

Façonnage

# Aux avant-postes sur le vaccin

*Mobilisés depuis le printemps dernier pour renforcer les lignes de production des médicaments et des vaccins anti-Covid, les sous-traitants spécialisés cherchent à capter de nouvelles parts de marché dans les biotech.*

La campagne vaccinale qui se profile donne des ailes aux sous-traitants pharma (ou CDMOs), qui ont développé leur savoir-faire dans la maîtrise de l'intégralité de la chaîne de production d'un médicament, de la formulation au conditionnement jusqu'à la libération des lots. La fragilisation des chaînes logistiques mondiales a montré l'intérêt de produire à proximité et de relocaliser les activités. Plusieurs CDMOs veulent se positionner sur la plateforme européenne. Avec la contrainte d'investir, certes, mais dans la perspective de mettre un pied dans les biotech par le biais des vaccins et de pénétrer des marchés prometteurs. « Sur le marché du façonnage, c'est aussi l'espoir pour la France de rattraper son retard sur l'Allemagne et l'Italie dans la fabrication des produits issus des biotech », commente Frédéric Thomas, associé,



Frédéric Thomas, associé, responsable du secteur santé & sciences de la vie chez KPMG France : « De nouvelles mécaniques industrielles se mettent en place entre les biotech qui développent un vaccin ou un nouveau médicament, les big pharma qui assurent la mise sur le marché, et les CDMOs. »

responsable du secteur santé & sciences de la vie chez KPMG France. Avec, en soutien, le plan de relance

et de transformation du gouvernement pour encourager les décisions d'investissement.

## Relever un défi globalisé

« Plus d'une cinquantaine de vaccins sont en cours d'évaluation clinique, dont treize en phase III et six ayant déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché partielle », rappelle l'analyste. Deux candidats-vaccins développés par Pfizer/BioNTech et Moderna sont soumis à une homologation accélérée et à la nécessité de produire pour le monde entier. Un milliard de doses sont annoncées l'an prochain pour Pfizer, au moins 500 millions pour Moderna. « De nouvelles mécaniques industrielles se mettent en place entre les biotech qui développent un vaccin ou un nouveau médicament, les big pharma qui assurent la mise sur le marché, et les



Carole Resman, directrice industrielle du LFB.

## Le LFB produit les premiers anticorps anti-Covid-19 pour Xenothera

Intervenant en tant que fabricant de biomédicaments pour le LFB et ses clients, le site de bioproduction du LFB à Alès (Gard) accompagne les biotech dans leurs procédés de production et le changement d'échelle industrielle, depuis le développement de lignées cellulaires productrices jusqu'à l'échelle commerciale. En faisant preuve de réactivité et de flexibilité en pleine crise sanitaire ! En l'espace de deux semaines, ses équipes ont ainsi pu adapter le process dans un atelier spécifique en environnement BPF pour fournir le premier lot clinique du XAV-19, candidat-médicament de la biotech nantaise Xenothera pour le traitement des infections à SARS-CoV-2. Outre la rapidité de mise en œuvre, la compétence des équipes et l'expertise dans les technologies utilisées – extraction, chromatographie, ultrafiltration et nanofiltration – ont été décisives. « Le site dispose également des autorisations nécessaires pour une production approuvée par la FDA américaine », précise Carole Resman, directrice industrielle du LFB. Parmi les équipements de pointe, ses bioréacteurs à usage unique peuvent répondre à la majorité des besoins, avec une disponibilité d'échelle allant jusqu'à 1 000 litres pour les lots cliniques, voire 2 000 litres pour des lots commerciaux plus importants. Ces quatre dernières années, les capacités de production ont été triplées à Alès. « Elles seront encore consolidées l'année prochaine pour répondre à la demande de lots commerciaux de XAV-19 et aux demandes d'autres biotech. » Les aides publiques liées au plan de relance et à l'appel à manifestation d'intérêt ont ainsi motivé plusieurs biotech à solliciter le LFB pour la production de leurs candidats-médicaments.

CDMOs pour produire et conditionner, poursuit Frédéric Thomas. Avec l'enjeu, pour les sous-traitants, de se révéler dans l'optimisation de l'exécution des projets sur une grande échelle (scale-up). » Et dans cette course aux vaccins, la problématique de respect de la chaîne du froid (- 70 °C pour Pfizer, - 20 °C pour Moderna) ajoute à la complexité. Certaines CDMOs françaises ont déjà réussi à tisser des liens avec des biotech. « Nous avons gagné en quelques jours une visibilité médiatique incroyable et reçu les félicitations de tous nos clients », se réjouit Stéphane Lepeu, directeur commercial de Delpharm. En avril 2021, le site de Saint-Rémy-sur-Avre (Eure-et-Loir) va produire plusieurs dizaines de millions de flacons multidoses pour Pfizer et BioNTech. Delpharm a ainsi gagné sa place dans la stratégie industrielle de Pfizer, qui s'appuie sur ses trois usines aux Etats-Unis, une autre en Belgique, et un réseau de trois CDMOs en Allemagne (Siegfried et Dermapharm) et en France (Delpharm) pour l'Europe.

De son côté, Moderna a annoncé disposer de trois sites de remplissage pour approvisionner les marchés : Catalent aux Etats-Unis, Recipharm Monts (Indre-et-Loire) en France et Rovi en Espagne. « L'entreprise nous a transmis le processus pour son vaccin et s'appuie sur notre expertise dans le remplissage aseptique, indique Jean-François Hilaire, vice-président exécutif de Recipharm. Nous allons étendre les plages d'ouverture pour générer de la capacité supplémentaire sur la ligne existante. Nous sommes en train de recruter une soixantaine d'opérateurs et techniciens, ce qui représente un challenge en un temps si court. » C'est aussi l'opportunité pour Recipharm d'entrer sur un nouveau marché et d'investir deux millions d'euros dans la croissance de son site, spécialisé dans la fabrication d'anesthésiques.

### Bioproduction : la bataille du "Made in France"

Outre les vaccins, les efforts se portent sur la découverte de traitements pour

lutter contre le Covid-19. Avec un premier candidat-médicament, XAV-19, de la biotech nantaise Xenothera, un mix d'anticorps protecteurs qui neutralisent le virus et l'empêchent de se multiplier. Les premiers lots dédiés aux essais cliniques ont été produits par le LFB sur son site d'Alès (Gard), qui fabrique des biomédicaments à la fois pour le LFB et pour ses clients. « Cette collaboration avec la biotech Xenothera participe à l'indépendance sanitaire de la France », estime Carole Resman, directrice industrielle du LFB. Cela permettra, à terme, l'approvisionnement en médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et innovants à l'échelle européenne. « Les investissements que nous réalisons à Alès contribueront à accroître la capacité de bioproduction de la France », conclut-elle. ■

Marion Baschet-Vernet

## Stéphane Lepeu, directeur commercial de Delpharm :

# « Croître en saisissant les opportunités »



### Pouvez-vous revenir sur les étapes du partenariat avec BioNTech et Pfizer ?

● Les premiers contacts avec BioNTech ont été établis fin août par le biais d'un client industriel commun qui nous a recommandés pour notre expertise et notre fiabilité dans le domaine du remplissage aseptique. Notre site de Saint-Rémy-sur-Avre (Eure-et-Loir) va ainsi prendre en charge le remplissage et le conditionnement final de flacons multidoses stériles du premier vaccin à base d'ARN messenger. Les vaccins arriveront en poches congelées à - 70 °C, qu'il faudra décongeler pour le remplissage aseptique des flacons, puis recongeler. Plusieurs étapes qui expliquent un délai de fabrication à mars prochain pour livrer les lots de validation, avant une production en flux tendu à partir d'avril 2021.

### Vous avez engagé un investissement de 10 M€ sur votre site normand. Comment va se passer la montée en puissance ?

● L'investissement va servir à adapter notre ligne de remplissage aseptique existante pour recevoir des doses de vaccins à très basse température – une exigence nouvelle pour nous – mais aussi augmenter les capacités de production. Nous sommes en train de nous équiper en congélateurs spécifiques et containers thermiques pour le maintien du froid. Le vaccin peut être maintenu quelques jours entre + 2 °C à + 8 °C, ce qui apporte un peu de flexibilité pour

s'organiser. Un autre point concerne la neige carbonique, que l'on doit fournir en grande quantité pour le transport et le stockage. Pour assurer les cadences, nous recruterons 40 à 60 personnes d'ici l'été prochain, principalement des techniciens experts du remplissage que nous allons former. De plus, nous avons valorisé auprès de BioNTech des relations privilégiées avec nos fournisseurs de flacons et bouchons pour sécuriser les achats et approvisionnements dans la durée. C'est un point fort qui permettra à tout un écosystème de se mobiliser en quelques mois !

### Quel sera l'impact in fine pour Delpharm ?

● Le conditionnement de vaccin est inédit pour notre groupe, et nous sommes très fiers d'être les premiers à produire ce vaccin en France. Nos clients nous ont félicités pour notre savoir-faire et la rapidité de mise en place des processus. Cette réussite attire aussi des prospects qui se renseignent sur nos capacités en conditionnement stérile. Les retombées sont très positives pour notre site normand, qui investit dans des capacités supplémentaires sur le long terme, avec un possible soutien de l'Etat. Cette distinction nous conforte également dans notre volonté de croître en suivant les opportunités qui se présentent sur un marché en consolidation afin de rester dans le peloton de tête. Nous allons donc continuer à nous diversifier sur d'autres formes galéniques, par exemple les capsules molles hautement actives grâce au rachat du site polonais de GSK, mais aussi à augmenter nos capacités en Europe de l'Est et en Amérique du Nord. Avec bientôt 18 sites, notre chiffre d'affaires s'élève à 800 millions d'euros, en croissance constante.