

FAQ AAP Innovations en biothérapies et Bioproduction

Ce document est à destination des porteurs pour les guider dans le dépôt de leur dossier. Il présente entre autres un rappel des typologies de projets éligibles en termes de thématiques à l'AAP Innovations en biothérapies et bioproduction).

1/Quels sont les différentes thématiques de l'AAP Innovations en biothérapies et bioproduction ?

L'AAP Innovations en biothérapies et bioproduction porte sur 3 thématiques différentes :

- **Thématique 1** : Développement de biothérapies* en santé humaine ou santé animale (lorsqu'un impact sur la santé humaine est envisagé)

- Les projets en oncologie seront particulièrement appréciés par le jury.

- Les projets de thérapies géniques et/ ou thérapies cellulaires hors oncologie seront particulièrement appréciés par le jury.

- Les différentes étapes du développement des biothérapies pourront être présentées pour financement avec des taux d'aide spécifiques selon leur preuve d'efficacité et leur toxicité (Etudes précliniques et cliniques de phase 1-2).

***Biothérapies** : Les biothérapies comprennent tout produit biologique issu du vivant (animal ou végétal) modifié ou non, utilisé à des fins de traitements ; anticorps, protéines recombinantes, thérapies géniques et cellulaires, thérapies à base de microbiote, phagothérapie, vésicule extracellulaire, plaquette, organe complexe imprimé, etc. A titre d'exception, les thérapies par ARNm entrent dans le champ de l'appel à projet.

- **Thématique 2** : Développement d'outils de R&D ou de stratification pour accélérer le développement de biothérapies

A titre d'exemple :

- Organoïdes comme outils de test (ADME, toxicité) pour le développement de biothérapies.

- Diagnostic compagnon de stratification de patients nécessaire au développement d'une biothérapie spécifique qui devra être mentionnée.

- Développement d'outils de modélisation/simulation permettant de qualifier une biothérapie (simulation PK/PD, formulation, etc.).

- Notamment, sont non éligibles le développement d'outils génériques de recherche de nouveaux biomarqueurs, le développement d'outils de suivi de l'efficacité d'un traitement.

- **Thématique 3** : Développement de nouveaux procédés de bioproduction, nouveaux outils, équipements et systèmes d'optimisation de technologies de bioproduction existantes dont les nouveaux systèmes d'expression, nouveaux milieux de culture, milieux de conservation, contrôle qualité, jumeaux numériques, etc. permettant l'optimisation des rendements, la

diminution des coûts, amélioration de l’empreinte environnementale des bioprocédés ou encore l’amélioration de la sécurité des opérateurs

A titre d’exemple :

- Automatisation des systèmes de culture et des procédés : systèmes clos, miniaturisés, nouveaux capteurs en ligne at/ on line, capteurs de données qualitatives ou/ et quantitatives, contrôle in situ des paramètres de culture, robotisation des bioréacteurs, développement de logiciel de contrôle (boucle de rétroaction).
- Développement de monitoring et d'outils in silico d'aide à la conception et à la modélisation du procédé. (Par exemple : le développement de nouvelles lignées cellulaires de grade recherche et clinique destinée à la thérapie cellulaire ou matière première entrant dans la production de produits pharmaceutiques).
- Développement de nouveaux systèmes d’expression, d’organismes cellulaires plus performants (rendements de production plus élevés, système de production cell free...).
- Développement de nouveaux systèmes de production (bioréacteurs innovants). - Développement de nouveaux consommables pour la bioproduction (milieux de culture, microporteurs innovants, éléments à usage unique).
- Développement et mise en place de méthodes et/ ou d’équipements innovants pour le downstream process (récolte, filtration, purification, concentration, fractionnement, tests analytiques, etc.) plus efficaces et générant moins d’effluents.
- Amélioration de la stabilité des préparations.
- Développement de technologie ou méthodologie pour rendre les procédés plus simples à mettre en œuvre à l’échelle industrielle, et accessible à des non spécialistes de ces technologies.

2/ Quels sont les typologies de projets éligibles ?

Le porteur de projet doit argumenter du lien de son projet avec les critères de l’AAP Innovations en biothérapies et bioproduction.

A titre indicatif, vous trouverez ci-dessous une liste **non exhaustive** de sujets couverts par l’AAP Innovations en biothérapies et bioproduction :

Projets éligibles (non exhaustif)	Projets à priori non éligibles
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Protéines recombinantes ✓ Anticorps ✓ Vaccins (non destinés à des MIE) ✓ Thérapies géniques (vecteurs utilisés in vivo ou thérapies géniques ex vivo) ✓ Thérapie cellulaire (incluant les iPSc, les vésicules extracellulaires, etc.) ✓ Par exception oligonucleotide et ARNm à visée thérapeutique même si leur synthèse est chimique. ✓ Innovation de rupture issue d'une ingénierie du vivant à des fins thérapeutiques ou diagnostiques ✓ Réactifs de transfection pour la thérapie génique ✓ Phagothérapie ✓ Médicaments combinés de thérapies innovantes (incluant les médicaments de thérapie tissulaire associés ou non à un DM) ✓ Biothérapies en santé animale lorsqu'un impact sur la santé humaine est envisagé ✓ Outil de contrôle qualité de l'upstream ou downstream pour la bioproduction de biothérapies ✓ Outil de modélisation/simulation permettant de qualifier une biothérapie ✓ Diagnostic compagnon d'une biothérapie spécifique à mentionner ✓ Outils d'automatisation des systèmes de culture et des procédés pour la bioproduction de biothérapies ✓ Développement de monitoring et d'outils in silico d'aide à la conception et à la modélisation du bioprocédé (nouvelles lignées cellulaires de grades cliniques par exemple) ✓ Développement de nouveaux systèmes d'expression, d'organismes cellulaires plus performants ✓ Développement de nouveaux systèmes de production (ex : systèmes clos, miniaturisés) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Peptides et oligopeptides produits par chimie de synthèse ❖ Vaccins de lutte contre les maladies infectieuses émergentes à priori plus approprié pour être financé via la SA MIE ❖ Développement d'outils génériques de recherche de nouveaux biomarqueurs ❖ Développement d'outils de suivi de l'efficacité d'un traitement ❖ Outils de bioproduction à destination principale d'un marché non thérapeutique humaine

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Développement de nouveaux consommables pour la bioproduction ✓ Développement et mise en place de méthodes et/ ou d'équipements innovants pour l'upstream et le downstream process 	
--	--

Les projets ne correspondant pas aux critères d'éligibilité de l'AAP Biothérapies et Bioproduction pourront être déposés à l'AAP i-Démo.

3/ Quel est le stade de maturité attendu des projets de développement en biothérapies ?

Les projets déposés doivent présenter un minimum de TRL (préclinique non réglementaire), i.e. une preuve de concept solide non réglementaire chez l'animal, pour l'une des trois thématiques de l'AAP Innovations en biothérapies et bioproduction

Pour les projets présentant des phases cliniques, des autorisations ANSM ou a minima des discussions avancées avec les autorités réglementaires sont attendues.

4/ Y-a-t-il un maximum de pourcentage de sous-traitance ?

Pour l'AAP Innovations en biothérapies et bioproduction, il n'y a pas de maximum de sous-traitance. Il est cependant attendu que les projets avec un fort taux de sous-traitance justifient qu'il n'est pas possible de faire autrement (nature des travaux, nature de l'entreprise) et précisent les sous-traitants du projet. Il est rappelé que l'impact sur la filière française est particulièrement regardé.

5/ Comment sont financés les essais cliniques ?

Les projets mettant à l'honneur les centres cliniques français seront regardés en priorité. Les essais cliniques à l'étranger ne seront pas subventionnés, sauf cas exceptionnel. Les projets doivent faire leur maximum pour réaliser les essais cliniques en France. Dans le cas d'essais multicentriques internationaux, seules les dépenses effectuées en France seront prises en compte dans l'assiette des dépenses éligibles.

Le jury appréciera en particulier :

- La justification documentée pour le choix d'un centre à l'étranger ;
- La part du financement pour une partie de l'essai en France par rapport au financement à l'étranger.

6/ Quelle est la date de prise en compte des dépenses ?

La date de prise en compte des dépenses est la date de relève du premier dépôt du dossier de candidature (23 mai 2023 ou 21 novembre 2023). Les projets ne pourront pas être déposés après les dates de relèves de l'AAP.

7/ Quelle est l'intensité de l'aide pour les projets hors essais cliniques ?

L'intensité de l'aide variera en fonction de la qualification des dépenses en RI (Recherche Industrielle) ou DE (Développement Expérimental)

Type de recherche \ Type d'entreprise	Petite entreprise (PE)	Entreprise moyenne (ME)	Grande entreprise (GE et ETI)
Recherche industrielle	70%	60%	50%
- dans le cadre d'une collaboration effective (1)	80%	75%	65%
Développement expérimental	45%	35%	25%
- dans le cadre d'une collaboration effective (1)	60%	50%	40%

(1) une collaboration effective existe :

- a. entre des entreprises parmi lesquelles figure au moins une PME et aucune entreprise unique ne supporte seule plus de 70% des dépenses éligibles ;
- b. entre une entreprise et un ou plusieurs organismes de recherche et de diffusion de connaissances et ce ou ces derniers supportent au moins 10% des dépenses éligibles et ont le droit de publier les résultats de leurs propres recherches.

L'aide sera financée par un mix de subventions et avances remboursables dont le ratio variera en fonction de la qualification des dépenses.

Pour les projets d'essais cliniques, voir la section 5.

8) Est-ce que les essais cliniques de phase III sont financés ?

Les essais cliniques de phase III peuvent faire l'objet d'un financement si le projet démontre un impact fort sur le développement de la filière française en biothérapie et bioproduction (industrialisation, commercialisation, renforcement des acteurs existants...) et si les critères suivants sont respectés :

- Une bioproduction des lots cliniques en France
- Une demande d'AMM française et européenne.
- Recrutements des patients majoritairement en France, les recrutements significatifs à l'étranger devront être justifiés (cas par exemple des maladies rares)
- Sous-traitance majoritairement française

Le jury appréciera également lors de l'instruction approfondie les éléments suivants :

- Présence d'un scientific advice pouvant être suivi des recommandations du SA : [Scientific advice and protocol assistance | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu/press-room/media/30612/fr/scientific-advice-and-protocol-assistance)
- Quantification de la valeur ajoutée en vue du remboursement HTA health technology assessment HTA EMA joint scientific consultation : [Parallel joint scientific consultation with regulators and health technology assessment bodies | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu/press-room/media/30612/fr/parallel-joint-scientific-consultation-with-regulators-and-health-technology-assessment-bodies)
- Respect des critères d'évaluation et des guides de l'EMA et/ou FDA [Anticancer GL Rev 6 adopted at ORGAM 05-10-20 clean \(europa.eu\)](https://www.europa.eu/press-room/media/30612/fr/anticancer-gl-rev-6-adopted-at-orgam-05-10-20-clean)

- En oncologie, évaluation correcte de la qualité de vie : [Regulatory guidance for the use of health-related quality of life \(HRQL\) measures in the evaluation of medicinal products - Scientific guideline | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

9) Est-ce que je peux candidater si je ne respecte pas le critères « Entreprise en Difficulté » ?

L'aide ne peut être approuvée/décidée par l'Etat si une entreprise ne se conforme pas au statut « Entreprise en difficulté » tel que décrit ci-dessous. Cependant, la société peut soumettre sa candidature à condition de sortir de ce statut dans un délai maximum de quatre mois post-candidature en fournissant les éléments suivants :

- Un PV d'Assemblée Générale qui statue de l'intégration des pertes au niveau de la prime d'émission ;
- Des LOI ou Termsheets signées des investisseurs qui démontrent l'avancée de la levée.

Explication du calcul :

Une entreprise de plus de 3 ans (à partir de la date d'immatriculation) vérifie le statut « d'entreprise en difficulté » lorsque la somme suivante est inférieure à 0 :

Vérification/calcul à partir des données du bilan de l'emprunteur

LIBELLE LIGNE BILAN	CODE LIGNE BILAN
(capital social ou individuel + prime d'émission) / 2	(DA+DB)/2
+ réserves (légale, statutaire, réglementée, autres)	+DD+DE+DF+DG
+/- report à nouveau +/- résultat	+DH +DI
TOTAL =	
Au sens de la définition européenne, l'entreprise est en difficulté si TOTAL < 0	

En d'autres termes : la moitié des fonds investis dans la société ne permettent pas de couvrir l'historique des pertes (ie : vision ROI).

La définition de ce statut est liée à une réglementation européenne qui entend encadrer les aides des banques de développement au niveau européen afin de limiter un possible effet « dumping » à l'aide publique.