Institutional Repository - Research Portal
Dépôt Institutionnel - Portail de la Recherche
researchportal.unamur.be
University of Namur

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Le biomanufacturing en Wallonie

cartographie, expertises et financements et potentiel d'évolution

Mazy, Olivier

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Download date: 20. Apr. 2024

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Le biomanufacturing en Wallonie : cartographie, expertises et financements et potentiel d'évolution

Mazy Olivier
Promoteur et co-promoteur : Thierry Ferain, PhD et Sylvie Ponchaut, PhD
Année académique 2021-2022
Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Je soussigné, Olivier Mazy, déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire intitulé : « Le biomanufacturing en Wallonie : cartographie, expertises et financements. Quels sont les potentiels d'évolution ».

Je suis conscient que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Erpent, le 26/07/2022.

Remerciements

Dans un premier temps, je voudrais remercier le promoteur de mon mémoire, Monsieur Thierry Ferain, directeur de l'innovation et de la croissance chez BioWin. Ses relectures, ses conseils, son implication et sa disponibilité m'ont énormément aidé dans la rédaction de mon travail de fin d'études.

Je tiens également à remercier la co-promotrice de mon mémoire, Madame Sylvie Ponchaut, directrice générale chez BioWin. Son soutien dans la recherche du sujet du mémoire m'a permis d'élargir mes connaissances dans un secteur en pleine croissance ainsi que d'attiser cette passion pour l'industrie (bio)pharmaceutique.

J'aimerais également remercier les différents intervenants, Francis Verhoeye, Franck Toussaint, Sylvain Flandroy, Damien Bertrand, Toon Lambrechts et Yves Tilman pour le temps qu'ils ont bien voulu m'accorder durant ces interviews.

Merci au département de pharmacie de l'Université de Namur, aux professeurs, aux assistants et plus particulièrement à Monsieur Romain Siriez. Sa passion pour l'enseignement, son dévouement et son aide précieuse ont contribué à la réussite de mon parcours universitaire.

Je suis en outre reconnaissant pour le soutien apporté par ma famille, mes proches et mes amis durant ces cinq années d'études remplies d'émotions.

Table des matières

I. Introduction 1
II. Étapes de développement d'un médicament 3
2.1. Découverte et essais précliniques 3
2.2. Développement clinique 5
2.2.1. Phase 1 5
2.2.2. Phase 2 5
2.2.3. Phase 3 6
2.3. Parcours administratif 6
III. Comparaison des petites molécules et molécules biologiques 7
3.1. Les petites molécules 7
3.2. Les molécules biologiques 7
IV. Production industrielle d'un biomédicament 8
4.1. Définition 9
4.2. Histoire 9
4.3. Exemple de bioproduction 11
V. Cartographie 15
5.1. Objectif et périmètre de la cartographie 15
5.2. Cartographie 15
VI. Analyse de la chaîne de valeur de développement de biomédicaments en Région wallonne 16
6.1. Entreprises structurantes 16
6.1.1. GSK 16
6.1.2. UCB 17
6.1.3. Zoetis 18
6.1.4. Kaneka Eurogentec 18
6.2. Biotechs innovantes 19
6.2.1. Cellaïon (anciennement Promethera) 19
6.2.2. Bone Therapeutics 19
6.2.3. Celyad Oncology 20
6.2.4. Novadip 20
6.2.5. Ncardia 21
6.3. Contract Development and Manufacturing Organizations (CDMOs) 21
6.3.1. Catalent 22
6.3.2. Thermo Fisher 23
6.3.3. Univercells 23

6.4. Modèle mixte 25
6.4.1. Mithra 25
6.5. Prestataires de services et/ou fournisseurs d'équipements 26
6.5.1. Digitalisation des procédés 26
6.5.1.1. DNAlytics 27
6.5.2. Design, optimisation et équipements d'infrastructures 28
6.5.3. Infrastructures 28
6.5.4. Logistiques 29
6.5.5. Agences réglementaires 33
6.6. Facteurs clés de succès 34
6.7. Support intensif de la politique économique régionale 38
VII. Conclusion 39
VIII. Méthodologie 41
IX. Bibliographie 42
X. Annexes 52
10.1. Annexe 1 52
10.2. Annexe 2 53
10.3. Annexe 3 55
10.4. Annexe 4 57
10.5. Annexe 5 62
10.6. Annexe 6 67

Liste des abréviations

ABE	Acétone-butanol-éthanol
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messager
CDMO	Contract Development and Manufacturing Organization
CEO	Chief executive officer
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FDA	Food and Drug Administration
FEDER	Fonds européens de développement économique et régional
GMP	Good manufacturing practices
GSK	GlaxoSmithKline
IPSC	Induced pluripotent stem cells
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAM	Programme alimentaire mondial
PME	Petites et moyennes entreprises
R&D	Recherche et développement
SFPI-FPIM	Société fédérale de participations et d'investissements
SRIW	Société régionale d'investissement de Wallonie
UCLouvain	Université Catholique de Louvain
ULB	Université Libre de Bruxelles
ULiège	Université de Liège
UMons	Université de Mons

I. Introduction

La Wallonie est considérée comme « l'eldorado » pour les entreprises impliquées dans le biomanufacturing. En effet, depuis près de 10 ans le secteur biopharmaceutique en Wallonie connait une croissance impressionnante. (GOSSET, 2018)

Cet essor unique n'est pas un mouvement général dans les régions d'Europe. À l'échelle nationale belge, ces entreprises employaient 40 464 personnes en 2020 contre 35 602 en 2016, représentant une augmentation de 13,6% d'emploi direct en 4 ans. De plus, celles-ci ont investi 13 millions d'euros par jour en 2020 dans la recherche et le développement (R&D) de médicaments prometteurs. Il s'agit d'une augmentation de plus de 29,1 % entre 2019 et 2020 (3,85 milliards d'euros en 2019 contre 4,96 milliards d'euros en 2020). (PHARMA.BE, 2020)

Les exportations sont souvent considérées comme étant le reflet des performances d'une industrie. Les entreprises biopharmaceutiques exportent environ 150 millions d'euros de produits par jour. Au cours de l'année 2020, le budget s'élevait à 56,28 milliards d'euros contre 41,01 milliards d'euros en 2015, s'agissant d'une augmentation de 37,28% sur une période de 5 ans (Figure 1). Parmi ces exportations, 43,7% restent dans l'Union européenne, 26,8% sont destinées à l'Amérique du Nord et 12,6% vont en Asie (Annexe 1). Les exportations de produits biopharmaceutiques ont explosé, particulièrement celles de vaccins durant l'année 2021. La Belgique est alors devenue le 3ème plus gros exportateur de produits biopharmaceutiques dans l'Union européenne. (AWEX WALLONIA.BE, 2020)

Figure 1 : Exportations annuelles de produits pharmaceutiques depuis la Belgique et la Région wallonne dans le monde entier (2014 - 2021).

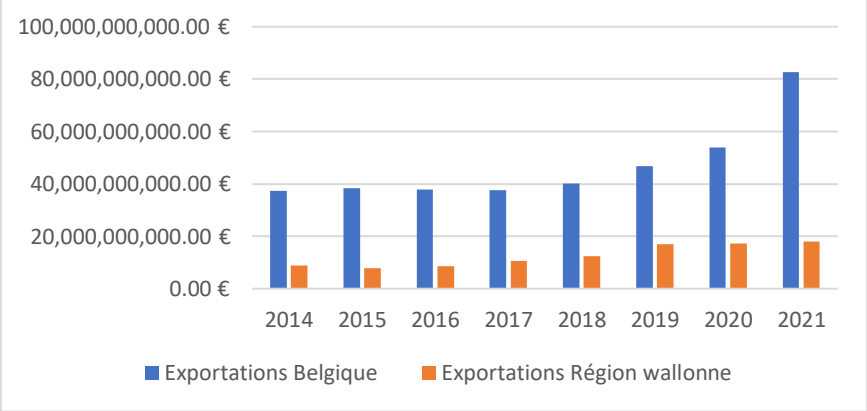


Figure de : Banque Nationale de Belgique, commerce extérieur.

En ce qui concerne la Wallonie, le biomanufacturing est l'activité la plus répandue par rapport aux autres secteurs (fabrication de produits métalliques, construction, etc.). Les entreprises biopharmaceutiques occupent la première place dans la liste des contributeurs aux exportations wallonnes. En effet, l'exportation de médicaments à l'étranger a augmenté de 17,6% en 2020 par rapport à l'année 2019 ; atteignant dorénavant 7,1 milliards d'euros. Cela équivaut à 15,1% des exportations totales en Wallonie. De plus, l'industrie pharmaceutique contribue presque trois fois plus à l'activité économique wallonne qu'à l'économie belge et quasi dix fois plus que certains pays limitrophes tels que l'Allemagne et les Pays-Bas. L'année 2020 fut marquée par le début de la crise sanitaire qui a occasionné un repli important de l'économie dans tout le pays. Cependant, l'industrie pharmaceutique est l'une des rares branches d'activité qui a connu une croissance positive en 2020, ce qui explique son poids encore plus important dans la valeur ajoutée brute wallonne comparativement aux années précédentes. En 2020, l'activité économique wallonne est de 6,2 % et de 2,8 % pour la Belgique dans son ensemble. (IWEPS, 2022)

La Belgique occupe également la seconde place dans le classement des pays européens les plus attractifs pour mener des études cliniques. Parmi ces études, 77 % sont réalisées par des entreprises biopharmaceutiques et 23 % par le secteur académique ou public. (PHARMA.BE, 2018)

Cet attrait pour la Belgique est dû à différents éléments. D'abord, il y a l'excellente expertise clinique du pays avec plus de 1502 études cliniques en cours en 2017. La forte implication des patients avec presque 13 000 patients par an enrôlés dans les études cliniques renforce cet aspect attractif. De plus, il y a une très bonne qualité de recherche ainsi qu'un large éventail de domaines de recherches au sein des différentes universités du pays (cancer, maladies agissant sur le système nerveux, maladies virales, maladies agissant sur le système immunitaire, etc.). Finalement, la mise en place de la loi facilitant la coordination et la rapidité de la procédure nécessaire pour entamer des essais cliniques ainsi que la gratuité de celle-ci depuis 2017 attirent les nouvelles entreprises. Le délai d'approbation des essais cliniques en Wallonie est le plus rapide par rapport aux autres régions d'Europe. Peu importe le type d'essais cliniques (phase préclinique, phase 1, etc.), en Wallonie la réponse prend au maximum 28 jours à partir de la date de validation du dossier alors que dans d'autres pays européens, cela peut prendre 2 à 3 mois. (PHARMA.BE, 2021)

La Wallonie est favorable au développement de ces nouvelles entreprises du secteur (bio)pharmaceutique. Un des points les plus appréciés par la politique économique régionale est que cette croissance permet la création d'emploi. Une augmentation moyenne annuelle de 7,7% a été observée entre 2005 et 2018. (PHARMA.BE, 2020)

Selon Olivier Gosset, journaliste de l'Echo : « *L'émergence de la biotechnologie en Wallonie s'explique par une conjonction assez exceptionnelle de facteurs: un écosystème d'innovation unique composé d'universités et de scientifiques de renom (pour la recherche fondamentale), des entreprises pharmaceutiques jouant le rôle de mentors, des hôpitaux universitaires et un cadre législatif favorisant les essais cliniques, une volonté politique de la Région, qui a ciblé de nombreuses aides sur le secteur et créé un pôle de compétitivité dédié à la santé (Biowin) et enfin, la disponibilité de capital-risque* »[1]. (GOSSET, 2018)

Le but de ce mémoire sera de démontrer à quel point la Wallonie est une terre fertile pour la bioproduction. Les dernières années l'ont montré, avec l'émergence de nombreuses nouvelles entreprises et la consolidation d'entreprises plus anciennes. L'analyse de la cartographie démontrera la force du secteur du biomanufacturing dans la Région wallonne et montrera à quel point c'est un terrain d'avenir compte tenu du développement des entreprises du secteur, des investissements régionaux, nationaux et internationaux. Avant qu'un médicament entre dans la phase de bioproduction, il doit passer par plusieurs étapes de développement pouvant durer plusieurs années.

II. Étapes de développement d'un médicament

2.1. Découverte et essais précliniques

La 1ère étape dans la découverte d'un médicament commence par l'identification et la validation de la cible thérapeutique (*target identification and validation*). Cette cible thérapeutique peut être une protéine soit de type enzyme soit de type récepteur qui est impliquée dans la maladie étudiée, mais cela peut également être de l'acide désoxyribonucléique (ADN)

[1] Gosset, O. (2018). *La wallonie est incontestablement sur le radar de la biotech mondiale* [En ligne]. https://www.lecho.be/dossier/biotechs/la-wallonie-est-incontestablement-sur-le-radar-de-la-biotech-mondiale/10077800.html (page consultée le 26 mars 2021).

ou de l'acide ribonucléique (ARN), des composants de membranes lipidiques ou de paroi bactérienne (ex. : peptidoglycanes avec les antibiotiques). Cette étape de recherche peut se dérouler dans les unités de recherche académique, ou dans les départements de R&D des sociétés (bio)pharmaceutiques. Elle peut durer plusieurs années. (HUGHES et al., 2011)

Vient ensuite l'identification des composés qui se lient à la cible et modifient son activité *(hit identification).* Au cours de l'étape suivante, des hits prometteurs sont identifiés *(lead identification).* Cette étape consiste à découvrir les composés ayant une activité thérapeutique sur la cible découverte précédemment. Il existe diverses méthodes pour trouver ces composés prometteurs. (HUGHES et al., 2011)

Enfin, la dernière étape est celle de l'optimisation des composés prometteurs *(lead optimization)* au cours de laquelle on essaye d'améliorer les propriétés clés de la molécule : sélectivité, affinité et efficacité des composés prometteurs. On doit également évaluer la spécificité, l'activité thérapeutique de ces composés. Un très faible pourcentage pourra passer cette étape et finalement être mis à disposition du patient sous la forme d'un médicament commercial. (MOHS & GREIG, 2017)

Cette partie découverte d'un médicament peut durer jusqu'à 6 à 8 ans pour se finaliser par l'identification d'un candidat clinique. Après cela, il est nécessaire de réaliser des essais précliniques sur ces candidats médicaments. En effet, avant d'effectuer des essais cliniques sur les humains, on teste les meilleurs candidats médicaments sur des animaux afin de minimiser les risques potentiels et d'évaluer le potentiel thérapeutique sur des modèles qui représentent le mieux possible la pathologie ciblée (modèles in vitro, modèles animaux, modèles in silico). Le but est d'obtenir des informations primordiales avant toute administration à l'humain. Lors de ces essais, on va évaluer la toxicité (aiguë, chronique sur les différents organes, impact sur le développement embryonnaire, fœtal et postnatal, impact sur la fertilité) et l'efficacité des futurs médicaments potentiels sur des modèles animaux. (LES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT, 2021)

Lorsqu'on évalue la toxicité, on détermine la toxicité aiguë (DL50) sur au moins 2 espèces de mammifères et la toxicité chronique sur 2 populations, dont une non-rongeur. Ce test de toxicité orale a été modifié pour diminuer le nombre d'animaux utilisés. Par ailleurs, on vérifie la mutagénicité/génotoxicité qui pourrait être induite par les « futurs » médicaments.

Pour cela, on réalise des tests d'aberration chromosomique in vitro sur les cellules des mammifères et in vivo sur des cellules hématopoïétiques de rongeurs. (CNPM, s. d.)

Enfin, des études de pharmacocinétique sont effectuées sur les médicaments potentiels afin d'identifier le parcours et le devenir de la substance pharmacologique administrée à l'animal.

2.2. Développement clinique

Après les essais précliniques, un dossier est déposé à l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS), afin d'obtenir l'autorisation pour la réalisation de tests chez l'humain. En effet, selon la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, l'entreprise doit réaliser et soumettre un dossier réglementaire sur base des études précliniques et proposer un protocole pour les phases cliniques. Si l'AFMPS estime que les candidats médicaments ont le profil requis pour être testés chez l'homme au vu de leurs rapports efficacité/toxicité, l'entreprise pharmaceutique peut entamer les différentes phases cliniques. (NOVARTIS, s. d.-b)

2.2.1. Phase 1

Cette phase représente la première administration à l'homme (sujets volontaires sains). L'entreprise réalise ces essais dans des hôpitaux ou des centres agréés par les autorités compétentes. (AFMPS, 2018a)

L'objectif de cette phase est d'évaluer la pharmacocinétique, le seuil de tolérance chez l'homme et de s'assurer que les résultats obtenus (toxicité, pharmacocinétique) dans la phase préclinique sont similaires chez l'homme. La plupart du temps, seules 1 à 3 molécules sont retenues pour la suite. Cependant, compte tenu du coût et de la durée des études, les phases cliniques suivantes se font uniquement sur un candidat médicament. (NOVARTIS, s. d.-b)

2.2.2. Phase 2

Le but de cette phase est de démontrer l'efficacité/l'activité clinique préliminaire du traitement en vérifiant l'activité thérapeutique par rapport aux données des essais précliniques. (NOVARTIS, s. d.-b)

Cette phase permet de définir la posologie et la durée du traitement, mais également d'étudier les différents effets indésirables. Les essais sont réalisés sur des personnes malades. Cette phase peut durer jusqu'à 2 ans. (AFMPS, 2018a)

2.2.3. Phase 3

Lors de cette phase, on réalise des tests comparant les futurs médicaments à un médicament efficace déjà présent sur le marché ou bien à un placebo. Ces essais sont effectués sur un grand nombre d'individus malades. (NOVARTIS, s. d.-b)

L'objectif est de démontrer l'intérêt thérapeutique des futurs médicaments dans des conditions réelles par rapport à d'autres médicaments existants. De plus, elle permet d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Les études peuvent être menées de différentes façons; en simple, double ou même triple aveugle dans un ou plusieurs centres de recrutement. Le choix du plan expérimental de l'étude peut influencer la conclusion finale, c'est pourquoi il faut être vigilant lors de cette phase. (AFMPS, 2018a)

À l'issue de cette phase, si les résultats sont concluants, ils peuvent être soumis aux autorités compétentes via une procédure centralisée, décentralisée ou via une reconnaissance mutuelle afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). (NOVARTIS, s. d.-a)

2.3. Parcours administratif

Pour accéder au marché, c'est-à-dire aux patients, le médicament doit subir une procédure d'enregistrement, une procédure de fixation de prix et idéalement une procédure de remboursement analysée par l'INAMI. (NOVARTIS, s. d.-b)

Ensuite, une phase de post-commercialisation du médicament est réalisée une fois le médicament distribué à un nombre très important de patients (« Real World Data »). La pharmacovigilance permet de détecter certains effets indésirables n'ayant pas été découverts ou mis en évidence lors des étapes cliniques mais pouvant apparaître ultérieurement. (AFMPS, 2018a)

III. Comparaison des petites molécules et molécules biologiques

Un médicament est constitué d'un ou plusieurs principes actifs, ayant un effet thérapeutique, en plus d'excipients. Le médicament peut être biologique (*biologics*) ou sous forme de petites molécules chimiques synthétique (*small molecules*). Leurs différences reposent sur les caractéristiques physico-chimiques, la pharmacodynamique et la pharmacocinétique. En effet, celles-ci interagissent différemment avec leurs cibles. (EICHBAUM & HAEFELI, 2011)

3.1. Les petites molécules

« Les médicaments à petites molécules sont le pilier de l'industrie pharmaceutique depuis près d'un siècle »[2]. En effet, la plupart des maladies ont habituellement été traitées grâce aux médicaments composés de petites molécules. Grâce à leur propriété physico-chimique, elles ont l'avantage de pouvoir être administrées par plusieurs voies différentes (parentérale, orale, rectale, nasale, pulmonaire…) et peuvent passer au travers de membranes biologiques telles que la BHE (= barrière hémato-encéphalique) afin d'atteindre plus facilement des cibles intracellulaires. La biodisponibilité de la voie orale reste un des principaux avantages par rapport aux molécules biologiques. (ASTRAZENECA, s. d.-a)

En effet, certaines de ces petites molécules chimiques (dépendant des caractéristiques physico-chimiques des molécules) n'ont aucun souci à passer à travers les membranes cellulaires grâce à leurs faibles poids moléculaires et grâce au travail de chimie médicinale qui va permettre d'optimiser cette caractéristique physico-chimique. Malheureusement, il arrive que par manque de spécificité avec leurs cibles, ces molécules puissent induire des effets ailleurs que sur la cible et entrainer des effets indésirables. On appelle ceux-ci les effets « off-target ». (NUVENTRA PHARMASCIENCES, 2020)

3.2. Les molécules biologiques

Selon la directive européenne 2001/83/CE : « Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais

[2] AstraZeneca. (s. d.-a). *A bif future for small molecules : Targeting the undruggable* [En ligne]. https://www.astrazeneca.com/r-d/next-generation-therapeutics/small-molecule.html (page consultée le 27 avril 2021).

physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicaments biologiques : les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains ; les médicaments de thérapie innovante »[3]. On entend par thérapie innovante la thérapie cellulaire et génique ainsi que d'autres approches telles que les vaccins (ADN et ARN), les bactériophages, les virosomes et exosomes. (PARLEMENT & CONSEIL EUROPEEN, 2012)

Les premières molécules biologiques créées à grande échelle furent les hormones, les cytokines et les anticorps (insuline, érythropoïétine, interféron, facteurs de coagulation, facteurs de croissance…). La première molécule biologique ayant été l'insuline humaine, produite à partir de bactérie recombinante en 1978. (ZHANG et al., 2017)

Les innovations réalisées dans le biomanufacturing ont permis de synthétiser ou bien d'extraire des composés biologiques à partir de cellules vivantes et de micro-organismes via la technologie de l'ADN recombinant ou via des approches naturelles (vaccins viraux inactivés/atténués, les phages, thérapie cellulaire, etc.). (ZHANG et al., 2017)

En comparaison avec les petites molécules fabriquées par synthèse chimique (Annexe 2), les produits biopharmaceutiques sont eux obtenus par biotechnologie. Beaucoup de ces biomédicaments sont des substances protéiques, nécessitant une administration par voie parentérale. Ils permettent de traiter des maladies (rares) causées par un déficit total ou partiel de certaines protéines (enzymes, récepteurs…). (CROMMELIN & DE VLIEGER, 2015)

IV. Production industrielle d'un biomédicament

Cette section a pour objectifs de se focaliser sur la production des médicaments biologiques dans les différentes phases de recherches, de développements et de commercialisations, ainsi que sur ses contraintes et ses particularités.

[3] PARLEMENT & CONSEIL EUROPEEN. 2012. [En ligne]. « https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf » (page consultée le 27 avril 2022).

4.1. Définition

Le biomanufacturing est une production au niveau industriel de produits appelés biomédicaments créés soit à des fins thérapeutiques soit à des fins diagnostiques. Ces biomédicaments sont produits à partir d'organismes biologiques ou de morceaux d'organismes biologiques.

Au niveau pharmaceutique, le biomanufacturing peut se résumer par la production de vaccins, d'anticorps monoclonaux et de protéines recombinantes par culture cellulaire, de médicaments par thérapie cellulaire ainsi que par thérapie génique et ingénierie tissulaire.

4.2. Histoire

L'histoire du biomanufacturing se caractérise par 4 grandes révolutions (Annexe 3). Chacune est définie par plusieurs critères : dates, produits, plateformes de production et technologies utilisées. (ZHANG et al., 2017)

À l'époque du biomanufacturing ancestral, les êtres humains chassaient le mammouth, fabriquaient les premiers instruments de musiques, mais pas seulement. Ils utilisaient également la fermentation à l'état solide sur des cultures mixtes de micro-organismes sans connaitre le processus métabolique sous-jacent. Leur but était de transformer la nourriture pour la rendre plus facile à digérer, d'améliorer sa conservation ou encore de produire une substance spécifique. Le biomanufacturing ancestral couvre la période de la préhistoire jusqu'au 19ème siècle. Les grandes figures de cette période sont Louis Pasteur, Anton Van Leeuwenhoek ainsi que Robert Koch. Ces derniers ont participé à l'évolution moderne du biomanufacturing ancestrale avant le 20ème siècle. (UNIVERSITY OF QUEENSLAND, 2019)

L'ère du biomanufacturing 1.0 ayant débuté aux environs de l'année 1910, les productions de métabolites primaires virent le jour. Ceux-ci sont obtenus grâce à la fermentation liquide anaérobie et aérobie se déroulant sur des monocultures de micro-organismes purifiés (bactéries ou champignons). La fermentation acétone-butanol-éthanol (ABE) a été mise au point par Chaim Weizmann. Il a isolé le *Clostridium actobutylicum*, une bactérie anaérobie capable de produire de l'ABE à partir d'amidon et de glucose. Ce processus de fermentation a d'abord été utilisé pour la fabrication de caoutchouc synthétique. Ensuite, durant la Première Guerre mondiale, l'usage de la fermentation ABE a quelque peu changé. En effet, cette fermentation a

été utilisée davantage dans le processus de synthèse de l'acétone afin de produire un explosif, la cordite. En produisant de l'acétone, on co-produit 2 fois plus de n-butanol. Cette surproduction de n-butanol a impliqué de nombreux changements, tels que ; son utilisation dans la production de solvants, plastifiants, résines, peintures, laques et même très récemment dans la fabrication de biocarburant. (ZHANG et al., 2017)

Ensuite, aux alentours des années 1940 est apparu le biomanufacturing 2.0. Cette période est caractérisée par la découverte scientifique de la pénicilline ainsi que par son utilisation au niveau thérapeutique par les scientifiques Alexander Fleming, Howard Florey et Ernst Chain. À la suite de cette découverte, la production en masse de pénicilline commença en 1942. Durant cette période, d'autres métabolites secondaires tels que la tétracycline et la streptomycine ont été fabriqués grâce à la fermentation liquide aérobie et l'utilisation de champignons ou bactéries mutants. C'est principalement l'introduction des mutations qui a permis la transition du biomanufacturing 1.0 au biomanufacturing 2.0. (ZHANG et al., 2017)

Ensuite, dans les années 1980, les changements au niveau de la plateforme de production ainsi que les nouvelles technologies utilisées ont permis le passage vers le biomanufacturing 3.0. En effet, lors de ce dernier, ce ne sont plus des métabolites primaires et secondaires qui sont produits, mais des protéines (insuline, érythropoïétine, hormone de croissance) et des enzymes (amylases, protéases, cellulases…). Elles sont obtenues grâce à des cultures cellulaires ou des micro-organismes modifiés génétiquement. L'ADN recombinant, la culture cellulaire et la catalyse enzymatique sont les trois principales technologies utilisées. Par exemple, l'insuline humaine a été produite pour la première fois en 1978 à partir de la bactérie *Escherichia coli*. Un des personnages clés du biomanufacturing 3.0 est la biochimiste Nobel de chimie, Frances Arnold. En effet, en 1993 elle réussit à développer une méthode d'évolution dirigée dans le but d'améliorer le design des enzymes ainsi que leur fonction. Elle a également réussi à développer de nouveaux catalyseurs chimiques de type enzymatique. (UNIVERSITY OF QUEENSLAND, 2019)

Finalement, il y a eu une dernière transition dans les années 2000 du biomanufacturing 3.0 vers le biomanufacturing 4.0. Dans ce dernier, les recherches se sont davantage concentrées sur le développement de thérapies géniques et cellulaires grâce à des cultures de cellules génétiquement modifiées, des cellules souches embryonnaires et des cellules souches pluripotentes. Cette transition technologique est devenue indispensable à cause :

- des exigences imposées par les agences réglementaires internationales telles que l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et nationales tels que l'AFMPS et la Food and Drug Administration aux États-Unis (FDA) ;
- des coûts de plus en plus élevés en R&D ;
- de la personnalisation des traitements (médecine de précision, traitement autologue, etc.) ;
- de l'élargissement du pipeline (augmentation de la diversité des produits) nécessitant la flexibilité et l'agilité des modes de production ;
- de la pression sur les coûts pour l'accès au traitement et au remboursement.

L'ensemble de ces défis ont amené les différentes entreprises impliquées dans le biomanufacturing à développer des procédés permettant de produire de façon flexible et rapide (notamment via l'utilisation de bioréacteur à usage unique), de façon continue et autonome via la communication entre les équipements, de façon à mieux anticiper toute dérive qualitative ou quantitative de lots qui représentent pour les entreprises des pertes financières très importantes. En effet, le but est que chaque entreprise puisse vérifier, comprendre et exploiter les données de chaque étape de la production en temps réel et ainsi encourager la productivité et améliorer son efficacité. (DEMESMAEKER, et al., 2020)

Dans l'ère du biomanufacturing 4.0, la plupart des recherches sont concentrées sur la production virale, la production de vaccin à ARN messager (ARNm) à usage humain ainsi que d'autres recherches encore plus novatrices telles que la thérapie cellulaire et génique, les exosomes et les virosomes.

4.3. Exemple de bioproduction

Afin de mieux comprendre le procédé de production d'un biomédicaments, nous allons nous concentrer sur le procédé de fabrication des vaccins. De fait, expliquer tous les procédés de fabrication de chaque biomédicaments rendrait l'analyse trop complexe. Néanmoins, il est à mentionner que les procédés de production des protéines thérapeutiques recombinantes, les produits de thérapie cellulaire « régénérative » ou de thérapie génique sont en partie différents.

Le département de R&D de l'entreprise voulant développer un vaccin doit, dans un premier temps, faire de la recherche, c'est-à-dire identifier les antigènes de l'agent pathogène

responsables de la réaction immunologique du patient, trouver comment produire des antigènes sûrs et efficaces. Ensuite arrive le développement préclinique, où on réalise des études pharmacologiques, pharmacocinétique et toxicologiques sur le potentiel futur vaccin et majoritairement sur des animaux. Enfin, si le potentiel vaccin est considéré comme efficace, sûr et rentable, l'entreprise procède au développement clinique, réalisé sur des êtres humains si le vaccin est à destination humaine. (VETTERHOEFFER, 2011)

Pour finir, si toutes les données relatives au vaccin sont considérées comme efficaces et rentables, et que les agences réglementaires donnent une autorisation de mise sur le marché, l'entreprise peut transférer le procédé vers la production. (BLIN, 2021)

Afin d'avoir une idée plus générale de la production de médicaments biologique à l'étape commerciale, les différentes étapes du biomanufacturing d'un vaccin inactivé sont décrites ci-dessous (Figure 3).

Figure 3 : Étapes de développement d'un vaccin inactivé.

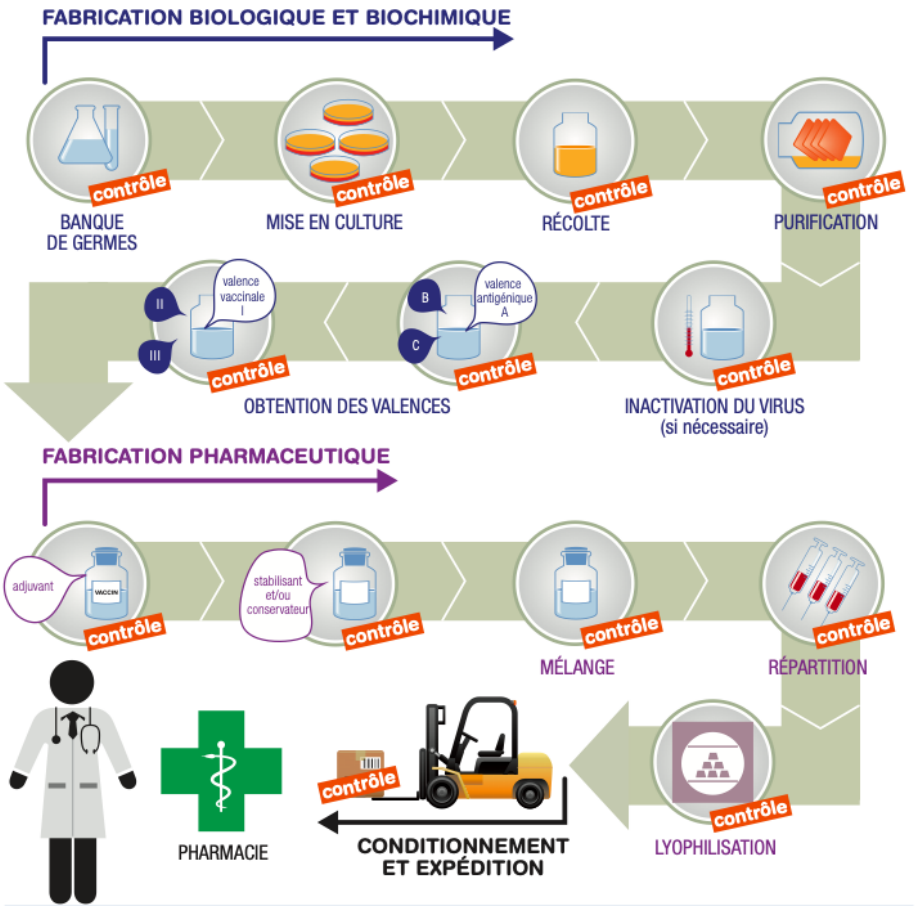


Figure de : BLIN A., 2021. La fabrication d'un vaccin, processus très encadré.

La production de vaccins se fait en trois étapes. D'abord l'*upstream*, ensuite le *downstream* et finalement l'étape de formulation.

Dans un premier temps, il est nécessaire pour le fabricant de vaccin d'avoir les matières premières nécessaires à la fabrication ainsi qu'une banque de germes contenant des bactéries et des virus. C'est à partir de cette banque de germes qu'il est possible de produire des antigènes. Ensuite vient l'étape de mise en culture et d'amplification des bactéries ou virus. L'utilisation de bioréacteurs remplis d'éléments nutritifs va permettre la production d'une grande quantité de bactéries ou cellules infectées. On appelle cette première étape l'*upstream*. (BLIN, 2021)

Lorsque l'amplification est terminée, on récolte les antigènes produits via ces milieux de culture. Afin d'éviter toutes impuretés dans le produit final, on réalise une purification par des processus spécifiques (centrifugation, filtration, chromatographie d'affinité, etc.). L'étape de *downstream* permet d'isoler et de purifier la protéine/ antigène d'intérêt. (BLIN, 2021)

Dans certains cas, il est nécessaire d'inactiver le virus tout en gardant son immunogénicité. (BLIN, 2021)

Enfin arrive l'étape de la formulation où on ajoute les différents excipients permettant de stabiliser le vaccin. On conditionne ce mélange dans des flacons ou seringues selon le type de vaccin. Certains vaccins sont lyophilisés afin d'améliorer la stabilité du produit et donc sa conservation. (BLIN, 2021)

Évidemment, lors de la fabrication de biomédicaments, la production est généralement divisée en plusieurs lots. L'entreprise suit et vérifie la conformité de ces lots en récupérant toutes les données disponibles sur ceux-ci. Si elle découvre des traces de contamination ou qu'une manipulation n'a pas été réalisée selon les feuilles de route, la production du lot en question est mise en suspens, en attendant d'avoir plus d'informations. Dans le pire des cas, il faudra envisager la destruction complète du lot. Évidemment, lorsque la production d'un lot est retardée ou détruite, cela coûte très cher à l'entreprise produisant.

Afin de minimiser les risques de contamination extérieure, le développement et la production des médicaments biologiques doivent être réalisés dans des salles blanches. Ces salles blanches permettent d'avoir un contrôle sur les concentrations particulaires. Elles sont

soumises à plusieurs normes ISO (14664, 14644) permettant un contrôle rigoureux de la température, de l'humidité, de la pression grâce à des processus de filtration de l'air, de dépression ou surpression via des sas d'entrée et de sortie.

Le bon déroulement d'une tâche de production dans une salle blanche est dicté par la norme Good Manufacturing Practices (GMP), assurant à l'utilisateur final que le médicament a été produit selon les règles de qualité en vigueur. Cette norme peut être résumée en dix principes tels qu'écrire les feuilles de routes contenant le mode opératoire de chaque manipulation ou prouver que le personnel qualifié possède les compétences nécessaires pour son poste de travail (Annexe 4). (AFMPS, 2018b)

Toutes ces contraintes et réglementations contribuent à rendre fastidieuse la production de lots cliniques et commerciaux des biomédicaments. Leur fabrication nécessite des procédés relativement plus complexes que les petites molécules. Cependant, compte tenu du contexte épidémique traversé, il est intéressant de noter que le développement et la production du vaccin COVID-19 ont été inhabituellement rapides, et cela, pour des raisons bien particulières (AFMPS, 2021) :

- la situation urgente de la pandémie a priorisé le développement des vaccins COVID-19 ;
- certaines étapes de développements ont été réalisées en même temps (essais précliniques, évaluation, production et AMM) alors qu'elles se succèdent dans un processus de développement « normal » ;
- des ressources financières plus importantes ont été mobilisées dans un intervalle de temps plus court ;
- la simultanéité de la production de vaccin avec l'évaluation par les autorités compétentes (EMA, FDA, AFMPS, etc.) des résultats des essais. De fait, les résultats peuvent être fournis au fur et à mesure que la phase est terminée et pas en une fois ;
- une AMM « conditionnelle » a pu être autorisée, avec une base de données moins complète qu'en temps normal. Cette AMM est uniquement accordée si le risque de ne pas avoir toutes les données disponibles au moment de l'AMM est inférieur au bénéfice qu'aurait le vaccin disponible immédiatement pour la population ;
- la nécessité de pouvoir proposer des vaccins en moins d'un an ;

Dès lors, chaque étape du processus de développement de médicaments a ses besoins et ses contraintes spécifiques. Le but est de fournir un médicament qui soit sûr, efficace et rentable.

Cela est obtenu en commençant par des recherches précliniques ou de petits lots sont soumis aux bonnes pratiques de laboratoire pour les recherches et les investigations animales. Ensuite se déroule la phase clinique avec des essais réalisés sur des lots de taille moyenne soumis aux normes GMP. L'étape de commercialisation, avec la production de médicaments efficaces rentables et de haute qualité, termine ce processus.

V. Cartographie

Ce point va permettre d'analyser et de montrer les points forts et les faiblesses de la Région wallonne au niveau des technologies du biomanufacturing.

5.1. Objectif et périmètre de la cartographie

La cartographie des différents acteurs du biomanufacturing permet de faciliter la collaboration et les interactions entre les différentes parties prenantes présentes en Wallonie. Cette cartographie va servir de guide pour :

- donner une vision claire de la chaîne de valeur et de l'attractivité du territoire wallon pour l'extérieur ainsi que pour les acteurs wallons ;
- identifier les chaînons manquants et les compétences spécifiques ;
- valoriser et promouvoir l'élargissement de l'offre dans la région (concurrence, partenaires, financiers, etc.) ;
- créer des connexions intrarégionales/nationales entre entreprises impliquées dans le biomanufacturing.

Cette cartographie répertorie les entreprises produisant des substances biologiques à visée humaine ou animale en lots cliniques ou commerciaux. Pour leurs propres comptes dans le cas des sociétés qui développent leurs propres biothérapeutiques ou pour des tiers dans le cas des Contract Development and Manufacturing Organizations (CDMOs) qui sont spécialisés en sous-traitance pharmaceutique.

5.2. Cartographie

La cartographie est présentée sous forme d'un tableau reprenant de façon non exhaustive les acteurs importants du biomanufacturing (Annexe 5).

VI. Analyse de la chaîne de valeur de développement de biomédicaments en Région wallonne

Afin de réduire les contraintes pesant sur les entreprises biopharmaceutiques mais aussi sur les universités, les hôpitaux, les Contract Research Organizations, les CDMOs et les divers prestataires de services (entreprises s'occupant du conditionnement, de la formulation, de la production des substances actives, de la logistique, etc.), ceux-ci créent des relations entre eux (Annexe 6). Généralement, les institutions académiques désirent que leur recherche soit traduite en une innovation pour continuer à recevoir des bourses et asseoir leur renommée. Pour les biotechs, c'est une source de capital qui est nécessaire. Et pour les industries pharmaceutiques il est indispensable de conserver leurs pipelines de médicaments bien fournis. Souvent, ces structures interagissent ensemble et ont besoin l'une de l'autre. De plus, ces coopérations offrent l'opportunité de partager les risques et les bénéfices, de diminuer le temps de développement de nouveaux produits et de réduire les coûts générés. (ETTOUATI, 2015)

Parmi les différentes parties prenantes discutées dans ce mémoire, il y a :

- les entreprises biopharmaceutiques développant et/ou produisant leurs propres produits ;
- les CDMOs ;
- les modèles mixtes ;
- les prestataires de services ou fournisseurs d'équipements ;
- les entités tierces (fonds d'investissement, gouvernements, académiques).

6.1. Entreprises structurantes

Ces entreprises réalisent la majorité du chiffre d'affaires et contribuent le plus à l'emploi au sein du secteur (bio)pharmaceutique wallon. (WUNDERLE, 2018)

6.1.1. GSK

L'entreprise GlaxoSmithKline (GSK) a été créée en 2000 suite à la fusion entre les entreprises pharmaceutiques Glaxo Wellcome plc et SmithKline Beecham plc. (WUNDERLE, 2018)

GSK est une entreprise très active dans les domaines thérapeutiques tels que les maladies respiratoires (asthme, rhinite allergique et bronchopneumopathie chronique obstructive), les maladies cardiovasculaires (hypertension pulmonaire, infarctus du myocarde, etc.), le diabète,

les maladies auto-immunes (lupus), le virus de l'immunodéficience humaine, l'oncologie et enfin les vaccins. (GSK, 2022)

Le groupe divise ses activités en 3 branches : « GSK Vaccines » qui est la division s'occupant des vaccins, « GSK Pharmaceuticals » une division s'occupant des produits thérapeutiques et « GSK Consumer Healthcare » qui s'occupe des produits de soins du groupe GSK. En Belgique, la société « GSK Biologicals » est responsable du développement et de la production de 80 % des vaccins de « GSK Vaccines ». (GSK, 2022)

Le siège principal de la division « GSK vaccines », se situe en Belgique, et plus précisément en Wallonie répartie sur les sites de Rixensart, Wavre et Gembloux. « GSK Biologicals » est un des plus gros employeurs de Wallonie au sein des entreprises pharmaceutiques, en employant environ 9000 collaborateurs répartis sur les différents sites dont 1600 scientifiques. (WUNDERLE, 2018)

Après avoir annoncé un investissement de 100 millions d'euros pour le site de Rixensart, GSK a décidé d'investir 330 millions d'euros de plus pour le site de Wavre à la fin de l'année 2020. Ces investissements assurent la pérennité des 9000 emplois actuels et le rôle important attribué aux différents sites wallons. (LIESSE, 2021)

Très récemment, GSK a conclu des partenariats avec ITeos Therapeutics, une biotech wallonne située à Gosselies, dans le développement et la commercialisation d'un traitement anticancéreux et avec Imec (entreprise située à Louvain) dans le développement de nanotechnologies permettant d'accélérer le processus de production des vaccins. (ITEOS THERAPEUTICS, 2021)

6.1.2. UCB

Société multinationale appartenant en majorité à la famille belge Janssen dont le siège principal est situé à Braine-l'Alleud, dans la province du Brabant wallon. Sur ce site sont effectués la R&D et la commercialisation de médicaments à destination de maladies graves principalement. (WUNDERLE, 2018)

En effet, celle-ci se concentre principalement sur les maladies neurologiques (épilepsie, Parkinson, syndrome des jambes sans repos) et immunologiques (arthrose/arthrite rhumatoïde,

maladie de Crohn, ostéoporose, etc.), et certaines maladies rares telle que la myasthénie grave. Leur domaine d'application est la thérapie humaine. Actuellement, UCB recherche et développe des anticorps monoclonaux. (UCB, 2017)

Suite à la pandémie COVID-19, UCB a voulu aider la biotech ExeVir Bio, une spin-off de la Vlaams Instituut voor Biotechnologie de l'Université de Gand dans le développement de nanocorps de lama contre le COVID-19 en aidant à la formulation et au lancement de la production de lots GMP pour des essais cliniques. De plus, ExeVir Bio s'est associé avec Mithra CDMO, spin-off de l'Université de Liège (ULiège), afin d'utiliser sa plateforme de production pour produire ces nanocorps. (WHITTAKER, 2020)

Récemment, UCB a décidé d'investir 200 millions d'euros dans une infrastructure pouvant accueillir une nouvelle unité de bioproduction en thérapie génique. Cet investissement va permettre à l'entreprise de contrôler l'entièreté du processus de production des vecteurs viraux, et donc être plus flexible et compétitif. Par ailleurs, cette nouvelle installation va permettre la création d'un grand nombre d'emplois en Wallonie. (WALLONIA.BE, 2022)

6.1.3. Zoetis

Zoetis est une entreprise pharmaceutique américaine qui développe, produit et commercialise des médicaments et vaccins à destination vétérinaire pour 8 espèces animales (porcs, bovins, volailles, ovins, poissons, chiens, chats et chevaux) dans plus de 100 pays différents. Mondialement, il existe 27 sites Zoetis produisant des vaccins et médicaments, dont le site de Louvain-la-Neuve. Sur ce site, il y a un pôle R&D appelé « Veterinary Medicine Research and Development » (VMRD) où sont réalisées des recherches sur la thérapie cellulaire. Cependant, les principales recherches se font sur un autre site aux États-Unis. En plus du VMRD, il y a le pôle production sur le site de Louvain-la-Neuve qui produit principalement des vaccins inactivés et plus récemment des anticorps monoclonaux. (ZOETIS, s. d.)

6.1.4. Kaneka Eurogentec

L'origine de cette entreprise vient du rachat de la spin-off de l'ULiège, Eurogentec par le groupe japonais Kaneka en 2010. La biotech Eurogentec, située à Liège, est une CDMO de production thérapeutique. Cela signifie qu'elle produit des peptides, des acides nucléiques, des oligonucléotides, des protéines et des anticorps pour des tiers (académiques, biotechs, et

industries pharmaceutiques). Leurs domaines d'application sont les biothérapeutiques, les vaccins à ADN et ARN et la thérapie cellulaire et génique, mais pas seulement. En effet, sur base de contrat de sous-traitance, l'entreprise fabrique des biomédicaments, des éléments pour le diagnostic in vitro et des kits pour la science génomique et protéomique. (EUROGENTEC, s. d.)

Il y a un an, l'entreprise a conclu un partenariat avec l'Université Catholique de Louvain (UCLouvain), et plus particulièrement avec le laboratoire du Professeur Jean-François Collet dans le but de développer des souches bactériennes produisant mieux et plus rapidement des protéines d'intérêt. De ce partenariat a résulté la formation d'un groupe de recherche conjoint entre les deux parties prenantes. L'expertise de l'UCLouvain sur les bactéries et l'apport financier ainsi que l'expérience dans la production de *biologics* de Kaneka Eurogentec va permettre d'optimiser et d'améliorer l'efficacité des biomédicaments. (COLLET, 2020)

6.2. Biotechs innovantes

Dans cette partie, nous nous limitons aux sociétés développant des produits thérapeutiques uniquement. Les entreprises citées ci-dessous sont une série d'exemples représentatifs du paysage wallon.

6.2.1. Cellaïon (anciennement Promethera)

Spin-off de l'UCLouvain situé à Mont-Saint-Guibert dans la province du Brabant wallon qui développe des produits de thérapies cellulaires dans le cadre de la médecine régénérative du foie en phase préclinique et clinique. Leur domaine thérapeutique sont les maladies mortelles du foie. (SCHIETTEKATTE, 2020)

La société a conclu un partenariat académique avec l'UCLouvain et le laboratoire d'hépatologie pédiatrique et de thérapie cellulaire. De plus, elle a également reçu un soutien financier (prêts conditionnels et subventions) de la part des Fonds Européens de Développement Économique et Régional (FEDER) et de la Région wallonne. (CELLAÏON, s. d.)

6.2.2. Bone Therapeutics

Société située à Gosselies dans la province du Hainaut, qui développe des produits de thérapies cellulaires régénératives osseuses. Pour l'instant, leurs produits en développement sont en phase préclinique et clinique. (BONE THERAPEUTICS, s. d.)

Par ailleurs, Bone Therapeutics collabore de façon étroite avec certains instituts académiques tels que l'Université Libre de Bruxelles (ULB) et l'ULG dans le cadre de la recherche et des accords de licences ainsi qu'avec le Laboratoire de Thérapie Cellulaire et Génique du Centre Hospitalier Universitaire de Liège. De plus, la société prend part dans certains projets de recherches avec le Centre de Microscopie et d'Imagerie Moléculaire crée par l'ULB et l'Université de Mons (UMons). Pour l'instant, l'entreprise reçoit un soutien financier de FEDER, de la Région wallonne. (LAMY, s. d.)

6.2.3. Celyad Oncology

Entreprise située à Mont-Saint-Guibert dans la province du Brabant wallon qui développe en phase préclinique et clinique des produits de thérapie cellulaire CAR-T (allogénique et autologue) à destination des patients ayant des tumeurs solides (colorectal) et des cancers hématologiques (myélome multiple, leucémie myéloïde aiguë).

En 2020, Celyad Oncology a conclu un partenariat avec la division belge de l'industriel pharmaceutique américain, Merck Sharp and Dohme. Cette collaboration entre une biotech et une entreprise pharmaceutique avait pour but la réalisation d'un essai clinique d'une thérapie CAR-T allogénique. En plus de ce partenariat, Celyad a reçu, une fois en 2019 et à deux reprises en 2020, le soutien financier de la Région wallonne sous forme de subventions et autres financements non-dilutifs (aides publiques, prêts, concours, subventions, etc.). (CELYAD ONCOLOGY, s. d.)

6.2.4. Novadip

Spin-off de l'UCLouvain et de la Clinique universitaire Saint-Luc créée en 2015. Celle-ci développe (phase préclinique et clinique) des thérapies cellulaires régénératives osseuses (autologue et allogénique) et utilise des cellules souches adipeuses grâce à sa plateforme de régénération tissulaire 3M3. Novadip se lance également dans la conception d'exosomes chargés de miRNA via des cellules souches hautement différenciées grâce à une plateforme technologique. L'objectif est d'utiliser certains miRNA impliqués dans la modulation du remodelage osseux, l'inhibition de la prolifération cellulaire et le développement tumoral. Les indications potentielles comprennent les maladies systémiques des tissus, telles que l'ostéoporose et l'ostéoarthrite, ainsi que certaines tumeurs solides. Ce concept d'exosomes chargés de miRNA fait actuellement l'objet d'un projet (theramir) soutenu par le pôle BioWin et

financé par la Région wallonne, coordonné par Novadip en collaboration avec EVerZom (France), ULiège, et le CER groupe. (BIOWIN, s. d.)

En 2020, Novadip a reçu le soutien de la Région wallonne à hauteur de 9,4 millions d'euros sous forme de financements non dilutifs. (NOVADIP, s. d.)

6.2.5. Ncardia

Cette société, créée en 2017 suite à l'acquisition de Pluriomics. Basée à Gosselies, près de Charleroi, celle-ci recherche, développe et produit des thérapies cellulaires régénératives grâce à la technologie des cellules souches pluripotentes induites d'origine humaine (iPSC) sur base de contrats (CDMO). En plus de produire des iPSC, la société modélise des tests in vitro sur cellules différenciées et réalise des criblages haut débit. Elle intervient durant la phase de « drug discovery », c'est-à-dire avant la phase préclinique.

Ncardia était également impliquée dans un projet (iCone) en collaboration avec BioWin, Catalent, l'ULiège et l'ULB. Ce projet avait pour but de générer des neurones corticaux d'origine humaine à partir de cellules souches pluripotentes induites. (BIOWIN, s. d.-a)

Afin d'accélérer son développement, la Société Fédérale de Participations et d'Investissements (SFPI-FPIM), la Société Régionale d'Investissement de Wallonie (SRIW) et Sambrinvest ont apporté un soutien financier à la société. (NCARDIA, s. d.)

6.3. Contract Development and Manufacturing Organizations (CDMOs)

Certains laboratoires pharmaceutiques font appel à des sous-traitants pour la R&D et/ou la fabrication des produits thérapeutiques. On appelle ces sous-traitants des CDMOs. Ceux-ci s'engagent à respecter les normes et règlementations en vigueur dans le pays de la société pharmaceutique ayant établi un contrat avec eux.

L'avantage de collaborer avec des CDMOs est de limiter l'investissement financier ainsi que la prise de risque pour l'entreprise cliente. En effet, ces sous-traitants ont l'expertise et les équipements que les entreprises n'ont pas forcément (en particulier les jeunes entreprises), ce qui permet de recentrer leurs activités et d'améliorer leur compétitivité. (CDMO France, s. d.)

Comme le montrent les exemples qui suivent, le modèle CDMO permet :

- de se concentrer pour et avec le sponsor sur le procédé de fabrication et le produit sans être à la recherche de financement ;
- de faire profiter aux sponsors de la connaissance emmagasinée au travers de tous les projets précédents réalisés dans le domaine ;
- de se faire rémunérer pour des services et non pas par le fruit de la vente du médicament.

6.3.1. Catalent

Catalent Pharma Solutions, société américaine de type CDMO et anciennement filiale de Cardinal Health, a racheté en début d'année 2020 à la biotech MaSTherCell pour 315 millions de dollars. La société wallonne, basée à Gosselies près de Charleroi est une spin-off de l'ULB créée en 2011. C'est une CDMO qui développe et produit des thérapies cellulaires et géniques. Suite au rachat de la spin-off, Catalent a décidé d'entamer la construction d'un nouveau bâtiment de 5000 mètres carrés dans le Biopark de Gosselies. Celui-ci sera dédié à la production. Selon M. Bedoret, ancien Chief Executive Officer (CEO) de MaSTherCell, ce rachat va permettre « *l'accélération d'emplois dans la Région wallonne et le développement de du savoir-faire belge à l'échelle mondiale* »[4]. (WALLONIA.BE, 2021)

En plus de MaSTherCell, Catalent a racheté en 2021 une deuxième société, Delphi Genetics, située dans le Brussels South Charleroi BioPark. Celle-ci est une spin-off de l'ULB créée en 2001 et ayant pour domaine d'expertise la thérapie génique et ingénierie génétique. C'est une société de sous-traitance, c'est-à-dire qu'elle produit de l'ADN plasmidique dans le cadre de thérapie génique et cellulaire pour ses clients. (SAMBRINVEST, 2021)

En rachetant ces entreprises et en les développant, Catalent est en train de créer, à Gosselies, un pôle d'excellence européen dans le domaine de la thérapie génique et cellulaire. Selon la Présidente de l'activité de thérapie cellulaire et génique de Catalent Biologics, Manja Boerman : « l'objectif est de continuer à investir dans l'expansion et l'optimisation du campus de

[4] Le Soir. 2020. *L'entreprise américaine Catalent rachète MaSTtherCell pour 315 millions de dollars* [En ligne]. « https://www.lesoir.be/277344/article/2020-02-03/lentreprise-americaine-catalent-rachete-masthercell-pour-315-millions-de-dollars ». (page consultée le 8 janvier 2022).

Gosselies afin de créer un centre de premier plan pour la thérapie cellulaire et génique »[5]. (CATALENT, s. d.)

Le rachat de ces deux entreprises n'est pas anodin. En effet, le fait qu'elles soient situées dans le même BioPark à Gosselies et qu'elles possèdent de bonnes capacités de productions ainsi que des équipements et personnels qualifiés a poussé Catalent à investir à Charleroi, mais ce ne sont pas les uniques raisons. En effet, la Belgique possède des centres de recherches accessibles, un réseau universitaire dense et d'excellents hôpitaux transformant la Région wallonne en un choix stratégique en termes d'investissement et de localisation. (UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES, s. d.-a)

6.3.2. Thermo Fisher

Entreprise américaine fournisseur d'équipements et de logiciels de recherche et d'analyse pour les laboratoires qui a racheté, en 2021, la société Henogen à Novasep pour 725 millions d'euros. Henogen était une spin-off de l'ULB installée dans le BioPark de Gosselies, qui développait et produisait des molécules biologiques pour d'autres entreprises. Précédemment, celle-ci avait déjà été rachetée, en 2009, par l'entreprise française Novasep afin de devenir leur unité de développement et de production de vecteurs viraux. (THERMOFISHER SCIENTIFIC, s. d.)

Par ailleurs, Thermo Fisher est également présent sur le site de Seneffe où ils produisent le principe actif du vaccin COVID-19 AstraZeneca/Oxford grâce au rachat de Novasep Belgium (ex-Henogen). (RTBF.BE, 2021)

6.3.3. Univercells

Société créée en 2013 par Hugues Butlot et José Castillo qui propose des plateformes de production des biomédicaments et des vaccins à des coûts inférieurs afin de rendre ces produits accessibles à tout le monde. Le groupe Univercells possède 5 filiales : Univercells Technologies, Exothera, Quantoom Biosciences, Unizima et RLM consulting. La filiale Unizima a été créée dans le but de transférer des technologies et apporter un soutien efficace dans la validation des projets internationaux de bioproduction. RLM consulting propose aux

[5] Yes2Belgium. *Catalent in Belgium : Rooted in history, blossoming with innovation* [En ligne]. https://yes2belgium.be/catalent-belgium-gosselies-atmp-history-innovation/. (page consultée le 8 janvier 2022).

entreprises des conseils en matière d'affaires réglementaires de la conception jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché. Quant à Quantoom Biosciences, cette biotech conçoit et développe des ARNm performants jusqu'au stade préclinique et clinique. (QUANTOOM BIOSCIENCES, s. d.)

Après le développement de la plateforme de production pour thérapie génique, Univercells technologies s'est lancé le défi de mener un projet de développement avec des vecteurs viraux de la phase préclinique jusqu'à la production de lots GMP. Les principaux défis de ce projet sont le manque d'accès à une expertise en développement de procédés de thérapie génique, l'absence de zones de production qualifiées GMP et la capacité du client à transférer son procédé de thérapie génique dans la technologie SCALE X dont l'entreprise Univercells technologies est propriétaire. C'est dans ce contexte qu'Exothera a été créée en tant que partenaire privilégié capable de développer rapidement et à un coût réduit le produit vecteur viral d'un client dans le système SCALE X, de lancer des lots cliniques en conditions GMP (puisque les installations sont approuvées par les autorités réglementaires) et de ne dépenser que pour les quantités requises de matériel. Cela permet au client de disposer rapidement d'un procédé industriel et de petites quantités de produit répondant aux normes réglementaires sans prendre le risque d'investir dans des capacités coûteuses (qui ne pourront servir si le produit ne rencontre pas de succès lors des étapes cliniques). Exothera en tant que CDMO peut offrir ce service à de nombreux clients et rapidement monter en échelle grâce à sa collaboration étroite avec Univercells. Sa création a permis d'accélérer les délais d'exécution encore trop longs chez la plupart des CDMOs, de doubler la capacité avec 15 000 mètres carrés dédiés à la production GMP.

Chacune de ces filiales est basée dans la Région wallonne et emploie au total environ 300 personnes de 30 nationalités différentes. (UNIVERCELLS, 2021)

En 2021, la Banque d'Investissement Européenne a conclu un accord de prêt d'une valeur de 30 millions d'euros avec Univercells dans le but de produire des vaccins contre le COVID-19 à grande échelle dans une nouvelle installation à Jumet. De plus, certains investisseurs internationaux tels que la Fondation Bill and Melinda Gates, le milliardaire George Soros ont investi dans la société wallonne. (UNIVERCELLS, 2021)

En plus de ces investissements, l'entreprise a reçu des subsides de la part de la Région wallonne à hauteur de 2,4 millions d'euros. Univercells est actuellement impliquée dans un projet BioWin, (Be4OneW), en collaboration avec la société Bio-Sourcing, l'ULiège et le centre de recherche CER groupe. Ce projet a pour but de développer une plateforme haute technologie de production de produits (bio)pharmaceutiques à grande échelle, grâce à des processus continus, permettant la réduction du coût de la production. (BIOWIN, s. d.-a)

6.4. Modèle mixte

Font partie du modèle mixte les entreprises développant et produisant leurs propres produits (bio)pharmaceutiques et proposant leur plateforme technologique de fabrication à des entreprises tierces.

6.4.1. Mithra

Spin-off de l'ULiège, créée en 1999, spécialisée dans le domaine de la santé féminine. Mithra CDMO s'est installée à Liège du fait de son lien avec l'université de Liège et des origines de ses fondateurs (François Fornieri et le Professeur Docteur Jean-Michel Foidart), mais pas seulement. En effet, la société a vu, à Liège, une opportunité de créer des partenariats avec d'autres entreprises du secteur grâce sa localisation au centre de l'Europe et proche de l'aéroport de Liège et d'axes routiers facilement accessibles. À ses débuts, Mithra ne proposait que des médicaments sans prescriptions à destination des femmes (compléments alimentaires, produits d'hygiène intime, dispositifs médicaux). En 2004, l'entreprise élargit son domaine d'expertise en commercialisant sa première pilule contraceptive générique. Dorénavant, cette entreprise développe et produit des médicaments contraceptifs (l'anneau hormonal vaginal Myring®, la pilule contraceptive Estelle®), des médicaments pour la ménopause (Tibelia®) et le traitement des cancers hormono-dépendants liés à la gynécologie (l'implant sous-cutané biodégradable Zoreline® encore en phase de développement). (MITHRA, s. d.)

En plus de développer et produire pour son propre compte, Mithra a décidé, en 2014, de créer une CDMO qui fournit à des clients un large éventail de services allant de la conception à la commercialisation de médicaments selon les normes officielles de la FDA et/ou EMA (ex. : développement de médicaments, étude de stabilité, fabrication sous contrat, logistique et chaine approvisionnement, assurance qualité, soutien réglementaire). La filière CDMO est spécialisée dans le conditionnement d'injectables stériles (flacons, cartouches et seringues préremplies) et les formes polymériques (anneaux vaginaux, implants). (MITHRA, s. d.)

Cette usine CDMO a d'abord été créée pour :

- apporter leur expertise et leurs équipements haute technologie de dernières générations à d'autres entreprises ;
- faire profiter à ses clients des capacités de production industrielle et de développement
- développer et produire les médicaments propres de Mithra ;
- maintenir le savoir-faire de la technologie des polymères biodégradables et non biodégradables.

Il existe très peu d'entreprises CDMO fabriquant des anneaux vaginaux contrairement à celles fabriquant des comprimés. Avant la création de leur propre CDMO, Mithra avait fait appel à une entreprise de sous-traitance située en Europe respectant les normes GMP pour produire la pilule contraceptive Estelle. Au vu des prévisions de croissance de la pilule ainsi que dans le but de limiter les risques de rupture d'approvisionnement sur le marché, Mithra a décidé d'investir dans cette usine de production indépendante : le CDMO.

Les perspectives futures de la branche CDMO de Mithra sont d'étendre leur visibilité à l'échelle nationale et internationale et d'agrandir leur capacité. Le modèle de CDMO permet des avantages vis-à-vis du financement d'un projet de développement d'un produit, car il est subventionné par son client final permettant de limiter les risques inhérents à tous parcours d'accréditation d'un médicament.

6.5. Prestataires de services et/ou fournisseurs d'équipements

Ces sociétés proposent des prestations techniques ou intellectuelles à d'autres sociétés. Elles exercent des activités dans plusieurs domaines : la R&D, la logistique, l'informatique, l'ingénierie, etc.

6.5.1. Digitalisation des procédés

Certaines entreprises telles que DNAlytics reprise ci-dessous fournissent des services dans la numérisation et la transformation digitale de procédés. D'autres sociétés sont également présentes dans ce secteur, telles que : Cenaero, Ipratech, Imec, Machine Sight, Ovizio, Pharmalex, Biion Sapristic, Tai Pro Engineering, Quality by Design Group.

Ces prestataires spécialisés dans la digitalisation de procédés sont principalement contactés par les entreprises pharmaceutiques afin d'optimiser leurs productions. En effet, cette transformation digitale permet de simplifier et d'améliorer les procédures de contrôles qualité en facilitant la conformation aux normes GMP et la maintenance des équipements, en améliorant la robustesse et les performances des procédés. De fait, cela permet de réaliser un audit sur les procédés et ainsi les optimiser (rendement, personnel qualifié, etc.) au sein des lignes de production. Cela permet également d'améliorer la traçabilité et réduire au maximum les risques d'erreurs en intensifiant le contrôle en direct des différentes étapes de production. Ceci permet de stopper le plus tôt possible le processus de production de lots ne répondant pas aux critères requis. Cette numérisation va permettre aux entreprises pharmaceutiques de fournir des produits de haute qualité conformes aux exigences actuelles. (PICOMTO, s. d.)

6.5.1.1. DNAlytics

L'entreprise DNAlytics, spin-off de l'UCLouvain, fournit des services spécifiques dans la numérisation, la transformation digitale de procédés ainsi que l'analyse des données sur les différents procédés (développement, production, etc.). Leur business modèle est le suivant :

- soit l'entreprise installe et configure de façon personnalisée leur logiciel « Hercule » dédié à la bioproduction : leur logiciel permet le recueil de données chez l'entreprise cliente, avec ou sans service analytique ;
- soit l'entreprise cliente décide de ne pas installer le logiciel : cette société exporte alors ses données à DNAlytics, qui va intégrer ces données dans une version locale de leur logiciel et ensuite les faire analyser par ses spécialistes en données (data scientists).

Le travail sur les données ne porte pas uniquement sur les activités de production. Les spécialistes/experts en données vont recueillir les données de l'entreprise cliente, peu importe qu'elles soient associées à des études cliniques, à des études de qualités, à des lots de production, et les analyser. De cette analyse va résulter un rapport contenant des recommandations pour le client quant à l'optimisation de sa productivité, à la rentabilité par rapport au temps de production, ou des réponses à d'autres questions liées à leurs projets de R&D. Ces services vont permettre d'améliorer l'efficacité des petites et moyennes entreprises (PME) biopharmaceutiques qui n'ont pas les outils ou l'expertise en interne. Les grandes entreprises pharmaceutiques ont souvent leur propre équipe de spécialistes en données, mais font malgré tout appel à des entreprises comme DNAlytics, que ce soit pour renforcer leurs

propres équipes ou pour répondre à certaines questions en faisant appel à des méthodologies bien spécifiques.

6.5.2. Design, optimisation et équipements d'infrastructures

Les entreprises (bio)pharmaceutiques tentent chaque jour d'optimiser les processus de fabrication afin d'améliorer la sécurité et l'efficacité des médicaments. C'est pourquoi elles font appel à des sociétés qui s'occupent de l'aménagement d'infrastructures, de l'optimisation des procédés et de la modélisation pour le design de laboratoires, sites de production, mais également de la création et la fabrication de matériels sur mesures (ex. : réacteurs, fermenteurs, salles blanches, isolateurs, équipements analytiques, équipement de purification, etc.)

Afin d'optimiser le flux de la chaîne de production, certaines entreprises proposent leurs services dans le domaine de la maintenance prédictive (ex. : I-Care, située à Mons). Des logiciels spécifiques sont capables d'anticiper le dysfonctionnement ou la dégradation de certaines machines plusieurs jours voire plusieurs mois à l'avance avant que cela ne génère une situation critique liée à une panne complète, qui pourrait mener à l'arrêt temporaire. Ceci permet également aux entreprises clientes de diminuer au maximum le temps d'arrêt des machines, d'améliorer les performances et la fiabilité des équipements. Grâce à ces technologies, l'entreprise va pouvoir réduire les coûts des dépenses liées à la maintenance. (AVEVA, s. d.)

Les principales entreprises présentes en Wallonie exerçant dans les domaines du design, optimisation et équipements d'infrastructures sont : SalamanderU, LSB, Aseptic Technologies, Barré, Burdinola safer labs, Ciseo, Jumo, Medi-Line, etc.

6.5.3. Infrastructures

En Wallonie sont présents plusieurs parcs d'activités dédiés aux biotechs, spin-off et sociétés actives dans le domaine biotechnologique. En plus des entreprises implantées sur le site, le Brussel South Charleroi BioPark présent à Gosselies offre certains services tels que : la location de bureaux et de laboratoires privatifs, de laboratoires partagés totalement équipés et l'accès à un réseau de fournisseurs spécialisés dans le domaine, etc. Il y a dans ce BioPark des entreprises telles que ThermoFisher Scientific, Barré, Catalent, Univercells, iTeos Therapeutics, le pôle BioWin, etc. (BIOPARK, s. d.)

D’autres parcs d’activités industrielles sont présents en Wallonie : Novalis Science Park à Marche-en-Famenne, Créalys à Isnes, l’Axis Parc à Mont-Saint-Guibert, le LegiaPark à Liège, etc. Ce dernier, encore en construction, propose 30 000 mètres carrés de laboratoires, salles blanches, bureaux, lieux de stockage, etc. Il permettra d’accueillir des biotechs, et plus particulièrement celles impliquées dans les tests cliniques où l’accès à des salles blanches, des zones de stockages et de contrôle qualités sont nécessaires. (WALLONIE SANTÉ, 2021)

Enfin, il existe des incubateurs comme le I-Tech Incubator 1 présent sur le Biopark de Gosselies qui soutient les projets des jeunes scientifiques-entrepreneurs en évaluant le marché, en aidant lors de la levée de fond et lors de la formation d’un conseil d’administration. Cet incubateur propose également ses locaux contenant 6000 mètres carrés de laboratoires, des salles blanches et des bureaux.

6.5.4. Logistiques

Grâce à la localisation centrale de la Belgique en Europe, ce pays est sollicité aussi bien par les sociétés nationales qu’internationales à des fins de logistique et de distribution. En effet, les camions, avions et bateaux arrivent plus rapidement et plus facilement en Belgique, ce qui permet aux entreprises belges d’avoir une bonne réactivité et une bonne agilité dans l’importation et l’exportation de produits biopharmaceutiques.

Entre autres, les sociétés impliquées dans le biomanufacturing ont la capacité d’importer et exporter énormément de matière première grâce :

- **aux ports maritimes extérieurs situés en Belgique ou dans les pays voisins (Anvers, Rotterdam, etc.).** Ceux-ci vont créer un flux maritime important ;
- **aux ports fluviaux intérieurs avec plus de 1532 kilomètres de voies navigables**. Encore inexploités par les entreprises biopharmaceutiques, ils vont devenir potentiellement important dans les prochaines années. (SPF MOBILITÉ ET TRANSPORTS, s. d.) ;
- **au réseau de gaz souterrain de plus de 3700 kilomètres de long** permettant d’approvisionner les grandes et plus petites entreprises biopharmaceutiques belges. (GAS.BE, s. d.) ;
- **aux aéroports internationaux belges (Brussels Airport, Liege Airport) et limitrophes (Schiphol, Lux Airport, etc.).** L’aéroport de Bruxelles est le plus sollicité par le secteur

pharmaceutique en Belgique avec plus de 100 000 mètres carrés dédiés aux produits biopharmaceutiques. Quant à l'aéroport de Liège, celui-ci est un aéroport cargo, c'est-à-dire qu'il s'occupe prioritairement du transit de marchandises (plaque tournante du Programme Alimentaire Mondial (PAM)). La distribution de produits biopharmaceutiques est plus rapide qu'à l'aéroport de Bruxelles, car il a plus d'infrastructures dédiées aux produits pharmaceutiques, mais il reste l'aéroport numéro deux en Belgique. En effet, énormément de marchandises pharmaceutiques voyagent dans la soute de vols commerciaux, ce qui explique pourquoi l'aéroport de Bruxelles occupe la première place. Pour transporter des marchandises biopharmaceutiques, ces deux aéroports doivent respecter les bonnes pratiques de distribution

Grâce aux aéroports idéalement situés au centre de l'Europe, de nombreuses entreprises de logistiques s'installent dans les aéroports belges. C'est le cas de la compagnie chinoise, Shengsheng Supply Chain Management, impliqué dans le transport d'échantillons d'essais cliniques. Ces logisticiens sont très importants afin de contrôler et maitriser tous les paramètres des biopharmaceutiques lors du transport et ainsi éviter les risques d'erreurs et de pertes. (MUNSTER, 2019)

L'aéroport de Liège transporte pas moins d'un million de tonnes de marchandises chaque année et cela ne fait qu'augmenter. Selon Luc Partoune, directeur de l'aéroport de Liège : « *Liège est devenu un village du monde pour toutes les marchandises à forte valeur et qui doivent se déplacer vite et loin »*[6]. (WALLONIA.BE, s. d.)

Quant à l'aéroport de Bruxelles, Brussels Airport, celui-ci a construit une plateforme logistique, Brucargo, permettant le stockage réfrigéré et la manutention de médicaments et biomédicaments. Cet aéroport est spécialisé dans le transport de produits thermosensibles et ce, à chaque maillon de la chaine de transport. Selon Arnaud Feist, CEO de Brussels Airport Company : « *Dans le cadre de notre stratégie Cargo, Brussels Airport a pris depuis plusieurs années la position de leader international dans le transport des produits pharmaceutiques et biotechs, secteur clé de notre pays. Nous continuons à investir massivement dans des infrastructures logistiques adaptées aux besoins spécifiques des industries pharmaceutiques et biotechnologiques, ce qui nous*

[6] Wallonia.be. 2020. *1 million de tonnes transportées pour Liège Airport* [En ligne]. http://fr.investinwallonia.be/actualites/news/1-million-de-tonnes-transportees-pour-liege-airport. (page consultée le 16 janvier 2022).

permet de garantir la chaine de froid si essentielle pour les médicaments et vaccins »[7]. (BRUSSELS AIRPORT, 2019)

Dans le cadre de la pandémie COVID-19, l'aéroport a transporté des vaccins contre le coronavirus. En effet, sur cet aéroport a eu lieu, en 2020, le décollage du premier vol au monde contenant des vaccins contre le COVID-19 et depuis ce décollage, environ 750 millions de vaccins ont été transportés à partir de cet aéroport. (BRUSSELS AIRPORT, 2021) ;

- **aux différents prestataires logistiques**. Il existe des entreprises travaillant dans le stockage de matières premières ou produits finis (Groupe Pierre, Walden, Galliker), dans le transport routier entre deux sites ou deux pays via des semi-remorques sous température contrôlée (Esserf, Groupe Pierre) ou via des camionnettes pour du transport express (DHL, Biocare, World Courrier, Agilmex, etc.), dans la consultance et dans l'accompagnement des sociétés dans l'analyse des routes les plus rapides et les moins chères pour la cartographie des « shipping » ou expéditions. Certaines entreprises développant des emballages sur mesures (ex. : Sofrigam) tels que des containers réfrigérés ou encore des « pallet shippers », sont capables de transporter des produits pharmaceutiques en garantissant la chaine du froid et la sécurité des produits transportés ;
- **à la bonne coopération et la bonne formation des douanes belges**. De fait, la Commission européenne a publié en mars 2020 un document reprenant les conseils sur la mise en pratique de « couloirs verts » (Green Lane) qui ont pour but de réduire le temps perdu aux postes-frontière/douanes des pays européens à 15 minutes maximum. Ces mesures permettent d'adoucir les charges réglementaires pour les prestataires logistiques ainsi que d'assurer une chaine d'approvisionnement rapide et efficace ;
- **à la neutralité de la Belgique au niveau politique ;**
- **aux risques de catastrophes climatiques faibles ;**
- **à la logistique interne des entreprises belges.** Les sociétés du secteur du biomanufacturing ont certaines compétences que d'autres secteurs n'ont pas forcément. En effet, ils ont une très bonne gestion des flux, ils intègrent parfaitement les demandes et attentes des clients et ils ont une bonne mobilisation de personnels qualifiés et non

[7] AirJournal. 2019. *Brussels Airport : un aéroport sur mesure pour le secteur pharmaceutique* [En ligne]. https://www.air-journal.fr/2019-01-13-brussels-airport-un-aeroport-sur-mesure-pour-le-secteur-pharmaceutique-5209639.html. (page consultée le 16 janvier 2022).

qualifiés. Ce qui leur permet d'avoir un bon niveau de productivité. Par ailleurs, il est également important que les entreprises entretiennent une logistique collaborative avec les autres entreprises du secteur, afin d'améliorer leur compétitivité (ex. avion partagé pour entreprises exportant dans la même zone géographique). Cette collaboration pourrait réduire le budget imputé à la logistique des médicaments ainsi que l'impact écologique (European Green Deal proposé par la Commission européenne pour rendre l'Europe neutre en dioxyde de carbone d'ici 2050). (CLIMAT.BE, s. d.)

Avec le développement et la fabrication de biomédicaments de plus en plus complexe nécessitant un stockage à températures extrêmes (ex. vaccin Comirnaty de BioNTech-Pfizer conservé entre - 90° et - 60°C avant que l'EMA ne décide de changer les conditions de stockages en 2021), ainsi que des infrastructures adaptées rendant la logistique de ceux-ci plus compliquée, il est primordial d'améliorer les liens entre la logistique interne et la logistique externe des entreprises.

La Belgique est donc un centre d'excellence au sein de l'Europe en matière d'exportation et importation de biomédicaments et vaccins. En effet, grâce aux investissements réalisés par les différents acteurs en logistiques, les entreprises belges actives dans le biomanufacturing peuvent importer ou exporter leurs produits vers des pays éloignés. Par exemple, l'entreprise américaine Moderna utilise la Belgique comme plateforme de distribution bien que ne produisant pas en Belgique, ce qui montre l'intérêt des entreprises à investir en Belgique.

Par ailleurs, les entreprises biopharmaceutiques investissent en Belgique, car ce pays présente très peu de risques. En effet, selon Franck Toussaint, supply and value chains manager à l'Awex (Agence Wallonne à l'Exportation et aux investissement Étrangers), il n'est pas risqué d'investir et d'importer des matières premières en Belgique pour les raisons suivantes :

- excellentes compétences en logistiques et bonne formation universitaire ;
- aucun problème climatique (tremblements de terre, inondations, températures extrêmes, etc.). Avant les grosses inondations de 2021, les dernières répertoriées furent en 1987 et 1953 ;
- la stabilité politique.

Cependant, le coût de la main-d'œuvre et du personnel en Belgique est très élevé comparé à d'autres pays. En effet, selon les chiffres publiés par Eurostat pour l'année 2020, la Belgique occupait la troisième place dans le classement des coûts salariaux les plus élevés en Europe, après le Luxembourg et le Danemark. De plus, selon la fondation Hans Böckler, l'Organisation de coopération et de développement économique et l'Institut économique allemand de Cologne, la Belgique occupait la quatrième place dans les pays ayant le plus de jours de grèves pour 1000 salariés entre 2005 et 2016. (LA LIBRE ECO, 2021)

Il existe en Wallonie des opportunités d'innovation en logistique impressionnantes (digitalisation, Industrie du Futur et son award annuel « Factory of the Future », manufacturing 4.0) et une évolution des priorités en logistique tendant vers une logistique plus durable et plus « verte ». En effet, le projet de demain soutenu par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est le suivant : produire et délivrer des médicaments en moins de 3 mois. Il est pour l'instant très difficile pour les entreprises de réaliser cette prouesse logistique, mais l'arrivée de la 5G et l'innovation des datas, permettra de dynamiser le secteur biopharmaceutique et ainsi améliorer sa logistique. Il existe cependant des entreprises comme AstraZeneca qui ont fait le choix de réduire au maximum le transport de médicaments par les voies aériennes en les remplaçant par des voies plus « durables » et écologiques comme le transport maritime. Les voies maritimes sont plus contraignantes (voyage plus long), c'est pourquoi l'entreprise doit être plus prévoyante. D'autres entreprises comme Pfizer veulent réduire leur impact écologique en améliorant les différents flux de transport via une étude des flux de transports (cartographie des routes les plus rapides et écoresponsables). (ASTRAZENECA, s. d.-b)

6.5.5. Agences réglementaires

Avec des réglementations en constante évolution et des contrôles de plus en plus stricts quant au développement, à la production et la commercialisation de médicaments imposés par l'EMA et l'AFMPS, les entreprises du biomanufacturing doivent sans cesse innover et mettre la barre plus haut afin de respecter les impératifs réglementaires. En effet, pour produire des biomédicaments il faut suivre des normes et lignes directrices reprises dans le guide de GMP. Ces normes vont permettre au consommateur final d'être certain que son médicament a bien été produit, selon les bonnes règles de fabrication. Cependant, pour l'entreprise fabriquant ces produits, cela représente une grosse charge de travail en plus, des infrastructures plus sophistiquées et du personnel plus qualifié.

Afin de respecter les normes GMP et ainsi continuer à produire des biomédicaments, les entreprises font parfois appel à des sociétés de consultances pour les aider à respecter les réglementations de leurs bioproductions telles que Pauwels Consulting, RLM consulting (Univercells). Ces sociétés vont agir comme des prestataires de services pour les entreprises biopharmaceutiques. (AFMPS, 2018b)

6.6. Facteurs clés de succès

Si la Belgique et plus particulièrement la Wallonie compte autant de grandes entreprises impliquées dans le biomanufacturing, de biotechs, de CDMOs ainsi que des prestataires de services, c'est parce qu'elle bénéficie d'une situation géographique stratégique et possède un excellent écosystème, favorisant la croissance et le développement intrarégional et international de ces entreprises.

Dans un premier temps, la Wallonie se situe au cœur de l'Europe, mais plus particulièrement au sein d'un espace économique et industriel privilégié. L'accès quasi immédiat à de grandes capitales et villes européennes ainsi qu'à des pôles économiques donne à la Wallonie et aux entreprises wallonnes un réel avantage de position. Cette proximité immédiate avec ces différents pays représente un marché de 400 millions de personnes. De plus, comme rapporté précédemment, la Belgique possède un avantage climatique par rapport à d'autres pays d'Europe. En effet, ce pays ne subit que très rarement des catastrophes climatiques, ce qui diminue fortement les risques lors d'un investissement par une entreprise (bio)pharmaceutique. (AWEX, 2014)

L'excellence universitaire est un des fers de lance de la Région wallonne. Le nombre de publications scientifiques par habitant en Belgique par rapport à la France et les Pays-Bas est 50% plus important. La formation universitaire est une force de la région. En effet, la Belgique a plus de diplômés en sciences de la santé et sciences de la vie par habitant que plusieurs grands pays européens (France, Irlande, Suisse, Allemagne, Pays-Bas, etc.). Les universités wallonnes telles que l'ULB, l'UNamur, l'ULiège, l'UMons et l'UCLouvain forment un réseau universitaire important qui fournit un savoir-faire unique à travers l'Europe et le monde, tant au niveau des compétences intellectuelles que techniques. En plus de former les scientifiques de demain, les universités sont à l'origine de sociétés spin-off grâce au partage de leurs connaissances et méthodes provenant de la recherche. Par exemple, dans le cas de l'ULB, 34%

de ses spin-off sont actives dans le secteur des biotechnologies dont Bone Therapeutics, Novadip, Eurogentec, MaSTherCell, etc. D'autres universités sont également impliquées dans la création de spin-off, c'est le cas de l'ULiège avec Mithra. (UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES, s. d.-c)

La forte concentration et donc la proximité des centres hospitaliers, notamment d'hôpitaux académiques de renoms, sont également un facteur important. En effet, c'est dans ces centres que se déroule une partie de la recherche médicale, mais aussi les études cliniques ainsi que leur suivi, indispensables au développement et à l'accès au marché pour les nouveaux biothérapeutiques, entre autres.

Par ailleurs, il existe plusieurs centres de formation spécialisés en Wallonie tels que l'Aptaskil à Seneffe (anciennement Cefochim), le Culture In Vivo à Nivelles, le Forem – Centre de formation en biotechnologie à Liège et le ULB HeLSci – Centre de formation en Santé et Sciences de la Vie à Charleroi, qui forment, entre autres, aux métiers d'opérateurs, de responsable de maintenance et autres métiers avec des cours axés sur la pratique et moins sur la théorie. Ils représentent une force de la région et une volonté politique. Ces centres ont le potentiel de former de réels experts dans chaque domaine du biomanufacturing. Selon l'OCDE, la Belgique dispose de la densité la plus importante de scientifiques au monde, soit 12,02% pour 1000 employés (chiffres 2018). (OCDE, 2020)

Selon Sylvain Flandroy, senior business development manager chez Mithra, l'attractivité de la Wallonie dans le milieu pharmaceutique et biotech est principalement due au grand nombre de personnes compétentes et formées dans ce secteur (scientifiques, opérateurs, etc.). Le tissu industriel pharmaceutique wallon fortement développé permet aux talents de grandes possibilités de mobilité inter et intra-entreprise et par ce fait créer une émulation et augmenter le niveau de performance et donc l'attractivité de ce secteur.

Néanmoins, la région souffre d'une pénurie importante de talents spécialisés dans le domaine des biotechs qui ont énormément de difficultés à recruter les profils recherchés. Le programme « Urgence Talent » s'intègre dans le plan régional GetUp Wallonia. Ce projet a pour objectif de répondre aux besoins spécifiques et urgents des entreprises en termes de recrutement et de formations des métiers en pénurie au sein de l'écosystème biotech wallon. Il est piloté par un consortium de 6 entreprises (GSK, UCB, Univercells, ThermoFisher, Takeda et Janssen) et

coordonné par BioWin. Cette action sur le court terme, soutenu par de nombreuses entreprises, va permettre de définir les besoins nécessaires dans la formation de main-d'œuvre. Dans la foulée, une école européenne de biotechnologie verra le jour en 2025 à Gosselies grâce à un plan de relance de la Région wallonne. Cette école formera la main-d'œuvre de demain dans les méthodes et processus de production les plus récents, encore trop rare aujourd'hui dans le secteur biopharmaceutique en plein développement. Ce projet appelé « EU Biotech Campus » a pour objectif d'accentuer l'attractivité ainsi que le dynamisme du secteur biopharmaceutique en Wallonie, et de créer de l'emploi, entre autres, en Région wallonne. Selon Frédéric Druck, administrateur délégué d'essenscia wallonie : « *Le « EU Biotech Campus » est une étape importante dans l'ancrage à long terme en Wallonie d'un secteur stratégique comme la biotechnologie et la biopharmacie. Il s'agit principalement d'investir dans les personnes. Former un plus grand nombre de talents dotés de bonnes compétences et du savoir-faire numérique pour aider davantage de patients en produisant les vaccins et les thérapies du futur dans leur propre région* »[8]. (ESSENSCIA, 2021)

Un autre facteur ayant permis à la Région wallonne d'exceller dans ce secteur sont les investissements des entreprises dans la recherche. De nombreuses entreprises biopharmaceutiques investissent des millions dans leur département de R&D. La Belgique occupe la première place dans le classement européen des plus gros investisseurs en R&D. Par ailleurs, en 2021, une charte d'engagement commune a été signée par l'association pharma.be, le gouvernement belge, les industries pharmaceutiques et les acteurs académiques dont l'objectif est de consolider la première place de la Belgique en matière d'investissement dans la R&D ainsi que la bioproduction. Selon Caroline Ven, CEO de l'association pharma.be : « *Avec sa vision ambitieuse à long terme pour l'industrie biopharmaceutique, ce gouvernement reconnaît l'importance de maintenir et même de renforcer la position de leader de la Belgique en Europe et dans le monde* » [9]. (PHARMA.BE, 2021)

Au vu de la croissance impressionnante du secteur du biomanufacturing et des biotechnologies en Wallonie, les investisseurs privés wallons et étrangers (Sambrinvest,

[8] Essenscia. (2021, juin 30). *Feu vert pour le 'EU Biotech School & Health Hub' à Gosselies* [En ligne]. https://www.essenscia.be/fr/feu-vert-pour-le-eu-biotech-school-health-hub-a-gosselies/. (page consultée le 19 janvier 2022).

[9] Pharma.be. (2021b, octobre 26). *Pharma.be soutient l'initiative en faveur de la sécurisation de la position de la Belgique en tant que pharma valley* [En ligne]. https://pharma.be/fr/medias/actualites/communique-de-presse-pharmabe-soutient-linitiative-en-faveur-de-la-securisation-de-la-position-de-la-belgique-en-tant-que-pharma-valley. (page consultée le 22 janvier 2022).

Invest.BW, Sogepa, Bill and Melinda Gates Fundation) se bousculent pour investir dans les entreprises wallonnes. Ces investisseurs permettent de contribuer au développement de l'économie wallonne, mais aussi à l'excellence en matière de biomanufacturing pour les entreprises biopharmaceutiques. En plus des investisseurs privés, des acteurs publics (SRIW, SFPI-FPIM, FEDER, etc.) participent financièrement à la recherche afin de rendre la Région wallonne plus compétitive et plus écologique.

Enfin, la Wallonie offre aux entreprises du biomanufacturing des avantages considérables au niveau fiscal. Selon l'OCDE, la Belgique possède un des systèmes fiscaux les plus intéressants au monde pour les entreprises réalisant de la R&D dans le secteur des biotechnologies. Au fur et à mesure des années, les charges patronales de l'employeur ont nettement diminué (environ 25 %).

La région (SPW-EER) fournit également des subsides pour faire avancer la R&D de nouvelles molécules et traitements. Le pôle BioWin est en outre à l'initiative d'appels à ces derniers d'obtenir des subsides régionaux pour mener des programmes ambitieux de recherche collaborative, notamment sur le thème du biomanufacturing.

L'accès à des infrastructures et à une logistique épatante est également un des facteurs qui rend la Wallonie attractive. En effet, les routes et le réseau ferroviaire wallons sont parmi les plus denses d'Europe. Chaque semaine, environ 3 liaisons ferroviaires s'effectuent entre la Belgique et la Chine. Selon l'indice mondial de connectivité réalisée par l'entreprise de livraison DHL en 2018, la Belgique se situe à la quatrième place des pays les plus connectés après la Suisse, Singapore et les Pays-Bas. L'indice de connectivité de la Belgique a augmenté de 10% entre 2001 et 2017. (ALTMAN et al., 2018)

L'aéroport de Liège a d'ailleurs été choisi par l'OMS et le PAM comme plateforme logistique exceptionnelle au niveau européen durant la pandémie de COVID-19. (NATIONS UNIES, 2020)

Le développement de tout cet écosystème s'est créé grâce à l'esprit entrepreneurial, aux grandes sociétés pharmaceutiques ayant une vaste expérience dans le secteur biopharmaceutique, aux excellentes recherches effectuées dans le domaine de la thérapie cellulaire et génique, mais pas seulement. En effet, les supports de la politique économique

régionale avec des subsides publics permettent aux sociétés d'innover en investissant moins. Ce sont tous ces facteurs qui permettent à la Région wallonne d'héberger un écosystème performant et compétitif qui contribue à la durabilité et à la croissance de l'économie wallonne.

6.7. Support intensif de la politique économique régionale

La Région wallonne est un des facteurs clés dans le développement et la croissance de l'industrie biopharmaceutique en Wallonie. En 2005, le gouvernement wallon a présenté le plan Marshall, qui avait pour but de développer et dynamiser l'activité économique de la Région wallonne. Ce projet, qui a duré une quinzaine d'années, a permis de soutenir l'innovation, notamment dans le secteur de la santé, et a contribué au déploiement de ce secteur biotech. De nombreuses aides publiques ont été mises en place, sous forme de subsides, d'avances récupérables, etc.

Suite aux progrès impressionnants du secteur (bio)pharmaceutique observés sur la période du plan Marshall, d'autres projets et stratégies se sont mis en place. En effet, durant l'année 2021, la stratégie S3 concernant le développement économique et sociétal a été élaborée et adoptée par le gouvernement wallon pour une période de 7 ans. Cette stratégie va permettre à la région d'identifier les forces et potentiels de la région au niveau scientifique et technologique et, sur cette base, mettre en œuvre des feuilles de route et plans d'action pour concrétiser cette politique de spécialisation intelligente. (WALLONIE, 2021)

Cette stratégie comporte plusieurs objectifs dont le renforcement des collaborations entre les différents acteurs régionaux impliqués dans le biomanufacturing ainsi que le renforcement de l'attractivité et la compétitivité de la Région wallonne à travers le monde. Cette stratégie est basée sur 5 domaines d'innovations stratégiques dont (WALLONIE ECONOMIE SPW, 2021) :

- les innovations pour une santé renforcée ;
- les innovations pour des modes de conception et de production agiles et sûrs.

Chaque domaine d'innovation contient des feuilles de route, c'est-à-dire les ambitions, les ressources à concentrer, les priorités stratégiques ainsi que les efforts des parties prenantes pour atteindre les objectifs annoncés. Par exemple, une des ambitions du domaine d'innovations pour une santé renforcée serait que la Région wallonne reste un leader international en médicaments innovants, mais plus précisément dans les biothérapies curatives et préventives

ainsi que les petites molécules thérapeutiques. Ce premier domaine d'innovation stratégique comporte un volet spécialement dédié aux thérapies innovantes de type thérapies cellulaires et génétiques. Tandis que l'ambition principale du domaine d'innovations pour des modes de conception et de production agiles et sûrs est d'avoir des solutions technologiques pour les industries et ainsi permettre, par exemple, leur digitalisation et d'avoir des chaînes de valeur souples et innovantes. (WALLONIE ECONOMIE SPW, 2021)

Dans le but d'atteindre ces objectifs, la Wallonie doit encourager la politique industrielle en renforçant la chaîne de valeur, allant de la R&D jusqu'à la production et l'exportation. L'enveloppe accordée par la Région wallonne pour soutenir les différents projets est de 92 550 500 euros, pour la période de 2021 à 2027. (WALLONIE, 2020)

Un des projets portés par le ministre Willy Borsus, ministre de l'Économie, de l'Innovation et de la Recherche est de renforcer l'offre en infrastructure d'accueil (ex. LegiaPark) et de renforcer les liens au sein des chaines de valeurs afin d'améliorer la croissance des PME. (WALLONIE, 2020)

En plus des initiatives mises en place par le gouvernement wallon, le pôle de compétitivité BioWin intervient dans plusieurs projets ayant pour but de revaloriser la Région wallonne auprès des investisseurs locaux et étrangers, mais aussi d'améliorer la compétitivité des entreprises wallonnes au niveau européen et international. Par exemple, le projet BioMan, proposé par BioWin, le Centre d'Excellence en Technologies de l'Information et la Communication et essencia Wallonie a pour objectif d'accélérer la transformation digitale des procédés et des chaînes de fabrication des biomédicaments dans les entreprises biomanufacturières wallonnes. Ce projet a débuté en avril 2022 et se terminera en 2024.

VII. Conclusion

Le secteur du biomanufacturing en Wallonie est en pleine croissance et cela n'est certainement que le début. En effet, durant la crise de COVID-19, de nombreux secteurs ont été impactés économiquement par l'augmentation des prix et les approvisionnements insuffisants en matières premières, ou encore par une pénurie de main-d'œuvre qualifiée. Cependant, l'activité économique des entreprises du secteur (bio)pharmaceutique a nettement augmenté.

Évidemment, le développement, la production et la distribution des vaccins COVID-19 ont avantagé les entreprises du secteur, mais ce n'est pas l'unique raison. Les progrès réalisés dans les thérapies cellulaires et géniques depuis plusieurs années ont permis à ce secteur d'être mis sur l'avant de la scène. Les thérapies innovantes accroissent la compétitivité des entreprises, entrainant un agrandissement de celles-ci au niveau national ou international, une augmentation des exportations ainsi qu'une revalorisation de la Région wallonne auprès des entreprises étrangères hésitant à s'installer dans la région.

D'autres facteurs sont à prendre en compte comme la collaboration entre les différentes parties prenantes de la chaîne de valeur de développement d'un biomédicament, le soutien financier des pouvoirs publics à l'innovation, les investissements privés et publics, l'accès à d'excellents cursus académiques et à des formations continues proposées par les centres de compétence, les hôpitaux performants et les pôles de compétitivité qui contribuent à structurer et dynamiser un écosystème riche.

Ces atouts rendent la région compétitive et attractive. Néanmoins, il est primordial de renforcer cette compétitivité sur le plan régional, national et international ainsi que de trouver des solutions pour la maintenir. Le problème majeur actuellement freinateur et auquel le secteur se trouve confronté est le manque de main-d'œuvre qualifiée. La future école « UE Biotech Campus» aura pour but de former les talents de demain et de soutenir les jeunes entreprises dans le domaine (bio)pharmaceutique. Cette école a pour objectif de renverser la situation en garantissant des emplois et en conservant la prospérité du secteur.

En conclusion, la Wallonie a certes, une avance considérable dans le secteur (bio)pharmaceutique, surtout dans les thérapies cellulaires et géniques, mais il faut anticiper les besoins en diversifiant et développant de nouvelles plateformes de production hautes technologies.

VIII. Méthodologie

Après s'être accordé sur le sujet du mémoire avec les promoteurs, une méthodologie rigoureuse a été suivie.

Dans un premier temps, il a fallu structurer le mémoire sous forme d'une table des matières afin d'avoir une idée claire des points importants à aborder. Cette table des matières a été revue et approuvée par l'ensemble des promoteurs.

Ensuite, une recherche d'articles discutant du biomanufacturing a été réalisée dans le but de comprendre le concept dans son ensemble. Malgré cette recherche, le manque d'informations pertinentes et actuelles quant au sujet du mémoire a été un frein dans les recherches. C'est pourquoi il a été nécessaire de recueillir des informations venant du pôle de compétitivité de la Région wallonne (BioWin) notamment pour la cartographie, ainsi que de sites internet. Les sites internet étaient principalement ceux de l'AFMPS, pharma.be, BioWin, Wallonia.be afin de garantir des informations sûres.

Enfin, pour affiner l'analyse de la cartographie, des interviews avec des spécialistes du secteur ont été réalisées.

IX. Bibliographie

- Accessia Pharma. (s. d.). « *Our tools* » [En ligne]. https://www.accessiapharma.com/en/accueil/ (page consultée le 19 janvier 2022).
- AFMPS. (2018a). *Médicaments de thérapie innovante*. https://www.afmps.be/fr/medicaments_de_therapie_innovante_atmp (page consultée le 31 octobre 2021).
- AFMPS. (2018b, octobre 29). *Good Manufacturing Practices (GMP) ou bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments* [En ligne]. https://www.afmps.be/fr/good_manufacturing_practices_gmp_ou_bonnes_pratiques_de_fabrication_bpf_des_medicaments (page consultée le 5 février 2022).
- AFMPS. (2020, 2021). *Informations sur le développement des vaccins contre la COVID-19* [En ligne]. https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/covid_19/vaccins/questions_et_reponses_sur_les_vaccins_contre_la#30 (page consulté le 24 octobre 2021).
- AFMPS. (2018, mai 7). *Les étapes de la recherche clinique* [En ligne]. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. https://www.afmps.be/fr/les_etapes_de_la_recherche_clinique (page consultée le 3 avril 2022).
- AstraZeneca. (s. d.-a). *A bif future for small molecules : Targeting the undruggable* [En ligne]. https://www.astrazeneca.com/r-d/next-generation-therapeutics/small-molecule.html (page consultée 27 avril 2021).
- AstraZeneca. (s. d.-b). *Protection de l'environnement* [En ligne]. https://www.astrazeneca.fr/sustainability/environnement.html (page consultée le 4 février 2022).
- Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology. (2019). *Biomanufacturing : An extensive history*. https://aibn.uq.edu.au/biomanufacturing-an-extensive-history (page consultée le 5 août 2021).
- Aveva. (s. d.). *AVEVA™ Predictive Analytics* [En ligne]., https://www.aveva.com/en/products/predictive-analytics/?utm_term=predictive%20maintenance&utm_campaign=G_S_A_EMEA_EU_Always+On_Solution_Performance_Asset+Performance&utm_source=adwords&utm_medium=ppc&hsa_acc=3968997322&hsa_net=adwords&hsa_cam=10978009175&hsa_ad=56420

1971177&hsa_kw=predictive%20maintenance&hsa_grp=127446013862&hsa_mt=p&hsa_ver=3&hsa_src=g&hsa_tgt=kwd-15087160 (page consultée le 30 avril 2022).

- Biopark. (s. d.). *Large ecosystem of life sicences company* [En ligne]. https://biopark.be/en/our-members/who-is-here (page consultée le 18 janvier 2022).
- BioWin. (s. d.). *Be4OneW* [En ligne]., https://biowin.org/fr/2022/01/20/be4onew-2/ (page consultée le 28 avril 2022).
- Blin, A. (2021). *La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré*. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.03.019 (page consultée le 25 octobre 2021).
- Blueway. (s. d.). *La digitalisation au service de votre auditabilité et traçabilité* [En ligne]. https://www.blueway.fr/secteur/industrie-pharmaceutique (page consultée le 18 janvier 2022).
- Bone Therapeutics. (s. d.). *Partenariats* [En ligne]. http://www.bonetherapeutics.com/fr/nos-partenaires (page consultée le 15 janvier 2022).
- Brussels Airport. (2019a, janvier 9). *Brussels Airport élargit ses services et développe sa collaboration avec le secteur pharmaceutique* [En ligne]. https://www.brusselsairport.be/fr/pressroom/news/brussels-airport-further-expands-service (page consultée le 20 janvier 2022).
- Brussels Airport. (2019b, mai 24). *Pose des fondations du nouveau bâtiment logistique de Brussels Airport* [En ligne]. https://www.brusselsairport.be/fr/pressroom/news/foundations-laid-for-new-logistics-building-at-brussels-airport (page consultée le 20 janvier 2022).
- Brussels Airport. (2021, novembre 29). *1 an de transport de vaccins à Brussels Airport et un total de 750 millions de vaccins traités* [En ligne]. https://www.brusselsairport.be/fr/pressroom/news/1-year-of-vaccine-shipments (page consultée le 20 janvier 2022).
- Cahay, B., & Streel, B. (2020, 2021). *Analyse pharmaceutique approfondie et contrôle qualité des médicaments*.
- Catalent. (s. d.). *Catalent to Acquire Delphi Genetics and Launch US Plasmid Manufacturing Site to Establish Global pDNA Development and Manufacturing Capabilities* [En ligne]. https://www.catalent.com/catalent-news/catalent-to-acquire-delphi-genetics-and-launch-us-plasmid-manufacturing-site-to-establish-global-pdna-development-and-manufacturing-capabilities/ (page consultée le 17 janvier 2022).
- Catalent Biologics. (s. d.). *Catalent Has Acquired MaSTherCell* [En ligne]. https://biologics.catalent.com/catalent-has-acquired-masthercell/ (page consultée le 17 janvier 2022).

- CDMO France. (s. d.). *Qu'est-ce que la sous-traitance pharmaceutique ou CDMO ?* [En ligne]. https://cdmo-france.com/fr/les-actualites/qu-est-ce-que-la-sous-traitance-pharmaceutique-ou-cdmo (page consultée le 17 janvier 2022).
- Cellaïon. (s. d.). *Cell Signaling Technology for Liver Repair & Organ Regeneration* [En ligne]. https://cellaion.com (page consultée le 15 janvier 2022).
- Celyad Oncology. (s. d.). *Partnering* [En ligne]. https://celyad.com/about-us/partnering/ (page consultée le 16 janvier 2022).
- CHC Montlégia. (s. d.). *LegiaPark* [En ligne]. https://www.chc.be/Etablissements/Clinique-CHC-MontLegia/En-savoir-plus/Legiapark (page consultée le 19 janvier 2022).
- CHU Liège. (s. d.). *Thérapie cellulaire et génique* [En ligne]. https://www.chuliege.be/jcms/c2_17345606/fr/therapie-cellulaire-et-genique/accueil (page consultée le 15 janvier 2022).
- Climat.be. (s. d.). *Un « Pacte vert » ambitieux met l'Europe sur la voie d'un continent neutre sur le plan climatique* [En ligne]. https://climat.be/politique-climatique/europeenne/pacte-vert (page consultée le 3 février 2022).
- Collet, J.-F. (2020, novembre 19). *Booster l'innovation autour des biomédicaments* [En ligne]. UCLouvain. https://uclouvain.be/fr/decouvrir/presse/actualites/booster-l-innovation-autour-des-biomedicaments.html (page consultée le 13 janvier 2022).
- Collège national de pharmacologie médicale. (s. d.). *Essais pré-cliniques des futurs médicaments* [En ligne]. Pharmacomédicale.org., https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments (page consulté 3 avril 2022).
- Commission européenne. (s. d.-a). *Fonds européen de développement régional (FEDER)* [En ligne]. https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/find-funding/eu-funding-programmes/european-regional-development-fund-erdf_fr (page consultée le 15 janvier 2022).
- Commission européenne. (s. d.-b). *Green lanes—Ensuring the free flow of goods and services* [En ligne]. https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/transportation-during-pandemic_fr (page consultée le 23 janvier 2022).
- Crommelin, D., & de Vlieger, J. (2015). *The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs*. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.04.010 (page consultée le 28 juillet 2022).
- Demesmaeker, M., & Arsenio, A. (2020, septembre 8). *Bioprocessing 4.0 – Where are we with smart manufacturing in 2020* [En ligne]. Pharmaoutsourcing.

https://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/568001-Bioprocessing-4-0-Where-Are-We-with-Smart-Manufacturing-in-2020/ (page consultée le 24 octobre 2021).

- Altman, S., Ghemawat, P., & Bastian, P. (2018). *DHL global connectedness index, 2018* [En ligne]. DHL. https://www.dhl.com/content/dam/dhl/global/core/documents/pdf/glo-core-gci-2018-full-study.pdf (page consultée le 6 avril 2022).
- Eichbaum, C., & Haefeli, W. (2011). *Biologics—Nomenclature and classification*. https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000219 (page consultée le 28 juillet 2022).
- Encyclopaedia Britannica. (2021). *Antonie van Leeuwenhoek*. https://www.britannica.com/biography/Antonie-van-Leeuwenhoek (page consultée le 23 octobre 2021).
- Essenscia. (2021, juin 30). *Feu vert pour le 'EU Biotech School & Health Hub' à Gosselies* [En ligne]. https://www.essenscia.be/fr/feu-vert-pour-le-eu-biotech-school-health-hub-a-gosselies/ (page consultée le 21 janvier 2022).
- Ettouati, W. S. (2015). *Strategic alliance + M&A in Pharma, Biotech and Academia*.
- Eurogentec. (s. d.). *A long term partnership* [En ligne]. https://www.eurogentec.com/en/history (page consultée le 23 janvier 2022).
- European Medicines Agency. (2021, mai 17). *More flexible storage conditions for BioNTech/Pfizer's COVID-19 vaccine* [En ligne]. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/news/more-flexible-storage-conditions-biontechpfizers-covid-19-vaccine (page consultée le 23 janvier 2022).
- Gas.be. (s. d.). *Transport en Belgique* [En ligne]. https://www.gas.be/fr/materielpedagogique/a-propos-du-gaz/transport-et-stockage/transport-en-belgique (page consultée le 22 janvier 2022).
- Gosset, O. (2018). *La wallonie est incontestablement sur le radar de la biotech mondiale* [En ligne]. https://www.lecho.be/dossier/biotechs/la-wallonie-est-incontestablement-sur-le-radar-de-la-biotech-mondiale/10077800.html (page consultée le 26 mars 2021).
- GSK. (2021, novembre 8). *GSK et Imec unissent leurs forces pour le meilleur de l'innovation disruptive au sein du secteur de la biopharmacie* [En ligne]. https://be.gsk.com/fr-be/media/les-communiques-de-presse/gsk-et-imec-unissent-leurs-forces-pour-le-meilleur-de-l-innovation-disruptive-au-sein-du-secteur-de-la-biopharmacie/ (page consultée le 11 janvier 2022).
- GSK. (2022). *We are a science-led global healthcare company with a special purpose : To help people to do more, feel better, live longer* [En ligne]. https://be.gsk.com/en-be/about-us/#tab-1-3 (page consultée le 10 janvier 2022).

- Hughes, J., Rees, S., Kalindjian, S., & Philpott, K. (2011). *Principles of early drug discovery*. *162*, 1239-1249. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x (page consultée le 24 août 2021).
- Invest.BW. (s. d.). *Financer et accompagner les entrepreneurs en Brabant wallon* [En ligne]. https://investbw.be (page consultée le 6 février 2022).
- Iteos Therapeutics. (2021, juin 14). *ITeos Therapeutics and GSK announce development and commercialisation collaboration for EOS-448, an anti-TIGIT monoclonal antibody, enabling novel next-generation immuno-oncology combinations* [En ligne]. https://investors.iteostherapeutics.com/news-releases/news-release-details/iteos-therapeutics-and-gsk-announce-development-and (page consultée le 12 janvier 2022).
- IWEPS. (2022, mars 1). *Tissus sectoriel de l'économie wallonne* [En ligne]. Institut wallon de l'évaluation, de la prospective et de la statistique. https://www.iweps.be/indicateur-statistique/tissu-sectoriel-de-leconomie-wallonne/ (page consultée le 3 avril 2022).
- La Libre Eco. (2021, mars 31). *La Belgique championne des coûts salariaux les plus élevés en Europe* [En ligne]. https://www.lalibre.be/economie/conjoncture/2021/03/31/la-belgique-championne-des-couts-salariaux-les-plus-eleves-en-europe-EQ43O2TGSRHB5BDN3LUMJHSHKE/ (page consultée le 22 janvier 2022).
- Labiotech.eu. (2021, mars 2). *How is bioprocessing 4.0 revolutionizing Biomanufacturing* [En ligne]. https://www.labiotech.eu/partner/bioprocessing-4-0-revolutionizing-biomanufacturing/ (page consultée le 23 octobre 2021).
- Lamy, C. (s. d.). *Le Centre de microscopie et d'imagerie moléculaire, CMMI*. Université Libre de Bruxelles. https://www2.ulb.ac.be/biopark/cmmi.html (page consultée le 14 janvier 2022).
- L'Echo. (s. d.). *Une Biotech School à Gosselies pour booster le secteur* [En ligne]. https://www.lecho.be/economie-politique/belgique/wallonie/une-biotech-school-a-gosselies-pour-booster-le-secteur/10283357.html (page consultée le 21 janvier 2022).
- Les Entreprises du Médicament (LEEM). (2018). *Repères sur la production pharmaceutique*. https://www.leem.org/publication/reperes-sur-la-production-pharmaceutique-janvier-2018 (page consultée le 22 juillet 2021).
- Les Entreprises du Médicament (LEEM). (2021, juin 6). *Le développement préclinique ou la première évaluation* [En ligne]. https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation (page consultée le 3 avril 2022).

- Lesch, H. (2017). *Internationaler Arbeitskampfvergleich*. Institut der deutschen wirtschaft. https://www.iwkoeln.de/studien/hagen-lesch-internationaler-arbeitskampfvergleich-362204.html (page consultée le 23 janvier 2022).
- Liesse, D. (2021, mars 15). *GSK investit 330 millions d'euros dans son site de Wavre*. https://www.lecho.be/entreprises/pharma-biotechnologie/gsk-investit-330-millions-d-euros-dans-son-site-de-wavre/10291069.html (page consultée le 11 janvier 2022).
- Medi-Sphere. (2021, juillet 15). *Le site liégeois de Mithra va produire le traitement contre le Covid de la biotech ExeVir* [En ligne]. https://www.medi-sphere.be/fr/actualites/le-site-liegeois-de-mithra-va-produire-le-traitement-contre-le-covid-de-la-biotech-exevir.html (page consultée le 12 janvier 2022).
- Mithra. (s. d.). *History* [En ligne]. https://www.mithra.com/ (page consultée le 23 mars 2022).
- Mohs, R., & Greig, N. (2017). *Drug discovery and development : Role of basic biological research*. https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005 (page consultée le 28 juillet 2022).
- MSD. (s. d.). *Story* [En ligne]. https://www.msd-belgium.be/en/ (page consultée le 16 janvier 2022).
- Munster, J.-F. (2019, août 5). *Un logisticien chinois de plus à Bierset* [En ligne]. https://www.lesoir.be/240458/article/2019-08-05/un-logisticien-chinois-de-plus-bierset (page consultée le 20 janvier 2022).
- Nations Unies. (2020, mai). *COVID-19 : L'aéroport de Liège, hub de l'ONU pour l'aide humanitaire* [En ligne]. Centre régional d'information pour l'Europe occidentale. https://unric.org/fr/covid-19-laeroport-de-liege-hub-de-lonu-pour-laide-humanitaire/#:~:text=L'a%C3%A9roport%20de%20Li%C3%A8ge%20a,et%20les%20activit%C3%A9s%20s'intensifient. (page consultée le 6 avril 2022).
- Ncardia. (s. d.). *History* [En ligne]. https://www.ncardia.com/company/ (page consultée le 17 janvier 2022).
- Novadip. (s. d.). *Media : News and events* [En ligne]. https://www.novadip.com/media/ (page consultée le 17 janvier 2022).
- Novartis. (s. d.-a). *La réglementation des essais cliniques* [En ligne]. https://www.novartis.be/fr/nos-activites/essais-cliniques/la-reglementation-des-essais-cliniques (page consultée le 24 octobre 2021).
- Novartis. (s. d.-b). *Les différentes phases d'un essai clinique*. https://www.novartis.be/fr/nos-activites/essais-cliniques/les-differentes-phases-d-un-essai-clinique (page consultée le 24 octobre 2021).

- Nuventra pharmasciences. (2020). *Point to consider in Drug Developpment of Biologics and Small Molecules* [En ligne]. https://www.nuventra.com/resources/blog/small-molecules-versus-biologics/ (page consultée le 27 avril 2021).
- OCDE. (2020). *Researchers data* [En ligne]. https://data.oecd.org/rd/researchers.htm (page consultée le 11 avril 2022).
- Pauwels consulting. (s. d.). *Qualité et conformité* [En ligne]. https://www.pauwelsconsulting.com/fr/consultants/expertises/qualite-et-conformite/ (page consultée le 5 février 2022).
- Pharma.be. (2018). *Le secteur (bio)pharmaceutique en Belgique : Coeur battant de l'économie et de la croissance*. https://pharma.be/fr/pharma-be/a-propos-de-pharma-be/le-secteur-pharma-en-belgique.html (page consultée le 27 avril 2021).
- Pharma.be. (2019, janvier 9). *Brussels Airport élargit ses services et développe sa collaboration avec le secteur pharmaceutique* [En ligne]. https://pharma.be/fr/medias/actualites/communique-de-presse-brussels-airport-elargit-ses-services-et-developpe-sa-collaboration-avec-le-secteur-pharmaceutique (page consultée le 20 janvier 2022).
- Pharma.be. (2020). *Le secteur Biopharmaceutique belge, Acteur phare de l'écosystème innovant, chiffres 2020*. https://pharma.be/fr/nouvelles/communique-de-presse-le-secteur-bio-pharmaceutique-belge-acteur-phare-de-lecosyteme (page consultée le 23 octobre 2021).
- Pharma.be. (2021a). *Belgium, leading the way in Clinical trials* [En ligne]. https://pharma.be/sites/default/files/2021-09/brochure_clinical_trials.pdf (page consultée le 24 octobre 2021).
- Pharma.be. (2021b, octobre 26). *Pharma.be soutient l'initiative en faveur de la sécurisation de la position de la Belgique en tant que pharma valley* [En ligne]. https://pharma.be/fr/medias/actualites/communique-de-presse-pharmabe-soutient-linitiative-en-faveur-de-la-securisation-de-la-position-de-la-belgique-en-tant-que-pharma-valley (page consultée le 22 janvier 2022).
- Picomto. (s. d.). *Pharma 4.0 : Pourquoi digitaliser la production ?* [En ligne]. https://www.picomto.com/pharma-4-0-pourquoi-digitaliser-la-production/ (page consultée le 18 janvier 2022).
- Quantoom Biosciences. (s. d.). *Greater access and autonmu through innovation in bioproduction* [En ligne]. https://www.quantoom.com (page consultée le 28 avril 2022).
- RTBF.be. (2021, février 10). *Selon Thermo Fisher, le site de Seneffe « respecte le contrat » pour le vaccin AstraZeneca* [En ligne]. https://www.rtbf.be/article/selon-thermo-fisher-le-

site-de-seneffe-respecte-le-contrat-pour-le-vaccin-astrazeneca-10694798?id=10694798 (page consultée le 17 janvier 2022).

- SalamanderU. (s. d.). *Whitepaper on pharma 4.0* [En ligne]. Consulté 18 janvier 2022, à l'adresse https://www.salamanderu.com/white-paper-pharma-4-0/ (page consultée le 18 janvier 2022).
- Sambrinvest. (2021, février 25). *La biotech carolo Delphi Genetics rejoint le groupe américain Catalent* [En ligne]. https://www.sambrinvest.be/fr/actualites/la-biotech-carolo-delphi-genetics-rejoint-le-groupe-americain-catalent/ (page consultée le 17 janvier 2022).
- Sanofi. (s. d.). *Le parcours du vaccin : Un processu complexe de fabrication* [En ligne]. https://www.sanofi.com/fr/Votre-sante/vaccins/production/le-parcours-du-vaccin (page consultée le 24 juin 2021).
- Schiettekatte, A. (2020, juillet 16). *Promethera® Plans to Form Joint Venture to Conduct Research and Develop Cell-Based and Biological Therapies for the Treatment of Liver Diseases in China and Southeast Asia With Hao Tian Development* [En ligne]. Businesswire. https://www.businesswire.com/news/home/20200716005364/en/Promethera®-Plans-to-Form-Joint-Venture-to-Conduct-Research-and-Develop-Cell-Based-and-Biological-Therapies-for-the-Treatment-of-Liver-Diseases-in-China-and-Southeast-Asia-With-Hao-Tian-Development (page consultée le 14 janvier 2022).
- Sofrigam. (s. d.). *Product and services* [En ligne]. https://sofrigam.com/en/product/92-initial (page consultée le 23 janvier 2022).
- SPF mobilité et transports. (s. d.). *Le réseau belge des voies navigables et ses gestionnaires* [En ligne]. https://mobilit.belgium.be/fr/navigation/reseau_belge_des_voies_navigables/le_reseau_belge_et_ses_gestionnaires (page consultée le 22 janvier 2022).
- The Nobel Prize. (2018). *Frances H. Arnold : Nobel Prize in Chemistry 2018* [En ligne]. https://www.nobelprize.org/womenwhochangedscience/stories/frances-arnold (page consultée le 24 juillet 2021).
- ThermoFisher Scientific. (s. d.). *About us* [En ligne]. https://corporate.thermofisher.com/us/en/index/about.html (page consultée le 17 janvier 2022).
- Trends Tendances. (2020, octobre 8). *Brussels Airport s'apprête à transporter des vaccins contre le coronavirus* [En ligne]. https://trends.levif.be/economie/entreprises/brussels-

airport-s-apprete-a-transporter-des-vaccins-contre-le-coronavirus/article-news-1342551.html?cookie_check=1646577848 (page consultée le 20 janvier 2022).

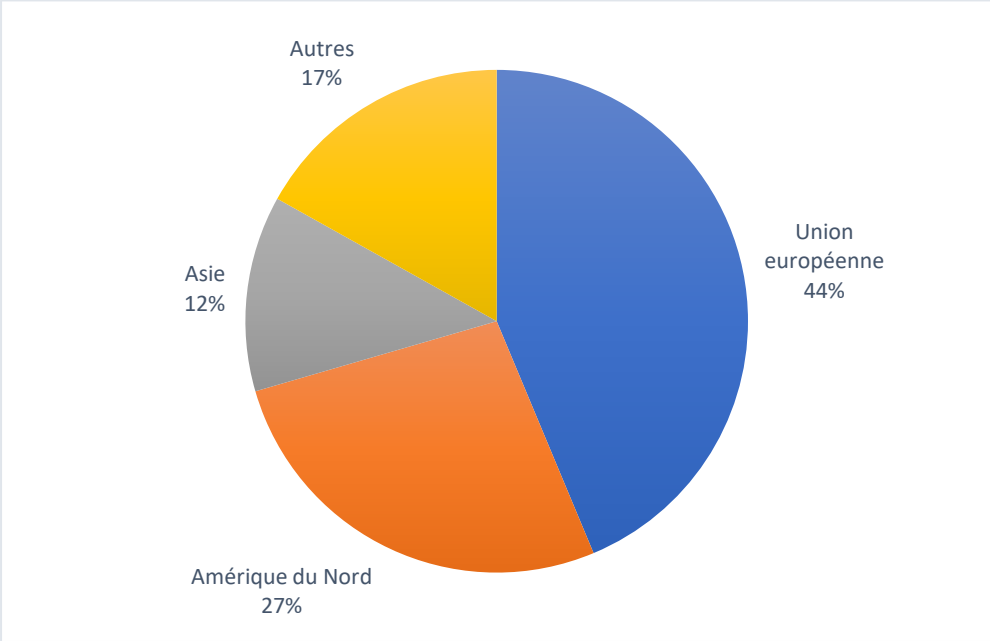
- UCB. (2017). *Premier anticorps monoclonal inhibant l'IL-17A et l'IL- 17F, le bimekizumab entraîne un assainissement cutané dans l'étude de phase 2b sur le psoriasis* [Pdf]. https://www.ucb.com/sites/default/files/press_files/BE_ABLE_Top_Line_Press_Release_FINAL_FR.pdf (page consultée le 12 janvier 2022).
- Univercells. (2021, juillet 1). *Belgium : EIB boosts innovative biotech company Univercells with €30 million of European financing to support COVID-19-related projects* [En ligne]. https://www.univercells.com/news/belgium-eib-boosts-innovative-biotech-company-univercells-with-30-million-of-european-financing-to-support-covid-19-related-projects (page consultée le 18 janvier 2022).
- Université Libre de Bruxelles. (s. d.-a). *MaSTherCell*. https://www2.ulb.ac.be/biopark/masthercell.html (page consultée le 17 janvier 2022).
- Université Libre de Bruxelles. (s. d.-b). *Novasep Belgium (ex-Henogen)* [En ligne]. https://www2.ulb.ac.be/biopark/novasep.html (page consultée le 17 janvier 2022).
- Université Libre de Bruxelles. (s. d.-c). *Spin-offs* [En ligne]. https://www.ulb.be/fr/innovation-services-aux-entreprises/spin-offs (page consultée le 21 janvier 2022).
- Vetterhoeffer, G. (2011). *Grands principes de production de vaccins* [Pdf]. https://www.leem.org/sites/default/files/Géraldine%20Vetterhoeffer%20-%2011.09.13_0.pdf (page consultée le 24 juillet 2021).
- Wallonia.be. (s. d.). *1 million de tonnes transportées pour Liege Airport !* [En ligne]. http://fr.investinwallonia.be/actualites/news/1-million-de-tonnes-transportees-pour-liege-airport (page consultée le 20 janvier 2022).
- Wallonia.be. (2020a). *Stat. Export, tendances sectorielles* [En ligne]. https://www.awex-export.be/fr/stat-export/tendances-sectorielles-1 (page consultée le 23 octobre 2021).
- Wallonia.be. (2020b, novembre 20). *Chimie&pharma belge, plus gros investisseur en R&D de l'UE* [En ligne]. https://wallonia.be/fr/actualites/chimiepharma-belge-plus-gros-investisseur-en-rd-de-lue (page consultée le 21 janvier 2022).
- Wallonia.be. (2021a, février 1). *Le secret de la bonne santé du secteur des biotechs wallonnes* [En ligne]. https://wallonia.be/fr/actualites/le-secret-de-la-bonne-sante-du-secteur-des-biotechs-wallonnes (page consultée le 12 février 2022).

- Wallonia.be. (2021b, mai 21). *Catalent poursuit son expansion en Wallonie* [En ligne]. https://wallonia.be/fr/actualites/catalent-poursuit-son-expansion-en-wallonie (page consultée le 17 janvier 2022).
- Wallonie. (2020). *Wallonie, Plan de relance* [En ligne]. https://www.wallonie.be/sites/default/files/2021-10/plan_de_relance_de_la_wallonie_octobre_2021.pdf (page consultée le 21 janvier 2022).
- Wallonie. (2021, juillet 29). *La Wallonie adopte la nouvelle Stratégie wallonne de Spécialisation Intelligente* [En ligne]. https://www.wallonie.be/fr/actualites/la-wallonie-adopte-la-nouvelle-strategie-wallonne-de-specialisation-intelligente (page consultée le 20 janvier 2022).
- Wallonie Economie SPW. (2021, juillet 28). *S3 Wallonne : Feuille de route du DIS « Innovations pour des modes de conception et de production agiles et sûrs »* [En ligne]. https://economie.wallonie.be/content/s3-wallonne-feuille-de-route-du-dis-innovations-pour-des-modes-de-conception-et-de (page consultée le 21 janvier 2022).
- Wallonie Santé. (2021, janvier 12). *Wallonie Santé investit 20 mios d'euros dans le projet LégiaPark* [En ligne]. https://www.walloniesante.be/fr/news/104_wallonie-sante-investit-20-mios-dans-le-projet-legiapark (page consultée le 30 avril 2022).
- Whittaker, E. (2020, août 10). *ExeVir Bio : Collaborating and contributing to the fight against the global pandemic* [En ligne]. UCB. https://www.ucb.com/our-company/magazine/detail/article/ExeVir-Bio-Collaborating-and-contributing-to-the-fight-against-the-global-pandemic (page consultée le 13 janvier 2022).
- Wirtschaft und Sozial wissenschaftliches Institut. (2016). *Ein außergewöhnliches Streikjahr – Zwei Millionen Streiktage, ganz unterschiedliche Arbeitskämpfe fielen zusammen*. https://www.boeckler.de/pdf/pm_ta_2016_03_03.pdf (page consultée le 23 janvier 2022).
- Wunderle, M. (2018). *Les groupes pharmaceutiques en Wallonie*. 57. https://doi.org/10.3917/cris.2368.0005 (page consultée le 10 janvier 2022).
- Zhang, Y.-H., Sun, J., & Ma, Y. (2017). *Biomanufacturing : History and perspective*. https://doi.org/10.1007/s10295-016-1863-2 (page consultée le 24 juillet 2021).
- Zoetis. (s. d.). *Histoire* [En ligne]. https://www2.zoetis.be/fr/decrouvez-zoetis/ (page consultée le 23 mars 2022).

X. Annexes

10.1. Annexe 1

Figure 2 : Proportions des exportations de produits pharmaceutiques depuis Belgique à travers le monde en 2020.



10.2. Annexe 2

Tableau 1 : Comparaison entre les petites molécules et les molécules biologiques.

	Petites molécules		**Molécules Biologiques**	
	Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
Administration	Voies d'administrations importantes via un passage au travers de membranes biologiques et cellulaires aisé	Distributions importante de la molécule dans le corps, augmentant les effets off-targets (cfr point 3.1., alinéa 3, page 7)	Injectable en I.V et S.C., évitant les effets de premier hépatique	Voies d'administrations limitées, par la voie parentérale majoritairement + Passage difficile à travers les membranes physiologiques
Pharmacocinétique	Temps de demi-vie et biodisponibilité important (surtout par la voie orale) augmentant les applications cliniques	Temps de demi-vie trop long, parfois compliqué à gérer (en cas d'intoxication ou de grossesse par exemple)	Temps de demi-vie court, qui permet d'ajuster les doses plus aisément	Fréquences d'administrations élevées dues au temps de demi-vie trop court, diminuant la compliance des patients pour les traitements chroniques
Pharmacodyamique	Molécules avec faible poids moléculaire, capable de passer les membranes physiologiques (ex. BHE) grâce	Manque de spécificité et sélectivité due à une simple interaction physique	Spécificité élevée sur les cibles, grâce à un mécanisme d'action spécifique et dans certains	Risque d'immunogénicité inter-espèces importantes + Distribution limitée au niveau

	au travail d'optimisation en chimie médicinale	avec les cibles, entrainant des effets indésirables	cas un ciblage précis (vectorisation via liposomes, etc.) + Nouvelles cibles thérapeutiques pour lesquelles aucune petite molécule n'a fonctionné	du système nerveux central
Potentiel	Coût « raisonnables » par rapport aux volumes de production + Pilier de l'industrie pharmaceutique depuis 1 siècle		Production compliquée et coût élevée car utilisation de nouvelle technologie. Leur hétérogénité au niveau structurelle et moléculaire implique des tests supplémentaires pour améliorer les contrôles qualités + Médecine personnalisée + Traitements alternatifs aux pathologies actuelles	

Tableau de : LEWIS R., VETTER I., CARDOSO F., 2014, Does Nature Do Ion Channel Drug Discovery Better Than Us.

10.3. Annexe 3

Tableau 2 : Histoire du biomanufacturing.

Révolution	Période	Localisation	Produits	Plateforme de production	Technologies utilisées	Personnes importantes
Biomanufacturing ancestral	28 700 ans	Îles Solomon	Fermentation de racines et tubercules	Cultures mixes de micro-organismes	Fermentation à l'était solide	Louis Pasteur + Anton Van Leeuwenhoek + Robert Koch
	13 000 ans	Israël antique	Bière			
	9000 ans	Chine antique	Vin (fermentation de riz, miel et boissons à base de fruits)			
		Sous-continent Indien	Lait			
	5000 ans	Chine antique	Bière			
	2500 ans	Chine antique	Tofu			
		Chine antique	Antibiotiques « antiques »			
	2000 ans	Soudan/Egypte du sud	Bières			
	<2000 ans	Chine, Grèce, Serbie et Egypte	Pains moisis pour traiter les blessures infectées			
Biomanufacturing 1.0	1910	Monde	***Métabolites primaires*** : Acétone, n-Butanol, Glycérol, Acide aminés, acide organiques, Vitamine C	Mono-culture de bactéries ou de champignons	Fermentation liquide anaérobie + Fermentation submergée aérobie	Chaim Weizmann

Biomanufacturing 2.0	1940	Monde	***Métabolites secondaires*** : Pénicilline, tétracycline, streptomycine	Bactéries ou champignons mutés	Fermentation submergée aérobie	Alexander Fleming + Howard Florey et Ernst Chain
Biomanufacturing 3.0	1980	Monde	***Protéines :*** Erythropoïétine, Insuline, Hormone de croissance + ***Enzymes :*** Enzymes (amylase, protéase, cellulase)	Cultures cellulaires génétiquement modifiés + Micro-organismes génétiquement modifiés	Technologie de l'ADN recombinant + Culture cellulaire + Catalyse enzymatique	Paul Berg + Frances Arnold
Biomanufacturing 4.0	2000	Monde	***Recherche sur*** : Production virale + Vaccins à ARNm Ex : Vaccin à ARNm du SARS-CoV-2 + Exosomes, Virosomes + Cellules humaines, tissus ou organes	Culture cellulaires génétiquement modifiés (Bioréacteurs) + Cellules souches embryonnaires + Cellules souches pluripotentes induites + Biosystèmes in vitro synthétique	Technologie de l'ARNm + Ingéniérie tissulaire et cellules souches + Ingéniérie métabolique et biologie synthétique + Ingéniérie avancée des protéines	Jacques Monod + François Jacob

10.4. Annexe 4

Figure 4 : Directive de la Commission européenne établissant les principes et lignes directives de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain.

DIRECTIVE 2003/94/CE DE LA COMMISSION

du 8 octobre 2003

établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Commission européenne,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ([1]), modifiée en dernier lieu par la directive 2003/63/CE de la Commission ([2]), et notamment son article 47,

considérant ce qui suit:

(1) Tous les médicaments à usage humain fabriqués ou importés dans la Communauté, y compris les médicaments destinés à l'exportation, doivent être fabriqués conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication.

(2) Ces principes et lignes directrices sont énoncés dans la directive 91/356/CEE de la Commission du 13 juin 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain ([3]).

(3) L'article 13, paragraphe 3, de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ([4]) dispose que des indications détaillées sont élaborées selon les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les éléments à prendre en compte lors de l'évaluation de médicaments expérimentaux à usage humain en vue de la libération des lots dans la Communauté.

(4) Il est donc nécessaire d'étendre et d'adapter les dispositions de la directive 91/356/CEE pour couvrir les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux.

(5) La plupart des dispositions de la directive 91/356/CEE devant être modifiées, il convient, dans un souci de clarté, de remplacer ladite directive.

(6) Pour garantir la conformité avec les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, il est nécessaire de fixer des règles détaillées concernant les inspections par les autorités compétentes et certaines obligations du fabricant.

(7) Tous les fabricants doivent mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité de leurs opérations de fabrication, ce qui exige l'application d'un système d'assurance de la qualité pharmaceutique.

(8) Les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication doivent être définis pour ce qui concerne la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et les équipements, la documentation, la production, le contrôle de la qualité, les contrats d'entreprise, les réclamations et le rappel des produits, et l'auto-inspection.

(9) Pour protéger les être humains associés à des essais cliniques et garantir la traçabilité des médicaments expérimentaux, des dispositions spécifiques relatives à l'étiquetage de ces médicaments sont nécessaires.

(10) Les mesures prévues à la présente directive sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain, institué par l'article 121 de la directive 2001/83/CE,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

Champ d'application

La présente directive établit les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 40 de la directive 2001/83/CE et pour les médicaments expérimentaux à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 13 de la directive 2001/20/CE.

Article 2

Définitions

Aux fins de la présente directive, on entend par:

1) «médicaments»: tout produit répondant à la définition de l'article 1er, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE;

2) «médicament expérimental»: tout produit répondant à la définition de l'article 2, point d), de la directive 2001/20/CE;

3) «fabricant»: toute personne se livrant à des activités pour lesquelles l'autorisation visée à l'article 40, paragraphes 1 et 3, de la directive 2001/83/CE ou l'autorisation visée à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE est exigée;

([1]) JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.
([2]) JO L 159 du 27.6.2003, p. 46.
([3]) JO L 193 du 17.7.1991, p. 30.
([4]) JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

4) «personne qualifiée»: la personne visée à l'article 48 de la directive 2001/83/CE ou à l'article 13, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE;

5) «assurance de qualité pharmaceutique»: la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments et/ou les médicaments expérimentaux sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés;

6) «bonnes pratiques de fabrication»: l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi;

7) «procédure d'insu»: le camouflage délibéré de l'identité d'un médicament expérimental conformément aux instructions du promoteur;

8) «levée de l'insu»: la communication de l'identité d'un médicament camouflé.

Article 3

Inspections

1. Au moyen des inspections répétées visées à l'article 111, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE et des inspections visées à l'article 15, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE, les États membres veillent à ce que les fabricants respectent les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication établis par la présente directive. Les États membres prennent également en compte la compilation, publiée par la Commission, des procédures communautaires relatives aux inspections et à l'échange d'informations.

2. Pour l'interprétation des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication, les fabricants et les autorités compétentes prennent en compte les lignes directrices détaillées visées à l'article 47, deuxième alinéa, de la directive 2001/83/CE, publiées par la Commission dans le «Guide des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments et pour les médicaments expérimentaux».

Article 4

Conformité avec les bonnes pratiques de fabrication

1. Le fabricant s'assure que les opérations de fabrication sont réalisées conformément aux bonnes pratiques de fabrication et à l'autorisation de fabrication. Cette disposition s'applique également aux médicaments destinés uniquement à l'exportation.

2. Pour les médicaments et les médicaments expérimentaux importés à partir de pays tiers, l'importateur s'assure que les médicaments ont été fabriqués conformément à des normes au moins équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication établies par la Communauté.

En outre, un importateur de médicaments s'assure que ceux-ci ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés. Un importateur de médicaments expérimentaux s'assure que ceux-ci ont été fabriqués par un fabricant notifié aux autorités compétentes et accepté par elles à cette fin.

Article 5

Respect de l'autorisation de mise sur le marché

1. Le fabricant s'assure que toutes les opérations de fabrication de médicaments soumis à une autorisation de mise sur le marché sont réalisées conformément à l'information fournie dans la demande d'autorisation de mise sur le marché acceptée par les autorités compétentes.

Dans le cas de médicaments expérimentaux, le fabricant s'assure que toutes les opérations de fabrication sont réalisées conformément à l'information donnée par le promoteur en application de l'article 9, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE et acceptée par les autorités compétentes.

2. Le fabricant révise régulièrement ses méthodes de fabrication à la lumière des progrès scientifiques et techniques et de la mise au point du médicament expérimental.

Si une modification du dossier d'autorisation de mise sur le marché ou une modification de la demande visée à l'article 9, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE est nécessaire, la demande de modification est soumise aux autorités compétentes.

Article 6

Système d'assurance de la qualité

Le fabricant établit et met en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace, qui implique la participation active de la direction et du personnel des différents services concernés.

Article 7

Personnel

1. Le fabricant dispose, sur chaque site de fabrication, d'un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications requises pour atteindre l'objectif d'assurance de la qualité pharmaceutique.

2. Les obligations des membres du personnel de direction et d'encadrement, y compris des personnes qualifiées, responsables de la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication, sont définies dans des descriptions des tâches. Les relations hiérarchiques de ces personnes sont définies dans un organigramme. Les organigrammes et les descriptions des tâches sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant.

3. Le personnel visé au paragraphe 2 est investi de l'autorité nécessaire pour exercer correctement ses responsabilités.

4. Le personnel reçoit initialement puis de façon répétée une formation, dont l'efficacité est vérifiée, couvrant en particulier les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication et comprenant, le cas échéant, les exigences particulières pour la fabrication de médicaments expérimentaux.

5. Des programmes d'hygiène adaptés aux activités sont établis et observés. Ils comportent, en particulier, des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel.

Article 8

Locaux et équipements

1. Les locaux et les équipements de fabrication sont implantés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations pour lesquelles ils sont destinés.

2. Les locaux et les équipements de fabrications sont disposés, conçus et exploités de manière à réduire à un minimum le risque d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces pour éviter toute contamination, contamination croisée et, en règle générale, tout effet nocif sur la qualité du produit.

3. Les locaux et les équipements destinés à être utilisés pour des opérations de fabrication qui sont décisives pour la qualité des produits sont soumis à des conditions et à une homologation appropriées.

Article 9

Documentation

1. Tout fabricant met en place et maintient un système de documentation sur la base des spécifications, des formules de fabrication, des instructions de fabrication et de conditionnement, des procédures et des enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication effectuées. Les documents sont clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. Le fabricant dispose de procédures préétablies relatives aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents permet de retracer l'histoire de chaque lot fabriqué et des modifications apportées au cours de la mise au point d'un médicament expérimental.

Dans le cas d'un médicament, les documents relatifs à un lot sont conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après l'attestation visée à l'article 51, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE si ce délai est plus long.

Dans le cas d'un médicament expérimental, les documents relatifs à un lot sont conservés au moins cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé. Le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, s'il s'agit de deux personnes différentes, est chargé de veiller à ce que les documents soient conservés comme exigé pour l'autorisation de mise sur le marché, conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, s'ils sont requis pour une autorisation ultérieure de mise sur le marché.

2. Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électroniques, photographiques ou autres, le fabricant doit d'abord valider les systèmes en prouvant que les données seront correctement conservées pendant la période envisagée. Les données conservées de cette façon sont facilement restituées de façon lisible et transmises sur demande aux autorités compétentes. Les données mémorisées sur support électronique sont protégées par des méthodes telles que la réalisation de copies de secours et le transfert sur un autre système de mémorisation de façon à ce qu'elles ne risquent pas d'être perdues ou endommagées, et une piste de vérification est tenue à jour.

Article 10

Production

1. Les différentes opérations de production sont réalisées conformément à des instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Des moyens suffisants et adaptés sont disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication. Tous les écarts dans le procédé et tous les défauts dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies.

2. Des mesures appropriées à caractère technique et/ou organisationnel sont prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions. Dans le cas des médicaments expérimentaux, un soin particulier est apporté à la manipulation des produits durant et après toute opération de la procédure d'insu.

3. Dans le cas des médicaments, toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication d'un médicament est validée. Les phases critiques des procédés de fabrication sont régulièrement revalidées.

4. Dans le cas des médicaments expérimentaux, le procédé de fabrication est validé dans son intégralité dans la mesure où cela est nécessaire, en prenant en compte le stade de la mise au point du produit. Au moins les étapes critiques du procédé, par exemple, la stérilisation, sont validées. Toutes les étapes de la conception et de la mise au point du procédé de fabrication sont intégralement documentées.

Article 11

Contrôle de la qualité

1. Le fabricant établit et maintient un système de contrôle de la qualité placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante de la production.

Cette personne a à sa disposition ou peut accéder à un ou plusieurs laboratoires de contrôle de la qualité possédant les effectifs et les équipements nécessaires pour procéder à l'examen et aux essais nécessaires des matières de base, des matériaux d'emballage et aux essais des produits intermédiaires et finis.

2. Dans le cas des médicaments, y compris ceux importés de pays tiers, le recours à des laboratoires externes peut être autorisé conformément à l'article 12 de la présente directive et à l'article 20, point b), de la directive 2001/83/CE.

Dans le cas des médicaments expérimentaux, le promoteur doit veiller à ce que le laboratoire externe respecte la lettre de la demande visée à l'article 9, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE, et acceptée par l'autorité compétente. En cas d'importation de pays tiers, le contrôle analytique n'est pas obligatoire.

3. Au cours du contrôle final du produit fini avant sa libération en vue de sa vente ou de sa distribution ou de son utilisation dans des essais cliniques, le système de contrôle de la qualité prend en compte, en plus des résultats d'analyses, des informations essentielles comme les conditions de production, les résultats des contrôles effectués pendant le processus, l'examen des documents de fabrication et la conformité du produit à ces spécifications, y compris l'emballage final fini.

4. Des échantillons de chaque lot de médicaments finis sont conservés au moins un an après la date de péremption.

Dans le cas d'un médicament expérimental, des échantillons suffisants de chaque lot de produits formulés en vrac et des principaux éléments de l'emballage utilisé pour chaque lot de produits finis sont conservés pendant au moins deux années après l'achèvement ou l'interruption officielle du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé si ce délai est plus long.

À moins qu'une période plus longue ne soit requise par la législation de l'État membre de fabrication, des échantillons des matières de base, autres que des solvants, des gaz et de l'eau, utilisées dans le processus de fabrication sont conservés pendant au moins deux années après la libération du produit. Cette période peut être raccourcie si la période de stabilité de la matière, indiquée dans la spécification correspondante, est plus courte. Tous ces échantillons sont conservés à la disposition des autorités compétentes.

D'autres conditions peuvent être définies, en accord avec l'autorité compétente, pour l'échantillonnage et la conservation de certaines matières de base et de certains produits fabriqués individuellement ou en petites quantités, ou lorsque leur stockage pourrait poser des problèmes particuliers.

Article 12

Contrat d'entreprise

1. Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication, qui est réalisée sous contrat, fait l'objet d'un contrat écrit.

2. Le contrat définit clairement les obligations de chaque partie et notamment les bonnes pratiques de fabrication à suivre par le contractant et la façon dont la personne qualifiée responsable de la certification de chaque lot doit exercer ses responsabilités.

3. Un contractant ne sous-traite pas lui-même tout ou partie du travail qui lui a été confié en vertu du contrat sans y avoir été autorisé par le donneur d'ordre.

4. Le contractant respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumet aux inspections des autorités compétentes prévues à l'article 111 de la directive 2001/83/CE et à l'article 15 de la directive 2001/20/CE.

Article 13

Réclamations, rappel de produits et levée d'insu d'urgence

1. Dans le cas de médicaments, le fabricant met en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment les médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut est enregistrée et étudiée par le fabricant. Le fabricant informe l'autorité compétente de tout défaut qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicament ou d'une restriction anormale de l'offre et, dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.

Tout rappel est effectué conformément aux exigences visées à l'article 123 de la directive 2001/83/CE.

2. Dans le cas de médicaments expérimentaux, le fabricant, en collaboration avec le promoteur, met en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment des médicaments expérimentaux qui sont déjà entrés dans le circuit de distribution. Le fabricant enregistre et examine toute réclamation concernant un défaut et informe l'autorité compétente de tout défaut qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicament ou d'une restriction anormale de l'offre.

Pour les médicaments expérimentaux, il relève tous les sites d'essais et, dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.

Dans le cas d'un médicament expérimental pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée, le fabricant du médicament expérimental, en collaboration avec le promoteur, informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qui pourrait avoir trait au médicament autorisé.

3. Le promoteur met en œuvre une procédure d'urgence d'identification rapide des produits mis en insu lorsque cela est nécessaire pour un rappel rapide visé au paragraphe 2. Le promoteur veille à ce que la procédure ne révèle l'identité du produit mis en insu qu'en cas de stricte nécessité.

Article 14

Auto-inspection

Le fabricant procède à des auto-inspections répétées dans le cadre du système d'assurance de la qualité en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. Il est tenu un registre de ces inspections et de toute mesure corrective prise ultérieurement.

Article 15

Étiquetage

Dans le cas d'un médicament expérimental, l'étiquetage doit garantir la protection du sujet et la traçabilité, permettre l'identification du produit et de l'essai, et faciliter l'usage adéquat du médicament expérimental.

Article 16

Abrogation de la directive 91/356/CEE

La directive 91/356/CEE est abrogée.

Les références faites à la directive abrogée s'entendent comme faites à la présente directive.

Article 17

Transposition

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 30 avril 2004. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions et un tableau de correspondance entre ces dispositions et celles de la présente directive.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 18

Entrée en vigueur

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 19

Destinataires

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 8 octobre 2003.

Par la Commission

Erkki LIIKANEN

Membre de la Commission

Figure de : Journal officiel de l'Union européenne.

10.5. Annexe 5

Tableau 3 : Cartographie non exhaustive des acteurs dans le secteur du biomanufacturing.

	Noms	**Localisation**	**Approche thérapeutique**	**Stade de développement**
Entreprises biopharmaceutiques développant et/ou produisant leurs propres produits	Bio-Sourcing	Liège	Anticorps thérapeutiques	Préclinique, clinique et commercial
	BioXodes	Gosselies	Anticorps thérapeutiques	Préclinique et clinique
	Bone Therapeutics	Gosselies (Charleroi)	Thérapie cellulaire régénérative	Préclinique et clinique
	Celyad Oncology	Mont-Saint-Guibert (Brabant Wallon)	Immunothérapie cellulaire avec modification ex vivo	Préclinique et clinique
	Curavac	Rixensart	Immunothérapie via des peptides	Préclinique et clinique
	GSK	Rixensart	Vaccins	Préclinique, clinique et commercial
		Wavre		
		Gembloux		
	Janssen	Beerse, Geel (flandre)	Thérapie cellulaire avec modification ex vivo	Préclinique, clinique et commercial
	ITeos Therapeutics	Gosselies (Charleroi)	Thérapie immunologique et oncologique	Préclinique et clinique
	Mithra	Liège	Hormones	Préclinique, clinique et commercial
	Ncardia	Gosselies (Charleroi)	Thérapie cellulaire régénérative	Préclinique
	Novadip	Mont-Saint-Guibert (Brabant Wallon)	Thérapie cellulaire régénérative	Préclinique et clinique
	Osivax	Angleur (liège)	Vaccins	Préclinique et clinique
	PDC line pharma	Liège	Immunothérapie cellulaire avec modification ex vivo	Préclinique et clinique
	Promethera	Mont-Saint-Guibert (Brabant Wallon)	Thérapie cellulaire régénérative	Préclinique et clinique
	RevaTis	Aye (Marche)	Thérapie cellulaire régénérative	Préclinique, clinique et commercial

	UCB	Braine-l'Alleud (Brabant Wallon)	Anticorps thérapeutiques, thérapie génique	Préclinique, clinique et commercial
	Zoetis	Louvain-la-Neuve (Brabant Wallon)	Vaccins, thérapie cellulaire et génique	Préclinique, clinique et commercial
Contract Manufacturing and Distribution organizations (CDMOs)	Catalent	Gosselies (Charleroi)	Thérapie cellulaire régénérative Thérapie génique	Clinique et commercial
	Univercells	Gosselies (Charleroi), Nivelles	Plateformes de bioproduction	Préclinique, clinique et commercial
	Thermofisher	Seneffe et Gosselies (Charleroi)	Production pour tiers de virus et vecteurs viraux	Préclinique, clinique et commercial
	Eurogentec Kaneka	Liège	Production pour tiers d'ADN plasmidique, d'anticorps polyclonaux, monoclonaux t conjugés, ARNm	Préclinique, clinique et commerical
	Xpress Biologics	Liège	Production pour tiers de protéines recombinantes et ADN	Préclinique
	Synabs	Gosselies (Charleroi)	Production pour tiers d'anticorps monoclonaux	Préclinique
Modèles mixtes (CDMOs + Entreprises biopharmaceutiques développant et/ou produisant leurs propres produits)	Mithra	Liège	Hormones et production pour tiers	Préclinique, clinique et commercial
Prestataires de services ou fournisseurs d'équipements	Accessia Pharma	Herstal	Fournisseur d'infrastructure prévalidée GMP prête à être utilisée	Clinique et commercial
	Aseptic Technologies	Isnes (Namur)	Fournisseur d'équipements, dispositifs et services garantissant une assurance aseptique et répondant aux réglementations en	

			vigueur	
	Barré	Wavre (Brabant Wallon)	Fournisseur de service tels que : clean piping, traitement de l'air, équipement sur mesure, engineering	
	Burdinola safer labs	Nivelles	Conception, développement et installation de laboratoires	
	Cenaero (centre de recherche agréé)	Gosselies (Charleroi)	Fournisseur de méthodes et outils de simulation numériques	
	Ciseo	Seraing (Namur)	Conception et fabrication de solutions et machines ou d'équipements de production + prestations d'engineering	
	DNAlytics	Louvain-la-neuve (Brabant Wallon)	Gestion et analyse des données (digitalisation de procédés)	
	Ekium	Charleroi	Services d'ingénierie spécialisée et services de conseils en matières de GMP/validation	Préclinique, clinique et commercial
	Exothera	Jumet, Gosselies (Charleroi)	Production pour tiers de vecteurs viraux et plasmides	Préclinique et commercial
	Imec	Leuven	Technologie des micropuces et expertise approfondie en matière de logiciels	Préclinique, clinique et commercial
	Ipratech	Mons	Automatisation des processus de culture cellulaire	Préclinique, clinique et commercial
	Jumo	Eupen	Fournisseur de composants et systèmes de capteurs et	Clinique et commercial

			d'automatisation des processus de fabrication	
	Machine Sight	Marche-en-Famène	Conception et réalisation d'équipements d'automatisées équipés d'un opérateur virtuel	
	Medi-Line	Liège	Fournisseur de dispositifs en matières plastiques	
	Ovizio	Uccle	Fournisseur de plateformes intelligentes de surveillance des cultures cellulaires pour les bioprocédés	
	PharmaLex	Mont-Saint-Guibert (Brabant Wallon)	Fournisseur de solutions statistiques, robustes et innovantes pour le développement, la validation et le contrôle des processus	Préclinique, clinique et commercial
	SalamanderU	Aye (Marche-en-famène)	Fournisseur de solutions techniques et numériques innovantes sur mesure	Clinique et commercial
	Biion Sapristic	Louvain-la-neuve (Brabant Wallon)	Fournisseur de solutions sur mesure en gestions d'objets connectés et en robotisation de processus	
	See Telecom	Baulers (Nivelles)		
	Tai Pro Engineering	Verviers	Fournisseur de services d'ingénierie visant à intégrer des microsystèmes dans des produits ou des processus industriels.	
	Univercells	Gosselies	Plateformes de	Préclinique,

		(Charleroi), Nivelles	bioproduction	Clinique et commercial
	MyCellHub	Louvain	Fournisseur de services : numérisation, l'intégration et l'analyse des données dans les laboratoires et les salles blanches réglementés	
	Ouat !	Bruxelles	Assiste les entreprises dans leur transformation numérique en facilitant l'accès aux données générées par les machines via *HakoBio*	
	LSB (La Salle Blanche)	Gosselies (Charleroi)	Réalisation de locaux stériles et propres et réalisation d'aménagements et de mobiliers décontaminables	
	LegiaPark	Liège	Parc d'activités pour les entreprises biotechnologiques (laboratoires, salles blanches, bureaux, zone stockage, etc.)	
	Brussels South Charleroi BioPark	Charleroi	Campus technologique et industriel	

10.6. Annexe 6

Figure 5 : Chaîne de valeur de développement et production de biomédicaments.

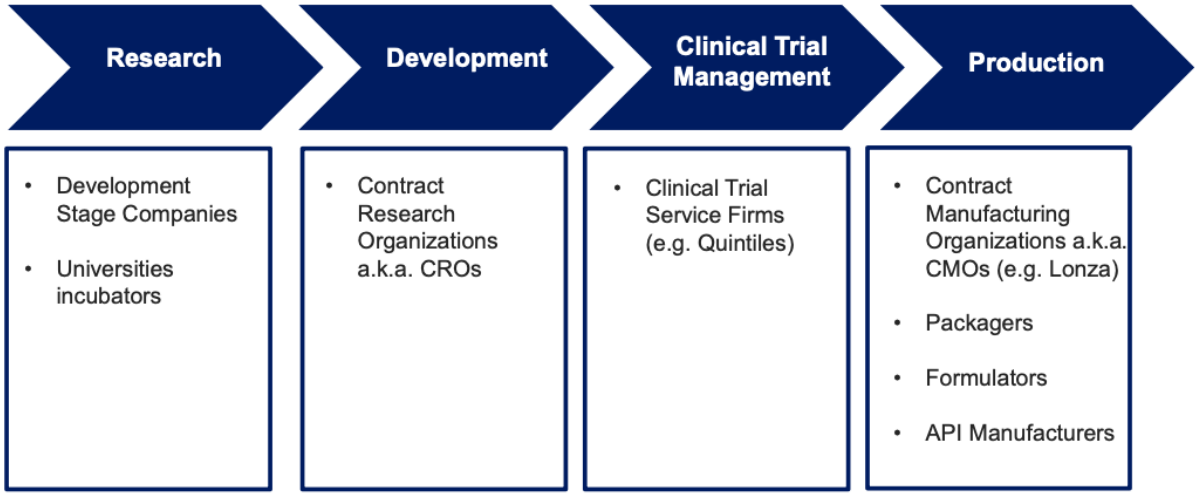


Figure de : CAPO F., et al., A case on exploiting Value Networks to stay competitive.

Résumé

Le secteur du biomanufacturing en Wallonie est considéré comme un eldorado. Cet essor s'explique par la combinaison de plusieurs facteurs : d'excellentes formations académiques, des entreprises structurantes guidant le développement des futurs biomédicaments, des hôpitaux de qualités pouvant assurer le suivi des essais cliniques, un cadre législatif favorisant les essais cliniques, une volonté politique et l'apport de subsides.

Avant d'entamer l'étape de production, il faut découvrir et développer les biomédicaments afin de s'assurer de leur efficacité, leur sécurité et leur rentabilité. la première partie de ce mémoire aborde les étapes initiatrices dans le développement des médicaments. Afin de mieux comprendre les différences entre les petites molécules et les molécules biologiques, un chapitre leur est consacré.

La suite de ce mémoire est composée d'une cartographie non exhaustive et d'une analyse des parties prenantes du biomanufacturing. Ces différents intervenants permettent à la Région wallonne de faire partie des leaders dans ce domaine. Cependant, pour continuer à progresser, il est nécessaire que les entreprises restent compétitives et innovantes.

Summary

The biomanufacturing sector in Wallonia is considered an Eldorado. This development is explained by a combination of several factors: excellent academic training, structuring companies guiding the development of future biomedicines, quality hospitals able to ensure the follow-up of clinical trials, a legislative framework favouring clinical trials, a political will and the contribution of subsidies.

Before production can begin, biologics must be discovered and developed to ensure their efficacy, safety and cost-effectiveness. The first part of this paper discusses the initial steps in drug development. In order to better understand the differences between small molecules and biological molecules, a chapter is dedicated to them.

The remainder of this dissertation consists of a non-exhaustive mapping and analysis of the stakeholders in biomanufacturing. These different stakeholders allow the Walloon Region to be among the leaders in this field. However, in order to continue to progress, it is necessary for companies to remain competitive and innovative.

Université de Namur | Faculté de Médecine | Département de Pharmacie
Rue de Bruxelles, 61 | 5000 Namur | Belgique
www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie