



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

PLAN DE RELANCE – PIA4

Appel à manifestation d'intérêt relatif à la Stratégie d'accélération Biothérapies & bioproduction de thérapies innovantes

« Nouvelles biothérapies et outils de production »



Cet appel à manifestation d'intérêt est ouvert jusqu'au **12 Avril 2021 à 12 heures** (midi heure de Paris). Les réponses peuvent être déposées à compter de la date de publication de cet appel à manifestation d'intérêt, et une relève intermédiaire de dossiers aura lieu le 17 mars à 12 heures (midi heure de Paris). Les dossiers doivent être adressés exclusivement sous forme électronique sur l'extranet de Bpifrance à l'adresse <https://extranet.bpifrance.fr/projets-innovants-collaboratifs/>

Les projets déposés à l'AMI contribueront à affiner l'état des lieux industriel et technologique sur le marché visé par la stratégie d'accélération, pour adapter les objectifs de la stratégie et les appels à projets (AAP) qui seront proposés. Des auditions pourront être organisées après réception des réponses.

1- Contexte de l'AMI

L'objectif d'un quatrième programme d'investissements d'avenir est de poursuivre, dans la durée, l'investissement dans l'innovation économique et sociale pour que le pays consolide et développe ses positions dans les domaines d'avenir (marchés-clés à fort potentiel de croissance, sécurité et qualité alimentaire, vieillissement et autonomie, adéquation de la formation et de l'orientation aux défis du pays, souveraineté dans le numérique, etc.) en cohérence avec les impératifs de la transition énergétique et écologique et de résilience des chaînes de valeur.

Ainsi, le PIA4 contribue au volet « innovation » du plan de relance, relatif à la préparation de l'avenir, intégrant les nouveaux enjeux révélés par la crise actuelle, autour de trois objectifs communs qui guideront les choix d'investissements de l'ensemble du programme :

- la compétitivité de notre économie ;
- la transition écologique et solidaire ;
- la résilience et la souveraineté de nos modèles d'organisation socio-économiques.

Sur la base d'un dialogue avec les acteurs économiques, sociaux et territoriaux, l'Etat identifie des marchés cibles à fort potentiel de croissance et répondant à des enjeux sociétaux majeurs (santé, agriculture et alimentation durables, numérique, culture, éducation, développement durable...). Sur les marchés les plus prometteurs où la France dispose de réelles capacités, l'ambition est de construire des **stratégies d'accélération**. Celles-ci sont définies dans le cadre de pilotages interministériels permettant de renforcer l'alignement des efforts publics et la mise en œuvre efficace et rapide des mesures définies.

Ainsi, les stratégies d'accélération sont au cœur du quatrième Programme d'investissements d'avenir (PIA4) dont les grandes lignes ont été annoncées par le Premier ministre en septembre 2020 à l'occasion de la présentation

du plan France Relance. 12,5 milliards d'euros y sont consacrés d'ici à 2025, sur les 20 milliards dont le PIA4 est doté.

Les objectifs généraux qui guident l'élaboration des stratégies d'accélération sont :

- soutenir des priorités d'investissements qui répondent aux enjeux de transition de notre économie et de notre société et qui représentent à un terme plus ou moins proche, des relais robustes de croissance économique pour notre pays ;
- mobiliser tous les leviers adaptés (normes juridiques, financements, fiscalité, accompagnement, recherche, formation, etc.) pour soutenir les innovations selon leur maturité, depuis leur conception, en passant par la démonstration de leur efficacité en situation réelle, jusqu'aux conditions de leur déploiement en lien avec les territoires, favorisant ainsi une meilleure articulation entre amont et aval des politiques d'aide à l'innovation.

2- La stratégie d'accélération Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes

La filière des industries de santé française représente 90 Mds€ de chiffre d'affaires annuel dont 47% à l'exportation, avec plus de 3 000 sociétés et 2 500 sites répartis sur l'ensemble du territoire. Elle totalise 455 000 emplois directs et associés, et représente 5 % des emplois industriels. La France est passée en quelques années de la 1ère place à la 4ème en Europe en production pharmaceutique, malgré la présence de nombreux acteurs et d'un écosystème de formation et recherche académique dont l'excellence est reconnue à l'international. Concernant les biothérapies, seulement 5 sont produites en France contre 21 en Allemagne, et 12 en Italie sur les 76 autorisées et commercialisées en Europe.

Les biothérapies ou biomédicaments (vaccins, anticorps et autres protéines thérapeutiques) et médicaments de thérapie innovante (MTI : médicaments de thérapie génique, médicaments de thérapie cellulaire somatique, médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, médicaments combinés de thérapie innovante) représentent une véritable révolution via des médicaments dont les principes actifs sont produits à partir du vivant et issus des recherches les plus fondamentales en biotechnologies. L'essor de ces biothérapies a permis le développement de la médecine dite personnalisée en apportant des solutions thérapeutiques qui ont fait leur preuve dans de multiples indications (oncologie, immunologie, virologie, maladies rares...). Ces biomédicaments qui représentent 50% des essais cliniques en cours constituent souvent une opportunité décisive pour les patients.

Contrairement aux molécules chimiques, développer et produire des biothérapies s'avère très complexe de par leur production via des organismes vivants ou issus de vivants. Ceci conduit actuellement à des coûts de production importants avec des rendements qui ne sont pas satisfaisants pour couvrir les futurs besoins, en particulier en ce qui concerne les futures thérapies géniques et futures thérapies cellulaires. Ces niveaux de coûts, jamais égalés à ce jour, posent de nombreuses questions sur la soutenabilité du système, que ce soit pour la solidarité nationale, mais aussi à l'échelle des établissements de santé dès lors que ces traitements concerneront des populations cibles plus larges comme les patients hémophiles, par exemple.

La France dispose d'atouts majeurs dans la course mondiale au développement de nouveaux écosystèmes autour des nouvelles biothérapies, notamment grâce à l'universalité de l'accès aux soins ; les mesures incitatives d'aide à la R&D et une recherche et un savoir-faire multidisciplinaire reconnue internationalement.

La stratégie d'accélération dans ce secteur d'avenir servira l'ambition de rendre à la France sa place de leader européen en développement et bioproduction pharmaceutique, renforçant son attractivité et sécurisant son indépendance en termes d'approvisionnement.

- Présentation des principaux axes de la stratégie d'accélération

Afin de soutenir l'accès aux patients aux nouvelles biothérapies développées dans nos laboratoires de recherche et nos sociétés de biotechnologies, la stratégie d'accélération visera à :

- soutenir le développement des thérapies innovantes en France afin de raccourcir les temps de développement de ces nouveaux traitements pour qu'ils atteignent plus rapidement les patients ;
- développer les technologies qui permettront d'une part de baisser les coûts de production pour garantir la soutenabilité du système de soin et d'autre part d'atteindre des rendements suffisants pour couvrir l'ensemble des futurs besoins.

La stratégie d'accélération serait articulée autour de 4 axes :

Axe 1 : Catalyser l'innovation et le développement d'un écosystème français solide. Cet axe viserait à renforcer et adapter les mécanismes de financement de l'innovation afin d'encourager et d'assurer un flux continu d'innovation de rupture (thérapeutiques et technologiques), d'assurer la transversalité entre les acteurs/secteurs impliqués dans les biothérapies et la bioproduction, de soutenir le développement de pool de compétences, et également de doter la France d'un organisme de représentation de la filière.

Axe 2 : Faciliter l'accès au marché des thérapies innovantes. Cet axe viserait à développer les outils qui permettront d'assurer une continuité sur toute la chaîne de valeur de la découverte à la commercialisation des nouvelles biothérapies. Des travaux viseront à accélérer, pour les compétences de ressort national, les délais réglementaires et adapter agilement le cadre réglementaire aux évolutions technologiques.

Axe 3 : Développer l'outil industriel pour permettre aux entreprises innovantes de passer à l'échelle et de produire sur le territoire national. Cet axe viserait à soutenir le développement de sites producteurs pour tiers (CDMO) afin d'accélérer leur croissance, leur modernisation, leur conversion vers l'industrie 4.0 et la numérisation des procédés. Ces programmes permettront d'augmenter les rendements tout en maîtrisant les coûts de production, de soutenir la résilience de la France et de participer à l'indépendance sanitaire de l'Europe.

Axe 4 : Faire évoluer le système de soin afin de répondre à ces nouveaux enjeux. Cet axe viserait à répondre à l'enjeu de soutenabilité du système des soins pour garantir l'équité d'accès des biothérapies aux patients. Cette action passera d'une part par une réflexion sur les modalités de financement des biothérapies et plus particulièrement des médicaments de thérapies innovantes afin de répondre aux enjeux de soutenabilité des soins, et d'autre part par une réflexion sur les modalités de structuration de l'offre de soins.

3- L'appel à Manifestation d'intérêt

a. Objectifs de l'AMI

Cet Appel à Manifestation d'Intérêt a pour objet d'alimenter la construction de la stratégie d'accélération, d'identifier sur le territoire français les acteurs économiques concernés et de recueillir leurs propositions de projets, en proposant à la fois des projets prêts à être financés rapidement et des projets plus prospectifs susceptibles d'être soutenus dans le cadre de futurs appels à projets du PIA ou d'autres dispositifs.

Il s'adresse principalement à des entreprises et à des laboratoires de recherche venant en soutien de ces entreprises. Ces projets permettront à l'Etat de disposer d'une vision la plus exhaustive possible des initiatives et du potentiel d'investissement dans l'innovation et la production industrielle, afin de configurer ses futurs dispositifs de soutien nationaux pour l'industrie pour les cinq années à venir.

Les projets industriels envisagés doivent : (i) présenter prioritairement un caractère consolidé associant offrir de solutions et marché ou, *a minima*, présenter un modèle économique soutenable porté par des débouchés identifiés ; (ii) intégrer le développement d'une offre industrielle compétitive comportant une composante majeure d'innovation ou de relocalisation ou de renforcement ; et (iii) afficher une envergure de nature à structurer une filière en France.

Cet AMI permettra également d'identifier, parmi les acteurs qui se feront connaître, les chefs de file qui pourraient participer à un Projet Important d'Intérêt Européen Commun (PIIEC) sur la santé, les biothérapies et la bioproduction, couvrant le spectre décrit ci-dessus. Ce PIIEC viserait à renforcer la filière des biothérapies et de la production de thérapies innovantes française et européenne, en particulier son offre industrielle, sur l'ensemble de la chaîne de valeur (un PIIEC est un projet collaboratif associant des partenaires européens issus d'au moins deux pays qui répond à un objectif d'intérêt européen. Il doit avoir des retombées positives en matière d'innovation, de compétitivité dans l'Union européenne et de croissance durable en créant de la valeur ajoutée au sein de l'UE au travers et au-delà des partenariats noués).

b. Nature des réponses / projets attendus

Cet Appel à Manifestation d'Intérêt permettra à l'Etat d'identifier les acteurs et projets de nature à répondre aux objectifs prioritairement identifiés par la stratégie d'accélération. Il vise des projets innovants d'envergure significative, à tout stade de maturité, partenariaux ou non, permettant de la création de valeur à l'échelle française et/ ou européenne.

Les projets doivent présenter une composante innovante pour assurer à terme le développement et la mise en œuvre à l'échelle industrielle de produit, procédés technologiques ou services innovants, en accords avec les priorités de la stratégie d'accélération.

Les projets déposés à l'AMI contribueront à affiner l'état des lieux industriel et technologique sur le marché visé par la stratégie d'accélération, pour adapter les objectifs de la stratégie et les appels à projet (AAP) qui seront proposés. Les projets plus stratégiques pourront être soutenus financièrement dans le cadre des investissements d'avenir.

Les projets ayant un impact fort sur l'attractivité de la France seront retenus prioritairement dans l'AMI.

Les projets attendus dans le cadre de cet AMI porteront sur :

- **Thème 1** : des projets de développement préclinique réglementaire et des essais cliniques de Phase 1 permettant de faire la première démonstration du profil de tolérance (et d'efficacité si possible) de biothérapies innovantes ;
- **Thème 2** : des projets visant à développer ou déployer sur des lignes pilotes des solutions robotiques ou cobotiques innovantes, des solutions physiques (capteurs) et numériques (pilotage, modélisation, industrie 4.0) pour l'USP, le DSP ou encore le CQ, permettant d'améliorer les productions et d'en maîtriser leurs coûts ;
- **Thème 3** : autres projets d'importance ou prioritaire pour le développement de la filière émanant des réponses aux propositions de projets de la consultation publique lancée en février 2021¹.

Les conditions de participation à l'AMI sont les suivantes :

- les projets du thème 2 devront être visés par un des intégrateurs industriels mis en place par le Grand Défi « Bioproduction : améliorer les rendements tout en maîtrisant les coûts de production » qui fournira une lettre de recommandations portant sur le projet (liste des intégrateurs : <https://www.gouvernement.fr/labellisation-des-integrateurs-industriels-par-le-grand-defi-biomedicaments>);
- les entreprises en création peuvent participer à l'AMI, dans ce cas, le dossier doit être présenté par les futurs associés² ;
- le porteur ne doit pas être sous le coup d'une injonction de récupération d'aides qui auraient été jugées illégales et incompatibles dans le cadre d'une décision de la Commission européenne ;
- le porteur doit s'inscrire de manière crédible, claire et identifiable dans la chaîne de valeur stratégique des biothérapies et de la bioproduction en France et/ ou en Europe ;
- le porteur doit être dans une dynamique partenariale : il doit préférentiellement avoir identifié des partenaires français ou européens pouvant intervenir en complémentarité ou synergie dans le cadre des activités qu'il entend développer dans le projet ;
- le porteur doit présenter les mesures qu'il met déjà en œuvre ou entend développer afin d'assurer la préservation des informations et connaissances qui seront mobilisées dans le cadre du projet ;
- le projet doit être cofinancé par les bénéficiaires ;
- le projet doit présenter un caractère innovant et des solutions contribuant à la création d'une chaîne de valeur française et/ou européenne ;
- le projet doit générer des effets positifs d'envergure notamment en matière énergétique, environnementale et en faveur d'une mobilité durable et d'une industrie décarbonée ;
- le projet doit générer des effets positifs en termes de bénéfice médical ou médico-économique, ou sur l'efficacité du système de soins ;
- les phases de production de masse, hormis les phases de premier déploiement industriel, et de commercialisation ne sont pas éligibles.

¹ <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/industrie/consultation-publique-biotherapies-et-bioproduction-de-therapies-innovantes>

² Les aides ne pourront être octroyées qu'à des entreprises immatriculées en France au registre du commerce et des sociétés (RCS) à la date de la décision de financement.

c. Cadre d'intervention – Base légale

L'intervention publique s'effectue dans le respect de la réglementation de l'Union européenne applicable en matière d'aides d'État (articles 107 à 109 du Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne). Il est tenu compte, pour apprécier la compatibilité de l'intervention avec le marché intérieur, de la communication de la Commission européenne du 27 juin 2014 relative à l'encadrement communautaire des aides d'État à la recherche, au développement et à l'innovation (JOUE C198/1 du 27 juin 2014) et du règlement général d'exemption par catégories 651 / 2014 adopté par la Commission européenne le 17 juin 2014 et publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 26 juin 2014, tel que modifié par les Règlements (UE) 2017/1084 de la Commission du 14 juin 2017, publié au Journal Officiel de l'Union Européenne du 20 juin 2017 et 2020/972 du 2 juillet 2020 publié au JOUE du 7 juillet 2020 (ci-après désigné « RGEC »).

Les aides sont allouées sur la base des régimes d'aide exemptés, adoptés sur la base du RGEC. La liste non limitative des régimes d'aide qui pourront être mobilisés en fonction de la nature des dépenses sont notamment :

- le Régime cadre exempté n° SA.58995 d'aides à la recherche, au développement et à l'innovation, pris sur la base du RGEC ;
- le Régime cadre exempté n° SA. 59107, relatif aux aides en faveur de l'accès des PME au financement, pris sur la base du RGEC ;
- le Régime cadre exempté n° SA.58979, relatif aux aides à finalité régionale pour la période 2014-2023, adopté sur la base du RGEC ;
- le Régime cadre exempté n° SA.59106, relatif aux aides en faveur des PME pour la période 2014-2023, adopté sur la base du RGEC ;
- le Régime cadre exempté n° SA. 59108, relatif aux aides à la protection de l'environnement pour la période 2014-2023, adopté sur la base du RGEC ;
- le Régime cadre temporaire SA 56985 pour le soutien aux entreprises dans le cadre de la crise de la COVID-19 tel que prolongé par l'amendement SA.59722 ;
- le Régime cadre temporaire SA 57367 pour les aides en faveur de projets de recherche et développement liés à la COVID-19, d'investissements dans des infrastructures d'essai et de développement utiles et d'investissements dans des capacités de production liées à la COVID-19 tel que prolongé par l'amendement SA.59722.

d. Constitution et dépôt du dossier

Le dossier de candidature, à soumettre en français, doit être synthétique et comporter les éléments suivants :

- *présentation du contexte y compris les applications visées ;*
- *présentation technique des besoins de l'utilisateur et du périmètre visé ;*
- *état de l'art, justification du caractère innovant de la demande, donc des travaux nécessaires pour répondre aux verrous identifiés ;*
- *localisation des travaux ;*
- *mise en évidence de la contribution du projet à la stratégie d'accélération ;*
- *présentation des partenaires et des ressources mobilisées pour réaliser le projet ;*
- *présentation du calendrier visé ;*
- *présentation du budget et de la capacité du porteur à réaliser le projet ;*
- *présentation de la valorisation du projet et de la stratégie commerciale du porteur ;*
- *présentation du positionnement concurrentiel ;*
- *pour les projets du thème 2 et/ou 3, présentation de la stratégie d'accès au marché et des obstacles identifiés qui pourraient retarder ou mettre en péril l'accès au marché ;*
- *niveau de la demande d'aides et de l'investissement visé par le projet ;*
- *justification de l'incitativité de l'aide publique demandée ;*
- *pour les projets du thème 2, une lettre de recommandation ou de visa d'un des intégrateurs industriels du grand défi ;*
- *présentation des initiatives envisagées sur le long-terme à l'issue du projet, qui explique quelles seront les suites potentielles si le projet se déroule bien, et en quoi le projet répond aux besoins ou indicateurs mis en évidence par la stratégie d'accélération ;*
- *présentation des mesures envisagées visant à assurer la protection des connaissances qui seront développées dans le cadre du projet.*

Le dossier est adressé à Bpifrance sous forme électronique et selon le calendrier, sur sa plateforme en ligne à l'adresse <https://extranet.bpifrance.fr/projets-innovants-collaboratifs/>.

Tout dossier dont la présentation ne permet pas de conduire une analyse suffisante ne pourra pas être étudié et devra faire l'objet d'une nouvelle présentation.

e. Critères d'éligibilité

La candidature à l'AMI doit répondre aux critères suivants :

Dossier

1. être soumis, dans les délais, sous forme électronique via l'extranet de Bpifrance ;
2. s'inscrire dans les objectifs et attendus identifiés dans les sections 2 et 3 ;
3. porter sur des travaux réalisés en France et non-engagés avant le dépôt de la demande d'aide ;
4. présenter un budget supérieur à 2 millions d'euros pour les thèmes 1 et 3, et un budget supérieur à 1 million d'euros pour le thème 2 ;

Porteur

5. être porté par :
 - a. *une ou plusieurs entreprises organisées en consortium ;*
 - b. *un laboratoire de recherche partenaire d'une entreprise ;*
 - c. *un établissement de santé partenaire d'une entreprise ;*
6. L'entreprise ne doit pas être en difficulté au sens de la réglementation européenne (RGEC n° 651/2014)

f. Processus et critères de sélection

Les dossiers éligibles seront instruits et les meilleurs seront sélectionnés notamment sur la base des critères suivants :

- pertinence au regard des objectifs et attendus ;
- impact socio-économique et retombées attendues ;
- impact sur l'attractivité industrielle de la France ;
- caractère innovant et valeur ajoutée des produits ou services développés ;
- pertinence de la structure du projet et de son modèle de gouvernance ;
- qualité et pertinence des partenariats proposés ;
- qualité du modèle économique, du plan d'affaire et de financement présenté ;
- impact médical, médico-économique ou sur l'efficacité du système de soins ;
- solidité de la stratégie d'accès au marché ;
- impacts environnementaux et, le cas échéant, effets positifs attendus du point de vue écologique ;
- approche des enjeux de protection du potentiel scientifique et technique de la nation.

Par ailleurs, pour les projets ayant une composante territoriale, l'implication et le soutien des collectivités locales impliquées est un plus (soutien de principe ou via des financements locaux).

La sélection sera menée par la taskforce interministérielle, qui dépend du Conseil interministériel de l'innovation (C2i) présidé par le Premier ministre.

Bpifrance assure l'examen de l'éligibilité des dossiers et procède à une instruction des projets dans le cadre de la procédure de sélection, en liaison étroite avec l'Etat. Les services de l'Etat en région peuvent également être mobilisés pour donner un avis en opportunité en particulier pour les réponses ayant une forte dimension territoriale.

Pour les projets éligibles, l'instruction sera menée selon des critères techniques et économiques et d'opportunité des candidatures ; des auditions pourront être organisées.

Les candidats ainsi présélectionnés sont auditionnés par un jury composé de représentants de la taskforce interministérielle, composée notamment de la direction générale des entreprises, la direction générale de la

recherche et de l'innovation, le commissariat général au développement durable, le secrétariat général pour l'investissement, ainsi que les autres directions générales des ministères sectoriellement concernés.

Sur la base de l'avis du jury d'auditions, l'Etat décide des dossiers retenus. Si cela s'avère nécessaire, les porteurs pourront être conviés à un deuxième entretien ou pourront se voir soumettre des questions écrites après leur audition.

g. Confidentialité et communication

Bpifrance s'assure que les documents transmis dans le cadre de l'AMI sont soumis à la plus stricte confidentialité et ne sont communiqués que dans le cadre de l'expertise et de la gouvernance du PIA. L'ensemble des personnes ayant accès aux dossiers de candidature est tenu à la plus stricte confidentialité.

En cas de décision de financement d'un projet, les bénéficiaires sont tenus de mentionner le soutien apporté par le Programme d'investissements d'avenir dans leurs actions de communication et la publication de leurs résultats avec la mention unique « ce projet a été financé par le Gouvernement dans le cadre du PIA et du plan de relance » et les logos de France Relance³ et du PIA⁴.

Toute opération de communication doit être concertée entre le porteur et Bpifrance, afin de vérifier notamment le caractère diffusable des informations et la conformité des références au plan de relance, au PIA et à Bpifrance.

L'Etat se réserve le droit de communiquer sur les objectifs généraux de l'action, ses enjeux et ses résultats, le cas échéant à base d'exemples anonymisés et dans le respect du secret des affaires.

Enfin, les bénéficiaires des aides octroyées dans le cadre de cet AMI sont tenus à une obligation de transparence et de reporting vis-à-vis de l'Etat et de Bpifrance, nécessaire à l'évaluation ex-post des projets ou du plan de relance.

h. Calendrier

A compter de la date de publication de cet appel à manifestation d'intérêt, les projets seront examinés lors des relèves fixées aux dates suivantes :

- 17 mars 2021 à 12h
- 12 avril 2021 à 12h

i. Contact et information

Les équipes de Bpifrance se tiennent à la disposition des porteurs des projets pour les accompagner dans la préparation de leurs dossiers.

Les renseignements concernant le processus administratif (constitution du dossier, démarches en ligne, taux d'aide) pourront être obtenus auprès de Bpifrance par courriel à l'adresse suivante :

strategies-acceleration@bpifrance.fr ou par téléphone : Estelle Maurin 01.53.89.87.63.



3



4