

édito



Polepharma : le combat de la souveraineté sanitaire

Nous l'avons dit dès 2002, nous l'avons rendu public dès 2016⁽¹⁾, la crise sanitaire le démontre avec violence : la France -et au-delà toute l'Europe- est fortement exposée en matière d'indépendance sanitaire. Les 300 adhérents de Polepharma sont

les mieux placés pour constater l'impact du phénomène. Implantés sur l'ensemble du territoire couvert par le cluster, ils sont les premiers à subir les tensions en matière d'approvisionnement. Quand il faut, souvent au prix de coûts de prospection élevés, chercher de nouvelles filières d'approvisionnement, des chaînes de production peuvent s'interrompre. La pandémie illustre également une autre réalité : les produits dits "matures", que les pouvoirs publics ne cessent de disqualifier par une politique continue de baisse des prix, sont absolument essentiels pour la santé des Français.

Ils sauvent des vies, quand il faut placer un patient sous coma artificiel ou l'intuber pour une assistance respiratoire. Il faut donc mener une stratégie de reconquête globale de la production pharmaceutique, axée bien sûr sur la fabrication en France et en Europe de médicaments innovants, mais également sur la préservation de la chaîne de valeur pour tous les produits. Un mouvement qui doit s'appuyer sur la contribution des acteurs industriels dans les territoires. Polepharma, en tant que premier cluster européen du médicament, réunit l'ensemble des compétences et des savoir-faire nécessaires pour assurer les conditions de la souveraineté sanitaire.

Véritable "masse critique", il permet d'animer et de soutenir les processus d'innovation partagée, avec l'ambition du "fill and finish" : de la recherche clinique au packaging, tout peut -tout doit- s'effectuer à l'échelle de nos territoires. Le gouvernement a officiellement demandé à Polepharma de formuler des propositions dans le cadre du prochain CSIS. Forts de notre expérience, nous serons au rendez-vous. La quête de la souveraineté sanitaire ne peut être seulement défensive : elle doit être la conséquence d'une filière de production modernisée, fondée sur des technologies de rupture. C'est l'une des convictions que nous porterons dans le débat public.

ETIENNE TICHIT,

Corporate VP-DG Corporate Novo Nordisk France,
Vice président Affaires Publiques de Polepharma.

(1) Notre colloque à la Maison de la Chimie, « Le principe actif dans la chaîne du médicament, mondialisation et gestion des risques », suivi en 2019 à l'Hotel des Invalides du colloque « Principes actifs et Médicaments : la souveraineté de la France est-elle menacée ? »

sommaire

ENJEUX **.02**

Crise Covid : un avant et un après pour la chimie ?

POINT DE VUE **.06**

« L'industrie pharmaceutique est au cœur de notre économie » selon Wilfried Schwartz, Président de Tours Métropole.

ACTU / RÉSEAU **.08**

Le 4^{ème} TIPS sous le parrainage de France Logistique.

PARTAGE D'EXPÉRIENCE **.10**

Au cœur des enjeux du biotesting.

REPORTAGE **.12**

CHIESI et IDEC SANTE, partenaires de projets innovants.

CRISE COVID : un avant et un après pour la chimie ?

Après plusieurs années de délocalisation, les acteurs de la chimie fine veulent croire en la nouvelle donne qui se dessine en faveur de la souveraineté sanitaire. En réponse à la crise, ils jouent la carte de la relocalisation et des investissements pour « réindustrialiser » la production et l'innovation en Europe. Des actions concrètes et positives, avec le soutien de l'Etat et des donneurs d'ordre, pour renforcer le tissu industriel sur tout le territoire.

« Dans la crise s'est opérée une prise de conscience collective de notre perte d'indépendance sur l'ensemble de la chaîne de valeur, des matières premières aux principes actifs pharmaceutiques (APIs), jusqu'aux dispositifs médicaux et consommables avec les masques », note Gilles Belloir, directeur des opérations industrielles de Servier. Avec un constat maintenant bien connu : 60 à 80% des APIs sont aujourd'hui fabriqués en Inde et en Chine. Certaines molécules n'ont plus que deux ou trois fournisseurs en Europe... « La pandémie a exacerbé notre vulnérabilité sur la chaîne d'approvisionnement des intermédiaires et produits de départ des APIs, ajoute Antoine Réveilleau, CEO de Seratec. Notre industrie a perdu de sa masse critique dans sa chaîne de valeur, mais aussi certaines technologies clés (fermentation, fluoration, ...) qui ont totalement ou partiellement disparu d'Europe. Nous constatons aujourd'hui plus que jamais

les conséquences de ce mouvement sur notre souveraineté sanitaire. Nous sommes totalement dépendants sur des principes actifs essentiels comme la metformine, le salbutamol ou la lévothyroxine. » Le débat prend une dimension stratégique et géopolitique dans une crise mondiale et durable. « Au-delà du risque de supply chain, la question aujourd'hui est de savoir quel degré d'indépendance nous voulons garantir pour améliorer l'accès aux médicaments de nos citoyens ? » note David Simonnet, président d'Axyntis.

Prise de conscience collective

Dans ce sens, 2020 a été une année particulière et historique pour les entreprises de la chimie pharmaceutique en France, réunies au sein du SICOS Biochimie et de Polepharma, pleinement mobilisées pour assurer la production de principes actifs et d'intermédiaires essentiels. Avec des temps forts montrant la nécessité de s'adapter à la nouvelle donne. « En mai 2020, l'Inde a présenté un plan de relance pour son autonomie sanitaire et la Chine a dévoilé sa stratégie économique de « circulation intérieure » suivie, en août, par les autorités américaines qui ont adopté

un décret pour garantir que les médicaments essentiels et les intrants critiques seront fabriqués aux Etats-Unis, note Antoine Réveilleau. L'Europe a publié en novembre sa Stratégie Pharmaceutique autour de quatre piliers qui reflètent une intention collective et le revirement de stratégie de quelques donneurs d'ordre visionnaires confrontés à des ruptures d'approvisionnement : garantir l'accès des patients à des médicaments innovants et abordables, soutenir la compétitivité, l'innovation et la pérennité de l'industrie pharmaceutique de l'U.E. et le développement de produits de haute qualité, sûrs et efficaces, diversifier et sécuriser les chaînes d'approvisionnement, et permettre à l'U.E. de s'exprimer d'une voix forte sur la scène internationale. » La mobilisation se ressent dans toute la filière pharmaceutique au travers de l'appel de Polepharma en mars pour une politique industrielle volontariste de souveraineté sanitaire, du manifeste du SICOS Biochimie signé par 15 CEOs pour la relocalisation avec « 10 mesures clés »⁽¹⁾ annoncées en mai, de la tribune du G5 santé en juin pour « construire une France et une Europe sanitaires souveraines », ou encore de la



GILLES BELLOIR

Directeur des opérations industrielles de Servier

La volonté des donneurs d'ordre de réintroduire un sourcing vertueux de proximité.



© KEFFER

ANTOINE RÉVEILLEAU

CEO de Seratec

création de l'entité EuroAPI par Sanofi, qui s'impose comme second fabricant d'APIs mondial après Lonza. Au niveau gouvernemental, la prise en compte de la nouvelle donne se traduit par plusieurs dispositifs incitatifs notamment France Relance (plusieurs appels à projets) et les Territoires d'industrie pour « concrétiser l'intention collective » selon Gilles Belloir avec la volonté de relocaliser les industries clés sur le territoire.

La relocalisation sélective, une priorité

C'est en effet une conséquence immédiate de la crise : la relocalisation sélective des médicaments critiques qui ont été mis sous tension au printemps 2020. Un point crucial pour Vincent Touraille, président du SICOS Biochimie qui participe aux échanges du Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF-ITS), est d'avoir un système transparent et coordonné au niveau européen pour en assurer la pérennité. « Nous attendons de la part de l'EMA une liste de médicaments essentiels à prendre en compte dans le cadre de la relocalisation, en n'oubliant pas les intermédiaires qui entrent dans la synthèse du produit fini pour raisonner sur l'ensemble de la chaîne de valeur, » note-t-il. Un facteur de succès sera l'implication de l'EMA pour identifier les points de fragilité et les fabricants impliqués sur la chaîne. C'est une visibilité nécessaire, comme élément de pharmacovigilance à l'avenir. « Mais le manque de digitalisation des dossiers d'AMM est aujourd'hui un frein au partage de cette information et à une approche pragmatique des besoins, » pointe-t-il. Une vigilance et une surveillance sont également nécessaires pour les nouveaux médicaments, qui doivent intégrer dans leur dossier d'AMM la mention d'au moins un fournisseur de principes actifs européen. Parmi les autres solutions, le SICOS Biochimie est favorable à l'inscription optionnelle de l'origine du principe actif sur les boîtes de médicaments à des fins de transparence, mais aussi à la mise en place de pratiques d'approvisionnement durables pour les marchés publics. « Le prix d'achat ne doit pas être le seul critère d'accès au marché, mais également le respect

des réglementations européennes sur l'environnement, la sécurité et la qualité, et d'avoir au moins un fabricant de principes actifs européen pour maintenir notre industrie, » note Antoine Réveilleau. Une autre façon d'inciter à la relocalisation est de faire évoluer la réglementation sur l'importation de principes d'actifs en provenance d'Asie. « Nous sommes en faveur d'un dispositif similaire à la Generic Drug User Fee Act (GDUFA) américaine qui impose l'inspection systématique des sites étrangers par la FDA préalablement aux exportations vers les Etats-Unis, » note David Simonnet. Ce n'est pas encore le cas avec l'EMA, qui n'a pas non plus les moyens de se déplacer dans les différents pays pour se rendre compte de la réalité des fabrications.

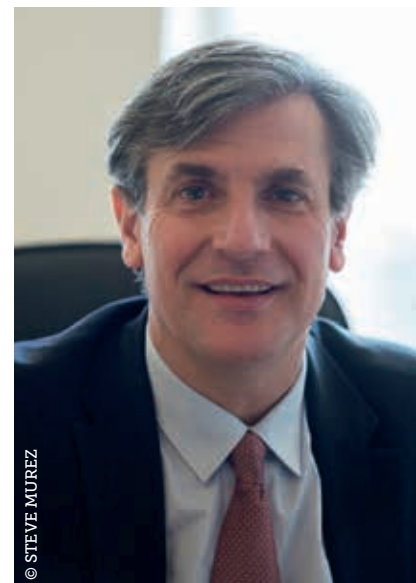
La ré-industrialisation, une nécessité

« L'idée derrière ces relocalisations est de répartir les nouvelles capacités en France, voire en Europe, pour exploiter nos infrastructures existantes conformes en matière de sécurité, d'environnement et de qualité, » poursuit Vincent Touraille. Un élément marquant vers un équilibre plus durable est pour Sanofi, la création de l'entité EuroAPI, dédiée à la production et à la commercialisation d'APIs à des tiers, qui regroupe ses six sites de fabrication: Brindisi (Italie), Francfort Chimie (Allemagne), Haverhill (Royaume-Uni), Saint-Aubin-Lès-Elbeuf (France), Újpest (Hongrie) et Vertolaye (France). Annoncé en février 2020, EuroAPI devrait dégager un chiffre d'affaires d'environ un milliard d'euros d'ici à 2022 avec 3200 salariés spécialisés. « Grâce à ses capacités de pointe, EuroAPI se positionne directement à la première place pour l'approvisionnement en APIs entrant dans la fabrication des petites molécules, note Vincent Touraille, qui pilote la stratégie d'EuroAPI. Parmi les projets actuels, nous discutons de la possibilité de reproduire la chaîne d'intermédiaires des antibiotiques en Europe à partir notamment de nos plateformes technologiques à Brindisi et Saint-Aubin-lès-Elbeuf. » La crise avait révélé le manque de fabricants

capables d'intervenir sur les pénicillines. Dans le même temps, l'ensemble des acteurs du SICOS Biochimie a répondu à l'AMI Capacity Building lancé par le gouvernement français le 18 juin 2020 pour accélérer le développement et la production en France de molécules essentielles pour sécuriser les approvisionnements. Dans cette ré-industrialisation, Axyntis participe à relocaliser huit molécules utilisées en services de réanimation et d'anesthésie moyennant un investissement de 6 millions d'euros sur ses sites. Avec la volonté de la part des donneurs d'ordre de réintroduire un sourcing vertueux de proximité avec des fournisseurs français, ou européens, sur les nouvelles molécules en phase clinique. « C'est une bonne nouvelle pour tout le secteur après des années de délocalisation et de dérégulation, note David Simonnet. De l'histoire du groupe, nous n'avons jamais eu autant de projets en R&D ou en industrialisation, soit une trentaine actuellement, ce qui est trois fois plus que la moyenne normale ! »

Un besoin absolu d'investissements et d'innovation

En contrepartie du plan de relance, le rapatriement de productions implique d'avoir des procédés de chimie plus modernes, innovants, performants et durables, comme la chimie en continu (*flow chemistry*), la biocatalyse et la chimie verte. « Nous avons des acteurs de premier plan en Europe : Protéus, par exemple, pour la Biocatalyse, ou encore La Mesta et EuroAPI qui produisent déjà des APIs en *flow chemistry*, » note Vincent Touraille. Plusieurs axes d'innovation sont engagés chez Axyntis « pour démultiplier l'offre »: la chimie en continu pour quatre des huit molécules relocalisées, un atelier « high potent » opérationnel fin 2022 pour fabriquer des molécules hyperactives en oncologie, ou encore l'émergence d'une filière de bioproduction pour les traitements anticancéreux pour reproduire des substances actives que l'on trouve à l'état naturel. Ce dernier projet est engagé avec l'université de Tours, le Bio3 Institute et

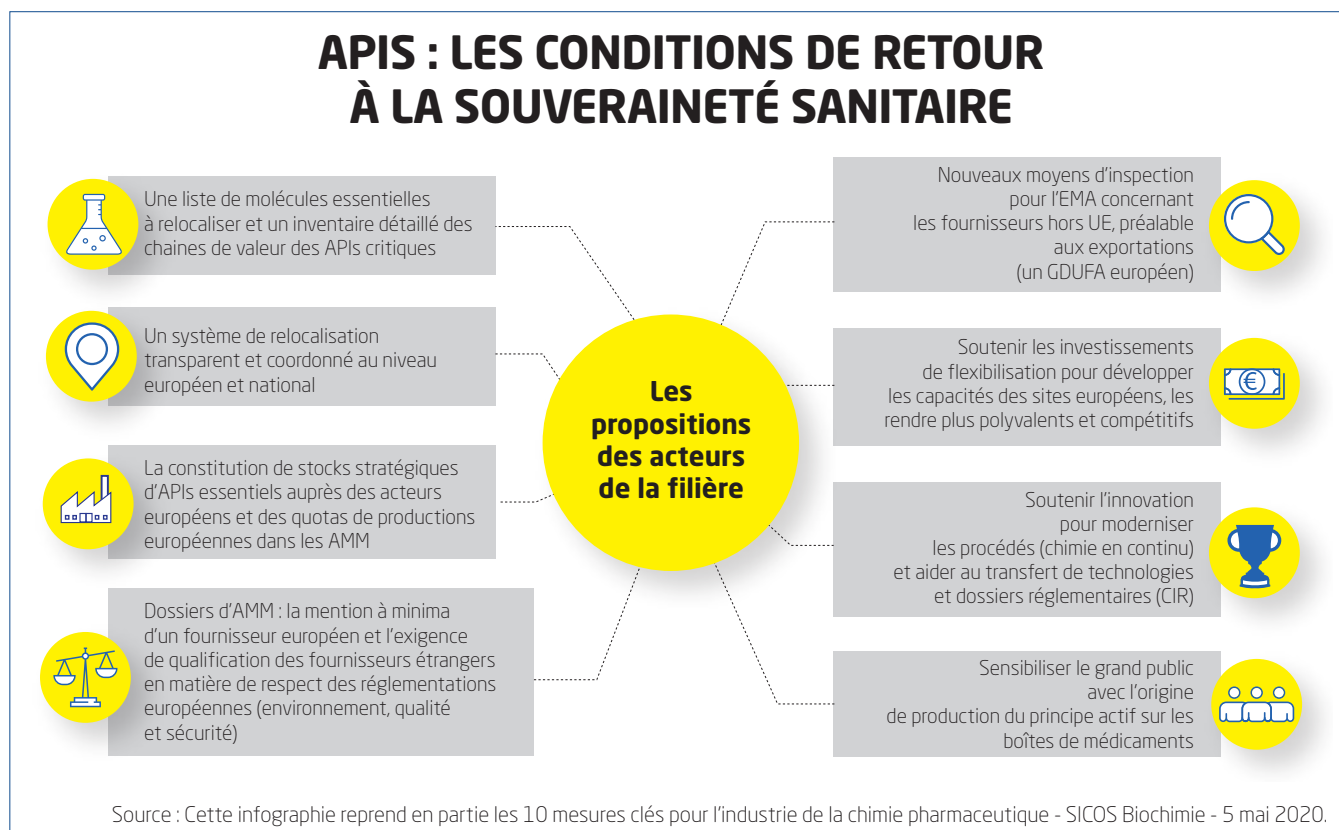


© STEVE MUREZ

VINCENT TOURAILLE

Président du SICOS Biochimie

la région Centre-Val de Loire dans le cadre du programme ARD CVL Biomédicaments. « Plus le marché va aller vers une médecine spécialisée et personnalisée, plus nos activités en petites molécules ciblées ou biologiques vont devenir importantes, » souligne Michel Spagnol, CEO de Novasep, qui propose plusieurs axes de soutien pour « ce besoin absolu d'innovation » dans le sens d'une industrie pérenne. « L'aide doit aller en faveur d'investissements de flexibilisation pour renforcer les infrastructures existantes et les rendre plus polyvalentes, mais aussi promouvoir de nouveaux procédés d'intensification qui soient compétitifs pour rapatrier des technologies en provenance d'Asie. » « La mise en place d'une indépendance durable passe par la valorisation des entreprises qui font le choix d'investir, » note Gilles Belloir chez Servier qui fait valeur d'exemple par sa forte présence en France. Plusieurs programmes sont engagés sur ses sites de Bolbec (100 millions d'euros), en Normandie, de Gidy dans les biotechs (60 millions) en Centre-Val de Loire, et de R&D à Saclay (377 millions) en région parisienne. « Les





© NICOLAS ROBIN

MICHEL SPAGNOL

CEO de Novasep

investissements dans de nouvelles capacités ne seront effectifs qu'au bout de deux à quatre ans. D'où la nécessité d'un suivi des actions au travers de France Relance.»

Pérenniser les actions engagées

Au final, la dynamique doit être portée sur plusieurs axes: coordonner les relocalisations à l'échelle européenne, financer de nouvelles technologies, donner

des moyens aux autorités d'inspection, mener un effort au niveau des centres de recherche et des écoles pour transmettre les savoirs européens qui se perdent... « Le marché ne pourra se rétablir qu'avec une vision pour l'avenir, pointe Antoine Réveilleau. C'est une condition sine qua non pour reconstruire une filière de production européenne intégrée. » L'après-crise doit également être l'occasion de repenser l'attractivité et la compétitivité des entreprises pour accompagner le mouvement de relocalisation. « Le plan de relance doit aller avec une réforme de l'environnement législatif et réglementaire qui doit devenir plus *business friendly* pour encourager l'industrie, mais aussi l'innovation grâce à l'implantation de centres de recherche qui contribueront également à l'indépendance sanitaire », note Gilles Belloir. Avec l'assurance de conforter le crédit impôt recherche (CIR) qui est un acquis fondamental pour les entreprises innovantes. « Les nouvelles technologies nécessitent des investissements importants, parfois à la limite des fonds propres d'une entreprise, comme Antoine Réveilleau. Chez Seratec, spécialisée dans les molécules rares ou complexes, nous sommes sur des savoir-faire uniques qui ont mis des décennies à émerger. » Ce qui amène selon lui une réflexion sur la pertinence des co-investissements menés jusqu'ici par la BPI. « Une prise de conscience s'impose pour

cibler non seulement nos capacités stratégiques, mais aussi le savoir-faire de nos entreprises et s'assurer que leur activité restera à servir le bien commun. » « A l'heure où l'on ressent l'intérêt d'avoir une industrie de la santé forte, il faudra que la révolution en cours se traduise par le maintien dans la durée des compétences et des savoir-faire et du soutien à l'innovation (CIR), mais aussi par une politique de remboursement du médicament qui valorise la production de son principe actif *made in France* ou *made in Europe*, » conclut David Simonnet. Dans la

reconquête de souveraineté industrielle et sanitaire, l'ensemble de ces actions donne une force nouvelle à Polepharma pour nourrir les travaux du CSF-ITS et du CSIS en assurant la défense du leadership de l'industrie française et une nouvelle dynamique d'emplois et de croissance économique dans l'Hexagone. •

(1) L'infographie reprend certaines des 10 mesures clés mises en avant par le SICOS Biochimie pour le secteur de l'industrie de la chimie pharmaceutique dans son Plan de relocalisation / ré-Industrialisation annoncé le 5 mai 2020, des propositions que soutient Polepharma.

Stéarinerie Dubois : partenaire expert pour les excipients « made in France »

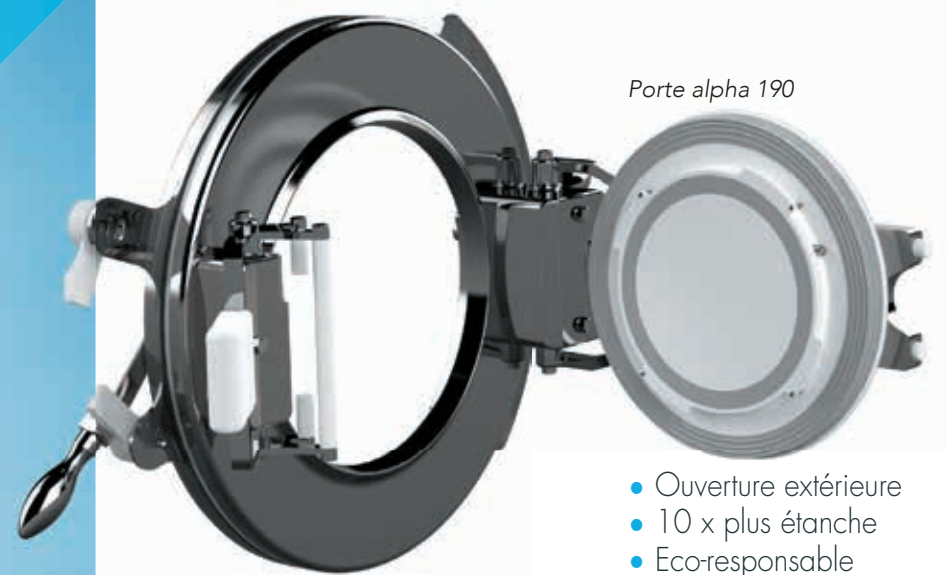
Entreprise familiale bicentenaire, la Stéarinerie Dubois est spécialisée dans le développement, la production et la commercialisation d'esters gras, et l'unique producteur Européen de sucroesters. De fabrication française, les excipients Dubois (Matières Premières à Usage Pharmaceutique) sont conçus et produits sur son site industriel GMP de Ciron, en Centre-Val de Loire. Dans le contexte actuel, l'entreprise est tout particulièrement engagée dans la sécurité d'approvisionnement des sites pharmaceutiques. Ses excipients répondent à des besoins techniques précis : solubilisants, émulsifiants, lubrifiants, émoulinants, etc. pour toutes les formes galéniques et voies d'administration. Stéarinerie Dubois construit également l'avenir en investissant dans la modernisation de son équipement industriel, des certifications qualité et RSPO (environnemental), et est lauréat du fonds de soutien France Relance.



PORTES ALPHA RTP

La nouvelle génération qui révolutionne

UNE CONCEPTION 100% NOUVELLE POUR UNE STÉRILITÉ MAXIMALE DES CHAÎNES DE REMPLISSAGE



Porte alpha 190

- Ouverture extérieure
- 10 x plus étanche
- Eco-responsable

le monde du transfert aseptique

Une révolution dans l'univers des transferts stériles des lignes de remplissage pharmaceutique.

Une gamme de transfert rapide complètement repensée pour répondre à 67 améliorations demandées par les clients eux-mêmes : ergonomie, stérilité, étanchéité, environnement, automatisation...



ABC Transfer - Création Panacee - Crédit photo iStock - 2021