

Sanofi relève les défis de la bioproduction

Par Jacques VOLCKMANN

Vice-président R&D France de Sanofi

Sanofi est le *leader* français des biomédicaments, tant en termes de capacités de production que de richesse des modalités thérapeutiques commercialisées ou en cours d'étude dans de nombreux domaines : oncologie, immuno-inflammation, neurologie.

L'engagement du laboratoire en bioproduction repose sur la longue expertise de son entité « Vaccins », associée à l'accélération de l'acquisition et du développement interne de modalités thérapeutiques originales, pour faire des biologiques un des piliers de croissance du groupe.

Cette évolution stratégique, initiée dans les années 2000, a nécessité et nécessite toujours de répondre à de multiples défis scientifiques, technologiques et organisationnels, liés aux spécificités des médicaments issus du vivant. Sanofi a su apporter de premières réponses à ces grands enjeux et continue à investir, innover et diversifier ses approches tout au long de la chaîne de valeur.

Référent national, le laboratoire accompagne l'ensemble de la filière vers toujours plus d'excellence et de compétitivité, au bénéfice du système de santé et des patients. Dans ce contexte, renforcer les collaborations entre organismes publics et privés est une des clés qui permettra de dégager les synergies nécessaires à une accélération du déploiement de capacités industrielles dans le domaine des biotechnologies, pour faire de la France le premier acteur européen du secteur à l'horizon 2030.

Depuis une vingtaine d'années, le milieu de la santé vit un changement de paradigme sans précédent avec l'essor des biothérapies, alternatives riches de promesses aux médicaments de synthèse. Issues du vivant, généralement produites à l'aide de cellules cultivées dans des bioréacteurs, les molécules dites « biologiques » permettent en effet de cibler plus finement les mécanismes qui jouent un rôle dans l'apparition d'une maladie ainsi que les organes affectés. À la clé, une meilleure efficacité, une moindre toxicité, et une personnalisation toujours plus importante de la prise en charge, en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie. Revers de la médaille, les biologiques comportent de nombreux obstacles à leur démocratisation : complexité de la production, hyperspécialisation des chaînes logistiques... Toutes les étapes de la bioproduction sont synonymes de frontières à repousser et de challenges à relever pour l'industrie pharmaceutique, qui s'est attelée à la tâche et investit toujours plus dans un secteur représentant aujourd'hui plus de 50 % du *pipeline* de Recherche & Développement (R&D) mondial, voire plus de 70 % pour certains laboratoires, à l'instar de Sanofi.

Sanofi, les biologiques en tête

Premier groupe pharmaceutique français dans le monde et en France, où, avec plus de 20 000 collaborateurs répartis sur notre territoire dans 28 sites et 9 régions de métropole, Sanofi est également le *leader* national des biomédicaments. À fin juin 2023, 18 sites

et 4 000 collaborateurs sont ainsi impliqués dans la chaîne de bioproduction. Ces dernières années, nous avons ainsi investi en France 1,5 milliard d'euros dans les biotechnologies et nous possédons aujourd'hui la plus grande capacité de bioproduction de l'industrie pharmaceutique française. L'expertise de notre groupe dans le domaine des biotechnologies s'est construite autour de deux axes : les vaccins et les nouvelles modalités thérapeutiques.

L'entité historique vaccins de Sanofi travaille depuis plus de 50 ans sur la production d'agents vivants tels que les virus ou les bactéries entrant directement dans la composition de vaccins atténués ou servant de point de départ à la préparation de vaccins inactivés.

Nous avons également une expertise de longue date dans les produits biologiques (insuline, protéines plasmatiques, etc.), mais le développement d'anticorps thérapeutiques remonte pour sa part aux années 2000, suite à une réorientation stratégique du groupe vers les biomédicaments. Ce virage s'est concrétisé par l'acquisition de molécules auprès de sociétés spécialisées dans les biotechnologies, assorti au développement des premiers anticorps monoclonaux « maison » au sein de notre plateforme biotechnologique intégrée basée à Vitry-sur-Seine et qui abrite l'ensemble des étapes du développement et de la production de lots cliniques et commerciaux de médicaments issus du vivant. Inaugurée en 2012, cette plateforme participe à faire du centre de Vitry-sur-Seine le reflet de la volonté d'excellence de Sanofi en matière de biotechnologies. Près de 15 millions d'euros sont investis annuellement,

pour soutenir la croissance d'un site devenu en moins de dix ans une référence mondiale, illustrant la capacité du Groupe à relever les nombreux défis de la bioproduction, qu'ils soient scientifiques, technologiques ou organisationnels.

Répondre aux défis de R&D

Le challenge central de la R&D est la diversification du *pipeline* de modalités thérapeutiques. Sanofi a opté très tôt pour une approche combinant innovation interne et acquisition de molécules développées par des entreprises spécialisées dans les technologies du vivant. Le partenariat passé avec la société Regeneron illustre cette seconde option : initié en 2003, il a progressivement porté sur plusieurs molécules, dont le dupilumab, anticorps monoclonal approuvé dans la dermatite atopique, l'asthme, la polyposse nasosinusienne, l'œsophagite à éosinophiles, le prurigo nodulaire... Plus de 500 000 patients à travers le monde ont déjà reçu cette molécule phare des biomédicaments.

L'isatuximab est pour sa part le premier biomédicament développé intégralement par Sanofi. Cet anticorps monoclonal anti-CD38 ciblant le myélome multiple a été conçu, breveté, développé et produit sur le site de Vitry-sur-Seine. Il représente une pièce maîtresse d'une vitrine maison qui s'étoffe régulièrement et apporte des réponses innovantes dans de nombreux domaines thérapeutiques : oncologie, immuno-inflammation, neurologie...

La dynamique R&D interne de Sanofi en France repose avant tout sur une capacité d'innovation et d'optimisation de l'efficacité des process. À cet objet, nous nous appuyons notamment sur la création de centres d'expertise, structures de référence mondiale basées en France capables de répondre à des problématiques majeures : *screening* d'anticorps pour orienter rapidement le choix des candidats médicaments, configuration structurelle 3D des biomolécules, pour mieux anticiper leurs comportements, recherche et développement ARN messager...

Une diversité unique de modalités thérapeutiques

Au fil des années, Sanofi est parvenu à développer une grande variété de modalités thérapeutiques biologiques. « Modalités thérapeutiques » plutôt que « médicaments », car il n'est plus question de cibler une maladie, mais d'intervenir sur des processus biologiques, susceptibles d'être impliqués dans un nombre plus ou moins important de pathologies.

Présentation des principales approches :

Anticorps monoclonaux

Les anticorps dits « monoclonaux » sont des anticorps fabriqués par des cellules en culture afin de traiter des maladies spécifiques. Ces anticorps peuvent être manipulés de manière à se lier à un ou plusieurs antigènes différents. On parle alors d'anticorps mono-, bi-, voire tri- spécifiques.

Thérapie génique

La thérapie génique consiste de façon générale à faire pénétrer à l'intérieur des cellules d'un patient du matériel génétique (ADN ou ARN) permettant de modifier l'expression cellulaire et ainsi soigner une maladie.

Conjugués anticorps-médicaments

Les conjugués anticorps-médicaments (en anglais *antibody-drug conjugates* ou ADC) sont des molécules composées d'un anticorps lié à une charge utile ou à un médicament cytotoxique. Utilisés en oncologie, ils sont conçus pour cibler et tuer les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines.

Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire vise à soigner un organe ou un organisme par l'apport de cellules, obtenues la plupart du temps à partir de cellules souches, pour remplacer ou suppléer des cellules défectueuses et restaurer la fonction d'un tissu.

Vaccins ARNm et ADN

Injectés chez un individu, les vaccins à base d'acides nucléiques permettent la synthèse de protéines immunogéniques. La principale différence entre les vaccins à ADN et à ARNm réside dans le compartiment cellulaire où ces molécules doivent parvenir pour être actives : le noyau pour l'ADN, et le cytoplasme pour l'ARNm.

CAR-T Cells

On modifie génétiquement des lymphocytes T de patients pour leur ajouter un récepteur chimérique (CAR) qui leur permettra de cibler et éliminer les cellules malignes une fois que les CAR-T seront réinjectées au patient.

L'aval de la chaîne de valeur de la R&D n'est pas en reste, avec une vaste réorganisation des circuits d'essais cliniques. Cette étape, préalable indispensable à l'autorisation de mise sur le marché d'un produit de santé, est gérée par le centre de Montpellier. Autrefois dédiés aux molécules de synthèse, le complexe et son organisation ont été modifiés de façon à pouvoir aussi développer, fabriquer, conditionner, stocker et acheminer les lots cliniques de médicaments biologiques, parfois dans des conditions d'ultra froid (jusqu'à -150°C), vers les centres d'investigation participant aux essais cliniques dans le monde entier.

Répondre aux défis technologiques et logistiques

Relever les défis des biologiques consiste autant à développer des molécules innovantes qu'à concevoir et mettre en œuvre des technologies susceptibles d'optimiser leur industrialisation, la réduction des coûts étant un préalable indispensable à la diffusion de ce type de traitements, pour l'heure majoritairement onéreux. Pour Sanofi, ce défi de productivité passe avant tout par une plus grande souplesse des sites industriels, historiquement conçus et construits autour d'un procédé permettant d'obtenir une seule et unique molécule. Cette spécialisation rigide n'offre pas d'alternative en cas de nouveaux besoins, typiquement une production en urgence de quantités importantes de vaccin. Le laboratoire a donc fait le choix de se tourner vers des structures modulables, pour anticiper les technologies et la médecine de demain. Le site de Neuville-sur-Saône est devenu le porte-étendard de cette approche avant-gardiste, avec la construction d'une usine de vaccins nouvelle génération : l'Evolutionary Vaccine Facility (EVF), soutenue par un investissement de près de 500 millions d'euros. Articulée autour d'une unité centrale *high-tech* hébergeant plusieurs modules de production totalement digitalisés, l'EVF permettra d'ici 2025 de produire simultanément trois à quatre vaccins ou de basculer rapidement les modules vers la production d'un seul vaccin, afin d'augmenter les niveaux d'approvisionnement en fonction des besoins. Elle s'adaptera de surcroît à toutes les plateformes technologiques et pourra produire simultanément différents types de vaccins, des enzymes ou des anticorps monoclonaux.

Au-delà de la modernisation des sites industriels, la mise à disposition des produits biologiques requiert une adaptation des multiples maillons de la chaîne logistique. Pour l'heure disponibles sous la seule forme de produits injectables, lyophilisés ou en solution, les molécules issues du vivant accusent une faible thermostabilité, requérant une conservation à basse, voire très basse température – jusqu'à -170°C. Si Sanofi s'est équipé pour anticiper l'augmentation des volumes et garantir une parfaite stabilité lors du transfert, du transport et du stockage de ses biomédicaments, la problématique se pose pour les établissements de santé non équipés du matériel adéquat, dans un contexte de budgets souvent contraints...

Répondre aux défis d'expertise et de RSE

Derrière la technologie, les femmes et les hommes. Le renforcement des compétences et des savoir-faire est au cœur de la dynamique biotech insufflée par Sanofi. Là encore, l'apport extérieur est incontournable pour garantir un haut niveau d'innovation. Un exemple ? L'acquisition d'Ablynx, en vue de développer et commercialiser des traitements basés sur une technologie brevetée par la société belge : les Nanobodies® (ou Nanocorps). Issus de fragments d'anticorps à domaine unique, les Nanobodies® ont les mêmes propriétés que les anticorps monoclonaux classiques, mais leur taille dix fois inférieure les rend plus faciles à utiliser en R&D et ouvre un nouveau champ d'opportunités thérapeutiques à explorer.

La montée en compétences interne n'est pas en reste pour les équipes amenées à se pencher sur les biologiques. Les collaborateurs concernés ont suivi des formations et renforcé leurs bagages technique et scientifique pour assurer le bon fonctionnement de cette entité interdisciplinaire visant à accélérer les progrès vers les thérapies géniques et cellulaires en combinant un ensemble de technologies de pointe.

Derrière les femmes et les hommes, la planète. L'engagement de Sanofi dans la bioproduction ne se fait pas au détriment de sa responsabilité sociale d'entreprise (RSE). Les enjeux de réduction de l'empreinte environnementale sont intégrés à tous les process, *via* la stratégie Planet Care et ses trois grands objectifs : neutralité carbone d'ici 2030 et zéro émission nette d'ici 2045 ; choix de solutions circulaires qui optimisent l'utilisation et la réutilisation des ressources et réduisent l'impact de nos émissions ; amélioration du profil environnemental de nos produits, en développant des solutions éco-innovantes et en favorisant une utilisation durable des médicaments. Pour la France, ce troisième point repose en particulier sur un programme d'écoconception impliquant de passer au crible éco-responsable tous les procédés de fabrication. Avec toujours en tête la question « quel est le procédé le plus optimal possible en termes d'impact écologique ? ». La réduction de notre consommation d'eau ou d'énergie, nécessaire à la mise en œuvre de nos procédés de production par exemple, fait partie des éléments modulables auxquels l'entreprise porte une attention toute particulière.

Répondre aux défis de performance et d'attractivité

Son expérience et ses capacités de bioproduction positionnent Sanofi en fer de lance de l'écosystème français des biologiques. Un satisfecit à tempérer par un constat de retard global dans la course aux médicaments issus du vivant : 95 % des biothérapies prescrites en France sont encore importées ! La réponse repose avant tout sur l'engagement collectif, car c'est en mobilisant les compétences, expertises et technologies dans le cadre de partenariats que les

différents acteurs pourront combler le retard et exprimer leur plein potentiel, dans un secteur hautement concurrentiel et porteur. Les premiers partenariats sont là, à l'instar de celui passé au sein de Calipso, projet soutenu par Bpifrance, réunissant cinq organismes privés et académiques autour de Sanofi. Principaux objectifs ? Le développement et le transfert technologique jusqu'à la pré-industrialisation d'une nouvelle génération de (micro)capteurs pour fermenteurs et la mise en place d'une nouvelle approche de modélisation et d'optimisation des procédés de bioproduction. L'IA va nous aider à définir les conditions de production optimales grâce à un monitoring et un pilotage intelligent et automatisé des procédés. Ainsi nous serons capables de produire nos molécules à grande échelle et dans des temps records.

Cet exemple parmi d'autres, prouve qu'il est possible de créer des synergies et que l'accélération du mouvement national pour créer un réseau industriel performant dans le domaine des biotechnologies passe

par une structuration de la filière et un pilotage central. C'est le rôle alloué à France BioLead (lire article consacré). Partie prenante de cette association œuvrant à renforcer l'attractivité de notre territoire et à faire de la France le *leader* européen de la bioproduction à l'horizon 2030, Sanofi appelle l'ensemble des acteurs et des décideurs à se mobiliser pour atteindre un objectif ambitieux mais réaliste.

Certains freins administratifs restent également à lever pour favoriser la (re)localisation de la production, en premier lieu une simplification de la réglementation – ou à défaut, une absence de complexification – qui permettrait de lutter à armes égales avec nos voisins européens. De même, renforcer l'attractivité pour les jeunes pousses éviterait de voir partir vers d'autres cieux des entreprises à la pointe de l'innovation. Un défi parmi tant d'autres qui restent à relever individuellement et collectivement pour répondre aux grands enjeux de la médecine de demain.