

Arthur D Little

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

Présentation finale – Version longue

**Leem
88 Rue de la Faisanderie
75016 Paris**

2 novembre 2004

Arthur D. Little
50, avenue Théophile Gautier
75016 Paris, France
Tél. : (33 0) 1 55 74 29 00
Fax. : (33 0) 1 55 74 28 00

www.adlittle.fr

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

LES QUESTIONS-CLEFS

1


Quels sont les enjeux et opportunités pour la France ?

2

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

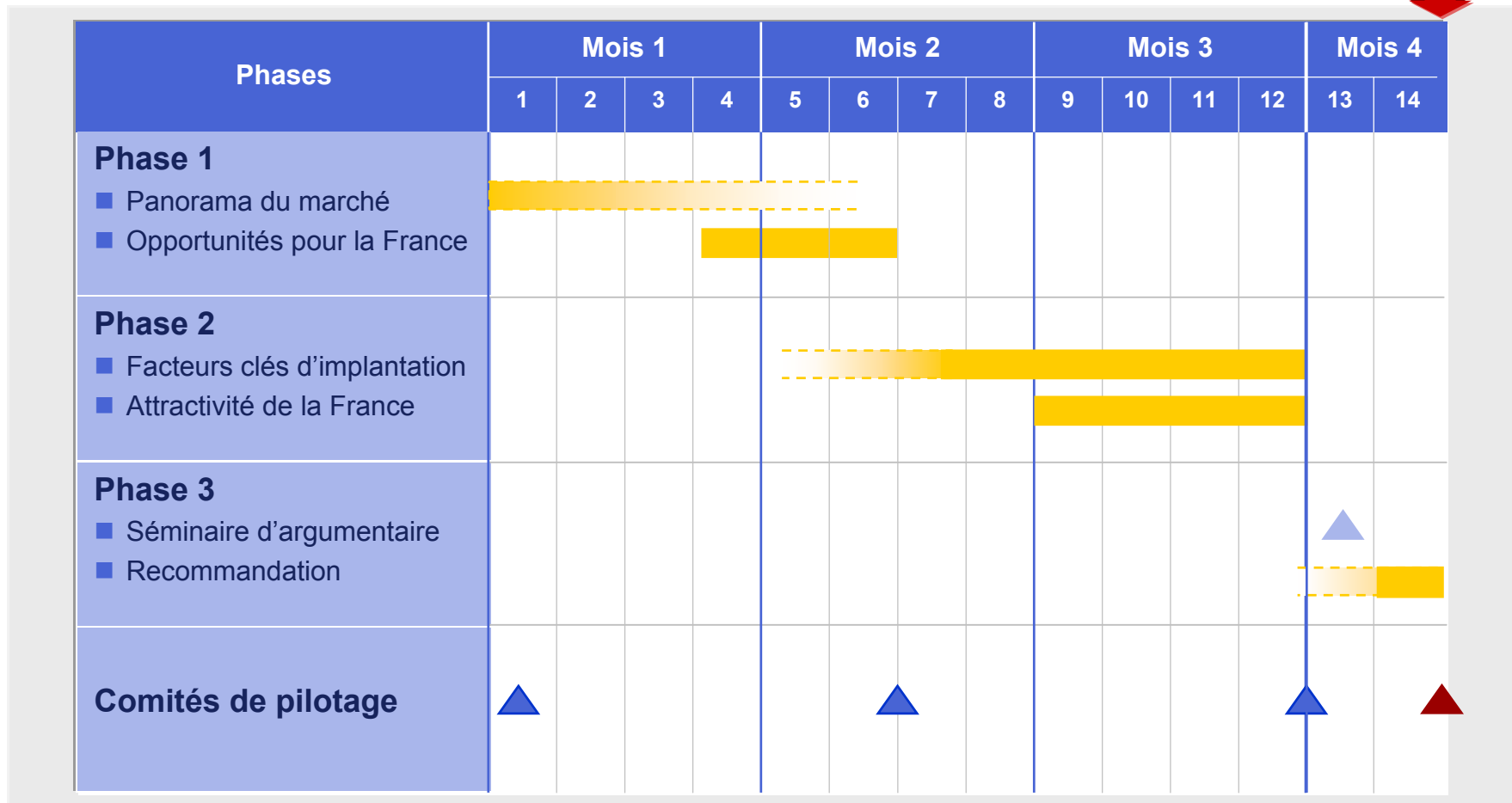
3

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



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

Notre projet a comporté trois phases réparties sur quatre mois



Nous avons réalisé 22 interviews auprès de managers des entreprises du médicament et des biotechnologies

SOCIETE	CONTACT	FONCTION
Roche	Henri-Vincent Charbonné	Président de la filiale France
Amgen	Efi Cohen-Arazi	Vice Président, Directeur de la production
Biogen Idec	Jane Clifford	Directrice de la filiale France
Chugai	Alain Clergeot	Président de la filiale France
Lonza Biologics	Gerhard Klement	Directeur des Opérations
CTRS	Antoine Ferry	Président
Genzyme	Frédéric Turner	Président de la filiale France
Baxter	Philippe Chêne	Président de la filiale France
Boehringer Ingelheim	Rolf Werner	Directeur de la division produits biologiques
Serono	Bernard Brigonnet	Président Directeur Général Serono France
Janssen Cilag	Thierry Moreau Defarges	Pharmacien responsable
Schering-Plough	Pierre Verstraete	Président
Aventis Pasteur	Jacques Cheylan	Directeur Général
BioProtein	Marc Le Bozec	Président Directeur Général
Transgene	Jean François Carmier	Directeur Général
Chiesi	Claude Alain Cudennec	Directeur des affaires scientifiques
Aventis Pasteur	Jeffrey Almond	Vice Président, Directeur de la Recherche
GlaxoSmithKline	Jean Noël Bail	Directeur des affaires économiques et gouvernementales
GlaxoSmithKline	Jean François Chambon	Directeur des affaires publiques
Vivalis	Franck Grimaud	Président Directeur Général
Ipsen	Jean Luc Bélingard	Président
Ipsen	Didier Véron	Directeur des affaires publiques et de la communication

Nous avons réalisé 13 interviews auprès d'institutionnels impliqués dans les questions de santé publique, économiques et d'enseignement

INSTITUTION	CONTACT	FONCTION
Ministère de l'industrie, MINEFI	François Rain	Haut fonctionnaire
Agence Française pour les Investissements Internationaux	Bernard Yvetot	Directeur
Agence Française pour les Investissements Internationaux	Christine Bagnaro	Chargée d'affaires Sciences de la Vie
MINEFI	Antoine Masson	Ingénieur en chef des mines (Conseil Général des Mines)
Ministère de l'économie des finances et de l'industrie	Guillaume Texier	Conseiller technique au cabinet du ministre délégué à l'industrie
Cabinet du Premier Ministre	Olivier Brault	Conseiller technique chargé de la Santé
Cabinet du Premier Ministre	Paul Mordant	Conseiller technique
Ministère de la santé	Fabienne Bartoli	Conseiller technique
Ministère de la recherche	Gilles Bloch	Conseiller technique
Ecole nationale supérieure des industries chimiques de Nancy	Laurent Marchal Heussler	Professeur responsable de l'enseignement
INSERM	Carole Moquin Pattey	Directrice du Département Animation et Partenariats Scientifiques
Comité économique des produits de santé	Noël Renaudin	Président
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	Pr Jean-Hugues Trouvin	Directeur – direction de l'évaluation des médicaments et des produits de santé

Résumé

1

Le marché biopharmaceutique mondial et ses perspectives

2

Les enjeux de la production biologique pour les entreprises du médicament

3

Les enjeux et opportunités pour la France

4

Etude comparative des meilleures pratiques

5

Position de la France et recommandations

Annexes

La croissance du marché biopharmaceutique et des capacités de production sont source de nombreux enjeux pour l'industrie du médicament

- Le marché biopharmaceutique mondial a connu une forte croissance annuelle et a atteint en 2003 un chiffre d'affaires de 38 Milliards de dollars représentant 8% du marché pharmaceutique mondial.
 - De nombreuses autorisations de mise sur le marché ont été accordées chaque année à des médicaments biologiques, notamment à des sociétés biopharmaceutiques : En 2003, plus de 40% des nouvelles molécules mises sur le marché étaient d'origine biologique
 - Les produits biopharmaceutiques sont indiqués pour le traitement de pathologies présentant un fort besoin non satisfait, notamment le cancer
 - La plupart des produits biopharmaceutiques ont obtenu des prix élevés en raison de l'amélioration du service médical rendu (innovation)
 - Les anticorps monoclonaux ont prouvé leur efficacité et des systèmes de production fiables ont été mis en place
 - De plus, l'impact des produits bio-similaires sur les ventes des produits princeps est encore faible à ce jour

- Le marché biopharmaceutique devrait atteindre près de 100 milliards de dollars en 2010 et représenter 12% du marché pharmaceutique mondial
 - Les produits déjà commercialisés devraient conserver une part importante des ventes lors des prochaines années
 - Entre 2004 et 2009, entre 82 et 137 nouveaux médicaments biologiques devraient être mis sur le marché
 - Un nombre important de ces nouvelles molécules devrait être constitué par des anticorps monoclonaux et des protéines thérapeutiques vaccinales

- L'évolution du portefeuille de R&D de l'industrie, ainsi que la croissance des ventes des produits existants nécessiterait un quadruplement des capacités mondiales de production en cellulaire de mammifères d'ici 2010

- Cette situation est source de cinq enjeux majeurs pour les entreprises du médicament
 - Disposer de la capacité financière suffisante pour la construction d'une unité de production biologique : Le déploiement d'une unité de production à grande échelle nécessite en moyenne un investissement compris entre 250 et 300 millions de dollars devant de plus être initié dès que le produit entre en phase clinique
 - Gérer le changement de paradigme entre la production de molécules chimiques et la production de substances biologiques
 - Rentabiliser les investissements effectués malgré des incertitudes sur les prévisions de ventes et des menaces probables sur les niveaux de prix de ces produits
 - Accéder aux ressources humaines compétentes pour assurer le fonctionnement de l'unité : Les ressources et compétences humaines risquent à l'avenir d'être un facteur limitant pour la production biopharmaceutique
 - Définir une politique d'entreprise pour les systèmes de production alternatifs, animaux et plantes transgéniques, moins coûteux mais plus immatures

Le déploiement de ces unités de production pourrait représenter une opportunité économique pour la France à court et moyen terme

- Maintenir une balance commerciale excédentaire pour la production de médicaments en France évaluée à 6,4 milliards en 2003
 - Depuis près de dix ans, la France est le premier producteur européen de médicaments avec plus de 150 usines de production de médicaments totalisant une production de plus de 28 milliards d'euros en 2001
 - Cette situation risque de se dégrader à moyen terme si la France ne comble pas son retard dans le domaine de la production biologique
 - La majorité des principales unités de production biopharmaceutique est aujourd'hui localisée en Amérique et Europe du Nord et les usines existantes en France sont menacées de fermeture avec le développement des génériques et les nouvelles vagues de fusions-acquisitions
- Créer un tissu industriel source d'un grand nombre d'emplois en France
 - L'implantation d'une unité de production de 50 kl pourrait générer plus de 3500 nouveaux emplois équivalents temps plein sur une période de 10 ans
 - Entre 2004 et 2010, nous avons extrapolé une croissance des capacités de production de 250 kl par an, représentant un investissement de plus de 2 milliards de dollars par an
- Participer à la structuration de la filière industrielle et du tissu des biotechnologies françaises
 - La production de lots cliniques de protéines recombinantes représente un enjeu stratégique pour une part importante du tissu des biotechnologies français
 - Pour les sociétés françaises, l'accès à des capacités externes s'avère incontournable, via des CMOs (Contract Manufacturing Organizations : Producteurs à façon) ou des sociétés de biotechnologies partenaires
 - Cependant, la France est mal positionnée en terme d'implantation de sociétés exerçant une activité de CMOs à petite et grande échelle
 - Cette situation risque de freiner le développement de certaines sociétés de biotechnologies ou entraîner des cessions précoces de produits en phases cliniques
 - Si cette situation perdure, la majorité de la valeur créée par les sociétés de biotechnologies France sera capturée par des sociétés implantées dans des pays étrangers
- Contribuer à la réalisation des missions de service public des grands projets nationaux et notamment du plan national contre le cancer
 - L'accès à des capacités de production biologique sera déterminant et structurant pour l'atteinte des objectifs des Canceropôles et du plan cancer

Afin de profiter de cette opportunité, Arthur D. Little recommande la mise en place de plusieurs mesures permettant de renforcer l'attractivité de la France

- Le profil de la France semble aujourd'hui faiblement attractif pour la production biologique :
 - L'industrie pharmaceutique doit faire face à l'imprévisibilité et aux changements fréquents de la politique nationale du médicament
 - Dans le passé, la France a souffert de l'imprévisibilité de l'exercice de la régulation et de lenteur de l'administration
 - La France souffre d'une faible compétitivité internationale en terme de rentabilité de l'investissement productif
 - Le régime fiscal français n'est pas attractif pour l'investissement productif et les coûts de la main d'oeuvre en France sont supérieur à la moyenne européenne
 - Le contexte socio-économique français ne semble pas aujourd'hui constituer un atout pour attirer des investissements productifs à valeur ajoutée
 - Néanmoins, la qualité de l'environnement scientifique et technique public français est reconnue au niveau international et la France dispose de quelques pôles de formation et d'équipes de recherche de qualité dans la production biologique et le « bioprocessing »

- Trois leviers majeurs permettraient de renforcer l'attractivité de la France dans le domaine de la production biologique :
 - Renforcer l'environnement scientifique et technique français dans le domaine de la production biologique
 - Constitution de pôles de compétitivité labellisés « bio-production »
 - Création d'un fonds d'un montant de 20 M€ par an financé par l'Etat afin de faciliter et financer la création de CMO privés pour la production de lots de médicaments biologiques GMP à petite échelle et financer des projets partenariats public-privé appliqués au bio-processing
 - Développement d'une politique nationale de formation des hommes adaptée aux caractéristiques de la « bio-production »
 - Développer une véritable politique du médicament stable et attractive pour les produits innovants en général et biologiques en particulier
 - Renforcement de l'accord cadre 2003-2006 entre l'Etat et le Leem
 - Mise en place d'une « task force » réunissant les différents ministères concernés et les industriels du médicament implantés en France
 - Adapter à la production biologique les dispositifs fiscaux conçus pour les activités de recherche et développement
 - Adaptation du Crédit Impôt Recherche (CIR), du statut de la Jeune Entreprise Innovante (JEI) et du nouveau statut de « pôles de compétitivité » aux unités de production biologique
 - Adaptation des dispositifs fiscaux conçus pour les installations de production biologique et le personnel

Résumé

1

Le marché biopharmaceutique mondial et ses perspectives

2

Les enjeux de la production biologique pour les entreprises du médicament

3

Les enjeux et opportunités pour la France

4

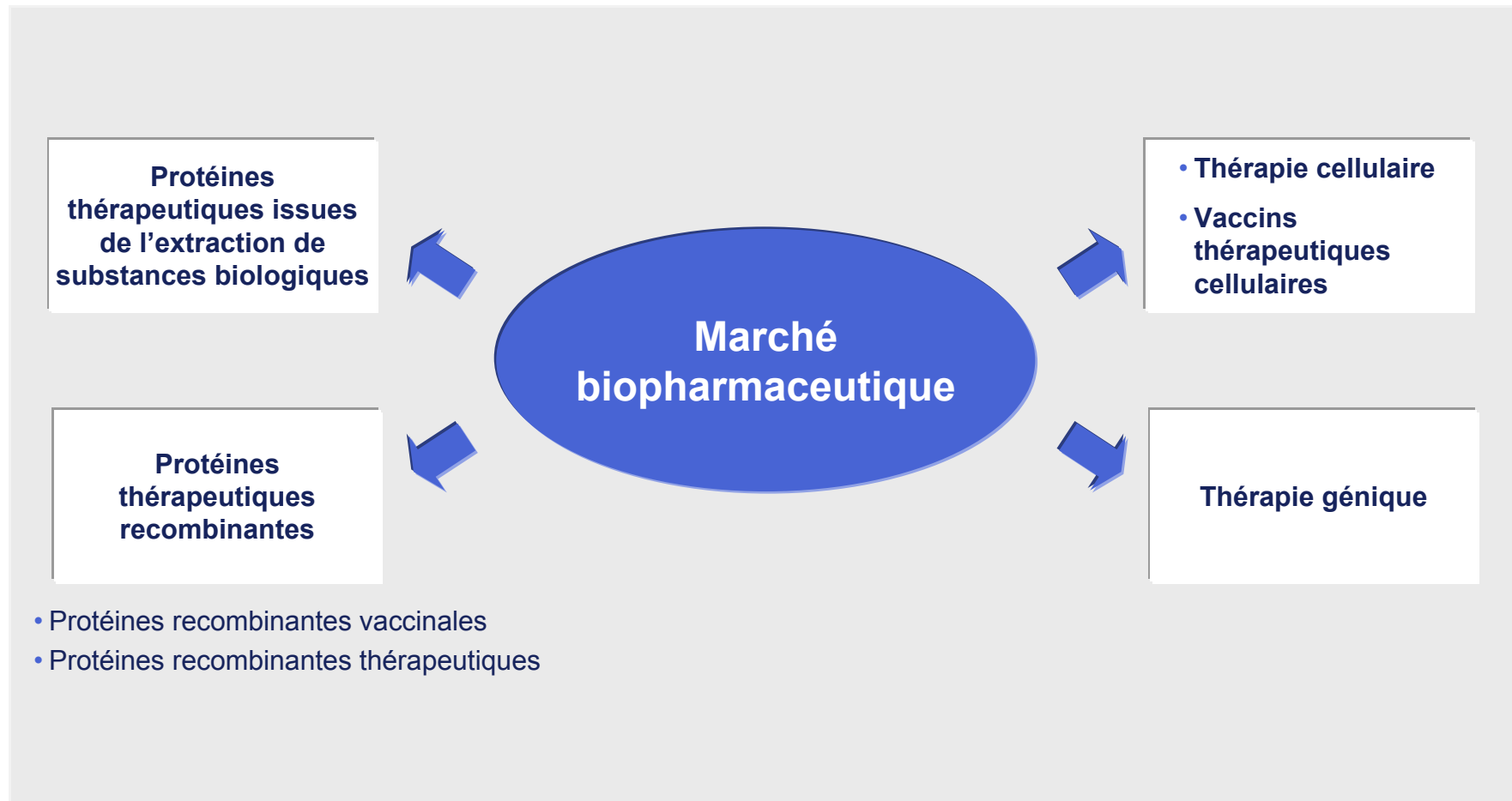
Etude comparative des meilleures pratiques

5

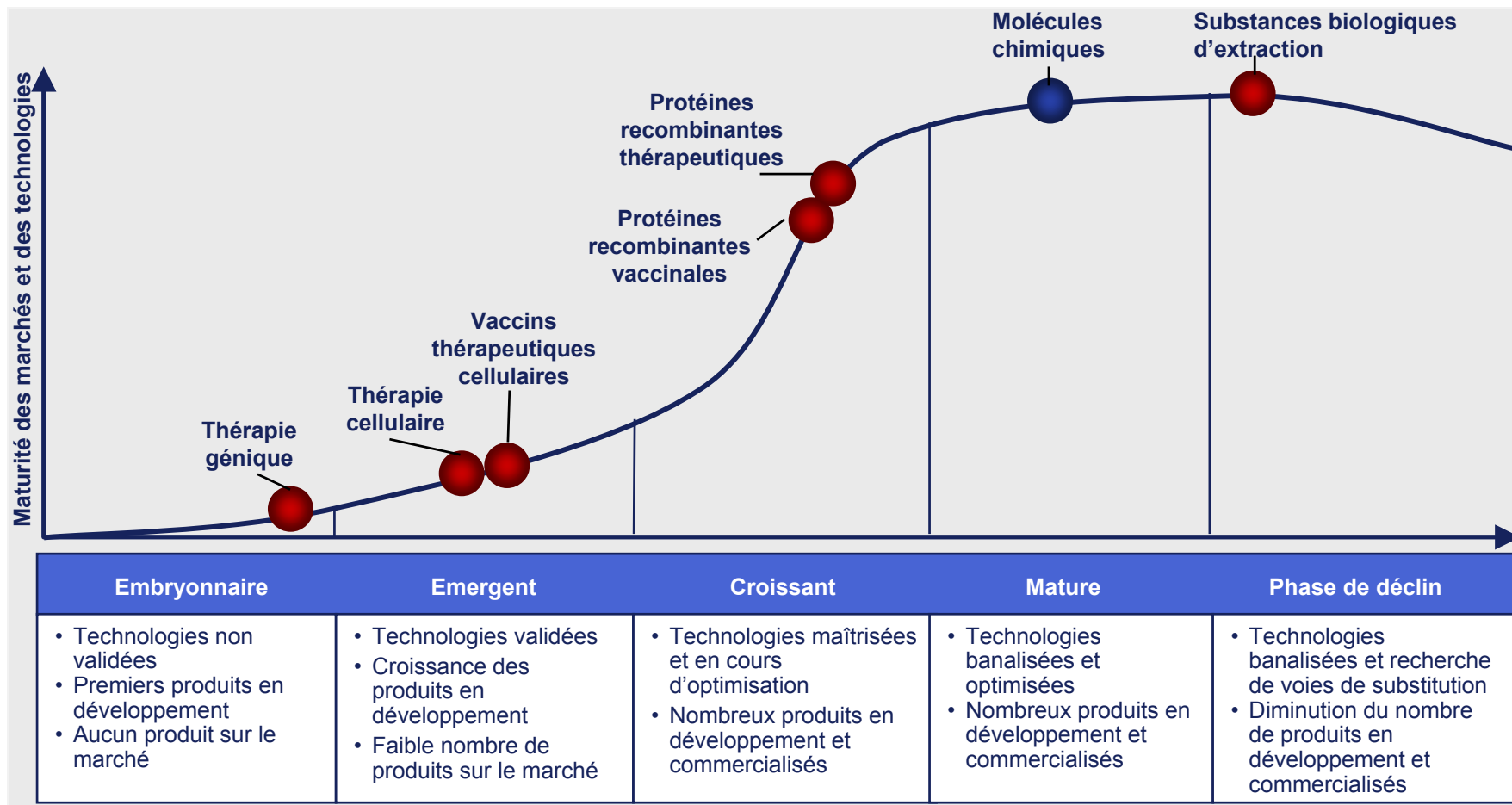
Position de la France et recommandations

Annexes

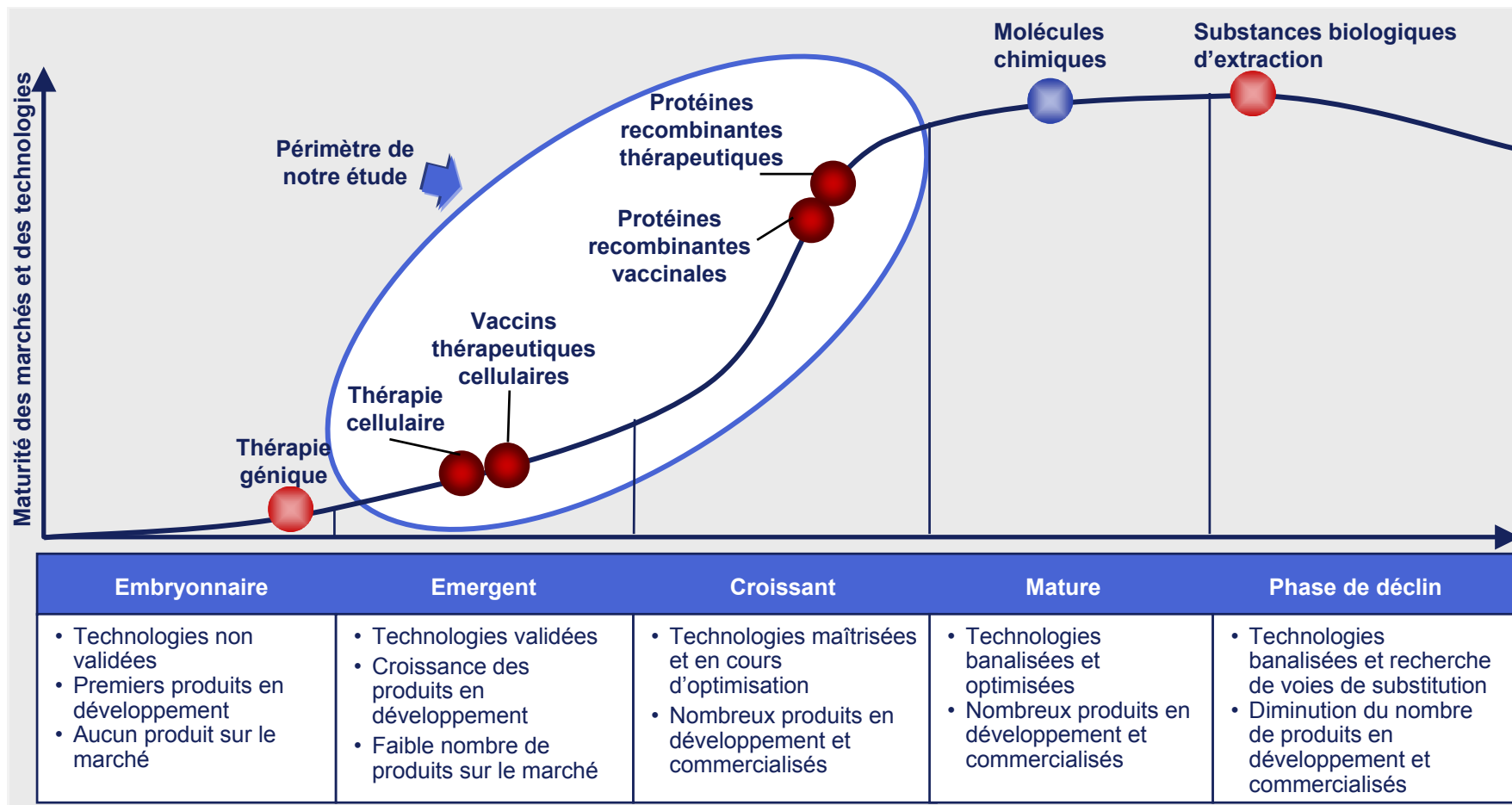
Le secteur biopharmaceutique est composé de quatre segments de marché principaux



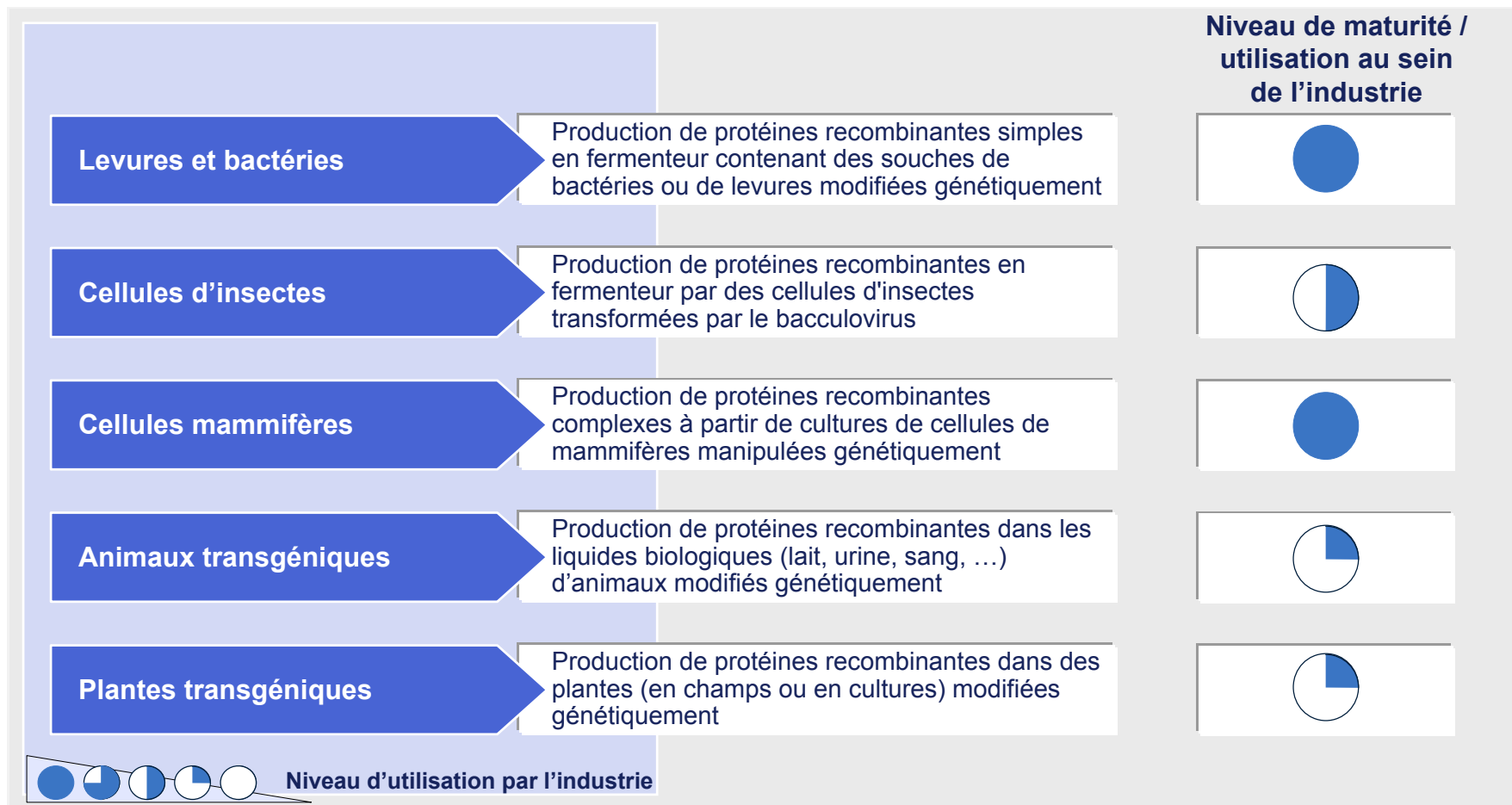
Ces segments de marché présentent des niveaux de maturité différents



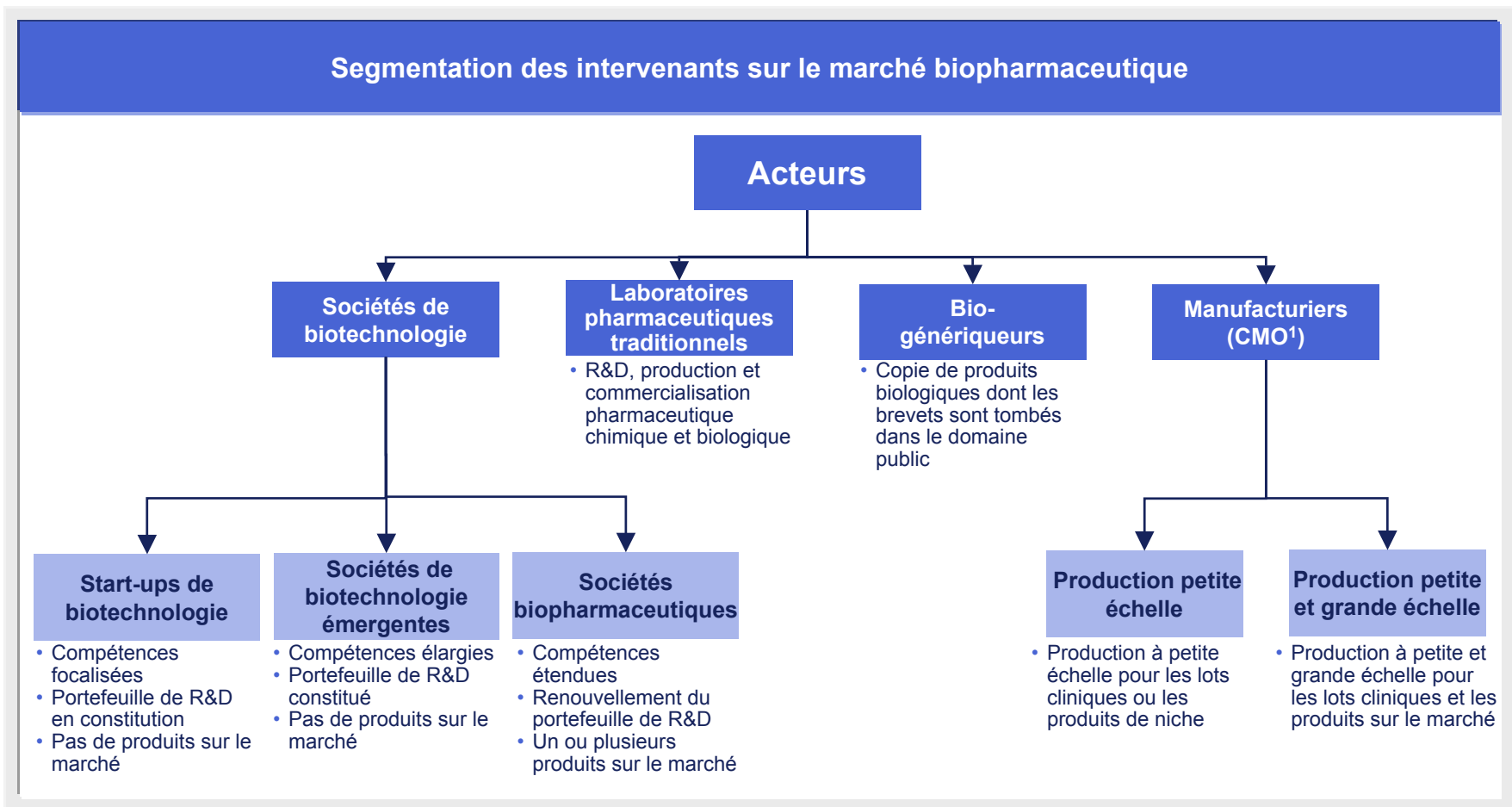
Le périmètre de notre étude est défini par les marchés d'application des technologies en phase d'émergence et de croissance ...



... Et par l'ensemble des systèmes d'expression utilisés pour la production de ces substances biologiques

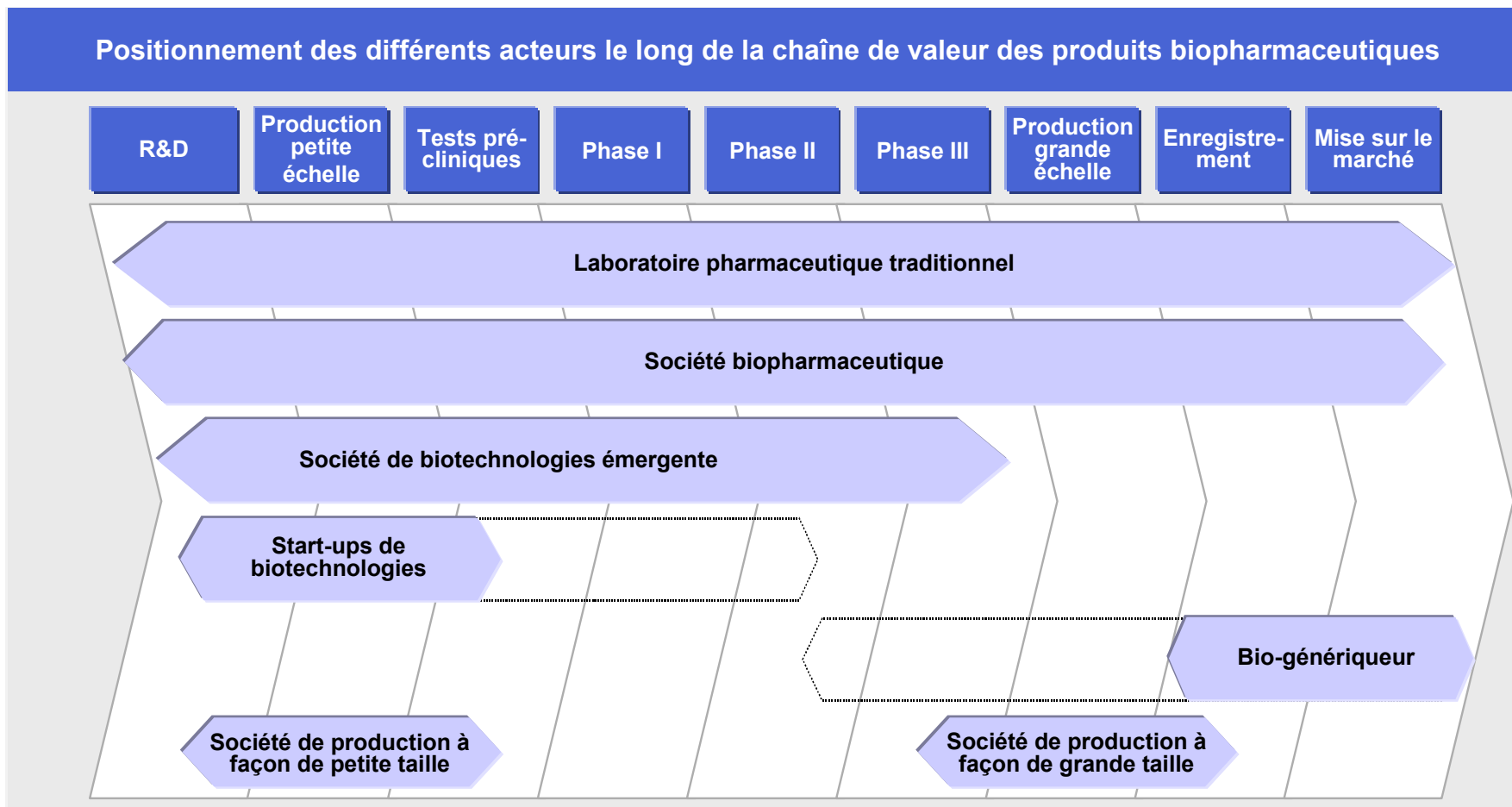


Quatre familles d'acteurs se sont positionnées sur le marché biopharmaceutique ...



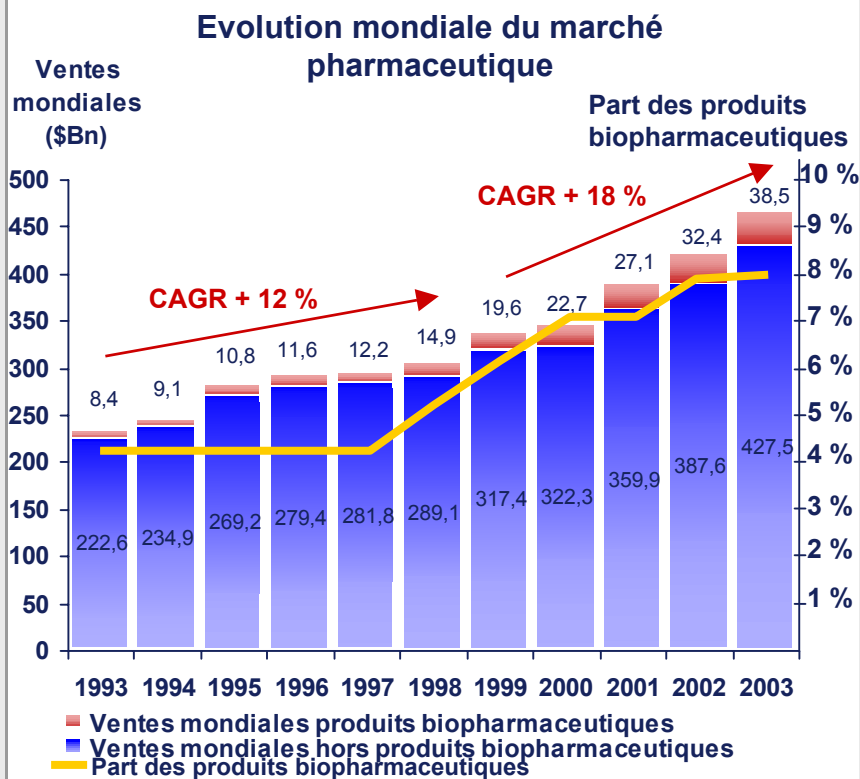
1 : Contract Manufacturing Organizations

... Et ont adopté des business models différents



Le marché biopharmaceutique mondial a connu une forte croissance annuelle et a atteint en 2003 un chiffre d'affaires de 38 Milliards de dollars

Au cours de cinq dernières années, la croissance annuelle du marché biopharmaceutique a été de 18% contre 7,8% pour le marché pharmaceutique ...



... Plusieurs facteurs ont contribué à cette croissance

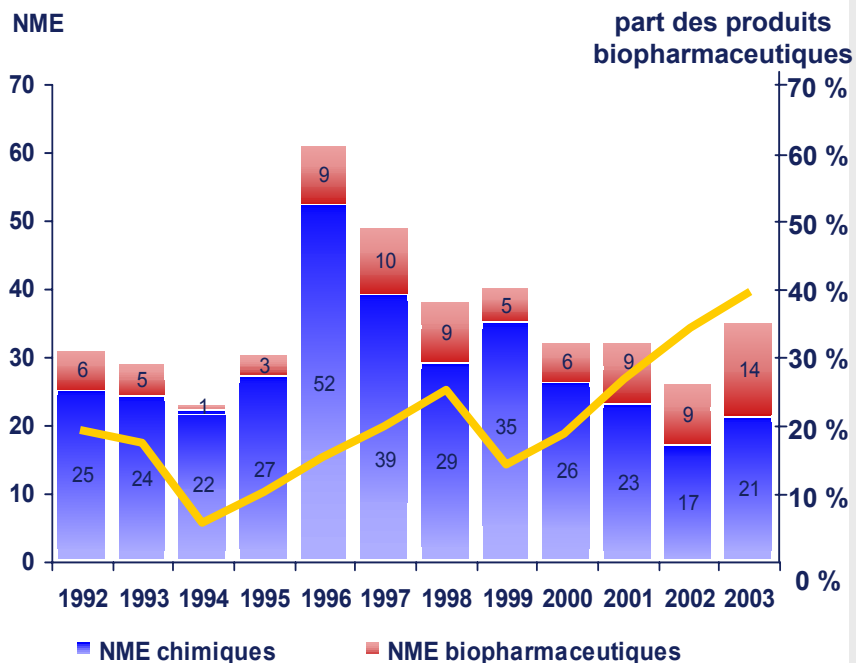
- ⇒ De nombreuses autorisations de mise sur le marché ont été accordées chaque année, notamment à des sociétés biopharmaceutiques
- ⇒ Le marché américain a été le moteur de la croissance de ce marché
- ⇒ Les produits biopharmaceutiques sont indiqués pour le traitement de pathologies présentant un fort besoin non satisfait (le cancer par exemple)
- ⇒ La plupart des produits biopharmaceutiques ont obtenu des prix élevés en raison de l'amélioration du service médical rendu (innovation)
- ⇒ Les anticorps monoclonaux ont prouvé leur efficacité et des systèmes de production fiables ont été mis en place
- ⇒ De plus, l'impact des produits bio-similaires sur les ventes des produits princeps est encore faible à ce jour

Sources : Datamonitor 2002, DSM 2003, Estimations Arthur D. Little

Les produits biologiques prennent une part croissante des nouveaux médicaments commercialisés ainsi que des nouvelles molécules en développement

En 2003, plus de 40% des nouvelles molécules mises sur le marché étaient d’origine biologique ...

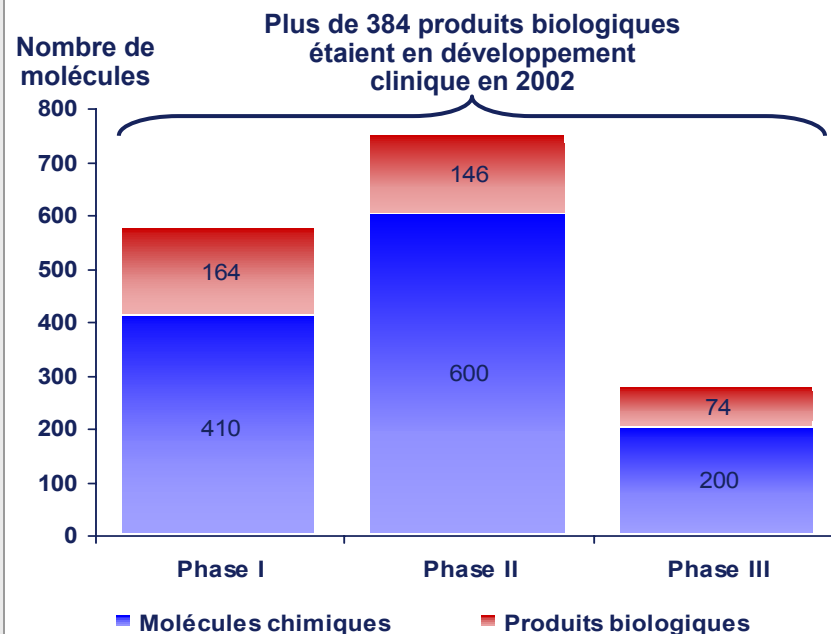
Part des molécules biopharmaceutiques parmi les NME¹ approuvées par la FDA²



1 : New Molecular Entities; 2: Federal Drug Administration

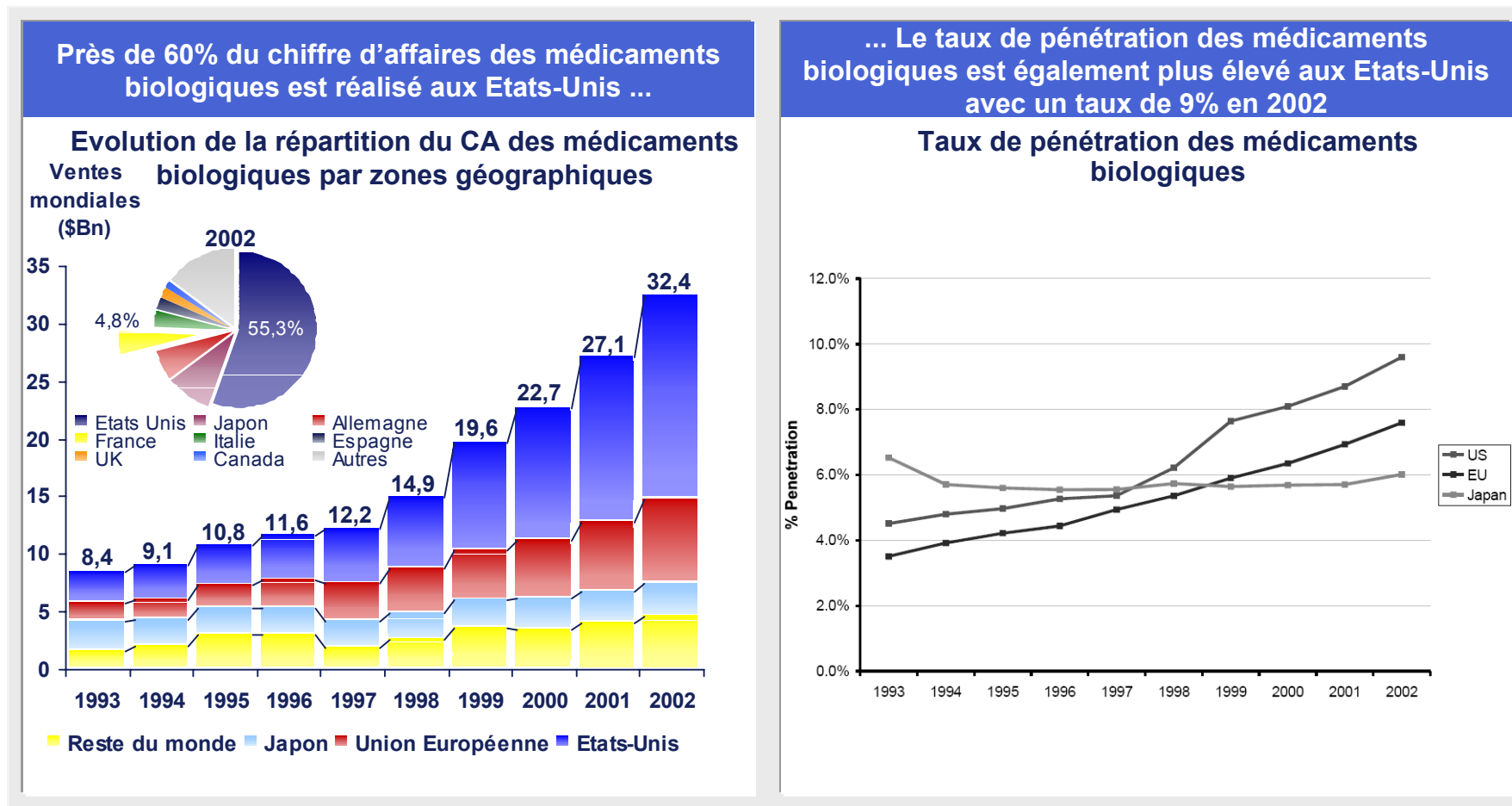
... Plus de 28% du pipeline mondial de l’industrie pharmaceutique était constitué de molécules biologiques en 2002

Produits biologiques en développement clinique en 2002



Sources : PhRMA, analyse Arthur D. Little

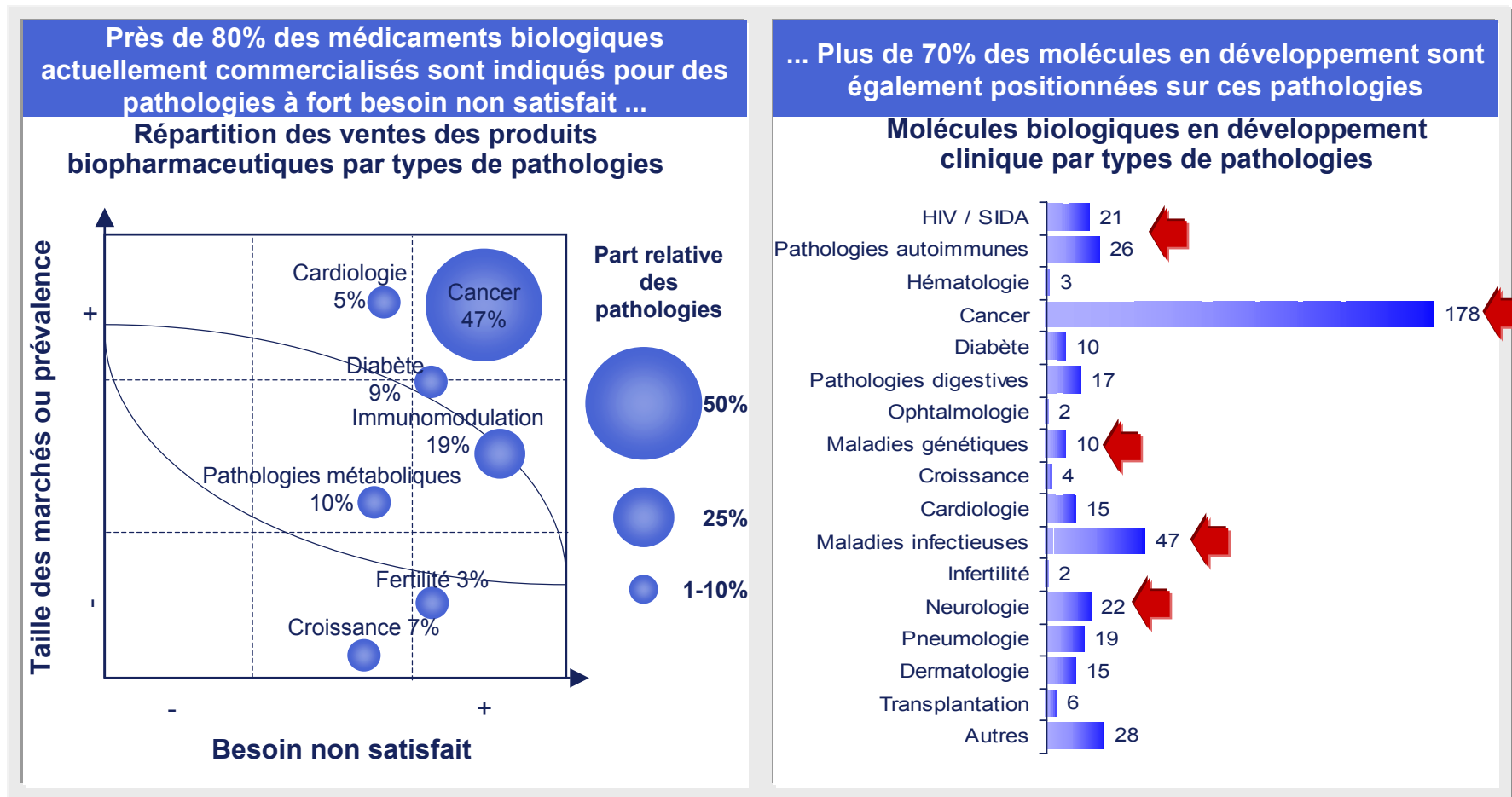
Le marché américain a été le moteur de la croissance des ventes mondiales de médicaments biopharmaceutiques



Sources : PhRMA, analyse Arthur D. Little

Source : IMS 2004

Les médicaments biopharmaceutiques sont indiqués pour le traitement de pathologies présentant un fort besoin non satisfait



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

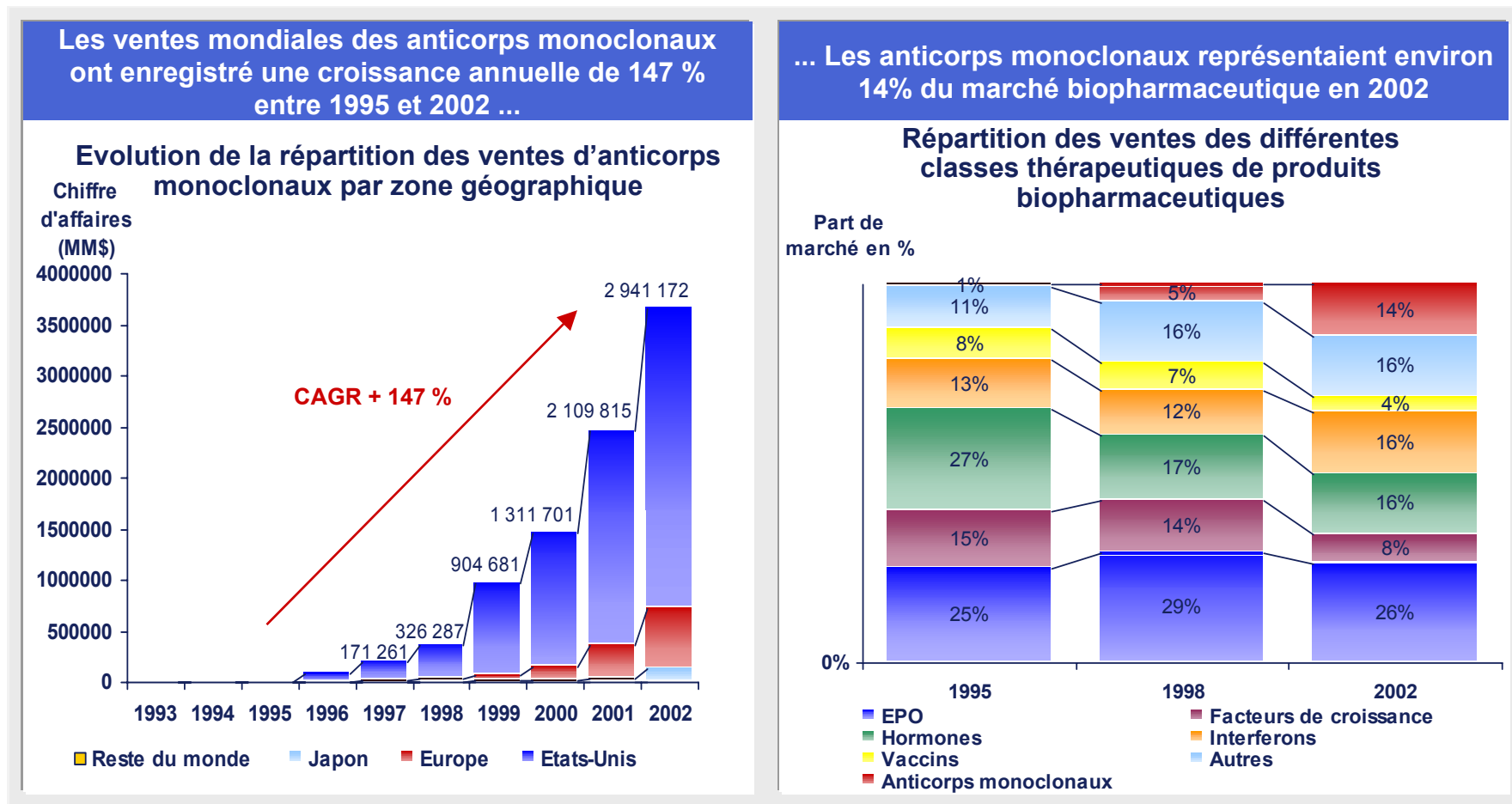
Les médicaments biopharmaceutiques ont obtenu des prix élevés en raison de l’amélioration du service médical rendu (ASMR) qu’ils apportent

La plupart des médicaments biologiques actuellement commercialisés ont obtenu une ASMR de I ou II en France Ces prix élevés ont permis à 13 d’entre eux de devenir des blockbusters			
Produit	ASMR	Coût moyen de traitement annuel	Produit	Rang	Ventes mondiales 2003 (MM\$)	Croissance 2002-2003
Procrit/Eporex/Erypo	I	7 000 – 10 000 €	Procrit/Eporex/Erypo	1	3 984	13%
Epogen	I	7 000 – 10 000 €	Epogen	2	2 400	8 %
Remicade	I/ II	10 000 – 15 000 €	Mabthera / rituxan	3	2 570	33 %
Neupogen	I	10 000 – 20 000 €	IntronA	4	1 851	- 45 %
Mabthera/ Rituxan	I	7 500 – 15 000 €	Remicade	5	1 729	33 %
Avonex	I	10 000 – 15 000 €	Aranesp	6	1 500	275 %
Enbrel	II	10 000 – 15 000 €	Neupogen	7	1 300	- 8 %
Viraferon PEG	II	5 000 – 20 000 €	Neulasta	8	1 300	N.A.
Humalog	II	3 000 – 5 000 €	Enbrel	9	1 300	62 %
			Avonex	10	1 168	11%
			Humulin	11	1 060	22 %
			Humalog	12	1 021	22 %
			NeoRecormon	13	1 000	- 19 %

ASMR	Progrès thérapeutique	Impact de l’ASMR sur le prix
I	majeur	Possibilité de fixation d’un prix élevé
II	important	Négociation globale des volumes vendus
III	modéré	Prix des compétiteurs + 5-10 %
IV	faible	Prix des compétiteurs
V	insuffisant	Prix des compétiteurs – 30%

Sources : Vademecums, Annie Chicoye Economics, sites internet des sociétés, analyse Arthur D. Little

Les anticorps monoclonaux constituent la catégorie thérapeutique ayant enregistré la plus forte croissance du marché biopharmaceutique



Source : IMS 2003

Ce succès a entraîné une croissance importante des capacités de production utilisant les cellules de mammifères

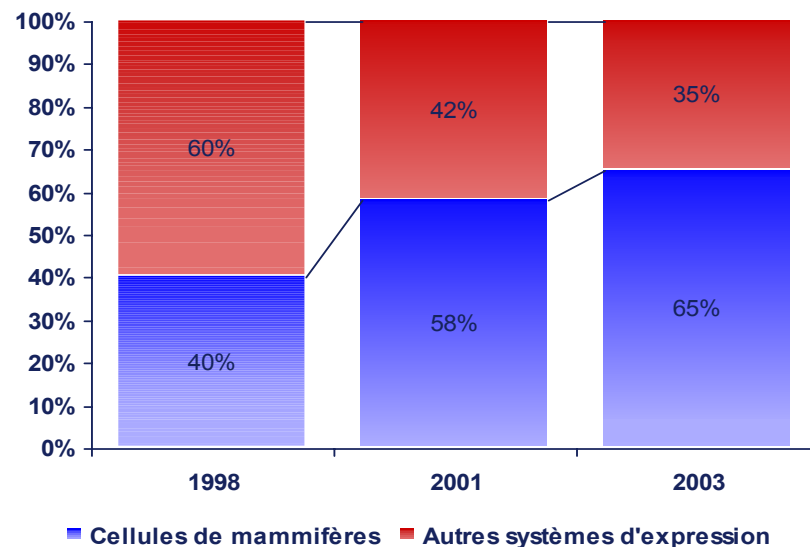
Les succès commerciaux des anticorps monoclonaux demandent de fortes doses de principe actifs et nécessitent d'accroître les capacités existantes ...

Produit	Société	Dose par an en grammes	Patients	Demande en kg
Rituxan	Genentech Roche Biogen Idec	4,3	60000	258
Enbrel	Immunex Amgen	2,5	100000	250
Remicade	J&J	1,8	100000	180
Herceptin	Genentech Roche Biogen Idec	3,5	26000	91
C-225	ImClone BMS	6	5000	30
Synagis	MedImmune	0,14	138000	19
Pulmozyme	Genentech Roche Biogen Idec	1	12000	12
ReoPro	J&J Lilly	0,02	300000	7
Zevalin	Biogen Idec	0,5	5000	3
Cerezyme	Genzyme	1	3100	3
Epogen/Procrit	Amgen J&J	0,01	500000	4
Campath	Ilex	0,08	21000	2
Total				858

Total 2001 : 635 kg
Total 2002 : 635 kg + 35% = 858 kg

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

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



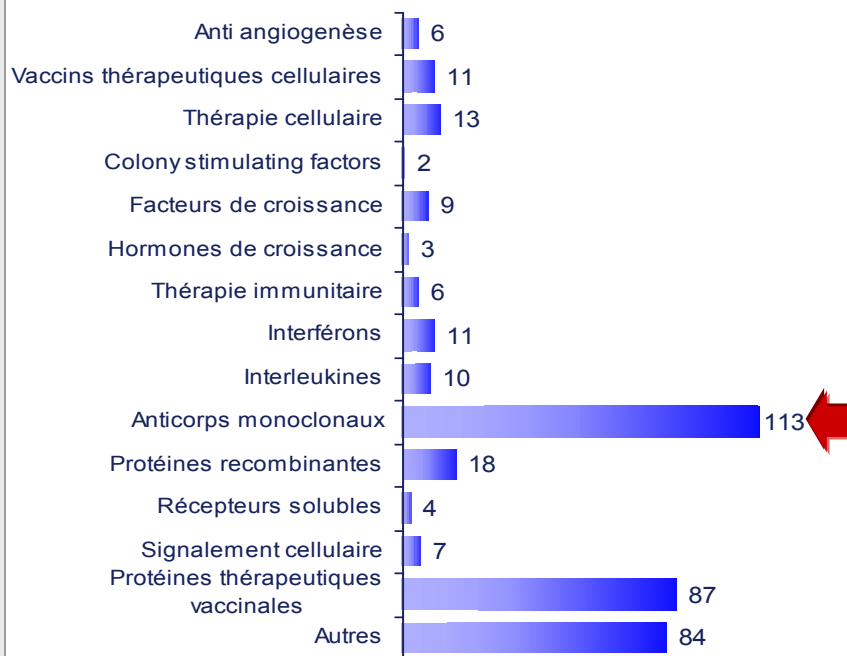
Source : JP Morgan Research 2002

Sources : BioPlan Associates, estimations Arthur D. Little

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

Plus de 113 anticorps monoclonaux sont actuellement en développement clinique ...

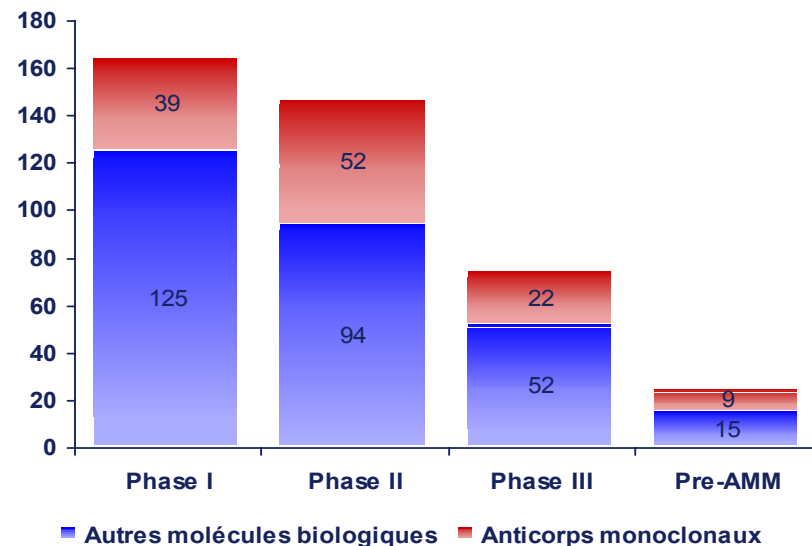
Molécules biologiques en développement clinique par catégorie thérapeutique



... Dont 74 % sont en phase II et III

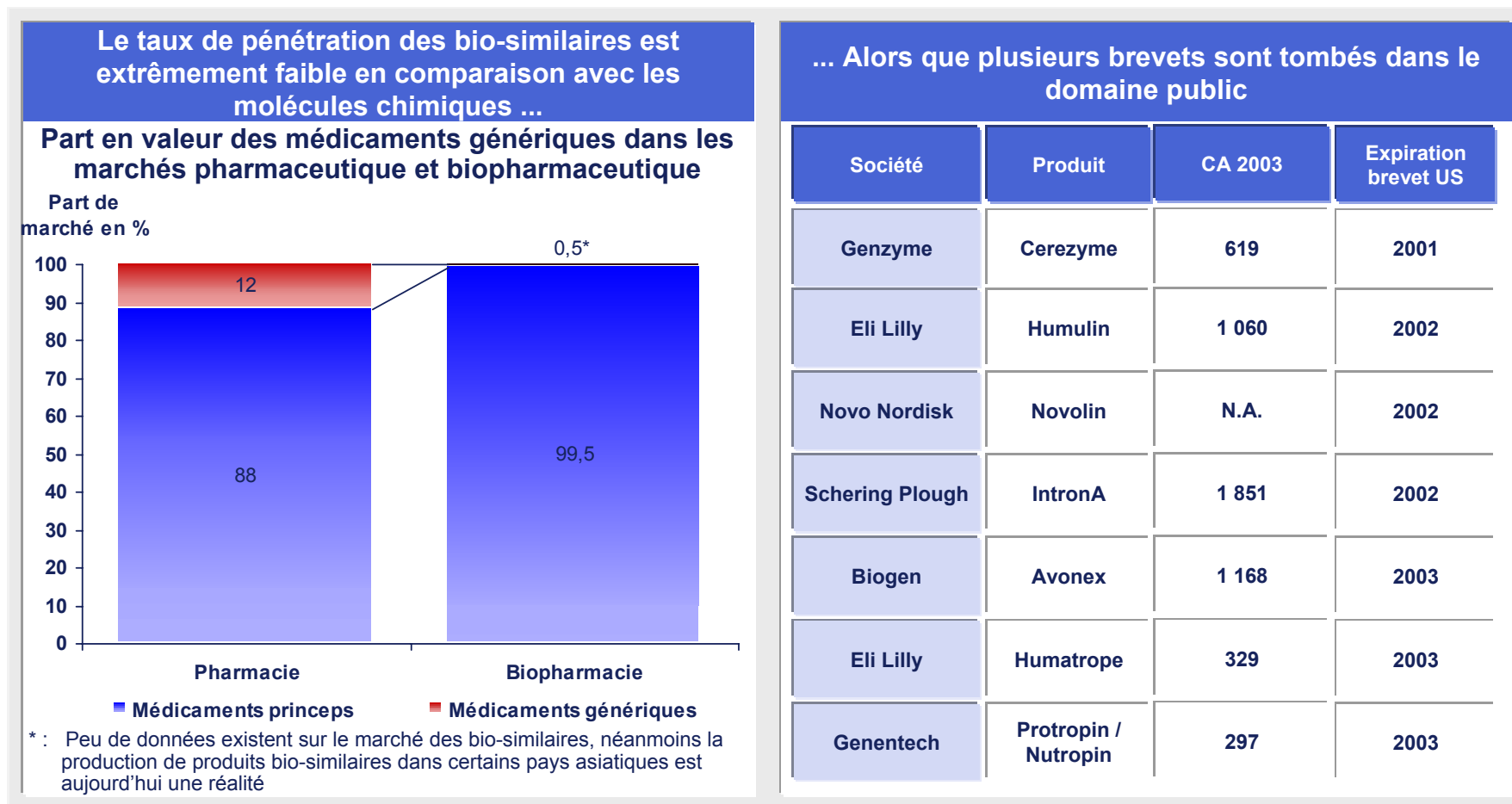
Répartition des anticorps monoclonaux en développement par phase clinique

Nombre de molécules



Sources : Analyse Arthur D. Little, données PhRMA 2003 ajustées pour les anticorps

L’impact des produits bio-similaires¹ sur les ventes de produits princeps reste faible à ce jour ...



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

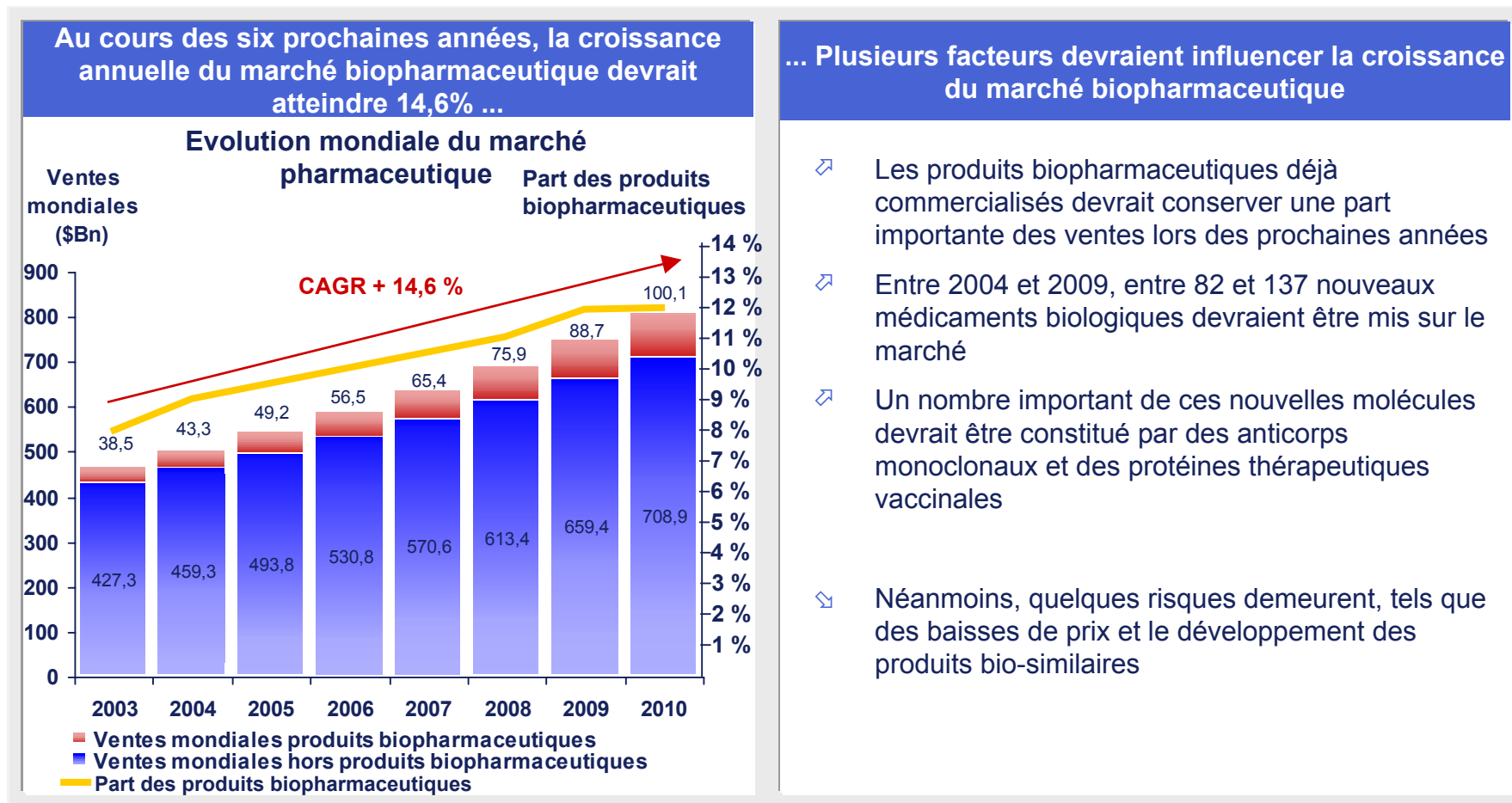
Source : Arthur D. Little, Datamonitor 2002, sites internet des sociétés

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

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

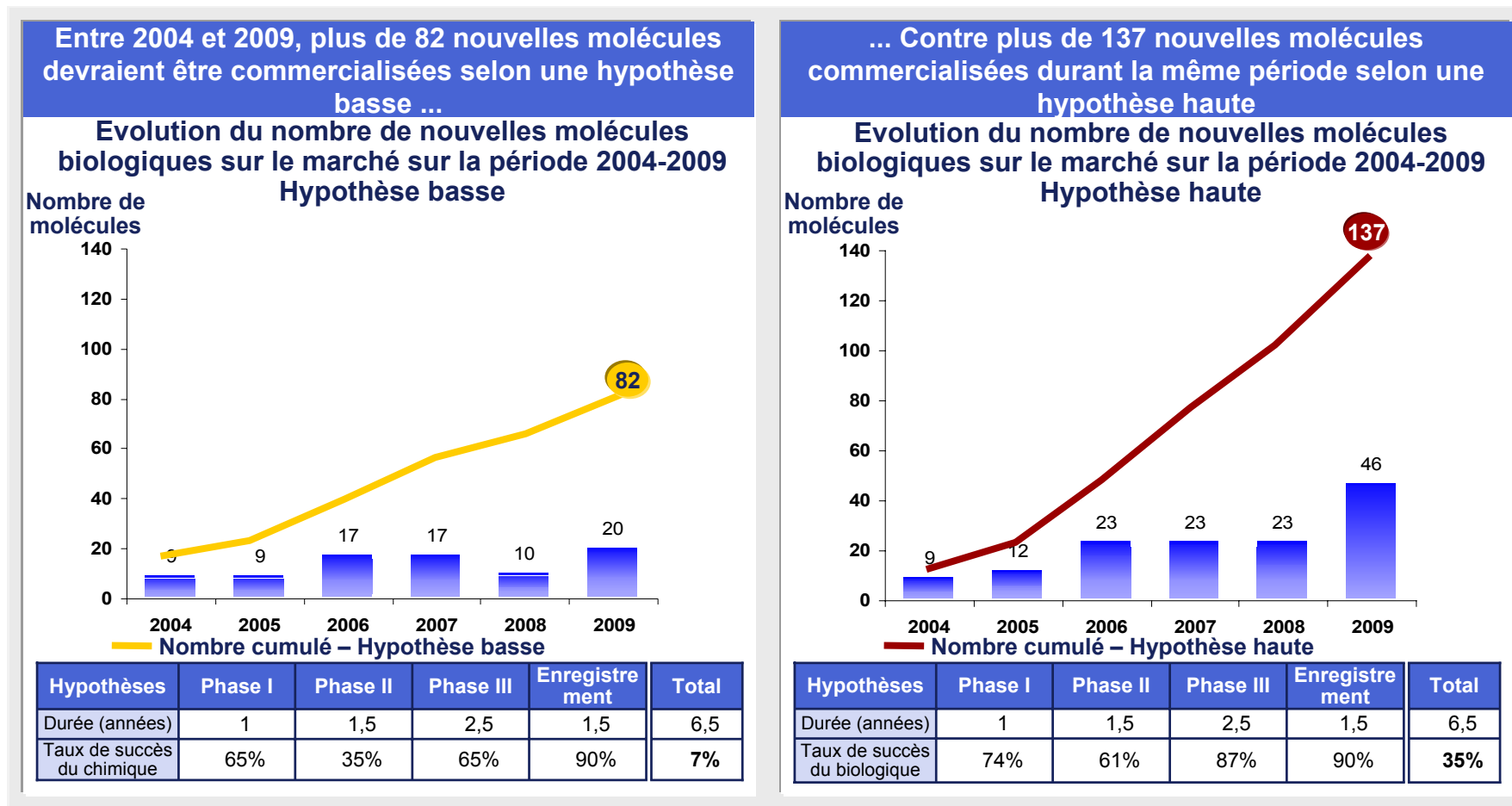
1 : Bio-similaire est le terme reconnu synonyme de bio-équivalent ; le terme de bio-générique est impropre

Le marché biopharmaceutique devrait atteindre plus de 100 milliards de dollars en 2010 et représenter 12% du marché pharmaceutique mondial



Source : Analyse Arthur D. Little, données Exane BNP Paribas, Datamonitor, IMS pour les prévisions de ventes des produits déjà sur le marché en 2003

Entre 2004 et 2009, entre 82 et 137 nouveaux médicaments biologiques devraient être mis sur le marché



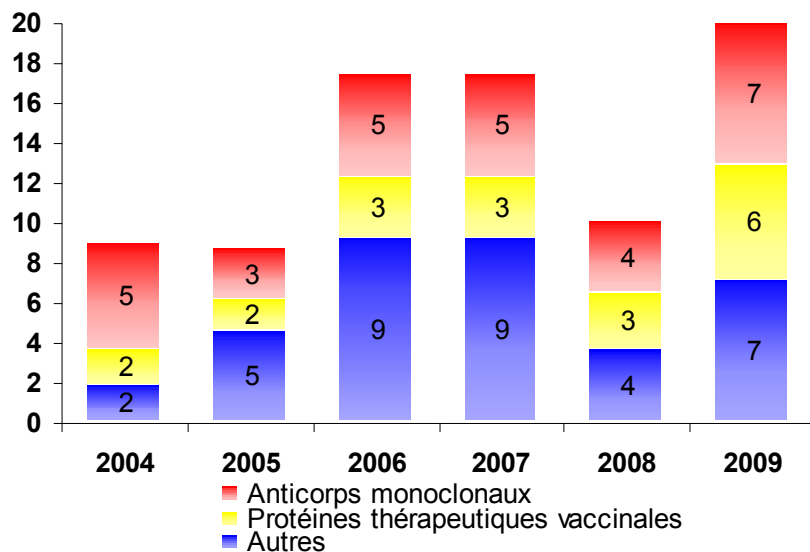
Sources: Données CMR International, Analyse Arthur D. Little

Un nombre important de ces nouvelles molécules devrait être constitué par des anticorps monoclonaux et des protéines thérapeutiques vaccinales

Plus de 29 nouveaux anticorps monoclonaux et 19 vaccins recombinants devraient être mis sur le marché entre 2004 et 2009 selon une hypothèse basse ...

Evolution du nombre de nouvelles molécules biologiques sur la période 2004-2009
Hypothèse basse

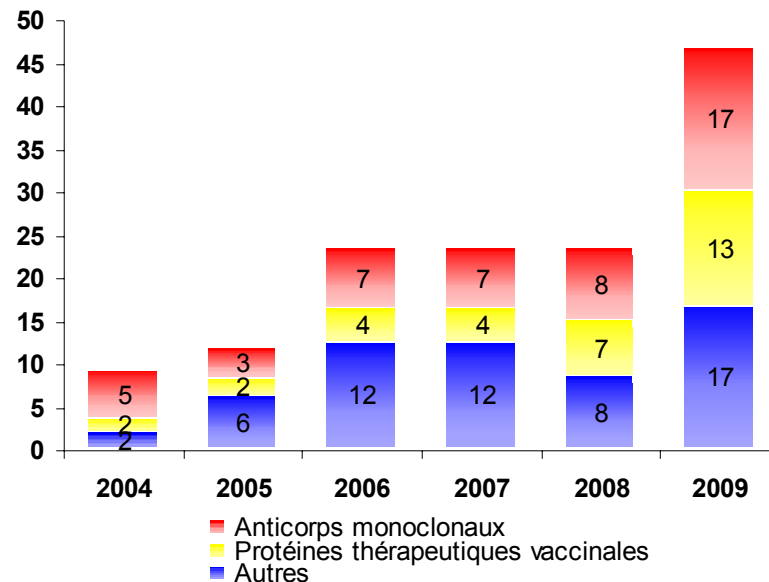
Nombre de molécules



... Contre plus de 47 nouveaux anticorps monoclonaux et 32 vaccins recombinants mis sur le marché durant la même période selon une hypothèse haute

Evolution du nombre de nouvelles molécules biologiques sur la période 2004-2009
Hypothèse haute

Nombre de molécules



Sources : Modélisation Arthur D. Little, données PhRMA

Cependant, les pays européens et les Etats Unis ont mis en place des mécanismes de contrôle des dépenses des médicaments onéreux

Les sociétés d'assurance maladie aux Etats Unis ont commencé à prendre des mesures de contrôle des dépenses en médicaments onéreux ...

- Obligation d'une demande d'autorisation de prescription préalablement à l'administration des médicaments biologiques
- Mise en place de protocoles thérapeutiques par paliers
- Contribution spécifique des patients au paiement des produits biologiques
- Inscription des médicaments biologiques dans des nomenclatures de remboursement séparées
- Fixation de plafonds de remboursement

... Alors que la plupart des états européens appliquent d'ors et déjà des mesures strictes de réduction des prix et de contrôle des prescriptions

- Mesures directes de réduction des prix :
 - Mise en place d'enveloppes fixant un plafond de dépenses pour un nombre de patients déterminé
 - Négociation stricte des prix avec les sociétés pharmaceutiques, basées sur les volumes consommés annuellement
 - Limitation des taux de remboursement et recours plus fréquent à la participation des patients aux paiements
- Mesures indirectes de contrôle des prescriptions :
 - Limitation du nombre de prescripteurs
 - Mise en place de protocoles thérapeutiques par paliers
 - Durcissement des conditions d'obtention des autorisations de mise sur le marché

Source : Analyse Arthur D. Little

Plusieurs génériqueurs sont aujourd’hui prêts à se positionner sur le marché du biosimilaire, lorsque le cadre réglementaire sera éclairci

Plus de 15 sociétés de génériques ont affiché leur intérêt à commercialiser des biogénériques Certaines d’entre elles ont déjà réalisé des alliances ou des investissements spécifiques	
Société	Localisation	Spécialisation	Société	Alliance / Investissement
Apotex	Canada	N.D.	Ivax Corp	En 2001, rachat de la société Protein Technologies spécialisées dans la production de substances biologiques
Barr Laboratories	Etats Unis	N.D.		
Bio-Tech. General	Etats Unis	Insuline	Teva	En 1999, alliance avec la société Bio-Technology General pour le développement et la commercialisation de bio-similaires
Cangene	Canada	CSF, hormones		
E. Merck	Inde	Hormones, INF	Stada	En 2001, alliance avec DSM Biologics pour la production de bio-similaires
Gene Medix	UK	CSF, EPO, INF, etc		
Ivax	Etats Unis	CSF, INF, hormones	Sandoz	En 2004, investissement de plus de 50 Millions de dollars pour la réalisation d’une unité de production sur cellules de mammifères
LG Chemicals	Corée	EPO, insuline, INF		
Microbix Biosystems	Canada	t-PA		
Rhein Biotech	Inde	N.A.		
Sicor	Etats Unis	CSF, INF, EPO, etc.		
Stada	Allemagne	EPO, INF, CSF		
Teva	Israel	Hormones		
Sandoz	Suisse	Hormone de croissance		

Sources : Datamonitor, recherches Arthur D. Little

Cependant, à moyen terme seules certaines classes de produits pourraient réellement donner lieu à un développement de produits bio-similaires

De nombreux brevets protégeant le médicaments biologiques vont bientôt tomber dans le domaine public Cependant seules les érythropoïétines, les enzymes et les CSF sont particulièrement exposés au risque des bio-similaires						
Société	Produit	CA 2003 (M\$)	Expiration brevet	Classe	Taille du marché	Marges	Faible intensité concurr.	Faisabilité technique	Risque brevet	TOTAL
Amgen, J&J, Sankyo	Epogen	2 400	2004 Europe (2014 USA)	EPO	●	◐	◑	◒	◓	◔
Amgen, Roche	Neupogen	2 300	2006 Europe (2014 USA)	Insuline	◐	◑	◒	◓	◔	◕
Genentech, BI, Mitsubishi	Activase	185	2005	INF	◐	◑	◒	◓	◔	◕
Genentech	Protropin / Nutropin	297	2005	Facteurs coag.	◐	◑	◒	◓	◔	◕
Total ventes 2003		7 182		MAb	●	◐	◑	◒	◓	◔
				CSF	◐	◑	◒	◓	◔	◕
				Hormones	◐	◑	◒	◓	◔	◕
				IL	◐	◑	◒	◓	◔	◕
				CSF	◐	◑	◒	◓	◔	◕
				Vaccins thérapeutiques	◐	◑	◒	◓	◔	◕
				Enzymes	◐	◑	◒	◓	◔	◕

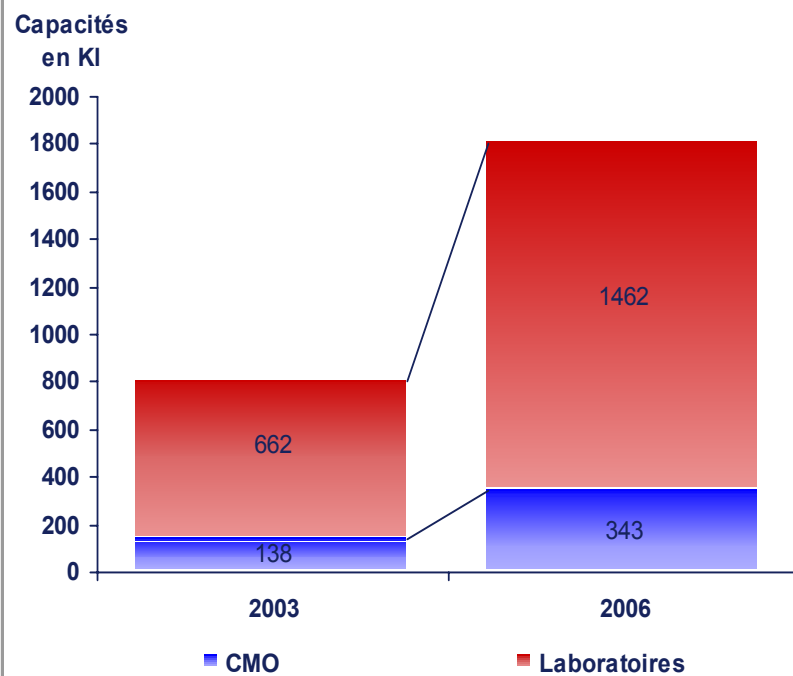
● ◐ ◑ ◒ ◓ ◔ ◕ Intensité du risque vis à vis des bio-similaires

Sources : Chemical & Engineering news, Datamonitor

L'offre en capacités mondiales de production sur cellules de mammifères devrait croître entre 2004 et 2006 afin de s'ajuster à la demande

Les capacités de production mondiales sur cellules de mammifères sont estimées à 800 KI en 2004 et devraient s'étendre à 1800 KI dès 2006 ...

Evolution des capacités de production mondiales sur cellules de mammifères par type d'acteur



... D'ici 2006, le déploiement des capacités mondiales de production devrait s'ajuster à la demande

CMO ¹	volumes 2004 (L)	%	volumes 2006 (L)	%
Boehringer-Ingelheim	90 000	11%	180 000	10%
DSM Biologics	3 250	0%	3 250	0%
Diosynth	3 000	0%	26 000	1%
Sandoz	12 000	2%	24 500	1%
Lonza	19 400	2%	79 400	4%
Other	10 000	1%	30 000	2%
Sous-total CMO	137 650	17%	343 150	19%
Laboratoires	volumes 2004 (L)	%	volumes 2006 (L)	%
Abbott/BASF/Knoll	63 000	8%	63 000	3%
Abgenix	32 000	4%	32 000	2%
Amgen	80 000	10%	200 000	11%
Aventis	2 000	0%	7 000	0%
Avecia	10 000	1%	40 000	2%
Biogen Idec	94 000	12%	290 000	16%
Bristol-Myers Squibb	10 000	1%	10 000	1%
Chiron	30 000	4%	30 000	2%
Genentech	196 000	25%	280 000	16%
Genzyme	1 000	0%	11 000	1%
GlaxoSmithKline	5 000	1%	5 000	0%
Human Genome Sciences	2 000	0%	42 000	2%
Imclone	30 000	4%	150 000	8%
J&J/Centocor	10 000	1%	30 000	2%
Medarex	1 961	0%	31 373	2%
Protein Design Labs	750	0%	22 750	1%
Roche	20 000	3%	20 000	1%
Xoma	4 000	1%	8 000	0%
Wyeth	20 000	3%	100 000	6%
Other	50 000	6%	90 000	5%
Sous-total Laboratoires	661 711	83%	1 462 123	81%
Capacités totales industrie	799 361	100%	1 805 273	100%

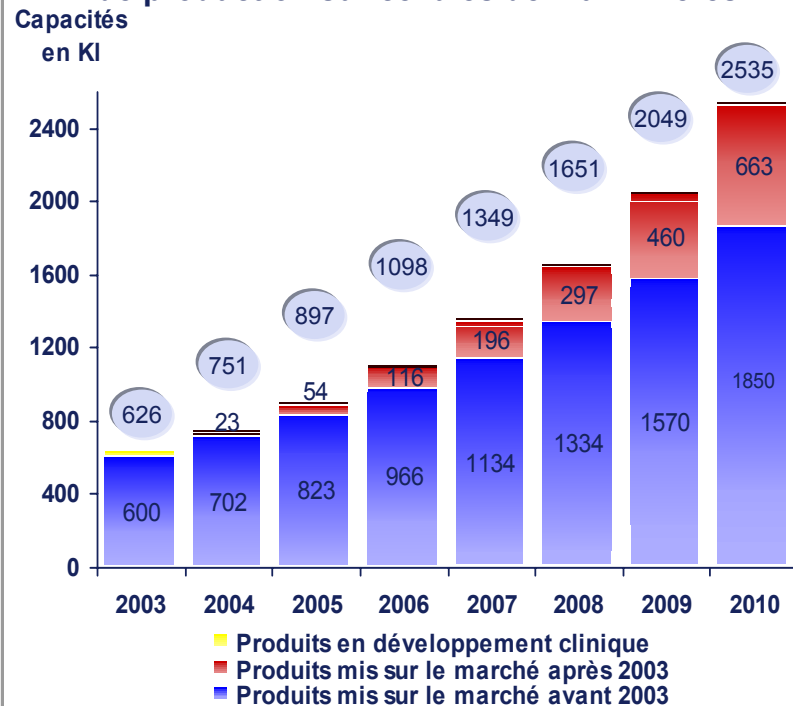
Source: Recherches Arthur D. Little, sources US Bancorp, BioProcess 2003, BioCentury 2004

1 : CMO : Contract Manufacturing Organizations : Producteurs à façon

La croissance du marché biopharmaceutique nécessitera un quadruplement des capacités de production sur cellules de mammifères entre 2003 et 2010

La demande en capacités mondiales de production devraient passer de 626 KI en 2003 à 2535 KI en 2010 ...

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



... Ces prévisions reposent sur plusieurs hypothèses

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

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

Agenda

Résumé	
1	Le marché biopharmaceutique mondial et ses perspectives
2	Les enjeux de la production biologique pour les entreprises du médicament
3	Les enjeux et opportunités pour la France
4	Etude comparative des meilleures pratiques
5	Position de la France et recommandations
Annexes	

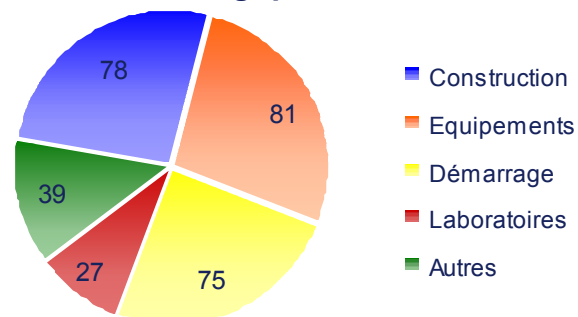
Les entreprises du médicament sont confrontées à cinq principaux enjeux liés à la production de substances biologiques

- 1 Disposer de la capacité financière suffisante pour la construction d'une unité de production biologique
- 2 Gérer le changement de paradigme entre la production de molécules chimiques et la production de substances biologiques présentant des caractéristiques proches d'une activité de R&D
- 3 Rentabiliser les investissements effectués malgré des incertitudes sur les prévisions de ventes et des menaces probables sur les niveaux de prix de ces produits
- 4 Accéder aux ressources humaines compétentes pour assurer le fonctionnement de l'unité
- 5 Définir une politique d'entreprise pour les systèmes de production alternatifs moins coûteux mais plus immatures

La construction et l'exploitation de capacités de production nécessite des investissements considérables

Le déploiement d'une unité de production de 50 000 l nécessite un investissement compris entre 250 et 300 Millions de dollars répartis sur 4 à 5 ans ...

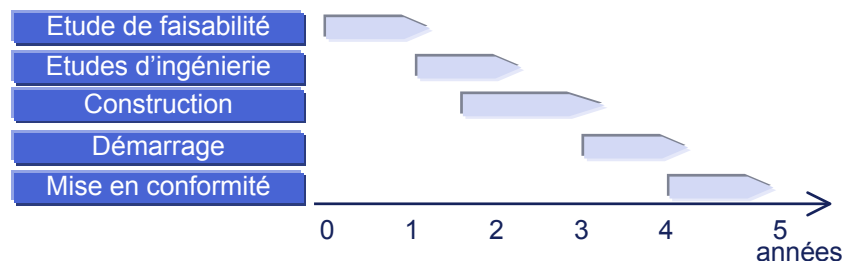
Répartition des coûts de déploiement d'une unité de production biologique en Millions de dollars



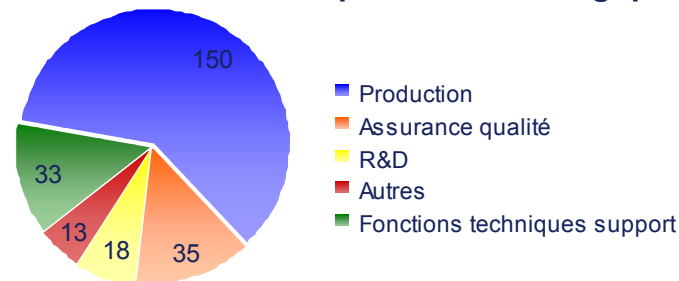
... Le fonctionnement d'une telle unité représente des frais opérationnels compris entre 80 et 120 Millions de dollars et requiert plus de 250 emplois

- Les coûts opérationnels pour une unité de production de 50 000 l sont compris entre 80 et 120 Millions de dollars
- Les coûts fixes représentent 50% du total des coûts de fonctionnement

Etapes du déploiement d'une unité de production biologique



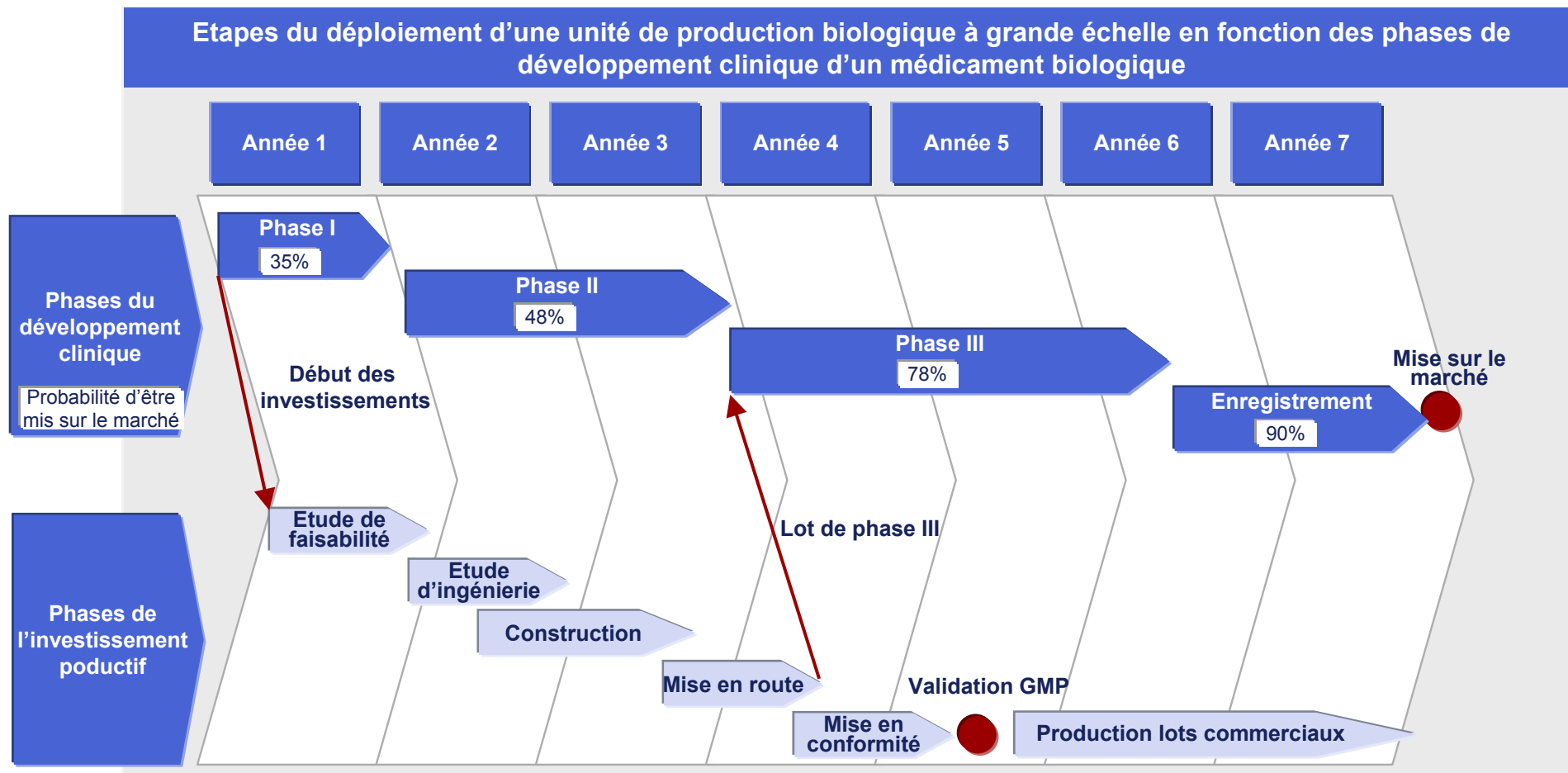
Répartition des emplois scientifiques et techniques dans une unité de production biologique



Sources : US Bancorp 2003

Sources : US Bancorp 2003, JP Morgan 2002, Amgen

De plus, les investissements doivent être initiés dès l'entrée du produit en phase clinique soit sept ans avant sa commercialisation



Sources: Données CMR International pour les taux d'attrition dans le biologique, Analyse Arthur D. Little

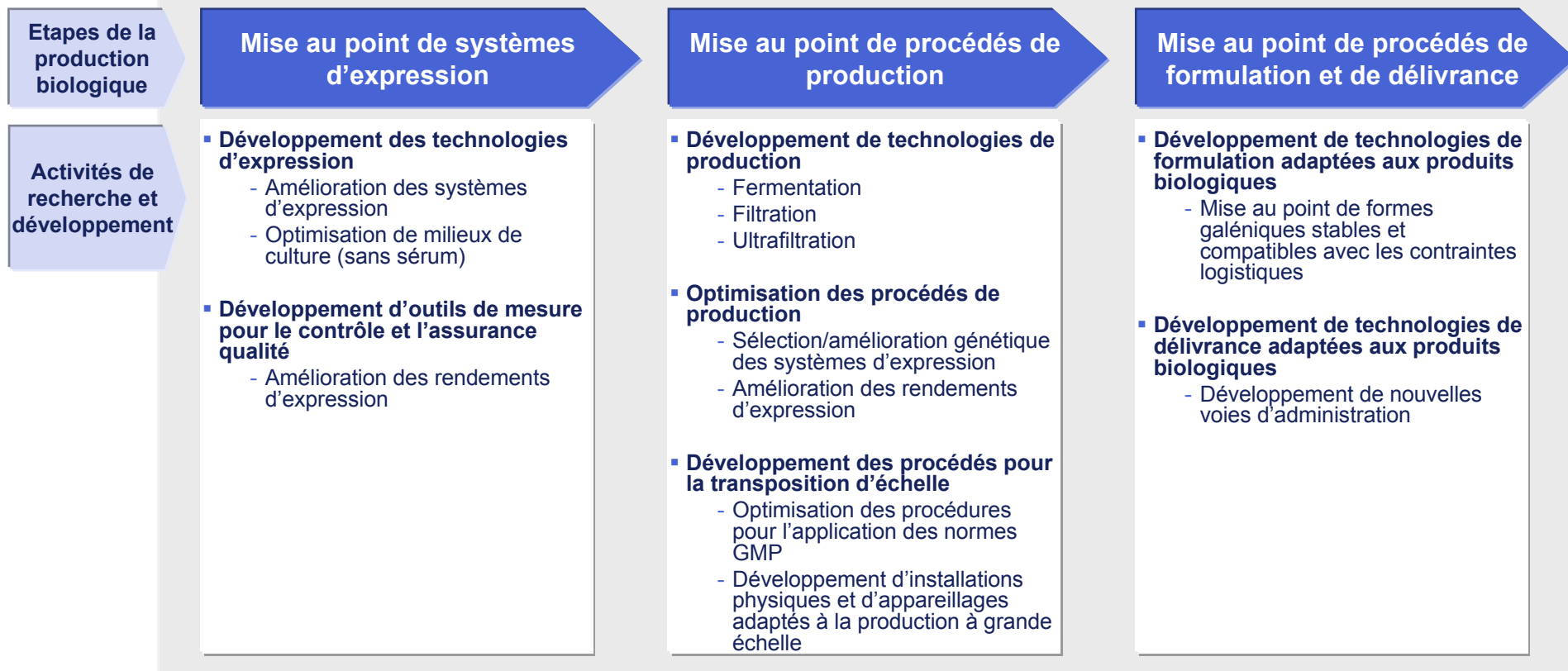
Les caractéristiques de la production biologique sont très différentes de la production chimique et se rapprochent de celles d'une activité de R&D

Critères	Activités de Recherche et Développement	Production biologique	Production chimique
Incertitude scientifique et technique	Elevé	Moyen (techniques sophistiquées et en cours de caractérisation)	Faible (techniques standards et caractérisées)
Niveau de qualification du personnel	Elevé	Elevé/moyen	Moyen
Investissements	Elevé (200 à 500 M€)	Elevé (100 à 300 M€)	Faible
Accès à ces prestataires externes	Elevé (sociétés de biotechnologies et CRO)	Faible (Peu de prestataires disposant de capacités de production)	Elevé (Nombreux prestataires disposant de capacités de production)
Délais de conception	Elevé (10 à 15 ans)	Elevé (6 à 9 ans pour le procédé et l'usine)	Moyen (2 à 6 ans pour le procédé et l'usine)

Source : Arthur D. Little

La production biologique nécessite de plus, de nombreuses activités de recherche appliquée pour la mise au point et l'optimisation des procédés

Etapes de la production biologique nécessitant des activités de recherche appliquée

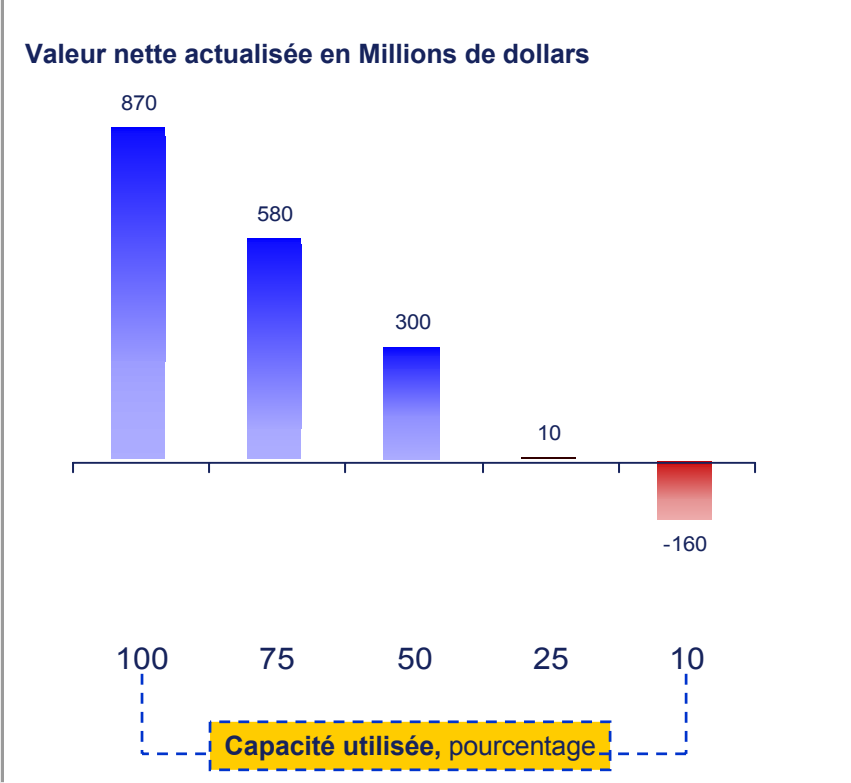


Source : Arthur D. Little

La rentabilité des investissements réalisés est conditionnée par le succès des produits commercialisés et le taux d'utilisation des capacités de production

Première version

Evolution de la valeur nette actualisée d'une unité de production biologique en fonction de son taux capacité utilisée



Hypothèses

• Expected revenue per kilogram of drug sold	\$ 4 million
• Expected duration of revenue	10 years
• Capacity	60,000 liters
• Purified yield	0.5 g/liter
• Number of runs per year	15
• Expected percentage of material captured ²	85 %
• Expected capacity of facility	380 kilograms per year
• Cost to build new facility	\$ 400 million
• Time required to build new facility	4 years
• Depreciation life of facility (straight line)	39 years
• Cost of capital	15 %
• Operating margin	40 %
• Effective tax rate	35 %

¹Excludes drug-development costs (treated as sunk costs)

²Material loss due to failed runs, yield losses in process of formulation/filling of vials

Source: McKinsey Quarterly

Par ailleurs, les pays européens et les Etats Unis ont mis en place des mécanismes de contrôle des dépenses des médicaments onéreux

Les sociétés d'assurance maladie aux Etats Unis ont commencé à prendre des mesures de contrôle des dépenses en médicaments onéreux ...

- Obligation d'une demande d'autorisation de prescription préalablement à l'administration des médicaments biologiques
- Mise en place de protocoles thérapeutiques par paliers
- Contribution spécifique des patients au paiement des produits biologiques
- Inscription des médicaments biologiques dans des nomenclatures de remboursement séparées
- Fixation de plafonds de remboursement

... Alors que la plupart des états européens appliquent d'ors et déjà des mesures strictes de réduction des prix et de contrôle des prescriptions

- Mesures directes de réduction des prix :
 - Mise en place d'enveloppes fixant un plafond de dépenses pour un nombre de patients déterminé
 - Négociation stricte des prix avec les sociétés pharmaceutiques, basées sur les volumes consommés annuellement
 - Limitation des taux de remboursement et recours plus fréquent à la participation des patients aux paiements
- Mesures indirectes de contrôle des prescriptions :
 - Limitation du nombre de prescripteurs
 - Mise en place de protocoles thérapeutiques par paliers
 - Durcissement des conditions d'obtention des autorisations de mise sur le marché

Source : Analyse Arthur D. Little

Les ressources et compétences humaines risquent à l'avenir d'être un facteur limitant pour la production biopharmaceutique

D'après une étude récente, les ressources humaines sont le facteur limitant le plus important pour la production biopharmaceutique ...

« Quels sont les facteurs limitants les plus importants pour la production biopharmaceutique d'ici 2008 ? »

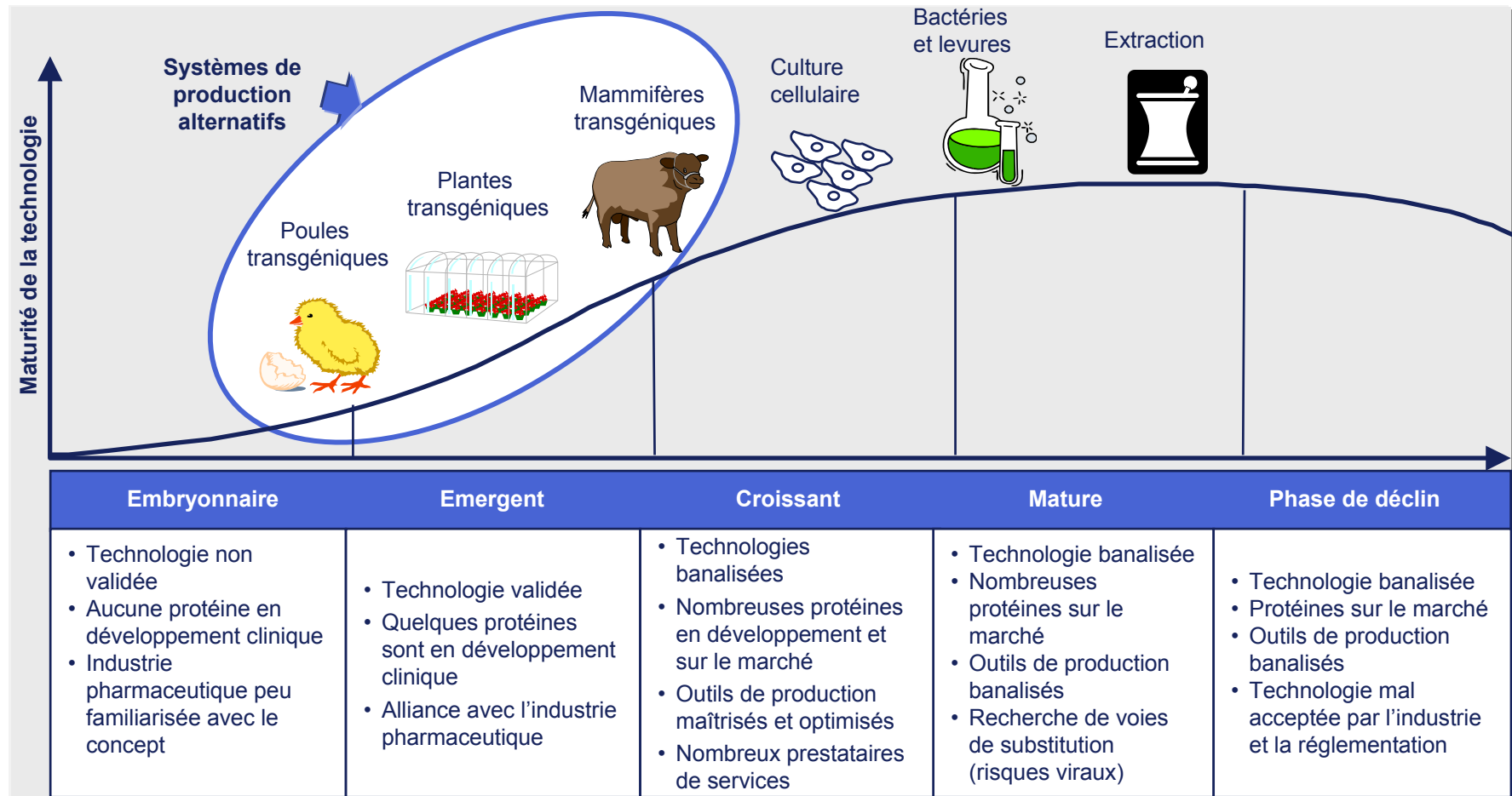


... Ce point a été confirmé par nos interlocuteurs

- « La production biologique demande un ensemble de compétences clés difficiles à rassembler, notamment en assurance qualité et en optimisation des procédés » - **Société biopharmaceutique**
- « Il faut environ six et douze mois pour former une équipe de production, nous assistons actuellement à une raréfaction des ressources humaines disponibles » - **CMO (Contract Manufacturing Organization : Producteur à façon)**
- « Les problèmes de capacités ne concernent pas les volumes de production mais l'accès aux personnels compétents » - **Expert Arthur D. Little**

Source : Enquête BioPlan Associates auprès de 100 managers de l'industrie de la bioproduction; Interviews Arthur D. Little

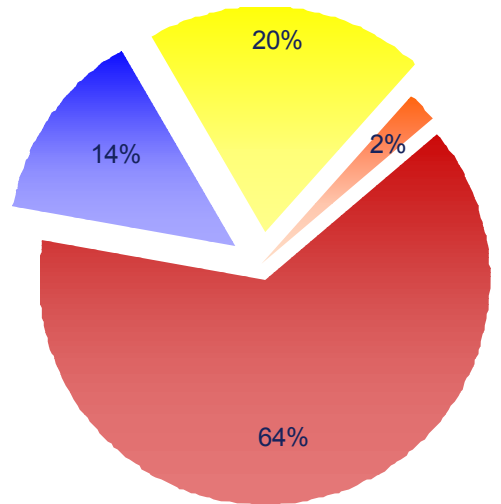
Cette situation pourrait être favorable au déploiement des systèmes de production alternatifs : animaux et plantes transgéniques



Plusieurs études récentes ont montré un intérêt d'une partie de l'industrie pour ces procédés de production

Plus de 36% d'industriels interrogés ont souligné leur intérêt pour les animaux et plantes transgéniques ...

« Quelle est votre niveau d'intérêt pour les animaux et plantes transgéniques appliqués à la bioproduction ? »



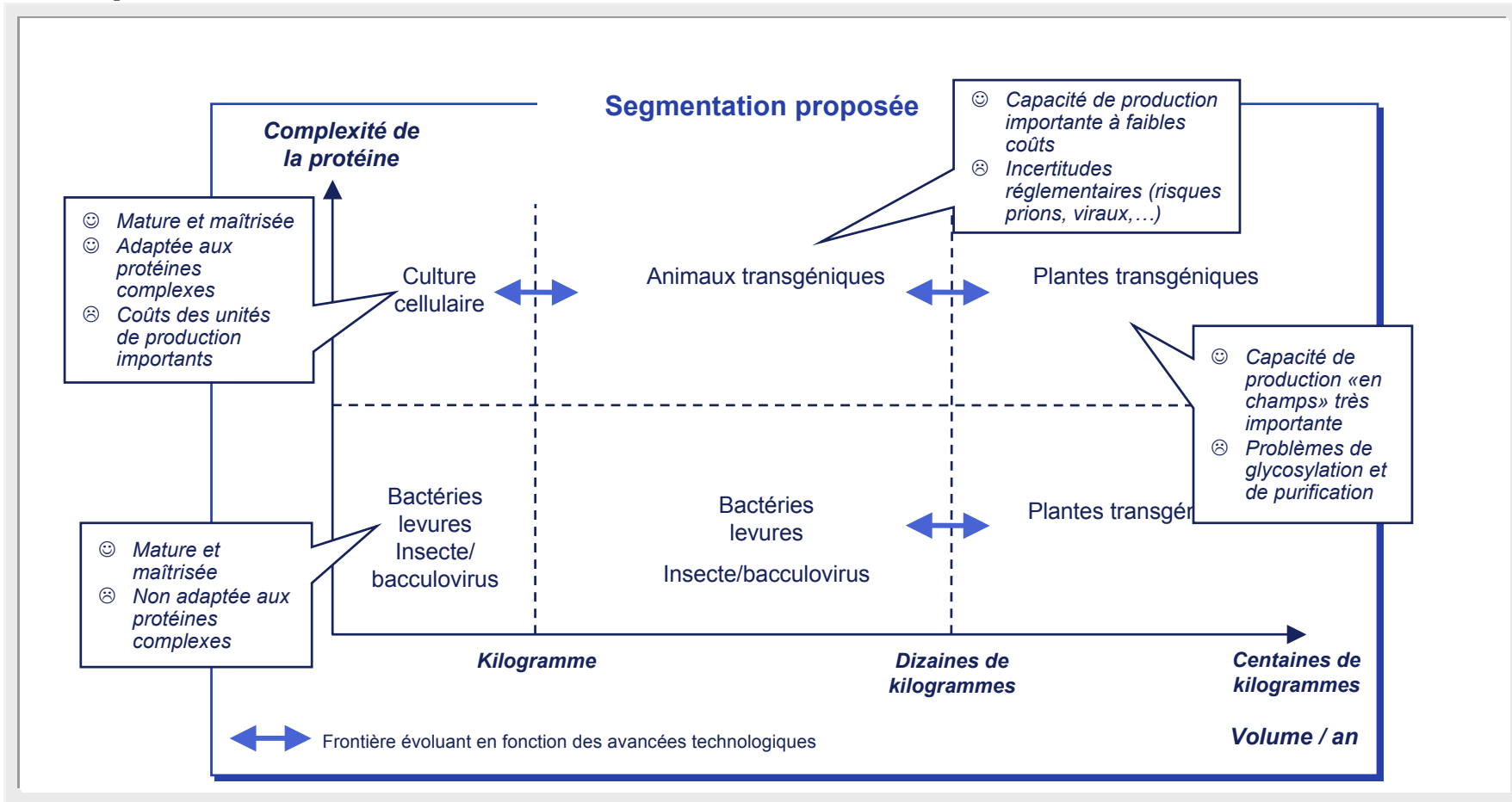
- Utilisation ou tests de faisabilité en cours
- Intérêt certain
- Utilisation prévue dans l'avenir
- Pas d'intérêt

... L'atteinte d'un certain nombre de jalons techniques et réglementaires conditionne le véritable déploiement de ces technologies

Jalons techniques	Pourcentage de réponses
Apporter la preuve du concept (commercialisation d'une protéine, acceptabilité réglementaire)	42%
Etablir des lignées d'animaux ou plantes transgéniques à un coût compatible compétitif	26%
Améliorer les rendements de purification des protéines produites	7%
Améliorer les rendements d'expression	6%
Améliorer la perception des organismes génétiquement modifiés de la part du public	3%
Obtenir des délais de mise en production comparables avec les lignées cellulaires	3%

Source : Enquête HighTech Business Decisions auprès de 45 sociétés pharmaceutiques et biopharmaceutiques, août 2003

A terme, les différents systèmes d'expression devraient se positionner différemment selon les volumes de production nécessaires et la complexité de la protéine



Agenda

Résumé

1

Le marché biopharmaceutique mondial et ses perspectives

2

Les enjeux de la production biologique pour les entreprises du médicament

3

Les enjeux et opportunités pour la France

4

Etude comparative des meilleures pratiques

5

Position de la France et recommandations

Annexes

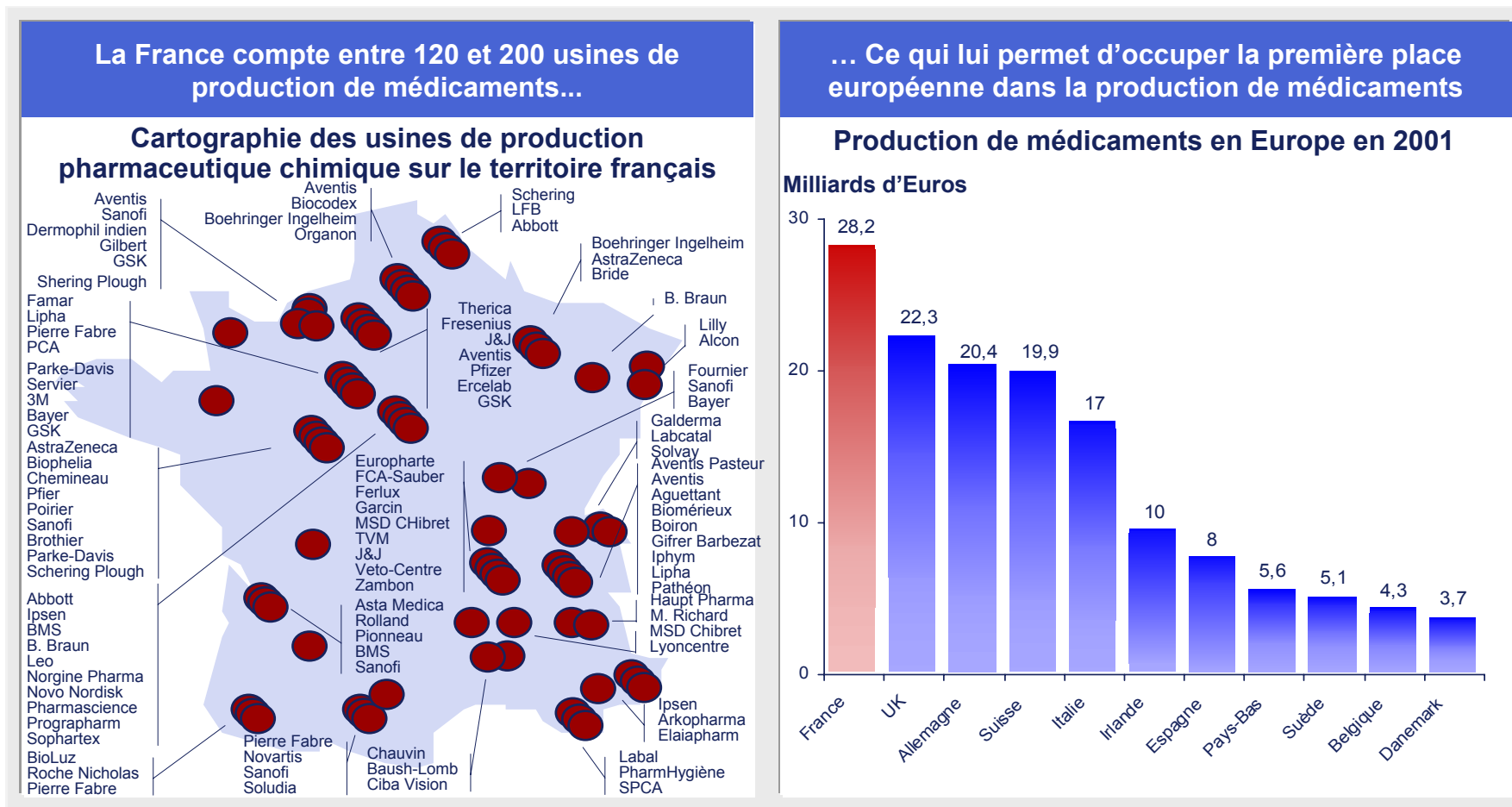
Le déploiement des unités de production biologique petite et grande échelle serait source de nombreuses opportunités pour la France

- 1 Maintenir une balance commerciale excédentaire pour la production de médicaments en France
- 2 Créer un tissu industriel source d'un grand nombre d'emplois en France
- 3 Participer à la structuration de la filière industrielle et du tissu des biotechnologies françaises
- 4 Contribuer à la réalisation des missions de service public des grands projets nationaux et notamment du plan national contre le cancer

Le déploiement des unités de production biologique petite et grande échelle serait source de nombreuses opportunités pour la France

- 1 Maintenir une balance commerciale excédentaire pour la production de médicaments en France
- 2 Créer un tissu industriel source d'un grand nombre d'emplois en France
- 3 Participer à la structuration de la filière industrielle et du tissu des biotechnologies françaises
- 4 Contribuer à la réalisation des missions de service public des grands projets nationaux et notamment du plan national contre le cancer

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



Source: pharmaceutique 2001

Source: EFPIA

La forte progression des exportations de médicaments a permis à la France de maintenir une balance commerciale fortement excédentaire

La France est en 2002 le troisième exportateur mondial de médicaments...

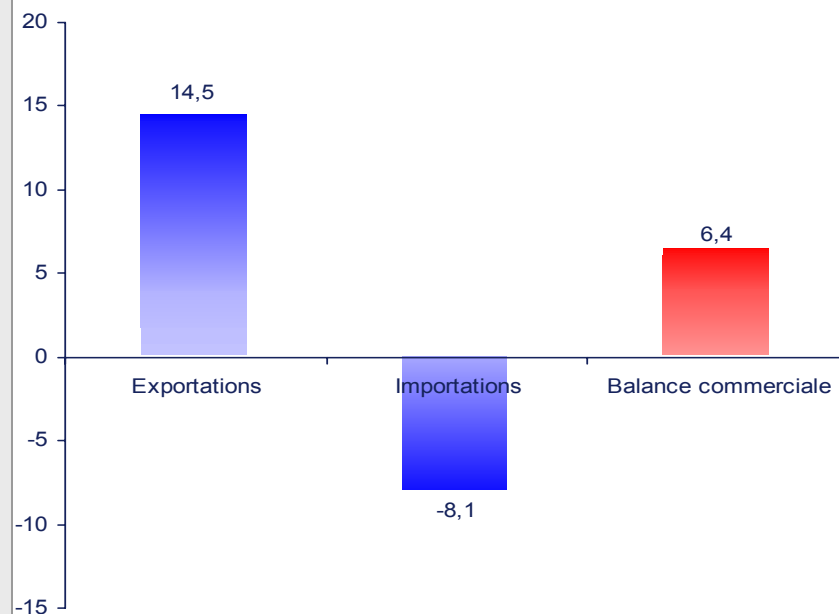
- **Les exportations en 2002 :**
 - La France est le troisième exportateur mondial de médicaments derrière l'Allemagne et le Royaume-Uni
 - Les exportations se sont élevées à 14,5 Milliards d'Euros et enregistraient une croissance de 12,5% sur l'année 2001

- **Les importations en 2002 :**
 - Les importations se sont élevées à 8,1 Milliards d'Euros et enregistraient une croissance de +10,8% par rapport à 2001

... Ce qui permet à l'industrie pharmaceutique française d'afficher une balance commerciale excédentaire de 6,4 Mds€

Balance commerciale de la France en 2003

Milliards d'Euros

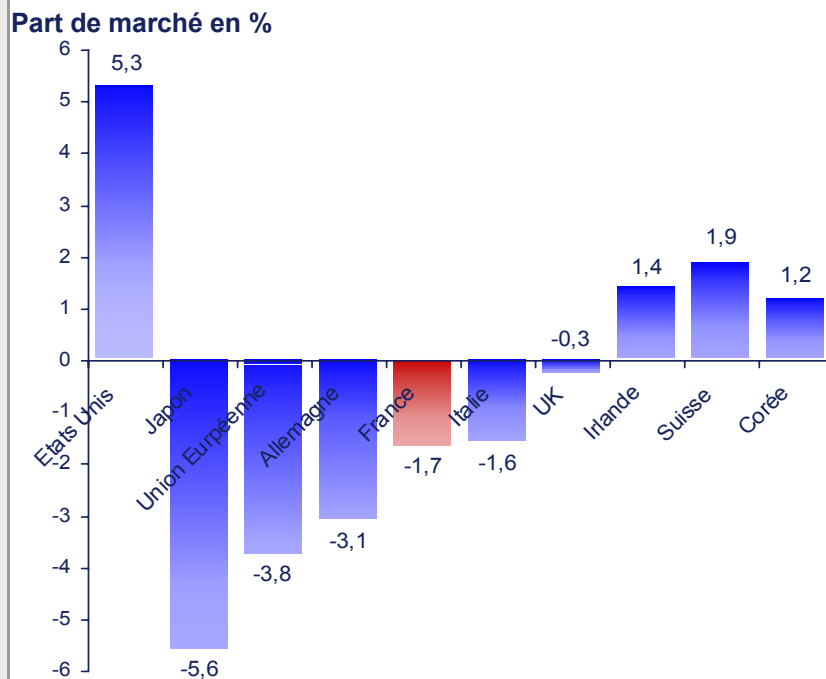


Source: Statistiques douanières 2003

Néanmoins, ce ratio risque de se dégrader avec le développement des génériques et les vagues de fusions et acquisitions

La part de marché à la production de la France a significativement reculé au cours de ces dernières années ...

Evolution des part de marché à la production des pays de l'OCDE - Variation de 1986 à 2000



Source : Eco-Santé, EFPIA

... Cette situation repose sur une perte de compétitivité de la France, soulignée par le développement des génériques et les vagues de fusions-acquisitions

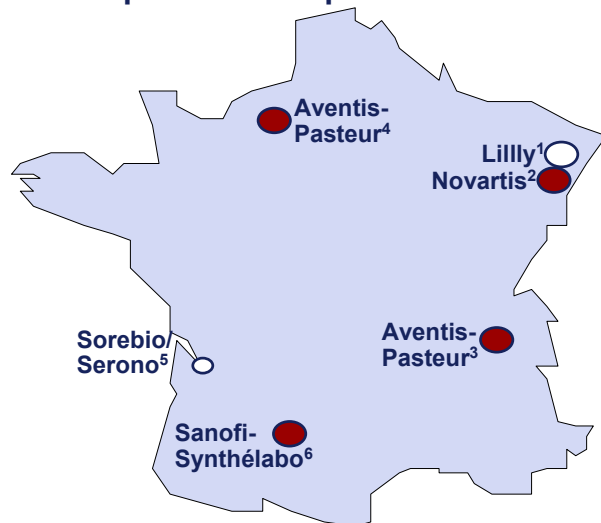
- De plus en plus de délocalisations d'unités de production sont motivées par la nécessité de diminuer les coûts de main d'oeuvre
 - La production de médicaments génériques à bas coût est principalement localisée en Inde ou en Europe de l'Est (Slovénie) où la main d'oeuvre est peu onéreuse

- Les vagues de fusions-acquisitions au cours des années 1990 ont imposé aux laboratoires pharmaceutiques une forte pression économique, entraînant des restructurations et une concentration mondiale des sites de production
 - Des pays comme les Etats Unis et la Suisse ont largement bénéficié de ce phénomène de concentration

De plus, cette situation risque de s'aggraver à moyen terme si la France ne comble pas son retard dans le domaine de la production biologique

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

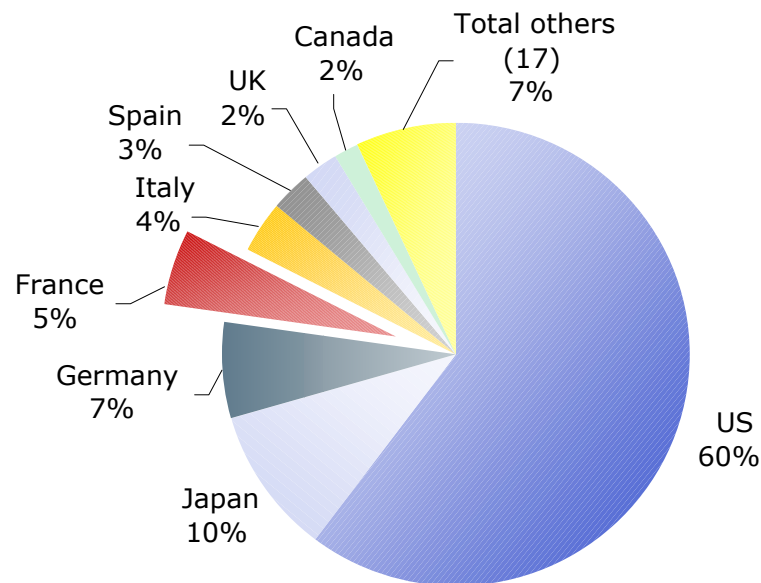
Cartographie des unités de production bio-pharmaceutique en France



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

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

Répartition des ventes mondiales de produits biopharmaceutiques par pays



Source : IMS 2002

La majorité des principales unités de production bio-pharmaceutique est localisée en Amérique et Europe du Nord

La caroline du Nord, la Californie, l'Irlande et la Suisse disposent des plus fortes capacités de production de protéines recombinantes

Cartographie mondiale des unités de production biopharmaceutique



Source: Avecia, BioPharmaServices, non exhaustif

Le déploiement des unités de production biologique petite et grande échelle serait source de nombreuses opportunités pour la France

- 1 Maintenir une balance commerciale excédentaire pour la production de médicaments en France
- 2 Créer un tissu industriel source d'un grand nombre d'emplois en France
- 3 Participer à la structuration de la filière industrielle et du tissu des biotechnologies françaises
- 4 Contribuer à la réalisation des missions de service public des grands projets nationaux et notamment du plan national contre le cancer

L'implantation d'une unité de production biologique de 50 kl en France représenterait une forte opportunité de création d'emplois directs indirects et induits

L'implantation d'une unité de production biopharmaceutique conduirait à la création d'emplois directs, indirects et induits sur le territoire français ...

- La modélisation du nombre d'emplois créés par l'implantation d'une unité de production repose sur la théorie du multiplicateur dynamique appliquée aux investissements additionnels répétés¹



- Les emplois directs sont liés à la construction de l'usine et à son fonctionnement
- Les emplois indirects sont liés à l'environnement de l'usine (fournisseurs, fonctions support, etc.)
- Les emplois induits correspondent à l'effet de levier de l'injection dans l'économie des investissements réalisés (impact macro-économique)

Hypothèses retenues

Investissements	300 M€
Délai de construction	4 ans
Capacités	50 000 l
Capital induit	35 M€
Personnels de l'usine	250 ETP
ETP annuel pour l'usine	80 000 €
Salaires annuels pour l'usine	20 M€
ETP dans l'économie	40 000 €

... L'implantation d'une unité de 50 KL de capacité pourrait ainsi créer plus de 3500 ETP¹

Nombre d'équivalents emplois créés par an pour une unité de production



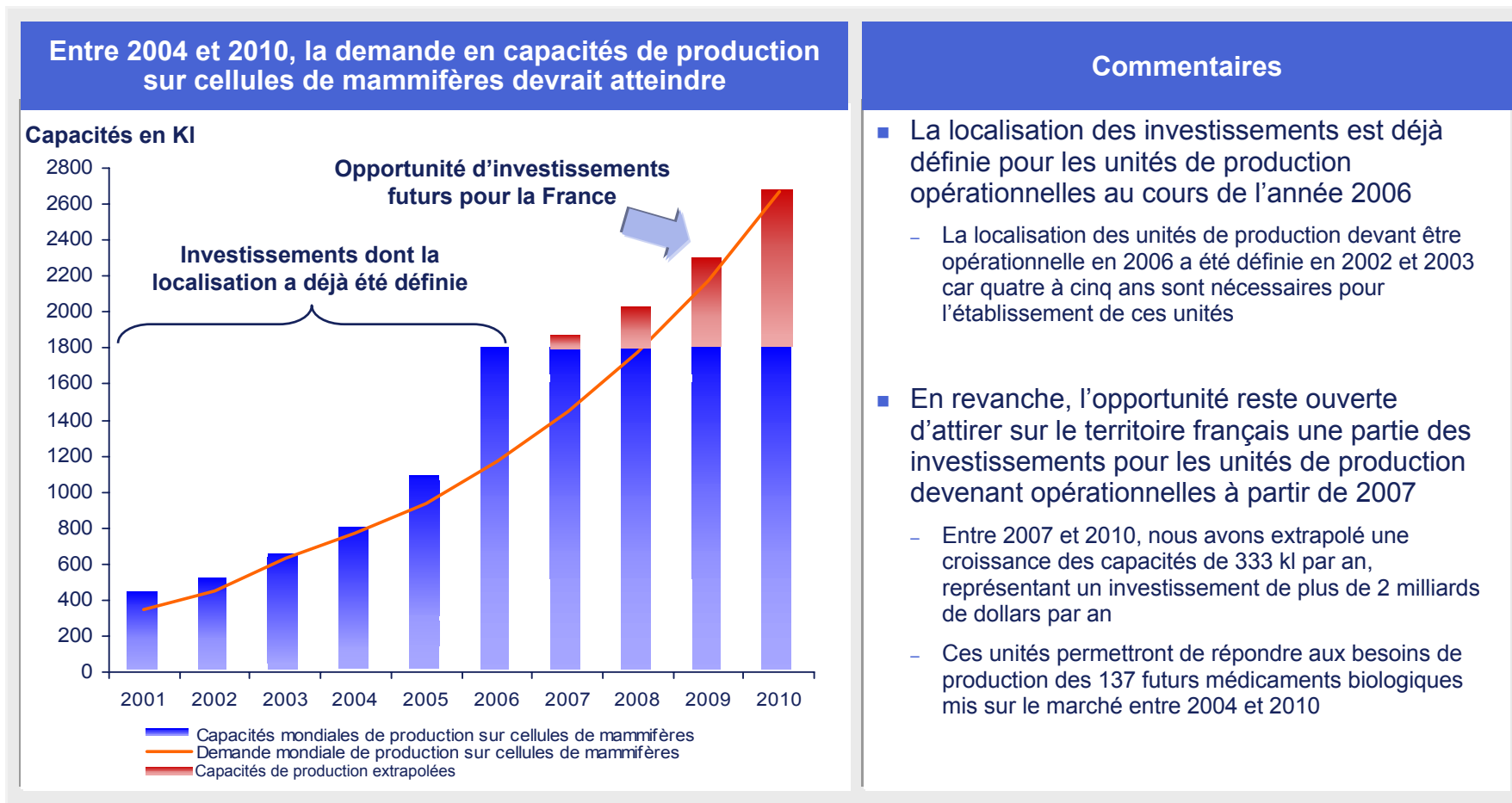
1 : Emplois maintenus pendant une période de cinq ans, correspondant à la construction de bâtiments et la mise en route de l'unité de production

2 : Emplois correspondant à l'exploitation de l'unité de production, à partir de la cinquième année

Source : Groupe d'Analyse et de Théorie Economique, CNRS 2004

1 : ETP : Equivalent Temps Plein

La France a l'opportunité d'attirer une partie des investissements productifs prévus entre 2007 et 2010 estimés à plus de 2 milliards de dollars par an



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

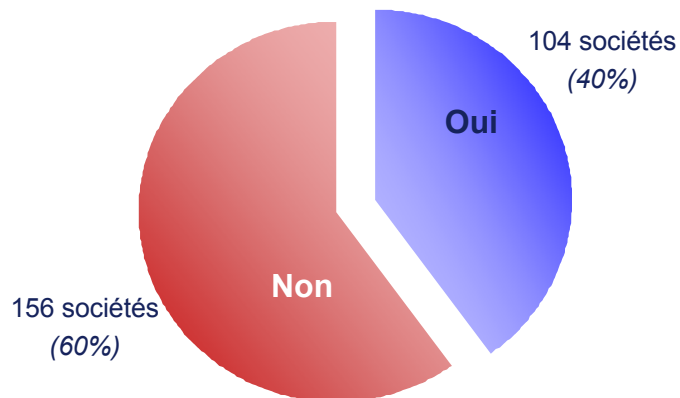
Le déploiement des unités de production biologique petite et grande échelle serait source de nombreuses opportunités pour la France

- 1 Maintenir une balance commerciale excédentaire pour la production de médicaments en France
- 2 Créer un tissu industriel source d'un grand nombre d'emplois en France
- 3 Participer à la structuration de la filière industrielle et du tissu des biotechnologies françaises**
- 4 Contribuer à la réalisation des missions de service public des grands projets nationaux et notamment du plan national contre le cancer

La production de lots cliniques de protéines recombinantes représente un enjeu stratégique pour une part importante du tissu des biotechnologies français

Plus de 40% des 260 sociétés de biotechnologies françaises présentent un intérêt pour les protéines recombinantes...

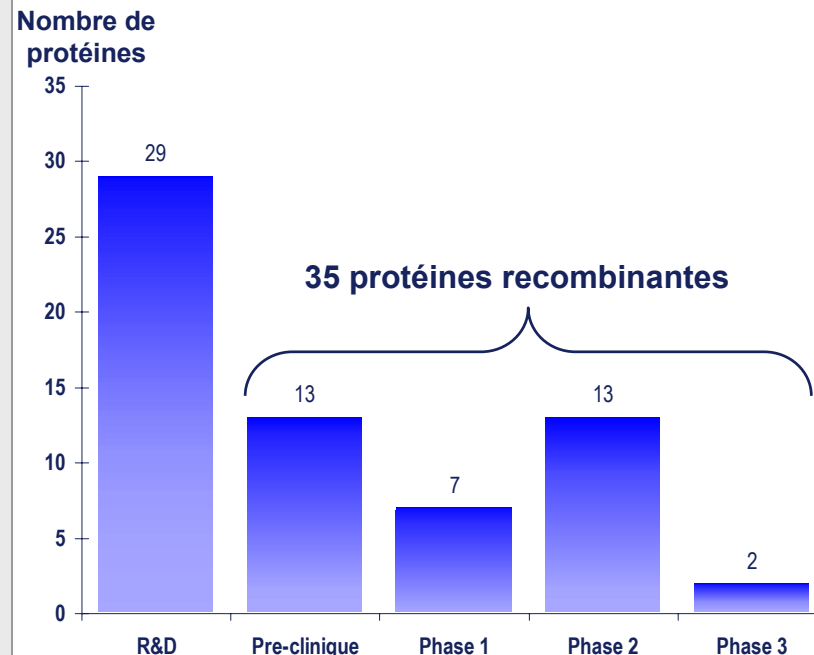
Part des sociétés de biotechnologies françaises présentant un intérêt pour les protéines recombinantes



- Les critères nous ayant permis de sélectionner les sociétés impliquées dans le développement de médicaments biologiques sont :
 - Sociétés de santé humaine ayant un intérêt avéré pour les protéines recombinantes
 - Sociétés impliquées dans le diagnostic, la thérapeutique et l'activité de plate-forme technologique
- Les sociétés pharmaceutiques n'ont pas été incluses dans l'univers des sociétés de biotechnologies cibles

... Et le portefeuille pré-clinique et clinique de ces sociétés comprend plus de 35 protéines recombinantes

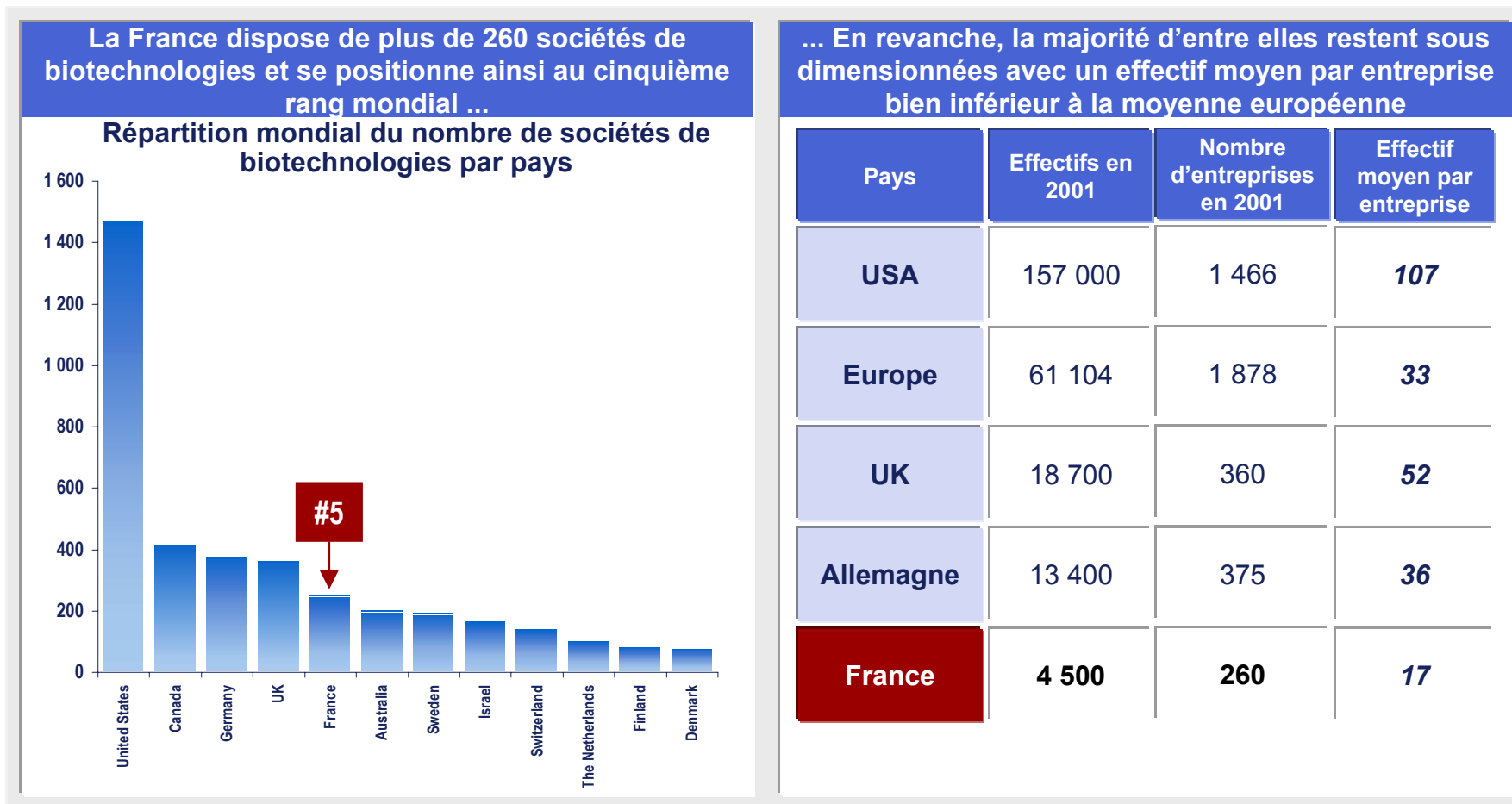
Portefeuille de protéines recombinantes en R&D au sein de 30 sociétés de biotechnologies françaises



Source : Analyse Arthur D. Little

Source : France Biotech's Survey – Biomanufacturing in France, 2003

Cependant, l'industrie française est jeune et peu mature et ne dispose pas à ce jour des moyens financiers suffisants pour construire des unités GMPs



Source : Ernst & Young Beyond Borders 2003

Source : Ernst & Young Beyond Borders 2003 & Etude de France Biotech, le secteur français des biotechnologies, décembre 2003

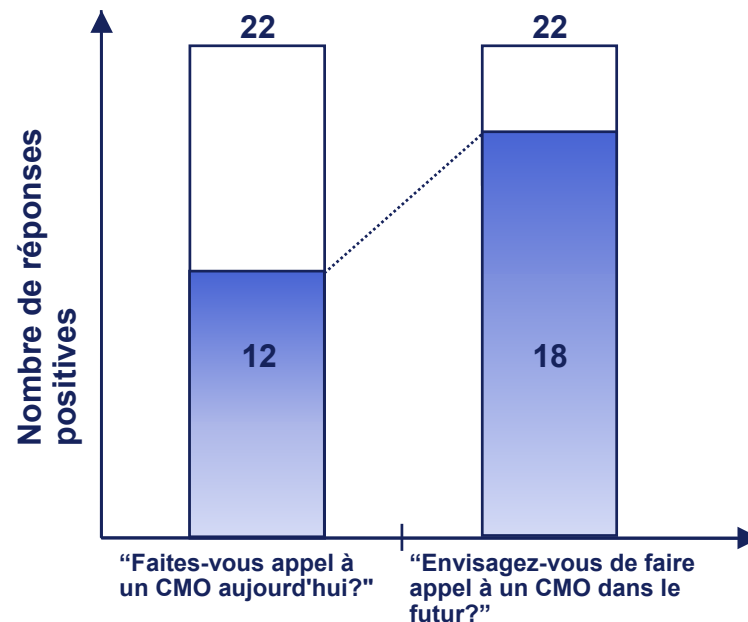
Dans ce contexte, le recours à des capacités externes s'avère incontournable, via des CMOs¹ ou des sociétés de biotechnologies partenaires

Aujourd'hui, entre 12 et 15 sociétés de biotechnologies françaises font appel à des CMOs pour la production de lots cliniques ...

- Une seule société de biotechnologies (OPI) dispose d'une unité de production pour des lots GMP
- D'après l'étude menée sur un échantillon de 30 sociétés par France Biotech en 2003, 15 sociétés de Biotech françaises déclarent faire appel à des prestations de CMOs pour la production de protéines recombinantes
- D'après une étude menée sur un échantillon de 22 sociétés par Arthur D. Little pour le Genopole en 2003, 12 sociétés déclarent faire appel à des prestations de CMOs

... ce nombre devrait s'accroître très sensiblement à moyen/long terme

Nombre de sociétés souhaitant faire appel à des CMO pour la production de lots cliniques



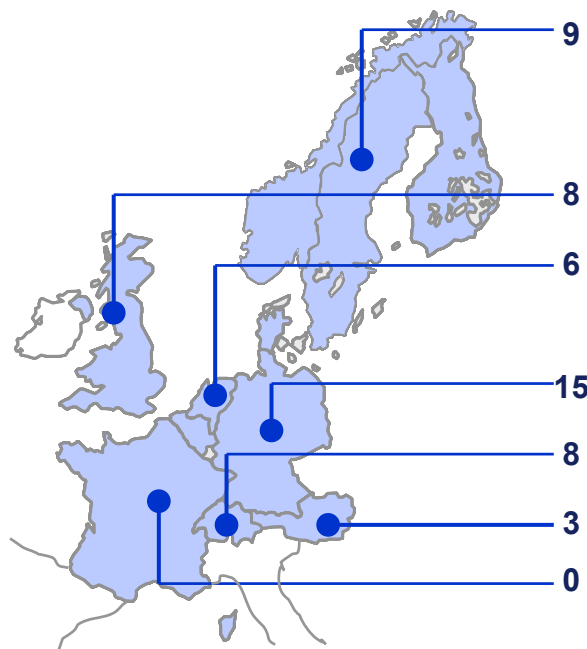
Source : étude Arthur D. Little menée pour le Genopole en 2003. Les données sont issues de l'analyse des questionnaires issus d'un échantillon de 20 sociétés de Biotech Françaises.

1 : CMO : Contract Manufacturing Organization : Producteur à façon

Cependant, la France est mal positionnée en terme d'implantation de sociétés exerçant une activité de CMOs¹ GMP à petite et grande échelle

En 2003, la France ne comptait aucun véritable CMO proposant des lots pilotes de protéines recombinantes

Répartition géographique de CMO européenne disposant de capacités GMP en 2003



En 2004/2005, trois CMOs déploieront en France des capacités de production

Cartographie des CMOs biologique disposant de capacités GMP à petite échelle en France en 2004/2005



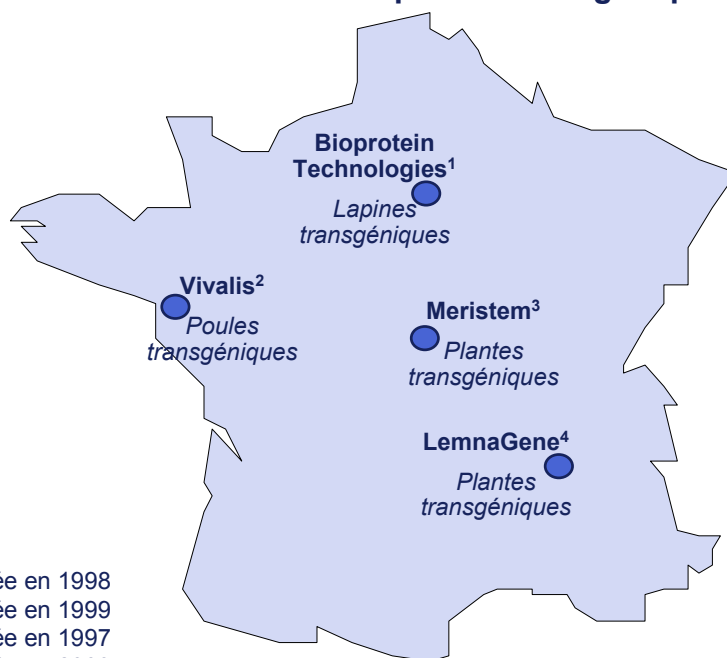
1 : CMO : Contract Manufacturing Organization : Producteur à façon
Source : analyse Arthur D. Little

1 : Bactéries et levures
2 : Mammifères et cellules d'insectes
3 : Cellules aviaires et mammifères

La France est en revanche bien positionnée dans le domaine des systèmes de production alternatifs : animaux et plantes transgéniques

La France dispose de quatre sociétés de biotechnologies impliquées dans le transgénique...

Cartographie des sociétés françaises impliquées dans le domaine des animaux et plantes transgéniques



1: créée en 1998
2: créée en 1999
3: créée en 1997
4: créée en 2003

Source: analyse Arthur D. Little

... La présence de ces sociétés représente pour le tissu des biotechnologies françaises un avantage concurrentiel à moyen / long terme

- Trois des quatre sociétés ont plus de 5 ans d'existence et ont réalisé un ou deux tours de table auprès de sociétés de capital risque
 - LemnaGene est un nouvel entrant sur ce marché
 - Vivalis, Bioprotein Technologies et Meristem Therapeutics ont tous trois signé des accords avec des industriels du médicaments
- De plus, certaines de ces sociétés occupent une position de leader technologique pouvant attirer des investissements en France
- Cependant, ces modes de production ne seront utilisés en routine par l'industrie du médicament et des biotechnologies qu'à moyen/long terme :
 - Certaines technologies doivent encore réaliser le «proof of concept» technologique
 - Certaines barrières réglementaires, scientifiques et techniques doivent être franchies

Cette situation risque de freiner le développement de certaines sociétés de biotechnologies ou entraîner des cessions précoces de produits en phases cliniques...

Menaces pour les sociétés de biotechnologies françaises

- L'accès à des capacités de production pour des lots GMP de protéines recombinantes s'avère très difficile pour les start-ups ne disposant pas de capacités financières importantes
 - Les CMOs¹ préfèrent travailler avec des laboratoires pharmaceutiques ou des sociétés de biotechnologies matures
 - La liste d'attente pour accéder à des capacités de production peut s'avérer particulièrement longue auprès des CMOs sur le marché

- Ce contexte pourrait fortement pénaliser le développement du tissu des biotechnologies françaises constitué de petites sociétés n'ayant pas la masse critique et l'assise financière des sociétés anglaises, nordiques ou allemandes

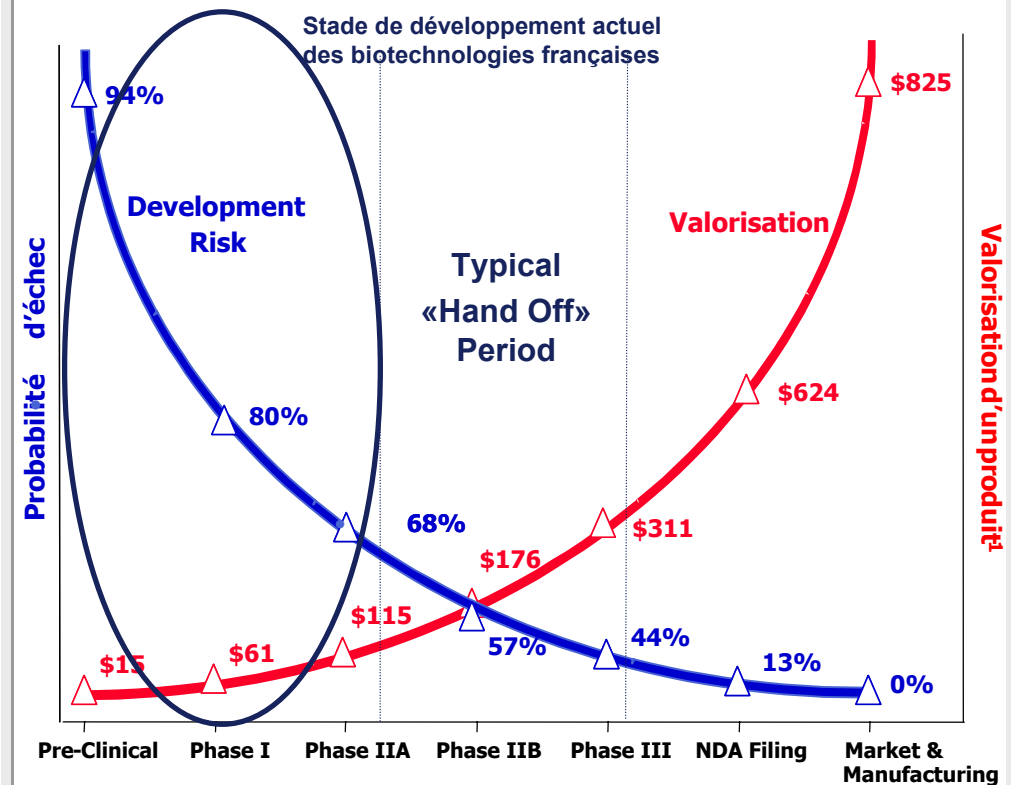
- Ceci laisse planer le risque de voir les start-ups françaises licencier très tôt leurs produits biologiques en développement (début de phase pré-clinique ou de phase I), ou encore de faire l'objet de rachat par leurs homologues européennes ou américaines

1 : CMO : Contract Manufacturing Organization : Producteur à façon

Dans ce contexte, les investissements réalisés en R&D par des institutions françaises risquent d'être rapidement perdus en l'absence d'investissements productifs complémentaires

Si cette situation perdure, la majorité de la valeur créée par les sociétés de biotechnologies en France sera capturée par des sociétés implantées dans des pays étrangers (licences précoces ou cessions de sociétés)

- L'accès à des capacités de production pour des lots GMP de protéines recombinantes s'avère très difficile pour les start-ups ne disposant pas de capacités financières importantes
 - Les CMOs¹ préfèrent travailler avec des laboratoires pharmaceutiques ou des sociétés de biotechnologies matures
 - La liste d'attente pour accéder à des capacités de production peut s'avérer particulièrement longue auprès des CMOs sur le marché
- Ce contexte pourrait fortement pénaliser le développement du tissu des biotechnologies françaises constitué de petites sociétés n'ayant pas la masse critique et l'assise financière des sociétés anglaises, scandinaves ou allemandes
- Ceci laisse planer le risque de voir les start-ups françaises licencier très tôt leurs produits biologiques en développement (début de phase pré-clinique ou de phase I), ou encore de faire l'objet de rachat par leurs homologues européennes ou américaines



1 : CMO : Contract Manufacturing Organization : Producteur à façon

1: Produit générant un chiffre d'affaires de \$275 millions au pic des ventes
Source: MDS Capital

Le déploiement des unités de production biologique petite et grande échelle serait source de nombreuses opportunités pour la France

- 1 Maintenir une balance commerciale excédentaire pour la production de médicaments en France
- 2 Créer un tissu industriel source d'un grand nombre d'emplois en France
- 3 Participer à la structuration de la filière industrielle et du tissu des biotechnologies françaises
- 4 Contribuer à la réalisation des missions de service public des grands projets nationaux et notamment du plan national contre le cancer

Un plan de mobilisation nationale contre le cancer a été initié par la présidence de la république en 2002

... Cette initiative s'inscrit plus largement dans le cadre du Plan de mobilisation nationale contre le cancer 2000-2005 et de la création de l'INCa¹

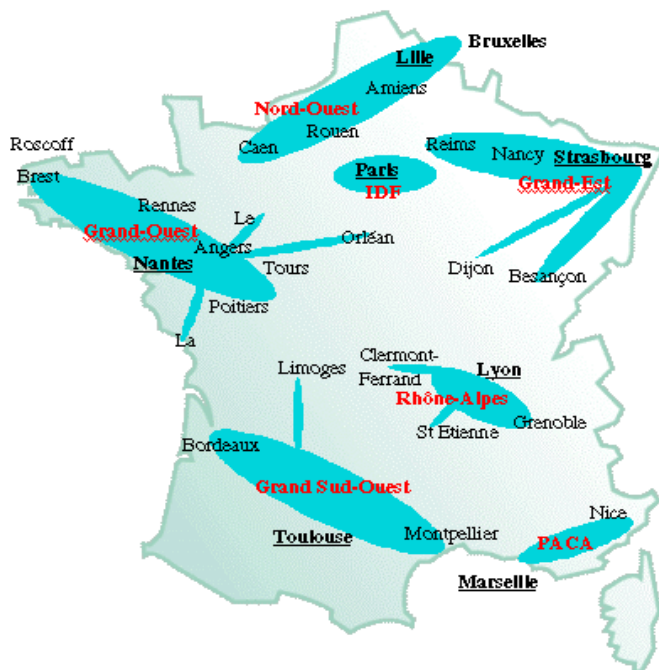
- L'objectif du plan national contre le cancer est de réduire la mortalité liée au cancer de 20% au cours des cinq prochaines années
- Les crédits alloués au plan cancer pour la période 2003-2007 s'élèveront à 1,6 milliard d'euros et visera à atteindre les objectifs suivants :
 - Couverture complète du territoire pour le programme de dépistage organisé du cancer du sein et l'évaluation de programmes de dépistage organisés pour d'autres types de cancers (colo-rectal, col de l'utérus, mélanome)
 - Développement du système d'information à destination des patients et des familles (« Cancer info service »)
 - Soutien aux organismes et associations nationales et actions de formation professionnelle
 - Amélioration de la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer (organisation des soins, traitements)
 - **Création de l'Institut national du cancer en 2004**
- L'INCa en sera la structure de pilotage stratégique et aura pour objectifs de :
 - Coordonner l'ensemble des acteurs de la cancérologie
 - Donner une visibilité internationale à la politique française en cancérologie
 - Apporter une vision globale de lutte contre le cancer dans le domaine des soins, depuis l'épidémiologie jusqu'aux réseaux de soins
 - Veiller à la mise en oeuvre du plan dans les délais annoncés

1 : INCa : Institut National du Cancer
Source : Ministère de la Santé 2004

Sept Canceropôles pré labellisées auront pour objectif d'améliorer la coordiantion des efforts de recherche en oncologie sur le territoire

Sept régions ont été préfigurées pour obtenir le label Canceropôle ...

Cartographie des régions françaises pré labellisées Canceropôles



Source : Ministère de la Santé 2004

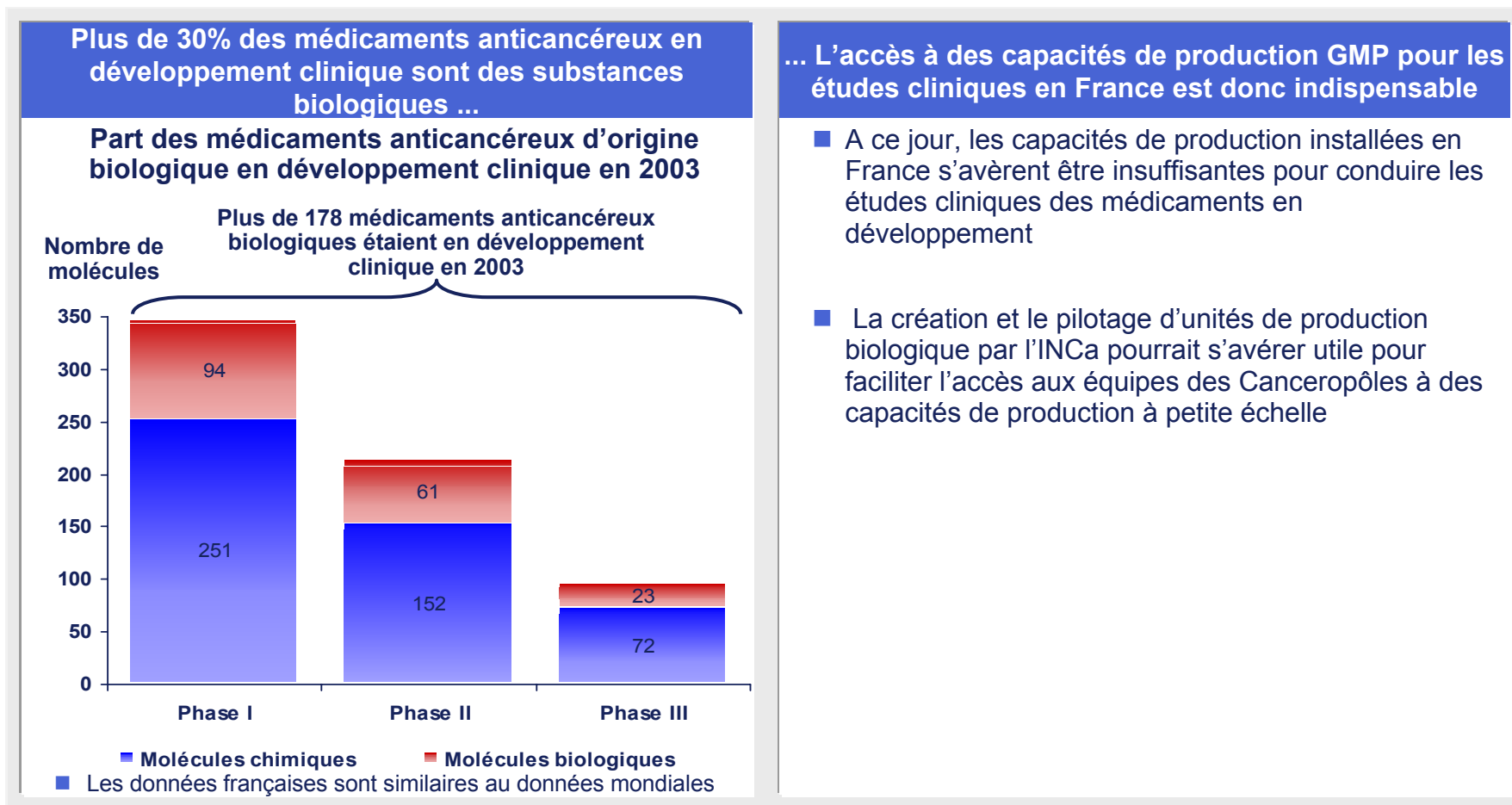
... Les Canceropôles auront pour ambition de renforcer l'organisation de la recherche en cancérologie en France

- Créées au cours de l'année 2004, les Canceropôles auront pour vocation :
 - D'assurer la coordination opérationnelle de projets de recherche issus des équipes de recherche labellisées, des services de soins orientés vers l'innovation et des plates-formes technologiques
 - De répondre aux attentes des patients et aux exigences de la coopération internationale

- Le budget alloué au financement des Canceropôles par les ministères de la Santé et de la Recherche atteint plus de 16,5 M€

- Le développement de médicaments candidats constituera l'une des principales finalités du dispositif de recherche des Canceropôles et reposera sur la création :
 - De start-ups de biotechnologies issues des laboratoires de recherche
 - De partenariats publics-privés, réunissant des entreprises du médicaments, des laboratoires de recherche (Inserm et CNRS) et des services cliniques (CHU et Centres de Lutte Contre le Cancer)

L'accès à des capacités de production biologique sera déterminant et structurant pour l'atteinte des objectifs des Canceropôles et du plan cancer



Source : Estimations Arthur D. Little, données PhRMA 2003

Agenda

Résumé	
1	Le marché biopharmaceutique mondial et ses perspectives
2	Les enjeux de la production biologique pour les entreprises du médicament
3	Les enjeux et opportunités pour la France
4	Etude comparative des meilleures pratiques
5	Position de la France et recommandations
Annexes	

5

Etude comparative des meilleures pratiques

5.1

Facteurs clés d'implantation

5.2

Porto Rico

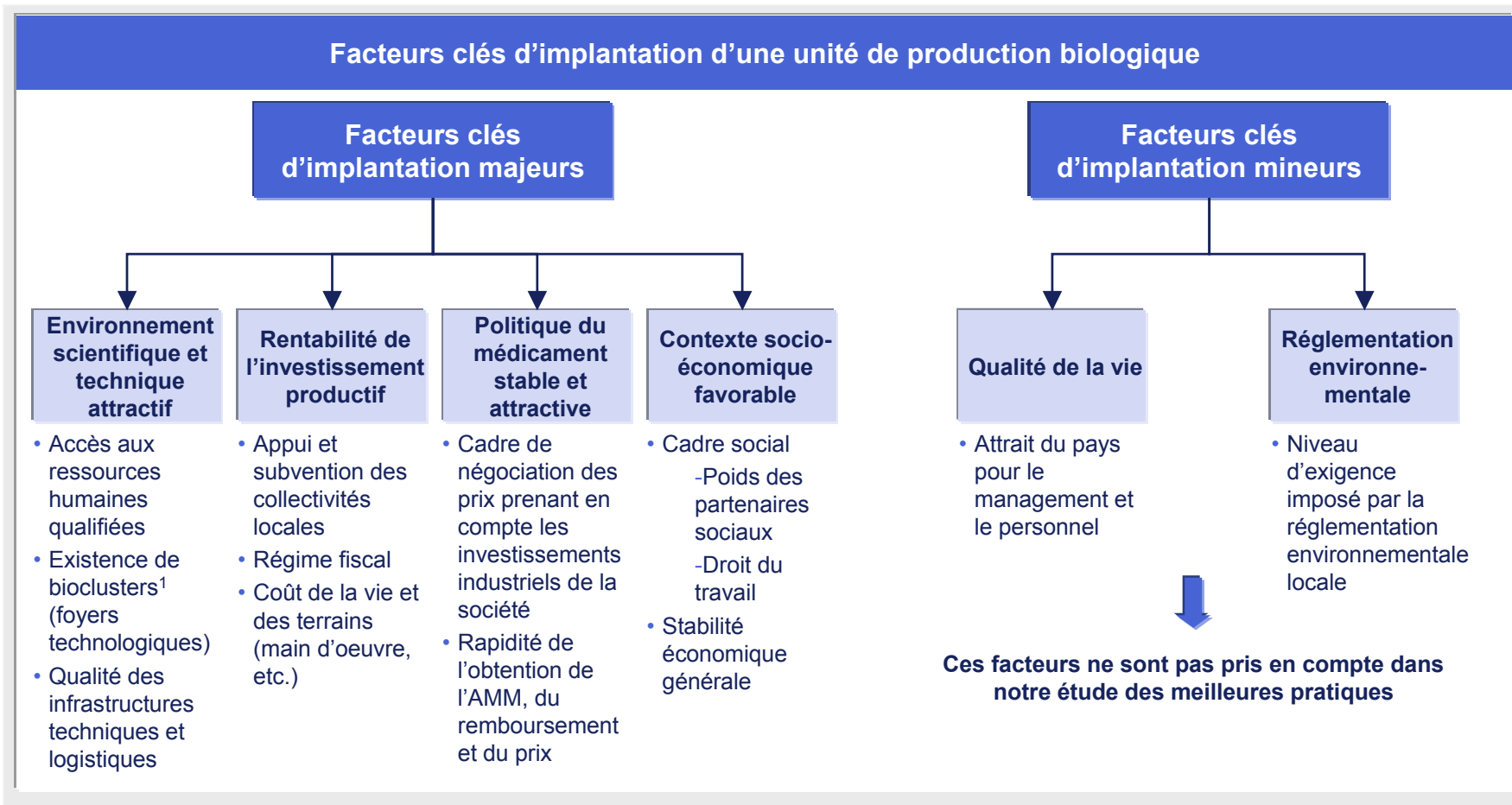
5.3

Caroline du Nord

5.4

Grande Bretagne

Le choix du lieu d’implantation d’une unité de production biologique repose sur quatre facteurs clés majeurs et deux facteurs mineurs



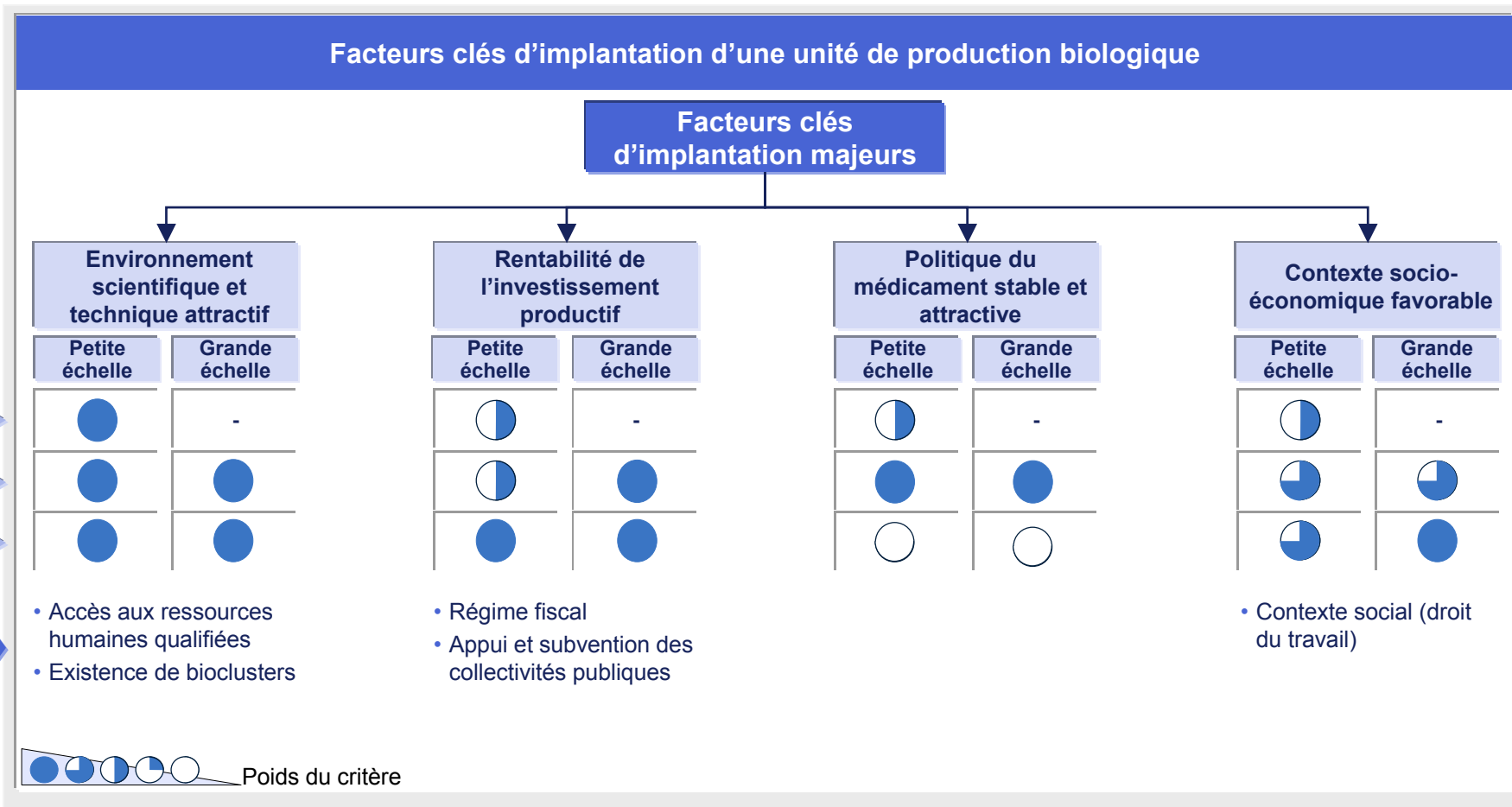
1 : Grappe ou réseau d’acteurs travaillant en partenariat sur des sujets connexes et géographiquement proches

Source : analyse Arthur D. Little

Cependant, le poids de ces critères varie sensiblement selon le type d’acteur concerné

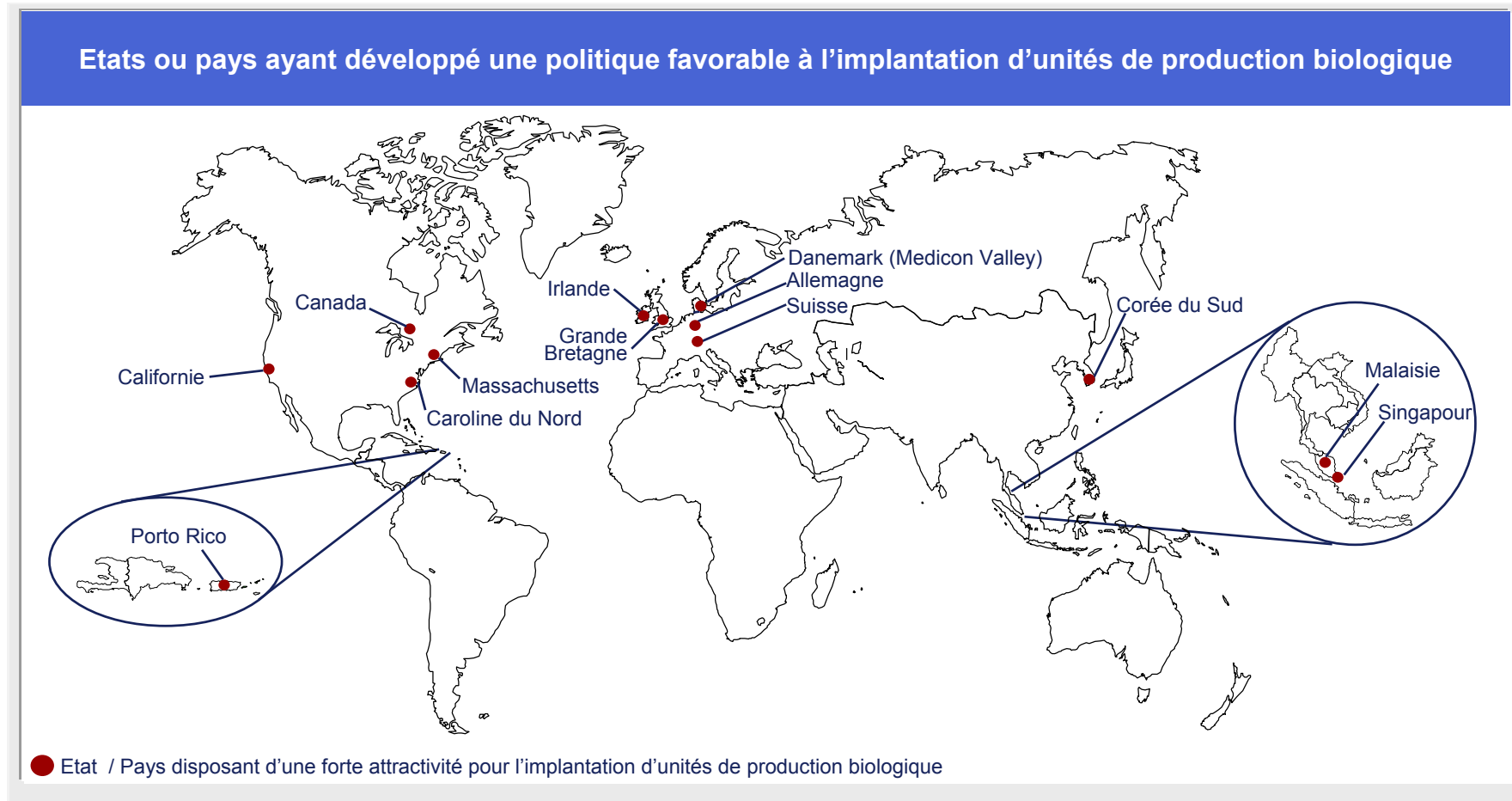
- 1 Pour les sociétés de biotechnologies (start-ups et sociétés émergentes), la qualité de l’environnement scientifique et technique est critique
- 2 Pour les sociétés biopharmaceutiques et les laboratoires pharmaceutiques, l’accès aux ressources humaines qualifiées, un cadre de négociation des prix favorable et dans une moindre mesure la rentabilité de l’investissement productif sont les critères clés d’implantation
- 3 Pour les manufacturiers (CMOs), la rentabilité de investissement productif et l’environnement scientifique et technique sont les critères d’implantation ayant le poids le plus important

L’environnement scientifique et technique ainsi que la rentabilité de l’investissement productif sont les critères majeurs pour l’ensemble des acteurs



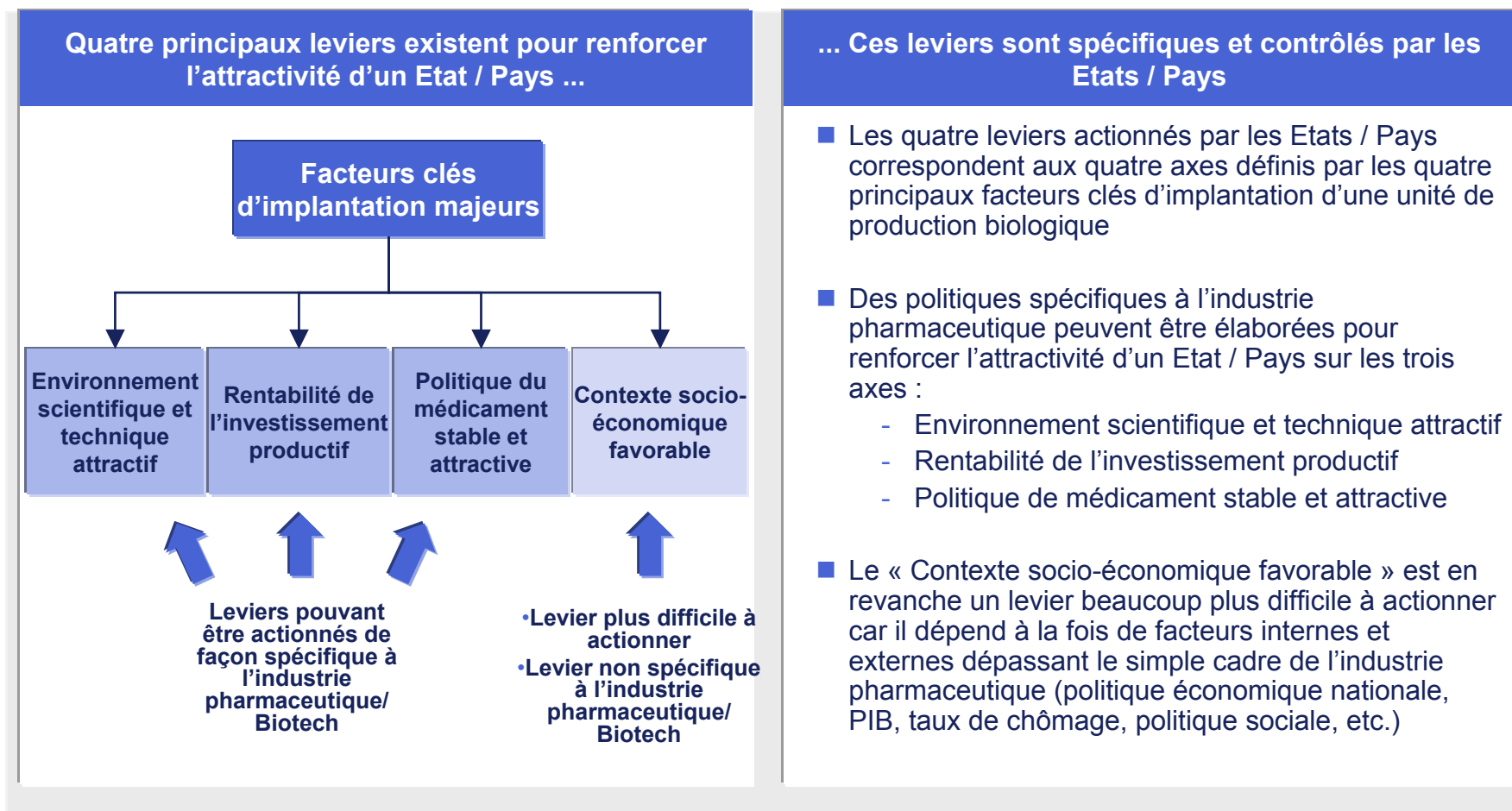
Le rationnel du poids des facteurs clés d’implantation est décrit en annexes de ce document

Dans le monde, plusieurs états ou pays ont développé une politique favorable à l’implantation d’unités de production de médicaments biologiques



Source : analyse Arthur D. Little

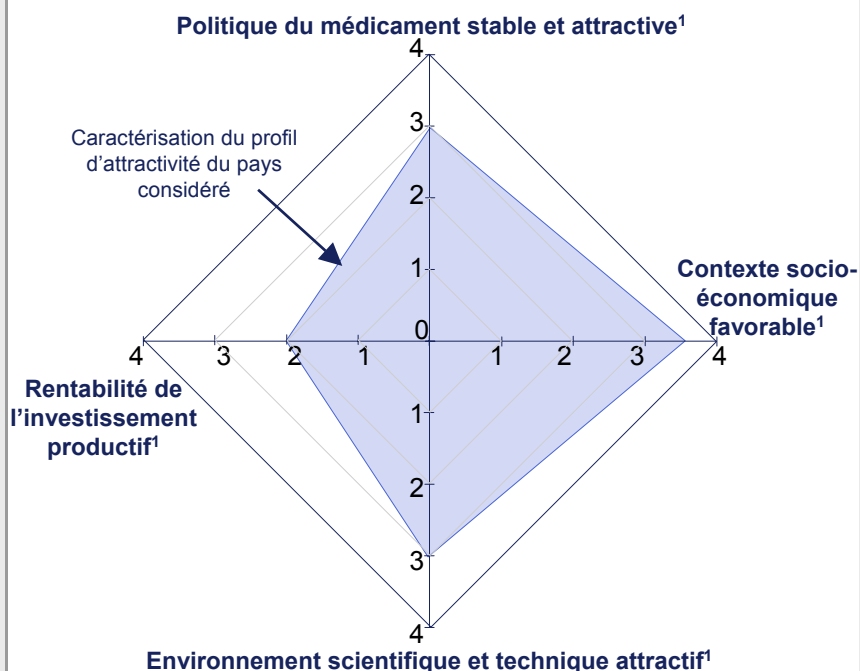
Les politiques d’attractivité mises en oeuvre par ces pays et états reposent sur quatre principaux leviers



Source : analyse Arthur D. Little

Les stratégies de ces pays et états se caractérisent par les efforts déployés sur chacun de ces leviers pour renforcer l’attractivité de leur territoire

Le profil d’attractivité d’un Etat / Pays peut être caractérisé par son positionnement sur les quatre principaux facteurs clés d’implantation ...



... Plusieurs stratégies sont envisageables

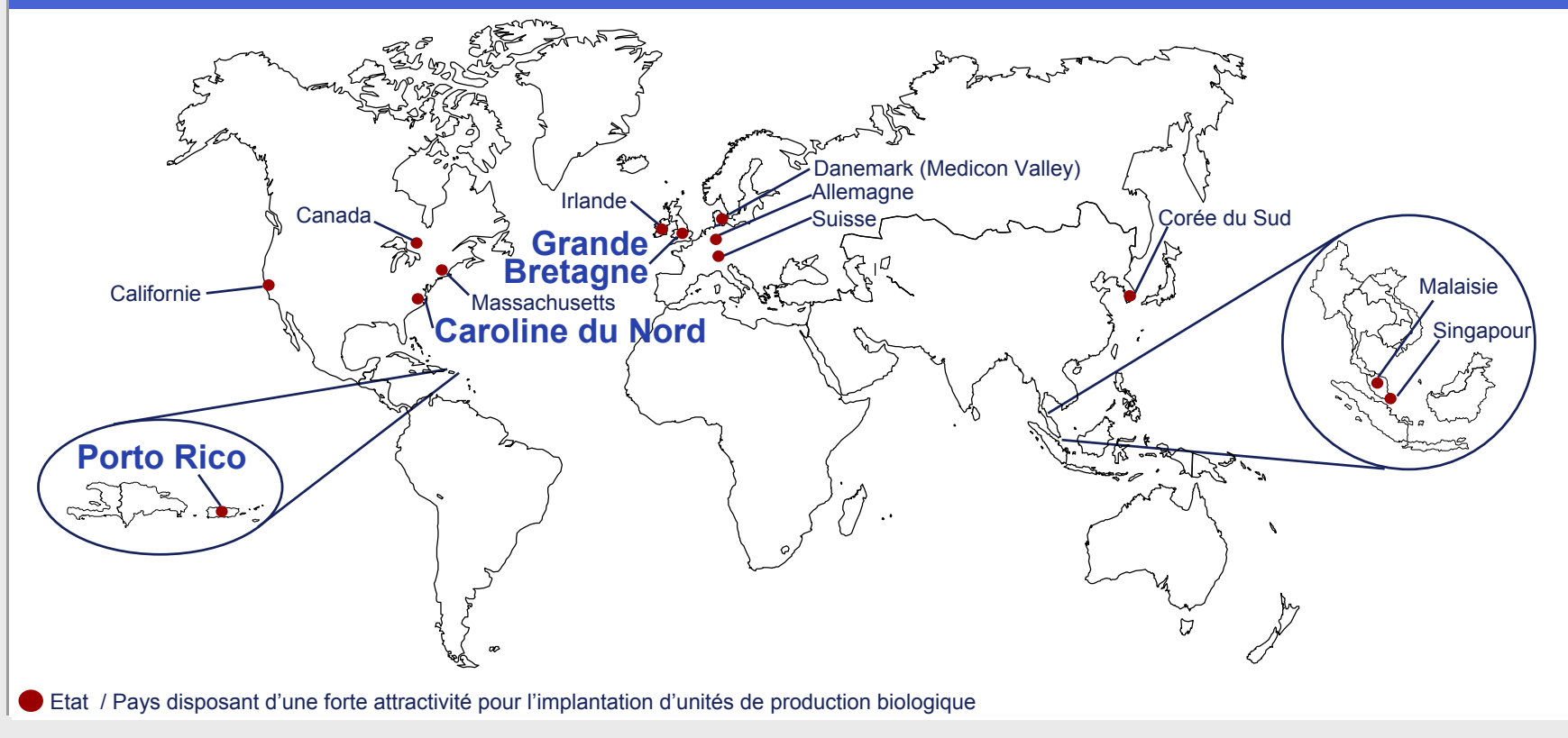
- Une première stratégie consiste à actionner préférentiellement un levier dans le but d’être le meilleur au niveau international sur un des quatre principaux facteurs clés d’implantation
 - Cette stratégie a été mise en oeuvre avec succès par l’Irlande, Porto Rico et Singapour sur le levier «Rentabilité de l’investissement productif»

- Une seconde stratégie consiste à allouer les efforts sur chacun des leviers spécifiques de l’industrie pharmaceutique
 - Cette stratégie a été mise en oeuvre avec succès par les Etats Unis et la Grande Bretagne avec le développement de bio-clusters particulièrement performants, soutenus par des subventions attractives et une politique industrielle favorable à l’industrie pharmaceutique

Source : analyse Arthur D. Little

Nous avons choisi d’analyser les raisons du succès de trois exemples représentatifs de ces profils d’attractivité : Porto Rico, la Grande Bretagne et la Caroline du Nord

Dans le monde, plusieurs états ou pays ont développé une politique favorable à l’implantation d’unités de production biologique



Source : analyse Arthur D. Little

5

Etude comparative des meilleures pratiques

5.1

Facteurs clés d'implantation

5.2

Porto Rico

5.3

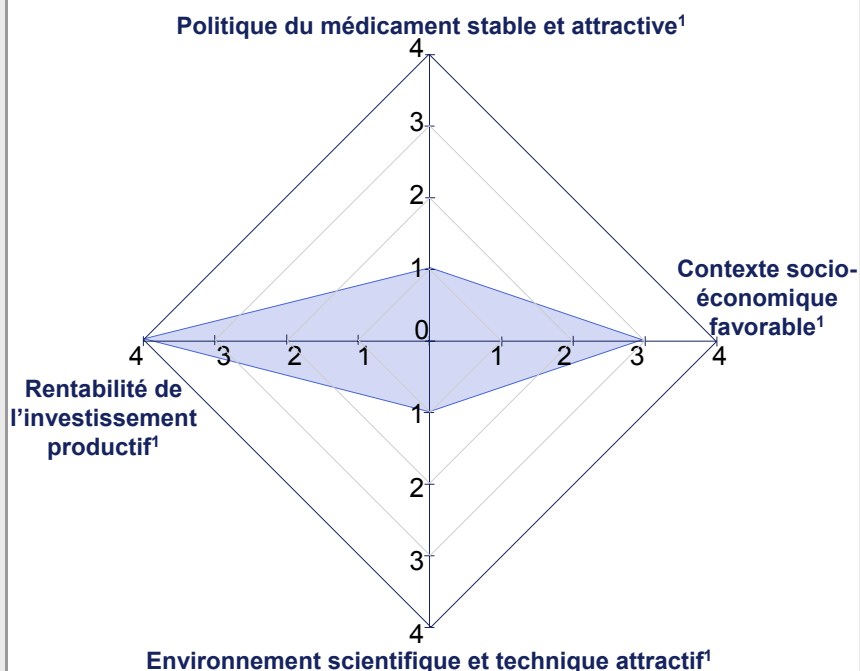
Caroline du Nord

5.4

Grande Bretagne

La politique d'attractivité de Porto Rico privilégie la rentabilité de l'investissement productif

La rentabilité de l'investissement productif est le principal facteur d'attractivité de Porto Rico ...



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

... Cette stratégie est cohérente avec les caractéristiques du marché local

- Cette stratégie a permis d'attirer des investissements en production significatifs par les majors de l'industrie pharmaceutique
- Porto Rico propose l'un des éventails d'incitations fiscales les plus attractifs au monde
- Des efforts ont été entrepris afin d'accroître l'attractivité de l'environnement scientifique et technique de Porto Rico
- Le contexte socio-économique de Porto Rico est attractif notamment en raison du bas niveau des coûts de main d'œuvre et de son intégration à la zone dollar

Source : analyse Arthur D. Little

Cette stratégie a permis d'attirer des investissements en production significatifs par les majors de l'industrie pharmaceutique

Aujourd'hui, Porto Rico est la plateforme de production de l'industrie pharmaceutique américaine ...

- Plus de 25% des médicaments commercialisés aux Etats Unis sont produits à Porto Rico, dont 16 des 20 médicaments les plus vendus sur le marché américain
- L'exportation de médicaments représentait plus de 28,6 Milliards de dollars en 2001
- Plus de 65 unités de production pharmaceutique sont localisées sur l'île, employant plus de 26 000 personnes soit l'équivalent de 7,6% de la main d'oeuvre pharmaceutique américaine
- Certains laboratoires pharmaceutiques américains ont délocalisé sur l'île une partie importante de leurs capacités de production :
 - Johnson & Johnson : 7 unités de production
 - Wyeth : 4 unités de production
 - BMS : 4 unités de production

... L'île est en passe d'occuper la même place pour la production biologique

Sociétés le plus importantes	Produits biologiques	Investissements réalisés pour la production biologique	Nombre d'employés dédiés
Amgen	Aranesp, Neulasta	800 Millions \$	600
Eli Lilly	Humalog	450 Millions \$	450
Abbott	Humira	350 Millions \$	200
Johnson & Johnson	Eprex	350 Millions \$	200
Total (non exhaustif)	-	1 950 Millions \$	1 450

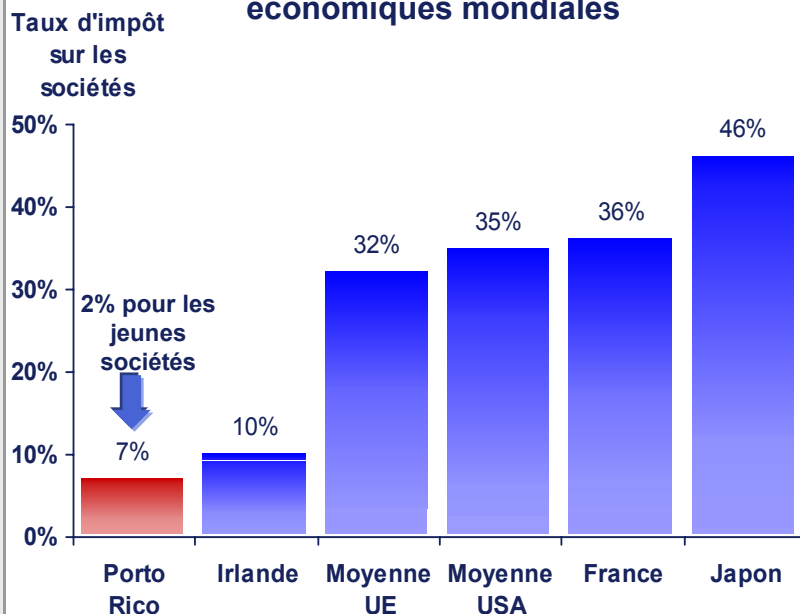
- De nombreuses autres sociétés pharmaceutiques et biopharmaceutiques montrent un intérêt certain pour implanter leurs unités de production biologique à Porto Rico

Source : PRIDCO, analyse Arthur D. Little

Porto Rico propose l'un des éventails d'incitations fiscales les plus attractifs au monde

Le taux d'imposition sur les sociétés est l'un des plus attractifs au monde ...

Comparaison des taux d'imposition sur les sociétés entre Porto Rico et les principales zones économiques mondiales



...D'autres incitations fiscales sont également proposées aux industriels

- Il n'existe pas d'imposition sur les dividendes
- Un crédit d'impôt est fixé à :
 - 25% pour l'achat de biens produits sur place
 - 30% pour le personnel étranger résidant sur l'île
- Une déduction de taxes est fixée à :
 - 15% pour les charges salariales de production
 - 200% pour les dépenses de formation
 - 200% pour les dépenses de R&D
- L'amortissement des équipements et installations peut être réduit à 1 à 2 ans

Source : PRIDCO 2004, analyse Arthur D. Little

Des efforts ont été entrepris afin d'accroître l'attractivité de l'environnement scientifique et technique de Porto Rico

Plusieurs programmes de formation ont été mis en place ...

- Une grande variété de cycles de formation initiale et continue sont proposés aux étudiants Porto Ricains, avec des conditions avantageuses pour les sociétés d'accueil dont le remboursement de 50 à 100% du salaire des apprentis ainsi que des subventions calculées sur le nombre d'emplois créés
 - « University Impact » : programme de formation initiale par l'apprentissage en entreprise
 - « On the job training » : programme de formation continue
 - « Customized Training » : programme de formation continue sur mesure

- La plupart des laboratoires pharmaceutiques implantés à Porto Rico ont mis en place des programmes de formation en partenariat avec le Department of Education
 - UPR's Mayaguëz campus Biotech Learning Center : centre de formation aux biotechnologies co-financé à hauteur de 100000 \$ par Amgen

... De plus, le gouvernement investit aujourd'hui pour renforcer son potentiel de recherche technologique

- Porto Rico ne dispose pas aujourd'hui d'un environnement scientifique et technique de niveau international
 - La part de Produit Intérieur Brut consacrée à la recherche atteignait 5‰ à Porto Rico en 2000 contre 2,6% pour les Etats Unis la même année

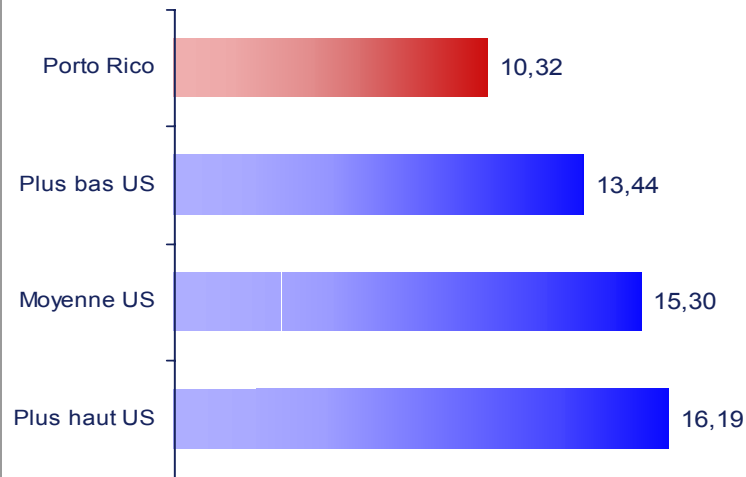
- Pour rattraper ce retard, des Centres de recherche ont été créés par les universités Porto Ricaines, conjointement avec des industriels de la pharmacie comme Abbott, Amgen, Eli Lilly et Johnson & Johnson :
 - Center for Research in Protein Structure, Function and Dynamics
 - Center for Molecular Development & Behavioral Neuroscience
 - Puerto Rico School of Medicine Clinical Research Center
 - Ponce School of Medicine Clinical Research Center

Source : PRIDCO, analyse Arthur D. Little

Le contexte socio-économique de Porto Rico est attractif notamment en raison du bas niveau des coûts de main d'œuvre et de son intégration à la zone dollar

Les coûts de main d'œuvre à Porto Rico sont inférieurs de 30% à la moyenne américaine ...

Comparaison des coûts de main d'œuvre de production entre Porto Rico et les Etats américains (en dollars US)



■ Porto Rico bénéficie par ailleurs d'une des stabilités politiques les plus importantes des Caraïbes

... Le statut privilégié de l'île est particulièrement attractif pour desservir le marché américain

- Porto Rico est une communauté fiscalement autonome mais intégrée à la zone économique américaine
 - Les Porto Ricains ont la citoyenneté américaine depuis 1917 mais ne bénéficient pas du droit de vote aux États Unis
 - Porto Rico fait partie de la « US Custom Area »
 - Le dollar américain est la monnaie officielle de l'île
 - Les langues officielles sont l'anglais et l'espagnol
- Les résidents et les sociétés américaines localisées sur l'île ne sont pas assujettis aux taxes américaines
- Les biens produits sur place ne sont pas soumis aux taxes d'importations sur le marché américain

Source : PRIDCO, analyse Arthur D. Little

5

Etude comparative des meilleures pratiques

5.1

Facteurs clés d'implantation

5.2

Porto Rico

5.3

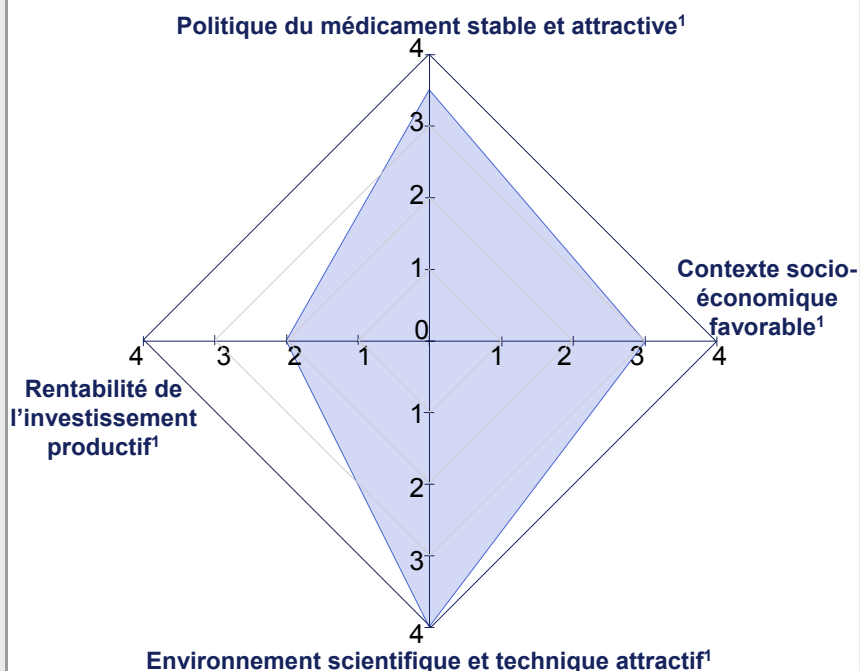
Caroline du Nord

5.4

Grande Bretagne

La politique d'attractivité de la Caroline du Nord repose sur l'excellence de son environnement scientifique et technique

L'environnement scientifique et technique en Caroline du Nord est l'un des plus attractifs au monde pour la production biologique ...



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

... L'Etat profite de l'attrait de la politique fédérale du médicament et d'un contexte socio-économique favorable

- La politique mise en oeuvre par la Caroline du Nord a porté ses fruits car l'Etat est devenu un des pôles mondiaux majeurs de production biologique
- La politique américaine du médicament est l'une des plus favorables au monde pour les produits innovants depuis de très nombreuses années
- La rentabilité de l'investissement productif n'est pas le facteur d'attractivité majeur de la Caroline du Nord malgré des subventions publiques importantes
- Le contexte socio-économique américain est suffisamment favorable pour attirer des investissements productifs à haute valeur ajoutée
- L'environnement scientifique et technique de la Caroline du Nord est l'un des plus attractifs au monde pour la production biologique
- La Caroline du Nord se distingue par une politique volontariste de formation à la bio-production

Source : analyse Arthur D. Little

La politique mise en oeuvre par la Caroline du Nord a porté ses fruits car l'Etat est devenu un des pôles mondiaux majeurs de production biologique

De nombreuses unités de production biologiques sont implantées en Caroline du Nord ...

- Plus de 150 sociétés de biotechnologies et pharmaceutiques employant plus de 20 400 personnes sont implantées en Caroline du Nord
 - Cette industrie génère plus de 3 Milliards de dollars de revenus annuels
- L'Etat dispose de 4 581 emplois dédiés à la production biologique
 - Le taux de croissance annuel des nouveaux emplois atteint 7,2% en 2002
 - L'Etat estime que entre 2 200 et 3 300 nouveaux emplois dans le secteur seront créés chaque année entre 2002 et 2005
- Les capacités de production biologique représentent :
 - Installées : 1,2 millions ft² (112 000 m² soit plus de 1,2 Bn\$)
 - En cours d'installation : 800 000 ft² (soit au total plus de 2 Bn\$)
- L'implantation de ces unités a permis la constitution d'un tissu de prestataires de services dont le métier est de concevoir, construire, équiper et valider les unités de bioproduction
 - Le personnel de CRB Consulting Engineerings est passé de 3 en 1994 à 120 en 2003
 - Suitt Construction Co (société maître d'oeuvre dans la construction d'unités de bioproduction) a vu son nombre d'employés doubler entre 1995 (30employés) et 2003 (60 employés)

... Représentant une source de plus 4 300 emplois directs

Sociétés (non exhaustif)	Détail	Emplois directs
Bayer	Plus grande usine de fractionnement au monde	1 372
Biogen Idec	Plus grande usine de bioproduction au monde	410
Biolex	Protéines thérapeutiques	36
Wyeth Vaccines	Vaccins	1 100
Embrex	Vaccin contre la grippe du poulet	40
Greer Laboratories	Vaccins et extraits allergéniques	214
Merix Biosciences	Vaccins	50
KBI Biopharma	CMO	En cours
Diosynth RTP	CMO	595
MWG	Acides nucléiques de synthèse	70
Novozymes	Plus grande usine d'enzymes recombinantes au monde	358
Corn Products Int.	Maïs à haute teneur en fructose	87
Total (non exhaustif)		4 332

Source : North Carolina Biotechnology Center

La politique américaine du médicament est l'une des plus favorables au monde pour les produits innovants depuis de très nombreuses années

Les Etats Unis ont développé un ensemble de mesures pour les médicaments innovants ...

Prix attractifs pour les médicaments innovants

- Aux Etats-Unis, les laboratoires pharmaceutiques disposent d'une liberté de fixation des prix des médicaments

Procédure accélérée pour la mise sur le marché

- La procédure de « Fast track » confère aux substances innovantes une procédure accélérée pour la conduite des essais cliniques et l'obtention de l'AMM

Procédures spécifiques pour les médicaments orphelins

- « L'Orphan Drug Act » de 1983 accorde des incitations fiscales et surtout une exclusivité commerciale de 7 ans pour les médicaments orphelins
 - De nombreux médicaments biologiques ont le statut de médicaments orphelins aux USA (Produits de Genzyme, etc.)

... Le leadership et la politique volontariste de la FDA¹ et du HHS² soutienne cette politique

- La « Food and Drug Administration » (FDA) est aujourd'hui la référence mondiale en terme de réglementation des études cliniques, autorisations de mise sur le marché ainsi que de la certification des infrastructures de production
 - Le leadership et l'efficacité de la FDA sont considérés comme un facteur déterminant de la compétitivité américaine
 - Un certain nombre de mesures mises en oeuvre permettent d'optimiser continuellement l'efficacité administrative de la FDA, notamment au travers du « Prescription Drug User Fee Act » (PDUFA)
- L'innovation pharmaceutique américaine est soutenue par des financements publics massifs
 - Plus de 84% du financement de la recherche médicale provient du budget du « Department of Health and Human Services » (HHS) relayé par les « National Institute of Health » (NIH)
 - Entre 1998 et 2004, les engagements budgétaires du HHS dans le domaine de la R&D ont doublé, passant de 13,9 à 28,1 Milliards de dollars

Source : North Carolina Biotechnology Center, Rapport Masson 2004

1 : FDA : Food and Drug Administration

2 : HHS : Health and Human Services

La rentabilité de l'investissement productif n'est pas le facteur d'attractivité majeur de la Caroline du Nord malgré des subventions publiques importantes

Certaines incitations fiscales limitées ont été mises en oeuvre ...

- Des obligations d'Etat (Industrial Revenue Bonds) ont été créées, destinées à soutenir le développement industriel
 - Exemption de taxes dans une limite de 10 M\$
 - Limitation des taxes fédérales au delà de 10 M\$
- Des prêts préférentiels sont proposés aux jeunes entreprises, allant de 100 000 à 500 000 \$ (Small Business Administration Loans)
- Une série d'incitations fiscales à la création d'emplois (Job Development Grant Programme) ont été créées
 - Financement de 15 projets annuels pour un montant total de 10 M\$
 - Prise en charge par l'Etat de 75% des charges patronales dans une limite de 6500 \$ par emploi
- Un crédit d'impôt a été mis en place pour les investissements en équipement (William S. Lee Act Tax Credit)
 - 7% de crédit d'impôt
 - 500\$ de déduction fiscale par emploi créé
 - Crédit sur les taxes relatives aux dépenses de formation

... complétées par un train de financement et de subventions publiques

- Un fonds de subventionnement incitatif de 450 M\$ géré par l'Etat et conditionné à la création d'emplois est à la disposition des entreprises implantées ou en cours d'implantation dans l'Etat
- L'Etat propose également aux sociétés technologiques un financement sous forme de prise de capital
- La North Carolina Bioscience Organisation (NCBIO) a levé un fonds de 4,5 Millions de dollars destiné à subventionner des investissements en équipements

Source : North Carolina Biotechnology Center, rapport Masson 2004

Le contexte socio-économique américain est suffisamment favorable pour attirer des investissements productifs à haute valeur ajoutée

Le contexte socio-économique américain reste très favorable à l'industrie pharmaceutique ...

- Sur la période 1991-2001, le différentiel annuel de croissance entre les Etats Unis et l'Europe s'est creusé de 4,3% en monnaie courante
 - Le marché pharmaceutique américain représente aujourd'hui plus de 50% du marché mondial

- Le droit du travail américain et le poids des partenaires sociaux restent en adéquation avec les exigences de productivité et de rentabilité de l'industrie

- L'économie américaine reste le moteur de la croissance mondiale

... Et aux investissements productifs à haute valeur ajoutée

Chiffres clés de emplois productifs en Caroline du Nord

	Toutes productions	Production pharma chimique	Production pharma biologique
Croissance des emplois 2001-2002	-9,6%	-0,2%	+8,5%
Valeur ajoutée	Faible	Moyenne	Forte
Salaire moyen annuel	37 000 \$	56 902 \$	68 210 \$

Source : North Carolina Department of Labour; Second quarter 2001 to second quarter 2002

Source : North Carolina Biotechnology Center, Rapport Masson 2004

L'environnement scientifique et technique de la Caroline du Nord est l'un des plus attractifs au monde pour la production biologique

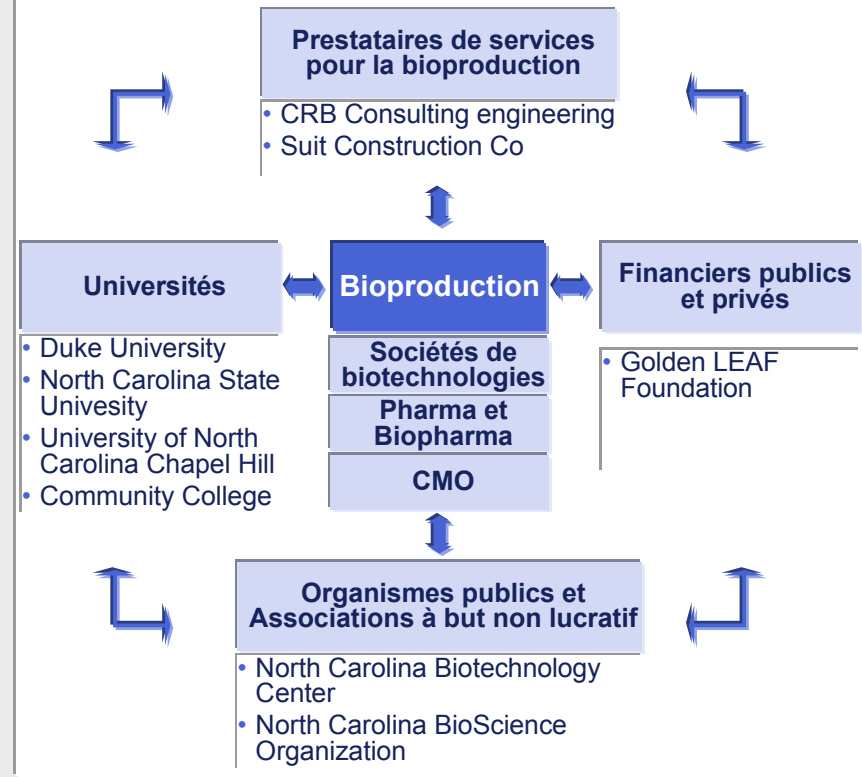
Le Research Triangle Park en Caroline du Nord est l'un des bio-clusters les plus dynamiques du monde ...



- Plus de 131 sociétés sont implantées dans le Research Triangle Park, dont :
 - 87 sociétés de biotechnologies
 - 23 laboratoires pharmaceutiques

- Le nombre d'emplois dans les sciences de la vie en Caroline du Nord s'élève à plus de 55 050, dont :
 - 20 400 en bioproduction
 - 850 en ingénierie et construction

... Caractérisé par des liens étroits entre les acteurs publics et privés



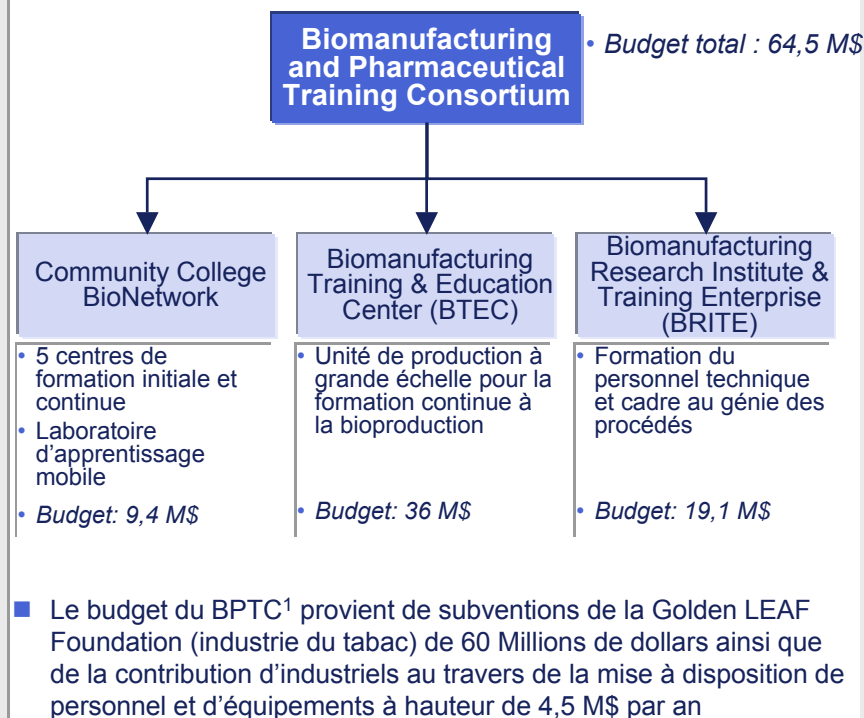
Source : North Carolina Biotechnology Center, analyse Arthur D. Little

La Caroline du Nord se distingue par une politique volontariste de formation à la bio-production

Le BPTC¹ et la fondation Golden LEAF consacrent des moyens considérables à la formation ...

- Des formations initiales adaptées pour les techniciens de production ont été mises en place
- Des formations complémentaires pour les professionnels sont également proposées
- De nombreux forums internationaux sur la bioproduction sont organisés chaque année par le North Carolina Biotechnology Center
 - Le North Carolina Biotechnology Center a été à l'origine de la création de l'association professionnelle de bioproduction

... Ces efforts sont relayés par un nouveau programme ambitieux de formation soutenu par les industriels



1 : BPTC : Biomanufacturing Training & Education Center
Source : North Carolina Biotechnology Center

5

Etude comparative des meilleures pratiques

5.1

Facteurs clés d'implantation

5.2

Porto Rico

5.3

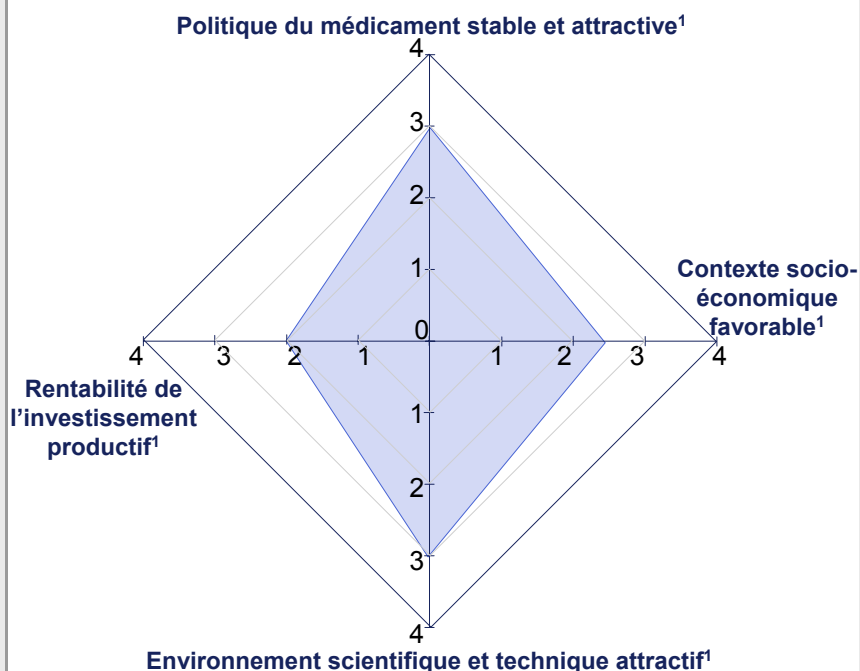
Caroline du Nord

5.4

Grande Bretagne

Le profil d'attractivité de la Grande Bretagne est comparable à celui de la Caroline du Nord

La Grande Bretagne occupe aujourd'hui une position de leader en Europe...



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

... En raison de la qualité de son environnement scientifique et technique et une politique du médicament attractifs

- Le gouvernement britannique apporte un soutien clair en faveur de l'industrie pharmaceutique depuis de très nombreuses années
- L'environnement scientifique et technique britannique est l'un des plus attractifs d'Europe pour les biotechnologies et la bio-production
- Des programmes de formation et la mise en place d'infrastructures adaptées à la bio-production renforcent la position européenne de la Grande Bretagne
- La Task Force BIGT a développé des recommandations pour le développement d'une filière intégrée du «bio-processing»
- La mise en œuvre de cette stratégie repose sur une série d'initiatives clés présentées dans le rapport BioScience 2015
- La Grande Bretagne se situe dans la moyenne européenne en terme de rentabilité de l'investissement productif
- A l'échelon européen, le contexte socio-économique britannique est relativement favorable à des investissements productifs à forte valeur ajoutée

Source : analyse Arthur D. Little

Le gouvernement britannique apporte un soutien clair en faveur de l'industrie pharmaceutique depuis de très nombreuses années

Le succès britannique se caractérise par une relation de confiance entre le gouvernement et les entreprises...

- Le succès britannique tient à l'environnement « business oriented » et à la qualité de la relation entre le gouvernement et les industriels du médicament au travers de nombreuses « task forces »
- Création d'une « task force » en 2001 avec le ministère de la santé et les principaux dirigeants de l'industrie pharmaceutique
 - La « Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force » est coprésidée par le ministre de la santé et le président d'Astra-Zeneca
- Création d'une « task force » en 2003 à l'initiative du secrétariat d'Etat à la science et l'innovation, du ministère de la santé et de l'industrie des biotechnologies britanniques
 - La « Bioscience Innovation and Growth Team » a pour mission d'identifier les obstacles affectant la compétitivité du secteur biotechnologique et de formuler une série de recommandations
 - La production biologique a fait l'objet d'un des quatre ateliers de travail de la « task force »

... L'adoption du PPRS¹ a permis d'établir un cadre réglementaire stable et transparent pour les prix

- Le « Pharmaceutical Price Regulation Scheme » (PPRS) est une convention entre l'Etat et les industriels définissant les règles de calcul des prix des médicaments
 - Les prix pour les nouvelles substances actives sont libres
 - Au delà d'un taux de profit de 29,4%, l'entreprise doit soit baisser son prix soit verser une part de ses profits au Department of Health
 - Les prix de tous les médicaments de marque, une fois fixés, ne peuvent augmenter sauf si le taux de profit passe en dessous de 8,5%
 - **La détermination du taux de profit prend en compte les dépenses de R&D et de production dans le pays (le capital employé) de façon transparente**
 - **Pour les entreprises qui n'ont pas ou peu d'activités de production en Grande Bretagne, le seuil de profit maximum baisse, conduisant à une baisse de prix**
- Les industriels de la pharmacie s'accordent à dire que les principaux avantages du PPRS¹ sont sa transparence, sa stabilité, sa prévisibilité, sa rapidité et son degré de liberté

1 : PPRS : Pharmaceutical Price Regulation Scheme

Source : Rapport Masson 2004

L'environnement scientifique et technique britannique est l'un des plus attractifs d'Europe pour les biotechnologies et la bio-production

La Grande Bretagne est le leader européen en matière de biotechnologies et de R&D pharmaceutique ...

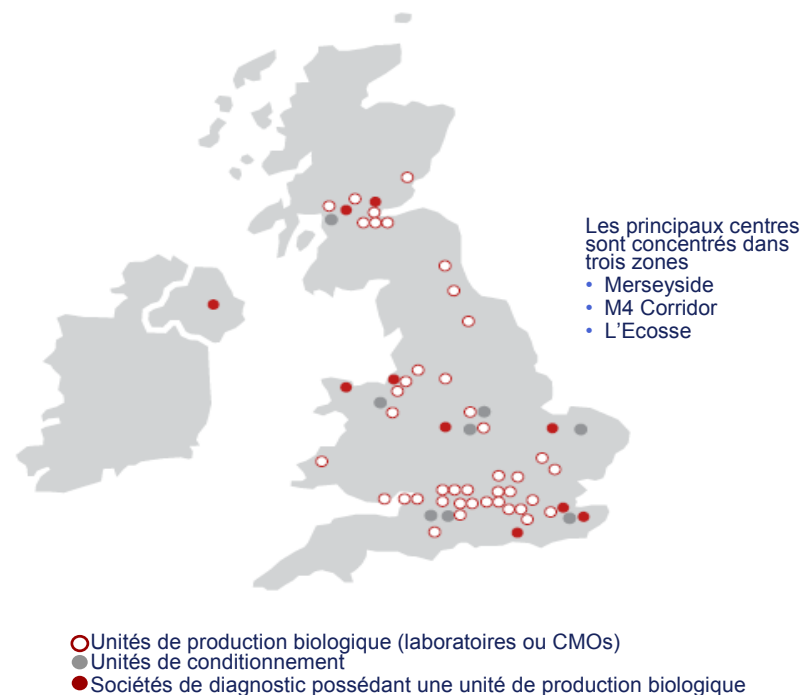
R&D pharmaceutique

- Plus de 1,5 Milliards d'Euros ont été investis en 2001 et 5,3 Milliards en 2002 en R&D sur le territoire britannique
- 2 des 5 premiers laboratoires pharmaceutiques sont britanniques : GlaxoSmithKline et AstraZeneca
- La Grande Bretagne est le deuxième producteur de médicament en Europe

Biotechnologies

- La Grande Bretagne dispose de plus de 480 sociétés employant plus de 24 000 personnes
- Le tissu des biotechnologies britannique est le plus mature en Europe :
 - La moitié des sociétés de biotechnologies européennes cotées en bourse sont d'origine britannique
 - L'effectif moyen par entreprise est le plus important d'Europe et 50% supérieur à son plus proche concurrent l'Allemagne
- Les partenariats publics-privés sont une réalité depuis de nombreuses années en Grande Bretagne
- Deux bio-clusters matures sont localisés en Grande Bretagne à Oxford et Cambridge

... Et dispose de pôles de production biologique répartis sur tout le territoire



- Aucun de ces centres n'est aujourd'hui réellement un cluster labellisé bio-production

Source : UK Trade Investment 2004, Ernst & Young, Biocentury

Des programmes de formation et la mise en place d'infrastructures adaptées à la bio-production renforcent la position européenne de la Grande Bretagne

Plusieurs universités britanniques ont initié des programmes de formation à la production biologique...

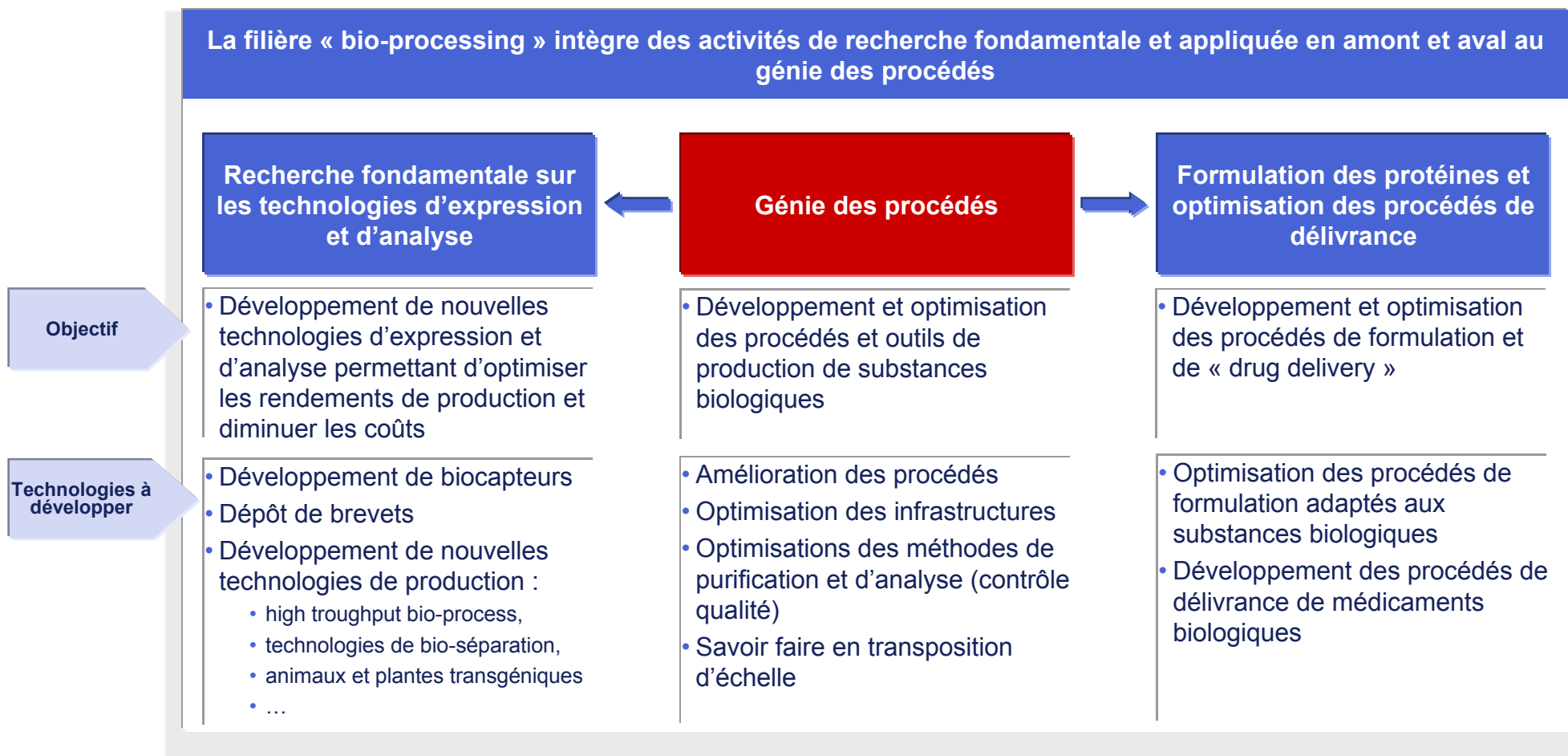
- Un certain nombre d'universités britanniques ont initié des programmes de formation à la production biologique :
 - Le Scottish College Biotechnology Consortium, avec le Bioprocessing Workforce Development Program
 - L'Université de Londres, avec le Master degree in Biopharmaceutical Process
 - L'Université de Birmingham, avec le Master degree in Biochemical Engineering
- Ces formations adaptées à la production biologique ont été mises en place en coordination avec les industriels

... Deux programmes on récemment été lancés pour développer de nouvelles infrastructures

- Deux programmes ont été récemment initiés pour développer des nouvelles infrastructures de bioproduction :
 - Le « National Biomanufacturing Centre » : proche de Liverpool, l'objectif principal du futur NBC sera de mettre à disposition des sociétés de biotechnologies et des universités des capacités de production à petite échelle de lots cliniques (ouverture prévue en 2005)
 - Le « Biocampus » : localisé à Edimbourg, ce centre de production biologique financé à hauteur de 100 Millions de livres par l'Etat, est doté d'un ensemble d'infrastructures allant des capacités à petite échelle pour lots cliniques aux capacités à grande échelle pour lots commerciaux
- Ces programmes viennent compléter l'offre des CMO privés comme Avecia et Lonza Biologics

Source : Rapport Masson 2004

La Task Force BIGT¹ a développé des recommandations pour le développement d'une filière intégrée du «bio-processing» ...



1: Bioscience Innovation and Growth Team

... La mise en oeuvre de cette stratégie repose sur une série d'initiatives clés présentées dans le rapport BioScience 2015

Principales initiatives clés proposée dans le rapport BioScience 2015

➔ **Bâtir un réseau de centres d'excellence britanniques**

- Structurer les centres d'excellence autour de trois objectifs clés :
 - Offrir un haut niveau de formation aux techniciens et chercheurs
 - Développer des projets de recherche permettant d'obtenir une position forte dans des domaines émergents
 - Créer des partenariats étroits avec les industriels britanniques afin d'assurer l'applicabilité des projets
- Concentrer les efforts de recherche des centres d'excellence vers le développement de technologies innovantes permettant d'améliorer les standards actuels, et sur lesquelles la Grande Bretagne dispose d'une position brevet forte
- Mettre en place des programmes de formation adaptés à destination des professionnels de la bio-production

➔ **Attirer les investissements dans le bio-processing**

- Créer une structure chargée d'identifier et d'apporter des réponses pratiques aux besoins des investisseurs et industriels potentiels
- Développer une approche coordonnée afin de faciliter les études de faisabilité des investisseurs et industriels

➔ **Promouvoir le développement d'un véritable communauté professionnelle du bio-processing**

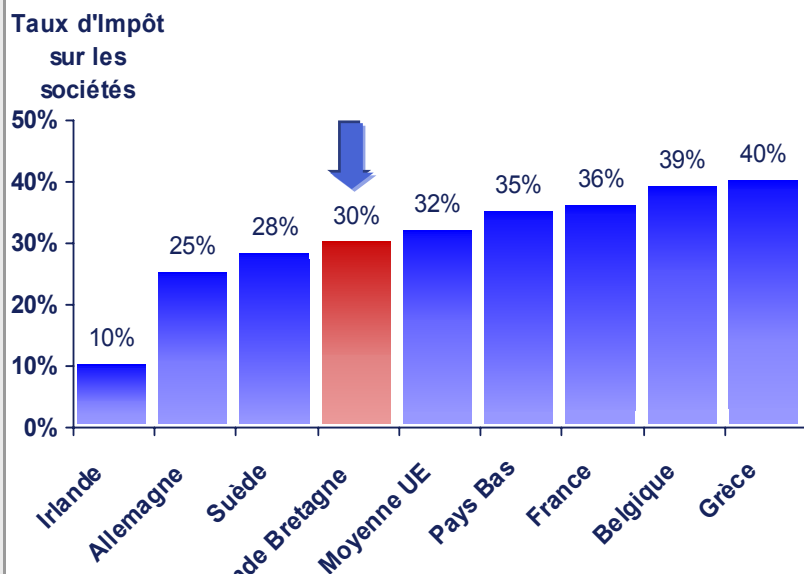
- Engager un directeur du développement de l'industrie du bio-processing, en poste au sein de la BioIndustry Association (BIA)
- Mettre en place une programmation de manifestations réunissant les industriels du bio-processing, ainsi qu'un Forum annuel national traitant du bio-processing

Source : BioScience 2015

La Grande Bretagne se situe dans la moyenne européenne en terme de rentabilité de l'investissement productif

Le taux d'imposition sur les sociétés en Grande Bretagne est proche de celui de la moyenne de l'Union Européenne ...

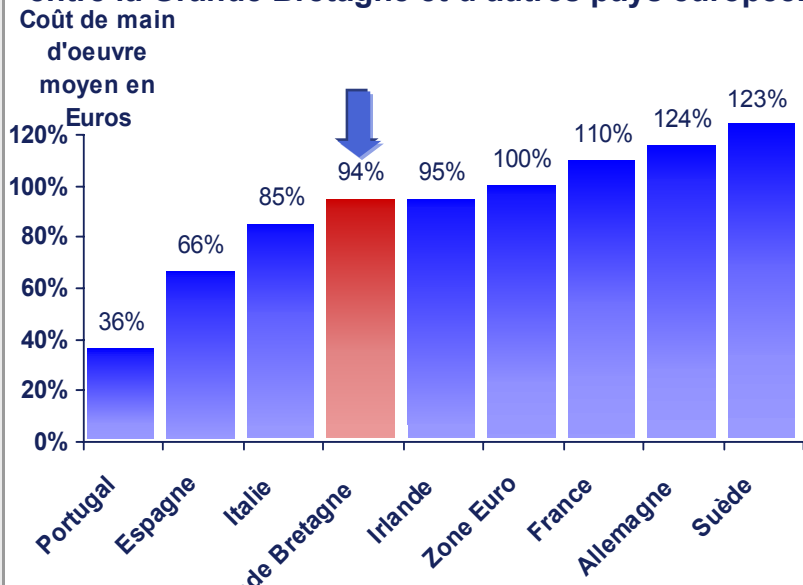
Comparaison des taux d'imposition sur les sociétés entre la Grande Bretagne et d'autres pays européens



■ Certaines subventions limitées sont également accessibles pour les industriels réalisant des investissements productifs sur le territoire britannique

... Les coûts de main d'oeuvre en Grande Bretagne se situent dans la moyenne européenne

Comparaison des coûts de main d'oeuvre moyens entre la Grande Bretagne et d'autres pays européens



■ Ces coûts de main d'ouvrent incluent les salaires et les charges sociales

Source : OCDE

A l'échelon européen, le contexte socio-économique britannique est relativement favorable à des investissements productifs à forte valeur ajoutée

Les indicateurs socio-économiques britanniques indiquent une conjoncture favorable ...

- Le droit du travail britannique est l'un des plus souples en Europe
- La politique gouvernementale en Grande Bretagne est particulièrement stable depuis de nombreuses années
- La Bourse de Londres est la plus dynamique et la plus capitalisée d'Europe
- Les indicateurs économiques globaux illustrent les bonnes performances de la Grande Bretagne :
 - Taux de croissance du PIB : + 2,10% en 2003
 - PIB par habitant : 25 950 \$ en 2002
 - Taux de chômage : 2,9% de la population active

... Plusieurs investissements en bio-production de grande envergure ont été récemment programmés

Sociétés	Investissements prévus	Nombre d'employés créés
Abbott	65 Millions \$	125
Chiron	140 Millions \$	nd
Eli Lilly	75 Millions \$	nd
Genzyme	88 Millions \$	nd
Total (non exhaustif)	456 Millions \$	

- De nombreux autres investissements sont prévus à court / moyen terme

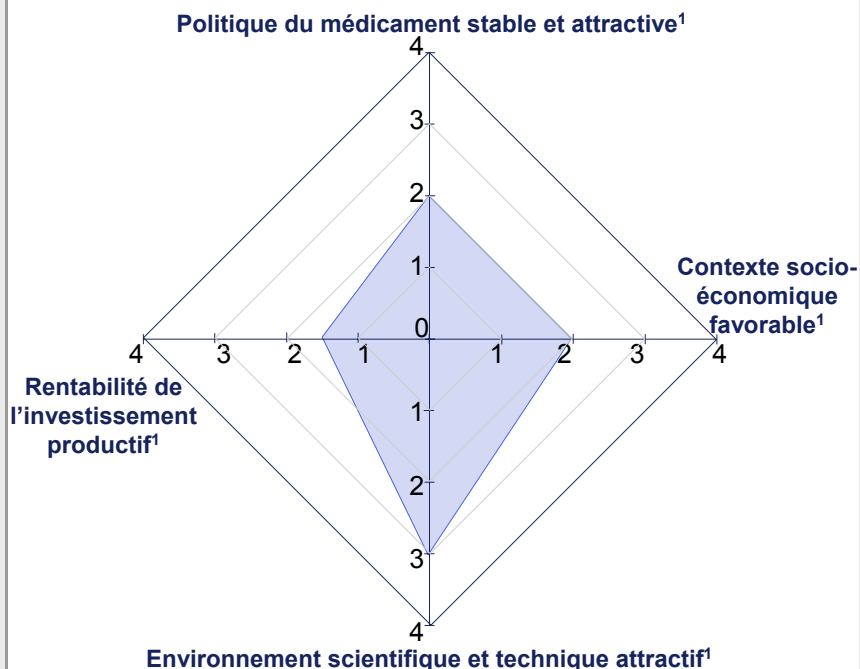
Source : Office National des statistiques

Agenda

Résumé	
1	Le marché biopharmaceutique mondial et ses perspectives
2	Les enjeux de la production biologique pour les entreprises du médicament
3	Les enjeux et opportunités pour la France
4	Etude comparative des meilleures pratiques
5	Position de la France et recommandations
Annexes	

Le profil de la France est aujourd'hui faiblement attractif pour la production biologique

L'environnement scientifique et technique semble être aujourd'hui le principal atout de la France ...



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

... Néanmoins, aucune véritable politique d'attractivité adaptée à ce secteur n'a été définie

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

Source : analyse Arthur D. Little

La qualité de l'environnement scientifique et technique public français est reconnue au niveau international

La recherche publique et privée française est reconnue au niveau international ...

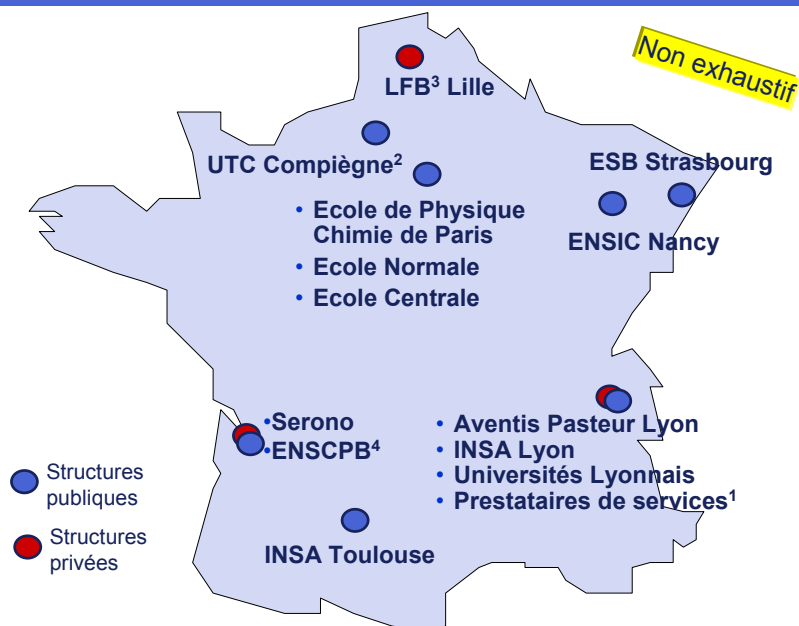
- La recherche publique française en sciences de la vie dispose d'un réseau dense de laboratoires de recherche fondamentale et clinique : Centres Hospitaliers Universitaires, CNRS, INSERM, Institut Pasteur, CEA, Instituts Fédératifs de Lutte contre le cancer
- Les publications des chercheurs français sont au meilleur rang international
 - Ce point nous a été confirmé lors de tous nos entretiens avec des industriels étrangers
- Les investissements publics français en R&D sont particulièrement élevés dans le domaine des sciences de la vie, atteignant 1,8‰ du PIB ce qui place la France au deuxième rang mondial derrière les Etats-Unis
- Aventis Pasteur est le leader mondial dans le domaine des vaccins et dispose de 2 sites de R&D et de production biologique en France

... Mais quelques lacunes restent à combler pour tirer pleinement profit de ce potentiel

- Le tissu français des jeunes pousses en biotechnologies est immature en raison du développement tardif d'une politique favorable
 - Le nombre d'employés par entreprise reste sensiblement inférieur à la moyenne européenne
 - La France ne dispose d'aucune société biopharmaceutique
- Un nombre important de régions se sont positionnées sur ce secteur en diluant les efforts, et aujourd'hui aucun des bioclusters français ne dispose d'une réelle masse critique
- Les investissements en R&D et production des groupes pharmaceutiques sur le territoire français ont progressé à un rythme moins rapide qu'aux Etats Unis, en Suisse ou en Grande Bretagne
- Aujourd'hui, à l'exception notable d'Aventis Pasteur et plus récemment des laboratoires Pierre Fabre, du laboratoire Ipsen, du Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies, aucun laboratoire français ne s'est clairement positionné sur le développement et la production de médicaments biologiques

De plus, la France dispose de quelques pôles de formation et d'équipes de recherche de qualité dans la production biologique et le « bioprocessing »

Quelques centres publics et privés sont impliqués dans la bioproduction et le bioprocessing ...



- 1 : Travaillant sur des programmes d'optimisation des fermenteurs et des méthodes analytiques (capteurs, etc.)
- 2 : 500 ingénieurs diplômés par an en Génie biomédical et Génie des procédés industriels
- 3 : Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
- 4 : Ecole Nationale Supérieure de Chimie et Physique de Bordeaux

... Plusieurs écoles et universités délivrent également des formations dans ces domaines

- Plusieurs écoles d'ingénieurs et universités proposent des modules de formation à la bio-production
 - ENSIC de Nancy
 - INSA de Toulouse
 - Université Technique de Compiègne
 - CNAM à Paris
 - Ecole Supérieure de Biotechnologies de Strasbourg (dans une moindre mesure)
 - Ecole des Mines et Ecole Centrale de Paris (en cours de réflexion)
- Le CNRS, l'INSERM, le CEA et l'INRA sont également impliqués dans la formation des chercheurs à la bioproduction
- Quelques formations de techniciens supérieurs (licences professionnelles) sont également proposées dans les domaines du génie des procédés pharmaceutiques
- Néanmoins, d'après nos premiers entretiens :
 - Le nombre de diplômés notamment de techniciens supérieurs reste limité
 - La formation professionnelle continue sur ce sujet reste à ce jour très peu structurée

Source : Entretiens, analyse Arthur D. Little

L'industrie pharmaceutique doit cependant faire face à l'imprévisibilité et aux changements fréquents de la politique nationale du médicament

Dans le passé, la France a souffert de l'imprévisibilité de l'exercice de la régulation et de lenteur de l'administration ...

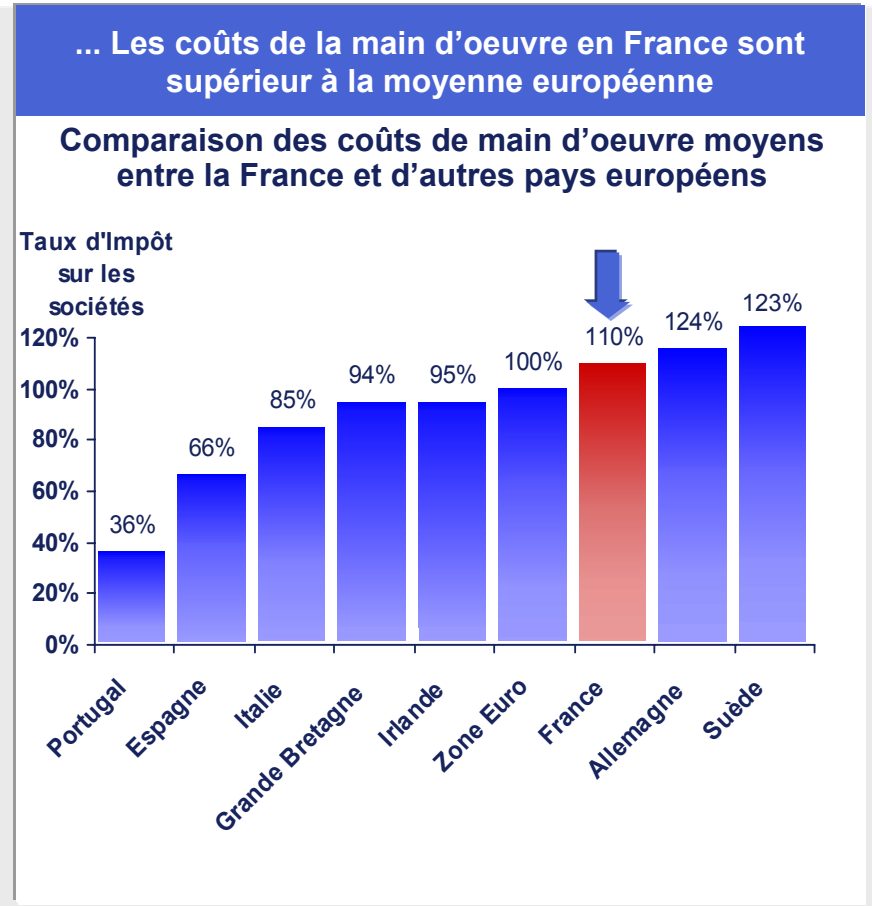
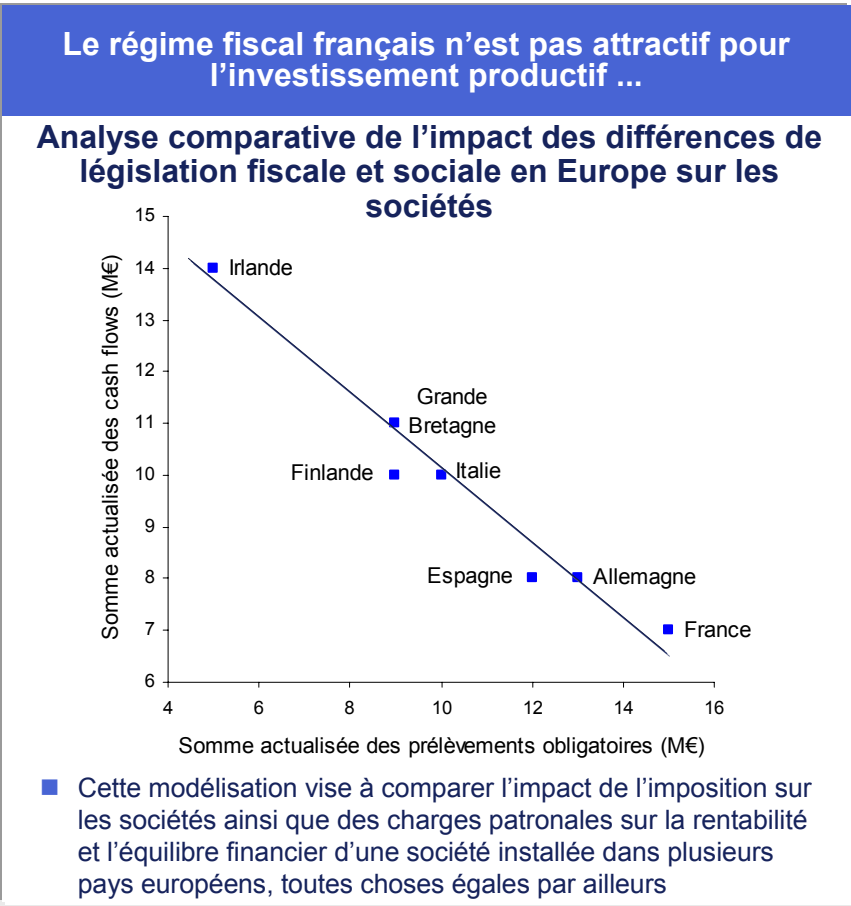
- Le caractère imprévisible de la régulation sur le taux de remboursement, les prix des médicaments et les taxes ont un effet très négatif sur les centres de décision étrangers
 - Sentiment que la France n'est pas un pays « business friendly »
 - Difficulté de l'élaboration d'un plan à 5 ans nécessaire pour planifier des investissements industriels
- Le système de « task forces » mis en place dans les pays anglo-saxons regroupant l'administration et les industriels du médicament n'existe pas en France
- Les taxes affectant les entreprises du médicament ont souvent été définies de façon aléatoire et sans aucune prévisibilité, notamment les taxes sur la promotion

... Cependant, le système français bénéficie de caractéristiques attrayantes renforcées par le nouvel accord cadre

- L'Etat français peut être considéré comme l'un des premiers acheteurs mondiaux de médicaments, avec une valeur totale en 2003 de 20 Milliards d'Euros contre 20,7 Milliards pour le *Medicaid* américain
 - La France est le deuxième marché pharmaceutique européen et le quatrième marché mondial en valeur
- La France dispose d'un système de pré AMM¹ sous forme d'ATU² payante, permettant l'accès rapide des patients à certains innovants (ATU¹ payantes)
- Dans le passé, des relations entre les entreprises du médicament et l'Etat basées sur une négociation prix/volume et intégrant des préoccupations industrielles et de recherche, ont permis l'essor d'un véritable tissu de production pharmaceutique sur le territoire
- Le nouvel accord cadre 2003-2006 signé entre l'Etat et le Leem assure, en contre-partie de contraintes significatives acceptées par l'industrie :
 - Un accès rapide des patients à l'innovation par trois modalités dont un engagement sur les délais pour l'obtention de l'avis de la commission de transparence et du prix pour les médicaments ayant une ASMR au moins égale à 4
 - La garantie d'un niveau de prix non inférieur aux prix fixés en Allemagne, Espagne, Italie, et Grande Bretagne pour les médicaments ayant une ASMR égale à 3,

1 : Autorisation de Mise sur le Marché
2 : Autorisation Temporaire d'Utilisation

La France souffre d'une faible compétitivité internationale en terme de rentabilité de l'investissement productif



Source : Etude France Biotech - Banque Lazard – E&Y 2003

Source : Rexecode

Le contexte socio-économique français ne semble pas aujourd'hui constituer un atout pour attirer des investissements productifs à valeur ajoutée

Le code du travail français ainsi que le poids des partenaires sociaux constituent les principaux freins à l'investissement étranger ...

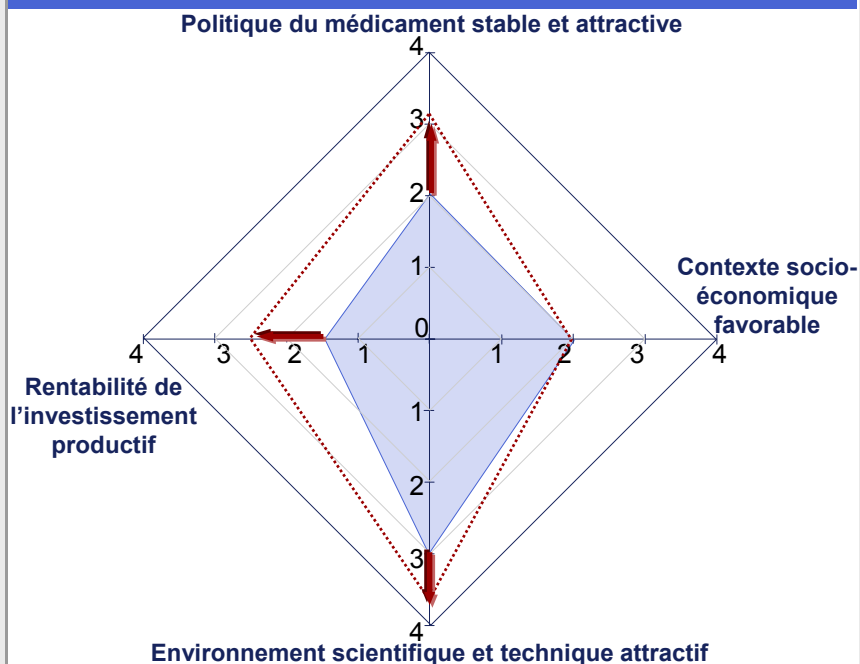
- Le droit du travail français est particulièrement contraignant et peut s'avérer dans certains cas difficilement compatible avec les contraintes de production de médicaments biologiques
 - Peu de flexibilité de l'emploi et du temps de travail
 - Partenaires sociaux particulièrement présents en France
- Les grèves récurrentes ont également un impact très négatif sur l'image de la France au niveau international
- En dehors du chômage, les indicateurs macroéconomiques français sont globalement « satisfaisants » :
 - Croissance du PIB : + 0,5% en 2003
 - PIB par habitant : 24 037 \$ (15^{ème} rang mondial)
 - Taux de chômage : 9,7% en 2004

... Néanmoins, certains succès récents dans l'automobile, l'électronique et la pharmacie permettent un certain optimisme

- Investissement de Toyota à Valenciennes-Onnaing
 - Ce site de production représente un investissement de 609,8 millions d'euros et plus de 2 600 emplois créés depuis 2000
- Investissement de Motorola, Philips et ST Microelectronics à Crolles II près de Grenoble et constitution du 2^{ème} pôle mondial de recherche dans le domaine des nano technologies
 - Ce pôle de R&D et production en microélectronique représente le plus important investissement industriel réalisé en France depuis dix ans avec un montant total de 3 milliards d'Euros
 - Crolles II devrait générer 600 emplois dès fin de 2004, et au 4500 emplois devraient être créés d'ici 5 à 10 ans
- Investissement par le groupe pharmaceutique Eli Lilly à Fegersheim (Alsace)
 - Ce programme fait partie d'un plan d'investissements de 280 millions d'euros sur six ans initié en 2003
 - L'usine de Fegersheim est le centre de production et de conditionnement le plus important du groupe en Europe

Les recommandations d'Arthur D. Little pour renforcer l'attractivité de la France dans le domaine de la bioproduction reposent sur trois leviers majeurs

Le renforcement de l'attractivité de la France reposerait sur trois axes majeurs ...



- L'axe « contexte socio-économique favorable » est un levier beaucoup plus difficile à actionner dans le cadre de la réglementation et du droit européen

... Cette stratégie permettrait à la France de capitaliser sur ses forces

- ➔ **Renforcer l'environnement scientifique et technique français dans le domaine de la production biologique**
 - La France dispose à ce jour d'un environnement scientifique et technique de qualité
 - La labellisation de deux pôles de compétitivité spécialisés en bio-production ainsi que le renforcement du potentiel de formation permettrait d'accroître cette position
- ➔ **Développer une véritable politique du médicament stable et attractive pour les produits biologiques**
 - Le développement d'une telle politique aurait également un impact significatif sur les décisions d'investissement
- ➔ **Adapter à la production biologique les dispositifs fiscaux conçus pour les activités de R&D et de production à fort investissement capitalistique**

Cette stratégie serait également favorable aux investissements de R&D et au développement des biotechnologies sur le territoire français

Source : analyse Arthur D. Little

Renforcer l'environnement scientifique et technique français dans le domaine de la production biologique

Constitution de Pôles de compétitivité labellisés « bio-production »

- Labelliser « bio-production » au maximum 2 Pôles de compétitivité
 - Le choix des Pôles de compétitivité devra reposer sur la présence d'un minimum d'infrastructures et/ou d'industriels du médicament impliqués dans la production biologique
 - Promouvoir au sein des Pôles de compétitivité des projets d'optimisation des procédés, de développement de nouveaux équipements et d'outils et biocapteurs pour le contrôle de qualité
- Créer un fonds d'un montant de 20 M€ par an financé par l'Etat¹, dont les objectifs seraient de :
 - Faciliter et financer la création de CMO² privés pour la production de lots de médicaments biologiques GMP à petite échelle : financement de deux CMO² petite échelle (2 fois 5 M€) et financement de dix projets de R&D (10 fois 1 M€)
 - Financer des projets partenariats public-privé appliqués au bio-processing incluant les animaux et plantes transgéniques
- Attirer les investissements en créant une structure nationale chargée d'identifier et d'apporter des réponses pratiques aux besoins des industriels
- Bâtir une visibilité des Pôles de compétitivité français à l'échelon international
 - Mettre en place un programme de manifestations professionnelles sur la bio-production et le bio-processing

Développement d'une politique de formation adaptée aux caractéristiques de la « bio-production »

- Développer un véritable plan stratégique national pour la formation des techniciens, ingénieurs et chercheurs dans le domaine de la bio-production
 - Mettre en place une structure de coordination des différents programmes existants au niveau national
 - Développer un plan de formation continue avec le CNAM et les facultés de Pharmacie
 - Impliquer les industriels dans la définition des programmes de formation initiale et continue
- Développer des cycles de formation pratique en partenariat avec d'autres pays (Etats Unis, Grande Bretagne)
- Développer des infrastructures adaptées à la formation
 - Créer une unité de bio-production en environnement stérile pour l'apprentissage des techniciens et ingénieurs
 - Ou envisager des partenariats avec la Grande Bretagne disposant de ce type d'infrastructure

¹ : Le financement de ce fonds pourrait provenir du budget de l'Etat, du redéploiement des finances de l'assurance maladie à la R&D, ou des remises annuelles versées par les industriels à l'assurance maladie

² : CMO : Contract Manufacturing Organizations Producteurs à façon

Développer une véritable politique du médicament stable et attractive pour les produits innovants en général et biologiques en particulier

Renforcement de l'accord cadre 2003-2006 entre l'Etat et le Leem

- Veiller à la pérennité des mesures prises dans l'accord cadre 2003-2006 signé entre l'Etat et le Leem en juin 2003, notamment des clauses concernant les médicaments innovants (prix européens et délais d'obtention du prix)
- Amender l'accord cadre hospitalier 2004-2008 afin de préserver le niveau de prix des médicaments innovants pendant une période de 5 ans
- Préserver le système d'ATU payante à l'hôpital

Mise en place d'une « task force » réunissant les différents ministères concernés et les industriels du médicament implantés en France

- L'objectif de la « task force » médicament (ou produits de santé) serait de mieux appréhender les besoins et contraintes de chaque intervenant et de définir et mettre en œuvre une stratégie industrielle
 - Impliquer dans la « task force » toutes les administrations et ministères concernés : Santé, Finances et Industrie, Protection Sociale, Recherche et Technologie, Affaires Européennes, CEPS, Assurance Maladie
 - Nommer à la tête de la « task force » une co-présidence réunissant un représentant de l'Etat et un représentant des entreprises du médicament
 - Confier à un professionnel externe le rôle d'animation de la « task force »
 - Programmer des réunions régulières (tous les 6 mois) sur la base d'un échange ouvert et transparent afin de maintenir une relation de confiance entre l'état et l'industrie du médicament
- La « task force » pourra définir des groupes de travail dont l'objectif est de développer des recommandations pour renforcer l'attractivité de la France sur certaines thématiques-clés
 - Les produits biologiques et innovants pourraient constituer l'une des thématiques clés

Adapter à la production biologique les dispositifs fiscaux conçus pour les activités de recherche et développement

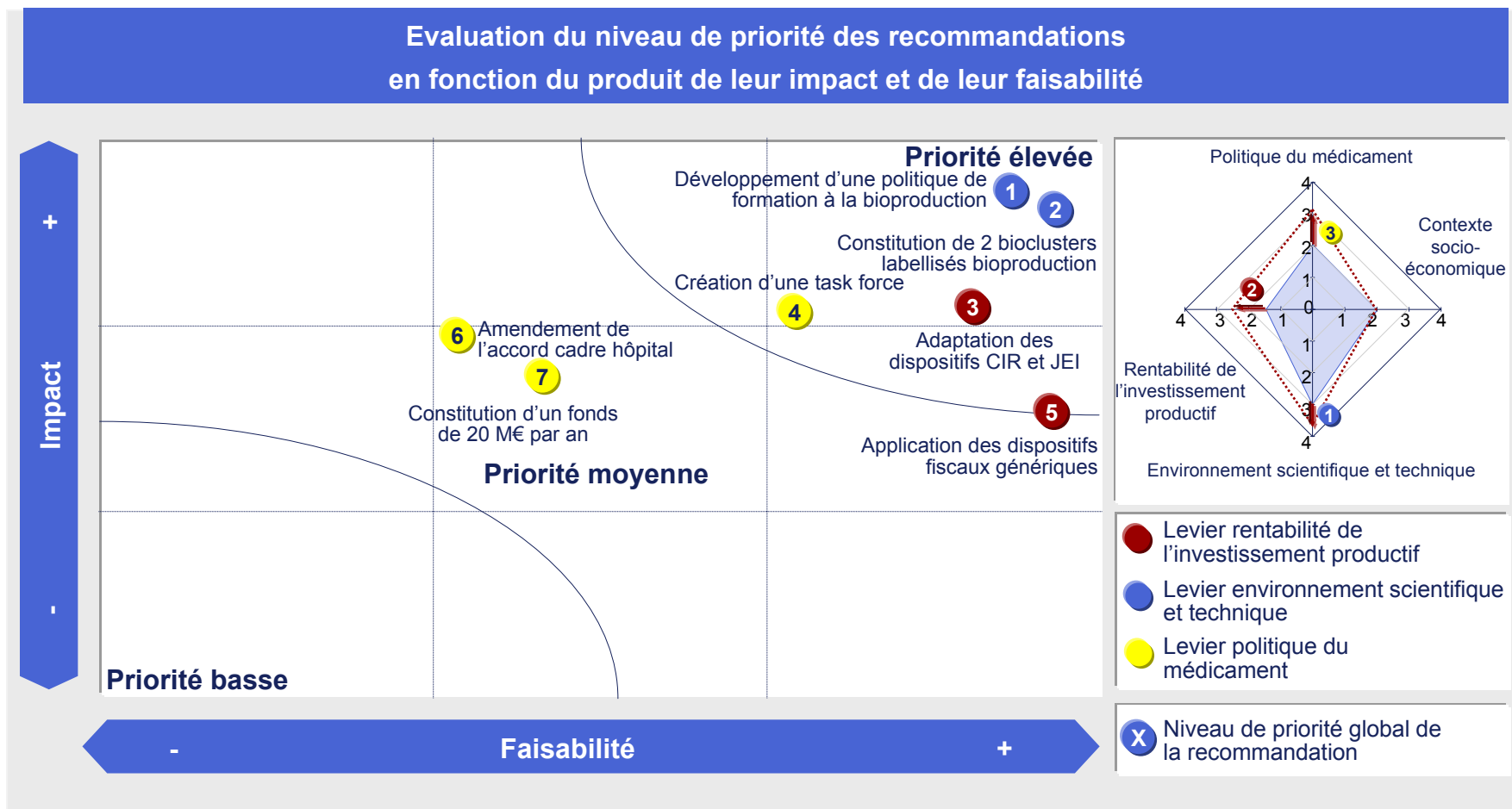
Reconnaître le statut d'activité de R&D aux activités de production biologique

- Reconnaître le statut d'activité de R&D, éligible aux dispositifs d'aide à la recherche et à l'innovation, des activités de production biologique :
 - La production biologique pour lots cliniques (incluant les CMO)
 - La transposition de la petite à la grande échelle
 - Les activités d'optimisation des procédés et des technologies petite et grande échelle, menées en interne ou par des prestataires externes
 - Augmenter les plafonds annuels du crédit impôt recherche de 8 à 10 M€ pour les unités de production biologique
- Elargir tous les dispositifs d'aide à la recherche et à l'innovation en raison des investissements nécessaires
- Faire bénéficier aux clusters labellisés « bio-production » les nouveaux dispositifs conçus pour favoriser l'émergence de « pôles de compétitivité »

Adaptation des dispositifs fiscaux conçus pour les installations de production biologique et le personnel

- Mettre en place des GIE fiscaux pour la production biologique de manière à permettre la « remontée » des pertes
 - Ce type de dispositif permettrait de réaliser un gain de 5 à 6 % sur le coût total de l'investissement, soit environ 15 M€ pour une unité de production à grande échelle
- Mettre en place des dispositifs d'amortissement adaptés à la production biologique :
 - Permettre un amortissement dégressif des bâtiments sur le fondement de la doctrine administrative (D.adm 4D-2212 n°41) au motif que lesdits bâtiments protègent des matériels dont la durée d'utilisation se confond avec lesdits bâtiments
 - Permettre un amortissement exceptionnel tel que prévu par l'article 39 AH du Code Général des Impôts sur 12 mois des installations concourant à la production biologique, visant tant le matériel que les bâtiments construits
- Optimiser la fiscalité du personnel étranger travaillant en France
- Assurer aux investisseurs une véritable visibilité en terme d'impôt sur les sociétés et de fiscalité locale (mettre en place, le cas échéant, une méthode de « ruling » permettant la négociation de la facture d'impôt avec l'administration fiscale)

Synthèse et niveau de priorité des recommandations d'Arthur D. Little



Agenda

Résumé

1

Le marché biopharmaceutique mondial et ses perspectives

2

Les enjeux de la production biologique pour les entreprises du médicament

3

Les enjeux et opportunités pour la France

4

Etude comparative des meilleures pratiques

5

Position de la France et recommandations

Annexes

Profil de l'équipe projet : Eric Halioua



Eric Halioua

Senior Manager – Pôle Santé du cabinet Arthur D. Little

Formation :

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

Expérience professionnelle :

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

Autres activités :

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

Profil de l'équipe projet : Vincent Meunier



Vincent Meunier

Business Analyst – Pôle Santé du cabinet Arthur D. Little

Formation :

- Docteur en Pharmacie
- Diplôme d'Etudes Spécialisées en Biologie Médicale
- Diplômé d'HEC

Expérience professionnelle :

- 4 ans d'expérience en tant qu'Interne en Biologie Médicale de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
- 1 an d'expérience dans le conseil, spécialisé en stratégie, organisation et management de l'innovation pour l'industrie pharmaceutique, du diagnostique et des biotechnologies

Autres activités :

- Membre de la Société Française d'Hématologie

Dix facteurs clés d’implantation d’une unité de production biopharmaceutique ont été identifiés

	Facteurs clés d’implantation	Définition
Environnement scientifique et technique attractif	Accès aux ressources humaines qualifiées	<ul style="list-style-type: none"> Niveau qualitatif et quantitatif des ressources humaines disponibles Niveau général des systèmes de formation (Universités, formation professionnelle)
	Existence de bioclusters	<ul style="list-style-type: none"> Présence de pôles d’excellence déjà constitués, rassemblant des sociétés de biotechnologies
	Qualité des infrastructures (logistique et transports)	<ul style="list-style-type: none"> Niveau de perception général de la qualité et de la facilité d’utilisation des infrastructures existantes (transports routiers)
Rentabilité de l’investissement productif	Appui et subventions des collectivités locales	<ul style="list-style-type: none"> Appui et marge de manoeuvre des instances politiques Financements accordés pour soutenir l’activité économique et l’emploi
	Régime fiscal	<ul style="list-style-type: none"> Mesures fiscales incitatives à disposition des politiques publiques et destinées à accroître l’attractivité du pays pour l’implantation d’unités de production biologique
	Coûts de la vie et des terrains	<ul style="list-style-type: none"> Perception du coût global de la vie dans le pays considéré, ainsi que du coût d’achat des terrains et de l’immobilier
Politique du médicament stable et attractive	Cadre de négociation des prix	<ul style="list-style-type: none"> Cadre de négociation (guichet unique, prise en compte de l’avis des industriels) Règles de fixation des prix (prise en compte des investissements productifs dans les calculs)
	Rapidité de fixation du remboursement, prix et AMM	<ul style="list-style-type: none"> Vitesse d’instruction des dossiers administratifs
Contexte socio-économique favorable	Cadre social (partenaires sociaux, droit du travail)	<ul style="list-style-type: none"> Influence du cadre social (poids des partenaires sociaux, rigidité du droit du travail)
	Stabilité économique générale	<ul style="list-style-type: none"> Stabilité monétaire, croissance du PIB, niveau d’inflation etc.

 Poids du critère

Pour les sociétés de biotechnologies (start-ups et sociétés émergentes), la qualité de l’environnement scientifique et technique est critique

	Facteurs clés d’implantation	Petite échelle	Grande échelle	Rationnel
Environnement scientifique et technique attractif	Accès aux ressources humaines qualifiées	●	-	• La part importante des emplois de R&D et technologiques nécessite des ressources humaines hautement diplômées et qualifiées
	Existence de bioclusters	●	-	• La faible maturité des sociétés de biotechnologies renforce la nécessité de s’insérer dans un réseau de savoir faire et un tissu industriel déjà constitué
	Qualité des infrastructures (logistique et transports)	◐	-	• La qualité des infrastructures joue un rôle limité dans le choix d’implantation des sociétés de biotechnologies
Rentabilité de l’investissement productif	Appui et subventions des collectivités locales	●	-	• En raison de leur fragilité financière, les sociétés de biotechnologies dépendent de façon importante des aides fiscales et subventions potentielles
	Régime fiscal	◐	-	
	Coûts de la vie et des terrains	◐	-	• Le coût de la vie joue un rôle limité dans le choix d’implantation des sociétés de biotechnologies
Politique du médicament stable et attractive	Cadre de négociation des prix	◐	-	• Une société de biotechnologies peu mature ayant des produits en phase clinique se situe à un stade de développement éloigné du cadre de négociation des prix
	Rapidité de fixation du remboursement , prix et AMM	◐	-	
Contexte socio-économique favorable	Cadre social (partenaires sociaux, droit du travail)	◐	-	• Le poids du cadre social (poids des partenaires sociaux) et la stabilité économique globale d’un pays n’ont qu’un impact limité sur le fonctionnement d’une société de biotechnologies de taille réduite
	Stabilité économique générale	◐	-	

 Poids du critère

Annexes – Facteurs clés d’implantation

Pour les sociétés (bio)pharmaceutiques l’accès aux ressources humaines qualifiées, un cadre de négociation des prix favorable et dans une moindre mesure la rentabilité de l’investissement productif sont les critères clés

	Facteurs clés d’implantation	Petite échelle	Grande échelle	Définition
Environnement scientifique et technique attractif	Accès aux ressources humaines qualifiées			• La part importante des emplois de R&D et technologiques nécessite des ressources humaines hautement diplômées et qualifiées
	Existence de bioclusters			• L’existence de bioclusters est un critère d’attractivité important pour le partage de savoir faire
	Qualité des infrastructures (logistique et transports)			• La qualité des infrastructures joue un rôle limité dans le choix d’implantation des laboratoires (bio)pharmaceutiques
Rentabilité de l’investissement productif	Appui et subventions des collectivités locales			• La forte intensité capitalistique de la bioproduction à grande échelle fait des aides et subventions publiques un critère majeur d’attractivité
	Régime fiscal			• L’attractivité du régime fiscal est un critère d’implantation décisif et proportionnel à la taille des unités de bioproduction
	Coûts de la vie et des terrains			• Le coût de la vie joue un rôle non négligeable dans le choix d’implantation des laboratoires (bio)pharmaceutiques
Politique du médicament stable et attractive	Cadre de négociation des prix			• Un cadre de négociation des prix attractif est crucial pour un laboratoire pharmaceutique prêt à mettre sur le marché un produit biologique onéreux
	Rapidité de fixation du remboursement , prix et AMM			
Contexte socio-économique favorable	Cadre social (partenaires sociaux, droit du travail)			• Un cadre social attractif et stable est un critère important pour toutes les activités de production
	Stabilité économique générale			

Poids du critère

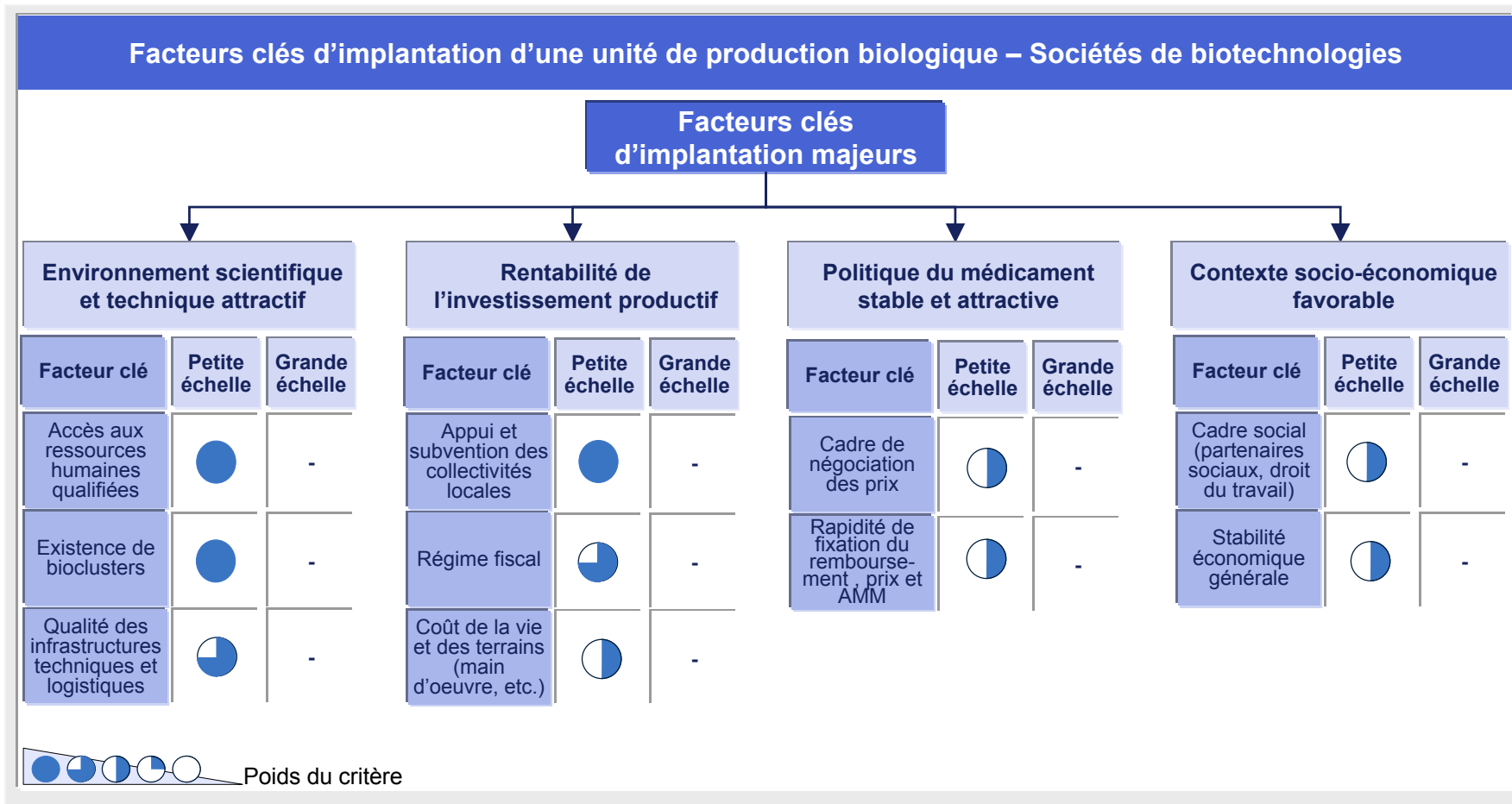
Annexes – Facteurs clés d’implantation

Pour les manufacturiers (CMOs), la rentabilité de investissement productif et l’environnement scientifique et technique sont les critères d’implantation ayant le poids le plus important

	Facteurs clés d’implantation	Petite échelle	Grande échelle	Rationnel
Environnement scientifique et technique attractif	Accès aux ressources humaines qualifiées			• La part importante des emplois de R&D et technologiques nécessite des ressources humaines hautement diplômées et qualifiées
	Existence de bioclusters			• Les CMO sont fortement attirés par les bioclusters notamment du fait de la concentration sur un seul site de clients potentiels
	Qualité des infrastructures (logistique et transports)			• La qualité des infrastructures joue un rôle important dans le choix d’implantation des CMO
Rentabilité de l’investissement productif	Appui et subventions des collectivités locales			• Les CMO sont fortement attirés par les aides et subventions financières lors de l’implantation des unités de bioproduction
	Régime fiscal			• Le régime fiscal est un critère décisif pour l’implantation des unités de bioproduction appartenant aux CMO
	Coûts de la vie et des terrains			• Les CMO privilégient les sites ayant les coûts de la vie et des terrains les plus réduits possible
Politique du médicament stable et attractive	Cadre de négociation des prix			• Les CMO ne commercialisent pas en propre les produits qu’ils fabriquent et ne sont donc pas concernés par les problématiques de négociation de prix et de remboursement
	Rapidité de fixation du remboursement, prix et AMM			
Contexte socio-économique favorable	Cadre social (partenaires sociaux, droit du travail)			• Un cadre social attractif et stable est un critère important pour toutes les activités de production des CMO
	Stabilité économique générale			

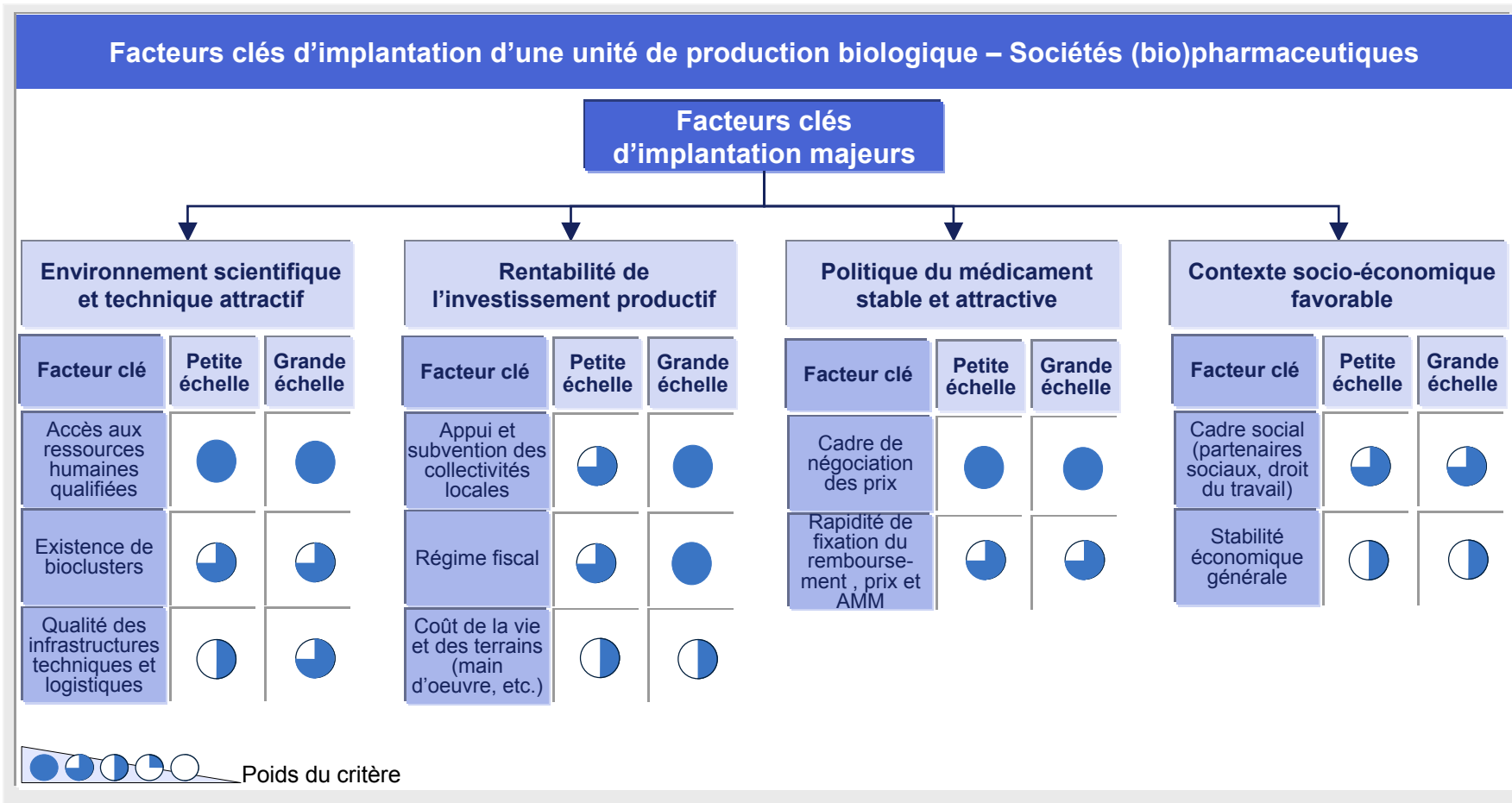
Poids du critère

Pour les sociétés de biotechnologies (start-ups et sociétés émergentes), la qualité de l’environnement scientifique et technique est critique



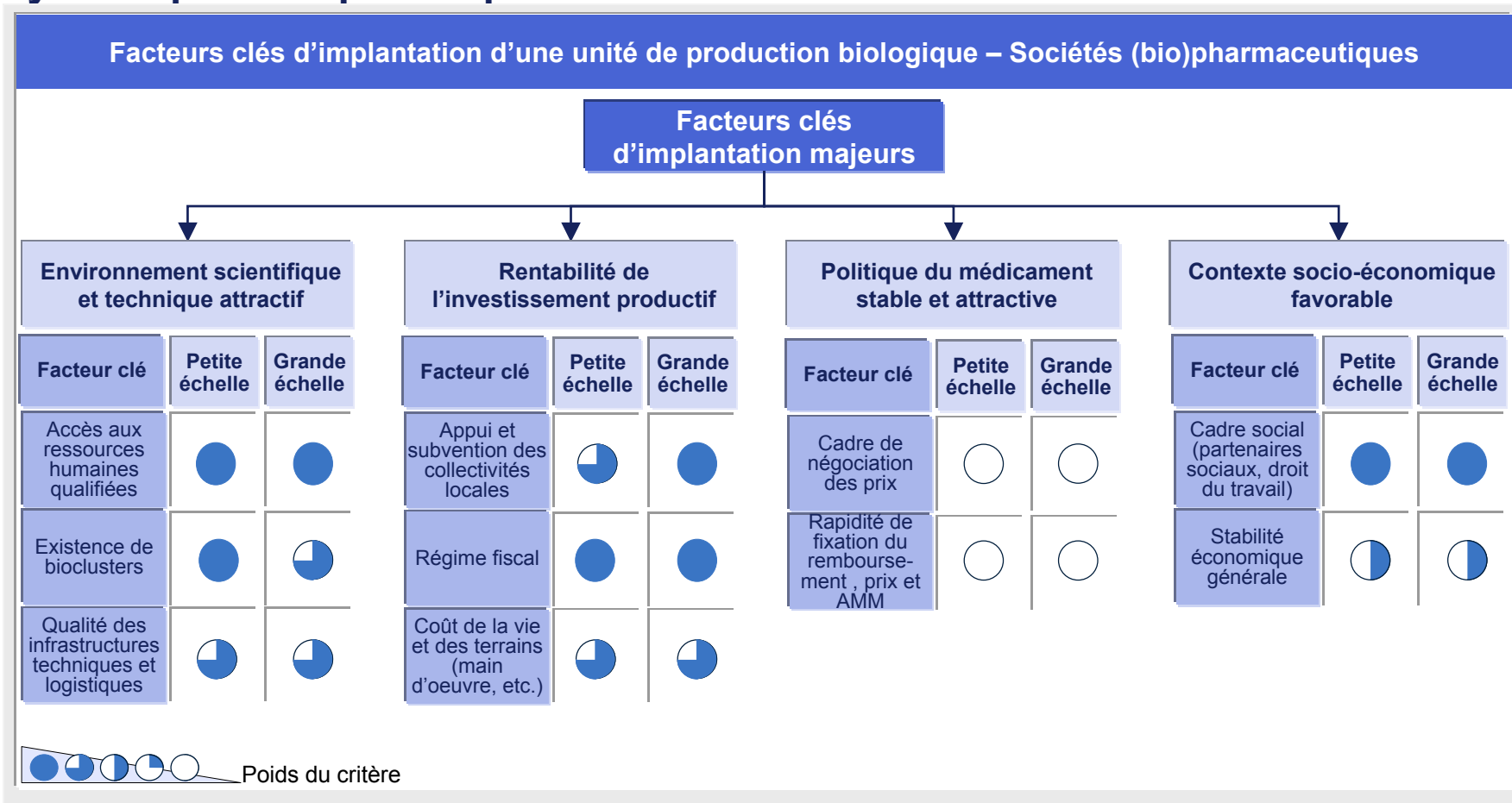
Le rationnel du poids des facteurs clés d’implantation est décrit en annexes de ce document

Pour les sociétés (bio)pharmaceutiques l’ensemble des critères sont décisifs pour le choix d’implantation avec un poids particulièrement élevé pour les ressources humaines



Le rationnel du poids des facteurs clés d’implantation est décrit en annexes de ce document

Pour les manufacturiers (CMOs), la rentabilité de investissement productif et l’environnement scientifique et technique sont les critères d’implantation ayant le poids le plus important



Le rationnel du poids des facteurs clés d’implantation est décrit en annexes de ce document