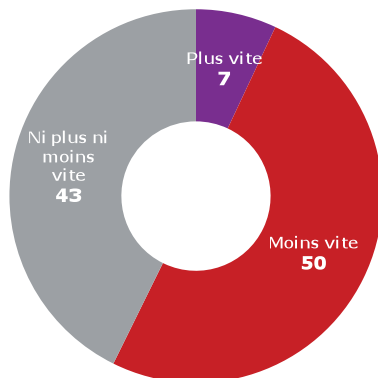
4 | L'accès à l'innovation thérapeutique en France



C1

À votre connaissance, peut-on avoir accès en France à toutes les innovations médicales majeures disponibles dans des pays comparables (Etats-Unis ou Europe) ?

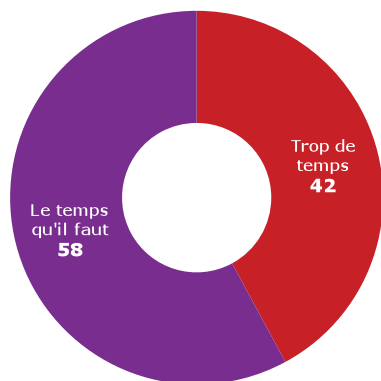
Les Français ont du mal à se positionner sur la question de l'accès aux innovations médicales majeures



C2

Et toujours à votre connaissance, les pouvoirs publics français autorisent-ils la mise sur le marché des innovations médicales plus vite, moins vite, ou ni plus ni moins vite que dans les autres pays européens ?

La France n'est pas à l'avant-garde de la mise sur le marché des innovations médicales par rapport aux autres pays européens

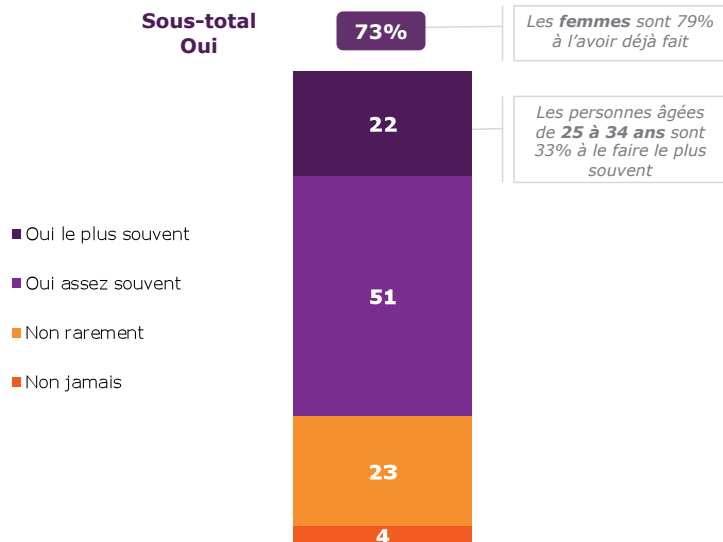


C3

Et trouvez-vous qu'en France on prend trop de temps ou le temps qu'il faut, avant de mettre les innovations médicales à disposition des patients et des professionnels de santé ?

Les Français sont également partagés sur les délais de mise à disposition des innovations médicales auprès des patients et professionnels de la santé

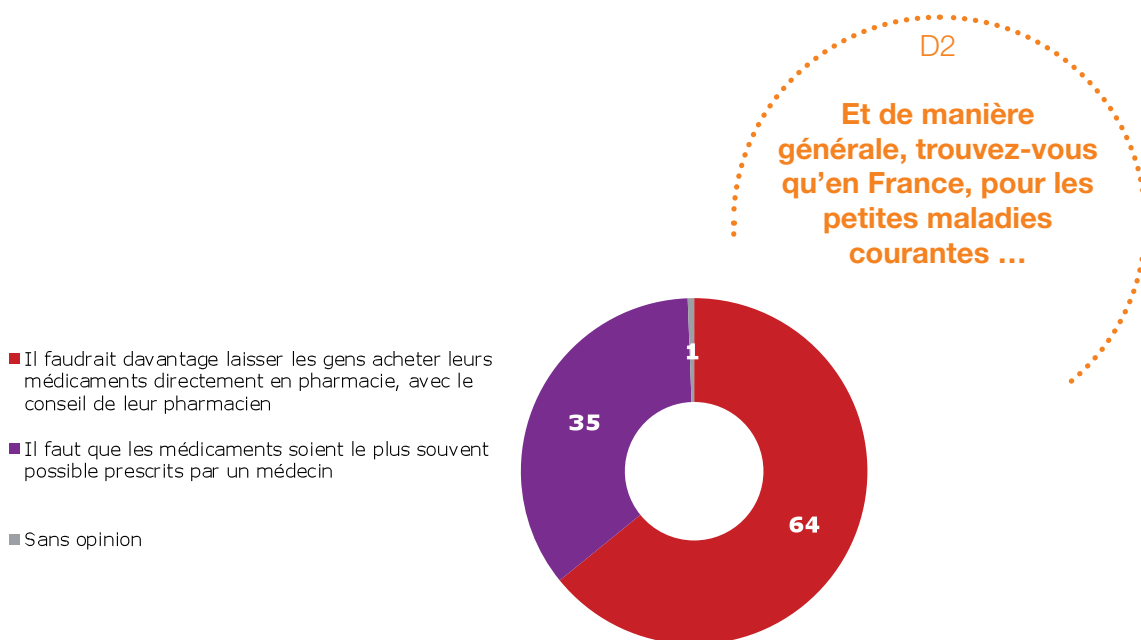
5 | Les Français et l'automédication



D1

Pour les petites maladies courantes, vous arrive-t-il d'acheter vos médicaments directement en pharmacie, sans passer par votre médecin ?

Près de trois quarts des Français ont déjà acheté des médicaments en pharmacie, sans passer par le médecin



Pour une majorité de Français, il faudrait laisser acheter les médicaments directement en pharmacie pour les petites maladies courantes



Les sites de R&D et de production des entreprises du G5 santé contribuent à l'activité économique de nombreuses régions françaises.

En effet, ces centres industriels développent, pour le marché mondial, des solutions de santé couvrant l'ensemble des étapes de prise en charge des patients (prévention, diagnostic, traitement et

suivi) mais aussi un vaste spectre de technologies innovantes (biologie moléculaire, biotechnologie, chimie, dispositifs médicaux, imagerie médicale...). La diversité de ces sites, leur capacité d'innovation et leur dimension internationale permettent à la France d'être exportateur net de solutions de santé.

Le G5 santé, porte-voix des industries de santé françaises, est un cercle de réflexion, présidé par Marc de Garidel, Président-Directeur général du groupe Ipsen, qui rassemble les dirigeants des principales entreprises françaises de santé et des sciences du vivant : **bioMérieux, Guerbet, Ipsen, Laboratoires Théa, LFB, Pierre-Fabre, Sanofi, Stallergenes.**

Celles-ci ont choisi la France comme plateforme de leur développement international et font de l'effort de R&D leur priorité. Les membres du G5 santé partagent 5 ambitions.

Compétitivité

Rétablir la compétitivité de la France, avec une politique industrielle sectorielle portée par une vision ambitieuse de l'attractivité du territoire, du renforcement de la capacité d'innovation ou encore du rayonnement international des industries de santé.

Recherche

Poursuivre un engagement fort au service de l'excellence de la recherche biomédicale française et de la compétitivité de la France en R&D face à une concurrence internationale intense.

Réformes

Être un acteur essentiel au service de la santé, proposer une vision renouvelée des politiques de régulation et de fiscalité.



5 ambitions françaises

Patients

Développer l'accès des patients aux solutions de santé, moderniser les politiques d'évaluation et d'accès au marché.

Innovation

Soutenir le secteur des biotechnologies et toute nouvelle innovation dans la prise en charge du malade et de sa maladie.