

RAPPORT À DESTINATION DU SECRÉTAIRE GÉNÉRAL POUR L'INVESTISSEMENT

CONTRE-EXPERTISE DE L'ÉVALUATION SOCIO-ÉCONOMIQUE DU PIIEC SANTÉ

PRÉAMBULE

La loi du 31 décembre 2012 instaure l'obligation d'évaluation socio-économique préalable des projets d'investissements financés par l'État et ses établissements publics, et une contre-expertise indépendante de cette évaluation lorsque le niveau de financement dépasse un seuil que le décret d'application de la loi a fixé à 100 M€.

C'est en respectant toutes les règles prévues dans ce décret d'application (compétences, déclaration d'intérêt, délais) que le Secrétariat général pour l'investissement (SGPI) a fait réaliser cette contre-expertise indépendante du PIIEC Santé. Ce rapport a été établi à partir des documents fournis par les porteurs de projets, d'une analyse socio-économique, des réponses apportées aux questions des experts et d'auditions des différentes parties prenantes aux projets.

Une présentation des conclusions de la contre-expertise a été faite au Secrétaire général pour l'investissement le 19 janvier 2024.

Les contre-experts tiennent à remercier les personnes auditionnées dans le cadre de ce rapport :

- **La Direction générale des entreprises** : Mmes Laura Fabre et Valentine Terray, MM. Arthur David et Louis-Samuel Pilcer
- Le **Ministère de la Santé et de la Prévention** : Mme Anne Perillat, M. Olivier Ribes
- **L'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé** : Mme Valérie Denux
- **L'Agence de l'Innovation en Santé** : M. Charles-Edouard Escurat
- Le **Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche** : MM. Emmanuel Dequier et Bertrand Schwartz
- **The Drug Cell** : Mmes Sophie Derenne et Gaëlle Leturdu, MM. Frederic Dehaut et Pascal Morel
- **EuroAPI** : Mmes Laure Hugonet et Sylvia Cabrillac-Rives, MM. Alain Davidou et Thierry Durand
- **Sanofi** : Mmes Clotilde Jolivet, Pauline Gay et Isabelle Fugier, MM. Paul-Alan Dollinger, Pierre Cote, Jean-Christian Pfaff, Thibaut Quintin, Sylvain Benier et Theo Ouali
- **BPI France** : Mmes Sophie Rémont et Béatrice de Keukeleire.

Sommaire

| | |
|---|----|
| I. Le Projet important d'intérêt européen commun (PIIEC) pour le secteur de la santé | 4 |
| A. Contexte : France 2030 et le PIIEC Santé..... | 4 |
| B. Description des trois projets du PIIEC santé | 6 |
| II. La méthode d'évaluation socio-économique (ESE) du PIIEC Santé | 13 |
| A. Constitution des dossiers d'ESE présentés | 13 |
| B. Description de la méthode d'ESE..... | 13 |
| C. Remarques préliminaires des contre-experts..... | 14 |
| III. La contre-expertise des évaluations socio-économiques (ESE) par projet | 16 |
| A. The Drug Cell..... | 16 |
| B. EuroAPI | 29 |
| C. Sanofi | 48 |
| IV. Synthèse et recommandations | 65 |
| A. Recommandations relatives à la procédure simplifiée | 65 |
| B. Recommandations par projet..... | 65 |
| Annexes..... | 74 |

I. Le Projet important d'intérêt européen commun (PIIEC) pour le secteur de la santé

A. Contexte : France 2030 et le PIIEC Santé

La crise du Covid-19 a permis une prise de conscience majeure au niveau étatique de la nécessité pour la France de rattraper son retard en matière industrielle. Lancé en octobre 2021, l'ambition de France 2030¹ est d'**engager la France sur la voie de la transition écologique et de l'indépendance stratégique**, à travers un plan d'investissement massif de 54 milliards d'euros, pour faire émerger les futurs champions technologiques de demain et créer de nouvelles filières industrielles et technologiques.

La santé occupe une place centrale dans France 2030, et la stratégie Innovation Santé 2030 qui en découle a été présentée en juin 2021 à la suite du Conseil Stratégique des industries de santé². Elle vise à faire de la France la **première nation européenne innovante et souveraine en santé** avec des investissements à hauteur de 7 milliards d'euros. La déclinaison opérationnelle de Santé Innovation 2030 a été précisée courant 2023³ et est pilotée par l'Agence de l'innovation en santé (AIS), au sein du Secrétariat général pour l'investissement (SGPI).

France 2030 et Innovation Santé 2030 déploient leurs actions dans une **dynamique partenariale européenne**. La crise du Covid-19 a en effet donné un coup d'accélérateur majeur à l'intégration européenne en matière de santé, tant sur le plan de la solidarité entre les Etats européens, que sur la nécessité de renforcer la souveraineté stratégique européenne en matière sanitaire. Ceci dans l'objectif de limiter la dépendance européenne pour l'approvisionnement de produits à forts enjeux de santé publique.

Le renforcement de l'autonomie sanitaire passe notamment par la production de produits pharmaceutiques essentiels sur le sol européen. **La chaîne de valeur de la production d'un produit pharmaceutique est longue et diverse**⁴ (recherche et développement, formulation de médicaments à partir de principes actifs, production des principes actifs, production d'excipients, etc.) et les laboratoires pharmaceutiques font appel à un large écosystème pour fabriquer les médicaments avant de les commercialiser. Les laboratoires ont cherché dans les années 1970 à délocaliser tout ou une partie de leur production pour réduire les prix et les contraintes, notamment en Chine et en Inde. Le secteur industriel français et européen en a subi les conséquences ; aujourd'hui, **75 % de l'offre de molécules critiques est fabriquée en Asie quand 75 % de ces mêmes matières étaient fabriqués en Europe il y a 20 ans**⁵.

¹ <https://www.economie.gouv.fr/files/files/2021/France-2030.pdf?v=1697186793>

² https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf

³ Dossier_de_presse, Innovation_sante_2030

⁴ <https://www.institutmontagne.org/expressions/souverainete-sanitaire-en-france-comment-permettre-une-plus-grande-autonomie-de-notre-systeme-de>

⁵ Etude IQVIA, *EU Fine Chemical Commercial KPI*, décembre 2020 https://efcg.cefic.org/wp-content/uploads/2021/06/20201211_IQVIA-for-EFCG_Executive-summary.pdf

Face à ce défi et dans le cadre de la présidence française du Conseil de l'Union européenne, la ministre déléguée chargée de l'Industrie et le ministre de la Santé, accompagnés des commissaires européens à la santé et au marché intérieur ont organisé en mars 2022 une conférence⁶ visant à présenter une **stratégie européenne commune et partagée pour les industries de santé**. A cette occasion, les ministres et 16 Etats membres ont annoncé la signature d'un **manifeste pour un Projet important d'intérêt européen commun (PIIEC) pour le secteur de la santé**. Ce texte a pour objectif de soutenir l'innovation et d'améliorer la qualité et l'accès aux soins des patients européens.

Le texte⁷ décrit le périmètre des projets qui seront menés à partir de 2022, autour de trois thématiques :

- le développement de **technologies et de procédés de production innovants et plus verts pour la fabrication de médicaments** ;
- l'innovation dans des thématiques stratégiques comme la **lutte contre la résistance aux antibiotiques**, le développement de traitements contre les **maladies rares** et capables de faire face aux futures pandémies ;
- le développement des **thérapies géniques et cellulaires**.

La France est ainsi membre coordinateur du PIIEC santé, afin de soutenir l'innovation en santé pour rendre plus compétitive et plus verte la production de médicaments sur les sites productifs européens. Chaque chef de file et projet du PIIEC santé⁸ a dû répondre aux critères suivants :

- le projet technique devra présenter des **ruptures technologiques en santé** par rapport à l'état de l'art mondial et présenter des solutions contribuant à la création d'une chaîne de valeur française et/ou européenne ;
- le projet portera sur **la R&D et la phase de premier déploiement industriel** des nouvelles technologies développées dans le cadre du projet ;
- l'entreprise devra prendre des **engagements de diffusion très large des connaissances** dans le cadre des travaux financés, que celles-ci soient ou non protégées par un titre ou un droit de propriété intellectuelle. La diffusion interviendra au-delà des partenaires du projet, dans toute l'Union européenne. Les résultats protégés par un titre ou un droit de propriété intellectuelle seront diffusés aux conditions du marché selon des conditions équitables, raisonnables et non discriminatoires. Les mécanismes de diffusion des connaissances devront être détaillés ;
- le projet pourra contribuer aux **objectifs du pacte vert** ;
- le projet devra impérativement être **partenarial** et démontrer la preuve de **travaux collaboratifs** avec des structures d'autres pays participant au PIIEC. En effet, les projets ne pourront être financés par les autorités françaises qu'en cas de participation d'au moins un autre Etat membre de l'Union européenne.

L'aide d'Etat directe aux entreprises est très réglementée dans l'Union européenne de façon à ne pas entraver le jeu concurrentiel. Elle nécessite des demandes de dérogation justifiant de ses objectifs (comblement d'une faille de marché par exemple), ainsi que des évaluations à mi-parcours et ex-post.

⁶ <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/actualites/industrie/filieres/lancement-d-projet-important-d-interet-europeen-commun-piiec-sante>

⁷ https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/secteurs-d-activite/industrie/industries-de-sante/manifesto_towards_a_health_ipcei.pdf

⁸ https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/aap/2021_01_13_ami_piiec_sante.pdf

Les PIIEC visent à des actions de soutien au niveau de l'Union européenne et offrent ainsi une possibilité d'aide d'Etat.

Le processus de sélection des projets est décrit en Annexe 1. Les contre-experts tiennent à faire remarquer l'adaptabilité du processus au vu de la volumétrie des dossiers reçus, et la capacité de réorientation au cas-par-cas vers d'autres dispositifs.

Par ailleurs, l'**interministérialité de la procédure** de la sélection s'enrichit d'un recours à des experts indépendants, ce qui permet des expertises complémentaires et variées. Les porteurs de projet ont souligné la qualité de l'accompagnement de la DGE, dans une logique d'enrichissement et de co-construction.

Les demandes de la Commission, en termes d'analytiques (chiffrages des scénarios factuels et contrefactuels, justification des différentes hypothèses) ou sur la question environnementale permettent d'éclairer les évaluations socio-économiques. L'importance des délais qu'impose cette procédure européenne peut néanmoins présenter des risques, comme nous le verrons plus loin.

Ce rapport de contre-expertise a pour objectif d'analyser les évaluations socio-économiques des projets portés par The Drug Cell, EuroAPI et Sanofi retenus dans le cadre du PIIEC Santé.

B. Description des trois projets du PIIEC santé

The Drug Cell (TDC)

- *Présentation des parties prenantes du projet*

The Drug Cell est une *Joint-Venture* (JV) avec un statut de société par actions simplifiées (SAS), située en France, et dont l'objectif est de construire un **secteur européen de la thérapie cellulaire en fournissant des capacités de production industrielle** et des technologies adaptées. La société est située sur un marché estimé à 11,4 milliards d'euros selon l'évaluation socio-économique fournie par les porteurs de projet, avec une forte croissance attendue.

Un Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) composé d'acteurs privés et publics soutient le programme The Drug Cell. Dix de ces partenaires constitueront la JV. Cette société sera le chef de file du projet PIIEC. La JV est composée des acteurs suivants : l'Etablissement français du sang (EFS), le Centre d'étude des cellules souches, GOliver Therapeutics, EVerZOM, MGA Technologies, GPI, Carroucell, l'Université de Montpellier, le CHU de Rennes, le CHU de Grenoble, le Centre de transfusion sanguine des armées.

- *Présentation du projet scientifique*

TDC vise à promouvoir les biomédicaments du futur de la médecine régénérative. Aujourd'hui, les thérapies cellulaires s'appuient essentiellement sur les cellules du patient ou présentant une grande proximité génétique, ce qui demande chaque fois un travail coûteux et prenant du temps. TDC vise à créer une plateforme de cellules souches génériques ou pluripotentes (iPSC⁹), afin de **répondre aux besoins médicaux non satisfaits de façon « industrielle »**, ce qui permettra de soigner à moindre coût. En créant un véritable réseau européen autour de la thérapie cellulaire, The Drug Cell entend

⁹ Les cellules souches pluripotentes induites, en anglais Induced pluripotent stem cells, sont des cellules souches pluripotentes générées en laboratoire à partir de cellules somatiques.

contribuer à la structuration d'une **filière européenne en médecine régénérative et en immunothérapie**. Les technologies développées au cours du projet sont les suivantes :

- 1^{ère} phase du projet : établissement de lignées cellulaires essentielles pour la bioproduction
 - Afin de disposer de cellules souches « génériques » ou « universelles » (non spécifique au futur organe à soigner ni au futur receveur), il s'agit de créer un entrepôt de cellules souches immunocompatibles provenant principalement d'échantillons de sang de cordon de "super donneurs" homozygotes HLA A, B, haplotype DR ; afin de disposer réellement de cellules souches universelles, un travail supplémentaire doit être accompli, que permet l'édition de gènes. Cette première phase vise à constituer la matière première de la bioproduction.

- 2^{ème} phase du projet : faire progresser la bioproduction de la thérapie cellulaire
 - Développer de nouvelles technologies d'automatisation et de contrôle de la qualité permettant la surveillance continue des cultures de cellules et favoriser le développement de jumeaux numériques pour cette surveillance mais aussi pour simuler des modèles de biotraitement.
 - Faire progresser le domaine de la production des thérapies cellulaires grâce à un processus en plusieurs étapes, comprenant le développement de nouveaux biomatériaux pour des stratégies thérapeutiques innovantes et l'introduction d'un bioréacteur automatisé à agitation magnétique pour la bioproduction de cellules adhérentes.
 - Investir dans une nouvelle usine de production modulaire 4.0.

- 3^{ème} phase du projet : Évaluer et déployer des biomédicaments de pointe
 - Développer de nouvelles thérapies dans différentes indications telles que les **maladies rares** (Vitiligo sévère ou OMPD) mais aussi des **maladies fréquentes telles que l'arthrose ou les insuffisances hépatiques**. Dix projets cliniques différents sont prévus dans le cadre du projet Drug Cell.
 - En collaboration avec les partenaires directs du PIIEC, des travaux de R&D sont prévus pour identifier de nouvelles solutions de formulation afin d'améliorer les méthodes de stockage des cellules.

- *Potentiel de marché et développement économique selon l'ESE*

The Drug Cell concerne plusieurs marchés qui sont actuellement en pleine expansion.

Tout d'abord, le **marché mondial de la médecine régénérative** se serait élevé à 42,87 milliards de dollars en 2022 au niveau mondial et devrait croître à un taux de croissance annuel moyen de 15,7 % entre 2023 et 2030, selon les données produites par l'évaluation socio-économique. Le marché est extrêmement dynamique, avec de plus en plus d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en cours d'approbation : des décisions sont attendues pour 18 produits de médecine régénérative dans 6 zones géographiques, dont 10 pour des produits qui n'ont jamais été approuvés auparavant dans aucune zone géographique.

Ensuite, le **marché de l'immunothérapie** : la taille du marché mondial de l'immunothérapie du cancer serait évaluée à 85 milliards de dollars en 2020 et devrait atteindre 310 milliards de dollars en 2030. L'augmentation de l'incidence du cancer va hélas propulser la croissance de l'industrie.

Enfin, le **marché des cellules CAR-T** (Chimeric Antigenic Receptor - T) visant à soigner les cancers par modifications génétiques des cellules du patient, qui, selon une étude récente citée dans le dossier d'ESE, devrait connaître une forte croissance au cours des prochaines années. Le marché devrait passer de 1,2 milliard de dollars en 2020 à plus de 2,8 milliards en 2031.

- *The Drug Cell dans le PIIEC*

The Drug Cell entend contribuer à la **stratégie de réindustrialisation française et européenne de thérapie cellulaire** :

- En renforçant l'écosystème industriel et en faisant levier sur le marché pour favoriser **la relocalisation et le développement des industries françaises et européennes** en matières premières, consommables, robotisation, contrôle qualité, etc. ;
- En créant un **site de bioproduction 4.0** innovant en France ;
- En assurant la **souveraineté nationale et européenne sur les lignées de cellules souches pluripotentes (iPS)** et en développant le positionnement stratégique de la France sur le marché européen, voire mondial ;
- En renforçant un **écosystème de recherche unique** et en facilitant **l'industrialisation de start-ups et de PME innovantes** en France (2 PME sont des partenaires directs) ;
- En localisant les capacités de production en Europe afin de permettre de rendre les biothérapies plus facilement accessibles aux **patients**.

- *The Drug Cell dans le plan Innovation Santé 2030*

The Drug Cell entend y contribuer à travers plusieurs aspects :

- **la création d'emplois et d'activités de R&D** en thérapie cellulaire, le projet renforcera ainsi les capacités de recherche de la France dans des domaines biomédicaux clés ;
- **le lancement de plusieurs essais cliniques**, renforçant ainsi le rôle de la France dans les essais cliniques.

EuroAPI

- *Présentation des parties prenantes*

EuroAPI est née de la réorganisation d'une partie des activités du groupe Sanofi dans le domaine du développement, de la fabrication, de la commercialisation et de la distribution de principes actifs pharmaceutiques afin de **créer un acteur européen de la production de principes actifs pharmaceutiques (API)**.

EuroAPI est une société par actions simplifiée française au capital social de 94 026 888 euros. Le groupe a réalisé un chiffre d'affaires consolidé de 902 millions d'euros en 2021 et employait environ 3 350 personnes.

EuroAPI dispose d'un portefeuille étendu d'environ 200 API, pour ses activités API Solutions et CDMO (*Contract Development and Manufacturing Organizations* c'est-à-dire un producteur de médicaments sous-traitant qui apportent son savoir-faire au façonnage ou à la fabrication de produits

pharmaceutiques), couvrant les **14 classifications thérapeutiques anatomiques et chimique (ATC)** définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La société couvre un large éventail de molécules sur le marché des API, allant des petites molécules (y compris les molécules de synthèse chimique complexe, les molécules biochimiques dérivées de la fermentation et les API très puissantes ou *High potent*, HP) aux grandes molécules (telles que les peptides et les oligonucléotides).

Au sein de son portefeuille, EuroAPI propose 11 familles d'API regroupées en quatre catégories :

- **Les molécules de synthèse chimique complexe**, dont les alcaloïdes, les sartans et les stéroïdes, ainsi que 48 molécules pour le traitement de l'hyperphosphatémie, les antihistaminiques et les antipyrétiques ;
- **Molécules biochimiques dérivées de la fermentation**, dont des anti-infectieux, la vitamine B12 et ses dérivés salins ;
- **Les API "High potent"**, notamment les prostaglandines ;
- **Les "Large" ou grandes molécules**, comprenant les peptides et les oligonucléotides.

- *Présentation du projet scientifique*

Entre 1992 et 2018, le projet Universal Corticosteroid Intermediate (UCI) a été lancé par Sanofi afin d'identifier un intermédiaire chimique commun pour la fabrication des API de corticostéroïde et de réduire le nombre d'étapes de fabrication, ce qui a eu un impact positif sur les coûts de production et l'empreinte environnementale.

L'hydrocortisone a été choisie comme intermédiaire commun et a été obtenue par fermentation dans des souches de levure modifiées. D'importantes ressources en R&D ont été allouées mais le projet a finalement échoué parce que le processus n'était pas encore assez compétitif. **La poursuite du projet a été transférée à EuroAPI en 2022 afin d'améliorer la compétitivité des principes actifs pharmaceutiques corticostéroïdes.**

Les technologies développées au cours de ce projet au sein du PIIEC se déclinent à travers 3 phases comme suit :

→ **1ère phase : développement des innovations et des technologies pour la production durable d'antibiotiques macrolides.**

Les antibiotiques macrolides agissent en empêchant les bactéries de produire les protéines dont elles ont besoin pour se développer et se multiplier. Ils sont indiqués dans les infections du nez, de la gorge et des oreilles (notamment lorsque les pénicillines ne peuvent pas être utilisées), ainsi que des infections des bronches et des poumons, de la peau, des organes génitaux et de la bouche ;

→ **2ème phase : création de nouveaux processus de fabrication écologiques pour les corticostéroïdes** basés sur la biologie synthétique, une technologie innovante dans la synthèse organique.

Les corticostéroïdes sont des médicaments que l'on peut inhaler, recevoir par voie orale, par voie topique ou par injection intraveineuse ou intramusculaire. Les corticostéroïdes sont généralement utilisés pour le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et certains troubles respiratoires.

- **3ème phase : élaboration de l'application des nanoparticules/nanocristaux pour améliorer la biodisponibilité des API** et pour soutenir l'innovation dans l'administration des médicaments.

Les nanoparticules pour l'administration de médicaments sont issues de nanotechnologies permettant l'administration ciblée et la libération contrôlée d'agents thérapeutiques. Les nanomédicaments améliorent le rapport bénéfices/risques des médicaments en augmentant leur efficacité et leur biodisponibilité au niveau du tissu ou de l'organe cible, tout en réduisant les doses à administrer et le risque de toxicité.

- *Potentiel de marché et développement économique futur du projet selon l'ESE*

Au niveau mondial, la taille du **marché des organisations de développement et de fabrication sous contrat pharmaceutique (CDMO)** des petites molécules innovantes était évaluée à 42,1 milliards en 2021 et devrait croître à un taux de croissance annuel moyen de 6,5 % entre 2022 et 2030, selon les chiffres fournis par l'ESE.

En ce qui concerne le marché européen, environ 80 % des produits chimiques utilisés pour fabriquer des médicaments vendus en Europe proviennent de l'Inde et de la Chine. Le marché des CDMO innovateurs de petites molécules devrait continuer à croître, car les petites molécules jouent un rôle important dans le développement de nouveaux traitements à l'échelle mondiale. La croissance est donc déclenchée par l'augmentation des investissements en R&D pharmaceutique et l'incidence malheureusement croissante du cancer et des troubles liés au vieillissement de la population au niveau mondial, ainsi que par la demande croissante de médicaments à base de petites molécules.

Il convient toutefois de noter que, malgré ces perspectives de croissance, les nouveaux composés innovants auront des structures chimiques de plus en plus complexes, ce qui nécessitera des équipements ou des technologies plus sophistiqués et plus diversifiés, exigeant des investissements importants dans le développement de nouveaux processus et le savoir-faire.

- *Le projet EuroAPI dans le PIIEC santé*

Non précisé dans le dossier d'expertise socio-économique (ESE) fourni aux contre-experts. Une analyse en fonction des cinq critères du PIIEC est fournie en partie III de ce rapport.

- *Le projet EuroAPI dans le plan Innovation santé 2030 et de souveraineté sanitaire*

Le projet EuroAPI s'aligne sur France 2030, le plan Innovation Santé et la stratégie plus large de réindustrialisation de la manière suivante :

- introduction d'**innovations de rupture** dans la production de principes actifs visant des gains d'efficacité dans la production ;
- renforcement de la souveraineté nationale et européenne sur la **production durable d'API** en redéveloppant et en augmentant les procédés de fabrication de 22 API corticostéroïdes grâce à des principes innovants de synthèse chimique et de chimie des flux ;
- soutien au développement de **nouveaux médicaments** et en ouvrant de **nouvelles applications thérapeutiques pour les principes actifs déjà commercialisés** ;

- création de “**nombreux**” **emplois et activités de R&D**, renforçant ainsi les capacités de recherche de la France dans des domaines clés du secteur pharmaceutique ;
- promotion de **nouveaux procédés de fabrication écologiques pour les corticostéroïdes** en minimisant l'utilisation de solvants organiques et en passant à des solvants renouvelables, ainsi qu'en optimisant les opérations de recyclage ;
- **redéfinition de la synthèse de 22 principes actifs corticostéroïdes.**

Sanofi

- *Présentation des parties prenantes*

Sanofi est une entreprise biopharmaceutique mondiale qui emploie 90 000 personnes et a réalisé un chiffre d'affaires de 37,7 milliards d'euros en 2021. Son siège social est situé en France à Paris et ses activités de R&D, de production, de commercialisation et de services tertiaires sont réparties en Europe, en Amérique du Nord, en Amérique centrale et en Amérique du Sud, ainsi qu'en Asie, en Afrique et dans le Pacifique. L'Europe représente 25 % de ses ventes mondiales.

Depuis sa création et grâce à ses activités de recherche, Sanofi a acquis une expertise dans des domaines tels que le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies métaboliques, l'oncologie et l'immuno-oncologie, l'immunologie, l'inflammation, la neurologie, les maladies hématologiques, les maladies rares, etc. Cette expertise s'est traduite par la commercialisation de plus de 300 médicaments, vaccins, dispositifs médicaux et produits de santé disponibles dans environ 90 pays dans le monde. A ce jour, 88 projets de recherche sur de nouveaux médicaments (vaccins inclus) sont en cours de développement et 35 projets sont en phase 3 ou ont fait l'objet de demandes d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités réglementaires concernées.

- *Présentation du projet scientifique*

Le projet PIIEC santé porté par Sanofi vise à **développer une nouvelle génération de vaccins basés sur la technologie à ARN messenger (ARNm) vectorisée par des particules nanolipidiques (LPN)**, pour apporter des solutions préventives ou thérapeutiques en matière virale ainsi que dans les domaines de l'immuno-oncologie et des maladies rares.

Le projet veut ainsi améliorer les technologies existantes, notamment :

- optimiser l'efficacité et la stabilité tout en réduisant la réactogénicité (effets secondaires liés à une réponse immunitaire excessive et à des réactions indésirables), afin d'accroître l'acceptation de la vaccination dans les situations non pandémiques ;
- accroître la productivité et la robustesse des processus en développant la surveillance en ligne et les processus automatisés ;
- réduire l'empreinte environnementale en mettant au point des procédés sans éthanol ;
- améliorer la capacité des vaccins à ARNm contre les maladies respiratoires en améliorant leurs propriétés et leur administration au niveau des muqueuses ;
- identifier et développer de nouveaux lipides entrant dans la composition du LNP ou développer des alternatives au LNP afin d'améliorer l'efficacité, la précision et la stabilité de l'administration ;

- augmenter la thermostabilité (entre 2 et 8 °C) et la durée de conservation (jusqu'à 12 mois et plus) pour atténuer les contraintes opérationnelles et aller au-delà de la vaccination saisonnière.

- *Le projet Sanofi dans le PIIEC santé*

L'application de l'ARNm n'en est encore qu'à ses débuts et le porteur de projet estime que l'écosystème européen ne dispose pas des capacités et de la structuration suffisantes. Le projet PIIEC de Sanofi vise à doter l'Europe d'une chaîne de valeur complète et intégrée de bout-en-bout en matière de vaccination ARNm et de nanoparticules lipidiques.

- *Le projet Sanofi dans le plan Innovation santé 2030 et de souveraineté sanitaire*

D'après le dossier de projet, le projet de Sanofi entend répondre à au moins deux éléments de la doctrine de France 2030 et du plan Innovation Santé :

→ **Faire de la France la première nation européenne innovante et souveraine dans le domaine de la santé :**

- créer de “nombreux emplois et activités” de R&D, renforçant ainsi les capacités de recherche de la France sur des aspects clés du secteur des vaccins ;
- combler le fossé technologique que l'industrie française de la santé connaît dans certains segments de marché stratégiques tels que l'ARNm ;
- prévenir les dépendances et accroître la résilience de l'économie de l'UE en veillant à ce que les chaînes d'approvisionnement et de valeur restent diversifiées au sein du marché unique ;
- créer une chaîne de valeur complète et autonome du développement à la production de vaccins à ARN messenger, donnant à la France et à l'Europe une autonomie stratégique dans ce domaine ;
- permettre le développement de nouveaux procédés de bioproduction de vaccins à ARNm.

→ **Assurer une production durable dans un secteur stratégique et mondialisé :**

- fixer des normes élevées en matière **d'engagements environnementaux** ;
- **améliorer la thermostabilité de la formulation du produit final** (ARNm+LNP), en réduisant la dépendance directe à l'égard de la congélation à -70°C et de la congélation (-20°C) pour le stockage et le transport à moyen et à long terme.
- **automatiser le processus de R&D** en générant la quantité de réactifs nécessaires, ce qui permet d'améliorer considérablement la productivité.

Ces trois projets illustrent chacun à leur façon les ambitions de France 2030. TDC propose une vision des thérapies cellulaires qu'il s'emploie à mettre en œuvre, depuis la recherche la plus fondamentale jusqu'à la mise sur le marché de nouvelles thérapies, fédérant le savoir-faire industriel et de recherche européen sur ces sujets pour développer une véritable nouvelle filière. EuroAPI montre comment les exigences écologiques européennes sont compatibles avec une industrie compétitive pour la fabrication d'API au niveau mondial, dès lors que l'on est capable de repenser l'ensemble des procédés de production. Sanofi offre un futur industriel à l'Europe pharmaceutique en choisissant la France plutôt que les Etats-Unis pour développer le segment prometteur de la vaccination ARN, alors que sa stratégie d'acquisition l'emmenait naturellement outre-Atlantique. **Recherche, industrie, filière, localisation, environnement, compétitivité, autant de mots clefs guidant l'aide d'Etat au travers de France 2030.**

II. La méthode d'évaluation socio-économique (ESE) du PIIEC Santé

A. Constitution des dossiers d'ESE présentés

La contre-expertise a disposé initialement des documents suivants :

Pour chaque projet :

- Le document « *Project portfolio* » destiné à la Commission européenne,
- Le rapport d'évaluation socio-économique (ESE),
- Le tableur détaillant les projections des comptes sur les différents WP, les projections consolidées, le calcul justifié du WACC et le calcul de la subvention demandée.
- Dans le cas d'EuroAPI et de Sanofi, la Feuille de route environnementale.

Les contre-experts tiennent à souligner que l'ensemble de ces documents étaient rédigés en anglais, alors que la langue officielle des relations entre le public (personnes morales et physiques) et l'administration est le français.

Suite à la demande des contre-experts, la DGE a également fourni :

- Pour chaque projet : la grille d'évaluation réalisée par des experts indépendants lors de la sélection des projets (ou dans le cas du projet de Sanofi, une note de synthèse d'évaluation),
- Une présentation détaillée du processus retenu dans le cadre du PIIEC santé,
- Des réponses écrites aux questions des contre-experts.

L'ensemble des documents ci-dessus constituent le « Dossier d'évaluation socio-économique », à distinguer du seul « Rapport d'évaluation socio-économique ».

Remarque importante : les chiffres présentés dans ce rapport de contre-expertise sont issus des différents documents du dossier fourni et non du seul rapport d'évaluation. Des écarts peuvent apparaître selon le document source, du fait de sa fraîcheur car les négociations entre les porteurs de projet et l'Etat français ainsi que le rythme assez lent de la procédure européenne ont vu le détail des projets évoluer parfois significativement.

B. Description de la méthode d'ESE

Le cadre dans lequel l'évaluation socio-économique (ESE) et sa contre-expertise ont été conduites est un cadre simplifié (voir en Annexe 2 la note le décrivant). Si le temps requis pour l'évaluation comme pour la contre-expertise ne semble pas un sujet dans le cadre du PIIEC où la durée d'instruction est très longue, il convient malgré tout de les réaliser en parallèle à une des dernières phases de validation par les autorités européennes.

Le fait que les projets aient déjà subi une instruction détaillée et exigeante légitime selon le SGPI de ne pas ajouter trop d'éléments nouveaux. De plus, comme nous le décrivons en Annexe 3, les méthodes d'évaluation de certains des thèmes les plus importants pour la valeur attendue des projets de France 2030 restent à construire : résilience, autonomie stratégique, valeur d'une filière, valeur du leadership en recherche ou du leadership industriel.

L'ESE et sa contre-expertise ne sont pertinentes que si elles sont sources de valeur ajoutée dans le processus (aide à la décision de l'Etat et documentation de cette dernière, configuration des projets,

débat public¹⁰, etc.). Or le point de vue apporté par l'ESE est différent de ce que demande la Commission européenne comme analyse. Il s'agit d'en tirer profit.

Par rapport à une ESE standard, la description du projet, de son contenu stratégique, du scénario contrefactuel (ou option de référence dans la terminologie de l'évaluation socio-économique) et l'analyse des risques que la procédure simplifiée réclame ne présentent pas vraiment de différences. La différence majeure tient dans le fait de renoncer à calculer une VAN socio-économique et à documenter en échange le dossier sur la base des indicateurs d'impacts retenus pour le pilotage de l'ensemble de France 2030¹¹.

C. Remarques préliminaires des contre-experts

Points positifs

Les rapports d'évaluation s'astreignent à suivre le canevas demandé par la procédure simplifiée. Les dossiers sont complétés par les documents présentés à la Commission européenne rendant possibles la compréhension et l'étude des projets. La DGE et d'autres membres du COPIL PIIEC Santé auditionnés ont volontiers répondu aux questions des contre-experts, enrichissant ainsi encore le dossier.

Les exigences de la Commission européenne en matière d'impact environnemental offrent des documents très travaillés dans les dossiers.

Points d'amélioration

En remplissant le dossier avec des indicateurs, comme il est demandé, il n'apparaît pas le schéma causal qui distingue leur rôle d'impact ou celui de résultat¹². **Cela ne permet pas d'identifier les éléments clefs à surveiller - les indicateurs de résultats - en vue d'obtenir les impacts de long terme.**

Les indicateurs ne sont pas « nets » au sens où ils ne sont pas mis en regard de leur valeur dans l'option de référence (contrefactuel).

Au-delà de cette comparaison, il serait utile de raisonner en termes réels pour certains indicateurs, comme les ventes attendues¹³. Pour cela, il conviendrait de les déflater, avant de les additionner, voire de les actualiser. Il en va de même pour les revenus fiscaux auxquels il conviendrait par ailleurs de soustraire le coût du crédit d'impôt recherche (CIR).

¹⁰ A noter que l'un des arguments pour la procédure d'évaluation socio-économique et sa contre-expertise est de nourrir le débat public. Dans le cas de France 2030, l'argument du débat a posteriori au Parlement peut seul être avancé.

¹¹ Une autre différence apparaît dans le tableur traditionnellement demandé dans une ESE (qui simule et calcule la VAN socio-économique). Ici, il s'agit des simulations financières réclamées par la Commission, avec notamment la justification du montant de subvention demandé.

¹² Depuis 1993, les recommandations de l'UE en matière de gestion de projet évoquent le modèle logique à définir ex ante : <https://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/58c406ab-f247-47df-8d77-a7b003e00faf/language-fr>

¹³ Indicateur : "Total sales generated by the project per euro of aid".

A l'issue de cette première analyse, les contre-experts tiennent à souligner qu'ils ont trouvé insuffisants :

- **la description de l'état de santé de la France à l'horizon des impacts** et, de là, les enjeux de santé publique ;
- **la description de l'apport d'une meilleure souveraineté et autonomie sanitaire** dans les domaines concernés par les projets ;
- **le positionnement des projets dans l'environnement concurrentiel** dans les années à venir notamment la description des stratégies concurrentes ;
- **la justification des prix comme celle des volumes**, les hypothèses tarifaires retenues sont notamment très incertaines compte tenu de la façon dont les prix sont fixés dans le secteur de la santé, et plus particulièrement pour des entreprises en amont des laboratoires ;
- **une analyse des risques quantifiée** concernant les chances de succès de la recherche, le développement d'une concurrence, etc. ;
- **les scénarios contrefactuels** très peu développés et, dans les faits, peu utilisables.

De manière générale, **l'ESE ne semble pas avoir assez distingué le point de vue du porteur de projet de celui de la collectivité, qui implique nécessairement un recul et une focale plus larges.**

Quelques considérations générales peuvent dès à présent être faites ; **concernant les bénéfices de santé**, les apports en termes de DALY (années de vie ajustées par l'incapacité) ou de QALY (années de vie ajustées par leur qualité), calculés de façon prospective, compléteraient naturellement la batterie d'indicateurs pour les projets du secteur de la santé.

De même, pour les projets les plus concernés, comme EuroAPI, des **indicateurs de souveraineté ou de résilience** seraient nécessaires. Néanmoins, à la connaissance des contre-experts, il n'en existe pas de génériques et il ne semble pas simple d'introduire de tels indicateurs dans la procédure.

Enfin, les contre-experts notent qu'aurait été possible une évaluation socio-économique traditionnelle, avec calcul d'une **Valeur Actuelle Nette (VAN) socio-économique**, quitte à recourir à des hypothèses nécessitant discussion. Nous présentons en Annexe 3 celles de The Drug Cell et d'EuroAPI, afin de montrer l'intérêt du calcul.

III. La contre-expertise des évaluations socio-économiques (ESE) par projet

A. The Drug Cell

1) Remarques générales

The Drug Cell (TDC) s'intègre parfaitement dans France 2030. Si la résilience et la souveraineté ne sont pas des objectifs à court terme, il s'agit néanmoins de développer une véritable industrie, fondée sur des avancées en termes de recherche fondamentale et de R&D devant apporter un leadership pour la France en la matière.

- *Les ambitions du projet*

Le projet The Drug Cell est ambitieux : **construire en Europe un secteur entier d'activité en développant les capacités de production et les technologies requises¹⁴, développer des traitements pour des besoins en santé aujourd'hui non-satisfaits¹⁵, donner comme objet à la *Joint-Venture (JV)* une activité de CDMO en biothérapies¹⁶ tout en couvrant l'ensemble de la chaîne de valeur¹⁷**. Le nombre de produits sources de revenus est élevé et le marché visé est mondial¹⁸.

Comme l'analyse des WP ci-dessous le démontre, cette ambition n'interdit pas une cohérence d'ensemble qui permet d'espérer un réel succès.

L'audition de l'Etablissement Français du Sang (EFS) porteur du projet TDC, a formulé l'objet de la JV de la façon suivante : « Création d'une filière intégrée de MTI [médicaments de thérapie innovante] en thérapie cellulaire adressant l'ensemble des verrous existants pour permettre le déploiement de ces nouveaux biomédicaments en France et en EU à un prix acceptable par notre modèle sociétal. » Comme nous le verrons plus bas, les mots « chaque verrou » et « à un prix acceptable par notre modèle sociétal » sont très importants.

¹⁴ "The main objective of the JV is to build a true European cell therapy sector by providing industrial production capacities and technologies adapted to these "Drug Cells"."

¹⁵ "'The Drug Cell' project aims at promoting futures biomedicines, especially biomedicines derived from iPSC, to address the medical unmet needs. By creating a genuine European network around cell therapy, "The Drug Cell" proposes to develop these new biomedicines and bring them to market in Europe."

¹⁶ "The JV object will be a CDMO activity to meet market requirement in terms of development and production of new biotherapies."

¹⁷ "The JV will cover the entire value chain, from production to marketing of cell therapy drugs."

¹⁸ "The JV's entire market positioning has been thought out on a European and international level, without limiting itself to affiliated companies that could not serve as relays for the JV's sales and/or purchases ambitions. This is why the market assumptions (see appendix XIV) have been drawn up taking into account, on the one hand, the global market for the various pathologies that the JV's products will address and, on the other hand, CDMO needs at European and international level, against competitors such as Lonza, Catalent, Catapult, etc." (Dossier ESE, *Project portfolio*, p. 9)

- *Quelques chiffres*

TDC demande une aide de 190,5 M€ pour un projet où les coûts d'investissements ne sont que de 82 M€, mais où le financement de la recherche (R&D&I) s'élève à 300 m€ environ et où la phase de premier déploiement (FID) coûte 537 M€.

Son financement est essentiellement en capital 185 M€ les premières années et 200 M€ à terme, plus les revenus générés à partir de l'année 2037. Les prêts (90 M€) et l'aide de l'Etat complètent ce plan de financement.

Le chiffre d'affaires espéré cumulé est de 3 Mds€ environ, tel que calculé dans le business plan (jusqu'en 2047). En termes annuels, il dépasse les 200 M€ dès 2037 et s'élève jusqu'à près de 300 M€ certaines années (voir ci-dessous la discussion sur les hypothèses de prix et de volume).

- *Analyse des WP*

Le WP1 vise à se doter de lignées de cellules souches¹⁹, à être capable d'en modifier les gènes ou *gene editing* (introduire ou supprimer un gène déficient tout en conservant le reste de l'environnement génétique identique), ou encore à produire des vésicules extracellulaires (qui font levier sur les thérapies cellulaires elles-mêmes (ciblage, cicatrisation...)). Enfin, pour qu'il puisse y avoir reconstruction, il convient de disposer de matrices extracellulaires (qui donnent la structure aux organes reconstitués). Les collaborations avec des partenaires directs et indirects permettront d'aboutir à la disponibilité de ces matériaux de base des thérapies cellulaires. Le WP2.1 reste dans la même logique que le WP1, puisqu'il vise la production des matériaux de base, en particulier les matrices.

La production de ces inputs repose sur les savoir-faire de plusieurs partenaires, Prothera (spécialisé aujourd'hui sur la thérapie cellulaire en cardiologie), Tree Frog (pour l'encapsulage des iPS de façon à ce qu'elles soient protégées pendant leur reproduction), le CEA et HCS Pharma pour les matrices, Core Biogenesis (plateforme innovante accélérant la production à prix réduit) et IFS. A noter que certains de ces acteurs clefs sont des « partenaires indirects » dans le projet. Les efforts à conduire en matière de recherche dès le WP1 et le WP2.1 sont très importants.

L'enjeu du WP2 est de parvenir à une bioproduction allogénique de masse²⁰. Les productions actuelles sont très coûteuses et ne respectent pas le standard GMP (*Good manufacturing practice*) de l'EMA pour les différents composants essentiels, en particulier les matrices. Certains protocoles et plateformes de plusieurs partenaires directs permettent d'envisager la production dans des matrices en composants innovants. La production de masse réclame également des outils informatiques et d'intelligence artificielle, en particulier pour le contrôle qualité – contrôles prédictifs et non destructifs – et dans l'établissement de jumeaux numériques ou dans des algorithmes prédictifs permettant de tester « in silico » la dégradation ou la résistance des tissus à certaines maladies. Quoi qu'il en soit, à

¹⁹ La thérapie cellulaire vise à remplacer les cellules endommagées en restaurant les environnements cellulaires et moléculaires propices à la réparation et à la régénération des tissus. Les cellules souches pluripotentes humaines (hPSC) prolifèrent à l'infini et se différencient en cellules des trois couches germinales, à partir de laquelle les différentes structures, tissus et organes se développent chez l'embryon, ce qui en fait une source intéressante pour les thérapies cellulaires.

²⁰ Le caractère « allogénique » ouvre la voie à des thérapies cellulaires à partir de cellules souches génériques et en particulier n'appartenant pas au patient. Les solutions proposées aujourd'hui restent sur la production à petite échelle de lots autologues (forte compatibilité génétique avec le receveur).

ce jour, aucune technologie de ce type n'existe. Développer l'automatisation et le bioréacteur constitue un objectif principal pour plusieurs partenaires du projet.

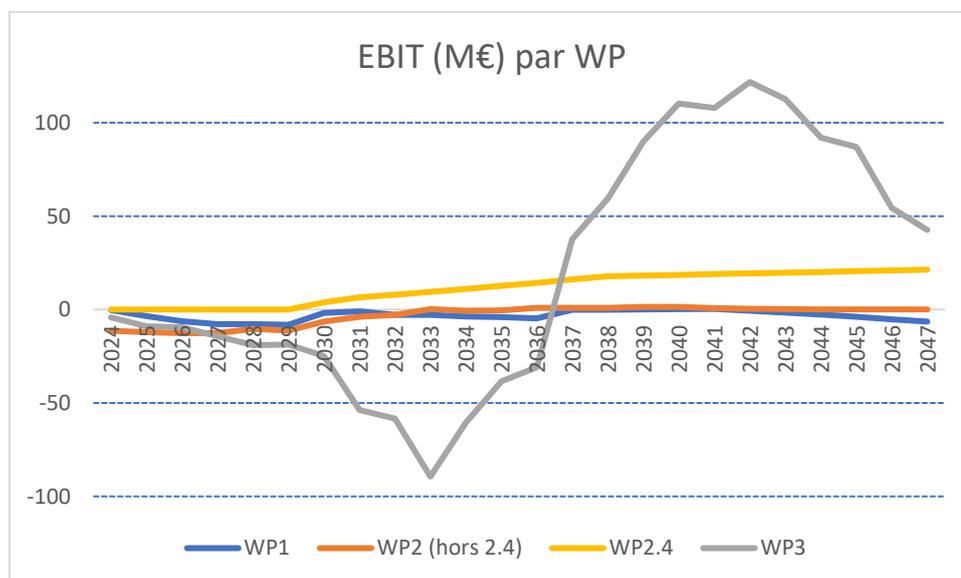
Le WP2.4, isolé du WP2 décrit l'activité de CDMO de la JV (à laquelle sont soustraits les besoins d'intrants propres à la JV dans le WP3).

Le WP3 consiste en la mise au point de thérapies cellulaires sur des maladies aujourd'hui sans traitements, voire de nouvelles thérapies à partir des vésicules extracellulaires, puis à leur commercialisation. Des études cliniques de phases II et III seront menées.

Le WP1 et le WP2 dans une moindre mesure présentent des projections où les bénéfiques (EBIT) sont négatifs ou très faiblement positifs, les ventes ne couvrant presque jamais les coûts car elles ne sont qu'un sous-produit du développement qui vise à rendre disponibles les inputs et les équipements pour le WP2.4 et le WP3, dont l'EBIT connaît pour sa part un profil marqué²¹. L'activité de CDMO est paramétrée en fonction du développement des thérapies cellulaires sans obsolescence des technologies compte tenu des innovations planifiées ; elle présente donc des revenus en croissance régulière.

Le WP3 produit un résultat positif à partir de 2038.

Au total, les produits de la JV seront en très grand nombre : nouveaux biomédicaments (WP3) : médecine régénérative, immunothérapie et suivi des patients ; Bioproduction en thérapie cellulaire (WP2) ; lignées cellulaires hPS (WP1) mais il s'agit aussi de valoriser une bonne partie des innovations technologiques prévues, commercialisées au travers de licences.



²¹ Pour le WP3, sont distingués les revenus en médecine régénérative, qui seront issus de licences, et ceux en immunothérapie, où l'exploitation sera directe.

- *Détermination du WACC et de la subvention de l'Etat*

Le calcul du *Weighted average cost of capital* (WACC) semble trop optimiste aux contre-experts. La prime de risque réclamée sur des projets aussi risqués que TDC sera sans doute bien plus élevée que celle de la moyenne du secteur de la santé.

Il est prévu de doter TDC de 185 M€ de capital (5 M€ l'année 0, 30 M€ à la fin de l'année 3, 50 M€ à la fin de l'année 6 et 100 M€ la huitième année), complétés à terme par une contribution de 200 M€ d'un grand laboratoire. Si cette vision stratégique a du sens (aboutissement des phases III nécessitant le savoir-faire d'un laboratoire), elle donne une image faussée du WACC qui ne tient pas compte du risque spécifique de ce projet.

- *Analyse globale du Business Plan*

Le calcul de la subvention repose sur des projections de ventes et de dépenses jusqu'en 2047. Au-delà, la Commission européenne demande d'établir des valeurs résiduelles sur la base d'une méthodologie nécessitant une hypothèse de croissance tendancielle à partir de 2048. TDC retient l'hypothèse d'une croissance tendancielle (nominale) de -1%²². On peut d'ailleurs noter que les hypothèses de ventes sont toutes en forme de cloche²³. Selon TDC, en effet, les technologies mises au point seront obsolètes en une quinzaine d'année.

De telles hypothèses sont trop conservatrices pour une évaluation socioéconomique du projet dans son ensemble. Si en effet on peut s'attendre à ce que chaque nouvelle technologie soit rapidement concurrencée et devienne obsolète, le raisonnement sur le projet dans son ensemble mérite mieux. Il y a évidemment une externalité à conduire un projet comme TDC, à fédérer, à former des compétences, à apprendre et capitaliser que ce soit scientifiquement ou industriellement. Bref, il est légitime d'espérer un développement sur de nouvelles pathologies, de nouveaux clients internationaux, de nouvelles technologies, etc.²⁴ L'évaluation d'une « entreprise » TDC mérite une croissance tendancielle positive là où chaque ligne de produit est bornée dans le temps.

- *Analyse de l'option de référence*

Si TDC retient comme contrefactuel une absence totale de valeur (pas de projet), le dossier d'ESE présente pour sa part les perspectives du marché de la thérapie cellulaire et plus précisément des traitements cellulaires allogéniques. Ces perspectives sont particulièrement dynamiques, de nombreux laboratoires investissant ce domaine thérapeutique. On ne sait pas néanmoins ce qu'il en sera des bénéfices santé attendus, et à quels prix, sur les segments que cible TDC. Si le marché se développe sans le projet, les bénéfices de santé attendus seront peut-être au rendez-vous

²² Sauf pour WP2.4, qui a une croissance tendancielle supposée à 1%.

²³ Sauf WP2.4, en cohérence avec la note précédente.

²⁴ D'ailleurs, dans les réponses aux questions à TDC, audition du 25 octobre 2023, il est listé un nombre de cibles plus élevé que celui retenu dans le business plan : « a. Maladies sans traitement curatif : 1/ Maladies rares (OPMD (Oculopharyngéal muscular dystrophy), Vitiligo sévère, sclérodermie) ; 2/ Maladies fréquentes sans traitement curatif : arthrose de hanche, polyarthrite rhumatoïde sévère, alternative à la greffe de foie, cancer du sein ; b. Amélioration des traitements existants ou réponse à une pénurie : 1/ Maladies hématologiques (aplasie médullaire, hémoglobinopathies à terme) ; 2/ Biomédicaments pouvant adresser plusieurs pathologies notamment en rhumatologie (EV). »

indépendamment de TDC. Certes, il resterait la valeur d'une structuration de la filière et de l'indépendance ainsi gagnée pour la France et l'Europe.

Lors de l'entretien réalisé avec les équipes de TDC, ceux-ci ont insisté sur deux points :

- Le fait que ce segment des *Advanced therapy medicinal products*²⁵, et notamment la médecine régénérative, ne faisait pas partie des priorités identifiées chez les acteurs les plus avancés en biothérapie²⁶ ;
- La stratégie de prix qu'entend suivre TDC : identifier la propension à payer des individus et des systèmes de santé, et en déduire à quel coût il convient de produire ces traitements.

Cette inversion de la logique tarifaire et l'identification de cibles peu ambitionnées par les autres acteurs du secteur justifient une absence de développements concurrents dans le contrefactuel, du moins pour les patients à la propension à payer moyenne.

A noter que, dans le cas de succès de TDC, il y a peu de chance qu'émerge une concurrence sur ces niveaux de prix, qui constitue une forme de barrière à l'entrée qui pourrait retarder l'obsolescence des technologies développées. C'est d'ailleurs un des arguments utilisés pour prolonger la croissance des revenus de CDMO (compétitivité-coût issue des innovations prévues).

2) Analyse de la cohérence avec les critères du PIIEC

- **Critère n°1 : « Le projet technique devra présenter des ruptures technologiques en santé par rapport à l'état de l'art mondial et présenter des solutions contribuant à la création d'une chaîne de valeur française et/ou européenne »**

Oui : TDC ambitionne de multiplier les innovations de ruptures tant en santé qu'industrielles. Il vise à créer une chaîne de valeur entière sur le marché des thérapies cellulaires.

- **Critère n°2 : « Le projet portera sur la R&D et la phase de premier déploiement industriel des nouvelles technologies développées dans le cadre du projet »**

²⁵ L'agence européenne en Santé définit ainsi les ATMP : Les ATMP peuvent être classés en trois types principaux : 1/ les médicaments de thérapie génique ; 2/ les médicaments de thérapie cellulaire somatique ; les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire. Pour les définitions détaillées des différents groupes de médicaments de thérapie innovante, se référer au règlement (CE) n° 1394/2007 et à la directive 2001/83/CE.

²⁶ Il existe aujourd'hui une offre française et européenne de bioproduction en médecine régénérative mais aucune plateforme n'a la capacité ou la vocation de répondre aux besoins. Le dossier cite : « L'EFS, la structure MEARY, les installations actuelles de CellEasy auxquelles s'ajoutent des unités de production au sein de certains hôpitaux comme ceux du CHU de Nantes, Nancy ou Rouen et l'Institut Paoli Calmette par exemple. CITHERA, dédié aux iPSC et dérivés, a été construit par le CPER Ile de France et a ouvert ses portes en 2020, pour la production de lots de type GMP. En Europe, le paysage est identique avec des structures adaptées aux premiers stades des essais cliniques comme l'Université d'Ulm en Allemagne ou de Madrid en Espagne. » Enfin, « quelques installations CDMO existent, comme Masthercell en Belgique, rachetée par la société américaine Catalent en février 2020 ou Lonza aux Pays-Bas. Ces structures sont adaptées aux phases III et à l'accès au marché. Cependant, ils ne peuvent à eux seuls répondre aux besoins croissants de la médecine régénérative. » (Dossier ESE, *Project portfolio*, p. 31).

Oui : la phase de production de masse est prise en considération et de façon à donner sens au projet et au calcul du “funding gap”. Les coûts éligibles sont bien identifiés et les chiffres présentés permettent de réaliser une étude socio-économique globale.

- **Critère n°3 : « L’entreprise devra prendre des engagements de diffusion très large des connaissances dans le cadre des travaux financés, que celles-ci soient ou non protégées par un titre ou un droit de propriété intellectuelle. La diffusion interviendra au-delà des partenaires du projet, dans toute l’Union européenne (...) »**

Oui : la politique en matière de Propriété Intellectuelle est FRAND²⁷ et délibérément active, au sens où la plupart des innovations seront ainsi valorisées. Les actions concernant les résultats, protégés et non protégés, sont bien décrits et les actions de diffusion des connaissances apparaissent satisfaisantes.

- **Critère n°4 : « Le projet pourra contribuer aux objectifs du pacte vert »**

Oui : les statuts de la JV porteuse du projet intègre un « facteur environnemental » visant à y répondre. L’objectif est d’aller plus loin que les standards actuels grâce à son usine biopharmaceutique 4.0 (voir plus bas).

- **Critère n°5 : « Le projet devra impérativement être partenarial et démontrer la preuve de travaux collaboratifs avec des structures d’autres pays participant au PIIEC. En effet, les projets ne pourront être financés par les autorités françaises qu’en cas de participation d’au moins un autre Etat membre de l’Union européenne »**

Oui. Le nombre de collaborations est d’ailleurs très élevé et apparait comme une des fragilités du dossier.

3) Impacts socio-économiques du projet

- *Impacts sur l’écosystème de recherche/enseignement supérieur*

Eléments fournis dans l’ESE :

| Impacts principaux | Indicateurs | Information |
|---|--|--|
| Efficienc e et efficacité de l’innovation | Gain de TRL ²⁸ entre le TRL initial et le TRL cible | Tous les projets présentent un TRL entre 3 et 4 au début du programme et doivent atteindre un TRL de 7 à 8 pour les briques technologiques et de 8 à 9 pour le programme clinique. |

²⁷ Fair Reasonable and Non-Discriminatory

²⁸ Le TRL (Technology Readiness Level ou niveau de maturité technologique) mesure le niveau d’avancement d’une technologie entre recherche fondamentale et accès au marché.

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| | Brevets/licences déposés grâce au projet (en nb) | 10 demandes de brevet (exemples de domaines : stratégies de contrôle qualité, y compris les capteurs, technologie d'automatisation, processus de production spécifiques...) |
| | Brevets/licences déposés grâce au projet par million d'euros d'aide | 19 millions d'euros d'aide par brevet |
| Innovations de produits | Nouveau(x) produit(s) ? | Au moins 7 nouveaux produits |
| Publications | Scientific publication (number) | 30 (exemples : Sci. Transl. Med., Stem Cell Reviews and Reports, Nat. Biotechnol, Biomaterials, Arthritis Res. Ther...) |
| | Divulgateion scientifique (articles, symposium...) | 40 (exemples : ISCT, Bioprocessing Summit, EBMT, France |

Remarques des contre-experts :

Différents indicateurs sont retenus et offrent des perspectives d’impacts significatifs.

Il conviendrait néanmoins de les rapporter à tout projet de recherche bénéficiant de subvention. Une comparaison avec le secteur de la santé serait bienvenue.

De même, il serait et il sera utile, durant la vie du projet, de positionner cette recherche vis-à-vis de celle des concurrents en Europe ou ailleurs. L’un des objectifs de ce projet est de conforter l’excellence de la recherche française sur le sujet, mais son leadership, qui a une valeur en soi, n’est pas discutée.

A noter que les objectifs de la stratégie d’accélération existante sur les thérapies cellulaires, « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes », lancée en janvier 2022, ne sont pas mis en regard ni articulés avec ceux de TDC²⁹.

- *Impacts sur l’écosystème industriel*

Eléments fournis dans l’ESE

| Principaux impacts | Indicateurs | Information |
|--------------------|---|--|
| Start-ups créées | Start-ups créées dans le contexte du project | 1 (probable start-up créée en collaboration avec le CEA) |
| Effet de levier | (Coût total du projet - Aide accordée (en €)) | 10,3 |
| Croissance | Chiffre d'affaires total généré par le projet par euro d'aide | 10,2 |
| | Gain de parts de marché (en %) | 20% |
| Impact budgétaire | Recettes fiscales liées au projet (en euros) | 4.3 M |

Remarques des contre-experts : la structuration d'une filière en Europe mériterait d’être quantifiée au travers d’indicateurs dédiés. L’analyse de l’existant en Europe justifie l’initiative TDC, le secteur bénéficiant de réels savoir-faire hélas dispersés et manquant de coordination. La simple création de la JV soutenue par l’Etat dans un cadre européen permet de répartir les enjeux et les efforts et de rééquilibrer (au moins un peu) le marché CDMO très oligopolistique.

²⁹ Les stratégies d’accélération sont au cœur du quatrième Programme d’investissements d’avenir (PIA4), devenu France 2030.

Les *spillover* industriels devraient être nombreux compte tenu de la volonté de la JV de conduire une politique active de propriété intellectuelle. Il s'agit de préférer une valorisation immédiate plutôt que de l'élévation de barrières temporaires à la concurrence. Il conviendra néanmoins de voir avec le temps si une telle politique se maintient. A noter que ces *spillover* pourraient bénéficier à des acteurs non européens.

Le projet défend aussi l'idée de gains en termes de **résilience** : d'une part, la construction d'une usine modulaire de bioproduction à grande échelle permet d'adapter la production aux besoins lié à un choc ; d'autre part, le projet permet de constituer des stocks de cellules pluripotentes « souveraines » (création d'une banque de cellules souches pluripotentes) à des coûts raisonnables. Il est difficile de considérer cet apport de résilience pour les prochaines années, notamment du fait de ce qui fait la valeur du projet (faible prix sur des maladies sans traitement). De fait, **tant que les thérapies cellulaires visées ne font pas partie de la pratique médicale, le gain en souveraineté est négligeable.**

En revanche, **à l'horizon de dix ou quinze ans, la constitution d'outils de production et de savoir-faire en France est un véritable bénéfice en termes de résilience future.** Il paraît difficile de le quantifier vu d'aujourd'hui. Les précautions prises dans la rédaction des statuts réduisent le risque de perdre l'engagement français et européen de TDC³⁰.

- *Impacts sur l'emploi et sur la formation*

Eléments fournis dans l'ESE

| Principaux impacts | Indicateurs | Information |
|------------------------------------|---|---|
| | Emplois directs créés pendant le projet (au total) | 390 |
| | Emplois directs créés pendant le projet par euro d'aide | 1.04e-6 |
| Création ou conservation d'emplois | Montant de l'aide d'État par emploi créé | 964 000 euros |
| | Emplois indirects créés dans le cadre du projet | Environ 1 750 personnes seront impliquées dans le projet, créant environ 185 emplois et environ 200 emplois supplémentaires avec nos partenaires indirects. |
| | Emplois indirects créés pendant le projet par euro d'aide | |

On note :

- 235 nouveaux emplois directs sont prévus³¹, avec des qualifications assez élevées.
- 10 doctorants ou post-doctorants seront directement financés.

³⁰ Dans les statuts, on note : « Le siège social de la société est obligatoirement situé en France » et « des décisions portant sur l'expatriation d'un actif stratégique ayant pour effet de priver définitivement la Société de sa propriété et / ou de ses droits sur cet actif stratégique, (...) ne pourront être prises qu'avec le vote positif d'au moins les trois quarts des associés signataires des statuts constitutifs de la société. »

³¹ 235 est le nombre retenu par le rapport d'évaluation, le document « Project portfolio » en indiquait 256, mais demandait une subvention plus élevée.

- Des collaborations permettront le transfert de savoir avec les partenaires industriels.

Enfin, des cycles de formation seront organisés de façon conjointe avec l'Université de Franche-Comté (dès 2023), des formations en bioproduction pour les techniciens sont prévues dans les IMT de Tours et de Paris-Saclay. Des discussions sont en cours avec d'autres établissements du supérieur (en France, Bordeaux par exemple, et en Europe par la suite).

Remarques des contre-experts : Le nombre d'emplois directs créés est repris dans le nombre d'emplois indirects créés. Le projet devrait s'accompagner de près de 400 emplois qualifiés, répartis entre les activités de recherche, de premiers déploiements industriels et de production de masse. Notons que **l'indicateur de nombre d'emplois par euro d'aide est l'inverse du montant d'aide par emploi créé**. Le renforcement des compétences sur le domaine des thérapies cellulaires, compte tenu du point de départ français, est un véritable atout pour un marché qui va se développer de façon très importante.

- *Impacts sur l'environnement*

TDC s'engage à publier régulièrement dans le futur un rapport sur ses impacts environnementaux. Sont décrites par ailleurs les intentions sur les différents axes d'une stratégie environnementale³².

L'objectif est d'aller plus loin que les standards actuels grâce à son usine biopharmaceutique 4.0 :

- objectif de bilan énergétique positif et de bilan carbone neutre d'ici 2030 (en comptant les coûts énergétiques de la construction du bâtiment) grâce à une amélioration de l'efficacité énergétique (grâce à un procédé reposant sur l'acoustophoresis par rapport à la centrifugation), l'installation de toitures géothermiques et photovoltaïques, systèmes de récupération d'énergie pour le traitement central de l'air ;
- traitement et réduction des déchets : valorisation des déchets et fluides à usage unique, traitement des déchets sécurisé, automatisé et valorisé, réduction des kits à usage unique de 85%...
- objectif de neutralité hydrique.

- *Impacts sur la santé et le système de santé*

Comme déjà indiqué, la **contre-expertise regrette l'absence de données probantes sur les impacts positifs en terme de santé publique**. Si le caractère très industriel du PIIEC Santé est bien compris par les contre-experts, ceux-ci soulignent que, **la valeur de la souveraineté passe par la valeur des bénéfices de santé que le projet permettra de conserver en cas de crise**.

Les bénéfices de santé concernent les thérapies qui seront commercialisées :

- des thérapies substitutives et de transplantation pour les pathologies dégénératives ou post-lésionnelles ;
- des thérapies cellulaires et des immunothérapies anti-tumorales pour le traitement des cancers (hémopathies malignes et tumeurs solides) ;
- des thérapies réparatrices et de régénération tissulaire.

³² La feuille de route environnementale ne nous a pas été fournie ou n'a pas encore été réalisée.

Il existent ainsi plusieurs sous-projets, qui verront se lancer des études cliniques, ciblant :

- le vitiligo,
- l’OMDP (programme pour les maladies des muqueuses buccales),
- le cancer du sein HER2-positif (1 cancer sur 5, le plus agressif),
- l’arthrite du genou,
- les défaillances du foie,
- les EV turbulent - Fibrose pulmonaire,
- les greffes universelles,
- la surveillance des patients.

Mais les bénéfices de santé sont aussi ceux apportés en tant que CDMO aux coûts faibles permettant à leurs clients laboratoires de soigner plus de patients, ou encore les lignées de cellules « sur étagère », ou les licences d’innovations médicales ou technologiques.

4) Possibilité de calcul d’une VAN socio-économique

Nous présentons ici les résultats obtenus et présentés en détail dans l’Annexe 4 à partir des idées développées dans l’Annexe 3.

Valeur actuelle nette minimale du projet TDC

| VAN | Risque maximal toléré ⁽¹⁾ | Retard maximal toléré ⁽²⁾ | Prime de risque limite ⁽⁴⁾ | VAN avec subv. en 2024 et 2030 |
|----------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| 1 546 M€ | 55 % | 10 ans ⁽³⁾ | 5,8 % | 1714 M€ |

Taux d’actualisation : 3%. Taux de croissance tendancielle : 1%. Taux d’inflation : 1,5%

(1) Probabilité de ventes réduites à x% * les ventes attendues maintenant une VAN supérieure ou égale à zéro.

(2) Retard maximal sur les ventes maintenant une VAN supérieure ou égale à zéro.

(3) les coûts supplémentaires – qui ne manqueraient pas d’apparaître – ne sont pas pris en compte.

(4) Prime de risque ajoutée au taux d’actualisation annulant la VAN.

Les gains en santé apparaissent très significatifs (1,5 Mds €). Ces bénéfices élevés rendent la valeur socio-économique du projet assez robuste, puisqu’il peut subir un risque de 55% sur ses ventes tout en restant bénéficiaire, ou encore observer dix années de retard sur ces ventes.

A noter que les autres coûts et bénéfices du projet (emplois, environnement, etc.) semblent secondaires au regard des bénéfices santé.

5) Analyse des risques et points de vigilance

Le rapport d’évaluation socio-économique recense différents **risques : technologiques ; en ressources humaines ; organisationnel ; financier ; concurrence ; propriété intellectuelle ; réglementaires ; cybersécurité ; industriels.**

D'une façon générale, le dossier se veut rassurant sur ces risques. De fait, les risques technologiques et leurs parades semblent bien anticipés, ceux concernant la rareté de compétences également ou encore ceux relevant de la cybersécurité.

Le **risque de concurrence**, tel que compris par la Commission européenne, est plutôt celui d'un risque de position dominante (et donc d'insuffisance de concurrence) susceptible de distordre les prix. Celui-ci n'existe pas dans le projet tel qu'il est pensé. Il est également réduit en cas d'entrée de fonds d'investissement susceptibles d'être moins en recherche d'une politique de prix telle que TDC la planifie, vu les précautions prises dans la rédaction des statuts.

Les **risques industriels** concernés sont ceux de l'approvisionnement en matières premières. Ceux-ci semblent être sérieusement considérés par TDC, même si les incitations envisagées par le dossier pour les réduire ne sont pas explicitées.

Les **risques réglementaires** sont importants, mais TDC mise sur le grand nombre d'essais cliniques en biomédecine dans les années qui viennent³³ pour espérer une évolution rapide des autorités de santé.

TDC a placé dans les **risques organisationnels** un risque qui nous semble relever de l'essence même du projet : un événement adverse, comme ce fut le cas pour la thérapie génique, de complications médicales liées aux thérapies elles-mêmes. Si l'on peut penser que c'est le propre de toute recherche en santé, il n'en reste pas moins que la dimension éthique de ce type de traitements pourrait altérer l'image du projet et lui interdire l'accès aux financeurs et aux autorisations de mise sur le marché³⁴.

L'aspect bloquant aujourd'hui, aux dires mêmes du dossier, est **le risque élevé de rejet immunitaire**. Si l'on comprend bien que plusieurs partenaires du consortium travaillent activement sur ce sujet, et que l'une des réponses de TDC est une production allogénique avec un contrôle qualité de très haut niveau et des lignées suffisamment différenciées pour choisir au mieux celle qui minimisera le risque de rejet chez le patient, **rien aujourd'hui dans le dossier ne permet d'évaluer les chances de succès dans la levée de ce verrou majeur pour l'industrialisation des thérapies cellulaires**.

La constitution d'une banque de cellules souches à partir de super-donneurs est une possibilité³⁵, l'autre consiste dans le « *gene editing* », qui permet de modifier les cellules en vue de les rendre plus

³³ En médecine régénérative, TDC recense plus de 2 600 essais en cours dans le monde, dont 1 320 essais parrainés par l'industrie et menés par près de 1 200 entreprises, dont 243 en phase 3. 1 328 essais supplémentaires sont en cours parrainés par des groupes non industriels, notamment des centres universitaires et des gouvernements.

³⁴ A noter toutefois que les cellules souches utilisées sont de type « induites » et non de type « embryonnaire ». Ces dernières seraient éthiquement plus problématiques car elles nécessitent de détruire les embryons (les clones d'embryons issus de FIV).

³⁵ « Une banque de lignées de cellules souches pluripotentes peut être préparée à partir de donneurs présentant des génotypes sélectionnés qui répondent, chacun, aux besoins d'une grande partie de la population. Cette sélection peut correspondre notamment à des donneurs présentant des haplotypes dits « triples homozygotes », dont l'identité immunitaire est caractérisée par une homozygotie pour HLA-A, -B et -DR, comme leurs cellules (sauf pour certaines lignées) peuvent être « invisible » pour le système immunitaire des receveurs hétérozygotes correspondants. Des calculs ont été effectués pour déterminer le nombre de lignées cellulaires nécessaires. Bien que les haplotypes les plus fréquents puissent être couverts par un nombre relativement restreint de donneurs (par exemple 20 lignées pour 50 % de la population caucasienne), une banque de cellules mondiale utile - bien qu'excluant un grand nombre d'haplotypes rares - nécessiterait plus d'un millier de donneurs de départ différents. Des consortiums ont été créés afin de créer une banque de cellules iPS ou de faciliter les meilleures pratiques dans le domaine des cellules souches au niveau européen (Banque européenne pour les cellules

génériques, mais qui oblige à un certain nombre de divisions qui peuvent s'avérer dégrader la qualité de la cellule. TDC met en avant le processus de production qu'il ambitionne développer, qui devrait permettre d'identifier dès le prélèvement des cellules souches leur potentialité de différenciation en différentes lignées.

Par ailleurs, **le risque organisationnel nous semble plus élevé que ne l'indique le dossier**. Le grand nombre de parties prenantes va nécessiter *ex ante* un important travail de programmation et de pré-contractualisation.

L'argument mis en avant pour minimiser les risques organisationnels et de propriété intellectuelle est l'approche équitable (*fair*) de la contractualisation et la transparence des valorisations des propriétés intellectuelles auxquelles s'engage TDC. Il n'est pas sûr que cela suffise à réduire significativement les risques. L'important **besoin en fonds propres** du projet va sans doute voir entrer au capital – si tout se passe comme prévu – des fonds d'investissements ou entreprises pharmaceutiques potentiellement moins enclins à privilégier des relations équitables au sein du consortium.

Le pilotage de l'ensemble risque par ailleurs d'être difficile. **Les intérêts des différents acteurs pourraient s'avérer divergents compte tenu de la diversité des segments concernés**. Le dynamisme de l'Etablissement Français du Sang (EFS) et des équipes concernées par le projet pourrait s'avérer contreproductif dans un monde où les tutelles sont multiples et les ambitions disparates.

Enfin, **la durée de l'instruction européenne du PIIEC Santé** rend peu stable un consortium constitué par des acteurs ne disposant pas de la trésorerie d'un grand groupe (*start-up*, PME, laboratoires de recherche, etc.)³⁶.

6) Synthèse

- *Le dossier ne répond que partiellement à la procédure simplifiée du SGPI*

Nous en avons fait la remarque générale plus haut, les bénéfiques de santé ne sont pas prévus dans le canevas générique, mais ils auraient leur place, notamment dans une description contextuelle des scénarios factuel et contrefactuel.

Par ailleurs, **la définition du contrefactuel (en tant qu'option de référence de l'ESE) mériterait une description des stratégies des concurrents**. Celle-ci permettrait également de mieux évaluer les risques dans l'option de projet et d'identifier les indicateurs à surveiller.

- *Le projet présente une valeur socio-économique importante*

La France a de véritables atouts pour s'imposer sur ce champ des thérapies cellulaires et l'idée d'une structuration du secteur au travers du projet TDC paraît bonne, malgré les risques qu'il présente.

Sur la base de la simple valeur des ventes, le projet présente une VAN socio-économique très positive. La finalité de TDC qui est de proposer des thérapies à des coûts accessibles renverse le modèle actuel et devrait s'avérer profitable pour les patients les partenaires du projet eux-mêmes.

souches pluripotentes induites) et au niveau international (GAI³T, Global Alliance for iPS Therapy ou International Stem Cell Banking). Initiative). » (dossier d'évaluation, project portfolio, p. 19).

Pourraient s'ajouter à cette VAN d'autres composantes positives, comme **l'impact territorial d'implantation de L'usine, ou l'apport en matière de formation et de recherche.**

Surtout, le projet laisse espérer un certain leadership en matière de recherche tant en santé qu'en termes de technologies et de procédés, et, le moment venu, qui contribuera à l'autonomie de notre pays et donc à des gains de résilience en termes de santé.

Il faut pour cela que le projet réussisse à lever tous les verrous technologiques auxquels il ambitionne de s'attaquer. Cela, mécaniquement, réduit les chances de succès. Pourtant, l'enthousiasme que les contre-experts ont rencontré à chaque audition lorsqu'il s'agissait de TDC et la détermination des porteurs du projet eux-mêmes laissent espérer la réussite. Eventuellement avec des retards, mais nous avons observé que ce n'était pas le risque principal.

- *Le pilotage du projet et les indicateurs de risque*

Pour chaque verrou identifié, le projet propose une ou plusieurs développements pour le faire sauter. Il paraît important de redécrire analytiquement chacun de ces verrous et de ces voies d'accès de façon à pouvoir contractuellement mesurer les avancées. Par exemple, le dossier précise que la bioproduction à grande échelle est une clef pour le projet. Tracer cette avancée et ce succès peut constituer une première grande étape. Les aspects réglementaires³⁷ et l'acceptation des essais cliniques sont également cités comme deux verrous majeurs. Les aspects de sécurité doivent être en particulier démontrés³⁸. Il convient de définir une façon de vérifier que ces objectifs ont bien été atteints. Enfin, le risque de rejet reste le verrou essentiel de l'ambition allogénique, clef de l'industrialisation et de l'accès à tous de ces thérapies.

Il paraît également important d'organiser **une veille stratégique tant sur les recherches concurrentes que sur les entreprises concurrentes elles-mêmes.**

Il est très probable que le financement le plus approprié pour les prochaines années relève de prises de participations publiques afin de limiter les dérives qu'apporteraient une entrée au capital trop massive d'un fonds ou d'un laboratoire dont les objectifs différeront certainement de ceux des fondateurs. Néanmoins, le scénario central de TDC est celui de faire entrer à terme un grand laboratoire, susceptible d'apporter son savoir-faire de commercialisation.

Il serait également pertinent **d'articuler une part de la stratégie d'accélération de France 2030 sur les biothérapies autour des thérapies cellulaires ciblées par TDC de façon à amplifier l'investissement qui nous paraît modeste sur ce champ³⁹.**

³⁷ En particulier consentement des donneurs et traçabilité des destinations des cellules.

³⁸ Absence d'anomalies génétiques, absence de risque lié à la reprogrammation, absence de pathologie transmise par le donneur, qualité de ces lignées cellulaires (respect des exigences « Good Manufacturing Practice »).

³⁹ Ce projet rappelle certaines « stratégies d'accélération » du PIA4 reprises dans France 2030 : la mise en cohérence de savoir-faire en vue de la création quasi ex-nihilo d'un secteur d'activité (comme par exemple la stratégie hydrogène, dont une partie est financée via un PIIEC). Le montant d'investissement de l'Etat, purement en subvention ici, semble à ce regard assez faible. Surtout, il existe une stratégie d'accélération, encore en cours d'appel à projets, intitulée « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes ».

- *Une vulnérabilité avant le démarrage*

Le risque principal, déjà avéré en partie, est **l'étiologie du projet du fait de la lenteur de l'instruction européenne**. Si certains acteurs disposant de trésoreries peuvent démarrer dès la notification, il est clair que ce n'est ni le cas de l'EFS ni de certaines start-ups concernées par TDC. Dans cette dernière population le phénomène d'attrition ne résiste pas à de tels délais ou à de telles contraintes (accompagnement de la DGE pour regrouper des projets candidats par exemple). Pour survivre, certaines ont dû abandonner prématurément. Le risque principal est que le projet soit mort-né.

Si cela devait être le cas, ou si l'intégralité du projet ne pouvait plus être maintenue, il conviendrait selon nous de **chercher à le réaliser sous une autre forme**. Le découpage entre l'amont du projet et sa partie production présenterait d'ailleurs des avantages en termes de gestion de projet et de périmètre plus restreint sur chaque sous-partie.

B. EuroAPI

1) Remarques générales

La France et l'Europe connaissent depuis plusieurs années des **phases de plus en plus fréquentes de pénuries et de tensions d'approvisionnement pour des médicaments essentiels**. Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), plus de 3700 ruptures ou risques de ruptures de médicaments ont été signalées sur le sol français en 2022, contre 700 en 2018 et moins de 200 en 2012. L'Agence met à jour régulièrement sur son site internet la liste des produits de santé en rupture de stock et en tension d'approvisionnement⁴⁰. Le rapport de la mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels présentent également des éléments intéressants sur les typologies de médicaments en rupture de stock et les causes de telles ruptures⁴¹.

Ainsi, plusieurs voix, du côté des pouvoirs publics, des associations de patients comme des entreprises appellent à **une plus grande souveraineté sanitaire de la France**. Cette souveraineté passe par **meilleure maîtrise des circuits logistiques** à travers une **relocalisation de la production de principes actifs en Europe** afin d'assurer une plus grande autonomie des États et des systèmes de santé⁴².

⁴⁰ Site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments>

⁴¹ Rapport de la mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels (2020) <https://www.documentation-administrative.gouv.fr/adm-01859089/document>

⁴² Il est toutefois important de noter que selon le rapport Biot susmentionné, les corrélations entre choix de localisation et ruptures sont à questionner. En effet, le rapport précise que : "la localisation lointaine des API n'est pas apparue comme un facteur en soi de risque de pénurie : rien n'indique que proportionnellement, les médicaments dont l'API est produite hors d'UE ont subi plus de ruptures de stocks. Au contraire : les médicaments chimiques anciens qui ont le plus subi des ruptures de stock faisaient souvent appel à des canaux de *sourcing* dits historiques (...). Selon les données fournies par le LEEM, sur les 15 % de causes renvoyant à un problème lié à la fourniture de principe actif, la mondialisation de la production, à savoir la répartition internationale des sites de production, est assez peu indiquée comme source directe de rupture (1,6 %), contrairement au faible nombre de sites producteurs, à l'absence de solutions alternatives en cas de problème, et à l'absence de réponse de ces sites aux fluctuations imprévues du marché."

Le Plan de relance, le Plan Innovation Santé 2030 et le PIIEC Santé entendent répondre à ce défi en soutenant des projets contribuant au renforcement de l'autonomie sanitaire de la France et de l'Europe. Les exigences de la réglementation européenne imposent toutefois de **produire sans nuisances environnementales ce qui, pour certains principes actifs, réclame des innovations en la matière pour maintenir la compétitivité de ces procédés.**

C'est dans ce cadre qu'EuroAPI a déposé une demande de subvention pour le PIIEC Santé. Celui-ci ambitionne de soutenir l'entreprise sur trois dimensions distinctes :

→ Entrée sur le marché de la production des macrolides : développement des innovations et des technologies pour la production durable d'antibiotiques macrolides. Les antibiotiques macrolides agissent en empêchant les bactéries de produire les protéines dont elles ont besoin pour se développer et se multiplier. Ils sont indiqués dans les infections du nez, de la gorge et des oreilles ainsi que des infections des bronches et des poumons, de la peau, des organes génitaux et de la bouche. **EuroAPI ne s'engagerait pas sur ce segment sans aide du PIIEC.**

→ Innovation de procédés sur les corticostéroïdes : création de nouveaux processus de fabrication écologiques pour les corticostéroïdes basés sur la biologie synthétique, une technologie innovante dans la synthèse organique.

Les corticostéroïdes sont des médicaments que l'on peut inhaler, recevoir par voie orale, par voie topique ou par injection intraveineuse ou intramusculaire. Les corticostéroïdes sont généralement utilisés pour le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et certains troubles respiratoires. **EuroAPI ne pourrait entreprendre le développement et le déploiement des innovations de procédés ambitionnés sans l'aide du PIIEC.**

→ Activité de CDMO sur les nanoparticules : élaboration de l'application des nanoparticules/nanocristaux pour améliorer la biodisponibilité des API et pour soutenir l'innovation dans l'administration des médicaments.

Les nanoparticules pour l'administration de médicaments sont issues de nanotechnologies permettant l'administration ciblée et la libération contrôlée d'agents thérapeutiques. Les nanomédicaments améliorent le rapport bénéfices/risques des médicaments en augmentant leur efficacité et leur biodisponibilité au niveau du tissu ou de l'organe cible, tout en réduisant les doses à administrer et le risque de toxicité.

En l'absence de projet alternatif sans aide du PIIEC, le dispositif permettra à EuroAPI de se positionner en CDMO capable d'assurer le développement et la production pour le compte de tiers de nouveaux biomédicaments nécessitant l'usage d'une nanoïsation des principes actifs administrés.

- *Analyse des WP*

Le **WP1** se divise en deux sous-groupes.

Le **WP1A** a pour but d'améliorer le processus de fermentation des macrolides grâce à la biologie synthétique et aux gains de consommation d'énergie dans la fermentation. Une étape clef sera la conception d'une nouvelle souche microbienne pour la production d'érythromycine A, l'intermédiaire

clé dans la chaîne de synthèse des macrolides. Il est établi que l'objectif de durabilité sera atteint en améliorant la productivité du processus de fermentation par un facteur de cinq, afin d'obtenir des concentrations de produits jusqu'à 30 g/L. Cela permettra de **produire la quantité visée de macrolides avec 80% d'opérations en moins par rapport à la technologie standard**, économisant dès lors, proportionnellement, la consommation d'eau, d'énergie et de matière première. Le premier déploiement industriel nécessiterait au moins **deux ans de travail de recherche**. Plusieurs partenaires clefs seraient mobilisés, tels Prothera (spécialisé aujourd'hui sur la thérapie cellulaire en cardiologie), Tree Frog (pour l'encapsulation des iPS de façon à ce qu'elles soient protégées pendant leur reproduction), le commissariat à l'énergie atomique (CEA), HCS Pharma pour les matrices, Core Biogenesis (plateforme innovante accélérant la production à prix réduit) et IFS.

Le **WP1B** vise à développer un **nouveau procédé de purification** à haut rendement pour le thiocyanate d'érythromycine, visant à éliminer les solvants à base de pétrole. L'objectif est d'isoler en amont le thiocyanate d'érythromycine, un intermédiaire avancé dans la chaîne de synthèse des macrolides.

Les coûts totaux estimés du WP1 sont de 91,5 millions d'euros. Cette innovation paraît prometteuse, dans un contexte où plusieurs brevets ayant pour but d'améliorer le rendement de la purification ces dernières années ont été déposés, notamment en Chine⁴³.

Le **WP2** correspond à des **innovations de procédés de fabrication écologiques** pour les corticostéroïdes, basés sur la biologie synthétique, la technologie innovante de la synthèse organique et des technologies analytiques des procédés. La première partie (WP2A) vise à appliquer les outils de la biologie synthétique et de l'ingénierie métabolique, pour optimiser la synthèse des produits et des intermédiaires actuellement obtenus par fermentation. La seconde partie (WP2B) a pour but pour redévelopper et mettre à l'échelle des processus de fabrication de 22 API corticostéroïdes grâce à des principes innovants en matière de synthèse chimique et de chimie des flux. Ce travail se concentrera sur la conversion des intermédiaires clés produits dans le cadre du WP-2A en principaux produits stéroïdiens d'EuroAPI, soit 22 API au total.

Le WP2 a vocation à durer jusqu'en 2030, pour un coût d'investissement de 153,4 millions d'euros. Il s'agit de loin de l'investissement le plus lourd et le plus concentré dans le temps. Dès lors, tout retard ou aspect décevant du point de vue de l'innovation aura une conséquence sur la viabilité de l'investissement.

Le **WP3** a pour but de développer, en partenariat avec des organismes de recherche et des entreprises spécialisées, le cryobroyage comme technologie de production de nanocristaux. Cette innovation de rupture comble une lacune dans le domaine du broyage des API ; elle pourrait représenter la solution optimale pour la préparation d'API à petites particules. Cette solution vise à s'attaquer à la faible solubilité thermodynamique de certaines API, qui les rendent ainsi difficiles à formuler. Ceci pourra permettre d'ouvrir la voie à de nouveaux usages.

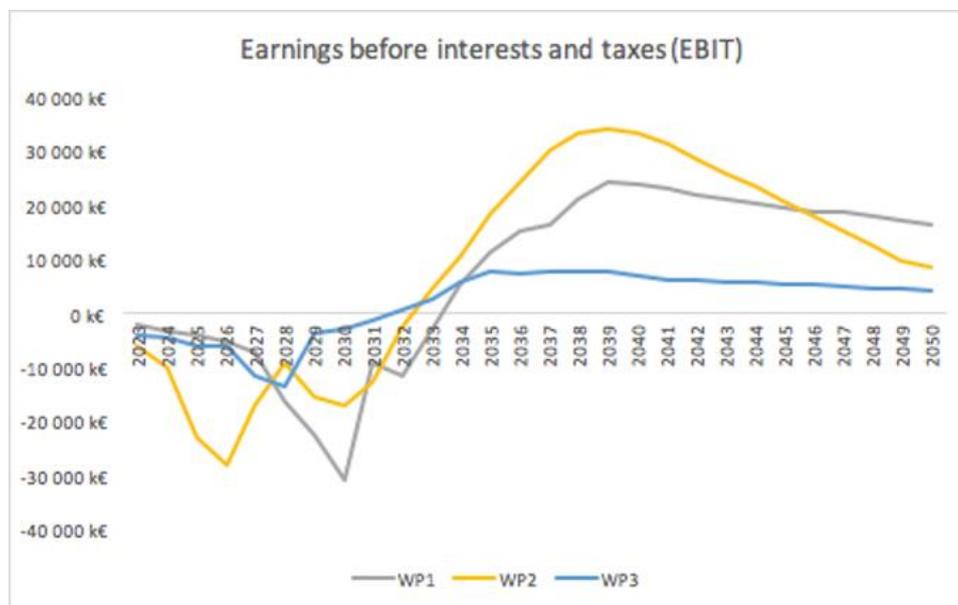
Le coût total du WP3 est de 45,6 millions d'euros.

D'un point de vue financier, **les trois WP admettent dans leurs projections un résultat opérationnel (EBIT) négatif pendant une dizaine d'années, avant de dégager un excédent avant le paiement des**

⁴³ Résumé du brevet déposé par Jiangsu Jiuwu - <https://patents.google.com/patent/CN104262431A/en>

taxes et des intérêts, la plupart des investissements étant amortis durant une période de 10 à 20 ans, conformément aux standards du plan comptable général par exemple⁴⁴.

Récapitulatif des *earnings before interests and taxes* (EBIT) par WP du projet EuroAPI, entre 2023 et 2051



Source : Evaluation socio-économique du porteur de projet

- Détermination du WACC et de la subvention de l'Etat

L'étude socio-économique du porteur de projet distingue le **montant nominal de subvention demandée, potentiellement payable en plusieurs échéances, qui est de 172,8 millions d'euros** au total, et le **fundings gap**, entendu comme la valeur actualisée et après impôts, dans le modèle de financement, de cette subvention. **Cette dernière valeur est de 128,6 millions d'euros.**

L'étude socio-économique⁴⁵ rappelle que le coût moyen pondéré du capital (CPMC ou *weighed average cost of capital*, WACC en anglais) considéré par l'étude est celui du WACC "entreprise" mondial de EuroAPI soit 7,12%. **Ce taux est en deçà des moyennes du secteur pharmaceutique européen**, positionnées au troisième trimestre 2023 au-dessus de 10%⁴⁶ (selon la base de données du Professeur Damoradan de NYU Stern School of Business) ce qui minore l'écart de financement postulé. Ceci s'explique notamment par la faiblesse du "*unlevered Beta*", mesurant le risque par rapport à son marché d'une entreprise, sans le coût de la dette, qui est d'environ 0,8 aussi. **Le coût de**

⁴⁴ Voir exemple le plan 2023 sur le site de l'autorité des normes comptables (ANC) -

https://www.anc.gouv.fr/files/live/sites/anc/files/contributed/ANC/1_Normes_fran%C3%A7aises/Reglements/Recueils/PCG_Janvier2023/PCG_1er-janvier-2023.pdf

⁴⁵ Voir page 24 de l'étude socio-économique dédiée.

⁴⁶ Voir la base de données du Professeur Damoradan, professeur de finance à New York University, sur https://pages.stern.nyu.edu/~adamodar/New_Home_Page/datacurrent.html#capstru

la dette, de l'ordre de 3%, peut être considéré comme faible également compte tenu des étages actuellement observés en Europe de l'ouest en crédit ou obligations dites *corporate*⁴⁷.

Au total, dans un scénario plus pessimiste avec un WACC par exemple à 10,54% - qui correspond donc à la moyenne établie par les bases de données du Pr Damodaran sur le secteur pharmaceutique d'Europe de l'ouest - le *funding gap* passe de 128,6 millions d'euros à plus de 190 millions d'euros.

La contre-expertise note donc de la faiblesse relative du WACC, de même que du faible recours à la dette sous-jacent (21% du projet), alors que les conditions de financement d'une entreprise comme EuroAPI restent correctes fin 2023⁴⁸.

La mission reconnaît la difficulté de cet exercice portant sur les trois prochaines décennies. Par exemple, l'utilisation dans le modèle d'un taux d'inflation à 3% sur l'ensemble de la période - au-delà des objectifs "*autour de 2%*" poursuivis par la banque centrale européenne (BCE) en vertu des traités - a un impact significatif négatif sur l'EBIT (cf. *supra*).

Sur le fond, **le principe visant à déterminer un *funding gap* égal à l'opposé de la valeur actuelle nette (VAN) - négative selon les projections - signifie pour une entreprise que la rentabilité de cet investissement, grâce à la subvention, se réhausse au niveau de la rentabilité de l'entreprise**. Il eût été utile de disposer dans les documents d'une vision du projet d'investissement à plus long terme et selon des scénarios créant davantage de valeur pour l'entreprise : par exemple, en cas de reventes de certaines technologies ou matériel. La prise en compte d'autres éléments, comme **le crédit impôt recherche** dont la jouissance permet une baisse des coûts de personnel et dont les contre-experts n'ont pas retrouvé la trace dans le *business plan*, aurait pu également améliorer la compréhension de l'équilibre financier du projet.

- *Analyse globale du business plan*

Le *business plan* d'EuroAPI couvre une période allant de 2023 à 2050 et postule dès lors un début des dépenses d'investissement, de recherche et de développement dès l'année 2023. L'horizon temporel du projet d'investissement et de recherche paraît en ligne – sans que l'on puisse tirer de conclusions particulières de cette proximité⁴⁹ – avec les moyennes du secteur. Sa traduction comptable dans les amortissements des actifs physiques utilisés est également en ligne avec les pratiques. L'investissement initial est basé sur **une part relativement faible de dette**, puisque les prêt et lignes de crédit représentent **71,9 millions d'euros en valeur nominale, contre 258,7 millions d'euros de fonds propres et donc 172,8 millions d'euros de subvention**. Il n'a pas été envisagé de structure de financement alternative, y compris sollicitant la puissance publique *via* par exemple un recours plus élevé à l'endettement, garanti par un fonds public sur le modèle de Bpifrance ou de la Banque Européenne d'Investissement (BEI). Ce choix méthodologique a un impact mécanique sur le WACC choisi, de 7,12% dans les documents du porteur de projet.

Le séquençage des différentes phases de dépenses apparaît en ligne avec les pratiques de projets similaires : il est escompté un démarrage assez rapide de la recherche et développement, pour des

⁴⁷ *Ibidem*.

⁴⁸ Voir par exemple le contenu des baromètres Bpifrance sur les conditions de financement des entreprises dans l'ensemble des secteurs, 2023.

⁴⁹ Voir par exemple Ferrandiz, Sussex et Toxwse, "The R&D Cost of a New Medicine, Jorge Mestre-Ferrandiz, Jon Sussex and Adrian Towse", *OHE*, décembre 2012.

coûts de brevets concentrés au milieu des années 2020 (environ un tiers des coûts totaux, 13 millions d'euros sur 33 en 2025 par exemple). Puis, d'importants investissements en actifs tangibles et équipements sont prévus entre 2026 et 2030, à hauteur de 230 millions d'euros environ. A partir du début des années 2030, phase de massification, les coûts de personnel et administratifs augmentent d'environ 20 millions d'euros jusqu'à plus de 60 millions d'euros à la fin de la décennie, représentant toujours en moyenne un bon tiers des dépenses totales.

En raison des importants investissements initiaux et de la R&D, le point mort opérationnel n'est atteint qu'à partir de 2033. L'EBIT atteint un pic peu avant et après l'année 2040, aux alentours de 60 millions d'euros, avant de retrouver en fin d'horizon d'investissement des étages plus proches de 30 millions d'euros.

Dans le détail, le *business plan* d'EuroAPI se décompose en trois selon les différents *Work Packages* suivants :

Business Plan macrolides

La dernière dépense éligible aura lieu d'ici la fin de 2030 selon le business plan. Le besoin en fonds de roulement (WCR) est estimé de manière préliminaire mais devra être réexaminé une fois que le temps de cycle estimé par produit et processus sera mieux défini.

Les prix sont exprimés comme les prix ciblés pour 2030 afin d'atteindre une position compétitive et de garantir les quantités attendues (avec une augmentation nominale de 1% par an par la suite).

Business Plan corticostéroïdes

Le projet couvre plusieurs intermédiaires et produits pour lesquels les différentes dépenses et ventes sont étalées sur plusieurs années. La dernière dépense éligible aura lieu d'ici la fin de 2031 (date de fin du projet) avec les premières ventes commerciales du dernier produit développé. Les dépenses de R&D&I et les dépenses de FID (*Final investment decision*) sont identifiées par API. Pour chaque API, la phase de FID se termine avant la production de masse.

Le lancement de chaque API en production de masse étant échelonné entre 2029 et 2032, il peut apparaître dans une vue consolidée qu'il y a un chevauchement entre FID et production de masse. Cependant, au niveau individuel de chaque produit, ce n'est pas le cas :

- Le besoin en fonds de roulement (WCR) est préliminaire et repose sur des hypothèses considérées pour la production et les ventes de chaque API, mais **devra être réexaminé une fois que le temps de cycle estimé par produit et processus sera mieux défini** ;
- Les prix sont exprimés comme les prix ciblés pour 2030 afin d'atteindre **une position compétitive et garantir les quantités attendues** (aucun ajustement ultérieur) ;
- Ventes et revenus : l'objectif lié à cette partie du projet est de **réduire le prix de vente afin de rétablir la part de marché d'EuroAPI**.

Business Plan nanoparticules

La dernière dépense éligible aura lieu d'ici fin de 2028. Les WP couvrent plusieurs molécules pour lesquelles les différentes dépenses d'investissement sont échelonnées sur cinq à sept ans. Le taux d'attrition clinique est estimé entre 30 et 70% pour les molécules existantes entrant dans de nouveaux essais cliniques basés sur une nouvelle distribution de taille de particules nanométriques (exemple : fluticasone furoate) et de 90% pour une nouvelle entité chimique entrant en phase clinique 1.

Le **besoin en fonds de roulement (BFR) est estimé sur des hypothèses normalisées**, mais il devra être réexaminé une fois que le temps de cycle estimé par produit sera mieux défini.

Les **ventes minimales prévues sont de 2,3 M euros d'ici 2029** (première année prévue de production commerciale pour la majorité des programmes). Les ventes de produits seront complétées par des revenus de R&D et de services analytiques liés au développement fourni aux clients. Compte tenu de la nouvelle technologie et de l'équipement associé pour concevoir, développer et s'adapter aux contraintes du secteur pharmaceutique, du niveau de risque technologique, du niveau de réglementation appliqué et du taux élevé d'attrition dans les essais cliniques pour les nouveaux médicaments, **une aide d'État est vue comme nécessaire par le porteur de projet.**

Il est à noter que **les *business plans* des trois WP postulent une stagnation, voire une baisse en valeur réelle, des prix de ventes durant les quinze prochaines années au moins.** Le WP "Macrolides" projette en effet une augmentation de 1% des prix de vente en valeur nominale à partir des années 2030 par exemple. **La modération des prix de vente, sous-jacente dans l'ensemble des WP et visant selon l'étude fournie à "ré-établir une part de marché européenne" pose la question en creux des mécanismes de formation des prix dans les prochaines années, le montant de la subvention demandée ici dépendant par essence des prix de vente postulés dans le modèle.**

Ces éléments financiers ne rendent toutefois pas entièrement compte des externalités positives du projet (cf. Infra).

- *Analyse de l'option de référence*

L'étude socio-économique explique que dans chacun des WP, le scénario contrefactuel consiste en un "business as usual", ie la non réalisation de l'investissement par l'entreprise. En croisant les documents fournis avec la documentation financière de l'entreprise et notamment son rapport financier semestriel de juillet 2023⁵⁰, on note ainsi que la réalisation de l'investissement représenterait, au plus fort de la "production de masse" (fin des années 2030), un chiffre d'affaires supplémentaires pour EuroAPI représentant plus de 20% du chiffre d'affaires annuel des années 2022 et 2023⁵¹. **Pour EuroAPI, il s'agit donc d'un projet dimensionnant, que l'entreprise n'a pas l'intention de poursuivre sans subvention.**

De plus, **les principes actifs visés sont actuellement déjà produits. Si telle est l'option de référence, alors le projet n'apporte pas de valeur en termes de bénéfices de santé, hors pénurie.**

Par ailleurs, **d'un point de vue marché, la question se pose de savoir si, en l'absence du soutien à ce projet, aucune innovation proche de celles décrites *supra* ne serait développée par un concurrent jusqu'à un stade critique et industriel dans les prochaines années.** Il s'agit d'une question difficile, bien que le dossier tente d'apporter la preuve de l'avance d'EuroAPI sur certains segments d'innovation.

Notons toutefois que **les gains environnementaux demeurent si ces principes sont produits en France (le périmètre de l'ESE est la France).**

50 Page récapitulatif des rapports financiers d'Euro API -

<https://www.euroapi.com/fr/investisseurs/information-reglementee/rapports-financiers>

51 Ce qui correspond, selon les documents financiers consultés, à l'ensemble des coûts supportés pour la vente des produits d'actifs, excluant dès lors les frais financiers et les fonctions support.

Sans disposer des ressources nécessaires pour effectuer cette analyse, les contre-experts estiment également que l'étude socio-économique ne permet pas de juger de la vraisemblance des étages de prix de vente futurs des principes actifs aux entreprises pharmaceutiques, par définition extrêmement difficiles à prévoir **dans un secteur comme celui de la santé où les négociations de prix se font directement avec les autorités publiques, à intervalle régulier.**

Les contre-experts tiennent à souligner que le contrefactuel d'EuroAPI ne peut en l'état servir de scénario de référence car il n'inclut pas la production de principes actifs, comme c'est déjà l'activité principale d'EuroAPI.

2) Analyse de la cohérence avec les critères du PIIEC

- **Critère n°1 : « Le projet technique devra présenter des ruptures technologiques en santé par rapport à l'état de l'art mondial et présenter des solutions contribuant à la création d'une chaîne de valeur française et/ou européenne »**

Pour être durable, la relocalisation de la production de médicaments stratégiques ne peut passer que par des innovations de procédés, permettant une production nationale et européenne à la fois compétitive et soutenable, capable de s'adapter aux réglementations environnementales en vigueur. Le projet EuroAPI présente trois sous-projets distincts. Ceux-ci contribuent à différents niveaux à la création d'une chaîne de valeur française et européenne :

- Le WP1 concernent les **macrolides**, qui sont des antibiotiques indispensables pour de nombreux patients, notamment en cas d'allergie à la pénicilline. Les familles de macrolides ciblées par le projet font partie des classes thérapeutiques classées « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur » (MITM) et sont connues pour des tensions d'approvisionnement et une forte dépendance aux importations asiatiques. **Le WP1** est très ambitieux compte tenu de la concurrence actuelle et va nécessiter la mise au point de procédés très innovants dans le domaine de la fermentation avec transfert de savoir entre les partenaires de recherche et le site industriel d'EuroAPI.
- Le WP2 concerne les **corticostéroïdes**, qui sont des anti-inflammatoires utilisés pour un nombre important de maladies (cancers, maladies auto-immunes...). Les corticostéroïdes ciblés par le projet font partie des classes thérapeutiques classées « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur » (MITM) et leur production est très fortement ancrée elle aussi en Asie. EuroAPI est le seul fabricant européen de plusieurs de ces principes actifs.
- Le WP3 concerne les **technologies de nanoparticules et nanocristaux** qui permettront d'améliorer l'efficacité clinique de traitements en améliorant les vecteurs utilisés (amélioration de la bio-assimilabilité des principes actifs, développement possible de nanomédicaments et de nouvelles galéniques) et de répondre ainsi aux besoins de nouveaux médicaments et entités chimiques. Un développement fort en France de la technologie de nanobroyage ou de formation de nanoparticules.

Avis contre-experts : Le projet technique présente bien des ruptures technologiques en santé en matière de procédés industriels par rapport à l'état de l'art mondial et entend bien contribuer à la création d'une chaîne de valeur française et européenne sur plusieurs principes actifs, notamment

ceux qui connaissent des tensions en approvisionnement importantes, comme les corticostéroïdes. Il répond donc au critère n°1 du PIIEC.

- **Critère n°2 : « Le projet portera sur la R&D et la phase de premier déploiement industriel des nouvelles technologies développées dans le cadre du projet »**

Les démarches innovantes proposées pour réaliser le projet font appel à quatre grands domaines d'expertises scientifiques et techniques qui interviennent sur la R&D et la phase de premier déploiement industriel :

- **La fermentation**, avec l'élaboration de souches microbiennes nouvelles plus sélectives (bactéries ou levures), pour produire des produits d'intérêt dans des bioréacteurs d'une taille supérieure à 100 m³.
- **Le *Downstream Processing* (DSP)**, avec un ensemble d'opérations post-fermentation, pour extraire, séparer les produits d'intérêt (APIs ou intermédiaires) du milieu fermentaire, puis pour les purifier.
- **La synthèse organique**, avec l'introduction sélective des groupements fonctionnels souhaités grâce à des concepts nouveaux de la chimie organique, permettant de passer efficacement des composés intermédiaires aux Principes Actifs cibles.
- **Le traitement du solide** pour réduire la taille des particules à l'échelle nanométrique, pour une meilleure biodisponibilité des APIs et pour des modes d'administration élargis.

Avis contre-experts : Le projet d'EuroAPI possède une particularité en ce qu'il n'est pas innovant du point de vue des molécules développées, qui sont déjà existantes sur le marché de la santé et accessible aux patients. L'objectif du projet est d'innover au niveau des procédés industriels qui permettront la fabrication des principes actifs à bas coûts, tout en respectant les normes environnementales. Le projet ne répond donc que partiellement au critère n°2 du PIIEC puisque la R&D concerne les processus de fabrication et intervient donc beaucoup plus en aval. En revanche, il couvre bien la phase de premier déploiement industriel des nouvelles technologies développées dans le cadre du projet.

- **Critère n°3 : « L'entreprise devra prendre des engagements de diffusion très large des connaissances dans le cadre des travaux financés, que celles-ci soient ou non protégées par un titre ou un droit de propriété intellectuelle. La diffusion interviendra au-delà des partenaires du projet, dans toute l'Union européenne (...) »**

Le projet EuroAPI a pour ambition de permettre l'émergence d'innovations qui trouveront à la fois des applications directes dans le cadre des activités du groupe mais qui pourront aussi venir enrichir les pratiques d'autres entreprises CDMO en Europe. C'est un **projet consortium**, dont les partenariats permettront d'ancrer en France **une expertise d'envergure européenne et mondiale en matière d'innovations industrielles appliquées à la chimie verte et continue** (flow chemistry).

Cet **effet de filière** du projet se mesure à travers des partenariats prévus avec des acteurs émergents français et des acteurs académiques afin de trouver de nouvelles solutions scientifiques, technologiques et industrielles appliquées aux voies de synthèses des molécules matures. La liste des

partenaires fournis par EuroAPI dans le dossier d'évaluation socio-économique est particulièrement longue : 29 au niveau français, 3 indirects et 7 directs au niveau Européen. Cela soulève des enjeux relatifs à la gouvernance et au partage d'informations auprès de ces différents partenaires.

Le groupe s'est engagé à une **dissémination large des résultats de recherche** notamment grâce aux engagements de *spillovers* pris par le groupe. Euroapi s'engage à publier "*tous les résultats scientifiquement pertinents*" et à prendre en charge les frais de soumission aux revues en accès libre.

En contrepartie de l'aide PIIEC, EuroAPI s'est engagé à un ensemble de mesure assurant une **dissémination transectorielle et paneuropéenne des résultats de son projet**, en plus des conférences et publications scientifiques prévues pour tenir informé l'écosystème des avancées du projet et de sa recherche. Une fois de plus, la liste importante de partenaires mérite de réfléchir à une gouvernance adaptée dès à présent.

Avis contre-experts : EuroAPI présente bien dans son dossier des engagements de diffusion des connaissances dans le cadre des travaux financés et s'engage à publier tous les résultats scientifiques tout en disséminant ses travaux de recherche. Le projet répond au critère n°3 mais des éléments plus précis concernant la diffusion des connaissances pourraient être demandés en phase plus avancé du projet (auprès des chercheurs cliniciens mais aussi des experts en procédés industriels verts).

– **Critère n°4 : « Le projet pourra contribuer aux objectifs du pacte vert »**

EuroAPI a pu fournir aux contre-experts deux feuilles de route environnementales précises, par site, par projet et selon les critères suivants : **émission de gaz à effet de serre, consommation d'énergie, consommation d'eau, achats de produits et services, transport amont, gestion des déchets et solvants.**

Une première feuille de route fournie aux contre-experts détaille :

- Les émissions de GES durant la première année de production de **macrolides**
- Les émissions de GES durant la première année de production de **corticostéroïdes**
- Les émissions de GES durant la première année de production de **nanoparticules**
- Un plan de réduction des impacts environnementaux de la production de **macrolides** à partir de 2032
- Un plan de réduction des impacts environnementaux de la production de **corticostéroïdes** à partir de 2032
- Un reporting annuel des **KPIs environnementaux** des productions d'EuroAPI à partir de 2032
- Un plan de réduction des impacts environnementaux de la production de **nanoparticules** à partir de 2032 par work package
- Les engagements à mettre en place par les **fournisseurs directs d'EuroAPI.**

Une seconde feuille de route environnementale présente, par Work Package, les gains relatifs à la section Fermentation, *Downstream processing*, synthèse organique et mise en forme du solide ainsi que les traitements des déchets.

Avis contre-experts : Les différents éléments transmis dans le cadre de la contre-expertise témoignent d'une analyse précise des risques environnementaux et des stratégies d'anticipation de l'impact de son activité future sur l'environnement. Le projet répond donc bien au critère n°4.

- **Critère n°5 : « Le projet devra impérativement être partenarial et démontrer la preuve de travaux collaboratifs avec des structures d'autres pays participant au PIIEC. En effet, les projets ne pourront être financés par les autorités françaises qu'en cas de participation d'au moins un autre Etat membre de l'Union européenne »**

Le projet EuroAPI est un projet par définition européen et l'entreprise opère déjà sur 6 sites de production et de développement, tous localisés en France et en Europe :

- Saint-Aubin-lès-Elbeuf (Normandie) and Vertolaye (Puy-de-Dôme), France.
- Frankfurt/Main, Allemagne.
- Brindisi, Italie.
- Ujpest/Budapest, Hongrie.
- Haverhill, Royaume-Uni.

Le projet d'**EuroAPI Italie** (hors PIIEC) se concentre sur le développement et la mise en œuvre de nouvelles technologies pour le développement de protéines recombinantes, de peptides et plasmides afin d'accélérer le développement de processus pour la fabrication d'API cliniques et la production à l'échelle commerciale de ces API. Le dossier d'**EuroAPI Hongrie** se concentre quant à lui sur le développement du portefeuille de prostaglandines du pays grâce à l'utilisation d'une technologie de fabrication respectueuse de l'environnement.

Avis contre-experts : EuroAPI est déjà solidement implanté au niveau européen ce qui est un atout dans la conduite d'un projet collaboratif et répond ainsi au critère n°5 du PIIEC santé. Les contre-experts notent cependant, et cela est précisé plus bas dans l'analyse, que le nombre de parties-prenantes intégrés au projet est élevé et pose la question à long terme de la gouvernance des différents sous-projets et des engagements et rôles de chacun aux niveaux français et européens.

3) Impacts socio-économiques du projet et valeur créée

- *Impacts sur l'écosystème de recherche/enseignement supérieur/formation*

Eléments fournis dans l'ESE :

| Impacts principaux | Indicateurs | Information |
|--|--|---|
| Efficiency et efficacité de l'innovation | Gain de TRL entre le TRL initial et le TRL cible (Technology Readiness Levels) | Le TRL initial des trois sous-projets décrits dans le document de portefeuille d'EuroAPI e situe entre les TRL 2 et 4 et le TRL prévu est de 9. Ils impliquent l'application de nouveaux processus industriels dans des usines de fabrication spécialement conçues. |

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| | Brevets/licences déposés grâce au projet (en nombre) | WP1 : jusqu'à 5 brevets (1 produit ciblé) WP2 : 5 à 10 brevets (22 API au total) WP3 : 5 à 10 brevets (plusieurs technologies et applications potentielles) |
| | Coût des brevets | 64,5 millions d'euros (57,1 millions pour la R&D et 7,4 millions pour le FID - Final investment decision) |
| | Brevets/licences déposés grâce au projet par million d'euros d'aide | Le projet d'EuroAPI pourrait déboucher sur 25 demandes de brevets (ce qui représente environ 7 millions d'euros d'aides d'État par brevet). |
| Innovations en matière de produits | Nouveaux produits | Nouveau procédé pour le thiocyanate d'érythromycine (WP1) 22 nouveaux procédés pour les corticostéroïdes (WP2) Principe innovant d'administration de médicaments développé par le biais de nanoparticules d'API : 3 produits, y compris ceux des partenaires indirects (WP3) |
| Publications | Publication scientifique (nombre) | 5 par an après la première année du projet. |
| | Divulgateion scientifique (symposium....) | 2 par an |
| | Public presentation | 5 après la première année du projet |
| Formation | Doctorats et post-docs financés par France 2030 (nombre) | 6 tous les 3 ans |
| Collaborations | Creation de nouvelles collaborations | 5 |

Remarques des contre-experts : pas de remarque particulière sur le **nombre relativement élevé de brevets (25) générés par le projet**. La formulation laisse entendre que ces brevets seraient indirectement permis par le *“résultat du projet”*, ce qui ne permet pas de conclure à des dépôts nécessairement en France, ni de connaître l'écoulement chronologique.

La contre-expertise se félicite du **niveau d'engagement, figurant dans l'étude socio-économique (page 112), s'agissant des échanges avec la communauté scientifique sur les résultats du projet** (publications, conférences). Au sujet des liens avec les universités et les étudiants d'institutions pertinentes, et qui pourraient ainsi fournir des candidats à des doctorats hébergés par EuroAPI, **l'absence d'objectifs quantifiés est à noter**.

- *Impacts sur l'écosystème industriel*

Eléments fournis dans l'ESE :

| Principaux impacts | Indicateurs | Information |
|--------------------|---|----------------------------|
| Start-ups créées | Start-ups créées dans le contexte du projet | 1 (CRYSTAL, a CEA spinoff) |
| Effet de levier | Coût total du projet - Aide accordée (en €) | 28.1 |

| | | |
|--------------------------|---|---------------|
| Croissance | Ventes totales générées par le projet par euro d'aide | 33 |
| | Gain de part de marché pour l'hydrocortisone (en %) | 14.5 |
| | Gain de part de marché pour la prednisolone (en %) | 16.7 |
| | Gain de part de marché pour la méthylprednisolone (en %) | 16.3 |
| | Gain de part de marché pour Dexamethasone Hydrocortisone (en %) | 18.9 |
| | Gain de part de marché pour Prednisone Hydrocortisone (en %) | 5.8 |
| Impact budgétaire | Recettes fiscales liées au projet (en €) | 200 903 000 € |

Remarques des contre-experts : En dépit d'un coût en aide d'Etat par emploi créé supérieur à d'autres instruments de politique publique⁵², les résultats attendus en parts de marché européenne sont notables et renvoient directement à l'un des objectifs principaux du PIIEC. Cependant, **la méthodologie de définition des indicateurs de part de marché n'est pas clairement définie et donc difficiles à analyser et à comparer.**

- *Impacts sur l'emploi*

Eléments fournis dans l'ESE

| Principaux impacts | Indicateurs | Information |
|---|---|--|
| Création ou conservation d'emplois | Emplois directs créés pendant le projet (en ETP annuels créés ou maintenus) | 75 ETP par an |
| | Emplois directs créés pendant le projet par euro d'aide | 0,00000347 emplois créés par euro dépensé |
| | Montant de l'aide d'État par emploi créé | 288 000 euros par job créé |
| | Emplois indirects créés dans le cadre du projet | EuroAPI prévoit d'employer 137 ETP entre 2029 et 2050 pour les activités de production. On peut donc conclure qu'il existe un potentiel de création/sécurisation d'environ 900 emplois indirects, répartis comme suit : <ul style="list-style-type: none"> - En plus des 47 ETP créés pendant la phase de RDI, 200 emplois indirects pour une durée d'environ 6 ans ; - En plus des 28 ETP créés pendant la phase de RDI, 120 emplois indirects pour une durée d'environ 4 ans ; - Engagement de 80 années-hommes pendant la phase initiale du projet (3-4 ans) pour les partenaires indirects d'EuroAPI. |

⁵² Voir à ce sujet un article universitaire de Barrot, Martin, Sauvagnat, Vallée, analysant le coût pour les finances publiques de mesures d'aides aux entreprises, comme les garanties publiques de crédit, sur la période 2009-2010 principalement - <https://www.bpifrance.fr/sites/default/files/2021-08/Employment%20Effects%20of%20Alleviating%20Financing.pdf>

| | |
|---|---|
| Emplois indirects créés pendant le projet par euro d'aide | Environ 5 emplois indirects peuvent être créés/garantis pour 1 million d'euros d'aide publique. |
|---|---|

Remarques des contre-experts : Le projet devrait générer à terme plus de 200 emplois qualifiés, répartis entre les activités de recherche, de premiers déploiements industriels et de production de masse. Les activités soutenues viendront par ailleurs renforcer les sites industriels du groupe de Vertolaye (AURA) et Saint-Aubin-lès-Elbeuf (Normandie), les dotant d'innovations de procédés de pointe et d'excellence européenne. Le projet déclenchera par ailleurs un investissement total d'EuroAPI sur le territoire de 445M€ sur les 10 premières années du projet, et de plus d'1,2M€ à horizon 15 ans.

Les chiffres présentés dans l'ESE recouvrent les périodes du PIIEC :

- 47 ETP en moyenne en R&D sur la période afférente (entre 2023-29)
- 28 ETP en moyenne en FID sur la période afférente (entre 2027-2031)
- 137 ETP en moyenne sur l'ensemble de la période de production de masse (2029-2050).

A partir de 2039 où nous serons en production régulière, la création nette d'emploi est estimée à 176 ETP. L'activité du site de Vertolaye (environ 700 emplois directs à date) est dépendante à prêt de la moitié de l'activité corticostéroïdes et dans un **contexte de compétitivité exacerbée**, le projet vise à maintenir la production intégrée, la largeur du portefeuille produit et la dynamique d'emploi sur un territoire rural.

Tout en reconnaissant la difficulté d'un tel exercice, la mission note que l'étude fournie postule un **nombre d'emplois indirects liés à l'établissement du projet plutôt élevé par rapport aux multiples moyens du secteur**⁵³.

Par ailleurs, aucune mention n'est faite sur les aides possibles en matière de **crédit impôt recherche**, dispositif de soutien existant, pour la recherche et développement des entreprises privées.

- *Impacts sur l'environnement*

Éléments fournis dans la feuille de route environnementale d'EuroAPI

| | |
|--|---|
| <p>Efficacité énergétique Objectifs du groupe : . Avoir plus de 80 % d'EnR en 2021-2022 même si le coût est supérieur . Acheter 100 % d'électricité verte en 2025</p> | <p>Leviers d'action : . Amélioration de l'efficacité énergétique des sites . Décarbonation de l'énergie consommée par le recours aux énergies moins carbonées (voir paragraphe II.2.3., chaudière biomasse à Elbeuf) et l'achat d'électricité certifiée renouvelable</p> |
| <p>Gaz à effet de serre Objectifs du groupe :</p> | <p>- Actuellement, 20% des émissions viennent de l'énergie, 80% viennent des procédés. Il faut donc changer les procédés pour faire baisser les émissions.</p> |

⁵³ Voir à ce sujet les statistiques du LEEM : <https://www.leem.org/sites/default/files/2022-03/030322-Reperes-Emploi.pdf>

| | |
|---|--|
| <p>. Réduire ses émissions de GES de 30% entre 2020 et 2030 pour les scopes 1 et 2 : achats d'électricité, achats de gaz naturel, achats de vapeur (Francfort et Budapest)</p> <p>. Atteindre la neutralité carbone en 2050 pour les scopes 1, 2 et 3</p> | <p>- EuroAPI achète 1 200 matières premières : le top 50 représente la moitié des émissions.</p> |
| <p>Gestion des solvants</p> | <p>- Pour les solvants, on veut, dans l'ordre avoir un solvant : recyclable, biodégradable et/ou biosourcé. Indicateur : % de solvants recyclables, biodégradables et/ou biosourcés.</p> <p>- En fermentation, on a plus de 95% de recyclage des solvants. En chimie, seulement 30% à 60%, pourcentage qui est à améliorer. Quand on améliore la recyclabilité du solvant, on peut espérer faire baisser jusqu'à 10% des émissions du Scope 3.</p> <p>- Déficit structurel en France (incinération) comparé à l'Allemagne (recyclage)</p> |
| <p>Gestion des déchets du groupe</p> | <p>- L'une des priorités du Groupe en matière de développement durable est de réduire les déchets issus de ses activités, en particulier par le biais de procédés chimiques plus écologiques. Les émissions liées aux déchets représentent <u>près de 20 % du total des émissions du Scope 3 du Groupe.</u></p> <p>- Le recyclage des métaux (Pd, Li, ...) est un marché peu développé. La faible concentration du produit dans les API est un frein pour les repreneurs du marché. Pour les solvants, il faut intégrer des partenaires repreneurs, des sociétés du groupe et des partenaires du secteur des cosmétiques et des peintures.</p> |

Remarques des contre-experts : L'ensemble des aspects liés à l'empreinte environnementale est traité. Il est appréciable de voir un groupe privé détailler notamment ses émissions Scope 3 (émissions importées).

- *Impacts sur la santé et le système de santé*

Un des points clés soulevé par cette contre-expertise est **l'absence de données probantes sur les impacts positifs en terme de santé publique que le PIIEC devrait rendre possible.** A la lecture des dossiers ESE, **le caractère industriel des projets prend le dessus sur la dimension de santé publique,** pariant sur l'explosion de plusieurs maladies comme critère pour justifier l'investissement de l'Etat. Un tel "pari" repose ainsi sur l'échec des politiques de prévention en santé notamment.

Quelques éléments ont été fournis aux contre-experts lors des auditions sur les enjeux de santé publique relatifs au projet d'EuroAPI :

- **Assurer aux patients européens un accès à des médicaments critiques pour leur santé** (anticancéreux, traitements contre les maladies auto-immunes, traitements contre les maladies pulmonaires et les infections des voies respiratoires inférieures...) en positionnant la France en leader européen sur la technologie des nanoparticules, ouvrant ainsi la possibilité

de développer et de produire en France des nanomédicaments.

- **Verdir la production de médicaments** : en réduisant l'empreinte environnementale de la production pharmaceutique, le projet s'inscrit dans une perspective à plus long terme, ayant un impact positif sur la santé publique par la réduction de la pollution et des risques environnementaux associés à la production chimique.
- **Lutter contre l'antibiorésistance** : on trouve actuellement des antibiotiques dans les 2/3 des cours d'eau au niveau mondial (les experts anticipent une hausse de la concentration médicamenteuse dans l'eau de 65% dans les 30 prochaines années, notamment en Chine et en Inde où les standards environnementaux sont moins stricts). Cette contamination de l'eau participe au développement de l'antibiorésistance. La relocalisation de la production de macrolides permettra de réduire ce risque, grâce aux engagements d'EuroAPI pour minimiser l'empreinte environnementale de sa production (traitement des eaux usées optimisée, usage de solvants biodégradables et recyclage...) et aux respects des normes européennes plus strictes sur la qualité de l'eau.

4) Calcul d'une VAN socio-économique

Valeur actuelle nette minimale du projet Euro API

| VAN avec une tranche de subvention en 2024 | Risque maximal toléré ⁽¹⁾ | Retard maximal toléré ⁽²⁾ | Prime de risque limite ⁽⁴⁾ |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 304 M€ | 36,3% | < 9 ans ⁽³⁾ | 7,9% |
| | | | |

Taux d'actualisation : 3%. Taux de croissance tendancielle : 0%. Taux d'inflation : 1,5%

(1) Probabilité de ventes réduites maintenant une VAN supérieure ou égale à zéro.

(2) Retard maximal sur les ventes maintenant une VAN supérieure ou égale à zéro.

(3) les coûts supplémentaires – qui ne manqueraient pas d'apparaître – ne sont pas pris en compte.

(4) Prime de risque ajoutée au taux d'actualisation annulant la VAN.

En appliquant une méthodologie simplifiée explicitée en Annexe, **la réalisation du projet générerait une valeur actuelle socio-économique supérieure à un milliard d'euros**, qui restera positive selon le modèle même en cas de (i) décalage inférieur à 9 ans du démarrage des ventes, (ii) de ventes inférieures de plus d'un tiers par rapport au business plan et (iii) d'une prime de risque supplémentaire de plus de sept points de pourcentage. **Ces chiffres sont à prendre avec le plus de précaution possible, les taux d'actualisation retenus étant antérieurs à la plupart des hausses de taux de refinancement annoncées par les autorités monétaires.** Ils ne prennent pas en compte la monétisation des tonnes d'équivalent Co2 sauvés par ces nouveaux procédés de fabrication.

Pour EuroAPI, **la non-conduite du projet générerait une externalité négative (absence de réduction de l'empreinte environnementale) et une non-internalisation d'une externalité positive (renforcement de la sécurité des approvisionnements sur des catégories de médicaments classées comme essentielles).**

Toutefois, **l'absence de contrefactuel – en dépit d'indications dans le dossier du porteur de projet indiquant que les marchés des principes actifs sous-jacents sont dynamiques – ne permet pas de**

tirer d'information définitive sur la valeur supplémentaire apportée à la société par cet investissement subventionné.

5) Risques et points de vigilance

- *Risques financiers relatifs à la contractualisation des garanties pour l'Etat*

Le défi du projet EuroAPI sera de parvenir à **regagner des parts de marché dans un marché hautement compétitif**, où les délocalisations d'usines se sont faites au profit de pays où le coût de la main d'œuvre et les normes environnementales sont faibles. Aujourd'hui, EuroAPI a une faible part de marché à cause de sa compétitivité-prix et a connu une chute récente en bourse, après avoir abaissé ses objectifs financiers pour 2023 et abandonné ses objectifs de moyen terme.

- *Risques de marché relatifs au caractère très régulé du secteur de la santé*

Deux défis sont à soulever :

- Comment définit-on le "juste prix" d'un médicament dont la fabrication se fait à la fois en accord avec des critères environnementaux et produit localement (Europe ou France) ?
- Comment s'assurer ensuite que les Etats européens privilégieront l'achat d'API fabriqués en France et en Europe plutôt que dans des pays à bas coût de production ?

Afin d'assurer que les producteurs de médicaments achètent des API fabriqués en France et en Europe, les politiques publiques (politiques d'achats hospitaliers et politiques de fixation ou révision du prix des médicaments) devront **avoir des lignes directrices introduisant des critères environnementaux** (empreinte carbone, traitement des effluents, des déchets, etc.) **mais aussi sociaux et de localisation des chaînes de production.**

Adoptée par le Parlement européen cet été, **la loi relative à l'industrie verte**⁵⁴ vise à accélérer la réindustrialisation de la France et à en faire le leader de l'industrie verte en Europe. Plusieurs critères sont définis :

- promotion des achats publics socialement et économiquement responsables auprès des établissements de soins ;
- inclusion des critères environnementaux dans l'offre économiquement la plus avantageuse, nouveaux critères d'exclusion, dérogation à l'allotissement.

Même si les politiques de prix sont décidées état membre par état membre, une action au niveau européen est nécessaire. En effet, le secteur de la chimie pharmaceutique est un secteur avant tout européen, par son marché, ses capacités de production et ses réglementations.

⁵⁴ [Loi n° 2023-973 du 23 octobre 2023 relative à l'industrie verte renforce la commande publique durable](#)

- *Risques de gouvernance relatifs au nombre importants d'entités impliqués*

Les risques de gouvernance ont été soulevés dans un premier temps par les contre-experts à la lecture du dossier ESE qui mentionnait 29 entités dont 10 laboratoires académiques.

Après audition d'EuroAPI, les contre-experts ont eu des éléments supplémentaires attestant de la volonté de l'entreprise d'avancer pour améliorer la gouvernance. En effet, pour chaque partenaire, la typologie de partenariat est en train d'être définie ainsi que le régime de propriété intellectuelle (PI).

Le portage de PI sera établi au cas par cas prenant en considération notamment :

- la nature des **apports des parties** (connaissances propres, financière, etc...) ;
- la nature des **institutions**, notamment prenant en considération les besoins de publications des laboratoires publics ;
- la nature des **résultats**, domaines d'intérêt exclusifs d'EUROAPI, Partenaires, domaines sous licence non-exclusive (type FRAND), diffusion simple sans restriction des résultats.

EuroAPI mène actuellement un travail approfondi de qualification des typologies de travaux afin de proposer les conditions de partenariat les plus adaptées :

- Concernant les relations de type "prestation de services" (prise en charge à 100% des coûts par EUROAPI et pleine propriété des résultats) un contrat type sera proposé avec des clauses standard. Le travail d'ingénierie concerne principalement la définition du plan de travail et des livrables.
- Concernant les relations de type "collaborations" dont les conditions de gestion de la PI sont plus complexes, EuroAPI vise en premier lieu de négocier les fondamentaux avant la transcription sous forme de contrat.

- *Risques réglementaires relatifs à des normes environnementales non unifiées*

Dans l'industrie pharmaceutique européenne, des réglementations strictes sont appliquées, notamment en ce qui concerne la protection de l'environnement et de la santé humaine. Ces réglementations comprennent des mesures visant à prévenir le rejet d'antibiotiques dans les flux de déchets et à respecter la réglementation européenne REACH (Enregistrement, Évaluation, Autorisation et Restriction des produits Chimiques). Les autorités européennes privilégient les pratiques durables, la réduction des déchets et la prévention de la pollution, ce qui a conduit à la mise en place de lignes directrices environnementales strictes. Les entreprises opérant en Europe doivent se conformer à ces réglementations, garantissant que leurs processus de fabrication et leurs méthodes d'élimination des déchets respectent les normes les plus élevées en matière de responsabilité environnementale.

Cependant, bien que l'industrie pharmaceutique européenne maintienne son engagement envers ces réglementations strictes, des défis se posent lorsqu'elle doit **rivaliser avec des acteurs situés en dehors de l'Europe**. Certaines régions avec des réglementations environnementales moins strictes peuvent permettre le rejet d'antibiotiques et d'autres substances pharmaceutiques dans l'environnement sans mesures de traitement ou de contrôle adéquates. Cela crée **un terrain de jeu inégal pour les entreprises pharmaceutiques européennes, car elles supportent des coûts de**

conformité plus élevés pour répondre aux normes environnementales plus strictes.

5) Synthèse

En synthèse, la raison d'être du projet d'EuroAPI est de **contribuer à la création d'une filière de chimie verte permettant la fabrication de principaux actifs présents sur le marché, sur le sol européen**. Le projet se divise ainsi en 3 phases : la première se concentre sur la production durable d'antibiotiques macrolides, la deuxième sur de nouveaux processus de fabrication respectueux de l'environnement pour les corticostéroïdes et la troisième sur l'amélioration de la biodisponibilité des principes actifs.

Créer une économie européenne plus verte, résiliente et autonome en se concentrant sur des processus de fabrication qui ont souffert d'un manque d'innovation ces dernières décennies en raison de la pression des coûts élevés est un projet ambitieux. Celui-ci devrait durer environ 8 ans et l'aide d'État demandée est de l'ordre de 172,8 millions d'euros dans le cadre du PIIEC.

Malgré l'intérêt d'un tel projet pour la France et l'Europe, le **scénario contrefactuel** d'EuroAPI concernant les corticostéroïdes consiste à ne pas réaliser un investissement et à poursuivre ses activités sans changement. Pour la partie concernant les macrolides et les nanoparticules, EuroAPI n'a pas défini de projet alternatif suffisamment prévisible où aucune aide n'est octroyée par aucun État membre dans son processus décisionnel interne. Ainsi, **le scénario contrefactuel consiste en l'absence d'un projet alternatif. La réalisation des différentes séquences du projet dépend donc pour le porteur de projet de la subvention qui pourra être versée par l'Etat.**

Tout d'abord, l'étude du *business plan* pose en creux des questions essentielles quant au financement des médicaments existants vs. innovants dans les prochaines années en Europe : quel niveau de rentabilité doit-on subventionner en Europe *ex ante* ? Les prix de vente ont-ils vocation à ne pas augmenter en valeur réelle, alors que de nombreux postes de coûts devraient augmenter ? Cette fragilité de l'équilibre financier est visible dans le *business plan*.

Ensuite, le projet EuroAPI ne présente **aucune garantie à ce stade que les entreprises du médicament (clientes d'EuroAPI) puis les acheteurs publics (notamment les hôpitaux) choisiront *in fine* des principes actifs produits sur le sol français et européen**, puisqu'aucun conditionnement juridique n'a été à ce jour mis en place. Cela pose directement la question de la difficulté de juger de la viabilité financière de tels projets en l'absence de visibilité sur les prix pratiqués en France, ou sur les capacités et possibilités d'exportation.

Enfin, le projet ne mentionne pas **les impacts positifs en matière de santé d'un gain en autonomie sanitaire vis-à-vis de l'étranger**. Cela est regrettable puisque l'objectif d'un tel projet *in fine*, est d'assurer aux citoyens français et européens un meilleur accès aux traitements en cas de crise sanitaire ou de rupture en approvisionnement.

Une autre piste de réflexion que les contre-experts souhaitent soulever concerne non pas le projet lui-même mais les outils financiers mobilisés dans de tels appels à projets. Il serait intéressant d'imaginer des tranches subventionnelles conditionnées à certains engagements et performances établis à l'avance, ou fonction d'événements exogènes. Le droit budgétaire avec les autorisations d'engagement (AE) et crédits de paiement (CP) en fonction de critères permet une certaine souplesse.

Même si ce modus operandi a le mérite de la simplicité et de la visibilité pour les porteurs de projet, **le principe des subventions 100% “up-front”, alors que subsistent de nombreux paramètres inconnus dans un marché fortement régulé, apparaît excessivement liant pour la puissance publique.** Pour des projets d’investissement similaires, **d’autres d’outils financiers comme les garanties de crédit ou les avances remboursables seraient à étudier** pour permettre à la puissance publique de bénéficier d’autres moyens de soutien.

C. Sanofi

Le projet PIIEC, objet de la présente contre-expertise, vise à soutenir financièrement le porteur de projet, Sanofi, à hauteur de 279M€, dans sa stratégie de mise en œuvre en France d’une plateforme d’excellence mondiale en matière de vaccination ARNm et de nanoparticules lipidiques. C’est un projet qui s’inscrit à un horizon de 10 ans et qui vise à doter l’Europe d’une chaîne de valeur complète et autonome, depuis la recherche jusqu’à la production, en matière de technologie ARNm.

1) Remarques générales

- *Présentation du contexte*

La technologie ARN a fait son apparition dans l’arsenal thérapeutique dès 1999, mais la vaccination ARNm a surtout été révélée et utilisée largement lors de la commercialisation de deux vaccins contre la Covid-19 fin 2020. C’est donc une rupture technologique effective mais encore récente, en plein développement et considérée comme à fort potentiel préventif et thérapeutique. L’INSERM évoque « *des dizaines de thérapie à ARN messenger en cours de développement* », et des recherches qui s’intensifient en la matière « *dans des domaines aussi variés que l’infectiologie, la cancérologie, les maladies inflammatoires ou encore les maladies rares.* »⁵⁵

D’après l’ESE, le marché mondial ARNm s’est élevé à environ 50 à 55 milliards de dollars en 2021, intégrant le pic lié aux vaccins contre le Covid-19. A horizon 2026, les estimations de marché s’établissent entre 30 et 34 milliards de dollars par an. C’est un marché qui devrait connaître un très fort taux de croissance. L’ESE évoque un taux de croissance du marché mondial des vaccins et produits thérapeutiques à ARNm entre 22 % et 25 %, mais pointe un manque de données de projections fiables.

Peu d’acteurs (moins d’une dizaine) maîtrisent la technologie ARNm aujourd’hui : il s’agit essentiellement des entreprises américaines Moderna et Pfizer, des entreprises allemandes BioNTech⁵⁶, CureVac (partenaire de l’entreprise britannique GSK) et Orna Therapeutics (associée au groupe allemand Merck), du groupe suédo-britannique AstraZeneca associé à la biotech britannique Vax Equity, et enfin de l’entreprise française Sanofi. Sanofi s’est positionnée dès 2018 sur la technologie ARNm en signant un accord de collaboration et de licence exclusif avec l’entreprise américaine Translate Bio dont elle a ensuite réalisé l’acquisition en août 2021. Moderna et l’alliance Pfizer-BioNTech ont chacune développé un des deux vaccins contre la Covid-19, prenant ainsi une longueur d’avance sur ce marché hautement concurrentiel. L’ESE évoque la possibilité d’un marché évoluant vers une « *winner-takes-all industry* » (littéralement le gagnant emporte toute l’industrie), avec un ou deux acteurs qui concentreraient l’essentiel du marché. Il y a donc, pour les laboratoires,

⁵⁵ INSERM, dossier thérapies ARN, 2022, consultable en ligne : <https://www.inserm.fr/dossier/therapies-a-arn/>

⁵⁶ A noter que Sanofi dispose également d’une collaboration avec BioNTech, mais qui n’est pas inclus dans le périmètre du projet PIIEC.

un enjeu de « course à l'innovation ». D'après une audition menée dans le cadre de la contre-expertise, le laboratoire Moderna travaillerait à 47 essais cliniques impliquant la technologie ARNm dans différentes indications thérapeutiques. Les données fournies par Sanofi à l'issue de l'audition de contre-expertise mentionne 23 essais-cliniques en cours ou sur le point d'être lancés en 2024 (14 cibles entrant dans le périmètre du projet PIIEC). De manière plus générale, l'augmentation des connaissances en la matière peut permettre d'anticiper une vague d'application ultérieure encore plus importante.

A ce jour, la technologie ARNm a encore beaucoup de défis scientifiques et technologiques à relever. Comme précisé dans le compte-rendu du comité de sélection du projet PIIEC, « *bien qu'ayant montré son efficacité contre le Covid-19, le vaccin ARNm est encore une technologie à améliorer comme le montre l'échec relatif de l'essai contre la grippe menée par Moderna* ». Les vaccins ARNm présentent plusieurs avantages par rapport aux vaccins traditionnels : facilité et moindre dangerosité de production, capacité à soigner des maladies jusque-là sans traitement, risque moindre d'effets indésirables... Ils présentent aussi à ce jour l'inconvénient de la fragilité des molécules, qui se traduit à la fois par des durées de vie assez limitées et par une nécessité de conservation à température ultrabasse. L'efficacité des molécules ARNm nécessite également une vectorisation pour mieux adresser et pénétrer la cellule cible. C'est l'objet des travaux actuels que de rechercher de nouveaux procédés de formulation et de fabrication permettant de lever ces contraintes, d'augmenter l'efficacité et ainsi de permettre l'essor de l'usage de la vaccination ARNm. A noter que les opportunités en matière d'ARNm dépendent également des progrès technologiques dans des domaines tels que les nanoparticules et l'édition génétique.

Le projet PIIEC s'inscrit donc dans un contexte d'innovation très spécifique : une rupture technologique très récente, très prometteuse en matière de bénéfices en santé (à la fois préventifs et thérapeutiques), au potentiel de marché et de revenus très élevé et maîtrisée par très peu d'acteurs. C'est un domaine qui semble susceptible de modifier très profondément le paysage de la prévention, des soins comme des industries de santé dans les décennies à venir – même si l'on manque d'éléments de projections plus précis en la matière.

- *Analyse du scénario contrefactuel*

Un point important du projet PIIEC est de bien prendre en compte que le porteur de projet l'intègre dans une stratégie de développement sur l'ARNm déjà lancée : outre l'acquisition de Translate Bio, Sanofi a également acquis en avril 2021 Tidal Therapeutics, une société qui a développé une nouvelle approche basée sur l'ARNm pour la reprogrammation in vivo des cellules immunitaires, et annoncé en 2021 un plan stratégique d'investissement en matière d'ARNm à hauteur de 2 milliards d'euros afin de développer la chaîne ARNm en interne de bout en bout.

Le scénario contrefactuel est ainsi présenté comme correspondant à la stratégie adoptée par Sanofi en décembre 2021. Les contre-experts regrettent toutefois que celle-ci ne soit pas mieux détaillée dans le dossier de projet, car **il n'est pas aisé de distinguer ce qui est l'apport réel du PIIEC par rapport au scénario contrefactuel, c'est-à-dire par rapport à la stratégie déjà lancée.**

De fait, le dossier de projet précise bien que la stratégie de Sanofi est de « *développer le savoir-faire ARNm* » dans les deux scénarii (PIIEC et contrefactuel).

L'enjeu de l'aide publique demandée dans le cadre du PIIEC semble se situer ainsi à trois niveaux :

→ L'enjeu de la localisation des activités

Le premier enjeu est celui de la localisation des activités de recherche et de production en matière ARNm, et son corollaire de développement des collaborations permettant de structurer et de dynamiser l'écosystème ARNm.

Dans le cadre du PIIEC, le porteur de projet s'engage à transférer des compétences de R&D des Etats-Unis vers la France, à élargir la collaboration avec des partenaires européens, à augmenter la propriété intellectuelle et les brevets en Europe, à mettre en place une chaîne de valeur complète (« end-to-end ») en Europe, à assurer la phase de premier développement industriel en Europe (soit sur une unité propre à Sanofi, soit via un fabricant CDMO européen).

Dans le scénario contrefactuel, le profil d'investissement est fortement concentré aux Etats-Unis et soutenu par le fonds BARDA, « avec quelques ponts en Europe avec des acteurs collaborant avec des entreprises américaines ». Seules des capacités supplémentaires de R&D seront mobilisées en Europe, le cœur de la R&D restant aux Etats-Unis. Jusqu'à huit 8 activités clés restent sous-traitées dans les CDMO américains. L'investissement reste privilégié dans les écosystèmes existants (principalement États-Unis, Canada) « avec moins de collaboration et plus de sous-traitance, ce qui entraîne une plus grande exposition/vulnérabilités de la chaîne de valeur en dehors du marché unique et moins de propriété intellectuelle développée dans l'UE ».

Au cours des auditions menées dans le cadre de cette contre-expertise, une des personnes auditionnées a ainsi résumé le projet PIIEC Sanofi comme étant avant tout « un enjeu d'attractivité territoriale » pour la France.

→ L'enjeu du risque et du rythme d'investissements

Le projet PIIEC indique également comprendre un effort plus prononcé en matière de technologies. Dans le scénario contrefactuel, le porteur indique séquencer les investissements dans le temps « pour atténuer le niveau de risque de développement précoce » (investissements séquentiels avec déverrouillage itératif/séquentiel des défis techniques) « au lieu d'un développement parallèle garantissant des résultats plus rapides pour les patients ». Pour autant, **les contre-experts notent, d'une part, que les lancements de produits sont prévus à des dates similaires dans les deux scénarii (PIIEC et contrefactuel), et d'autre part, que le taux "PoS" (probability of success en anglais, c'est-à-dire probabilité de succès) intégré aux hypothèses du plan d'affaires est également fixé au même niveau dans les deux scénarii.** Ces deux remarques amènent à **interroger l'apport réel du PIIEC en matière de réduction du risque.**

→ L'enjeu de l'extension à des cibles à risque

Le PIIEC est, enfin, également présenté comme accélérateur du développement et notamment de l'extension de son champ d'application aux domaines du cancer et des maladies rares. Ainsi, le scénario contrefactuel n'inclut que 11 candidats-vaccins, contre 14 dans le projet PIIEC qui inclut effectivement **trois cibles supplémentaires dans le champ du cancer et des maladies rares.**

Le porteur de projet qualifie ces cibles additionnelles de plus risquées et fixe pour elles un taux PoS de 15% (au lieu de 25% pour les autres cibles). Les contre-experts indiquent qu'ils sont dans l'incapacité de confirmer ou d'infirmer ce point, les cibles précises n'étant pas encore identifiées (cf plus bas, remarques sur le périmètre).

2) Analyse de la cohérence avec les critères du PIIEC

De manière générale, le dossier de projet et l'ESE est bien détaillé et argumenté quant à la cohérence du projet avec les critères du PIIEC. En complément de sa stratégie, le porteur de projet prend même des engagements spécifiquement destinés à répondre aux attentes et enjeux du PIIEC. Les contre-experts notent toutefois certains questionnements, notamment au regard des deux premiers critères.

- **Critère n°1 : « Le projet technique devra présenter des ruptures technologiques en santé par rapport à l'état de l'art mondial et présenter des solutions contribuant à la création d'une chaîne de valeur française et/ou européenne »**

L'état de l'art mondial, les freins à lever et les solutions proposées sont bien documentées dans le dossier de projet. La contre-expertise n'a pas analysé de manière approfondie le projet sous l'angle de sa pertinence scientifique et technologique et n'a pas conduit d'auditions spécifiques sur ces champs. En revanche, les contre-experts ont pu consulter l'avis rédigé par l'expert sollicité dans le cadre du comité interministériel de sélection des projets PIIEC. Ils notent que, compte-tenu du caractère hautement technologique et innovant du projet, l'analyse aurait préférablement nécessité le recueil d'avis croisés de plusieurs experts spécialisés.

Ruptures technologiques en santé

L'avis d'expert consulté confirme la cohérence du projet avec le premier volet du critère n°1 du PIIEC matière de ruptures technologiques (voir résumé en annexe 5). Les contre-experts amènent toutefois les **remarques voire nuances suivantes**. Le dossier du porteur de projet estime le niveau de risque avec un indicateur de probabilité de succès (PoS). Comme vu précédemment, celui-ci est fixé à 25% sur 11 cibles et à 15% sur les trois cibles complémentaires en oncologie-maladies rares. Les contre-experts ne disposent pas de valeur de référence en la matière. Le PoS n'est en outre pas détaillé par brique technologique. Les contre-experts notent que le plan d'affaires prévoit de premier lancement de produit dès 2025, ce qui laisse à penser que certaines briques technologiques sont sur le point d'être résolues.

Création d'une chaîne de valeur française et européenne

Le potentiel de la vaccination ARNm semblant important, la chaîne de valeur associée peut être considérée comme étant actuellement en pleine phase de constitution. Le dossier de projet décrit les trois briques essentielles qui la constitue :

- Une bioplateforme permettant de concevoir des molécules ARNm, des gènes et des cellules et nécessitant pour ce faire des plateformes d'administration de molécules, de séquençage de gènes, des capteurs et des commutateurs cellulaires, des plateformes technologiques pour la mesure modulaire ;
- Un approvisionnement en matières premières essentielles, et notamment en lipides qui constituent le principal composant critique ;
- Des technologies de fabrication, y compris de nouveaux procédés permettant l'amélioration des performances, de la qualité et de la stabilité du produit.

Le projet propose bien de créer une chaîne de valeur complète en France et en Europe. Avec ce projet, Sanofi entend transférer et concentrer son expertise de recherche en matière ARNm (actuellement largement localisée aux Etats-Unis) sur son centre d'excellence de Marcy l'Etoile (région

Auvergne Rhône-Alpes, France), ainsi que développer une plateforme technologique de production de vaccins ANRm intitulée « Evolutive Vaccine Facility » (EVF) et localisée à Neuville-sur-Saône (région Auvergne Rhône-Alpes, France). Ces deux entités coopéreront par ailleurs avec, d'une part, d'autres sites français de Sanofi (les sites de Chilly-Mazarin et Vitry sur Seine en région Ile-de-France, pour la partie R&D, et le site de Val-de-Reuil en Normandie pour la partie de premier déploiement industriel), ainsi d'autre part qu'avec un écosystème plus large composé d'environ 41 partenaires publics, académiques, PME, start-ups localisées en France et en Europe.

La phase de production de masse n'entre pas dans le périmètre de la demande de subvention du PIIEC. Il est toutefois précisé dans l'ESE que les sites de production à grande échelle seront établis en France et en Europe. Certaines tâches entrant dans le processus de fabrication seront aussi externalisées à des fabricants CDMO, dont il est précisé qu'ils seront localisés en France et en Europe. En terme d'approvisionnement, il est indiqué que l'approvisionnement en matières essentielles est actuellement limité par la taille des fournisseurs et par les contrats exclusifs détenus principalement par les fabricants nord-américains. Le projet prévoit de développer un « *approvisionnement flexible dans l'UE au sein de Sanofi et avec des fournisseurs européens* ».

En revanche, **les contre-experts interrogent le caractère intégré au niveau européen de cette chaîne de valeur**. En effet, comme indiqué dans la présentation du contexte, d'autres acteurs européens, notamment allemands, maîtrisent la technologie ARNm et se positionnent activement sur ces champs de recherche et de développement industriel. **Le projet PIIEC ne semble aucunement proposer des axes de coopérations avec les acteurs allemands, en vue de création d'une filière européenne, mais semble plutôt se positionner en concurrence.**

- **Critère n°2 : « Le projet portera sur la R&D et la phase de premier déploiement industriel des nouvelles technologies développées dans le cadre du projet »**

Le projet comporte bien deux volets, complémentaires et articulés, l'un de recherche et développement et l'autre de premier déploiement industriel, conformément aux critères du PIIEC (voir description des *work packages* en annexe 6). **A noter toutefois qu'une grande partie de ces deux volets est prévue dans le scénario contrefactuel** (cf supra, analyse du scénario contrefactuel) **et ne constitue donc pas un apport spécifique du PIIEC.**

- **Critère n°3 : « L'entreprise devra prendre des engagements de diffusion très large des connaissances dans le cadre des travaux financés, que celles-ci soient ou non protégées par un titre ou un droit de propriété intellectuelle. La diffusion interviendra au-delà des partenaires du projet, dans toute l'Union européenne (...) »**

De manière générale, Sanofi dispose d'une politique déjà active et établie d'une part, en matière de soutien et d'accompagnement à l'écosystème de recherche et industriel en santé et d'autre part, en matière de protection de la propriété intellectuelle, dont il faut souligner qu'elle est un élément-clé de la création de valeur dans le secteur pharmaceutique. Dans le cadre du PIIEC, le porteur de projet prend des engagements complémentaires (résumés en annexe 7), afin de répondre aux critères demandés en matière d'essaimage et de diffusion des connaissances, en France et en Europe.

Les contre-experts souhaitent apporter ici deux remarques. D'une part, il semble important de **veiller à ce que ces différents éléments qui figurent dans le dossier de projet soient intégrés à la contractualisation à venir et fassent l'objet d'un suivi**. D'autre part, la stratégie de protection et de partage de la propriété intellectuelle reste ici dans la maîtrise pleine et entière du porteur, qui dispose de compétences élevées en la matière. Afin d'éviter toute asymétrie, **il conviendrait de mettre en place un processus de discussions juridiques et un accompagnement par les pouvoirs publics, permettant d'assurer un réel équilibre des négociations avec les partenaires tant privés (start-up, PME...) que publics (structures académiques publiques françaises notamment).**

– **Critère n°4 : « Le projet pourra contribuer aux objectifs du pacte vert »**

L'approche environnementale n'apparaît pas comme un objectif du projet en soi ; en revanche la présence de ce critère dans le cadre du PIIEC a amené le porteur à penser et détailler son projet en termes de contribution aux enjeux environnementaux. Les contre-experts soulignent que celle-ci est bien décrite dans le dossier de projet, ainsi que dans une feuille de route environnementale annexée à l'ESE. Elle se répartit en trois grands volets de contribution (décrits en annexe 8) : la contribution à la stratégie environnementale globale du groupe Sanofi, la contribution environnementale spécifique à la technologie ARNm et la contribution à l'amélioration de l'empreinte environnementale des partenaires. Pris conjointement, ces trois volets dessinent un plan d'actions assez complet et ambitieux.

On regrettera toutefois que les mesures de réduction de l'impact environnemental spécifique à la technologie ARNm soient moins détaillées et un peu noyées au sein des descriptifs des différents work packages. **Les contre-experts suggèrent, en vue de la contractualisation à venir, de renforcer l'analyse sur ce point, que ce soient en terme d'engagements d'actions à mener qu'en termes d'objectifs cibles et d'indicateurs de suivi.**

– **Critère n°5 : « Le projet devra impérativement être partenarial et démontrer la preuve de travaux collaboratifs avec des structures d'autres pays participant au PIIEC. En effet, les projets ne pourront être financés par les autorités françaises qu'en cas de participation d'au moins un autre Etat membre de l'Union européenne »**

La liste exacte des collaborations est évolutive en fonction de l'avancement de la construction du projet, ce qui fait que les contre-experts ne disposent pas d'une vision stabilisée et exhaustive (données variant entre 26 et 41 collaborations potentielles selon les sources documentaires consultées).

Les éléments fournis montrent un réel effort de maillage collaboratif, en France et en Europe, tant avec des structures académiques qu'avec des entreprises privées, PME ou start up.

Ainsi, l'ESE indique 41 collaborations potentielles, se répartissant entre :

- 34 partenaires indirects dont 26 en France. Les partenaires indirects français sont constitués de 13 structures universitaires, 12 entreprises privées et le CEA. Ces partenaires sont principalement organisés autour de deux pôles géographiques : MEDICEN en région Ile-de-France, et LYONBIOPOLE en région Auvergne-Rhône-Alpes. Les partenaires indirects

européens sont issus de six différents pays (1 en Allemagne, 2 en Suisse, 1 en Suède, 1 aux Pays-Bas, 1 en Belgique et 2 en Grande-Bretagne).

- 7 partenaires directs. Les partenaires directs sont issus de cinq différents Etats membres : Espagne (Sylentis), Hongrie (E-Group), Italie (EuroAPI, Takis, Dantelab), Belgique (OncoDNA), Pays Bas (Teva).

L'effectivité de ces partenariats se traduit, pour la partie R&D, par une estimation du porteur de projet qu'au moins 76% des tâches seront réalisées avec des collaborations, pour les work packages 1 à 6. Les données ne sont pas précisées pour les autres work packages. Rappelons quand même que la stratégie générale de Sanofi est de développer une plateforme intégrée en interne de bout en bout (là où d'autres grands acteurs de la technologies ARNm choisissent des stratégies partenariales). Le projet reste ainsi avant structuré autour de la stratégie de Sanofi, auxquels les autres partenaires sont sollicités pour contribuer.

3) Analyse des impacts socio-économiques

- *Remarques préalables sur la fragilité générale de l'ESE*

Choix d'un horizon de temps à 2039

Le plan d'affaires est établi sur une période allant de 2022 à 2039, les dix premières années correspondant à la phase de R&D et de premier déploiement industriel du PIIEC. La production de masse et les ventes afférentes démarrent à compter de 2025 dans les premières indications.

La justification de l'horizon de temps n'est pas précisée dans le dossier, ni dans l'ESE. **Les contre-experts souhaite attirer l'attention sur ce point : un horizon de temps à 2039 (c'est-à-dire 17 ans, une durée nettement plus courte que les autres dossiers PIIEC) est questionnable** car on peut raisonnablement supposer que les ventes n'en sont qu'au début de leur essor à l'issue de la période analysée, alors que les principaux investissements seront au moins partiellement amortis. Ils préconisent de **rallonger la durée** du plan d'affaires.

Périmètre non totalement défini

Le projet inclut l'objectif de développer des vaccins ARNm dans 14 indications.

Sur ces 14 cibles, seules cinq cibles sont déjà identifiées : la grippe (vaccin quadrivalent QIV et vaccin nouvelle génération grippale NGF), le virus respiratoire syncytial (VRS) en combinaison avec le virus parainfluenza PIV et le virus metapneumo humain (hMPV), l'acné, la chlamydie. Les neuf autres cibles sont en cours d'identification ; il est simplement précisé qu'elles entrent dans les domaines de l'oncologie et des maladies rares.

Les contre-experts soulignent qu'une évaluation socio-économique ne peut se faire de manière solide sur un périmètre aussi peu défini. De fait, cela fragilise voire obère notamment tant les hypothèses qui sous-tendent le plan d'affaires (volumes de ventes, positionnement tarifaire, coûts...) que l'évaluation socio-économique elle-même (bénéfices attendus en santé, valeur économique, etc).

Invisibilisation des enjeux de santé

Le projet PIIEC ciblant le développement de 14 candidats-vaccins, la première catégorie d'impacts socio-économiques à considérer est en termes de bénéfices en santé publique. Pour autant, ceux-ci

ne sont pas développés dans l'ESE. **Les contre-experts regrettent cette absence, qui invisibilisent une large part des enjeux du projet, que ce soient en terme d'impacts attendus sur les indicateurs d'état de santé de la population et de consommations de biens et soins médicaux qu'en terme d'apport relatif attendu de la technologie ARNm par rapport à la vaccination classique actuelle ou aux modes de traitement et de prise en charge.**

Le dossier de projet précise les éléments sur le poids sanitaire des cinq cibles identifiées (voir résumé en Annexe 9).

- *Impacts sur la santé et sur le système de santé*

Comme évoqué dans le point précédent, les contre-experts considèrent qu'au vu du champ du projet, la première catégorie d'impacts socio-économiques à considérer est en termes de bénéfices en santé publique.

Impacts directs en santé

Pour les cibles vaccinales sur les quatre cibles connues (grippe QIV et NGF, RSV, chlamydieuse, acné), l'impact direct est la mise à disposition des nouveaux vaccins à technologies ARNm. Sur ces champs, **les contre-experts regrettent que l'ESE ne propose pas d'estimation chiffrée des bénéfices attendus pour l'état de santé de la population et pour le système de santé, par rapport aux technologies actuelles : en fonction de projections d'efficacité, de place dans la stratégie thérapeutique et d'intégration dans les recommandations vaccinales, les indicateurs suivants seraient intéressants à projeter : réduction de l'incidence ? Nombre d'hospitalisations évitées ? Nombre de décès évités ? Nombre de complications évitées (infertilité dans le cas de la chlamydieuse, santé mentale dans le cas de l'acné, bronchopneumonie dans le cas des virus respiratoires...) ? Amélioration des délais voire réduction des ruptures d'approvisionnement des doses vaccinales ?**

Pour les neuf nouvelles cibles vaccinales qui entrent dans le champ de l'oncologie et des maladies rares, les cibles thérapeutiques exactes n'étant pas précisées à ce jour, les impacts directs en santé ne sont donc pas définis sur ces indications dans le dossier de projet, ce qui, comme déjà évoqué, obère la visibilité générale de l'impact en santé publique. **On aurait souhaité néanmoins avoir une estimation qualitative de l'amélioration du service médical rendu et de la qualité de vie des patients par rapport aux traitements existants, voire même, le cas échéant de mise à disposition de traitement sur des indications actuellement sans traitement.**

Enfin, le projet PIIEC visant aussi, en comparaison du scénario contrefactuel, une accélération du développement sur les cibles oncologie/maladies rares, les bénéfices en santé se libellent aussi en terme d'anticipation du calendrier de mise à disposition de trois nouveaux vaccins pour les patients. Sur ce point, le dossier ne mentionne toutefois pas quelle aurait été la cible temporelle de mise à disposition dans le scénario contrefactuel pour ces trois indications.

Impacts indirects en santé

Trois natures d'impacts indirects en santé sont mis en avant dans le dossier de projet. Tout d'abord, le développement de la vaccination ARNm, du fait de ses effets préventifs ou thérapeutiques sur les indications considérées, devrait amener à une **baisse de la prescription et de la consommation d'antibiotiques. Il s'agit là d'une contribution importante à souligner - bien détaillée mais non quantifiée dans le dossier - à un problème majeur de santé publique.**

Par ailleurs, les progrès des connaissances en matière de vaccination ARNm induit par les efforts de R&D&I et de premier déploiement industriel du projet PIIEC peuvent aussi permettre à l'avenir – et en dehors du périmètre du projet - d'anticiper deux autres impacts indirects en santé : la capacité à développer des vaccins sur d'autres indications thérapeutiques et la mise à disposition plus rapide de traitements en cas de nouvelle pandémie.

Notons enfin que la mise à disposition des vaccins pour les patients nécessite, pour les pouvoirs publics français, d'anticiper les enjeux d'accessibilité en termes de :

- **Accessibilité prix** : la prise en charge potentielle par l'Assurance-maladie impliquera la négociation bilatérale d'un prix selon les procédures en vigueur. Les auditions conduites ont permis de conclure que ces négociations n'ont pas encore été entamées dans le cadre des discussions du PIIEC, alors même que le niveau des prix des traitements innovants est devenu ces dernières années un enjeu pour les pouvoirs publics en termes d'impact budgétaire sur la protection sociale.
- **Disponibilité capacitaire** : les situations actuelles de rupture d'approvisionnement sur certains produits de santé sont multifactorielles. Dans certains cas notamment épidémiques, elles peuvent être liées à une forte demande concomitante dans de nombreux pays. Devant cette situation, les pays tendent à négocier des accords d'approvisionnement prioritaires avec les industriels. Dans le présent cas, le projet inclut « *une allocation prioritaire des doses fabriquées en France en cas de situation pandémique pour laquelle la plateforme ARNm peut apporter une solution* ». Les contre-experts ne disposent pas des détails de cet engagement, qui, selon l'audition conduite, n'inclut par ailleurs pas d'accord sur le prix. Ils rappellent par ailleurs que ces pratiques sont pointées par l'OMS comme source d'inégalités d'accès au niveau mondial.
- **Enjeux organisationnels** : la rupture technologique qu'apporte la vaccination ARNm aura nécessairement des impacts sur l'organisation du système de santé : évolution des recommandations de prises en charges et des protocoles de soins, formation des professionnels, organisation des campagnes vaccinales, etc. Ces aspects ne sont que très peu abordés dans le dossier projet, essentiellement sous l'angle des caractéristiques techniques du vaccin (durée et modalités de conservation, durée d'effet...). Une vision d'ensemble, adoptant le point de vue des enjeux organisationnels globaux (et leur traduction en impact budgétaire) pour le système de santé, serait utile. Il pourrait être pertinent d'**en faire un projet de recherche complémentaire**.

- *Impacts sur l'écosystème de recherche/enseignement supérieur/formation*

L'impact sur l'écosystème de recherche, d'enseignement supérieur et de formation est un élément clé de l'évaluation socio-économique du projet, puisque le projet PIIEC permet surtout d'agir sur la localisation en France et en Europe des activités de recherche et de premier déploiement industriel.

L'ESE ne fournit pas réellement d'indicateurs d'impacts à long terme ; en revanche le dossier de projet détaille bien les indicateurs de résultats attendus, avec des estimations chiffrées mises en comparaison du scénario contrefactuel, notamment en termes de publications, de communications, de financements de bourses doctorales et de chaire universitaire, etc. (voir annexe 10). **Des valeurs de référence de ces indicateurs, en approche comparative par exemple avec des projets PIIEC ou France 2030 d'autres secteurs, seraient utiles pour mieux juger de la dynamique spécifique du**

projet. Il serait également utile d'avoir une indication du nombre de brevets attendus : le porteur de projet n'a pas souhaité faire d'estimations en la matière.

En terme géographique, en France, les partenariats de recherche se centrent surtout sur les pôles de compétitivité de MEDICEN en région parisienne et LYONBIOPOLE en région Auvergne-Rhône-Alpes. On note aussi des collaborations académiques à Strasbourg, Marseille, Toulouse et Orléans et des collaborations avec le secteur privé à Besançon, Toulouse, Nîmes et Bordeaux. **Il aurait été intéressant que le dossier de projet détaille la répartition des financements entre ces différents partenaires, afin de pouvoir quantifier l'effet d'entraînement ainsi que sa répartition géographique (dans une logique de contribution au développement équilibré du territoire national).**

- *Impacts sur l'écosystème industriel et sur l'emploi*

Les impacts en matière d'écosystème industriel consistent en un engagement du porteur de projet de localiser sa production, son approvisionnement en matières premières et ses prestataires CDMO principalement en France et en Europe, permettant ainsi la création d'une chaîne de valeur complète en France et en Europe (voir supra – cohérence avec le critère n°1 du PIIEC).

La première catégorie d'impact en la matière se matérialise par l'indicateur de création d'emplois, directs et indirects. En matière d'emplois directs chez Sanofi, le projet mobilisera 570 équivalents-temps plein annuels à compter de 2025, soit +311 par rapport à 2022. Il s'agit toutefois d'emplois « *créés, maintenus ou requalifiés* ». **Le nombre de créations nettes d'emplois est estimé autour de 150 équivalents-temps plein. L'intensité en matière d'emplois n'est donc pas très élevée.** En revanche, ce sont des emplois majoritairement sur des **postes hautement qualifiés et spécialisés, permettant donc de développer une attractivité en France sur ce type de profils.** Les emplois indirects créés au sein de l'écosystème R&D et industriel sont chiffrés, dans l'ESE, à hauteur de 300 emplois complémentaires, basé sur l'effet multiplicateur mesuré pour Sanofi de 1,9 en France. **Ces données constituent une estimation et gagneraient sans doute à être sécurisées par une intégration dans la contractualisation à venir.** Enfin, compte-tenu du caractère sensible du sujet notamment en lien avec l'aide publique demandée, **les contre-experts attirent l'attention sur l'actualité sociale de Sanofi, marquée par des diminutions supérieures d'emplois, y compris en R&D, dans d'autres branches de son activité en France. Il est préconisé de s'assurer de la consultation du Comité social et économique (CSE) de Sanofi en la matière.**

La seconde catégorie d'impact en matière de dynamisation de l'écosystème industriel est la **réduction de la dépendance de la France.** La maîtrise de la chaîne complète de valeur en Europe permet en effet d'anticiper une réduction de la dépendance stratégique vis-à-vis des fournisseurs et des CDMO étrangers d'une part, vis-à-vis des autres acteurs pharmaceutiques disposant de la technologie ARNm d'autre part. L'ESE ne propose en revanche pas d'indicateur de mesure de résultats ni d'impacts sur cet aspect. **Compte-tenu du fait qu'il s'agit là d'un axe prioritaire de la stratégie de réindustrialisation France 2030 en matière de santé, les contre-experts suggèrent de développer des indicateurs et une méthode d'évaluation ex-ante et ex-post de cet enjeu.** Par ailleurs, la filière ARNm nouvellement créée sera articulée autour des enjeux et de la stratégie de Sanofi : cela peut créer dans le long terme une autre forme de fragilité et de dépendance. Celle-ci n'est pas étudiée dans l'ESE. Il serait intéressant de conduire une étude complémentaire, interrogeant notamment le point de vue des partenaires académiques, des start-ups, PME et ETI du secteur sur leur vision à long terme de

cette notion d'indépendance stratégique et de filière.

- *Impacts sur l'environnement*

Une expertise environnementale a été réalisée en complément de l'ESE par un cabinet mandaté par la DGE. Le rapport, annexé à l'ESE, a été mis à disposition des contre-experts. **Il s'agit d'un plan d'actions, plutôt que d'une évaluation d'impact environnemental.** Le rapport comprend ainsi trois parties : une première partie décrit la stratégie environnementale de Sanofi ; une deuxième partie précise la feuille de route environnementale de la vaccination ARNm ; enfin, des annexes détaillent certains aspects des engagements environnementaux (indicateurs de performance et modalités s'appliquant aux fournisseurs). Ce document permet notamment de disposer des objectifs du plan de réduction des impacts environnementaux de la production de vaccins ARNm par comparaison à l'année 2026 (première année de production des vaccins ARNm) - voir tableau en Annexe 11. Le porteur de projet s'engage à produire un *reporting* annuel d'indicateurs de performance environnementale.

Comme évoqué plus haut (cf supra – analyse de la cohérence avec le critère n°3 du PIIEC), **les contre-experts saluent la richesse du plan d'action environnemental** inclus dans le dossier de projet. **Ils en suggèrent l'inscription dans la contractualisation à venir. Ils regrettent néanmoins que les indicateurs de suivis proposés à ce stade ne reflètent que très partiellement l'ampleur des actions et des impacts environnementaux directs attendus** (par exemple, aucun indicateur ne porte sur la réduction de la consommation des réactifs et d'éthanol dans le processus de fabrication, alors que c'est un élément important de l'empreinte environnementale attendue).

De même, les caractéristiques technologiques que Sanofi entend développer (thermostabilité, meilleure durée de conservation, etc.) gagneraient également à être analysées en termes d'**impacts environnementaux indirects sur l'organisation du système de santé et notamment sur la chaîne générale d'approvisionnement, de stockage et de diffusion des futurs vaccins.**

4) Analyse du plan d'affaires et de l'aide publique demandée

- **Plan d'affaires**

Dans le projet PIIEC, le plan d'affaires prévoit un **chiffre d'affaires total cumulé de 26,0Mds€**, dont 14,7Mds€ sur les nouvelles cibles en oncologie et maladies rares. Les coûts totaux sont estimés à 25,0M€. **Le résultat cumulé avant impôts et taxes s'établit ainsi à 957 millions d'euros** et devient positif à compter de 2029. La **VAN est de -178M€**. Dans le scénario contrefactuel, le chiffre d'affaires s'établit à 22,5 Mds€, dont 11,1Mds€ sur les nouvelles cibles en oncologie et maladies rares. Les coûts totaux s'élèvent à 21,3 Mds€ et le résultat cumulé avant impôts et taxes à 1,1Mds€ et devient également positif à compter de 2029. La VAN est de 101M€. Le projet PIIEC ne génère donc pas de résultat supplémentaire pour le porteur de projet, mais se traduit à l'inverse par un résultat cumulé avant impôts et taxes inférieur de 191,3M€, soit 16,7%.

Les contre-experts soulignent toutefois **l'extrême dépendance de ce résultat aux hypothèses du plan d'affaires (volumes des ventes, prix unitaires, coûts), lesquelles sont trop peu explicitées, argumentées et surtout discutées dans l'ESE. De fait, la maîtrise de ces hypothèses se situe chez le porteur de projet, amenant à interroger les moyens réels de contrôle tant pour l'Etat français que**

pour les institutions européennes. La présentation des hypothèses du plan d'affaires figure en Annexe 12.

Au niveau des volumes de ventes, on notera ainsi que le plan d'affaires et **l'ESE ne précisent pas le périmètre géographique retenu** : une distinction des objectifs de volumes de ventes entre France, Europe et international auraient été utiles, notamment en regard de l'enjeu prioritaire de France 2030 en matière de sécurité sanitaire et de souveraineté. De même, les documents ne discutent pas les hypothèses permettant de **justifier les niveaux de volumes de ventes retenus (données épidémiologiques actuelles et projetées de prévalence des différentes indications, estimations de parts de marché...)**. De manière générale, en matière de projections de besoins de santé à l'horizon du projet, une vision d'ensemble reste à construire et devrait **intégrer le contexte des politiques nationale et européenne de santé, qui agissent concomitamment sur l'état de santé de la population et donc sur les besoins en santé**. Ainsi, par exemple, projeter des hypothèses de volumes de ventes de produits de santé de cancérologie à horizon 2039 et au-delà implique d'intégrer les actions préventives menées en matière de déterminants socio-environnementaux du cancer, dans le cadre de la Stratégie nationale de santé (SNS 2023-2033 en cours d'élaboration), du Plan national santé environnement 4 (PNSE 4), de la Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030, etc. Ce travail prospectif en santé est assez peu développé en matière de champs d'études et gagnerait à être développé, dans une logique d'aide à la décision tant pour les politiques de santé elles-mêmes que pour leur lien avec les enjeux industriels en santé.

Au niveau des prix, dans le contexte où la fixation des prix des médicaments innovants fait l'objet de nombreux débats, les contre-experts regrettent que **l'ESE ne fournisse pas d'éléments d'appréciation des hypothèses retenues, du point de vue de la collectivité**. Par ailleurs, plusieurs *work packages* mentionnent un enjeu de développement de la productivité, via de nouveaux processus de production automatisés et numérisés (ex. WP5) et de diminution des coûts, via par exemple des processus moins gourmands en énergie et en matières premières (ex. WP2). Il serait intéressant de chiffrer dans quelle mesure cette diminution des coûts de production se traduit par une baisse du prix, et donc de l'impact budgétaire global, toute chose égale par ailleurs, du point de vue de l'Assurance maladie. Une **analyse de sensibilité** serait également souhaitable, afin d'estimer l'impact des hypothèses de prix sur la valeur actuelle nette du projet.

Au niveau des coûts, à l'instar des hypothèses de volumes et de prix, les contre-experts notent que les hypothèses de coûts sont assez peu discutées dans l'ESE (en particulier les coûts des matériaux et fournitures).

En terme de répartition analytique par produits, on note une contribution très différente selon les segments. Notamment **les contre-experts s'interrogent sur la perte de -1Mds€ enregistrée sur la cible grippale**. Cette répartition analytique n'est toutefois pas détaillée ni discutée dans le dossier de projet.

- **Autres impacts socio-économiques**

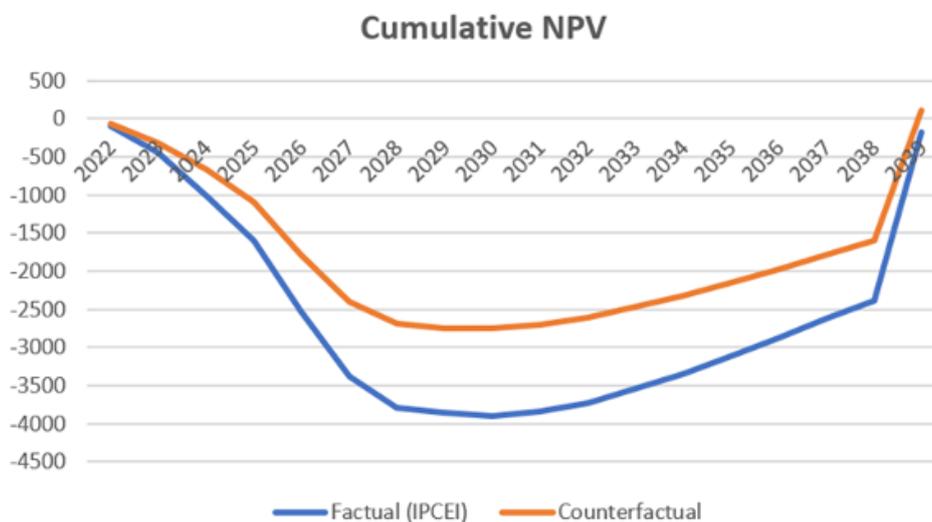
En terme budgétaire, l'ESE estime les recettes fiscales à 239M€. Ce chiffre est à mettre en regard de la subvention demandée qui s'élève à 279M€. Les contre-experts soulignent ainsi que **le PIIEC présente ainsi un coût net assez faible pour la collectivité (aide demandée - recettes fiscales = 40M€ hors actualisation)**. A noter que le porteur de projet précise qu'il pourrait concéder à financer 5 ou 6% supplémentaire du *funding gap*, diminuant d'autant l'aide publique demandée.

Les **impacts sur la balance commerciale ne sont pas mentionnés** dans le dossier de projet ni dans l'ESE. Pourtant, on peut raisonnablement estimer qu'une partie des ventes seront réalisées à l'export, permettant ainsi d'impacter favorablement la balance commerciale française. Il serait pertinent de les estimer.

- **Aide publique demandée**

La subvention demandée à l'Etat est de 279M€. Elle correspond à l'écart de valeur actuelle nette (VAN), entre le scénario PIIEC et le scénario contrefactuel. Cela revient, pour le porteur de projet, à solliciter l'aide publique pour compenser le coût et le risque associés à la stratégie développée en valorisant l'externalité positive pour la collectivité constituée par la création de l'écosystème d'acteurs européens en matière ARNm.

Le calcul de la valeur actuelle nette intègre une hypothèse de coût moyen pondéré du capital de 6,2%.



En M€, comparaison de la VAN cumulée entre scénario Contrefactuel & IPCEI – Source : dossier PIIEC

La subvention demandée de 279M€ correspond à 19% des coûts éligibles dans le cadre du PIIEC. Les contre-experts ne disposent pas des éléments permettant de calculer ce pourcentage en regard de la totalité des investissements prévus par Sanofi en matière ARNm (y compris l'acquisition des sociétés Tidal et Translate Bio), mais on peut vraisemblablement tabler sur une estimation d'une part de la subvention PIIEC inférieure à 5%. Compte-tenu de l'absence de contribution positive en termes de résultats avant impôt et taxes, en comparaison du contrefactuel, ces données interrogent sur l'apport du PIIEC à la stratégie financière de Sanofi sur l'horizon du projet. On peut toutefois émettre l'hypothèse que les projections de revenus post-2039, ainsi que les possibilités d'application à d'autres cibles de santé donnent des perspectives de retour sur investissement à plus long terme.

Par ailleurs, le dossier de projet et l'ESE ne précisent pas les autres sources de financement public sollicitées ou acquises par Sanofi sur ce projet PIIEC ou sur sa stratégie ARNm de manière plus générale. Ces données auraient pourtant permis d'avoir une vision plus exhaustive des enjeux et équilibres financiers et budgétaires. Par exemple, le porteur de projet précise n'inclure volontairement pas de cible spécifique aux pandémies afin d'éviter de dupliquer le développement actuel des outils qui se fait dans le cadre de l'« EU Fab » (réseau de fabricants de vaccins dans l'UE,

sélectionnés et financés par appel à projet et ayant pour objectif d'assurer les capacités de production suffisantes pour différents types de vaccin afin d'anticiper une réponse rapide et efficace aux futures crises sanitaires). Cependant, le projet indique mettre en place en Europe « *le savoir-faire, les capacités, le réseau de CDMO et les ressources humaines pour répondre aux besoins de l'EU Fab sur une technologie très prometteuse* ». Cela laisse à penser que Sanofi entend intégrer prochainement le *pool* des fabricants sélectionnés, ce qui donnera accès à des financements dédiés.

5) Analyse des risques et points de vigilance

- *Risques opérationnels et organisationnels*

Sur de tels projets de R&D&I, les principaux risques sont opérationnels et consistent en l'échec d'une ou plusieurs tâches, résultant en un échec partiel ou global de la stratégie d'innovation. Dans le présent projet, ces risques sont amplifiés par **un risque organisationnel général, du fait de la multiplicité des acteurs et partenaires à coordonner**. La stratégie d'accélération de la R&D portée par les investissements PIIEC est également pointée comme une source d'amplification du risque opérationnel et économique (ambition de réalisation concomitante de plusieurs *work packages* et tâches qui sont séquencées dans le scénario contrefactuel). La disponibilité des ressources humaines disposant des compétences spécialisées nécessaires est également un risque du projet, qui concerne aussi bien le porteur de projet que son réseau de partenaires. Globalement, ces risques sont considérés comme de niveau limité à moyen, et maîtrisables par le porteur de projet, qui dispose des compétences et de l'expertise nécessaire à la conduite d'un projet de cette envergure.

- *Risques de marché*

Le dossier et l'ESE présentent en grandes lignes les enjeux de taille de marché de la technologie ARNm, ainsi que le paysage concurrentiel en la matière. Ils pointent notamment le risque d'un marché évoluant à court terme vers un « winner-takes-all industry », en fonction de la course à l'innovation actuellement lancée et sur laquelle Sanofi, du fait de son échec initial en matière de vaccination contre la Covid-19, apparaît en *challenger* (même si depuis le rachat de Tidal et de Translate Bio ont permis d'acquérir le socle des briques technologiques ARNm et LPN nécessaires).

Si le dossier est assez précis en matière de verrous technologiques, une analyse stratégique plus approfondie de type « matrice SWOT » aurait été souhaitable pour mieux appréhender les risques généraux de marché (positionnement du porteur de projet par rapport à ses principaux concurrents en termes de forces/faiblesses/opportunités/menaces).

De même, il aurait été intéressant d'avoir **une vue plus large de la place de la stratégie ARNm dans le portefeuille global du porteur de projet**, afin de mesurer son degré de dépendance à la réussite de ce projet (intégrant le risque de « cannibalisation » du portefeuille de vaccination classique sur lequel le porteur est leader mondial).

De même, dans un champ des produits de santé actuellement en mutation du fait de la forte phase d'innovation, il aurait été intéressant de disposer d'une analyse plus large des autres technologies alternatives en phase de R&D&I susceptibles de créer d'autres formes de rupture technologiques sur les cibles du projet et donc de créer un risque général de marché.

Enfin, comme évoqué précédemment, et dans la lignée des recommandations de santé publique, il est rappelé aussi que **les choix de priorisation de l'action publique (et d'allocations des ressources liées) entre prévention et soin sont susceptibles de modifier en profondeur les besoins de santé à horizon de plusieurs décennies, et donc la consommation des produits de santé.**

- *Risques juridiques et partage de la propriété intellectuelle*

Le porteur de projet dispose de compétences et d'expérience en matière de droit de la propriété intellectuelle. Le dossier n'identifie pas de risque spécifique en la matière et décrit la politique de propriété intellectuelle qui sera mise en œuvre avec les partenaires. A noter toutefois que les procédures pour violation de brevet sont fréquentes dans l'industrie pharmaceutique. La vaccination ARNm développée lors du Covid-19 fait l'objet actuellement de poursuite de Moderna contre Pfizer-BioNTech pour violation de brevet. Par ailleurs, le dossier de projet présente la stratégie de protection et de partage de la propriété intellectuelle du point de vue du porteur de projet. **L'ESE n'analyse pas les bénéfices et les risques du point de vue des enjeux pour la collectivité** de manière générale. Notamment, du point de vue des structures partenariales académiques publiques, **les négociations bilatérales à venir avec une entreprise de taille mondiale dotée de compétences affinées en matière de PI peut amener à un déséquilibre : il est suggéré de mettre en place un accompagnement renforcé par l'Etat et des négociations collectives pour tous les aspects de PI impliquant des structures publiques.**

Un autre risque juridique à mentionner est lié aux effets secondaires et demandes d'indemnisation afférentes. Après la vaccination ARNm contre le Covid-19, des actions en justice ont été lancées dans plusieurs pays (Allemagne, Royaume-Uni, France...) par des patients estimant que le vaccin avait entraîné une dégradation de leur état de santé et visant donc à faire reconnaître le lien de causalité entre cette vaccination et le développement de pathologies. En France, l'Organisme national d'indemnisation des accidents médicaux (Oniam) a reçu 1 020 demandes d'indemnisations pour des problèmes de santé apparus après la vaccination contre le Covid-19 (sur un total d'environ 150M d'injections). A mi-2023, 72 personnes ont été indemnisées (montants non communiqués). Ce risque juridique est assumé par la collectivité.

- *Ethique*

Le dossier n'identifie pas de risque spécifique en la matière. On peut toutefois pointer l'existence d'une réticence vaccinale dans une partie de la population, qui a des causes et déterminants multiples, pouvant influencer sur l'acceptation globale de la vaccination ARNm. Cette incidence sera accrue en cas d'une vaccination à faible durée d'effet, nécessitant des campagnes de vaccination régulières.

- *Données de santé*

Le projet impliquera **la collecte et le stockage de données personnelles de santé**, au niveau du porteur de projet, mais également chez ses partenaires. L'interopérabilité est identifiée comme une source de difficulté. De même, la collaboration avec des partenaires start-ups et PME qui ont moins de capacité à atteindre les meilleures normes et exigences en matière de données de santé est identifiée comme une source de risque. Le porteur de projet s'engage dans ce cadre à « *mettre en œuvre une nouvelle approche de co-construction avec des partenaires directs et indirects, tant*

académiques que privés (notamment start-up & biotech), de normes et de meilleures pratiques en matière de partage, d'interopérabilité et de structuration des données », autour de normes techniques communes, de standard de qualité commun, de structuration commune de l'approche du catalogue de données, de modèle de données commun, d'approches de remédiation en matière de cybersécurité, etc.

A noter que dans le cadre de l'audition conduite, Sanofi s'est dit prête, à l'issue de la période de conservation, à communiquer les données anonymisées au Health Data Hub et avant l'issue de la période de conservation, à mettre à disposition les métadonnées et les cas d'usages autorisés. Les contre-experts encouragent à intégrer ce point dans le cadre de la contractualisation à venir.

- *Risques règlementaires*

Le principal risque identifié en matière règlementaire est celui de **l'obtention des autorisations de la part des autorités compétentes pour les mises sur le marché, les intégrations dans les recommandations de prises en charge, les discussions de prix et les remboursements par les systèmes de protection sociale.** Ce sont les étapes « habituelles » des innovations thérapeutiques. Le porteur de projet dispose des compétences et de l'expérience pour gérer les phases d'essais cliniques et les procédures d'autorisations.

6) Synthèse

En synthèse, le projet PIIEC porté par Sanofi se situe sur le champ de la vaccination ARNm potentialisée par des particules nanolipidiques, une technologie de rupture prometteuse en terme de bénéfices en santé (en termes préventif et thérapeutique, sur des cibles variées, tant épidémiques qu'en oncologie et maladies rares). Elle nécessite encore de lever un certain nombre de barrières scientifiques, technologiques et industrielles que le projet propose d'adresser.

Le PIIEC s'inscrit dans une stratégie de développement de Sanofi sur l'ARNm déjà lancée. Par rapport au scénario contrefactuel, l'apport principal du projet PIIEC est de soutenir financièrement cette stratégie d'innovation, avec en contrepartie principale l'engagement du porteur de projet à implanter en France et en Europe une chaîne de valeur complète : installation de ses activités de recherche et sa plateforme de développement ARNm en France (au lieu des Etats-Unis), dynamisation de l'écosystème R&D&I et industriel via un réseau d'une quarantaine de partenaires académiques et privés en France et en Europe, localisation des sites de production de masse en France et en Europe, approvisionnement et sous-traitance prioritairement en France et en Europe. **Il s'agit donc avant tout d'un projet d'attractivité territoriale pour la France, qui agira plus sur la compétitivité de l'économie, que sur la souveraineté proprement dite.**

Le montant de l'aide demandée s'élève à 279M€. Il s'agit d'un montant conséquent. L'ESE et la présente contre-expertise permettent de l'analyser à l'aune des impacts socio-économiques attendus du projet mais l'analyse gagnerait également à **être positionnée plus largement en regard des autres priorités et projets à financer en matière de R&D&I en santé.**

Le dossier de projet comme l'ESE, bien documentés sur nombre d'aspects technologiques, industriels et environnementaux, gagneraient à être consolidés dans la justification des hypothèses sous-jacentes au plan d'affaires (volumes de ventes, prix, coûts, probabilité de succès...) : celles-ci

sont trop peu discutées dans l'ESE et semblent **essentiellement à la maîtrise du porteur de projet alors qu'elles fondent le montant de l'aide demandée à l'Etat. L'ESE est également fragilisée par plusieurs choix structurants** : un horizon de temps trop court (17 ans), un périmètre des cibles vaccinales trop peu défini, une invisibilisation des enjeux et impacts en matière de santé.

En matière d'impacts socio-économiques, sur un marché pesant potentiellement à minima plusieurs dizaines de milliards d'euros, le projet PIIEC présente **des retombées pour la France effectives, sans marquer toutefois une rupture significative**. Il devrait ainsi se traduire, pour la collectivité, par la création d'environ 450 emplois directs et indirects (l'intensité de création reste donc limitée, mais il s'agit d'emplois en recherche hautement qualifiés pouvant jouer sur l'attractivité de la France sur ce type de profils), des rentrées fiscales d'environ 239M€, une réduction de la dépendance (non chiffrée) aux acteurs et fournisseurs non-européens, une contribution (non chiffrée) à la balance commerciale de la France, une activité soutenue de publications de recherche (environ 500), une réduction de l'empreinte environnementale.

En matière d'impacts en santé, l'application concrète du PIIEC sera le **développement de 14 vaccins à technologie ARNm - mais seulement trois de plus que dans le scénario contrefactuel**. Le porteur de projet s'engage également à un approvisionnement prioritaire de la France en cas de nouvelle pandémie pour lequel il parviendrait à développer un vaccin ARNm, mais les contre-experts n'ont disposé d'aucun élément précis sur cet engagement. A fortiori, du point de vue du système de santé français, **l'enjeu de la fixation du prix des futurs vaccins** semble être un point d'attention majeur, sur lesquels les contre-experts suggèrent aux pouvoirs publics d'entamer dès à présent la discussion avec le porteur de projet, dans le cadre de la contractualisation à venir des garanties avec l'Etat. De même, dans une logique d'aide à la décision globale des pouvoirs publics, il serait utile également d'élargir la focale d'analyse à **une vision plus prospective, transversale et pluridisciplinaire**, faisant le lien avec les enjeux des autres politiques publiques, notamment en matière de santé publique, **dans un contexte où la prévention en santé, l'action sur les déterminants socio-environnementaux de la santé, l'action environnementale** (lutte contre le dérèglement climatique, préservation de la biodiversité) figurent comme priorité des politiques publiques et doivent permettre de réduire les risques en santé et les incidences de certaines pathologies, d'améliorer l'état de santé et de **réduire ainsi le besoin en produits de santé**.

Le **principal risque du projet semble être de nature concurrentielle** : très peu d'acteurs sont en capacité d'avoir la maîtrise nécessaire à la technologie ARNm et ils sont donc lancés dans une forme de course à l'innovation, avec une possible évolution du marché vers un « winner-takes-all industry ». Le porteur de projet, groupe pharmaceutique mondial de premier plan, qui s'est lancé dans la technologie ARNm à compter de 2018, mais plus encore depuis 2021 avec une stratégie offensive en la matière, est bien positionné pour être force d'innovations – mais il a aussi connu un échec important lors du vaccin Covid-19 qui le positionne **en place de challenger** face à ses principaux concurrents. **L'ESE n'apporte pas assez d'éléments de nature stratégique et concurrentielle pour estimer tant l'enjeu que le risque de marché**.

Enfin, on notera que **l'approche de filière européenne n'est pas abordée dans le projet : le projet PIIEC est avant tout construit autour du soutien à la stratégie d'un acteur privé Sanofi**, alors même que certains des principaux concurrents sont allemands, ce qui aurait pu permettre une approche de politique publique du domaine des produits de santé plus européenne.

IV. Synthèse et recommandations

A. Recommandations relatives à la procédure simplifiée

Il n'est pas aisé de réaliser une évaluation socio-économique de projets très en amont. Les évaluations bénéficient toutefois des demandes très analytiques de la Commission européenne dans le cadre des PIIEC, qu'il s'agisse de la quantification d'un scénario factuel et contrefactuel ou qu'il s'agisse des feuilles de routes environnementales, très documentées. **Les rapports d'ESE pour leur part respectent les grandes lignes de la procédure simplifiée.** Néanmoins, les contre-experts tiennent à insister sur les points décrits ci-dessous.

- **Positionner les projets en matière de santé publique**

Bien qu'étant consacrés au champ de la santé, **les dossiers présentés font assez peu référence au cadre de la politique de santé en France et en Europe** (Stratégie nationale de santé, de prévention, politique du médicament et de régulation des prix des médicaments innovants, etc.) **et aux enjeux de santé publique.** En particulier, il n'existe **pas de prospective sur l'état de santé des populations en France, en Europe et dans le monde à horizon 2040/2050**, alors que c'est la temporalité dans laquelle s'inscrivent les projets.

Par rapport aux enjeux de santé, on observe un manque de justification de choix fondamentaux d'allocation de ressources sur la construction ou la consolidation de projets industriels en santé vs d'autres types d'investissement de long terme, notamment les **actions de prévention sur les déterminants socio-environnementaux de la santé, dans une approche de santé globale** (en lien avec les notions de *Health in All Policies*, la santé dans toutes les politiques publiques, et *One Health*, une santé⁵⁷).

Recommandation 1 : articuler les projets avec la politique de santé en France et en Europe, ainsi qu'à une vision prospective à long terme, permettant une analyse d'ensemble des enjeux industriels et de santé.

- **Permettre une vision d'ensemble des PIIEC santé au niveau européen**

Les dossiers fournis offrent **peu de référence à l'Europe**, alors que PIIEC implique au moins un autre état-membre, ni de mise en cohérence des différents projets PIIEC santé au niveau européen.

Recommandation 2 : décrire la stratégie globale et l'articulation de la politique européenne en matière de PIIEC santé avec les différents projets soutenus et les positions des pays concernés.

- **Promouvoir les acteurs industriels et de santé au niveau local**

⁵⁷ Selon l'OMS, l'approche « Une seule santé » s'applique à la conception et la mise en œuvre de programmes, de politiques, législations et travaux de recherche pour lesquels plusieurs secteurs communiquent et collaborent en vue d'améliorer les résultats en matière de santé publique. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/one-health>

Les dossiers fournis font peu de **références aux territoires**, et particulièrement aux Régions, alors celles-ci ont compétences en matière de développement économique et de réindustrialisation, ainsi que d'enseignement supérieur, de recherche et de formation. **L'articulation avec les politiques régionales menées en la matière semble être un angle mort du processus de sélection des dossiers.**

Recommandation 3 : analyser les impacts territoriaux et détailler l'articulation avec les politiques régionales, notamment en matière d'implantation des sites.

- **Produire des éléments de veille concurrentielle**

Pour que les projets atteignent toute leur valeur, **il convient que les résultats de la recherche ne soient pas rendus caduques par des avancées concurrentes**. Le Comité de pilotage devra bénéficier, sans doute via l'Agence de l'Innovation en Santé, de la veille en matière de recherche et de brevets, et d'une mise à jour, par le porteur du projet à chaque grand jalon, de l'état de l'art (laboratoires concurrents, thématiques voisines, etc.).

Les ESE relèvent de l'analyse stratégique : les différents acteurs et leurs stratégies concurrentes ou complémentaires doivent être décrites et discutées. La réflexion sur les stratégies des autres acteurs permettrait une meilleure définition des contrefactuels pour la collectivité, ou "option de référence" dans le jargon de l'ESE.

Recommandation 4 : fournir des éléments de veille concurrentielle :

- * analyse du positionnement des acteurs dans l'environnement des différents projets, dans les années qui viennent ;
- * description de l'option de référence dans une logique stratégique ;
- * exigence pour le porteur de projet de mettre à jour l'état de l'art à chaque jalon.

- **Créer des indicateurs de suivi des projets sur le long terme et expliciter leur construction**

Il convient également que les thérapies développées dans le cadre des projets du PIIEC restent pertinentes dans le temps. Ainsi, **il paraît important de suivre les taux de morbidité et de mortalité attendus à l'horizon de la mise sur le marché.**

Recommandation 5 : ajouter des éléments macroéconomiques d'appréciation des bénéfices de santé, de la prévalence des pathologies ciblées ainsi que des indicateurs de santé publique existants - notamment les QALY calculés de façon prospective pour chaque thérapie visée et des indicateurs liés à la souveraineté ou à la résilience.

Enfin, les indicateurs demandés et fournis sont intéressants pour **la cohérence du suivi de France 2030, mais ne renseignent pas réellement sur la valeur créée**. Il faudrait a minima disposer de comparatifs avec l'option de référence et avec une moyenne des indicateurs des projets déjà financés ou en cours de financement.

Recommandation 6 : proposer des comparatifs aux indicateurs socio-économiques présentés (en lien avec l'option de référence, les indicateurs France 2030 et ceux du secteur⁵⁸). Mieux différencier dans l'ESE les indicateurs de résultats des indicateurs d'impact, de façon à faire

⁵⁸ Voir à ce sujet les statistiques du LEEM sur ce sujet - <https://www.leem.org/sites/default/files/2022-03/030322-Reperes-Emploi.pdf>

apparaître les schémas causaux à l'aune de jalons clairement établis et afin d'éclairer les processus décisionnels d'investissement.

Concernant les données économiques, la répartition des ventes et celle des coûts (emplois, consommations intermédiaires) entre France, Europe et Monde seraient utiles. Il serait également préférable de raisonner en **termes réels**. Pour cela, il conviendrait de **déflater les ventes attendues avant de les additionner**. Il en va de même pour les revenus fiscaux auxquels il conviendrait par ailleurs de soustraire le coût du CIR.

Recommandation 7 : préciser les méthodes de calcul des indicateurs, en particulier pour estimer le nombre espéré d'emplois indirects, ces chiffres ayant une importance politique au niveau local.

Par ailleurs, dans tout dossier sollicitant une subvention de la part de l'Etat, demander que soient répertoriées par l'entreprise en question les aides directes ou indirectes (crédits d'impôt par exemple) dont bénéficie l'entreprise.

Recommandation 8 : réfléchir à une analyse en termes de coûts-bénéfices en santé d'une meilleure autonomie sanitaire sur l'ensemble des thérapies visées par les différents projets.

Enfin, il serait possible, sur la base des documents demandés par la Commission, de **réaliser une monétarisation des principaux impacts (voir Annexe 3)**. Certaines composantes de la valeur des projets nécessiteraient un travail spécifique de la part du Comité d'experts des méthodes d'évaluation socio-économique. En particulier, **lancer un groupe de travail interministériel sur la quantification de la résilience ou sur la valeur du leadership** ou encore reprendre la question de la valeur des brevets et des publications scientifiques.

Si la procédure simplifiée ne réclame pas aujourd'hui un tel calcul de VAN socio-économique, de tels travaux permettraient néanmoins d'**aider à la quantification de la résilience et du leadership enrichissant la gamme des indicateurs de France 2030**.

B. Recommandations par projet

Les trois projets sont créateurs de valeur, chacun sur des dimensions qui lui sont propres. Le tableau suivant récapitule ces composantes qualitativement :

Composantes de la création de valeur des trois projets

| | Bénéfices en santé | Création d'une filière (et impacts industriels) | Souveraineté / Résilience | Environnement | Leadership de la recherche française |
|----------------|--------------------|---|---------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| TDC | ++ | ++ | + | | ++ |
| EuroAPI | + | ++ ⁽¹⁾ | ++ | +++ ⁽¹⁾ | ++ ⁽²⁾ |
| Sanofi | +++ | ++ | + | + | ++ |

(1) L'enjeu de parvenir à créer une chimie verte en Europe et dans le reste du Monde est majeur. Le succès du projet EuroAPI doit permettre à l'Europe de ne pas avoir à arbitrer entre environnement et capacités industrielles.

(2) Il s'agit ici essentiellement de R&D sur les procédés, et non de recherche plus fondamentale sur de nouvelles thérapies.

À noter qu'il est difficile de savoir à partir des documents fournis si les impacts concernent la France seulement ou l'Europe, puisque pour partie les porteurs de projets cherchent à démontrer leur valeur au sens du PIIEC.

Quoi qu'il en soit, ces projets semblent tous très créateurs de valeur pour la France. **Néanmoins, une évaluation socioéconomique se doit de raisonner en différence par rapport à l'option de référence.** Comme nous l'avons signalé, ces options de référence sont insuffisamment développées dans les dossiers. Dans le cas d'EuroAPI, par exemple, le scénario contrefactuel lui-même est difficile à comprendre. En effet, il ne s'agit pas de produire de nouveaux principes actifs, mais de les produire différemment.

En essayant malgré tout de raisonner en écart à des options de référence qui pourraient être pertinentes, le tableau qu'il convient de considérer est le suivant :

**Composantes de la création de valeur des trois projets
relativement à leurs options de référence**

| | Bénéfices en santé | Création d'une filière (et impacts industriels) | Souveraineté / Résilience | Environnement | Leadership de la recherche française |
|----------------|--------------------|---|---------------------------|---------------|--------------------------------------|
| TDC | ++ | ++ | + | | ++ |
| EuroAPI | + | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Sanofi | + | ++ | + | + | ++ |

Il est également possible de comparer les trois projets sur certains indicateurs clefs.

Comparaison de certains indicateurs des trois projets

| | Montants des subventions (M€) | Effet de levier de l'aide d'Etat | CA par euro d'aide | K€ d'aide par emploi directs | M€ d'aide par brevet | M€ d'aide par publication |
|----------------|-------------------------------|----------------------------------|--------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------|
| TDC | 190 | 10,3 | 10,2 | 487 | 19 | 6,3 |
| EuroAPI | 127 | 28,1 | 33 | 288 | 7 | 35 |
| Sanofi | 279 | 31,8 | 34,1 | 395 ⁽¹⁾ | na | 1,8 |

(1) Le calcul est basé sur un nombre d'emplois impliqués directement dans le projet sans qu'on sache s'il s'agira véritablement de créations nettes.

L'hétérogénéité est confirmée, avec notamment des effets de levier allant du simple au triple entre TDC et le projet Sanofi ou, dans une moindre mesure, EuroAPI.

Le projet de TDC est très en amont en matière de recherche en santé et ambitionne la création d'une véritable filière. EuroAPI présente un projet très industriel, sans nouveau principe actif développé. Sanofi ne se tourne vers le PIIEC que pour une évolution marginale de son ambition en matière d'ARNm. Les trois apportent des perspectives en termes de souveraineté sanitaire pour l'Europe ; mais là encore de façons différentes. L'intérêt en la matière de TDC n'est que potentiel (il faut d'abord

qu'une demande industrielle en thérapie régénératrice apparaisse) ; celui d'EuroAPI repose sur une stratégie environnementale qui permettra à l'entreprise de continuer à produire en Europe ; dans le cas de Sanofi, il s'agit d'une localisation de la recherche et de la production.

Ces différences de nature et d'ambition entre les trois projets ne se retrouvent pas dans le choix des indicateurs dans les ESE proposées. **Les composantes majeures de la valeur créée par chaque projet ne sont pas quantifiées : bénéfiques en santé pour The Drug Cell, environnement et souveraineté pour EuroAPI et relocalisation d'usines pour Sanofi.**

Il manque notamment des indicateurs permettant de mesurer les bénéfices en santé, ainsi que les gains en souveraineté, comme nous l'avons déjà noté.

Les paramètres utilisés dans les trois projections (factuelles et leurs contrefactuelles) diffèrent, mais ne semblent pas justifiés par l'analyse stratégique. On note en particulier :

Comparaison des paramètres retenus pour les projections⁵⁹

| | WACC | Horizon des projections | Croissance ⁽¹⁾ tendancielle post horizon |
|---------|-------|-------------------------|---|
| TDC | 8,7% | 2047 | -1% |
| EuroAPI | 7,12% | 2050 | 0% |
| Sanofi | 6,24% | 2039 | -5% |

(1) Il s'agit de croissance nominale.

La hiérarchie des WACC semble en ligne avec les risques des parties prenantes, même s'ils nous semblent peu élevés notamment dans le cas de TDC. Remarquons toutefois qu'avec des taux plus élevés, les bénéfices futurs seraient plus rapidement effacés, ce qui conduirait à des niveaux d'aide supérieurs.

Les différences d'horizon et de croissance tendancielle sont plus perturbantes.

La croissance (nominale) tendancielle post horizon sert à « résumer » ce qui se passe après les chiffres détaillés allant jusqu'à la date d'horizon. On observe que Sanofi dévalorise très fortement le projet dès 2032, là où les autres projets commencent à porter leurs fruits. Sanofi justifie le choix de ce paramètre en expliquant la dimension concurrentielle du secteur pharmaceutique. Or le dossier de Sanofi repose sur l'argument d'un secteur où le *winner-takes-all industry*, ce qui ne justifie plus une telle décroissance en cas de succès.

Que Sanofi aille plus vite que les deux autres projets, du fait de sa dimension, est défendable, mais il ne faut pas s'étonner avec de telles hypothèses que les gains ne soient pas spectaculaires et qu'ils justifient une aide d'Etat, certes d'un faible montant au regard des dépenses envisagées (levier de 32).

⁵⁹ Sanofi est le seul à probabiliser le succès de ses recherches. Une telle probabilité pourrait servir de paramètre important pour les trois projets. A noter néanmoins que c'est contraire aux recommandations du règlement PIIEC qui voit dans le scénario factuel le scénario favorable, les risques de s'en écarter étant à discuter ensuite. Nous pensons néanmoins que le recours à la probabilisation de Sanofi relève d'une bonne pratique.

Par ailleurs, pour ce qui est de TDC et d'EuroAPI, il semble peu pertinent de retenir des croissances tendanciennes réelles négatives. **Les supposer légèrement positives est une façon de prendre en compte les externalités pour l'entreprise sur des produits ou projets voisins.** Dans le cas de Sanofi, pour celle-ci et pour d'autres raisons encore (le jeu concurrentiel en cas de succès), le niveau retenu nous paraît également extrêmement faible.

Recommandation 9 : ajouter aux *business plans* fournis par TDC et EuroAPI une explicitation des hypothèses sous-jacentes relatives au prix de vente, coûts et quantités vendues des produits de santé composés par les principes actifs dont il est question, et des tests de sensibilité liés. Mieux justifier le choix des paramètres de WACC, d'horizon et de croissance à long terme.

Il serait également important **d'identifier les conditions de succès** de chacun et d'en déduire des indicateurs d'alerte ou de mesures préventives.

→ **Concernant The Drug Cell**, la contre-expertise a souligné trois risques majeurs :

- le risque d'**étiollement du projet** à cause de la durée de la procédure (et de l'incapacité des acteurs du fait de leur trésorerie ou de leur taille à démarrer dès la notification) ;
- le risque de **gouvernance** du fait du nombre et de la nature des partenaires ;
- la **dépendance** à venir de TDC à un nouvel entrant (grand laboratoire ou fonds d'investissement), aux objectifs moins sociaux que ceux de TDC et susceptible d'emmener à l'étranger une part importante de la valeur créée.

Pour contrer ces risques, les contre-experts proposent les recommandations suivantes :

Recommandation n°10 : mettre en place un accompagnement juridique renforcé de l'Etablissement Français du Sang avant la création de la *Joint Venture*.

Recommandation n°11 : articuler The Drug Cell avec la stratégie d'accélération « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes ». Par ailleurs, il existe aujourd'hui trois fonds d'investissement de l'Etat visant le secteur des biothérapies : Fonds Accélération Biotechnologies Santé, le Fonds Biothérapies innovantes et Maladies rares, et le Fonds InnoBio (InnoBio 2, qui a succédé au premier fonds InnoBio). Ceux-ci ont des objectifs en termes de thématiques et de maturité des entreprises. S'il n'existe pas un fonds d'investissement sur la filière que cherche à structurer The Drug Cell, mobiliser des financements pour en lancer un.

Recommandation n°12 : accompagner les différents partenaires du projet et continuer à en identifier d'autres, en laissant ouvert en continu un appel à manifestation d'intérêt.

Recommandation n°13 : organiser un plan B en mobilisant autrement des financements de l'Etat, en se concentrant dans un premier temps sur la partie recherche du projet TDC.

Recommandation n°14 : établir la feuille de route environnementale de The Drug Cell.

→ **Concernant EuroAPI**, la contre-expertise a souligné comme risques majeurs :

- la **sensibilité financière du projet aux prix des médicaments** négociés à l'avenir, inconnus à ce jour et pourtant déterminants dans les ventes, le chiffre d'affaires et la valeur économique du projet d'Euro API ;
- la **capacité à réaliser les investissements nécessaires** pour développer une véritable chaîne de fabrication verte capable de proposer des API à des prix compétitifs face aux fabricants asiatiques ;
- globalement, la **difficile conciliation des politiques publiques** en matière de santé, d'achat public, de soutien industriel à l'innovation et de transition écologique (conflits d'objectifs dans certains cas).

Pour contrer ces risques, les contre-experts proposent les recommandations suivantes :

Recommandation n°15 : en l'absence de visibilité sur les prix pratiqués à l'avenir et pour mieux juger la viabilité financière du projet, mettre autour de la table dès à présent les autorités publiques (la Direction de la sécurité sociale, l'Assurance maladie, le CEPS...) et les acheteurs publics (hôpitaux) pour établir des règles d'engagement sur l'achat de médicaments dont la production répond à des critères environnementaux et de fabrication sur le sol européen. Ces discussions devront être étendues au niveau européen.

Recommandation n°16 : le contrefactuel d'EuroAPI en l'état ne peut servir de scénario de référence car il n'inclut pas la production de principes actifs comme c'est déjà l'activité principale d'EuroAPI. Ainsi, demander aux porteurs de projet que soit démontrée économiquement qu'un tel investissement n'advierait pas sans subvention, que ce soit par l'entreprise elle-même ou par des acteurs installés ou émergents du marché.

Recommandation n°17 : le projet porté par EuroAPI ne mentionne pas les impacts positifs en matière de santé d'un gain en autonomie sanitaire. Réfléchir à des indicateurs socio-économiques capable de rendre compte de la valeur créée d'une meilleure gestion des circuits de production et donc d'une meilleure souveraineté sanitaire et des gains en matière de santé des populations.

→ **Concernant Sanofi**, la contre-expertise souligne un risque principal qui est le risque de marché et de concurrence. Elle identifie également un certain nombre d'améliorations visant à mieux maîtriser les enjeux généraux du projet ainsi qu'à enrichir le projet et l'ESE.

Recommandation n°18 : rallonger la durée du plan d'affaires et définir précisément les cibles vaccinales, dans les 9 indications en oncologie et maladies rares.

Recommandation n°19 : compléter l'ESE selon les éléments suivants :

- * estimation du nombre de brevets attendus ;
- * estimation des impacts sur la balance commerciale ;
- * détail de la répartition des financements entre les différents partenaires, et quantification de l'effet d'entraînement en terme de répartition géographique (dans une logique d'évaluation de la contribution au développement équilibré du territoire national).

Recommandation n°20 : approfondir l'analyse stratégique pour mieux appréhender les risques généraux de marché (positionnement du porteur de projet par rapport à ses principaux concurrents en termes de forces/faiblesses/opportunités/menaces) et proposer une vue plus large de la place de la stratégie ARNm dans le portefeuille global du porteur de projet.

Recommandation n°21 : intégrer, dans la contractualisation à venir et dans le suivi annuel qui en découlera, les engagements en matière de création d'emplois directs et indirects. Au vu de l'actualité sociale du porteur de projet, s'assurer de la consultation du Comité social et économique (CSE) de Sanofi en la matière.

Recommandation n°22 : renforcer l'analyse d'impact environnemental :

- * mieux décrire les mesures de réduction de l'impact environnemental spécifiques à la technologie ARNm ;
- * compléter les indicateurs de suivis pour mieux refléter l'ensemble des actions et des impacts environnementaux attendus ;
- * analyser les impacts environnementaux indirects sur l'organisation du système de santé et notamment sur la chaîne générale d'approvisionnement, de stockage et de diffusion.

Recommandation n°23 : soutenir un projet de recherche portant sur l'analyse de l'impact d'une généralisation de la vaccination ARNm sur l'organisation du système de santé (évolution des recommandations de prises en charges et des protocoles de soins, formation des professionnels, organisation des campagnes vaccinales, empreinte environnementale, etc.).

Recommandation n°24 : mettre en place un processus de discussions juridiques et un accompagnement par les pouvoirs publics, permettant d'assurer un réel équilibre des négociations de partage de la propriété intellectuelle entre Sanofi et les autres partenaires du projet, tant privés (start-up, PME...) que publics (structures académiques publiques françaises notamment).

Annexes

- *Annexe 1 : Description du processus de sélection des projets du PIIEC Santé*

Selon les éléments fournis par la DGE⁶⁰ :

→ **Etape 1 (avril – juin 2021) : Analyse des 270 projets reçus à l'AMI**

L'équipe DGE de gestion du PIIEC Santé a tout d'abord effectué une première évaluation des candidatures selon une liste de critères fixés (innovation, intérêt stratégique, respect des critères européens – cf. Annexe 1), qui a permis de donner une note informative et préliminaire à chacun des projets reçus. Cette première évaluation a ensuite été confrontée à l'avis scientifique et technique des pilotes des stratégies d'accélération de la DGE, qui a pu valider ou infirmer la première analyse faite des projets. A l'issue de cette double analyse, la DGE a pu classer les projets selon les orientations suivantes :

| Orientation | Description | Nombre de projets |
|--|---|--|
| Projets auditionnés comme potentiels chefs de file | Projets d'envergure jugés pertinents et structurants pour le PIIEC Santé. Les porteurs ont alors suivi un processus de sélection par auditions afin de pouvoir évaluer en détails leurs projets. | 93 projets (49 porteurs), regroupés en 30 projets ¹ consolidés auditionnés (soit 25 porteurs) |
| Projets convaincants réorientés | Projets intéressants après analyse des équipes de gestion du PIIEC et des équipes techniques de la DGE, méritant potentiellement un soutien de l'Etat, que ce soit via une stratégie d'accélération ou via le PIIEC Santé en tant que partenaire d'un chef de file. | 136 projets (soit 94 porteurs) |
| Projets refusés | Projets non retenus dans le cadre du PIIEC Santé et refusés par les pilotes des stratégies d'accélération pour une réorientation vers leur guichet de financement. | 44 projets (soit 29 porteurs) |

Source : Direction générale des entreprises

→ **Etape 2. Orientation des 270 projets reçus à l'AMI**

Quelle que soit l'orientation retenue, chaque porteur a fait l'objet d'une communication par mail afin de l'informer des résultats de sa candidature dans le cadre de l'AMI PIIEC Santé.

Sélection des chefs de file du PIIEC Santé (juillet – décembre 2021) :

- **Volet innovation** : état de l'art et justification du caractère fondamentalement innovant de l'innovation développée ;
- **Volet impact** : intérêt thérapeutique du projet, intérêt stratégique du projet pour la filière et l'industrie de santé, incidence notable sur la compétitivité de l'Union européenne ;
- **Volet financier** : qualité et cohérence du plan d'affaires, pertinence de l'aide publique demandée ;
- **Volet partenariat** : cohérence, apport et pertinence des partenariats envisagés, envergure et capacités du consortium projet, diversité des partenaires en termes de typologie d'acteurs, dimension européenne, pertinence de la relation prévue au sein du partenariat (modèle économique, partage de la PI et de la donnée...) ;

⁶⁰ Le cahier des charges complet : <https://www.bpifrance.fr/download/media-file/77340>

- **Volet chef de file** : qualité du plan de travail et du calendrier, stratégie de marché, capacité du porteur à piloter un consortium et à mener à bien le projet ; - Volet environnemental : contribution directe ou indirecte du projet au développement durable ;
- **Volet critères PIIEC** (rempli par les équipes de gestion du PIIEC uniquement pour la première vague d'audition) : adéquation du projet, dans son ensemble, aux critères d'un PIIEC voulu par la Commission (réponse à des défaillances de marché, cohérence avec les objectifs européens, proportionnalité de l'aide...).

Dans le cadre de la seconde vague d'auditions, les membres du COPIL ont été assistés par des experts externes pour l'évaluation des projets. Processus en deux vagues d'auditions Au regard de l'envergure des projets évalués, un processus en deux étapes d'auditions a été privilégié. La première vague d'auditions a permis de retenir 14 projets sur la liste des 31 projets sélectionnés. La seconde vague d'auditions a abouti à la sélection finale de 7 projets. Réorientation des projets non retenus à l'issue des auditions du PIIEC Santé Les projets non retenus dans le cadre des auditions du PIIEC Santé ont été réorientés vers d'autres guichets de financement nationaux adaptés pour leurs projets.

→ **Etape 3 : Orientation vers un guichet national ou régional de financement adapté en vue d'une instruction approfondie**

Les projets jugés pertinents à l'issue de l'audition entrent en phase d'instruction approfondie sur un guichet national ou régional devant permettre son financement. Les porteurs de projets disposent alors d'un délai de 2 mois à partir de la notification d'orientation vers un guichet public de financement pour y déposer un dossier complet répondant aux critères d'instruction du guichet en question. Le dépôt du dossier complet marque l'entrée en instruction approfondie sur ce guichet.

La DGE a ensuite décidé d'accompagner les projets jugés convaincants afin de leur proposer des solutions de financements.

- *Annexe 2 : Calcul d'une VAN socio-économique*

Bénéfices de santé

Si l'on considère la VAN socio-économique globale comme la somme des bilans de chaque agent, il est simple de vérifier que celle-ci se résume (en économie fermée) à la différence entre bénéfices de santé pour les ménages et consommations intermédiaires du projet (les autres bénéfices se compensant avec les autres coûts)⁶¹.

Les bénéfices de santé (BS), de leur côté, peuvent être approximés/minorés par les ventes réalisées par le projet. Dans le cadre néoclassique, on a unitairement $BS = \text{utilité marginale} = \text{prix}$ et donc, pour l'ensemble des ménages : $BS = V$, où V sont les ventes réalisées.

L'économie de la santé, en particulier en France, est régulée, et il n'est pas facile d'accepter une hypothèse aussi simplificatrice. Néanmoins, il est raisonnable de penser que, dans ce cadre régulé, le CEPS n'accepte comme prix que celui qui est en deçà de ce qu'ils espèrent comme bénéfices santé.

Certes, mais comment réconcilier cette valeur avec les QALY ou DALY ou d'autre indicateurs de santé ?

Dans notre cas, il faudrait disposer des taux de mortalité et de morbidité des différentes pathologies visées, les taux d'incapacité, etc. à l'horizon de la mise sur le marché. Toutefois, ces données permettraient de trouver une valeur V' ⁶². Or celle-ci ne serait toujours pas l'utilité du ménage, mais un calcul s'en approchant un peu mieux. Comme il est raisonnable de penser que le CEPS fixerait son prix à partir de cette valeur V' , on obtiendrait $V=V'$.

En conclusion, nous recommandons de conduire une VAN en actualisant les données de valeur ajoutée du projet (ventes moins consommations intermédiaires) et en y soustrayant les valeurs ajoutées de l'option de référence⁶³.

Bénéfices relatifs aux exportations

Le cadre de l'ESE reste national. La valeur des exportations réduit donc les bénéfices de santé calculés comme total des ventes. En revanche, elle ajoute une composante qui est constituée par le profit de l'entreprise réalisés sur ces exportations. A nouveau, les salaires et l'emploi s'annulent avec le bilan

⁶¹ Soustraire les consommations intermédiaires (toujours en économie fermée) peut être discuté. Cette hypothèse traditionnelle repose sur l'idée que les fournisseurs trouveraient une source équivalente de valeur ajoutée si le projet ne se faisait pas (le projet est réalisé « à la marge » de l'économie). Dans notre cas, cela revient à supposer que les fournisseurs concernés ne sont pas des partenaires directs ou indirects du projet, ou que le projet n'a aucun impact sur eux, ce qui est quelque peu contraire à la logique du PIIEC. Nous pensons néanmoins qu'en l'absence d'une information plus fine sur les consommations intermédiaires des partenaires, il convient de maintenir l'hypothèse.

⁶² Il existe en effet des pratiques de monétarisation de ces indicateurs. Voir par exemple le document de travail de la HAS : « Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé - Revue de la littérature, Décembre 2014. Ou le *Rapport du Groupe de travail sur « L'évaluation socio-économique des effets de santé des projets d'investissement public. »* présidé par Benoît Dervaux et Lise Rochaix, Rapporteuse et coordinatrice générale Bénédicte Meurisse, avec l'aide d'Alice Robinet, France stratégie (2022).

⁶³ Si les bénéfices de santé sont *minorés* par la valeur ajoutée du projet, il peut être délicat de soustraire directement la valeur ajoutée du scénario contrefactuel, dont l'opposé, mécaniquement, est *majoré* par les bénéfices de santé de ce dernier scénario. Seule une étude au cas par cas de ce scénario contrefactuel permet d'évaluer les enjeux de cette hypothèse simplificatrice.

socio-économique des ménages et le bénéfice à considérer est la valeur ajoutée sur la partie exportatrice, i.e. celle qu'on avait soustraite précédemment.

Reste un effet de « desserrement de la contrainte extérieure », comme l'on disait dans les années 80. Il pourrait être considéré un prix fictif du solde de la balance des paiements, l'apport d'exportations bénéficiant alors d'une valeur plus élevée que les simples ventes⁶⁴.

Nous n'avons pas trouvé de recommandations en la matière de la part du Comité d'experts des méthodes d'évaluation socio-économique des investissements publics. A minima, il serait légitime d'appliquer l'opposé du coût d'opportunité des fonds publics. Néanmoins, compte tenu des impôts engendrés par le projet, nous n'avons pas retenu plus bas ce paramètre de second ordre, ni pour les subventions, ni pour les recettes fiscales attendues.

Peut-être conviendrait-il d'appliquer le spread observé sur les obligations assimilables au Trésor (OAT) comme prix fictif d'une dette réduite.

Enfin, il conviendrait de valoriser le gain en termes d'indépendance nationale. Nous y revenons plus loin.

Bénéfices relatifs aux impacts de la R&D

Le Comité d'experts des méthodes d'évaluation socio-économique des investissements publics, via le Rapport Emile Quinet de 2019⁶⁵ préconise la méthode JASPERS⁶⁶ pour la **valorisation des publications scientifiques et des brevets**.

« En cas de non-disponibilité des revenus des exploitations des brevets, en cohérence avec la méthode JASPERS, les valeurs monétarisées moyennes des brevets (selon la BEI) par défaut sont : – brevets individuels négociables : 75 000 dollars (57 500 €2005 soit 65 297,4 €2015) ; – brevets utilisés efficacement dans les applications industrielles : 115 000 dollars environ (85 000 €2005, soit 96 526,5 €2015). Ces valeurs par défaut recouvrent une grande variabilité de la valeur des brevets (liée à la grande variabilité de la valeur des droits de licence attribués). Si le porteur de projet peut le justifier, il y substituera des valeurs plus spécifiques adaptées à sa situation. Il est recommandé au porteur de projet de prendre en compte explicitement cette incertitude dans l'analyse des risques de valorisation de son projet immobilier. Il faut aussi tenir compte des effets de *spillovers* liés aux spin-offs et aux start-ups (entreprenariat étudiant et chercheur) et en cohérence avec la méthode JASPERS, la formule de valorisation est la suivante : Nombre moyen d'emplois par entreprise créée * salaire brut moyen * 50% (probabilité de réussite) ».

D'autres valeurs des brevets pourraient être retenus. L'INPI s'appuie par exemple sur d'autres travaux, américains ceux-là⁶⁷.

⁶⁴ On peut également se poser la question du contenu en import des consommations intermédiaires.

⁶⁵ L'évaluation socio-économique des projets immobiliers de l'enseignement supérieur et de la recherche, Février 2019, *Rapport du groupe de travail présidé par Émile Quinet*, France stratégie.

⁶⁶ Robert Swerdlow, Dorothee Teichmann, Tim Young (JASPERS), "Smart Development Division Economic Analysis of Research Infrastructure Projects in the Programming Period 2014-2020", *Staff Working Papers*, April 2017. JASPERS est un centre d'étude rattaché à l'Union européenne, sur lequel s'appuie les travaux européens, notamment ceux de la BEI.

⁶⁷ "For the median startup, which in our sample has sales of \$800,000 at first-action, patent approval leads to sales being \$636,000 (= \$800,000 × 0.795) higher in year 5 than if the application had been rejected. Summed over the five years, a patent grant allows the median startup to make an additional \$2 million in sales, all else

Dans le cas qui nous concerne, où des projections de ventes existent, les brevets sont valorisés au travers de ces hypothèses de vente retenues par les projets. Manquent les effets de *spillover* que nous ne savons pas valoriser aujourd'hui.

Par ailleurs, pour ce qui concerne les publications scientifiques, la méthode JASPERS est très discutable :

“The marginal value of the publication can be estimated by its marginal production cost. This approach to account for benefits is entirely consistent with the standard approach described in Chapter 2, when marginal cost is a proxy of the shadow price of goods for which market prices are not appropriate.”

Il est délicat selon nous de considérer que les externalités sont toutes capturées par un prix fictif qui égaliserait le coût marginal de long terme, comme dans le cas d'un monopole public, par exemple.

D'autre part, JASPERS recommande de retenir comme coût marginal le salaire des chercheurs ayant contribué à la publication, pondéré par la proportion de leur temps de travail dédié à la publication. Là encore, nous trouvons l'hypothèse peu justifiée, le coût marginal des travaux requis pour une publication ne se limitant pas aux salaires (bases de données, location de temps calcul...).

Est-il possible de procéder autrement néanmoins ? Les derniers travaux en matière de recherche translationnelle ouvrent une porte : il s'agit de considérer le lien entre les publications citées dans les brevets déposés (appelées « *non-patent references* », par opposition aux brevets cités dans les brevets). Plusieurs publications récentes, dont l'une de l'Observatoire des sciences et techniques du Hcéres⁶⁸, établissent des liens entre la qualité des publications et leur probabilité de contribuer à l'établissement d'inventions (de brevets). Ces travaux sont trop récents pour donner lieu à une quantification mais nous semblent prometteuse.

Dans le cas du PIIEC, il ne nous paraît pas utile de valoriser les publications issues des projets, puisque celles-ci sont déjà valorisées via les brevets au travers des ventes futures. A nouveau, il reste la question des *spillover* et ce que l'amélioration de la connaissance, hors effet direct sur l'invention, procure. Il serait utile que des travaux sur ce sujet soient repris par le Comité d'experts des méthodes d'évaluation socio-économique des investissements publics.

A noter que notre raisonnement ne tient que si les brevets appartiennent aux partenaires directs du projet. En effet, si les brevets appartiennent à des partenaires indirects, le coût des licences (payés par les partenaires directs du projet) peut n'être qu'un minorant de la valeur des brevets.

equal. The equivalent numbers for the average successful applicant are \$3.4 million higher sales by year 5 and a cumulative \$10.6 million more in sales over the five years.” (Joan Farre-Mensa, Deepak Hegde, Alexander Ljungqvist, “What is a patent worth? Evidence from the US Patent lottery”, NBER Working Paper 23268).

⁶⁸ Quemener, Justin, Luis Miotti, and Abdelghani Maddi. "Technological Impact of Funded Research: A Case Study of Non-Patent References." OST, (2023), à paraître dans Quantitative Science Studies. On peut aussi lire : Federico Munari, Herica Morais Righi, Maurizio Sobrero, Laura Toschi, Elisa Leonardelli, Stefano Mainini, Sara Tonelli, "Assessing the Influence of ERC-funded Research on Patented Inventions", Final report, November 2022. Ou encore, Mohammad Ahmadpoor and Benjamin F. Jones, “The Dual Frontier: Patented Inventions and Prior Scientific Advance”, NBER WP, May 27, 2017. Ou encore, dans une autre perspective : Ardito, Lorenzo, and Roger Svensson. "Sourcing applied and basic knowledge for innovation and commercialization success." The Journal of Technology Transfer (2023): 1-37.

Bénéfices relatifs aux impacts sur l'emploi

Selon l'étude d'IDEA Consult (2012)⁶⁹ le coût public moyen du chômage est égal à 33 634€ par emploi par an (aides sociales et manque fiscal à gagner d'un employé). Une majoration de 25% (Coût d'Opportunité des Fonds Publics et Prix Fictifs de la Rareté des Fonds Publics) en toute logique doit s'y ajouter.

Le nombre d'emplois créés au-delà du scénario contrefactuel peut donc être monétarisé de cette façon.

Néanmoins, cette approche ne fait pas l'unanimité, comme l'indique la lecture du guide pour l'évaluation socio-économique⁷⁰. Il n'est pas traditionnel en effet de monétariser les emplois supplémentaires. Les contre-experts notent bien que les bénéfices en termes d'emplois se soustraient à la désutilité du travail, en théorie de même valeur, et que les coûts du chômage sont financés par l'impôt. Néanmoins, ils restent peu convaincus, du fait de la désutilité du chômage au plan psychosocial, voire sur la montée de risques multiples⁷¹. Enfin, même en refusant cette dimension, il est facile de justifier la prise en compte de l'emploi lorsqu'il s'agit de métiers en tension, ou lorsque certaines spécificités peuvent le justifier (taux de chômage très élevé localement, réinsertion...).

Bénéfices relatifs aux impacts territoriaux

Il est fréquent d'appliquer un taux de ratio entre chiffre d'affaires des fournisseurs et valeur ajoutée afin d'estimer l'effet d'entraînement économique sur le tissu industriel local.

Bénéfices relatifs au leadership

Il y a sans aucun doute une valeur à doter le pays d'une industrie leader sur un segment de marché, ou à le doter d'un leadership en matière de recherche sur un thème. L'attractivité (capitaux, talents, etc.) et le niveau critique favorisant l'émergence de nouvelles avancées ou de nouveaux produits en est un des bénéfices.

Des études montrant de tels effets en comparant la vitalité des secteurs où la France est en pointe, et ceux où elle ne l'est pas permettraient de quantifier de tels bénéfices. Nous ne pouvons que recommander au Comité d'experts des méthodes d'évaluation socio-économique des investissements publics de conduire de telles études.

⁶⁹ Maarten Gerard, Daphné Valsamis, Wim Van der Beken (2012) : Pourquoi investir dans l'emploi ? Une étude sur le coût du chômage - Rapport à la Fédération européenne des Services à la personne (EFSI), Bruxelles, décembre 2012

⁷⁰ Dans le Guide de l'évaluation socio-économique des investissements publics 2023, établi par le Comité d'experts des méthodes d'évaluation socio-économique des investissements publics, présidé par Roger Guesnerie, on peut lire page 37 : « En revanche, certains effets n'ont pas vocation à être intégrés en tant que tels dans une analyse coût-bénéfice ; en particulier les effets attendus d'un investissement en matière d'activité et d'emploi : 1/ d'une part, à long terme, la comptabilisation d'éventuelles créations d'emplois générées par un investissement impliquerait des doubles-comptes avec la prise en compte des effets ci-dessus ; 2/ d'autre part, sur le court terme, les possibilités de créations d'emploi relèvent davantage d'une analyse des politiques macroéconomiques sur l'opportunité d'augmenter à court terme l'investissement public, d'autant qu'il est difficile de différencier le contenu en emploi d'un investissement particulier par rapport à un autre. De ce fait, il convient de proscrire l'inclusion des effets liés au contenu en emploi du chantier et de son exploitation, ainsi que des effets emplois induits sur le reste de l'économie par le surcroît d'activité générée ».

⁷¹ Cette désutilité pourrait être mesurée par ce que la collectivité décide d'allouer aux chômeurs (et donc une partie du coût du chômage). Il semble que cette mesure ne soit pas réellement faite...

Bénéfices relatifs à la résilience

Les chaînes de valeur ajoutée, distribuées ces dernières décennies de façon internationale, ont montré les limites de leurs modèles optimisés. Ce fut le cas parfois dans l'industrie (automobile, par exemple, lors de l'accident de Fukushima), et ce fut le cas récemment en santé lors de la crise du Covid-19. La dépendance du système de santé de la France à des principes actifs nécessaires à des thérapies classées « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur » a considérablement augmenté.

L'ANSM surveille les stocks de tels médicaments⁷² afin de disposer d'un délai de trois mois pour trouver des thérapies de substitutions. Il est clair néanmoins qu'une crise pandémique oblige à disposer de **capacités de production** pour allonger ces délais.

D'autres crises, non pandémiques, peuvent survenir, d'autant que certains produits actifs sont dorénavant majoritairement produits en Chine.

Une étude montrant les pertes en termes de morbidité et de mortalité en cas de crise majeure sur les différentes classes de médicaments concernées permettrait de quantifier en termes de résilience les trois projets.

Autres coûts et bénéfices : environnement

Les économies de carbone sont susceptibles aujourd'hui d'être monétarisées à l'aide la valeur tutélaire du carbone⁷³. D'autres dimensions font l'objet de travaux en vue de leur monétarisation.

⁷² Voir également les statistiques « Gers Rupture », l'observatoire du GIE d'études sectoriel Gers.

⁷³ Voir le guide l'évaluation socio-économique 2023 du Comité d'experts des méthodes d'évaluation socio-économique des investissements publics, présidé par Roger Guesnerie.

- *Annexe 3 : Calcul de la VAN socio-économique des projets*

1. *The Drug Cell*

Comme discuté en Annexe 3, nous minorons les bénéfices de santé attendus par les ventes prévues⁷⁴. A noter que, lors de son audition, le porteur de projet a indiqué : « Dans tous les cas, la définition du prix de vente a répondu à la question : ce coût est-il en adéquation avec le bénéfice apporté au patient / à la société. »

Au-delà de cette première grande hypothèse simplificatrice, il convient de noter :

- Que nous ne disposons pas de la répartition prévue des ventes ni des coûts entre la France, Europe et Monde,
- Que les partenaires directs ou indirects du projet seront pour bonne part les fournisseurs de la JV. Auraient-ils, à leur tour, créé la même valeur ajoutée que celle que la JV leur occasionne sans le projet est difficile à dire, mais il est clair que les consommations intermédiaires totale de la JV sont un majorant des coûts à retenir dans l'évaluation socio-économique.

La valeur socio-économique nette est alors la différence entre les ventes et les consommations intermédiaires de développement et de production, soit la valeur ajoutée de la JV.

Par ailleurs, nous ferons l'hypothèse que retient le dossier concernant l'option de référence (rien ne se passe).

Il est alors possible de calculer la valeur actuelle nette socio-économique du projet TDC en actualisant au taux de 3%, recommandé par le Comité d'experts, ces ventes, les coûts, ainsi que la subvention, supposée ici versée en une seule fois en 2024, et en les sommant sur la période étudiée. Les chiffres sont préalablement exprimés en termes réels, non en les déflatant du prix unitaire des produits, mais en les considérant comme un bénéfice de santé arbitré avec d'autres biens de consommation. Par souci de simplicité, nous retenons le même déflateur pour les coûts, présentant une inflation annuelle de 1,5% sur la période.

Comme discuté dans le corps du rapport, nous retenons dans le calcul des valeurs résiduelles une hypothèse de 1% de croissance tendancielle au-delà de 2048. Il s'agit d'une croissance nominale, ce qui signifie qu'avec notre hypothèse d'inflation à 1,5%, la croissance en termes réels des bénéfices de santé est négative, ce qui reste très conservateur.

Enfin, il est possible de probabiliser le développement des ventes. Chaque ligne de produit pourrait l'être indépendamment les unes des autres, mais TDC ne voit pas de risque plus élevé sur certains travaux de recherche que sur d'autres. Nous retenons une probabilité appliquée aux ventes chaque année. Il ne s'agit pas de calculer une espérance de VAN (même si, de fait, c'en est une !), mais de calculer le niveau de risque à partir duquel la VAN s'annule. On obtient ainsi une mesure de la sensibilité des résultats aux hypothèses de vente.

⁷⁴ Compte tenu de la position d'intermédiaire dans la chaîne de valeur pour une partie des revenus, il conviendrait d'ajouter également la valeur ajoutée des laboratoires ou autres acteurs pour l'activité de CDMO de la JV ainsi que pour sa valorisation des innovations médicales ou technologiques prévues au travers de licences.

TDC nous a indiqué être très confiant quant à la réussite de leurs développements techniques, les risques se matérialisant plus en termes de retards dans la R&D. La partie vente est néanmoins exposée à d'autres aléas, exogènes à l'entreprise. Nous avons calculé le retard maximal sur les ventes (tout produit confondu) maintenant une VAN supérieure ou égale à zéro. Nous n'avons pas accru les dépenses en cas de retard, assimilant les dépenses d'exploitation à des dépenses d'investissement pour ne pas trop complexifier l'exercice qui ne vise qu'à donner des ordres de grandeur des risques. Nous avons également identifié le niveau de prime de risque qui annulerait la VAN.

Nous avons effectué une autre variante, en séparant en deux la subvention accordée, la première moitié étant délivrée dès 2024, la seconde en 2030, au moment du démarrage de la production de masse.

Nous obtenons le tableau suivant :

Valeur actuelle nette minimale du projet TDC

| VAN | Risque maximal toléré ⁽¹⁾ | Retard maximal toléré ⁽²⁾ | Prime de risque limite ⁽⁴⁾ | VAN avec subv. en 2024 et 2030 |
|----------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| 1 546 M€ | 55 % | 10 ans ⁽³⁾ | 5,8 % | 1714 M€ |

Taux d'actualisation : 3%. Taux de croissance tendancielle : 1%. Taux d'inflation : 1,5%

(1) Probabilité de ventes réduites à x% * les ventes attendues maintenant une VAN supérieure ou égale à zéro.

(2) Retard maximal sur les ventes maintenant une VAN supérieure ou égale à zéro.

(3) les coûts supplémentaires – qui ne manqueraient pas d'apparaître – ne sont pas pris en compte.

(4) Prime de risque ajoutée au taux d'actualisation annulant la VAN.

Les gains en santé apparaissent très significatifs (1,5 Mds €). On note que notre hypothèse de croissance tendancielle (nominale) à 1% n'est pas la seule raison de ce résultat qui resterait positif en retenant une décroissance de 1% (1,1 Md€). Cette valeur actuelle nette élevée rend résilient le projet en termes d'ESE, puisqu'il peut subir un risque de voir ses ventes réduites de près de la moitié du scénario factuel tout en restant bénéficiaire, ou encore observer 10 années de retard !

Bien sûr, ce qui explique une telle valeur est la faiblesse du taux d'actualisation retenu. Néanmoins, il conviendrait d'ajouter une prime de risque de 5,8% pour annuler la VAN. Si, pour une entreprise, ce niveau de prime de risque n'est pas démesuré, il peut être considéré comme très élevé dans un choix collectif.

La valeur environnementale du projet ou celle en termes d'emplois semblent secondaires au regard des autres bénéfiques (et des risques associés).

Concernant la recherche, les brevets ou les publications n'ont pas à être monétarisés puisqu'ils sont valorisés à travers les prévisions de ventes. En revanche, Le leadership de la France dans le domaine mériterait une quantification, ainsi que l'apport en résilience.

2. EuroAPI

Comme discuté en Annexe 3, nous minorons les bénéfices de santé attendus par les ventes prévues s'agissant de principes actifs déjà produits.

Au-delà de cette première grande hypothèse simplificatrice, il convient de noter :

- que nous ne disposons pas de la répartition prévue des ventes ni des coûts entre la France, l'Europe et l'international ;
- que nous ne disposons pas d'information sur la VAN socio-économique des acteurs produisant des principes actifs.

La valeur socioéconomique nette est alors la différence entre les ventes et les consommations intermédiaires de développement et de production, coûts de recherche et de développement ainsi que de déploiement industriel exclus. Par ailleurs, nous ferons l'hypothèse que retient le dossier concernant l'option de référence (rien ne se passe).

Il est alors possible de calculer la valeur actuelle nette socio-économique du projet EuroAPI en actualisant au taux de 3%, recommandé par le Comité d'experts de méthode d'évaluation socioéconomique, ces ventes, les coûts, ainsi que la subvention, supposée ici versée en une seule fois en 2024, et en les sommant sur la période étudiée. Les chiffres sont préalablement exprimés en termes réels, non en les déflatant du prix unitaire des produits, mais en les considérant comme un bénéfice de santé arbitré avec d'autres biens de consommation. Par souci de simplicité, nous retenons le même déflateur pour les coûts, présentant une inflation annuelle de 1,5% sur la période.

Nous retenons une valeur terminale intégrant une hypothèse conservatrice de 0% de croissance tendancielle au-delà de l'horizon d'investissement (présente dans le dossier du porteur de projet), à partir d'un *cash flow* final d'une trentaine de millions d'euros environ. Il s'agit d'une croissance nominale, ce qui signifie qu'avec notre hypothèse d'inflation à 1,5%, la croissance en termes réels des bénéfices de santé est négative, ce qui reste là encore très conservateur.

Nous obtenons le tableau suivant :

Valeur actuelle nette minimale du projet Euro API

| VAN avec une tranche de subvention en 2024 | Risque maximal toléré ⁽¹⁾ | Retard maximal toléré ⁽²⁾ | Prime de risque limite ⁽⁴⁾ |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 304 M€ | 36,3% | < 9 ans ⁽³⁾ | 7,9% |

Taux d'actualisation : 3%. Taux de croissance tendancielle : 0%. Taux d'inflation : 1,5%

(1) Probabilité de ventes réduites maintenant une VAN supérieure ou égale à zéro.

(2) Retard maximal sur les ventes maintenant une VAN supérieure ou égale à zéro.

(3) les coûts supplémentaires – qui ne manqueraient pas d'apparaître – ne sont pas pris en compte.

(4) Prime de risque ajoutée au taux d'actualisation annulant la VAN.

Les gains en santé apparaissent significatifs (supérieurs à un milliard d'euros). On note que notre hypothèse de croissance tendancielle (nominale) à 0% est conservatrice, la valeur terminale pouvant dès lors apparaître comme faible à cet égard. Cette valeur actuelle nette élevée rend résilient le projet en termes d'ESE, puisqu'il peut subir un risque de plus de 36,3% sur ses ventes tout en restant

bénéficiaire, ou encore observer plus de huit années de retard, là encore en cas de versement de la subvention demandée.

Ce qui explique une telle valeur est aussi la faiblesse du taux d'actualisation retenu. Néanmoins, il conviendrait d'ajouter une prime de risque de 7,8 points de pourcentage pour annuler la VAN. Or, le total obtenu en prenant en compte l'inflation (entre 10 et 11%) correspond au coût moyen pondéré du capital dans le secteur pharmaceutique selon les bases de données NYU Stern du Pr Damodaran.

La valeur environnementale du projet ou celle en termes d'emplois n'ont pu à ce stade être évaluées finement, en l'absence de modalités de calculs permettant d'estimer les emplois créés, de même que le nombre de tonnes d'équivalent CO₂ sauvés (avec la valeur tutélaire du carbone associée).

- *Annexe 4 : Résumé de l'avis d'expert sur le volet scientifique du projet Sanofi*

Présence de ruptures technologiques

L'avis d'expert consulté confirme la cohérence du projet avec ce premier volet du critère n°1 du PIIEC en matière de ruptures technologiques. Les éléments suivants peuvent en être extraits.

Le profil du porteur de projet, entreprise pharmaceutique mondiale de premier plan (commercialisant plus de 300 médicaments, vaccins et produits de santé dans plus de 90 pays), leader en matière de vaccination traditionnelle et disposant d'une forte capacité de recherche (88 projets de recherche en cours, dont 35 en phase 3 ou en processus d'autorisation de mise sur le marché) témoigne de la capacité à porter ce type d'innovation scientifique et technologique. Plus spécifiquement, en matière de vaccination ARNm, le compte-rendu de sélection du projet Sanofi rappelle « *qu'après son essai positif en phase I/II de son vaccin ARNm anti-Covid-19, Sanofi avec sa filiale Translate Bio a récemment débuté des essais de phase I sur la grippe.* »

Sur le volet R&D, cet avis d'expert souligne le caractère de rupture technologique de trois éléments d'innovation du projet : la synthèse chimique de l'ARNm, l'utilisation de l'ARN circulaire et la transcription in cellulo dans des levures. Si ces trois pistes sont qualifiées d'« *à haut risque* », elles sont également considérées comme « *possibles* » et « *pertinentes à explorer* ». Notamment, s'agissant de l'utilisation d'ARN circulaire en vaccin ARN, l'avis d'expert la qualifie de « *possible, (...) encore complexe à échelle industrielle. (...) une piste accessible à envisager* ». S'agissant de l'utilisation des souches de levure mutantes, il est évoqué « *un développement très intéressant* ».

Plusieurs des innovations envisagées pour améliorer l'efficacité des vaccins ARNm sont également jugées pertinentes : l'augmentation de l'efficacité de traduction des transcrits qui permettra aussi de diminuer la réactogénicité des vaccins (effets indésirables au point d'injection) ; la production de VLP ou particules exposant plusieurs copies de l'antigène à la surface ; l'administration de vaccins ARNm par voie muqueuse qui permettra d'induire une immunité muqueuse, les muqueuses étant la principale porte d'entrée des virus, ce qui permettra de diminuer la transmission du pathogène aux personnes vaccinées ; le recours à la modélisation moléculaire pour étudier les interactions ARN/lipides, lipide/lipide pouvant permettre de déboucher sur des solutions permettant à la fois une meilleure réponse immunitaire et une baisse de la réactogénicité ; l'optimisation des complexes LNP/ARNm afin d'augmenter leur prise en charge par des cellules cibles ; une dégradation plus rapide des LNP pour réduire leur temps de rétention dans l'organisme ; la cible d'une thermostabilité à 4°C.

Plusieurs points d'enrichissement de l'innovation sont également listés : sur la durabilité de la réponse immunitaire induite et sur de potentielles stratégies de prime-boost hétérologues (stratégie vaccinale où les premières injections de la primo-vaccination se font avec des vaccins différents), où Sanofi pourrait mettre à profit son expertise sur la vaccination classique. Un point de vigilance est évoqué sur la réactogénicité des particules nanolipidiques, qui peut devenir « *un vrai défi à relever* ».

- *Annexe 5 : Présentation des lots de travail (“work packages”) du projet Sanofi*

Volet Recherche et Développement

Le volet R&D vise à développer une nouvelle génération de vaccins ARNm à compter de 2027. Il est subdivisé en six « work packages » (WP) séquentiels proposant à chaque étape d’améliorer le processus de développement produit et de lever les barrières et défis technologiques actuels, ainsi qu’un work package transversal portant sur la R&D en oncologie et maladies rares. Chaque « Work Package » est détaillé en différentes tâches à mener, précisant pour chacune l’état de l’art, les objectifs, les barrières et les défis technologiques, les livrables et le calendrier de réalisation. Le volet R&D comprend 36 tâches en tout.

WP1 : Modélisation et optimisation de la molécule d'ARNm et modélisation de l'antigène à cibler. L'objectif de cette activité est d'améliorer la conception des séquences d'ARNm afin de gagner en efficacité, en stabilité, en traductibilité, en ciblage cellulaire et en tolérabilité.

WP2 : Processus de synthèse d’ARNm/ADN. L'objectif de cette activité est d'améliorer les processus de synthèse et de purification de l'ARNm afin d'augmenter le rendement, la robustesse et de réduire les coûts.

WP3 : Technologies de livraison et de formulation d’ARNm. L’objectif de cette activité est d’améliorer le mécanisme d’administration de l’ARNm dans la cellule humaine pour gagner en efficacité (c’est-à-dire administration intracellulaire, libération), en tolérabilité, en précision et en stabilité, réduisant ainsi la dose de vaccin requise et augmentant la productivité.

WP4 : Sélection accélérée. Approches translationnelles – « du laboratoire au chevet des patients ». L'objectif de cette activité est d'accélérer la sélection de l'ARNm d'un vaccin-candidat et la traduction des résultats de la recherche fondamentale sur l'ARNm en produits cliniques applicables et efficaces.

WP5 : Nouvelles technologies d'analyse et de contrôle qualité. L'objectif de cette activité est de concevoir, automatiser, développer, valider et mettre en œuvre des technologies analytiques ; des tests et des équipements pour prendre en charge les substances médicamenteuses à ARNm, les produits médicamenteux (LNP) et les matières premières soit pour leur caractérisation, pour les tests de libération et pour la modélisation des processus en tirant parti des dernières technologies numériques.

WP6 : Unité de recherche industrielle de nouvelle génération. L'objectif de cette activité est de développer des procédés de préparation de lots cliniques de vaccins à ARNm pour gagner en flexibilité, accélérer les phases cliniques I et II et préparer une fabrication à grande échelle. Cette activité s'appuie sur la conception de technologies de fabrication innovantes et s'appuie sur les dernières avancées en matière d'automatisation et de robotique dès la conception.

WP transversal : R&D&I en oncologie & maladies rares. L’objectif de ce WP transversal est de se traduire par des solutions innovantes pour le traitement du cancer et des maladies rares, générées par la contribution des différents programmes de R&D de Sanofi en la matière.

Volet Premier déploiement industriel

Le volet Premier déploiement industriel vise à permettre la mise à l'échelle du développement final du processus afin d'accélérer la disponibilité du nouveau vaccin pour le patient. Il s’agit de développer

des processus pour préparer l'augmentation de la production de vaccins à ARNm. Il est subdivisé en 4 work packages, eux-mêmes également décomposés en différentes tâches.

WP7 : Développer la production de substances médicamenteuses à l'échelle clinique et industrielle (y compris la phase III), en utilisant des processus in vitro améliorés. L'objectif de cette activité est d'industrialiser le processus d'ARNm des substances médicamenteuses et d'anticiper la plateforme technologique d'ARNm dans l'Evolutionary Vaccine Facility pour permettre le lancement en 2027 de la 2ème génération d'ARNm.

WP8 : Concevoir et mettre en place une unité de formulation de nanoparticules lipidiques (LPN) incluant des capacités à l'échelle clinique (phase 3). L'objectif de cette activité est d'industrialiser le processus LNP d'ARNm et d'établir une capacité industrielle à long terme en France pour la formulation de LNP.

WP9 : Forme solide et dispositif de produit médicamenteux pour les produits de 2ème vague. L'objectif de cette activité est d'obtenir un vaccin à stabilité longue durée (+36 mois) contre les maladies non saisonnières avec un dispositif d'administration « convivial ».

WP10 : Développement de matériaux de haute technologie et de produits pharmaceutiques. L'objectif de cette activité est de trouver et sécuriser l'industrialisation (à grande échelle) de la production de matériaux de haute technologie de nouvelle génération développés pour accompagner la mise à l'échelle des installations pilotes (améliorer et développer de nouvelles matières premières et consommables et renforcer/sécuriser leurs chaînes d'approvisionnement ; déterminer la forme de produit médicamenteux appropriée pour l'ARNm avec une durée de conservation supérieure à 12 mois).

Le volet Premier déploiement industriel comprend 21 tâches en tout.

- *Annexe 6 : Présentation des engagements en matière de diffusion des résultats du projet Sanofi*

Diffusion des résultats non protégés

Pour ce qui est des résultats non protégés, Sanofi s'engage à étendre au périmètre du projet PIIEC ses pratiques actuelles déjà effectives en matière d'essaimage et de soutien :

- Extension de son « plan PME » (programme de soutien et d'accompagnement à une douzaine de PME et start ups chaque année) aux entreprises du secteur de l'ARNm et extension aux pays européens où les partenaires sont identifiés dans le cadre du PIIEC.
- Utilisation de sa plateforme existante accessible aux professionnels de santé (<https://campus.sanofi.fr/fr>) pour inclure des contenus incrémentaux validés par les équipes scientifiques sur les résultats attendus et l'avancement du portefeuille de projets.
- Intégration de programmes de formations dédiées aux ARNm au sein du dispositif de formation numérique « Immersio.bio » (pilotée par le consortium industriel de biofabrication regroupant bioMérieux, Novasep, Sanofi et Servier et dont l'initiative est portée par le Comité stratégique des industries et technologies de santé (CSF ITS)).
- Dédication d'un prix pour un projet ARNm à chaque édition des programmes « R&D iAwards Europe & iTech Awards » (programmes d'accompagnement et de soutien financier au développement d'une douzaine de programmes de R&D entre Sanofi, des institutions académiques de l'UE et des biotechs, qui permettant d'identifier et de soutenir des projets de recherche universitaire susceptibles de représenter une avancée scientifique majeure et pouvant aller jusqu'à la création de startups pour assurer le développement des projets).
- Inclusion des partenaires et des entreprises de l'écosystème ARNm dans les « Journées Carrières » (forum public annuel, qui rassemble les entreprises fournisseurs et les entreprises de l'écosystème avec tous les apprentis ayant effectué leur formation chez Sanofi, afin de faciliter leur recrutement).

Diffusion des résultats protégés

La protection de la propriété intellectuelle par des brevets est un élément-clé de l'industrie pharmaceutique et Sanofi se conformera à ses règles et pratiques habituelles en la matière. Dans le cadre du projet PIIEC, Sanofi s'engage toutefois :

- En matière de Droits de propriété intellectuelle : « à évaluer sérieusement les domaines et les différentes briques du projet pour lesquels il serait possible d'introduire une flexibilité en matière de propriété intellectuelle par rapport à ses principes habituels », notamment pour « l'attribution de la propriété des Droits de Propriété Intellectuelle (y compris les données) et les règles d'exploitation associées ». Cette flexibilité sera évaluée et appliquée au cas-par-cas aux partenaires identifiés du projet, notamment les PME, en fonction de leur contribution (portée, produit, contribution à la chaîne de valeur).
- En matière de « brevets essentiels aux normes » (SEP) (c'est-à-dire des brevets essentiels à une norme technique telle que définie par un organisme de normalisation) : à ce que ces SEP soient « concédés sous licence dans des conditions équitables, raisonnables et conditions générales non discriminatoires pour reproduire la norme technique ».

- En matière de rémunération des partenaires dans les collaborations R&D : que « *les règles de propriété de la PI seront négociées en fonction du savoir-faire/de la PI de base fourni par chaque partenaire et de leur contribution respective aux résultats* » et que « *dans certains cas, (...) le contrat peut prévoir que la propriété de la propriété intellectuelle différera en fonction du type de résultats obtenus, ou que tous les résultats et les droits de propriété intellectuelle associés seront la copropriété des parties.* »

- *Annexe 7 : Présentation des engagements environnementaux du projet Sanofi*

Contribution à la feuille de route environnementale globale de Sanofi

Sanofi s'est dotée d'une **feuille de route environnementale globale** et le projet PIIEC s'y conforme. Cette feuille de route fixe les objectifs suivants :

- Atteindre la neutralité carbone d'ici 2030 en réduisant les émissions de gaz à effet de serre (GES) de 55 % entre 2019 et 2030 et compléter par une compensation responsable.
- Atteindre zéro émission d'ici 2050 en engageant Sanofi sur la trajectoire de réchauffement climatique de 1,5°C.
- Atteindre 100 % d'utilisation d'énergies renouvelables dans le monde d'ici 2030.
- Remplacer les blisters en plastique des vaccins par du carton pour réduire la taille totale de l'emballage de 50 % et optimiser l'emballage tertiaire pour augmenter l'efficacité du transport et réduire les émissions de GES liées au transport et au stockage de la distribution.
- Éviter la mise en décharge des déchets générés sur les sites, avec moins de 1 % mis en décharge d'ici 2025.
- Réutiliser, recycler et valoriser les déchets avec un objectif de 90 % de déchets générés d'ici 2025.

En particulier, on notera que le bâtiment EVF sera conçu pour être « *presque neutre en carbone* » et « *avoir un impact environnemental minimal* ». Le porteur de projet veillera également à ce que « *toute R&D nouvelle/supplémentaire et toute empreinte industrielle ne compromettent pas les objectifs indiqués ci-dessus* ». Les points d'attention suivants feront l'objet d'indicateurs suivis régulièrement : la réduction de la consommation d'eau et l'accent mis sur le traitement des eaux usées, les émissions de CO₂, la part d'électricité renouvelable, la réutilisation des déchets.

Contribution spécifique de la technologie ARNm

De manière plus spécifique, le projet ARNm apporte également des avantages environnementaux par rapport à l'état de l'art et à la technologie accessible. L'automatisation des processus de R&D devrait réduire la quantité de réactifs nécessaires. Le projet vise à minimiser l'utilisation d'éthanol lors des différentes étapes du procédé industriel. La productivité de fabrication devrait être deux fois supérieure à celle des vaccins traditionnels, ce qui signifie que les délais de fabrication sont réduits de moitié, tout comme la consommation d'énergie. La taille de l'infrastructure requise pour fabriquer un vaccin à base de protéines par rapport à un équivalent à ARNm est également considérablement réduite. Les innovations qui seront développées dans le cadre de ce projet (prolongation de la durée de conservation, thermostabilité) permettra de réduire la quantité de stocks, les taux de destruction des stocks périmés, ainsi que la quantité d'énergie nécessaire à la fabrication, au transport et au stockage. Le projet cherchera à échanger la purification à l'aide de solvants par d'autres processus et à utiliser des volumes plus faibles.

Contribution à l'amélioration de l'empreinte environnementale des partenaires

Via sa politique d'achats durables, le porteur de projet s'engage à sélectionner et améliorer les pratiques et empreintes environnementales de ses fournisseurs et partenaires.

Ceux-ci sont invités à mettre en œuvre des programmes pour se conformer à la réglementation environnementale, lutter contre le changement climatique, minimiser les rejets dans l'environnement

(air, eau, sol), prévenir la pollution, réduire la consommation d'énergie et d'eau et préserver la biodiversité. Les fournisseurs participant aux appels d'offres doivent se soumettre à une évaluation de la durabilité, qui contribue jusqu'à 20 % à la carte de score des fournisseurs dans le processus d'attribution des appels d'offres. Des processus d'audits des performances en matière de santé, de sécurité et d'environnement et de mise en place de plans d'actions correctives sont prévus pour les fournisseurs qui n'atteindraient pas ces résultats, avec une attention particulière pour les sous-traitants de fabrication de matières premières critiques à haut risque.

- *Annexe 8 : Résumé des enjeux de santé des cinq cibles vaccinales du projet Sanofi*

Les virus respiratoires sont les agents pathogènes les plus fréquents chez l'homme, avec un impact significatif sur la morbidité et la mortalité dans le monde. Les virus respiratoires qui circulent le plus couramment sur tous les continents en tant qu'agents endémiques ou épidémiques sont le virus de la grippe, les coronavirus, le virus respiratoire syncytial, les virus parainfluenza, les métapneumovirus, les rhinovirus, les adénovirus et les bocavirus. Par mutation ou transmission zoonotique, certains de ces virus peuvent prendre des proportions pandémiques, comme on l'a vu historiquement avec les virus de la grippe et plus récemment avec le coronavirus.

- **Grippe :**

La grippe en Europe a des implications importantes, avec une incidence annuelle moyenne de 4 à 5 millions de cas symptomatiques et de 17 à 70 000 décès, soulignant l'importance primordiale des vaccins pour freiner la transmission et atténuer son impact. Les recommandations européennes préconisent fortement l'utilisation des vaccins contre la grippe comme mesure fondamentale pour réduire la prévalence de cette maladie. Ces recommandations mettent particulièrement l'accent sur la vaccination des populations à haut risque, notamment les personnes âgées, les femmes enceintes, les travailleurs de la santé et les personnes souffrant de problèmes de santé sous-jacents.

Les vaccins actuels peuvent avoir une efficacité variable en raison de changements antigéniques dans les souches en circulation, ce qui nécessite des vaccins améliorés contre un plus large éventail de souches grippales. La technologie de l'ARNm offre des avantages de fabrication pour le développement de vaccins contre la grippe saisonnière et pandémique : capacités de conception et de production rapides qui facilitent des réponses rapides aux souches émergentes ou aux pandémies, flexibilité de codage de plusieurs protéines virales permettant d'induire une réponse immunitaire plus large, ciblant plusieurs composants du virus de la grippe ; capacité de production à grande échelle, garantissant ainsi la disponibilité d'un nombre substantiel de doses de vaccin.

Le projet inclut deux projets de développement de vaccins contre la grippe à ARNm : le premier est un vaccin à base d'hémagglutinine (HA) et le deuxième est un vaccin contre la grippe de nouvelle génération (NGF). Le vaccin à base de QIV HA vise à être un vaccin amélioré par rapport aux vaccins standard contre la grippe et constitue une étape cruciale pour comprendre comment concevoir un vaccin contre la grippe basé sur l'ARNm avec la bonne particule nanolipidique.

- **Vaccin combiné RSV-PIV-hMPV :**

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est une cause importante d'infection grave chez les personnes âgées. Une vaste étude de la population américaine a montré que le VRS était associé à environ 17 000 décès toutes causes confondues par an parmi les personnes de tous âges aux États-Unis, la plupart de ces décès touchant les personnes âgées. Dans l'UE, une étude récemment achevée et actuellement en cours d'examen par les pairs avant publication et menée par le RESCUE (Consortium du virus respiratoire syncytial en Europe), a montré qu'une estimation moyenne de 158 229 des hospitalisations associées au VRS surviennent chaque année chez les adultes (de plus de 18 ans) ; 92 % de ces hospitalisations surviennent chez des adultes de plus de 65 ans. Bien que la prévalence globale soit inférieure à celle de la grippe, une étude observationnelle finlandaise a montré que la gravité du VRS dans les groupes à risque est similaire à celle de la grippe. L'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) a constaté en décembre 2022 une augmentation de la circulation du virus RSV à des niveaux supérieurs à ceux des années pré-COVID. Il n'existe à ce jour pas

de vaccin pour prévenir ces infections respiratoires virales dans quelque groupe d'âge que ce soit. Au cours des dernières années, et accélérées par la pandémie de coronavirus, les nouvelles technologies de surveillance (par ex. les tests multiplex) sont de plus en plus utilisées, rendant les virus comme le RSV, le hMPV et le PIV plus visibles.

Le métapneumovirus humain (HMPV) peut provoquer des maladies des voies respiratoires supérieures et inférieures chez les personnes de tous âges, en particulier chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes dont le système immunitaire est affaibli. Découvert en 2001, le HMPV appartient à la famille des paramyxovirus avec le virus respiratoire syncytial (VRS). L'utilisation plus large des tests de diagnostic moléculaire a accru l'identification et la sensibilisation au HMPV en tant que cause importante d'infection des voies respiratoires supérieures et inférieures. À l'âge de 25 ans, presque tous les adultes ont été infectés par le HMPV. Cependant, l'infection entraîne rarement une morbidité chez les jeunes adultes. La réinfection par le HMPV représente cependant un fardeau important de morbidité chez les personnes âgées, en particulier chez les personnes âgées institutionnalisées présentant une fragilité, une immunosuppression ou une maladie cardio-pulmonaire chronique. Le HMPV peut provoquer des symptômes pseudo-grippaux et des symptômes des voies respiratoires inférieures tels qu'une respiration sifflante et une dyspnée. Cependant, 40 % des patients âgés infectés par le HMPV développeraient une pneumopathie, et 2 à 4 % des adultes admis pour pneumonie seraient infectés par le HMPV. Une étude prospective a révélé un taux d'hospitalisation annuel (chez toutes les personnes de 50 ans et plus) dû à une infection par le HMPV de 9,82 pour 10 000 habitants ; ceci comparé à 11,81 pour la grippe.

▪ **Chlamydie :**

La chlamydie est une infection sexuellement transmissible qui touche aussi bien l'homme que la femme, causée par une bactérie appelée *Chlamydia trachomatis* (Ct). Les estimations actuelles de la prévalence des infections par chez les individus sexuellement actifs âgés de 18 à 29 ans en France sont d'environ 3 % (3,5 % chez les femmes et 2,3 % chez les hommes) . En 2021, le nombre de personnes âgées de 15 ans et plus diagnostiquées avec une infection Ct au moins une fois par an dans le secteur privé était estimé à environ 96 900. En 2018, les États membres de l'UE/EEE ont signalé 406 406 cas confirmés d'infection à *Chlamydia*, mais il existe un niveau important de sous-déclaration et de sous-détection des cas de chlamydia dans l'UE. Non traitées, environ 10 à 15 % des femmes atteintes de chlamydia développeront une maladie inflammatoire pelvienne qui, en plus d'être une infection « silencieuse » dans les voies génitales supérieures, peut causer des dommages permanents aux trompes de Fallope, à l'utérus et aux tissus environnants, pouvant conduire à l'infertilité.

Les lignes directrices actuelles pour la prise en charge de la chlamydie recommandent le traitement systématique par antibiotiques de tous les cas détectés, y compris ceux asymptomatiques. La prévention de ces infections devrait donc limiter l'usage et le mésusage des antibiotiques.

▪ **Acné :**

L'acné est une maladie chronique dont la gravité varie de 1 (faible) à 5 (très sévère), selon la Haute Autorité de Santé française. Les formes graves de la maladie se caractérisent par la présence de lésions inflammatoires, ainsi que de pustules et d'abcès. Dans certains cas, la maladie entraîne des cicatrices permanentes nécessitant des interventions supplémentaires. Au niveau mondial, l'acné vulgaire est la 8ème affection la plus répandue chez les personnes âgées de 10 à 24 ans. Des recherches récentes montrent que la prévalence de l'acné dans la population européenne de 18 ans et plus est de 5,4 %, ce qui représente près de 23 millions

de personnes. La prévalence est plus élevée chez les femmes (6,5 %) que chez les hommes. Elle touche environ 10 millions de patients par an en Europe. L'acné est une maladie particulièrement répandue chez les adolescents, et elle produit généralement des répercussions psychologiques importantes et altère la qualité de vie : troubles de l'humeur, dépression, altération de l'image de soi, difficultés relationnelles. Les idées suicidaires, par exemple, sont deux fois plus fréquentes chez les adolescents atteints de formes sévères d'acné que chez ceux qui ne souffrent pas de cette maladie. Les traitements existants ne guérissent pas cette maladie sauf dans de rares cas, mais ils atténuent les symptômes et il est nécessaire de poursuivre le traitement local une fois la rémission obtenue pour éviter, ou au moins retarder, la survenue d'une rechute. Aucun traitement n'est immédiatement efficace ; il faut plusieurs mois avant qu'une amélioration soit obtenue et certaines des options disponibles ont des effets secondaires importants qui réduisent l'observance et l'efficacité thérapeutiques. En raison des contraintes de soins, l'observance est souvent faible, de l'ordre de 30 à 50 % des patients. 44% des patients acnéiques en France déclarent avoir des rechutes, la plupart au cours de la première année après le traitement. Le développement d'un vaccin permettrait donc de répondre à la fois à des besoins médicaux non satisfaits et à des défis sociétaux et d'améliorer les normes de soins et d'observance.

- *Annexe 9 : Indicateurs-clés de performance pour les effets de diffusions des résultats non protégés du projet Sanofi*

| Key performance indicator | Target without the IPCEI | Target with the IPCEI | Main application | Type of participant involved |
|---|---|---|-------------------------------------|------------------------------|
| <u>Scientific and industrial publication</u> | 150 | 500 | R&D&I | Direct |
| <u>Conferences Poster and presentation</u> | 50 abstracts/poster 150 presentations | 150 abstracts/poster 500 presentations congress | R&D&I | Direct |
| <u>Collaboration with end users</u> | Not applicable | Not applicable | | N/A |
| <u>Internal event workshop and seminars</u> | None | 1 consortium/partners day event by year, to value progress achieved on scientific + technological fields. Event will be either digital to facilitate access & improve attendance mRNA dedicated session in key international conferences (17 identified as of April 2022) | FID but not exclusively, R&D&I also | Direct |
| <u>Exhibition and conference (organized by other organizations)</u> | No scientific mRNA session dedicated | Top AFEP speed-dating Foster applications & selection towards mRNA SMEs and start up | R&D&I | Direct & Indirect |
| | None | Extend consortium Day to external (Biotechs, academics...) | FID | Indirect |
| | Award to another scientific domain in 2023, 2024, 2025 Initiating of mRNA Award in 2026 when maturity is confirmed | iTechAward allocated to mRNA at each edition organized between 2023 and 2026 | R&D&I and FID | Direct & Indirect |
| <u>Organizer of external event</u> | None | 4 SME meet-up in partnership with FR region between 2023 and 2026 (training, knowledge sharing, BtoB) | R&D&I | Direct & Indirect |
| | None | Dedicated mRNA session for each edition of Procurement Day | FID | Direct |
| | None | 1 Trade association meetings on mRNA ecosystems per year to embark beyond Pharma, notably with Medical devices & MedTech trade associations | FID | Direct & Indirect |
| | None | Include mRNA in Career Days at each edition, as of 2023 | R&D&I | Direct & Indirect |
| <u>Funding of PhD student</u> | 4 | 8 for the project owner (partners: not available) | R&D&I | Direct |
| <u>Funding of Master thesis</u> | Half | X8 alternant mRNA CoE | R&D&I then FID | None |
| <u>Funding of University Chair</u> | none | At least one – University not yet identified – France or other MS | R&D&I | None |
| | | iLearn, Sanofi's open training platform | R&D&I | Direct |
| <u>Training sessions</u> | | 9 Incremental programs from 2023 to 2026. mRNA module available in the Erasmus+ LIVE Master (Sanofi is a partner of this international master since its creation) | R&D&I | Direct & Indirect |
| | No module | 1 immersio.bio new mRNA & Bioproduction modules per year, as of 2023, open to any company with a tariff adapted to the size of the company (Start-up, SME...) | FID | Direct & Indirect |
| | Hackathon1 every 3 years | Hackathon at least 1 per year | Data | Indirect |

- *Annexe 10 : Objectifs du plan de réduction des impacts environnementaux du projet Sanofi*

| N° | Poste | Site | Action / Objectif |
|----|-------------------------------------|----------------------------------|---|
| 1 | Emissions de GES (Scopes 1, 2 et 3) | Neuville s Saône et Val-de-Reuil | Baisse de 25% des émissions de GES (exprimées en t e CO2) en 2035 vs 2026 |
| 2 | Emissions de GES (Scopes 1, 2 et 3) | Neuville s Saône et Val-de-Reuil | Baisse de 60% des émissions de GES (exprimées en t e CO2) en 2045 vs 2026 |
| 3 | Emissions de GES (Scopes 1, 2 et 3) | Neuville s Saône et Val-de-Reuil | Objectif Net Zéro Emission en 2045 |
| 4 | Consommation d'énergie | Neuville s Saône et Val-de-Reuil | En 2030, avoir 100% d'électricité renouvelable (produite ou achetée) dans la consommation d'électricité |
| 5 | Consommation d'eau | Neuville s Saône | Chaque année, baisse de la consommation d'eau sur le site |
| 6 | Déchets | Neuville s Saône | En 2030, avoir moins de 1% de déchets mis en décharge |
| 7 | Déchets | Neuville s Saône | En 2030, avoir plus de 90% des déchets réutilisés, recyclés ou récupérés (incinération avec récupération d'énergie) |

Source : feuille de route environnementale annexée à l'ESE

- *Annexe 11 : Résumé des principales hypothèses du plan d'affaires*

Volumes de ventes

Le volume de ventes s'élevé à 485M de doses en total cumulé sur la période étudiée. Il est décomposé par indication thérapeutique et se répartit comme présenté dans le tableau ci-après.

Le dossier de projet apporte les précisions suivantes concernant les projections de vente.

Pour les deux vaccins contre la grippe NGF et QIV, il est prévu que les ventes de la technologie précédente seront remplacées par celles de la nouvelle technologie ARNm. En 2020, le marché mondial du vaccin contre la grippe était estimé à plus de 6 milliards d'euros. D'ici 2030, les estimations du porteur de projet sont d'environ 15 milliards d'euros en raison de l'augmentation de la population âgée/à risque, de l'augmentation des taux de couverture selon les recommandations de l'OMS et les recommandations régionales/nationales et de l'utilisation accrue de vaccins améliorés. Le lancement du vaccin QIV est prévu à compter de 2025, celui de NGF en 2027.

Pour le vaccin RSV, la principale référence est le marché de la grippe avec des hypothèses variant selon les pays : la population ciblée sera de plus de 60 ans, avec une couverture vaccinale de 30 à 60%. Le marché total, pour le vaccin RSV seul et le vaccin combiné, devrait atteindre environ 10 milliards d'euros à partir de 2038. Le lancement est prévu à partir de 2029.

Pour le vaccin contre la chlamydia, la première mise sur le marché est prévue en 2031. Les hypothèses de vente prévoient une période de cinq années après le lancement pendant laquelle les adolescents/jeunes adultes n'ayant pas reçu le vaccin se font vacciner (« période de rattrapage »). Une fois le rattrapage terminé, le volume se stabilise puis diminue.

Pour l'acné, le vaccin sera thérapeutique, donc l'hypothèse retenue est celle d'une adoption initiale plus lente jusqu'à ce que les professionnels de santé acquièrent de l'expérience avec le vaccin. Ce sera une nouvelle façon de penser pour les pédiatres, les médecins généralistes et les dermatologues que de penser à la vaccination pour traiter l'acné. Ils devront apprendre à identifier les patients les plus appropriés pour le vaccin, à quel moment du traitement de l'acné décider de se faire vacciner, et comment en discuter et recommander aux patients. La première mise sur le marché est prévu pour 2029.

Les neuf autres cibles vaccinales n'étant pas encore précisés, le dossier n'explique pas les hypothèses retenues. Comme déjà évoqué, cela fragilise de manière générale la capacité à contre-expertiser le plan d'affaires comme l'ESE.

| Volumes de ventes - PIIEC | Nb de doses (en M) | En % du total |
|-----------------------------|-----------------------|------------------|
| Grippe QIV | 77 | 16% |
| Grippe NGF | 54 | 11% |
| RSV | 70 | 14% |
| Acné | 19 | 4% |
| Chlamydirose | 13 | 3% |
| Oncologie et maladies rares | 252 | 52% |
| TOTAL | 485 | 100% |

A noter que dans le scénario contrefactuel, le volume total des ventes est inférieur de 13%, à 430M de doses, avec pour différence significative le niveau des ventes en oncologie-maladies rares qui s'établit à 198M de doses. Cela est conforme à l'intégration, dans le projet PIIEC, de trois nouvelles cibles.

Les hypothèses de ventes incluent la prise en compte du risque de faisabilité technique via l'intégration d'un taux « PoS » (probabilité de succès), qui vient diminuer les volumes présentées dans le plan d'affaires par rapport aux prévisions internes du porteur de projet. Ce taux est fixé à 25% pour les cinq cibles vaccinales déjà connues, ainsi que pour 6 des 9 cibles en oncologie et maladies rares déjà prévues au scénario contrefactuel. Le taux PoS est fixé à 15% pour les trois autres cibles en oncologie et maladies rares qui sont uniquement incluses dans le projet PIIEC.

Prix unitaires

Les hypothèses de prix moyens unitaires s'établissent comme suit :

| Prix unitaire /dose - PIIEC | En € |
|-----------------------------|-------|
| Grippe QIV | 17,7 |
| Grippe NGF | 42,4 |
| RSV | 46,8 |
| Acné | 180,6 |
| Chlamydirose | 83,3 |
| Oncologie et maladies rares | 58,1 |

Le dossier de projet apporte des éléments d'explication de la stratégie tarifaire générale du porteur et précisent pour les cinq indications connues les références utilisées pour estimer les hypothèses de prix.

Pour le vaccin QIV contre la grippe, l'hypothèse est que les performances cliniques soient supérieures à celles des vaccins antigrippaux standard (mais inférieures à celles du vaccin antigrippal actuel à haute dose). Le prix moyen cible de 15 € reflète à la fois un vaccin antigrippal premium par rapport au standard actuel (ASP mondial entre 7 et 10) et le coût élevé attendu des marchandises pour un vaccin à ARNm.

Pour le vaccin NGF, l'hypothèse est que les performances cliniques soient supérieures à celles du vaccin antigrippal actuel à haute dose. Le prix moyen cible est d'environ 45 €, comparable au vaccin antigrippal à haute dose actuel (ASP mondial entre 32 et 50 €).

Pour le vaccin contre le RSV, aux États-Unis, le prix est fixé après avoir pris en compte le prix rentable (93 USD) et la référence Shingrix (vaccin zona) à 69 €. Pour les autres zones géographiques, en particulier dans l'UE, l'hypothèse intègre une réduction du prix américain pour tenir compte des réalités locales (10 à 59 € en dehors les Etats Unis).

Pour le vaccin contre la chlamydia, le prix de référence est le vaccin contre le papillomavirus (le prix du Gardasil aux États-Unis et dans l'Union européenne varie de 115 € à 230 € par dose). L'hypothèse de prix du vaccin contre la Chlamydia à ce stade a été fixée à un niveau inférieur pour refléter la charge de morbidité moindre causée par la Chlamydia.

Pour l'acné, le principal produit de comparaison pourrait être l'isotrétinoïne, indiqué dans les acnés sévères. Un patient moyen reste sous traitement pendant 20 semaines. Le remplissage actuel sur 30 jours aux États-Unis coûte environ 360 \$; en Allemagne, il varie de 21 à 29 euros.

Le dossier ne précise pas les éléments concernant les neuf indications en oncologie/maladies rares.

Coûts

Les coûts totaux s'établissent à 25,0Mds€.

Ils incluent 1,3Mds€ pour la phase de R&D et 0,1M€ pour la phase de premier déploiement industriel, soit 1,4Mds pour les coûts entrant directement dans le périmètre du PIIEC. Ces coûts incluent notamment la quote-part d'amortissement⁷⁵ des bâtiments et équipements, qui constituent une enveloppe d'investissement de 556 millions d'euros entre 2022 et 2031. Ces investissements conséquents sont jugés essentiels en phase de R&D pour pouvoir concevoir et mettre en place une production rapide et agile de lots cliniques et en phase de premier déploiement industriel pour pouvoir multiplier les quantités produites. Toutes les tâches s'appuient sur la conception de technologies de fabrication innovantes et des technologies d'automatisation et de robotique.

En phase de production de masse, les coûts de production et de commercialisation s'élèvent à 19,6Mds€ (dont 12,9Mds de coûts de matériaux et fournitures) et les frais de vente, frais généraux et administratifs à 4,0Mds€. Le taux annuel d'inflation appliqué est de 3%.

Dans le scénario contrefactuel, les coûts totaux sont inférieurs de 17% et s'établissent à 21,3Mds€, dont 0,9Mds pour la phase de R&D, 0,01Mds pour la phase de premier déploiement industriel, 16,9Mds pour la production de masse et la commercialisation et 3,5Mds de frais de vente, frais généraux et administratifs.

En terme d'analyse par segment, près de 57% des coûts sont analytiquement affectés au segment oncologie-maladies rares.

| Coûts totaux - PIIEC | en Mds€ | En % du total |
|-----------------------------|-------------|---------------|
| Grippe QIV | 2,4 | 9,6% |
| Grippe NGF | 2,6 | 10,5% |
| RSV | 2,6 | 10,5% |
| Acné | 1,8 | 7,2% |
| Chlamydia | 1,3 | 5,2% |
| Oncologie et maladies rares | 14,2 | 56,9% |
| TOTAL | 25,0 | 100% |

Le dossier de projet précise que les coûts spécifiques aux acquisitions de Translate Bio et Tidal ne sont pas inclus dans le plan d'affaires (3,2 Md\$ pour Translate Bio, 470 M\$ pour Tidal).

Répartition analytique par segments de produits

Dans le projet PIIEC, le résultat total cumulé avant impôts et taxes s'élève à 956,8M€ On note une contribution très différente selon les segments : les principaux segments contributeurs sont l'acné, le

⁷⁵ Sanofi a retenu une durée d'amortissement de 10 ans pour les instruments/équipements et de 20 ans pour les bâtiments. Ces durées correspondent à la durée d'amortissement la plus longue du Groupe Sanofi pour ce type d'investissement.

RSV et l'oncologie et les maladies rares. A l'inverse, les segments grippe, NGF et chlamydie sont assez nettement déficitaires. Dans le scénario contrefactuel, la contribution par segment assez proche du scénario PIIEC.

| Comparaison du résultat avant impôts et taxes entre scénarii PIIEC et contrefactuel | PIIEC, en M€ | Contrefactuel, en M€ |
|--|---------------------|-----------------------------|
| Grippe QIV | -1056,3 | -944,7 |
| Grippe NGF | -337,8 | -451,3 |
| RSV | 636,3 | 555,8 |
| Acné | 1540,4 | 1579,5 |
| Chlamydie | -232,0 | -169,3 |
| Oncologie et maladies rares | 406,2 | 578,0 |
| TOTAL | 956,8 | 1148,1 |