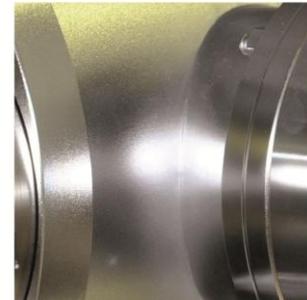


Communications des conférences

"Biotechnologies et santé : de quoi parle-t-on?"



Biotechnologies et santé : de quoi parle-t-on?

Les conférences « Biotechnologies et santé : de quoi parle-t-on? » en bref...

■ **Quoi ?**

3 conférences gratuites sur le thème des biotechnologies dans le domaine de la santé.

■ **Pourquoi ?**

Pour expliquer les enjeux des biotechs pour les industries de santé, et les procédés utilisés pour la fabrication de biomédicaments.

■ **Pour qui ?**

Des personnes proches du secteur mais non spécialistes des biotechnologies (étudiants en pharmacie/biologie/santé, professionnels des industries de santé, demandeurs d'emploi...).

■ **Où et quand ?**

À Paris le 21 octobre 2011, à Bordeaux le 18 novembre 2011 et à Lyon le 3 février 2012.

■ **Par qui ?**

Par des intervenants de Sanofi et de l'ENSTBB.

Pourquoi des conférences sur les biotechnologies?

Les biotechnologies font et feront partie intégrante de l'industrie pharmaceutique, en tant **que complément à la synthèse chimique de médicament ou alternative.**

A travers les conférences « Biotechnologies et santé : de quoi parle-t-on? », la chaire Biotech Sanofi-ENSTBB a souhaité **faire mieux connaître l'utilisation des biotechnologies dans le domaine de la production de biomédicaments** dans le but de :

- faire naître de nouvelles vocations auprès d'étudiants
- compléter les connaissances des professionnels du monde du médicament.

Copyright : Sanofi Pasteur/J. Fotso



Les trois conférences ont rassemblé plus de 120 participants chacune, et les retours des participants ont été très positifs, prouvant **l'intérêt du public** pour des événements de communication autour des biotechs et de la santé.

Quels thèmes abordés?

Les conférences ont couvert des **aspects scientifiques** mais aussi **économiques**, **réglementaires** et **ressources humaines** :

- **La cellule, une usine de production?** ou comment utiliser une cellule vivante pour fabriquer des biomédicaments?
- **Biotechnologies et santé, quelles attentes réglementaires?** ou quelles sont les spécificités réglementaires liées aux produits biotechs?
- **De la cellule au médicament, quels métiers?** ou quels sont les missions et les profils recherchés pour travailler dans les biotechs?
- **Biotechnologies et santé, quels enjeux?** ou quelles sont les perspectives économiques des biotechs dans la santé?

Les conférences ont été introduites par **Francis Carré**, Vice-Président Directeur Chimie & Biotechnologies, Affaires Industrielles, et **Uwe Wirth**, responsable Biotech des affaires industrielles de Sanofi.

La cellule, une usine de production?

- Ou comment utiliser une cellule vivante pour fabriquer des biomédicaments?



Copyright : Sanofi Pasteur/J. Fotso

Intervenantes :

- **Elenn Gérard**, ingénieur en biotechnologies chargée des projets de formation continue à l'ENSTBB, diplômée de l'ENSTBB en 2006,
- **Maéva Mogouliko**, ingénieur en biotechnologies chargée des projets de formation continue à l'ENSTBB, diplômée de l'ENSTBB en 2009.

La cellule, une usine de production?

■ Introduction

Les biotechnologies servent à **produire des médicaments trop complexes ou impossibles à obtenir par synthèse chimique**. Elles permettent d'utiliser des cellules vivantes pour fabriquer des molécules complexes composant les biomédicaments.

Plus de
160
biomédicaments
sur le marché
aujourd'hui

■ La cellule, une usine à protéines

La majorité des biomédicaments sont composés de protéines, grandes molécules composées d'acides aminés et assurant de multiples fonctions dans la cellule.

Dans la nature, les protéines sont fabriquées par les cellules à partir de l'information génétique contenue dans l'ADN. La cellule se comporte comme une **véritable usine de production de protéines**, placée sous le contrôle de l'ADN.

En laboratoire, on peut utiliser diverses cellules pour produire des protéines d'intérêt pharmaceutique : des bactéries, des levures, des cellules mammifères, des cellules végétales...

La cellule, une usine de production?

■ Production de protéines recombinantes

Le gène codant pour la protéine d'intérêt est inséré par clonage moléculaire dans les cellules qui serviront pour la production. Ces cellules sont appelées **cellules recombinantes** et elles produiront ainsi, en plus de leurs protéines habituelles la protéine thérapeutique en grande quantité appelée **protéine recombinante**.

Le procédé de production de biomédicaments à base de protéines recombinantes nécessite des années de mise au point, depuis la compréhension du mécanisme de la maladie, l'identification d'une molécule d'intérêt à la production industrielle du traitement.

La cellule, une usine de production?

■ Les étapes du procédé de production

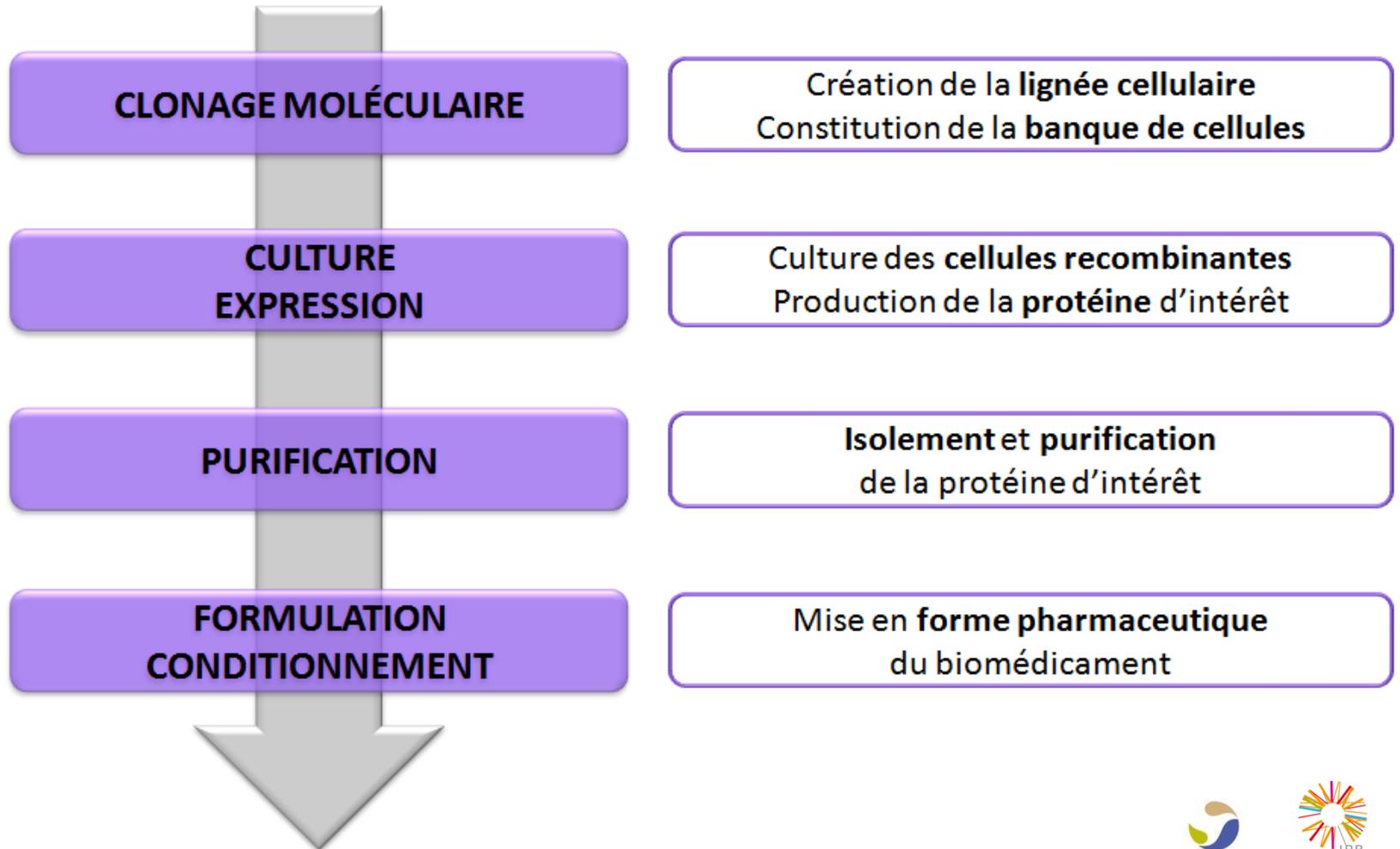
La production de la protéine se déroule en quatre grandes étapes détaillées lors de la conférence et illustrées avec des exemples de médicaments :

- création par **génie génétique** de la lignée cellulaire dans laquelle sera assurée la production : isolement du gène codant pour la protéine et insertion de ce gène dans l'ADN de la cellule hôte (clonage moléculaire). Le gène est encadré par des signaux assurant une surproduction de la protéine d'intérêt par rapport aux autres protéines de la cellule;
- **culture des cellules** à grande échelle dans des bioréacteurs et **synthèse du principe actif** par les cellules;
- isolement et **purification de la molécule d'intérêt** : succession d'étapes de filtration et de chromatographie en phase liquide (techniques séparatives);
- **mise en forme pharmaceutique** du biomédicament : formulation (mise en forme) et vectorisation (association avec un transporteur qui amènera le principe actif à sa cible), et conditionnement (conservation et administration).

A chacune de ces étapes, la protéine est caractérisée par des techniques physico et/ou biochimiques pour s'assurer de la qualité du produit.

La cellule, une usine de production?

■ Bilan



La cellule, une usine de production?

■ Les questions du public...

- *Est-ce que les cellules modifiées génétiquement peuvent se retrouver dans la nature?*

Du point de vue de la production industrielle, les cellules sont conservées dans des **espaces contrôlés et confinés**. Le niveau de confinement des cellules dépend de leur nature et de leur fragilité. Par ailleurs, du point de vue du biomédicament, celui-ci ne contient que la molécule active et des excipients, et aucune autre trace de la cellule utilisée pour sa production.

- *Y'a-t-il d'autres voies d'administration des produits biotechs que la voie injectable?*

Les produits biotechs sont en majorité des protéines, donc de grosses molécules qui ont des **difficultés à passer les barrières biologiques**, il faut donc les injecter directement dans le sang. L'administration par voie orale de tels produits ne permettrait pas de maîtriser la dose délivrée à la cible.

- *Comment fait-on pour surproduire les protéines dans la cellule?*

Des signaux de régulation de l'expression génétique sont utilisés, ce sont des séquences d'ADN placées en amont ou aval du gène d'intérêt et **influençant son taux de transcription et de traduction** dans la cellule.

- **Ou quelles sont les spécificités réglementaires des médicaments issus des biotechs?**

Copyright : Sanofi Pasteur/J. Fotso



Intervenant :

- **Serge Mathonet**, responsable des interfaces réglementaires CMC pour Sanofi Global Regulatory Affairs R&D

Comme pour les médicaments issus de synthèse chimique, le développement et la mise sur le marché des biomédicaments sont suivis et contrôlés par des autorités compétentes. Dans un **contexte mondialisé**, les **agences de santé** de nombreux pays interviennent : la FDA américaine, l'EMA en Europe, ou la SFDA en Chine.



■ Missions des autorités de santé

Ces agences possèdent des fonctions de **conseil**, de **surveillance**, d'**évaluation** et de **validation des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments**. Mais selon les pays et les continents, les exigences réglementaires varient.

■ Particularités de certaines agences

La **FDA** a la particularité de posséder ses **propres équipes de recherche indépendantes et spécialisées dans les biotechs**. Les travaux de recherche des experts de la FDA sont diffusés et servent de modèle dans le monde entier. En Europe, chaque pays possède sa propre agence nationale, l'EMA étant une agence supra-nationale. La Chine possède des exigences différentes pour les essais cliniques et les autorisations de mise sur la marché. Les délais sont généralement plus longs pour les produits biotechs que pour les produits classiques.

■ Les affaires réglementaires dans l'industrie pharmaceutique

Au sein d'une entreprise pharmaceutique, le service responsable des affaires réglementaires assure de multiples fonctions dont :

- la veille réglementaire,
- le conseil pour le développement des procédés et des essais cliniques en accord avec les exigences des agences,
- la prévention des risques,
- la préparation des dossiers d'autorisation.

En bref, les affaires réglementaires doivent **anticiper les pré-requis réglementaires et les communiquer** auprès des autres équipes impliquées dans le développement et la production du biomédicament.

10 à 15 ans
s'écoulent
entre la découverte
de la molécule
et la mise
sur le marché

Tout au long du développement d'un médicament, les affaires réglementaires sont en **interaction constante avec les autorités de santé** qui leur font des préconisations.

■ Bilan

Dans un contexte de **mondialisation des essais cliniques**, la tendance actuelle est à l'**harmonisation**, même si elle n'est pas encore effective dans tous les pays. Il existe dans ce domaine une attente de l'industrie pharma, qui implique une **modernisation des pratiques réglementaires** dans certains pays.

L'enjeu des affaires réglementaires est de trouver un **équilibre** pour concilier la rapidité du développement, la science, la qualité du produit du développement à la commercialisation.

■ Les questions du public...

● *L'EMA est indépendante, mais par qui est-elle financée ?*

L'Agence Européenne des Médicaments, l'EMA, est financée par les fonds européens, mais est indépendante dans son fonctionnement.

● *Comment gère-t-on l'innovation et la confidentialité dans les dossiers réglementaires ?*

Cela dépend du pays, dans certains pays on peut abrégé les informations des dossiers pendant le développement du produit et pour sa mise sur le marché.

● *Qu'en est-il de l'Inde, au niveau réglementaire ?*

L'Inde est en général intégrée dans des études globales, le concept de « *bridging* » y est en effet valable (le « *bridging* » est l'extrapolation des résultats de l'efficacité clinique d'un traitement sur une population donnée à d'autres populations).

De la cellule au médicament, quels métiers ?

- Ou quelles sont les missions des personnes travaillant dans les biotechs, et les profils recherchés par l'industrie pharma ?

Intervenante :

- **Brigitte Lindet**, directrice-adjointe en charge de la formation de l'ENSTBB à Bordeaux

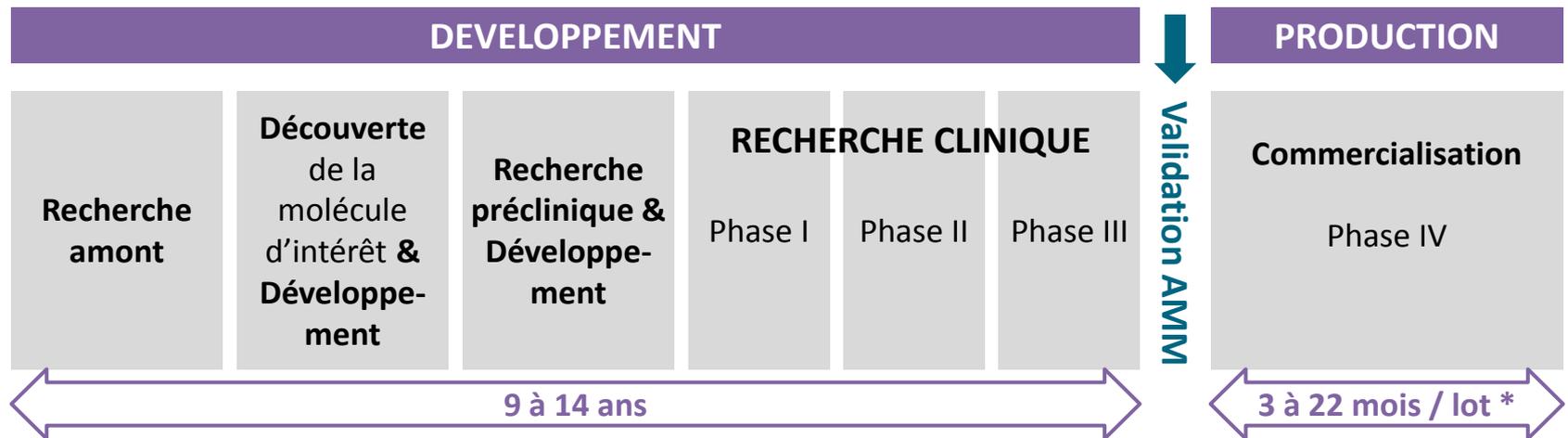
Copyright : Sanofi Pasteur/J. Fotso



De la cellule au médicament, quels métiers ?

■ Phases de la vie d'un médicament

- la **recherche amont** : détermination du mécanisme de la maladie
- la R&D sur la **molécule d'intérêt** : identification d'une molécule d'intérêt et mise en place d'un procédé de production à petite échelle
- le **développement du procédé** et son optimisation à grande échelle
- Le **développement clinique** (essais cliniques de phases I, II, et III)
- la **mise sur le marché** et l'évaluation tout au long de la **commercialisation** (essais cliniques de phase IV)



* et de nombreuses années pour le médicament

De la cellule au médicament, quels métiers ?

■ La diversité des métiers autour des biotechs

Le production d'un biomédicament fait appel à de **nombreux métiers**, opérateurs, techniciens, ingénieurs et chercheurs, que ce soit pour le « process » de production (R&D, développement, gestion de la production) ou pour les fonctions « support » (assurance qualité, essais cliniques, support technique, vente, marketing...).

Ces métiers nécessitent de **multiples compétences**, bien souvent **transversales** :

- des **compétences scientifiques et techniques en biotechnologies**, pour la mise au point et la réalisation du procédé de fabrication.
- des **compétences en assurance qualité, contrôle qualité, pharmacovigilance, affaires réglementaires, commerce ou marketing**, pour toutes les autres actions accompagnant la vie du biomédicament.

De la cellule au médicament, quels métiers ?

■ Profils recherchés

Pour cerner aux mieux les profils recherchés par les entreprises biotechs/pharmas, **de véritables offres d'emploi actuelles ont été présentées**, depuis l'ingénieur R&D au responsable de production en passant par le responsable en assurance qualité.

■ Bilan

L'analyse des profils recherchés met en évidence la **diversité des formations** permettant de travailler au cœur de l'industrie pharmaceutique, dans le domaine des biotechnologies et de la santé : licence, master, ingénieur, et pharmacien...

Un des points majeurs soulevés est aussi la **complémentarité** des compétences et des **niveaux de qualification** (opérateurs, techniciens, ingénieurs, directeurs...) des métiers sur l'ensemble de la chaîne.

■ Les questions du public...

- *Existe-t-il des spécificités pour la production de biomédicaments, par rapport aux médicaments « classiques » ?*

Parmi les spécificités, on peut par exemple souligner que la production des lots pour la **phase III** du développement clinique doit être réalisée dans les **installations industrielles** qui serviront à la fabrication du futur médicament (les étapes de développement « process » étant réalisées en parallèle du développement clinique). Cela nécessite donc des **compétences scientifiques** et techniques, mais également des connaissances approfondies en **assurance qualité et affaires réglementaires**. Seule une **formation généraliste**, ou l'acquisition d'une **double compétence**, permettent d'intégrer l'ensemble de ces thématiques.

Biotechnologies et santé, quels enjeux ?

- **Où** ou **quelles** sont les perspectives économiques des biotechs dans la santé?

Copyright : Sanofi Pasteur/J. Fotso



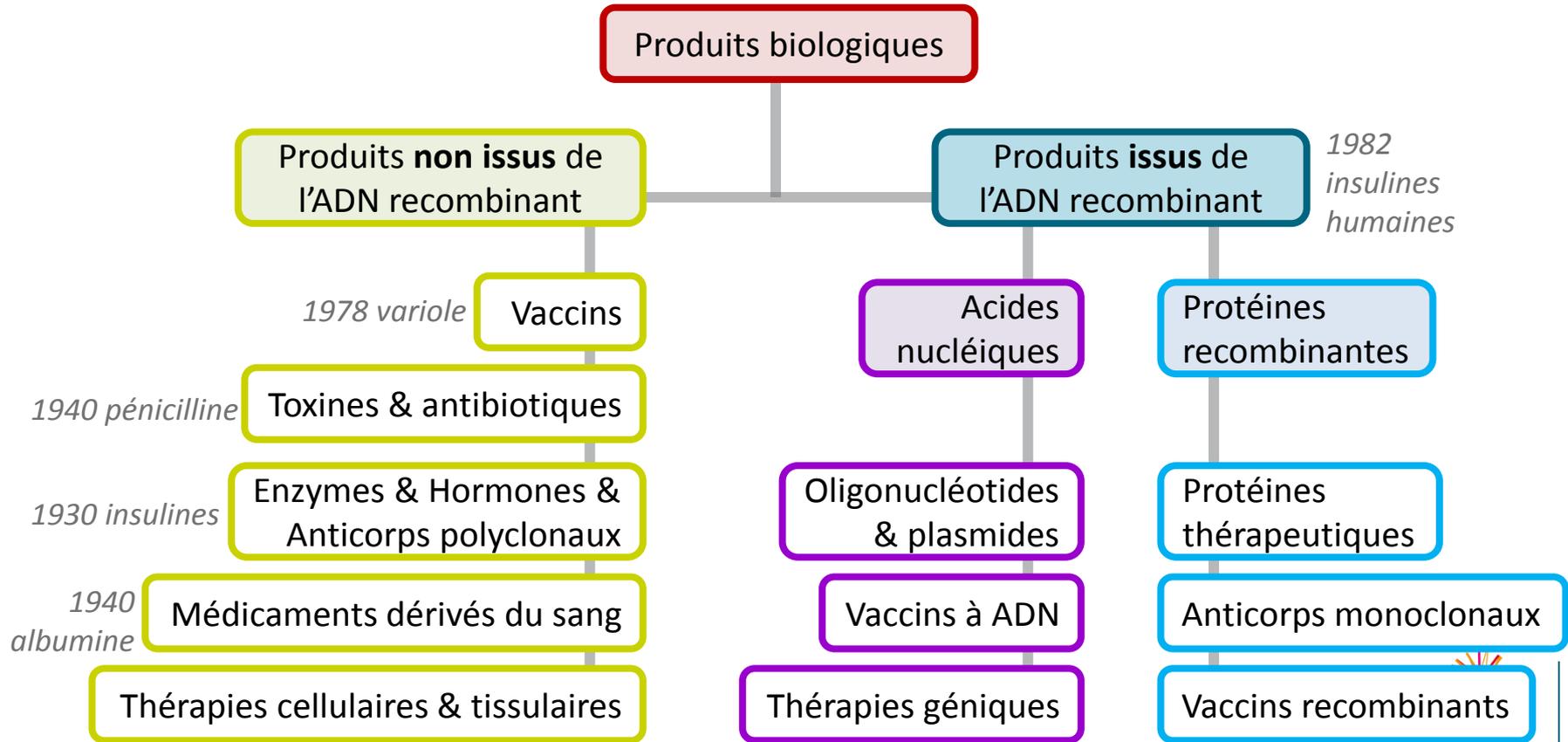
Intervenants :

- **Paul Baduel**, directeur du développement des Procédés Biotechnologiques, Sanofi Chimie & Biotech

- **Alexandre Willocquet**, directeur du développement des Procédés Biotechnologiques à Vitry, Sanofi Chimie & Biotech

Biotechnologies et santé, quels enjeux ?

L'utilisation des biotechnologies dans le domaine de la santé n'est pas nouvelle. Certains produits sont très anciens, comme les vaccins, dont le premier date de la fin du XVIII^{ème} siècle. Ce qui est relativement récent, ce sont les **produits recombinants**, issus du génie génétique, qui apparaissent dans les années 1980.



Biotechnologies et santé, quels enjeux ?

■ Essor des produits recombinants thérapeutiques en 3 phases

Les biomédicaments modernes sont en grande majorité composés de **protéines recombinantes**, qui ont connu un essor en trois phases :

- de 1980 à 1990 : apparition des produits de remplacement, des protéines synthétisées par biotech pour éviter leur extraction à partir de sources animales ou végétales. Cela a permis d'**améliorer la sécurité du produit** et **l'accès au traitement pour un plus grand nombre**;
- de 1990 à 2000 : développement des protéines modifiées (par génie génétique ou modification chimique), qui sont en fait des **formes améliorées des précédentes**;
- de 2000 à 2011 : vague déferlante des anticorps monoclonaux, permettant des **thérapies ciblées** et des **traitements pour des pathologies pour lesquelles il n'y avait pas de soin** (cancer, maladies rares, maladies auto-immunes, maladies infectieuses...).

Biotechnologies et santé, quels enjeux ?

■ Enjeux économiques des produits biotechs

Le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique a beaucoup progressé ces dernières années. Aujourd'hui, la plupart des sociétés pharmaceutiques sont présentes sur le marché des produits biotechs.

On distingue les chiffres d'affaires générés par :

- Les **petites molécules** (produites principalement par synthèse chimique) : elles continuent à progresser en CA, mais cette croissance est de moins en moins importante;
- Les **produits dits « biologiques »** (produits par biotechnologies, dont les vaccins) : elles évoluent de manière très significative depuis les années 1990, avec un taux de croissance actuel au moins 2 fois supérieur à celui des petites molécules.

Les
biomédicaments
représentent
**25% du marché
total mondial.**

Actuellement, on assiste à un ré-équilibre entre les petites molécules et les produits biotechs. Un médicament sur quatre arrivant sur le marché est issu des biotechnologies.

Biotechnologies et santé, quels enjeux ?

■ Produits biotechs et innovation

La production de médicaments par voie biotechnologique est une **activité durable économiquement** pour de nombreuses raisons, notamment :

- la quasi absence de génériques au sens propre (il existe des biosimilaires mais seulement pour les produits bien caractérisés);
- la nécessité d'un savoir faire spécifique avec un nombre d'acteurs limité et des technologies en évolution.

environ
1 milliard d'euros
de coût de
développement
pour un
biomédicament!

■ Position de Sanofi

Sanofi est le leader mondial sur le marché des vaccins avec Sanofi-Pasteur, et possède également une position forte dans le domaine des insulines. Avec l'acquisition récente de Genzyme, Sanofi renforce son expertise dans le domaine des biotechnologies et des maladies rares.

Biotechnologies et santé, quels enjeux ?

■ Les questions du public...

- *Comment abaisser les coûts de production des traitements biotechs, par exemple des anticorps monoclonaux?*

La plupart des sociétés pharmaceutiques délocalisent leur production en Asie pour des raisons fiscales et de coût de main d'œuvre. Cependant, la part de la main d'œuvre dans le coût de production de produits biotechs est moins importante que pour les produits chimiques classiques, la part des matières premières étant plus importante. La délocalisation ne serait donc pas la solution la plus avantageuse.

1 g/L en moyenne
d'anticorps monoclonaux
produits **au début**
des années 2000
contre
3 à 5 g/L
aujourd'hui.

Afin de diminuer les coûts de production, Sanofi travaille sur l'amélioration continue des procédés, des rendements des étapes de production et de purification. Cependant, aujourd'hui les modifications de procédés sont longues et coûteuses au niveau des autorisations réglementaires.

Bilan des conférences

Les organisateurs remercient le **public** pour sa venue et sa participation.

Copyright : Sanofi Pasteur/J. Fotso



Copyright : Sanofi Pasteur/J. Fotso



Copyright : Sanofi Pasteur/J. Fotso



Merci également aux **intervenants** pour la qualité de leurs présentations.

Qu'est-ce que la chaire Biotech Sanofi-ENSTBB?

Les conférences « Biotechnologies et santé : de quoi parle-t-on? » ont été organisées par la **chaire Biotech Sanofi-ENSTBB**.

■ Les missions de la chaire

La chaire Biotech Sanofi-ENSTBB permet de rapprocher deux acteurs des biotechnologies :

- une formation reconnue d'ingénieurs en biotechnologies : l'**ENSTBB**
- et un des leaders de l'industrie pharmaceutique : **Sanofi**

avec pour mission de réaliser :

- des **conférences** d'introduction aux biotechnologies pour des publics non spécialistes, telles que les conférences « Biotechnologies et santé : de quoi parle-t-on? »
- des **échanges** entre étudiants de l'ENSTBB et experts industriels, sur différentes thématiques (intervention de spécialistes de Sanofi notamment)
- des **séminaires de travail** entre enseignants de l'ENSTBB et spécialistes des biotechnologies de Sanofi sur des thèmes d'expertise de l'Université de Bordeaux.

Qu'est-ce que la chaire Biotech Sanofi-ENSTBB?

■ Les acteurs de la chaire

● L'ENSTBB

L'ENSTBB forme des ingénieurs en biotechnologies, dont les compétences s'exercent majoritairement dans le domaine de la santé.

Reconnue en France comme la 1^{ère} formation biotech par le LEEM (Les entreprises du médicament), sa renommée s'étend également à l'international, avec 61% des jeunes diplômés qui exercent leur premier emploi à l'étranger (Suisse, Belgique, Angleterre, Etats-Unis). Grâce aux compétences de ses ingénieurs, l'ENSTBB a su se créer un solide réseau de partenaires industriels parmi de grands groupes pharmaceutiques comme Sanofi, et des PME biotech.

www.enstbb.ipb.fr

● Sanofi

Sanofi propose une offre diversifiée de médicaments de prescription, de santé grand public, de génériques et des produits de santé animale.

Sanofi possède des atouts fondamentaux dans le domaine de la santé avec ses plateformes de croissance : les marchés émergents, les vaccins humains, la santé grand public, le diabète, les produits innovants et la santé animale. Avec Genzyme, Sanofi renforce son expertise dans le domaine des biotechnologies et des maladies rares. Afin de répondre à ses enjeux d'évolution vers les biotechnologies, Sanofi a établi un partenariat avec l'ENSTBB et la fondation Bordeaux Université, au travers de la Chaire Biotech Sanofi - ENSTBB.

www.sanofi.com

● La Fondation Bordeaux Université

La Fondation Bordeaux Université a pour mission quant à elle, via des projets tels que la chaire Biotech Sanofi-ENSTBB, de :

- accompagner la professionnalisation des formations et l'insertion des diplômés
- soutenir et promouvoir la recherche d'excellence
- augmenter l'attractivité du campus bordelais
- renforcer la dimension internationale de l'Université de Bordeaux.

www.fondation.univ-bordeaux.fr