

Les biotechnologies, industrie du présent et de l'avenir

Par Chloé EVANS

Adjointe au directeur général, en charge des études sectorielles et des relations internationales,
de France Biotech

Clara MAGI

Chief of Staff au sein de France Biotech

Et Franck MOUTHON

Président de France Biotech

Grâce à leur approche très innovante, souvent personnalisée, les biotechnologies en santé par leurs précisions et leurs forts impacts médicaux potentiels, leurs coûts, leurs temps et risques de développement, représentent un changement de paradigme en termes de prise en charge pour les patients. Principalement issues de la recherche académique et publique française, faisant l'excellence de la filière, les biotechs françaises qui développent des biomédicaments se heurtent encore à des enjeux de production sur le territoire, bien que des efforts aient été engagés ces dernières années. L'investissement doit également être encouragé, dans cet effort d'attractivité de nos territoires et de souveraineté, largement soutenu par les pouvoirs publics.

Introduction

À la suite de la crise sanitaire de la Covid-19, les innovations et l'agilité des entreprises de biotechnologie ont démontré leur valeur. L'entreprise Moderna, en réussissant à développer une technologie basée sur l'ARN messager et à livrer un vaccin efficace contre la maladie en moins d'un an, alors même qu'elle n'avait pas le moindre produit commercialisé en 2019, montre la réactivité des entreprises innovantes face à un besoin. Cela a également mis en lumière l'importance de mettre en place une structure adaptée au capital de croissance des biotechs en France, qui présente nombre d'innovations prometteuses et ambitieuses. L'innovation thérapeutique en France provient largement des biotechs, particulièrement issues de la sphère académique et de la recherche fondamentale. C'est cette recherche biomédicale, appliquée dans les organismes nationaux de recherche et les centres hospitaliers, visant à permettre d'administrer le bon soin au bon patient au bon moment, qui conduit à une grande diversité d'innovation sur le territoire. Le modèle pharmaceutique a évolué ces vingt dernières années, au profit d'approches technologiques biologiques, résultant notamment en une forte externalisation de la R&D des entreprises pharmaceutiques vers les entreprises de biotechnologies.

Aujourd'hui, la France fait face à de nouveaux défis : il y a d'abord un véritable enjeu de production de ces biomédicaments sur le territoire, en particulier de thérapies géniques et cellulaires. Un effort de relocalisation, et de

mise en avant de l'attractivité de la France, est poussé par les pouvoirs publics à travers des plans nationaux ambitieux, qui doivent être poursuivis, parallèlement à un meilleur effort d'investissement. Parallèlement, la France pousse progressivement un cadre réglementaire européen plus favorable à l'innovation, notamment concernant les essais cliniques. La formation et l'implication du personnel soignant aux processus d'innovation constituent enfin un enjeu majeur.

Avec ces ambitions et les moyens mis en place pour intégrer l'innovation à notre système de santé, la France est bien positionnée et se donne des moyens pour devenir *leader* en matière de biotechnologies en Europe.

Le modèle des biotechs françaises, en évolution depuis 20 ans

Les entreprises de biotechnologie (environ 800 en France en 2022 contre 130 en 2002), assurent le renouvellement du portefeuille de produits de l'industrie pharmaceutique, tout en contribuant à la création de valeur et d'emplois. La richesse de la filière en France est reflétée par la diversité du *pipeline* des sociétés françaises de biotechs. Selon le Panorama France HealthTech 2022, publié par France Biotech, près d'un quart des produits possédait le statut de biomédicament orphelin, répondant ainsi à des besoins non satisfaits forts, soutenus par les autorités publiques. En 20 ans, la filière s'est nettement enrichie, tant en nombre de sociétés qu'en produits. Les produits développés

QUELQUES INDICATEURS SUR LA MATURITÉ DU SECTEUR DES BIOTECHNOLOGIES

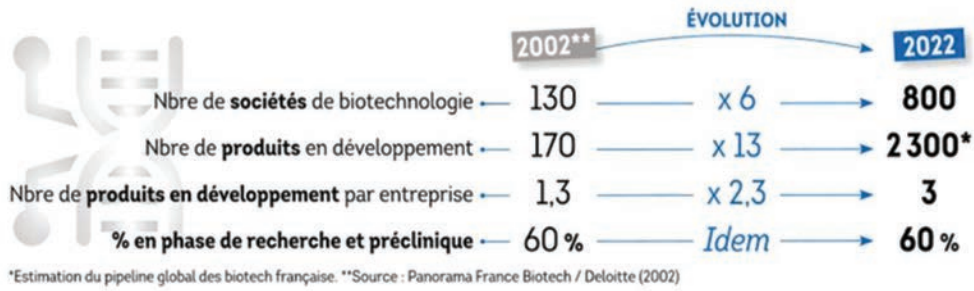


Figure 1

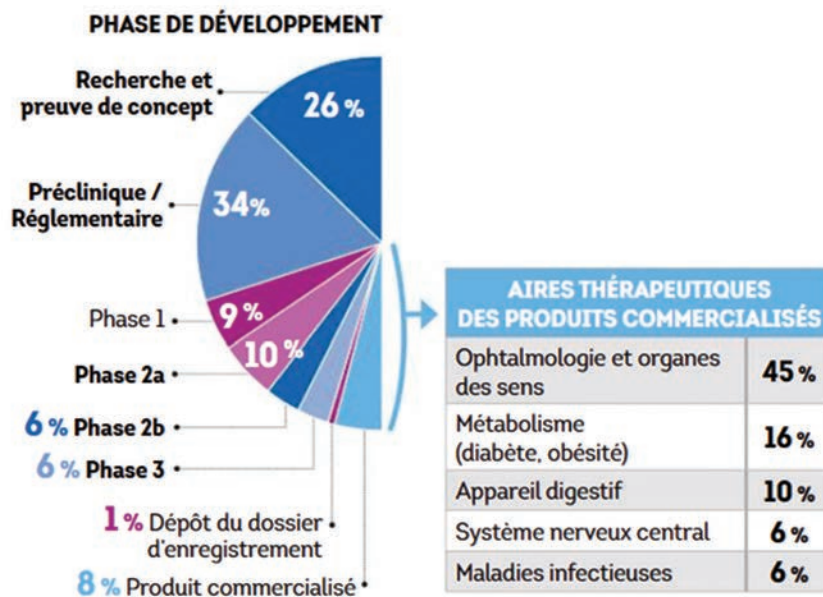
ont été multipliés par 13 depuis 2002, pour atteindre 2300 produits en 2022 et le nombre d’entreprises a été multiplié par 6 au cours de la même période. (Figure 1)

Les entreprises de biotechnologie françaises se saisissent de pathologies et indications variées. Toutefois, la moitié du *pipeline* se concentre sur trois aires thérapeutiques principales : l’oncologie (24 %), les maladies infectieuses (14 %) et le système nerveux central (12 %). Cette tendance varie peu d’année en année et est également reflétée au niveau européen avec en tête les trois mêmes aires thérapeutiques investiguées par les sociétés biotechnologiques et biopharmaceutiques européennes, l’oncologie atteignant 35 % du *pipeline* européen. En 2022, la majorité des produits (60 %) demeurent en phase précoce de développement (recherche et préclinique), 19 % en phase clinique précoce (phase I à IIa) et 12 % en phase clinique avancée (phase IIb et III). Les approches technologiques des entreprises sont variées (anticorps, petites molécules, thérapies géniques et cellulaires, vaccins, peptides...) et reflètent la diversité au sein du portefeuille de sociétés. (Figure 2)

La R&D et la propriété intellectuelle représentent des atouts majeurs pour les HealthTech françaises

Les entreprises Healthtech françaises sont majoritairement issues du milieu académique. Près de la moitié provient de la recherche académique et publique. Plus particulièrement, cela représente près de 64 % pour les biotechs en 2022 (contre 41 % des medtechs, et 22 % des entreprises de santé numérique). En 2021, les montants moyens dépensés par les entreprises retrouvent ainsi des niveaux d’investissement pré-Covid avec 2,4 millions d’euros dépensés en R&D en moyenne par entreprise. Ces chiffres montrent l’importance du milieu universitaire et public dans la création d’entreprise en France. (Figure 3)

Près de deux tiers des entreprises Healthtech ont déposé au moins un brevet depuis leur création, principalement des brevets en pleine propriété. Ces dépôts sont primordiaux pour les biotechs, qui en possédaient 24 par entreprise en moyenne en 2022, et une forte augmentation est attendue dans le futur.



Source : France Biotech, 147 sociétés, décembre 2022

Figure 2

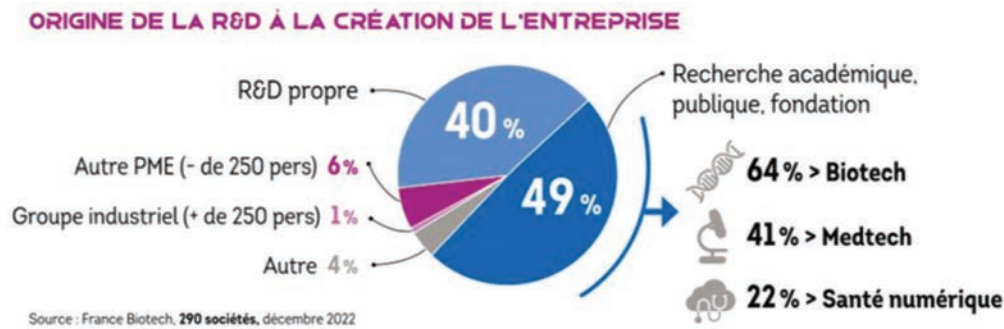


Figure 3

Des mesures incitatives sont d'ailleurs mises en place pour l'aide à la R&D de nouveaux produits, à l'instar du Crédit d'Impôt Recherche (CIR).

Les biotechnologies permettent d'accélérer le ciblage des maladies, et donc leur prise en charge quasi personnalisée

La recherche biomédicale permet de mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents des maladies et ainsi de développer et de produire des traitements adaptés. Les biomédicaments, thérapies géniques, thérapies cellulaires, etc. développés par les biotechs, qui ciblent de manière plus précise et efficace les causes biologiques d'une maladie, permettent aussi d'anticiper l'impact en matière de prise en charge du patient et d'évaluer en amont les risques et les coûts qui y sont liés. Cette accélération des processus rend possible l'infléchissement de l'évolution de la maladie, voire permet de guérir complètement le patient. Par exemple, Coave Therapeutics spécialisée dans les thérapies géniques pour le traitement des maladies héréditaires graves de l'œil (dystrophies rétiniennes héréditaires) et maladies neurodégénératives pour lesquels aucune solution satisfaisante n'avait été trouvée.

Une des caractéristiques du secteur des biotechs, est la longueur des cycles de développement des produits et l'importance des investissements nécessaires pour atteindre la rentabilité. Des entreprises de santé numérique, comme White Lab Genomics, plateforme d'intelligence artificielle pour le développement des thérapies génomiques, aident à pallier ces temps longs. Les données publiées par cette société sont traitées par des chercheurs en laboratoire, l'ambition étant de diviser par trois le temps de développement d'un nouveau médicament, qui peut durer aujourd'hui 15 ans, et donc aussi de réduire les coûts. Cette entreprise installée au Genopole d'Évry-Courcouronnes est un témoin de la complémentarité de la recherche avec l'innovation numérique et de l'atout que représente la diversité de la filière HealthTech française. Il y a un véritable enjeu ici d'interaction entre les biotechnologies et l'ensemble du parcours de soin et notamment les autres technologies associées. Ainsi,

grâce à l'analyse et l'exploitation de la data en santé, nous sommes également en capacité aujourd'hui de mieux comprendre les besoins de populations de patients plus homogènes. Cela permet de réaliser des études cliniques plus rapidement et de mesurer réellement l'impact d'un biomédicament ou d'une thérapie sur des populations ciblées.

Le transfert de technologie, un enjeu majeur du parcours de l'innovation

L'étape du passage de la recherche à l'innovation a considérablement progressé grâce aux différents opérateurs qui rapprochent le valorisateur du chercheur et permettent d'intégrer une vision industrielle dans les activités académiques. Cela conduit à une soixantaine de créations d'entreprises par an, ce qui démontre une fois de plus la dynamique entrepreneuriale française forte et encouragée. Allant dans ce sens, l'appel à propositions « maturation-prématuration », lancé dans le cadre du plan d'investissement France 2030 allouant 275 millions d'euros à 17 consortiums, permet de renforcer la chaîne d'accompagnement de projets d'innovation à fort potentiel et d'accélérer leur transfert vers le monde socio-économique, au bénéfice du patient.

Quid du financement des entreprises ?

S'agissant du financement des biotechs, la France a su tirer son épingle du jeu en 2022 malgré un environnement mondial et européen sous tension ces dernières années. Le financement de la HealthTech française en 2022 a réussi à surpasser celui de l'année précédente (+ 14 %) et c'est principalement sur le financement par capital-risque que repose cette croissance. Les biotechs absorbent 43 % des financements de la filière HealthTech et ont réalisé de très beaux tours privés en 2022, à la fois en refinancement mais aussi dès le premier tour. Mablink Bioscience a par exemple levé 30 millions d'euros. Imcheck Therapeutics a de son côté levé 96 millions d'euros en capital risque en juin 2022, principalement d'investisseurs européens et américains, représentant la levée de fonds la plus importante de l'année par une biotech française. Compte tenu du

contexte macroéconomique complexe et de la hausse des taux d'intérêt, le financement des entreprises *start-up* dites de *deeptech* s'est avéré plus complexe au 1^{er} semestre 2023, avec une baisse des levées de fonds constatée par rapport à la même période en 2022, en particulier pour les levées de fonds de premiers tours.

Bien que certaines entreprises visent le marché seules, une majorité de biotechs cherche à conclure un ou des accords industriels afin d'assurer leurs phases finales de développement et de commercialisation. Compte tenu du modèle d'affaires particulier du secteur qui repose sur une temporalité longue, des investissements conséquents et une prise de risque importante, les enjeux de valorisation des entreprises sont clefs. Il est d'autant plus important de « dérisquer » les projets les plus prometteurs. La mobilisation de près de 7 milliards d'euros dans le cadre de « Tibi 2⁽¹⁾ » pour financer la *deep tech*, est un exemple très intéressant de financement. Placés chez les investisseurs institutionnels (assureurs) pour financer les *start-up* en croissance, cette initiative comportera aussi un volet *early stage*, pour les jeunes entreprises qui peinent aujourd'hui davantage à se financer. C'est un signal très positif pour les entreprises. Par ailleurs, de nouveaux modèles de financement pour ces thérapies innovantes qui demeurent coûteuses sont en cours d'élaboration. Des contrats à la performance dans le cadre des accès précoces en France pourraient permettre l'accès des biomédicaments innovants aux patients tout en assurant un partage du risque équilibré et construit entre l'assurance maladie et les entreprises pour les biomédicaments les plus onéreux.

Les enjeux d'attractivité et de bioproduction sur le territoire

En 2020, la France accusait un net retard de production de biomédicaments : seulement 5 biothérapies sont produites en France contre 21 en Allemagne et 12 en Italie. La dynamique positive qui anime la filière Healthtech est néanmoins freinée par les coûts, temps et risques de production, notamment pour les biothérapies, qui demeurent très importants pour couvrir les futurs besoins des entreprises, en particulier ceux en thérapie géniques et cellulaires, surtout lors des phases cliniques avancées et commerciales. Les entreprises déplorent parfois une absence de sous-traitants capables de produire leurs lots cliniques et le risque est de voir une production délocalisée à l'étranger. On observe toutefois des efforts d'ancrage et de développement sur le territoire, à l'instar d'Ypsokesi, qui détient une plateforme de thérapie génique. Cette filiale du groupe SK pharmteco dédiée à la production clinique et commerciale de vecteurs viraux pour les thérapies géniques et cellules, vient d'inaugurer son site de bioproduction en France, qui devrait être pleinement opérationnel en 2024 et permettre la création de

90 nouveaux emplois. Parmi les élus, plusieurs grands projets d'accroissement de production de médicaments en France, dont un mené par le laboratoire américain Pfizer. Ces implantations de site de bioproduction sur le territoire contribuent à l'attractivité de la France, montrent la visibilité des capacités de bioproduction françaises à l'international et donnent un meilleur accès à des rendements plus élevés pour les thérapies géniques et cellulaire, depuis la phase précoce de développement des médicaments jusqu'à la production commerciale à grande échelle (un des forts enjeux de soutenabilité du développement des biothérapies dans un contexte de sobriété des systèmes de santé).

Les problématiques liées à la production sur le territoire soulèvent également des défis en matière d'accès à l'immobilier pour les entreprises. 25 % des entrepreneurs disent rencontrer des difficultés immobilières, notamment concernant les bureaux et les laboratoires et il s'agit de mieux accorder les besoins à l'offre existante et à venir.

Il existe également une problématique RH au sujet de l'attractivité de la France. Ces technologies innovantes ont un réel impact sur la pratique médicale. Il y a aujourd'hui une tension qui pèse sur les métiers de santé, chargés de sens, qui doivent être davantage impliqués dans les processus d'innovation. Il faut une connexion entre l'innovation, les besoins futurs des entreprises et la formation et c'est en partie le rôle que se donne France Biotech en tant qu'animatrice de la filière. La France, véritable territoire d'excellence en matière de recherche biomédicale, doit se donner les moyens d'attirer et de garder les talents (pharmaciens, chercheurs, techniciens spécialisés, médecins, etc. et tous ceux capables de transformer ces idées et innovations en entreprises pérennes). Cela semble aller dans le bon sens, puisqu'on comptait 50.000 emplois directs et indirects dans les entreprises de Healthtech en 2022 et que 93 % des entreprises ont prévu de recruter ; 2 200 emplois supplémentaires sont ainsi prévus en 2023.

Afin de rattraper son retard, la France doit mobiliser les acteurs de la société civile, de la formation, de la recherche, de l'industrie et encore du système de soins. Il est nécessaire aujourd'hui de développer une véritable filière. (Figure 4 page suivante)

Le développement et la construction d'une filière de bioproduction française forte ne pourra se faire qu'en prenant en compte l'ensemble de la chaîne de valeur de la bioproduction et ses différents acteurs. Construire une filière basée sur l'innovation en automatisations, en contrôle de process en ligne notamment via l'IA et les jumeaux numériques, assurera un axe de différenciation majeur en matière d'attractivité et de compétitivité. Ces innovations technologiques et le développement de cette filière assureront par ailleurs aux acteurs la montée en expertise recherchée par le marché. (Figure 5 page suivante)

⁽¹⁾ <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2023/06/20/lancement-de-la-phase-2-de-l-initiative-tibi>

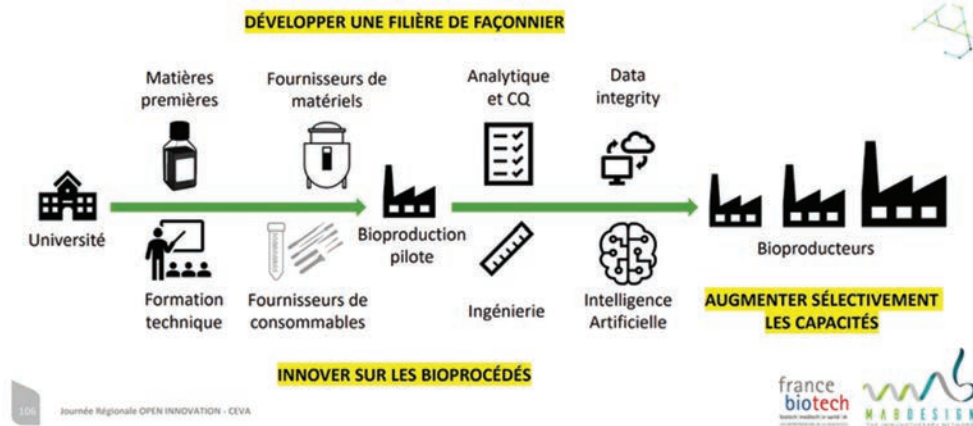


Figure 4 : Source : Étude Mabdesign / France Biotech 2021

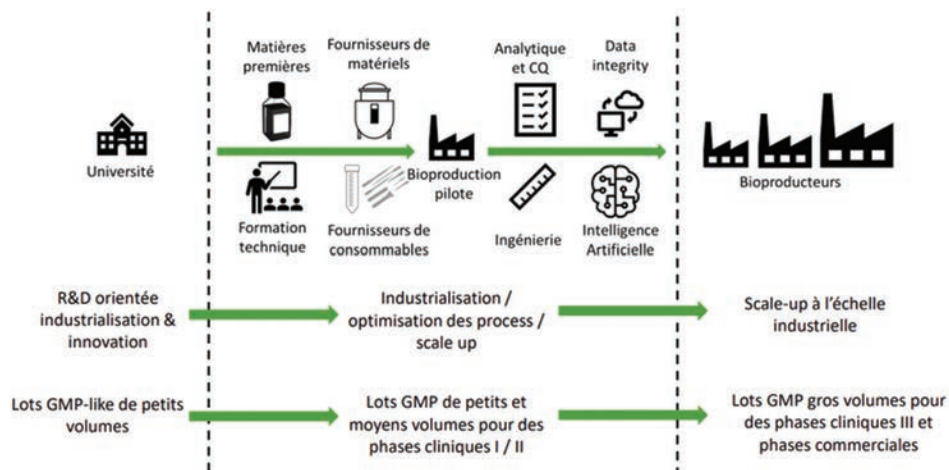


Figure 4 : Source : Étude Mabdesign / France Biotech 2021

L'innovation en Biotechnologie est largement soutenue par les pouvoirs publics

Dans le cadre du plan France 2030, dont le volet santé⁽²⁾ est doté de 7,5 milliards d'euros, une stratégie d'accélération Biothérapie et Bioproduction a été mise en œuvre pour réduire les risques liés à l'étape de production et améliorer les rendements et la reproductibilité. Cette stratégie permet, en plus de l'abaissement du risque, de diminuer les coûts d'investissement et le temps nécessaires pour franchir un certain nombre d'étapes et permettre l'accès à ces innovations au plus grand nombre. Un des axes de cette stratégie est également d'accélérer l'accès au marché pour les nouveaux biomédicaments.

Avec cet objectif de structurer la filière de la bioproduction, le projet France Biolead (dont France Biotech est co-fondateur), une association ouverte à

tous, a pour ambition de fédérer et d'animer les acteurs de la production de biomédicament pour répondre aux mieux aux ambitions de la stratégie d'accélération Bioproduction-Biomédicament portée par l'État.

Les pouvoirs publics sont très impliqués dans le soutien des entreprises innovantes, en accompagnant financièrement les réflexions stratégiques. La création de l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS), dirigée par le Dr Lise Alter, a pour ambition de renforcer et de dynamiser tout le tissu d'entreprises innovantes en santé en France afin de faciliter l'accès aux innovations pour le patient. Elle agit comme un véritable catalyseur pour stimuler l'écosystème et encourager les synergies, au sein des territoires : institutionnels et opérateurs de l'État, acteurs de la recherche et du monde académique, du soin, entrepreneurs, industriels et patients. Toutes ces initiatives contribuent à rendre compatibles les nombreuses innovations françaises à la soutenabilité du système de santé.

⁽²⁾ https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/innovation_sante_2030_-_dossier_de_presse_-_mai_2023.pdf

Il existe également un enjeu d'évolution des règles européennes, afin d'encourager davantage la compétitivité de ce continent

L'entrée en vigueur du règlement européen de 2014 sur les essais cliniques de médicaments le 31 janvier 2022 a permis d'harmoniser l'évaluation des essais cliniques dans les différents pays européens tout en conservant un niveau élevé de protection des participants. Cependant, en matière d'attractivité, l'Europe demeure moins bonne que les États-Unis ou l'Australie par exemple. La France doit encore tirer son épingle du jeu notamment en ajustant sa transposition nationale.

En 2021, le Conseil européen a donné son feu vert sur de nouvelles règles concernant l'évaluation des technologies de la santé permettant d'améliorer l'accès aux médicaments et de simplifier les procédures. Cette mesure bénéficiera aux patients, aux fabricants de technologies de la santé et à nos systèmes de santé, notamment en réduisant les charges administratives.

Toutefois, en l'état actuel, le projet législatif pharmaceutique européen apporte davantage de modulation et de conditionnement à l'accès au marché des pays au sein de l'Union et crée ainsi davantage d'incertitude sur les conditions d'accès à ce marché pour les entreprises. Ce manque de visibilité, d'accroissement de complexité, ne doit pas nuire à l'attractivité du continent, déjà sujette à une concurrence accrue des marchés émergents, ainsi que de la Chine et des États-Unis.

Conclusion

La science et la technologie ont toujours eu un rôle prééminent en matière de soin. Leurs capacités sont renforcées par les révolutions industrielles de la biotech, qui transforment les métiers du soin, permettent de gagner du temps et ainsi devraient favoriser l'application du bon traitement au bon patient, grâce au ciblage accru de populations de patients, une approche dite de médecine de précision, ou encore une médecine personnalisée. Il y a une vraie volonté avec ces médicaments de transformer la prise en charge du patient et d'infléchir le décours de la maladie. Si ces solutions sont coûteuses à développer, leur déploiement permet une réduction des coûts à d'autres niveaux de la chaîne de soins du patient et à long terme, des bénéfices non seulement médicaux, sociétaux mais également économiques. Le financement demeure un enjeu majeur et il faut continuer à favoriser les investissements dans ce domaine essentiel qu'est la santé, investissements à la fois publics mais aussi privés, tout en diversifiant ses sources. La réponse à ces grands enjeux passera également par une relation forte entre les acteurs de la filière et les pouvoirs publics notamment autorités de santé, pour construire les modèles et outils les plus adéquats (innover pour réduire les temps, les coûts et les risques de développement, favoriser les dispositifs *fast-track*, les accès précoces et la maîtrise médicalisée) pour aligner les enjeux de soutenabilités du système de santé et de soutenabilité industrielle afin de sécuriser l'émergence, le développement et le déploiement de ces thérapies innovantes auprès des patients. À ce titre, la mission « Borne » sur la régulation des produits de santé s'est penchée de façon exhaustive sur ces sujets et sur lesquels France Biotech continue de se mobiliser.