



GOUVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

bpifrance

Investissements d'avenir

Appel à Manifestation d'Intérêt portant sur des capacités de production de produits thérapeutiques liés au COVID-19 et à ses conséquences



Depuis le mois de janvier 2020 la population humaine fait face à une nouvelle maladie à coronavirus, appelée COVID-19. Initialement apparu en Chine, ce nouvel agent pathogène s'est répandu à l'échelle mondiale en quelques semaines provoquant une crise sanitaire globale. A l'instar des autres pays touchés, la France a pris des mesures drastiques afin de faire face à la pandémie. La crise sanitaire a aussi exacerbé les pénuries de certains médicaments, en particulier ceux utilisés dans les services de médecine intensive-réanimation accueillant les patients atteints de COVID-19. Ces pénuries sont à la fois la conséquence d'une augmentation brutale de la demande touchant simultanément de nombreux pays mais également la résultante d'une chaîne de valeur des médicaments segmentée et mondialisée.

Dans ce contexte d'urgence, le Gouvernement a décidé d'aider les entreprises et leurs partenaires publics proposant des solutions thérapeutiques, à travers le financement de projets de Recherche et Développement. Ils concernent le traitement de l'épidémie actuelle de COVID-19 mais pourront également permettre de lutter, à l'avenir, contre les pandémies apparentées. Cependant, la crise souligne aussi le besoin de réexaminer les chaînes de valeur de production des médicaments. Parallèlement au soutien apporté aux projets de recherche destinés à lutter contre la COVID-19, le Gouvernement a décidé d'accompagner l'industrialisation des produits de santé.

Le Gouvernement souhaite ainsi réduire la dépendance de l'Europe et de la France vis-à-vis des pays tiers, en accompagnant les investissements en faveur de la fabrication de produits de santé liés à la crise de la COVID-19, et particulièrement la fabrication de médicaments ou de leurs principes actifs impliqués dans la prise en charge des patients COVID-19.

Ces aides financeront le développement de nouvelles capacités de production ou l'adaptation des lignes vers plus de flexibilité pour faire monter en production très rapidement des solutions utiles au traitement.

Pour les molécules en développement, les projets d'investissement pourront porter sur la construction ou la mise à niveau d'infrastructures d'essai et de développement nécessaires pour mettre au point, tester et développer jusqu'au premier déploiement industriel précédant la production en série des produits liés au Covid-19, avant celles de fabrication des produits.

1. Cadrage

1.1. Nature des projets attendus

Cet Appel à Manifestation d'Intérêt permettra à l'Etat d'identifier les projets d'investissements de nature à renforcer la capacité nationale et européenne à faire face de manière flexible à des crises sanitaires. Il vise des projets d'envergure innovants, partenariaux ou non, permettant de la création de valeur en France et / ou en Europe.

Les projets d'investissement peuvent se présenter sous la forme (i) de créations de nouvelles unités de production, (ii) d'investissements sur des unités de production existantes pour augmenter et moderniser leurs capacités de production ou les rendre plus productives et plus flexibles, (iii) le développement et la mise en œuvre à l'échelle industrielle de procédés technologiques innovants. Les porteurs de projets devront s'engager à destiner leurs fabrications en priorité aux marchés français et européen.

Dans la chaîne de valeur, cet AMI concerne la fabrication de **médicaments impliqués dans la prise en charge des patients COVID-19, qu'il s'agisse de produits innovants, ou bien des produits matures**, notamment ceux listés en annexe 1, qui ont manqué lors de la gestion de crise COVID-19, de leurs principes actifs ou des matières premières nécessaires à leur fabrication s'il est démontré que ces dernières font peser un risque significatif sur la chaîne d'approvisionnement. Il s'adresse à toute personne morale se positionnant comme maître d'ouvrage, susceptible de supporter tout ou partie d'un investissement en France et, pour ce qui concerne la réglementation pharmaceutique, disposant déjà des autorisations nécessaires à la fabrication de principes actifs ou de médicaments à usage humain ou visant à les obtenir.

1.2. Cadre d'intervention – Base légale

Les projets qui apparaîtront les plus stratégiques dans la chaîne de traitement des patients COVID-19 feront l'objet d'un accompagnement afin de favoriser leur réalisation.

L'opportunité d'un financement pourra être étudiée dans le cadre du **Régime cadre temporaire SA.57367 pour les aides d'Etat en faveur de la recherche et du développement, ainsi que des aides à l'investissement en faveur des infrastructures d'essai et de développement ou de la fabrication de produits pour faire face à la crise de la COVID-19 autorisé par décision de la Commission européenne en date du 5 juin 2020.**

Le régime d'aide applicable à la mesure est disponible sur le site de Bpifrance : <https://www.bpifrance.fr/A-la-une/Appels-a-projets-concours/Appel-a-Manifestation-d-Interet-Capacity-49917>

1.3. Conditions de participation

Les conditions de participation sont les suivantes :

- 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 ne doit pas avoir été en difficulté avant le 31 décembre 2019 (au sens de l'article 2 paragraphe 18 du règlement général d'exemption par catégorie - RGEC - modifié en 2017¹. En revanche, les entreprises qui ne sont pas en difficulté (au sens précité) et les entreprises qui n'étaient pas en difficulté au 31 décembre 2019 (au sens précité) mais rencontrent des difficultés ou sont rentrées en difficulté après cette date en raison de la crise du Covid-19 peuvent bénéficier de la présente mesure d'aide.

Les projets aidés dans le cadre de la mesure devront respecter l'ensemble des conditions du régime d'aide SA.57367. Dont, notamment pour que l'aide soit réputée incitative :

- Le porteur doit avoir lancé le projet soumis après le 1^{er} février 2020 ;
- Si le projet a été lancé avant le 1^{er} février 2020, il devra avoir pour objet d'accélérer l'opération d'investissement productif ou dans une infrastructure d'essai et de développement. Dans ce cas, seuls les coûts supplémentaires liés à l'accélération ou l'augmentation de la portée du projet pourront être considérés comme admissibles au bénéfice d'une aide ;
- La date d'octroi de l'aide ne devra pas dépasser le 31/12/2020 ;
- Concernant les infrastructures d'essai et de développement :
 - o Elles doivent être accessibles à plusieurs utilisateurs sur une base transparente et non discriminatoire ;
 - o Le prix facturé pour les services fournis par les infrastructures d'essai et de développement correspond au prix du marché. Toutefois, les entreprises et la puissance publique qui a financé au moins 10 % des coûts d'investissement peuvent bénéficier d'un accès préférentiel à des conditions plus favorables.
- Les projets d'investissement devront être engagés dans les 6 mois suivant la date d'octroi de l'aide, c'est-à-dire que les fonds alloués devront être au moins en partie dépensés dans ce délai et l'investissement sera affermi :
 - o lorsque l'aide a été octroyée sous la forme de subvention : si le délai de six mois n'est pas respecté, le bénéficiaire devra rembourser 25 % du montant de l'aide par mois de retard, sauf si le retard est lié à des facteurs indépendants de la volonté du bénéficiaire ;
 - o lorsque l'aide a été octroyée sous la forme d'avances remboursables, si le délai de six mois est respecté, les aides sous la forme d'avances remboursables sont transformées en subventions sauf dérogation prévue uniquement pour les projets d'investissement productifs (hors moyens d'essais) pour lesquels l'Etat aurait mis en place une clause de récupération dans la convention d'aide (cf. point 1.7 du régime d'aide SA.57367). Dans tous les cas, à défaut de respect du délai, l'avance remboursable est reversée par tranches annuelles, à parts égales, sur cinq ans maximum.

Les bénéficiaires des aides s'engagent à des conditions de marché équitables, à des tiers dans l'EEE.

¹ Règlement (UE) n° 651/2014 de la Commission européenne du 17 juin 2014 modifié en 2017 déclarant certaines catégories d'aides compatibles avec le marché intérieur en application des articles 107 et 108 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE).

Les coûts éligibles doivent correspondre à ceux qui sont listés dans le régime, les intensités d'aides maximales et les règles de cumul du régime d'aide seront respectées afin d'assurer la proportionnalité de la mesure.

Les règles de publication, de transparence, de rapport annuel et contrôles *ex post* seront mises en place dans le cadre de la présente mesure.

2. Contenu et analyse des dossiers

Le dossier, à soumettre en français, doit être synthétique et comporter les pièces suivantes :

- Une description générale du projet :
 - présentation des produits de santé envisagés (principes actifs ou médicaments) ; le projet peut également porter sur les matières premières nécessaires à la fabrication des principes actifs, lorsqu'il est montré que ces matières premières présentent un risque significatif pour la chaîne d'approvisionnement des traitements liés au COVID-19;
 - présentation de la technologie de production envisagée : aucune technologie de production n'est exclue. Les technologies permettant de s'inscrire dans une trajectoire de transition écologique (ex : décarbonation) et énergétique, ou dans une démarche de compétitivité sont à privilégier ;
 - présentation du caractère innovant du projet, qui peut être lié au produit lui-même, à son procédé de fabrication, à l'amélioration de l'empreinte environnementale liée à sa production, à la présentation de la forme pharmaceutique etc. ;
 - présentation du contexte du projet : nouvelles unités de production, investissements dans des unités de production existantes, développements et mises à l'échelle industrielle de procédés technologiques innovants, liens éventuels avec d'autres entités permettant de mutualiser les procédés ou de constituer une chaîne de fabrication complète et sécurisée, débouchés éventuels pour d'autres substances actives ou d'autres médicaments ;
 - présentation des objectifs de production visés en termes de volume et positionnement de ces objectifs par rapport au marché, et notamment aux besoins nationaux et européens ;
 - présentation du calendrier associé au projet, notamment les dates prévisionnelles de décision de l'investissement, de validation des procédés, de dépôt des demandes d'autorisation et de mise en production.
- Un plan d'affaires détaillé précisant les perspectives de marchés ;
- Les montants d'investissements nécessaires ;
- Une analyse des conditions de réussite du projet et des risques associés ;
- Une analyse de l'impact du projet et de son caractère stratégique à l'échelle nationale et européenne dans la lutte contre la COVID-19 ou ses conséquences.

L'analyse des projets se fera sous l'éclairage d'experts ou de collègues d'experts, avec une gouvernance interministérielle (MEF, MSS, MinArm, MESRI), pilotée par le SGPI et opérée par Bpifrance.

3. Confidentialité

Les autorités françaises s'engagent à respecter strictement la confidentialité de l'ensemble des pièces qui lui seront transmises en réponse à l'AMI, et ce quelle que soit l'issue de la sélection du dossier.

4. Calendrier

| |
|--|
| <p style="text-align: center;">Les propositions de réponse sont attendues et évaluées au fil de l'eau jusqu'au 30 octobre 2020.</p> |
|--|

Les réponses doivent être adressées exclusivement sous forme électronique à l'adresse <https://extranet.bpifrance.fr/projets-innovants-collaboratifs>

Les modalités de dépôt du dossier sont disponibles à partir des sites Internet et auprès de Bpifrance : www.bpifrance.fr et www.competitivite.gouv.fr

Les renseignements sur cet AMI peuvent être obtenus auprès de Bpifrance soit par courriel (p.relance@bpifrance.fr), soit par téléphone :

- Antoine ROUX : 01 53 80 86 00
- Laura SEVESTRE : 01 53 89 55 42

Les équipes de Bpifrance ainsi que les services déconcentrés concernés de l'Etat se tiennent à la disposition des porteurs des projets pour les accompagner dans la préparation de leurs dossiers.

ANNEXE 1

Tableau indicatif des produits matures liés au COVID-19 concernés par l'AMI.
Cette liste n'est pas exhaustive, l'AMI concernant les médicaments impliqués dans la prise en charge des patients COVID-19, qu'il s'agisse de produits innovants ou matures.

| Classe thérapeutique | Dénomination Commune Internationale (DCI) | Voie d'administration |
|----------------------|--|-----------------------|
| ANTIBIOTIQUES | AMIKACINE 500 mg | INJ |
| ANTIBIOTIQUES | AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE 1 g/100 mg | INJ |
| ANTIBIOTIQUES | AZITHROMYCINE 250 mg | PER OS |
| ANTIBIOTIQUES | CEFOTAXIME 1g | INJ |
| ANTIBIOTIQUES | CEFTRIAXONE 1g | INJ |
| ANTIBIOTIQUES | LEVOFLOXACINE 500 mg | INJ |
| ANTIBIOTIQUES | LINEZOLIDE 600 mg | INJ |
| ANTIBIOTIQUES | PIPERACILLINE/TAZOBACTAM 4 g | INJ |
| ANTIBIOTIQUES | SPIRAMYCINE 1,5 M.U.I | INJ |
| ANTIPYRETIQUES | PARACETAMOL 1 g | INJ |
| ANTIVIRAUX | LOPINA VIR/RITONA VIR 200 mg/50 mg | PER OS |
| ANTIVIRAUX | REMDESIVIR 150 mg | INJ |
| CURARES | ATRACURIUM 250 mg | INJ |
| CURARES | ATRACURIUM 50 mg | INJ |
| CURARES | CISATRACURIUM 150 mg | INJ |
| CURARES | ROCURONIUM 50 mg | INJ |
| CURARES | SUXAMETHONIUM 100 mg | INJ |
| HYPNOTIQUES | DEXMÉDÉTOMIDINE 100 microgramme/ml | INJ |
| HYPNOTIQUES | ETOMIDATE 20 mg | INJ |
| HYPNOTIQUES | GAMMA OH 2 g | INJ |
| HYPNOTIQUES | KETAMINE 250 mg | INJ |
| HYPNOTIQUES | MIDAZOLAM 50 mg | INJ |
| HYPNOTIQUES | PROPOFOL 200 mg / 20 ml | INJ |
| MORPHINIQUES | FENTANYL 500 microgramme | INJ |
| MORPHINIQUES | MORPHINE 100 mg | INJ |
| MORPHINIQUES | SUFENTANYL 250 microgramme | INJ |
| SYMPATHOMIMETIQUES | ADRENALINE (EPINEPHRINE) 20 mg/20 ml | INJ |
| SYMPATHOMIMETIQUES | CLONIDINE 0,15 mg | INJ |
| SYMPATHOMIMETIQUES | DOBUTAMINE 250 mg/20 ml | INJ |
| SYMPATHOMIMETIQUES | NORADRENALINE 8 mg/4ml | INJ |