

# PLAN HEALTHTECH

## DU VIVIER AUX GRANDES RÉUSSITES

Etat des lieux de la filière HealthTech en France :  
**Créer un cadre propice à l'émergence de  
champions pour enclencher le cercle vertueux  
de la réussite et exploiter le potentiel français**





Ce rapport résulte d'un travail conjoint de 4 institutions : **Boston Consulting Group (BCG), Bpifrance, Bio-Up et France Biotech**. Il a été effectué de manière indépendante afin de contribuer au débat public sur l'innovation en santé.

## À PROPOS DU BOSTON CONSULTING GROUP

BCG accompagne les dirigeants du monde entier (entreprises, Etats, ONGs etc.). Nous sommes à leurs côtés pour les aider à relever leurs plus grands défis. Créé en 1963, BCG a été le pionnier du conseil en stratégie. Aujourd'hui, nous aidons nos clients dans toutes leurs transformations afin d'accélérer leur croissance, renforcer leur avantage concurrentiel et générer un réel impact.

La réussite des organisations passe aujourd'hui par leur capacité à associer les meilleures ressources humaines et digitales. Nos équipes apportent une expertise industrielle et fonctionnelle approfondie à nos clients. BCG propose des solutions qui s'appuient sur du conseil de très haut niveau, du design, le déploiement de nouvelles technologies ou encore la création d'entreprises digitales- en respectant toujours la raison d'être des entreprises. Nous travaillons avec nos clients selon un modèle collaboratif unique, à tous les niveaux de l'organisation.

### Plus d'informations sur [bcg.com](https://bcg.com)

**Contact presse** : Claire Lebret – [lebret.claire@bcg.com](mailto:lebret.claire@bcg.com) – 06 07 46 63 25

## À PROPOS DE

Bpifrance finance les entreprises – à chaque étape de leur développement – en crédit, en garantie et en fonds propres. Bpifrance les accompagne dans leurs projets d'innovation et à l'international. Bpifrance assure aussi, désormais leur activité export à travers une large gamme de produits. Conseil, université, mise en réseau et programme d'accélération à destination des startups, des PME et des ETI font également partie de l'offre proposée aux entrepreneurs.

Grâce à Bpifrance et ses 50 implantations régionales, les entrepreneurs bénéficient d'un interlocuteur proche, unique et efficace pour les accompagner à faire face à leurs défis.

### Plus d'informations sur [bpifrance.fr](https://bpifrance.fr)

**Contacts presse** : Anne-Sophie de Faucigny – [as.defaucigny@bpifrance.fr](mailto:as.defaucigny@bpifrance.fr) – 01 41 79 99 10  
Nathalie Police – [nathalie.police@bpifrance.fr](mailto:nathalie.police@bpifrance.fr) – 01 41 79 95 26

## À PROPOS DE

Bio-Up est la société d'accompagnement de dirigeants et entreprises de la Filière HealthTech fondée par Elsy Boglioli en 2019. L'objectif de Bio-Up est d'aider nos entreprises HealthTech à passer des caps clés de développement afin de devenir des leaders Européens, et mondiaux.

Avant de créer Bio-Up, Elsy a été Directrice Associée au bureau du BCG à Paris, et Directrice des Opérations de Collectis, une biotech française avec de nombreux candidats médicaments en développement. Grâce à ce parcours elle apporte aux dirigeants une double expertise: d'une part la vision stratégique et la capacité à bien l'articuler et d'autre part une conscience aiguë des besoins opérationnels d'une société HealthTech, ainsi qu'un réseau solide pour renforcer les équipes de façon temporaire ou pérenne.

### Plus d'informations sur [bio-up.life](https://bio-up.life)

**Contact presse** : Clara Ernoult - [clara@ernoult.com](mailto:clara@ernoult.com) - 06 50 25 33 90

## À PROPOS DE

biotech | medtech | e-santé | IA  
LES ENTREPRENEURS DE LA HEALTHTECH

France Biotech, fondée en 1997, est une association indépendante qui fédère les entrepreneurs de l'innovation dans la santé et leurs partenaires experts. Animateur de l'écosystème de l'innovation en santé et interlocuteur privilégié des Pouvoirs publics en France et en Europe, France Biotech contribue à relever les défis du secteur HealthTech (le financement des entreprises, la fiscalité de l'innovation, les enjeux réglementaires et d'accès au marché, etc...) et à proposer des solutions concrètes, en termes de compétitivité et d'attractivité, par l'intermédiaire de ses commissions et ses groupes de travail. Ceci afin d'aider les start-ups et les PME de cette filière à devenir des entreprises internationales performantes et capables de concevoir et développer rapidement de nouvelles innovations et les rendre accessibles in fine aux patients.

### Plus d'informations sur [france-biotech.fr](https://france-biotech.fr)

**Contact presse** : Florence Portejoie - FP2COM, [fportejoie@fp2com.fr](mailto:fportejoie@fp2com.fr) - 06 07 76 82 83

# CONTEXTE DE CE RAPPORT

La pandémie à laquelle nous faisons face a mis en lumière le lien critique entre innovation et sécurité sanitaire. Symboliquement, le fait qu'aucun acteur français n'ait été en mesure de créer, développer ou commercialiser les premiers vaccins crée une interrogation légitime dans l'opinion publique : la France, avec ses géants mondiaux de la santé et sa recherche de premier plan est-elle encore à la pointe de l'innovation dans le domaine de la santé ?

Comme pour toute innovation, il y a là une part de vision et une part d'incertitude : des entreprises et laboratoires français se sont fortement mobilisés et ont participé à l'effort de recherche international, ont développé des candidats, ont lancé des essais cliniques, et contribuent désormais à la production. La France a aussi largement participé à l'effort de recherche sur les diagnostics ainsi que sur les molécules, équipements et solutions de e-santé nécessaires au traitement des patients. Néanmoins l'interrogation demeure, et elle est d'autant plus critique que la crise de la Covid a à la fois confirmé le potentiel économique du secteur et mis en lumière le lien entre souveraineté, sécurité sanitaire et accès à l'innovation : dans un monde où les vaccins manquent, les premiers servis sont ceux qui les produisent.

Dans ce contexte, le Président de la République a fixé au Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) 2021 un objectif ambitieux :



*Faire de la France une nation leader en matière d'industrie et d'innovation en santé.*<sup>1</sup>

Cet objectif est déjà affirmé depuis plusieurs années, et le soutien à l'innovation figurait par exemple comme un des axes forts du CSIS 2018.

La nouveauté de ce CSIS réside dans la volonté d'étudier les modalités d'une transformation radicale de l'environnement d'innovation de santé en France passant notamment par un

changement des procédures d'autorisation et la création d'une agence dédiée.

Dans ce contexte, le BCG, Bpifrance, BioUp et France Biotech ont souhaité contribuer à poser un état des lieux objectif de la situation des Health Techs en France, tenant notamment compte de l'évolution récente de l'environnement français et de la crise du Coronavirus, et contribuer au débat en proposant un plan d'action qui pourrait alimenter les réflexions en cours tant à l'échelle nationale qu'européenne. Parmi les Health Techs, le rapport met l'accent sur les Biotechs, dont les spécificités sont très fortes.

Le fait que l'innovation dans la santé repose au moins autant sur les petites entreprises innovantes que sur les laboratoires pharmaceutiques est bien établi. La part des entreprises innovantes tend même à s'accroître : en 2018, 72% du pipeline d'innovation en santé provient des start-ups (par opposition aux grands laboratoires pharmaceutiques), contre 60% dix ans plus tôt, alors même que l'innovation s'accélère<sup>1</sup>. La crise du Coronavirus a confirmé ce rôle des startups (via des Biotechs comme Moderna, BioNTech, CureVac ou Novavax), tout en soulignant l'intérêt de rapprochement avec les laboratoires pour produire à l'échelle et garantir un accès aussi étendu que possible. La crise a enfin démontré la valeur de découvertes préparées en amont par des partis pris technologiques assumés et des investissements importants. Ainsi, Moderna comptait déjà 830 employés avant l'apparition du virus SARS-CoV-2.

<sup>1</sup> Source : "The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023", IQVIA Institute, Janvier 2019

<sup>2</sup> Source : "Annual Report for 2020", Moderna Inc., 26 février 2021.

## LA PROBLÉMATIQUE DE L'ABSENCE D'ENTREPRISES DE TAILLE CRITIQUE

L'interrogation à laquelle nous devons à présent répondre n'est donc "pas La France est-elle encore à la pointe de l'innovation dans le domaine de la santé ?" mais plutôt "Pourquoi ?" compte tenu de tous les efforts entrepris au cours des trois à cinq dernières années, la France n'a-t-elle toujours pas sur son territoire un grand leader dans l'innovation en santé ?



Quels sont les freins que nous n'avons pas réussi à identifier ou à lever? »

Malgré un vivier d'entreprises de taille moyenne, aucune Health Tech cotée n'a par exemple réussi à dépasser durablement le cap du milliard d'euros de valorisation. Il y a pourtant une fois et demie moins de Health Techs cotées en Allemagne, mais six d'entre elles dépassent déjà le seuil du milliard, dont deux au-dessus de dix milliards.

## PRINCIPAUX FREINS À L'ÉMERGENCE DE CHAMPIONS

L'absence de Health Techs ayant atteint une telle taille constitue à la fois un symptôme et une cause du manque de compétitivité français. En effet, l'existence de champions sur quelques domaines d'excellence permettrait d'entraîner l'écosystème en démontrant la valeur de l'innovation et en enclenchant une dynamique entrepreneuriale comparable à celles que connaissent les grands "hubs" mondiaux.

En analysant les expériences récentes de Health Techs françaises, les forces et les faiblesses de l'écosystème français et les efforts entrepris depuis plusieurs années, et en nous appuyant sur les témoignages d'une trentaine de représentants-clé de la Health Tech<sup>3</sup>, il apparaît que deux éléments principaux freinent encore l'émergence de grandes réussites :

- Une difficulté à attirer des équipes expérimentées et pluridisciplinaires. Le savoir-faire et la capacité à exécuter doivent être renforcés à tous les niveaux dans l'écosystème : réussir un passage à l'échelle implique une équipe expérimentée et internationalement reconnue sur chacun des postes-clé, un accompagnement par

des investisseurs spécialisés, une expertise au sein des régulateurs et des évaluateurs, et une culture de mobilité et d'adaptabilité pour répondre aux enjeux qui évoluent au cours de la vie de la Health Tech.

- Une fragmentation et un manque de concertation des soutiens publics et privés sur différents secteurs et hubs géographiques, aboutissant à une atomisation d'actifs souvent immatures là où le succès dans les phases aval requiert dès la création l'exigence en termes de maturité et de qualification des actifs valorisables, la constitution de portefeuilles d'actifs de propriétés intellectuelles solides et diversifiés au sein d'une même entreprise et la concentration des financements importants. Si les financements publics et privés sont importants, avec un continuum de l'amorçage jusqu'au late stage qui s'améliore grâce à l'émergence de grands fonds spécialisés européens, il reste essentiel de définir des priorités partagées et de mobiliser les moyens de bout-en-bout, de la recherche fondamentale jusqu'à l'accès au marché et au remboursement.

<sup>3</sup> Voir liste complète dans "Auteurs et Contributeurs".

## UN PLAN D'ACTION POUR ENCLENCHER UNE DYNAMIQUE

La réussite d'un écosystème d'innovation est la conjonction d'un potentiel et d'un savoir-faire pour exploiter ce potentiel. L'émergence de champions pourrait renforcer le savoir-faire en la matière. En parallèle, la France doit continuer à améliorer sa compétitivité.

Pour cela, ce rapport propose d'agir sur 3 axes :

- **Attirer et accompagner la montée en compétence des talents pour renforcer la capacité d'exécution, soutenir la professionnalisation de l'écosystème et maximiser les chances de réussite** et de passage à l'échelle d'entreprises innovantes robustes dès leur création ;
- **Structurer une politique industrielle en santé pour concentrer les moyens, définir des "hubs" prioritaires**, donner de la visibilité à l'ensemble des acteurs, accompagner au mieux les entreprises et soutenir le développement d'une infrastructure industrielle ;
- **Simplifier le cadre administratif, en particulier dans les domaines du transfert de technologie, des essais cliniques et de l'accès au marché**, pour en faire un élément d'attractivité pour l'innovation en santé.

Via ces réformes, l'objectif est aussi de créer un contexte permettant de renforcer la culture de l'innovation chez l'ensemble des acteurs publics comme privés, avec une meilleure appréhension du calcul des risques et des bénéfices.

Le pilotage de ces actions permettrait d'apporter une cohérence globale, une continuité entre l'amont et l'aval dans le chemin de création de valeur médicale et économique, une adéquation forte entre les besoins des utilisateurs bénéficiaires et les solutions des innovateurs. **Cela pourrait être assuré par un nouvel acteur institutionnel transverse, l'Agence Innovation Santé, dont le mandat et les moyens devront être définis de manière à lui assurer une légitimité suffisante pour mettre en oeuvre des priorités partagées et réduire la complexité à laquelle font face les Health Techs.**

Afin de s'assurer du succès et adapter le plan d'action le cas échéant, il sera essentiel de définir une ambition partagée pour la Health Tech française avec des objectifs quantifiés par exemple en termes de produits innovants mis sur le marché, de renforcement des capacités industrielles, de financements internationaux levés. Pour maximiser les chances de réussite, cette ambition devrait être articulée avec des objectifs portés au niveau européen.

## L'OPPORTUNITÉ EST UNIQUE, IL EST TEMPS DE FAIRE ÉMERGER NOS CHAMPIONS

En résumé, notre conviction aujourd'hui est que **la France a la capacité de faire émerger un tissu de Health Techs contribuant à une industrie de santé innovante**. L'opportunité est unique, avec la prise de conscience déclenchée par la crise du coronavirus et les premiers fruits des efforts entrepris depuis quelques années.

**Il convient à présent d'amorcer un cercle vertueux tel que certains de nos voisins européens l'ont fait, et pour cela faire émerger de nouveaux leaders en HealthTech** qui pourront nourrir, guider, et entraîner d'autres entreprises dans un cycle de réussite.

# RECOMMANDATIONS

## RECOMMANDATION N°1

### “TALENTS, EXÉCUTION, ACCOMPAGNEMENT”

- **Faciliter et encourager l'identification et l'embauche d'experts dans les entreprises et conseils d'administrations** (e.g. mesures de revalorisation des salaires dans les fonctions les plus recherchées, démarche volontaire et concertée vis-à-vis de nos expatriés, visibilité sur les opportunités en France notamment en encourageant les mobilités des cadres des grands groupes vers les entreprises de la HealthTech). Ces experts doivent aider nos entreprises à anticiper les choix stratégiques de développement et à disposer de capacité d'exécution aux standards industriels, en particulier dans les grandes étapes du passage à l'échelle.
- **Mettre en place des mesures sectorielles d'accompagnement des entreprises sur les territoires prioritaires à tous les stades de leur développement** (e.g. start-up studios dédiés à la Santé, structure d'accompagnement type Bpifrance Le Hub, communauté de mentoring et partage d'expérience, en s'appuyant sur les pôles de compétitivité en Santé).
- **Favoriser la diversité et la profondeur des fonds d'investissement spécialisés dans la Biotech et la Medtech** et disposant d'une expertise internationale et de la capacité d'intervention nécessaire, afin de diversifier les sources de financement.

## RECOMMANDATION N°2

### “POLITIQUE INDUSTRIELLE DE SANTÉ, STRUCTURATION DES FILIÈRES”

- **Apporter une cohérence globale en matière de politiques publiques afférentes à l'innovation en santé, en partant d'une expression de besoins** du système de santé et des atouts de la recherche académique et clinique pour déterminer des priorités partagées par l'ensemble des acteurs.
  - **Définir des priorités par thème et géographie**
    - Sélectionner des “hubs” prioritaires pour concentrer les chances de réussite dans des géographies délimitées, bénéficier des effets de proximité et renforcer les acteurs locaux.
    - **Soutenir des thématiques clés telles que le développement de capacités de bioproduction, la digitalisation du secteur, la collecte et l'accès aux données** à tous les stades du processus d'innovation (recherche, recrutement dans les essais cliniques, parcours de soins, données de vie réelle).
- Créer une Agence Innovation Santé responsable de définir et de conduire une politique industrielle d'innovation en santé, de l'amont jusqu'à des sujets d'accès au marché et de fixation du prix,** et de contribuer au chemin de création de valeur médicale et économique par des interactions fortes entre entreprises innovantes et autorités de santé.



## **RECOMMANDATION N°3**

### **“CADRE ADMINISTRATIF ET ATTRACTIVITÉ”**

- **Continuer et renforcer les efforts engagés pour simplifier le cadre administratif.**
  - **Faciliter le transfert de technologie en continuant à professionnaliser et à favoriser la collaboration entre les organismes de transfert** (délais, cohérence des pratiques, lisibilité des politiques de valorisation en santé, prévisibilité de la négociation, modèles de contrats, réduction de l’empilement et de la complexité dans la structuration des transactions), tout en renforçant les exigences en matière de qualification et de maturité industrielle d’actifs valorisables au moment de la création d’entreprise.
  - **Renforcer l’attractivité de la France pour les essais cliniques** (notamment en transformant le dispositif des CPP).
  - **Soutenir l’accès au marché des traitements et dispositifs les plus innovants innovants répondant à des besoins exprimés par le système de santé en s’inspirant des mécanismes développés à l’étranger** (Allemagne, Etats-Unis).
- **Fluidifier la collaboration public / privé** par la valorisation des parcours de carrière dans les entreprises comme dans les administrations.
  - **Valoriser dans les parcours de carrière du secteur public les expériences acquises dans le secteur privé et inciter à participer à l’innovation** (ex. recherche clinique, recherche fondamentale, conseils scientifiques d’entreprises, conseils d’administration).
  - **Inciter l’embauche dans des institutions publiques de profils ciblés issus du secteur privé** afin d’apporter un regard sur les problématiques des entreprises (ex. expériences de développement de startup en Santé au sein des organismes de transfert de technologie).

# AUTEURS ET CONTRIBUTEURS



**Elsy Boglioli Hofman**

Fondatrice et CEO  
Bio-Up



**Thomas Delano**

Partner  
Boston Consulting Group



**Raphaël Didier**

Directeur du Développement,  
Direction de l'Innovation  
Bpifrance



**Paul-François Fournier**

Directeur Exécutif  
Direction de l'Innovation  
Bpifrance



**Fabien Hassan**

Project Leader  
Boston Consulting Group



**Marie Humblot-Ferrero**

Managing Director and Partner  
Boston Consulting Group



**Franck Mouthon**

Président de France Biotech  
Co-fondateur et CEO  
Theranexus



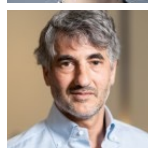
**David Parlongue**

Partner  
Boston Consulting Group



**Sophie Remont**

Directrice de l'expertise  
Bpifrance



**Olivier Wierzba**

Managing Director and Senior  
Partner  
Boston Consulting Group

## LES AUTEURS SOUHAITENT REMERCIER LES PERSONNES SUIVANTES, ENTENDUES EN ENTRETIEN, POUR LEUR DISPONIBILITÉ ET LEUR CONTRIBUTION À CE RAPPORT :

<b>Laurent Arthaud</b>	Directeur Pôle investissement Biotech et Ecotech, Bpifrance	<b>Maïlys Ferrere</b>	Directrice Pôle Investissement Large Venture, Bpifrance
<b>Christophe Bancel</b>	Fondateur & CEO, TISSIUM	<b>Franck Grimaud</b>	Président et Chief Business Officer, Directeur Général, Valneva
<b>Marie Baumier</b>	Directrice de projets relance et relocalisation Santé, Service de l'Industrie, Direction générale des Entreprises (DGE)	<b>Maryvonne Hiance</b>	Présidente, HealthTech For Care et Vice-Présidente & Directrice de la Stratégie, OSE Immunotherapeutics
<b>Olivier Bogillot</b>	Président, Sanofi France	<b>Thierry Laugel</b>	Managing Partner, Kurma Partners
<b>Stéphane Boissel</b>	President & CEO, SparingVision	<b>Rosalie Maurisse</b>	Responsable domaine santé - Direction de l'innovation, Bpifrance
<b>François-Henri Boissel</b>	CEO, Novadiscovery	<b>Julian Mercier</b>	Directeur adjoint du programme santé et biotechnologies, Secrétariat général pour l'investissement (SGPI)
<b>Catherine Borg Capra</b>	Directrice des filières industrielles, Direction de l'innovation, Bpifrance	<b>Antoine Papiernik</b>	Managing Partner & Chairman, Sofinnova Partners
<b>André Choulika</b>	Directeur Général & Administrateur, Collectis	<b>Benjamin Paternot</b>	Directeur Exécutif, Fonds de Fonds, Bpifrance
<b>Thomas Clozel</b>	Co-fondateur et CEO, Owkin	<b>Alexis Peyroles</b>	CEO, OSE Immunotherapeutics
<b>Jean-Christophe Dantonel</b>	Directeur du programme santé, biotechnologies, Secrétariat général pour l'investissement (SGPI)	<b>Pascale Ribon</b>	Directrice, Direction DeepTech, Bpifrance
<b>Caroline Dreyer</b>	Présidente, Réseau SATT	<b>Romain Serman</b>	Directeur, Bpifrance USA
<b>Xavier Duportet</b>	Chief Executive Officer, Eligo Bioscience	<b>Daniel Tassé</b>	Directeur Général et membre du Conseil d'Administration, DBV Technologies
<b>Eric Falcand</b>	Vice President, Global Head of Business Development, Servier Monde	<b>Thibaut Zaccherini</b>	Conseiller en charge des Produits et industries de santé auprès du Ministre des Solidarités et de la Santé

# SOMMAIRE

<b>RÉSUMÉ</b>	<b>3</b>
<b>RECOMMANDATIONS</b>	<b>6</b>
<b>AUTEURS ET CONTRIBUTEURS</b>	<b>8</b>
<b>1. LA RÉVOLUTION DE LA HEALTH TECH EST EN TRAIN DE SE PRODUIRE</b>	<b>10</b>
<b>1.1</b> Une vague d'innovation déjà en train de porter ses premiers fruits	10
<b>1.2</b> Un potentiel économique et stratégique de premier plan	13
<b>1.3</b> La nécessité d'une approche spécifique pour l'innovation en santé	14
<b>2. MALGRÉ UN VIVIER PROMETTEUR, LA FRANCE PEINE À FAIRE ÉMERGER DES LEADERS</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b> Un fort potentiel d'innovation et d'attractivité	17
<b>2.2</b> Un écosystème dynamique, mais une absence de grandes réussites	19
<b>2.3</b> Une compétition internationale qui s'intensifie	23
<b>3. LA RARETÉ DES COMPÉTENCE, LA FRAGMENTATION DES ACTIFS ET LA COMPLEXITÉ ADMINISTRATIVE RESTENT DES FREINS MAJEURS</b>	<b>25</b>
<b>3.1</b> Une capacité à exécuter à renforcer à tous les niveaux	25
<b>3.1</b> Une fragmentation des soutiens publics et privés	30
<b>3.1</b> Une attractivité limitée par une complexité administrative et un manque de prévisibilité pour les acteurs de l'innovation	37
<b>CONCLUSION</b>	<b>44</b>
<b>ANNEXE</b> : Bibliographie et principales sources	<b>45</b>

# LA RÉVOLUTION DE LA HEALTH TECH EST EN TRAIN DE SE PRODUIRE

## 1.1. UNE VAGUE D'INNOVATION EST EN TRAIN DE PORTER SES PREMIERS FRUITS

### UNE RUPTURE SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE

La santé est au cœur d'une vague d'innovations majeures, à la croisée de plusieurs technologies de rupture<sup>4</sup> : génomique, thérapie cellulaire, biomarqueurs, nanotechnologies, bioinformatique, robotique, intelligence artificielle, etc. Ces innovations ouvrent de nouveaux champs, et la promesse de progrès thérapeutiques majeurs permettant une médecine de précision et personnalisée, susceptible de traiter des pathologies jusqu'ici incurables et de manière plus efficace et moins coûteuse la plupart des pathologies fréquentes, d'améliorer significativement les conditions de vie des malades chroniques et d'augmenter l'espérance de vie en bonne santé<sup>5</sup>.

A un extrême du spectre de l'innovation, la biologie est en pleine révolution, avec la découverte de nouvelles méthodes d'édition génomique<sup>6</sup> telles que les ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9 co-découverts par la chercheuse française Emmanuelle Charpentier, prix Nobel de chimie 2020, une compréhension de plus en plus fine des organismes vivants et l'augmentation de notre capacité à fabriquer des thérapies cellulaires, notamment à partir de cellules souches.

De l'autre côté du spectre, les technologies numériques permettent aussi le développement de produits et services destinés à faciliter la recherche médicale (identification de cibles thérapeutiques, recrutement des patients pour les essais cliniques, simulation des effets du médicament sur chaque patient grâce à des clones virtuels, etc.). En recourant au Big Data et à l'intelligence artificielle, des sociétés comme Owkin, Akemia ou encore Novadiscovery constituent des accélérateurs d'innovation bénéficiant à un pan entier de l'écosystème de santé. La modélisation des interactions entre molécules et cibles thérapeutiques devrait s'accélérer avec la prise en compte par les autorités de santé<sup>7</sup> des données dites *in silico*, issues de simulations numériques<sup>8</sup>. De même, l'utilisation croissante des "données de vie réelles"<sup>9</sup>, y compris dans les phases d'approbation en complément des essais randomisés contrôlés (ERC), atteste de l'importance cruciale de la collecte et de l'accès à la donnée<sup>10</sup>.

<sup>4</sup> Voir "Deep Tech: The Great Wave of Innovation", BCG et Hello Tomorrow, Janvier 2021.

<sup>5</sup> Voir : "Santé 2030. Une analyse prospective de l'innovation en santé. Edition 2020", Les Entreprises du Médicament (LEEM), Mars 2019.

<sup>6</sup> Source : "CRISPR-Cas9 : vers un outil plus sûr pour éditer les génomes", INSERM, 14 mai 2019.

<sup>7</sup> Voir "EMA Regulatory Science to 2025", European Medicines Agency, 2020.

<sup>8</sup> Voir "A Digital Redesign for Clinical Trials", Boston Consulting Group, Juin 2019.

<sup>9</sup> Voir "Transforming Clinical Trials with Real-World Evidence", Boston Consulting Group, Février 2021.

<sup>10</sup> Voir Real World Evidence Program, U.S. Food and Drug Administration, Décembre 2018 ; "Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé L'exemple du médicament", Bernard Bégau, Dominique Polton, Franck von Lenep, Mai 2017.

## LA HEALTH TECH, QU'EST-CE QUE C'EST ?

Si les définitions peuvent varier selon les institutions, on distingue communément trois grandes catégories de startups au sein de la Health Tech :

**Les Biotechs** recourent à des méthodes et des techniques utilisant des composants du vivant (molécules, cellules, organismes...) pour rechercher, modifier ou produire des produits de santé. Valneva, première capitalisation française du secteur grâce à ses avancées sur le vaccin Covid, développe aussi des vaccins prophylactiques contre des maladies infectieuses comme la maladie de Lyme, ou le chikungunya.

**Les Medtechs** développent des dispositifs médicaux dans la robotique chirurgicale, la télémédecine, les technologies optiques, la cicatrisation ou encore l'imagerie médicale. Ainsi, Stilla Technologies a pu développer une

solution complète pour la détection du SARS-CoV-2 par PCR digitale.

**Les entreprises "e-santé"** utilisent les technologies numériques pour un meilleur parcours de santé, proposent des diagnostics à distance, et depuis peu de véritables thérapies numériques. Les Etats-Unis ont été les premiers à approuver une application digitale avec reSET-O en 2018, qui aide les patients à gérer la dépendance aux opioïdes<sup>11</sup>. En France, Moovcare devient en 2020 la première thérapie digitale remboursée, pour aider à détecter les risques de rechute et de complications après un cancer du poumon. L'usage de ces applications, prescrit par un médecin et faisant l'objet de remboursement, pourrait se développer rapidement, en particulier pour la santé mentale (schizophrénie, Alzheimer, troubles dépressifs majeurs, addictions)<sup>12</sup>.

## UN IMPACT DÉJÀ PERCEPTIBLE SUR LA R&D PHARMACEUTIQUE

L'effet combiné de ces deux types d'innovations est déjà en train de porter ses fruits. Une analyse du BCG parue dans la revue Nature<sup>13</sup> montre que la loi d'Eroom (allusion à la "loi de Moore" en informatique, à l'envers), qui prédisait une baisse de la productivité de la R&D pharmaceutique, s'est inversée au début des années 2010. Autrement dit, le coût de développement moyen d'un nouveau médicament, après avoir cru exceptionnellement au vingtième siècle, jusqu'à dépasser le milliard de dollars,

serait en train de se stabiliser voire de baisser, probablement grâce à une meilleure disponibilité de la donnée et une meilleure utilisation dans la prise de décision. Cela concernerait à la fois les phases de recherche "pure" et les phases de développement avec une vitesse et une précision accrue. De ce fait, le nombre de lancements de nouvelles substances actives tend à s'accélérer, avec 54 mises sur le marché attendues en 2019-2023 contre 38 en 2004-2008 (+40%)<sup>14</sup>.

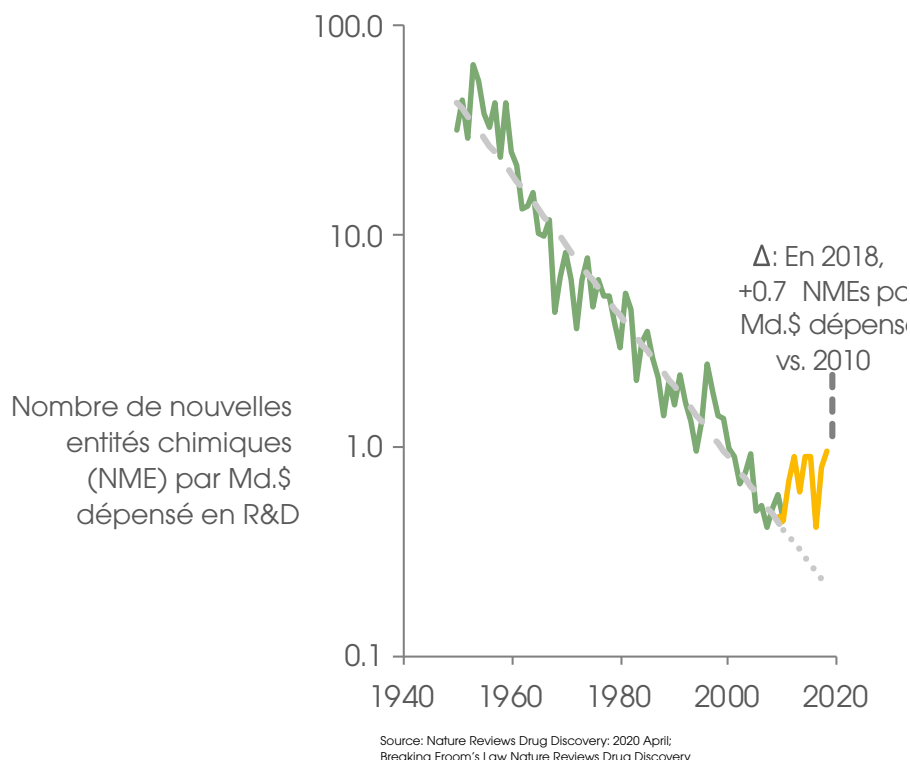
<sup>11</sup> Source : "FDA clears mobile medical app to help those with opioid use disorder stay in recovery programs", U.S. Food and Drug Administration, 10 décembre 2018.

<sup>12</sup> Source : "The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023", IQVIA Institute, Janvier 2019.

<sup>13</sup> Source : Ringel, Michael S., et al. «Breaking Eroom's Law.» Nature reviews. Drug discovery (2020).

<sup>14</sup> Source : "The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023", IQVIA Institute, Janvier 2019.

## UN RETOURNEMENT DE LA PRODUCTIVITÉ DE LA R&D AUTOUR DE 2010



## DES VALORISATIONS ET LES FINANCEMENTS EN HAUSSE

**Les entreprises innovantes de la Health Tech profitent de cette dynamique positive.** Dans ce contexte d'innovation accrue, les marchés et investisseurs ont bien compris le potentiel que représentent les Health Techs. Des sociétés inconnues du grand public parviennent en quelques mois à des valorisations comparables à celles de grands groupes.

Ainsi, la société Sana Biotechnology, créée en 2018 à Seattle et spécialisée dans la création et la fourniture de cellules artificielles a pu lever plus de 700 millions de dollars auprès de 11 investisseurs institutionnels en 2020. Allogene Therapeutics, fondée en 2017 à San Francisco, est parvenue à lever plus de 500 millions de dollars avant d'entrer au Nasdaq dès 2018, avec moins de 300 employés. Sa valorisation atteint à présent 4,5 milliards d'euros<sup>15</sup>, soit quasiment l'équivalent de celle d'un groupe comme JCDecaux, leader mondial du mobilier urbain avec plus de 10 000 salariés. Ces opérations se traduisent par une surperformance des fonds spécialisés en santé, et permettent aux investisseurs de réaliser des plus-values qui sont le plus souvent réinjectées dans le financement de nouvelles entreprises, alimentant ainsi le système d'innovation.

<sup>15</sup> Source : Sites internet Allogene Therapeutics, LinkedIn, Crunchbase, JCDecaux, consultés le 16 mars 2021.

## 1.2. UN POTENTIEL ÉCONOMIQUE ET STRATÉGIQUE DE PREMIER PLAN

### UN POTENTIEL DE CRÉATION DE VALEUR SIGNIFICATIF

Au-delà des valorisations spectaculaires des entreprises de la Health Tech, l'innovation en santé représente un potentiel économique important. Ainsi, ce secteur génère aujourd'hui le 4<sup>ème</sup> excédent commercial de la France<sup>16</sup>. Si l'on se concentre sur la Health Tech (qui exclut notamment les grands groupes pharmaceutiques), les principales entreprises du secteur ont généré un chiffre d'affaires de près de 800M€ en 2019 en France, près du double de 2014<sup>17</sup>.

En suivant la dynamique observée autour de Boston au Massachusetts, les Biotechs et Medtechs pourraient représenter 180 000 emplois directs et indirects en France d'ici à 2030, soit 130 000 emplois français supplémentaires par rapport à aujourd'hui<sup>18</sup>.

### L'IMPORTANCE STRATÉGIQUE DE L'INNOVATION EN SANTÉ, Y COMPRIS AU NIVEAU EUROPÉEN

En plus de ce potentiel économique, **les entreprises de la Health Tech ont un rôle à jouer dans la réindustrialisation et la politique de souveraineté de l'Europe en matière de santé**. Actuellement, 80% des IPA (ingrédients pharmaceutiques actifs) proviennent d'Inde ou de Chine ; et 40% des médicaments vendus en Europe proviennent également de ces pays<sup>19</sup>. La crise de la Covid a mis en lumière ces enjeux.

La sécurité sanitaire impose à la fois une politique de souveraineté, avec la relocalisation de certaines capacités de production, du moins à l'échelle de l'Europe pour éviter les redondances entre pays. Mais il s'agit aussi de sécuriser l'approvisionnement par la diversification des chaînes, de constituer des stocks ou encore de renforcer l'agilité permettant le redéploiement de moyens de production.

Au démarrage de la pandémie, l'attention s'est focalisée sur des dispositifs matures comme les masques et les respirateurs. Très vite, il est apparu que la capacité à innover dans les traitements

puis les vaccins offrait un accès privilégié aux pays à l'origine de ces découvertes, via des Biotechs comme Moderna et BioNTech. L'innovation est donc aussi et avant tout une question de santé publique, puisqu'elle permet d'offrir aux patients les meilleures solutions disponibles. Et elle rejoint les questions de souveraineté lorsque les Etats-Unis imposent aux entreprises recevant des financements à localiser leur capacité de production sur le sol américain, renforçant la compétence locale et les emplois. De ce point de vue, l'innovation pourrait contribuer au développement de l'infrastructure industrielle française, en particulier en matière de bioproduction.

Dans ce contexte, **la santé devient incontournable dans l'agenda politique français et européen**, comme l'illustre la stratégie pharmaceutique pour l'Europe adoptée en novembre 2020, ou le projet de création d'une Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (HERA).

<sup>16</sup> Source : "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021.

<sup>17</sup> Source : "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021.

<sup>18</sup> Source : "La French Health Tech. Faire de la France un Leader Mondial de la Santé", France Biotech et Boston Consulting Group (BCG), Mars 2017.

<sup>19</sup> Source : Parlement Européen, Commission de l'environnement, rapport adopté le 14 juillet 2020.

## 1.3. LA NÉCESSITÉ D'UNE APPROCHE SPÉCIFIQUE POUR L'INNOVATION EN SANTÉ

Pour faciliter l'innovation, il est primordial de bien prendre en compte les spécificités de la Health Tech pour compléter les politiques publiques généralistes de soutien à l'innovation par des mesures spécifiques à la santé.

### LES BESOINS SPÉCIFIQUES DES BIOTECHS

S'il est difficile de généraliser à tout le secteur qui est très varié, **la plupart des startups de la Health Tech sont confrontées à des problématiques communes et spécifiques à la santé :**

- **Articulation entre recherche publique et recherche privée**, faisant souvent l'objet d'une licence par les Offices de Transfert de Technologie (OTT) puis d'une relation maintenue avec les centres de recherche ;
- **Tryptique durée, coût et risque élevés, en particulier pour une Biotech :**
  - Temps de développement de l'ordre de 10 à 15 ans contre quelques mois pour une plateforme numérique ;
  - Besoins en financement extrêmement importants, de l'ordre de 1,5 milliards d'euros pour mettre une nouvelle molécule sur le marché<sup>20</sup>, d'où une maturité de l'environnement de financement par rapport à d'autres secteurs ;
  - Risque élevé, avec environ 2% de probabilité de succès qu'un médicament candidat parvienne jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché ;
  - Prise en compte du rôle de la R&D externe dans le modèle économique des grands groupes pour réduire les risques, et racheter les startups lorsqu'elles se rapprochent de la mise sur le marché ;

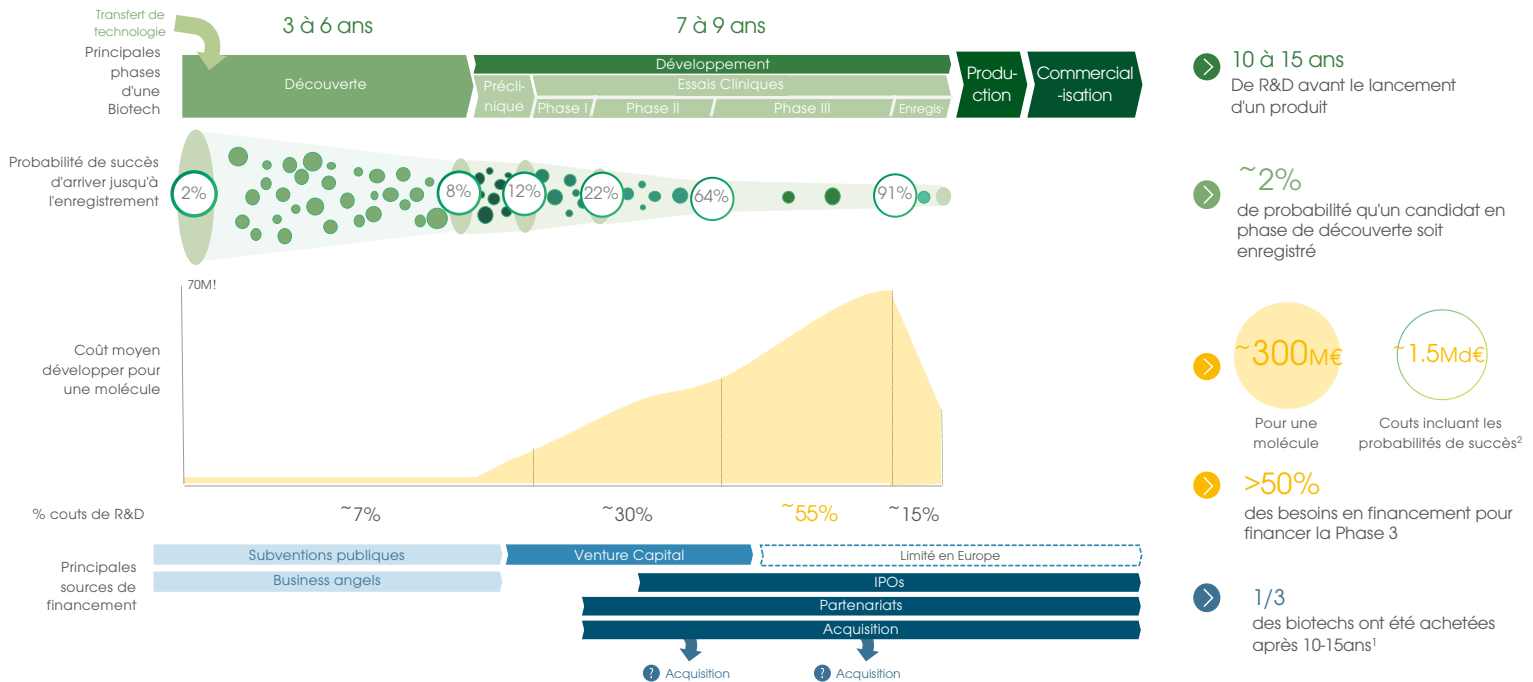
- **Expertise spécifique nécessaire à chaque étape**, de la découverte scientifique à la maîtrise de l'industrialisation de lots cliniques ou du dialogue avec diverses autorités réglementaires, d'où un recours à la sous-traitance dès les premiers stades de développement<sup>21</sup> et un besoin de concentrer les compétences disponibles sur les actifs les plus prometteurs.

<sup>20</sup> Source : Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., & Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature reviews Drug discovery*, 9(3), 203-214.

<sup>21</sup> 76% des Health Tech recourent à la sous-traitance pour la R&D, 63% pour production et services. Source : "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021.



## LE DÉVELOPPEMENT D'UN PRODUIT DE BIOTECHNOLOGIE EST UN PROCESSUS LONG ET COUTEUR, AVEC DE FAIBLES PROBABILITÉS DE SUCCÈS



1. 1/3 des biotechs fondées en 2000-2004 ont été achetées d'ici 2019 (11,150 entreprises – July 2019). 2. En prenant en compte les probabilités de succès, mais pas le coût du capital  
Source : Panorama France Biotech 2020. EIB – Financing the next wave of medical breakthrough (2018). «How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge» (S.M Paul, 2010)

**Les Biotechs sont des entreprises tout à fait spécifiques également en ce qu'elles requièrent de mobiliser des dizaines d'employés et la nécessité de financer des recherches de pointe pendant des années sans générer le moindre euro de revenu.**

Une grande partie d'entre elles se construit autour d'une innovation spécifique et d'une application thérapeutique envisagée. Pour autant, le succès de ces entreprises ne repose pas nécessairement sur un seul produit, les applications pouvant être multiples et générer tout un portefeuille d'études cliniques et de candidats propriétaires. Vu les faibles

probabilités de succès, les Biotechs les plus prometteuses parviennent souvent à constituer "une plateforme" de candidats. Collectis, deuxième valorisation française début 2021, dispose ainsi de six candidats en Phase I<sup>22</sup>.

**La rapidité est essentielle** : le dépôt du brevet lance un délai au terme duquel l'innovation ne sera plus profitable, en particulier pour les Biotechs. Tout délai dans l'accès au marché, que ce soit en amont au moment du transfert de technologie ou en aval pour obtenir le remboursement, crée une perte de valeur pour l'entreprise innovante.

## UNE INTERNATIONALISATION QUI FAIT PARTIE DU MODÈLE D'AFFAIRES

Contrairement à d'autres secteurs, **une Biotech n'a pas nécessairement intérêt à commencer son développement commercial par son marché d'origine**. Vu la taille du marché américain (près de 40% du marché mondial du médicament en valeur<sup>23</sup>) et les prix qui y sont largement supérieurs que ceux pratiqués notamment en Europe, le modèle économique d'une Biotech repose souvent sur un succès

dans ce pays. Aujourd'hui, le consommateur américain finance de fait l'innovation en santé avec des prix en moyenne 2.5x supérieurs aux pays de l'OCDE<sup>24</sup>, ce qui permet au marché américain d'être le premier marché au monde et de préserver la souveraineté sanitaire, mais ce qui pose également des problématiques d'accès équitable aux soins et de santé publique.

<sup>22</sup> Source : Site internet de Collectis, consulté le 15 mars 2021.

<sup>23</sup> Source : "Global Medicine Spending and Usage Trends", IQVIA Institute, Mars 2020.

<sup>24</sup> Source : "International Prescription Drug Prices Comparison - Current Empirical Estimates and Comparisons with Previous Studies" Andrew W. Mulcahy, Christopher M. Whaley, Mahlet G. Tebeka, Daniel Schwam, Nathaniel Edenfield, Alejandro U. Becerra-Omelas, RAND corporation, 2021 - note : comparaison avec 32 pays.

Pour beaucoup de thérapies, destinées à des marchés très ciblés qui n'atteignent que quelques milliers de patients dans le monde et font l'objet de procédures spécifiques, la santé est donc souvent un marché d'abord américain avant d'être mondial. Pour se déployer sur le marché américain, les Biotechs et Medtechs qui réussissent s'appuient sur des relais locaux : ouverture du capital aux fonds américains, essais cliniques sur le sol américain, recrutement de spécialistes locaux, partenariat avec des laboratoires pharmaceutiques établis, localisation d'une partie des capacités de production.

**L'internationalisation est donc à la fois indispensable et multidimensionnelle.** La circulation des innovations permet l'accès des patients aux meilleurs traitements disponibles. Mais elle peut aussi créer des tensions, et placer les biotechs au centre d'enjeux politiques ou diplomatiques : les entreprises les plus proches de produire des traitements ou un vaccin ont par exemple été soumises lors de la crise du coronavirus à des pressions de la part de différents pays pour bénéficier d'un accès privilégié.

Le périmètre de ce rapport est la Health Tech française, mais il est clair que toute politique de soutien à l'innovation dans la santé peut bénéficier de l'échelle européenne pour réduire les risques de neutralisation mutuelle, concentrer les moyens et définir des priorités communes.



*La santé est un marché mondial.  
L'internationalisation fait partie du succès.”*

Maïlys Ferrere, Bpifrance



*Pour réussir, il faut se donner les moyens de ses ambitions et ne pas avoir peur d'investir. Si le projet est bon, l'argent suivra.”*

Stéphane Boissel, Spring Vision

## UNE VOCATION À SE RAPPROCHER DES GRANDS GROUPES

Enfin, dernière spécificité, **les entreprises de la Health Tech n'ont pas nécessairement vocation à demeurer autonomes.** Lorsque le produit se rapproche de l'autorisation de mise sur le marché, l'industrialisation à l'échelle et le déploiement d'un réseau commercial nécessitent souvent une intégration au sein de grands laboratoires pharmaceutiques, qui bénéficient à leur tour de ces innovations.

Il est important de comprendre et anticiper le fait que certaines de nos sociétés suivront ce chemin, et seront rachetées par des acteurs étrangers. A titre d'exemple, la biotech Therachon, créée à Nice en 2014, a été rachetée plus de 800 M\$ par le laboratoire Pfizer en 2019<sup>25</sup>.

**Il sera clé de trouver un équilibre qui permettra à la France et l'Europe de maintenir certaines sociétés sur leur sol** ou du moins une partie significative de leur activité, alors que d'autres pourront le quitter, pour se rapprocher notamment du marché américain. Pour cela, il faut assurer aux Health Tech françaises une exposition forte aux grands groupes déjà présents sur le territoire, qui seront alors incités à rapprocher les startups de leurs localisations existantes.

Finalement, **la Health Tech repose autant au moins autant sur des découvertes et des paris individuels que sur une dynamique collective associant l'ensemble de l'écosystème,** de la recherche aux grands groupes pharmaceutiques en passant par le régulateur.

<sup>25</sup> Source : "Pfizer acquiert la biotech clinique de Therachon", Communiqué de presse, Pfizer, 9 mai 2019

# MALGRÉ UN VIVIER PROMETTEUR, LA FRANCE PEINE À FAIRE ÉMERGER DES LEADERS

## 2.1. UN FORT POTENTIEL D'INNOVATION ET D'ATTRACTIVITÉ

La France dispose incontestablement d'atouts pour l'innovation en santé : un très bon système de santé, une recherche d'excellence, un environnement généralement favorable à l'innovation et des financements publics importants dans ce domaine. De nombreux rapports<sup>26</sup> pointent ce potentiel, et les progrès réalisés depuis quelques années pour favoriser la réussite des entreprises françaises.

### L'EXCELLENCE DE LA RECHERCHE EN SANTÉ ET UNE CULTURE DE VALORISATION

**Plus de la moitié des entreprises de la Health Tech françaises ont été créées à partir de recherches académiques ou publiques<sup>27</sup>.** La France peut s'appuyer sur l'excellence de sa recherche<sup>28</sup>. Dans le classement SCImago Institutions Rankings (SIR)<sup>29</sup>, qui prend en compte les publications mais aussi l'innovation et l'impact social, l'INSERM figure même à la deuxième place mondiale et l'APHP à la 13<sup>ème</sup> parmi les institutions de santé. D'autres institutions comme l'Institut de la Vision, les Hospices Civils de Lyon, ou l'Institut Curie disposent d'une expertise reconnue mondialement. Pour maintenir son excellence, la recherche et la formation françaises devront continuer à développer des filières d'excellence dans les domaines de demain, et s'adapter aux évolutions de la biologie<sup>30</sup> et à leur impact sur la santé.

**L'attractivité de la France est notamment liée à un coût maîtrisé de la recherche,** soutenu par le Crédit Impôt Recherche (CIR) et d'autres incitations fiscales. Toutefois, la suppression du dispositif de doublement de l'assiette du CIR

pour les entreprises qui confient des travaux de R&D à des laboratoires publics de recherche risque de porter atteinte au développement des partenariats publics-privés<sup>31</sup>. D'après l'ANRT, le coût moyen du chercheur est la moitié du coût américain, comparable à celui observé en Chine. En miroir, cela se traduit par des rémunérations relativement faibles et homogènes, ne permettant pas une rémunération compétitive dans les domaines d'innovation où la compétition internationale est la plus vive, et pouvant endommager à long terme cette tradition d'excellence. Il convient de rester vigilant sur le sujet pour limiter les risques d'expatriation des meilleurs chercheurs.



*La France a tous les atouts pour réussir. Mais attention au repli sur soi, la science est par nature internationale et pour réussir il faut s'ouvrir : avoir un management, un conseil d'administration et des investisseurs internationaux et construire sur les meilleurs talents.”*

Antoine Papiernik, Sofinnova Partners

<sup>26</sup> Voir Annexe : Bibliographie et sources.

<sup>27</sup> "Panorama France HealthTech 2019. 17<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Euronext, EY, QBE, Février 2020.

<sup>28</sup> Le CNRS et l'INSERM figurent respectivement à la 11<sup>ème</sup> et 44<sup>ème</sup> place du classement Nature des publications scientifiques dans la catégorie "Sciences de la Vie", tandis que l'APHP occupe la 49<sup>ème</sup> place du classement parmi les institutions de santé. Source : Nature Index 2020, consulté sur <https://www.natureindex.com> le 22 mars 2021.

<sup>29</sup> Source : SCImago Institutions Rankings 2020

<sup>30</sup> "Deep Tech: The Great Wave of Innovation", BCG et Hello Tomorrow, Janvier 2021.

<sup>31</sup> Source : Projet de loi de finances pour 2021 : Recherche et enseignement supérieur. Avis n° 143 (2020-2021) de M<sup>me</sup> Laure DARCOS et M. Stéphane PIEDNOIR, fait au nom de la commission de la culture, de l'éducation et de la communication, déposé le 19 novembre 2020.



*La santé est en train de passer de la chimie à la biologie - et la France accumule du retard sur tout ce qui touche à l'ingénierie du vivant, la biologie de synthèse, qui est déjà une très grande source d'innovation et succès.*"

Xavier Duportet, Eligo Biosciences

**Cette excellence scientifique pourrait être encore mieux mobilisée au service de l'innovation.** Selon le "Global Competitive Index" du World Economic Forum, la France est 7<sup>ème</sup> en «Qualité des institutions scientifiques de recherche», mais 35<sup>ème</sup> en "Collaboration université-entreprises pour la R&D"<sup>32</sup>. Si la loi PACTE de 2019 visait notamment à créer davantage de passerelles entre le monde de la recherche et le monde de l'entreprise en simplifiant les règles encadrant l'implication de chercheurs dans la création et le développement d'entreprises, les projets de créations de sociétés ne sont pas encore suffisamment fléchés et reconnus.



*Il faut absolument revaloriser la recherche : renforcer l'attractivité, créer des passerelles, mettre en avant les parcours internationaux et entrepreneuriaux, et investir dans les disciplines de demain comme la bio-informatique.*"

Thomas Clozel, Owkin

La valorisation de la recherche joue ici un rôle essentiel. De ce point de vue, la structuration des organismes de transfert de technologie et la création en 2010 des SATT (Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies), dotées de près de 900M€ a constitué un indéniable progrès, notamment pour rapprocher les acteurs de la recherche et de la valorisation sur les territoires. Aujourd'hui, grâce à un travail de long terme de l'administration et à la vocation de convertir les innovations scientifiques en traitements pour les patients, la santé est le domaine scientifique dans lequel les chercheurs maîtrisent le mieux les mécanismes de transfert et créent le plus d'entreprises.



*La santé est le domaine où la valorisation de la recherche est la plus mûre : quasi la moitié des start-ups issues des SATT sont dans la santé.*"

Caroline Dreyer, SATT

## L'ESSOR DE L'E-SANTÉ

**Le domaine de l'e-santé bénéficie de l'essor général de la Tech française, et peut capitaliser sur un écosystème d'entrepreneurs expérimentés et d'ingénieurs informatiques compétents.** Avec une levée de fonds de 150M€ en 2019, Doctolib, créé en 2013, a atteint une valorisation de plus d'un milliard d'euros<sup>33</sup> en digitalisant la prise de rendez-vous et les parcours de soins. Alan, assurance santé en ligne créée en 2016, a déjà levé près de 125 M€ pour financer sa croissance européenne<sup>34</sup>.

**La Covid favorise cette effervescence du domaine de l'e-santé,** avec des solutions d'optimisation des systèmes de soins, de gestion de flux de patients, de suivi des patients et de téléconsultation, et des mesures de confinement qui ont levé certains freins réglementaires et psychologiques pour changer en profondeur le comportement des praticiens et patients.

Pour soutenir cet essor, l'accès aux données de santé est indispensable et permet d'exploiter les potentialités de l'intelligence artificielle, et l'Europe a l'opportunité d'inventer un modèle de santé numérique compatible avec ses exigences en matière de données personnelles. «Accéder aux données cliniques tout en respectant le cadre RGPD est un enjeu majeur pour le développement de la e-santé» selon François-Henri Boissel, CEO de Novadiscovery.



*Dans l'e-santé, la France a tout pour réussir : excellence des ingénieurs, parcours entrepreneuriaux, aide étatique, accès aux financements.*"

Thierry Laugel, Kurma Partners

<sup>32</sup> Source : The Global Competitiveness report, World Economic Forum, 17/18. Note : Mesurée par la réponse à la question suivante : "In your country, to what extent do business and universities collaborate on research and development (R&D)? (1 = do not collaborate at all; 7 = collaborate extensively)".

<sup>33</sup> Source : "Doctolib is now a unicorn with new \$170 million round", Techcrunch, 20 mars 2019.

<sup>34</sup> Source : "French Company Alan Secures \$54M Series C To Expand Digital Health Insurance Across Europe", Crunchbase, 20 avril 2020.

## 2.2. UN ÉCOSYSTÈME DYNAMIQUE, MAIS UNE ABSENCE DE GRANDES RÉUSSITES

### UN VIVIER DE PLUS EN PLUS RICHE ET MATURE

La dynamique de création des start-ups est positive, avec de plus en plus de sociétés en France, qui gagnent en maturité et commencent à générer des revenus significatifs. L'écosystème HealthTech français compte 2 000 entreprises innovantes dans le domaine des biotech (750), medtech (1100) et e-santé (200). Les principales entreprises du secteur réalisent un chiffre d'affaires supérieur à 800 M€<sup>35</sup>. Les entreprises étant de plus en plus nombreuses à croître et à commercialiser leurs

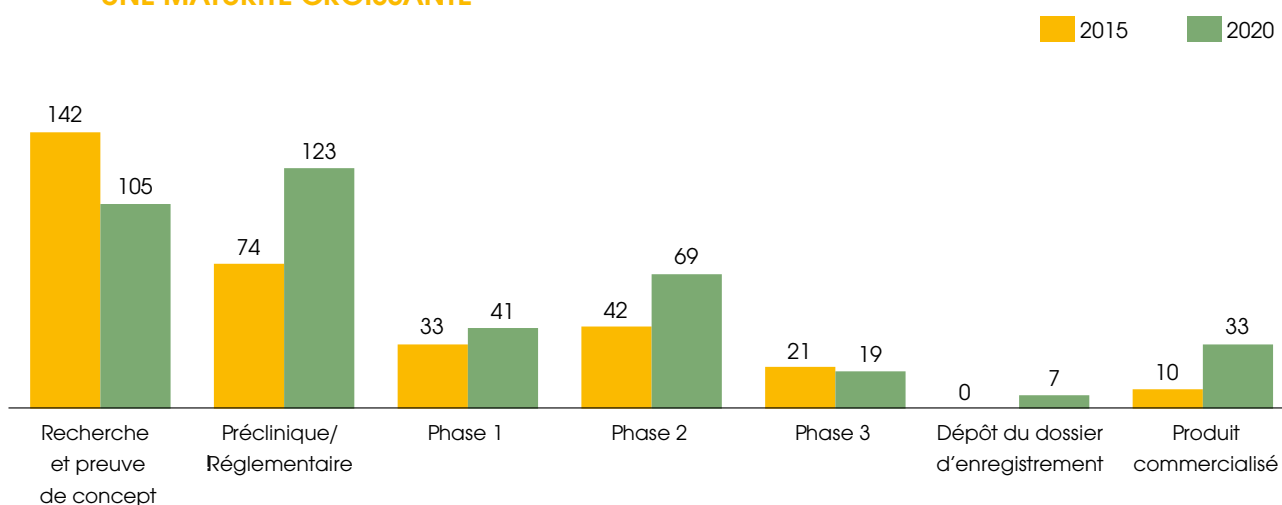
produits et services, l'expérience collective s'accroît. La création de l'accélérateur Hub HealthTech par Bpifrance fin 2017 participe notamment de ce mouvement en facilitant le partage d'expériences et en proposant un accompagnement spécifique à la santé.



*Tout y est, il suffit de se concentrer sur le passage de bonnes innovations scientifiques en bons produits commercialisables.*

Stéphane Boissel, Spring Vision

### PHASE DE DÉVELOPPEMENT DES PRODUITS DES BIOTECH FRANÇAISES : UNE MATURITÉ CROISSANTE



Derrière ces chiffres, **la HealthTech française a mûri au cours des dernières années**. La filière a doublé son chiffre d'affaires en 5 ans, les Biotechs ont vu leurs portefeuilles avancer vers la commercialisation, et côté e-santé un réel essor est maintenant perceptible. Cette dynamique bénéficie de l'historique du secteur, puisque les premières Biotechs françaises sont apparues dès les années 1980, mais aussi de l'accélération provoquée par la Covid : la capitalisation des Health Tech cotées a ainsi augmenté de près de 70% en un an<sup>36</sup>.



*Après 40 ans d'innovation dans les biotechs, la France doit accélérer et faire de l'émergence de leaders en Health Tech une priorité stratégique.*

André Choulika, Celectis

<sup>35</sup> Chiffre d'affaires cumulé des entreprises répondantes au Panorama France Biotech. Source : "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021.

<sup>36</sup> Source : Analyse BCG, Données Thomson Reuters Eikon, capitalisation au 1<sup>er</sup> mars 2021 vs. 1<sup>er</sup> janvier 2020, alors que le CAC40 est resté à un niveau comparable. Health Tech : entreprises cotées créées après 1990 et générant moins de 500M€ de revenus, appartenant aux secteurs pertinents.

## UN ÉCOSYSTÈME ATTRACTIF POUR LES INVESTISSEURS INTERNATIONAUX

**Autour de ces entreprises, l'écosystème se structure rapidement et évolue vers plus de professionnalisation, plus de partage d'expérience.**

L'attractivité de la "scène" Health Tech pour les entrepreneurs internationaux continue donc logiquement à progresser. Aujourd'hui la France est d'ailleurs le deuxième pays européen attirant le plus de capitaux dans le secteur de la Health Tech après le Royaume-Uni.

Une cinquantaine d'investisseurs étrangers ont participé aux levées de fonds de startups françaises entre 2015 et 2019, principalement européens et américains. Les investisseurs

asiatiques restent néanmoins très marginaux, mais représentent un nouveau potentiel de développement pour mobiliser des capitaux importants<sup>37</sup>.



*Nous avons un excellent environnement en France pour innover - mais toujours pas de champions comme Galapagos, Ablynx, ou Actelion pour amorcer un cercle vertueux.*

Alexis Peyroles, Ose Immunotherapeutics

## UNE ABSENCE DE TRÈS GRANDE RÉUSSITE SUR LAQUELLE BÂTIR

Pourtant, **malgré quelques belles réussites, la Health Tech française ne compte à ce jour aucun vrai champion incontestable.** Si l'on prend le critère de la capitalisation boursière, aucune entreprise française n'est parvenue durablement à dépasser le milliard d'euros de capitalisation boursière, et, a fortiori, le seuil des 10 Mds.€. Pourtant, dans les dernières années, de nombreuses entreprises (comme Genfit, DBV Technologies, Cellectis, AB Science ou encore Valneva) s'en sont rapprochées. Mais à chaque fois, des difficultés dans le développement clinique ou l'industrialisation ont repoussé le succès.

Si la France conserve un vivier exceptionnel de petites startups (84% emploient moins de 30 salariés) qui continue à s'enrichir avec plus de 60 Health Techs créées chaque année<sup>38</sup>, reflétant un vrai dynamisme entrepreneurial, il convient donc de s'interroger sur les raisons de cet échec relatif à atteindre une taille critique.

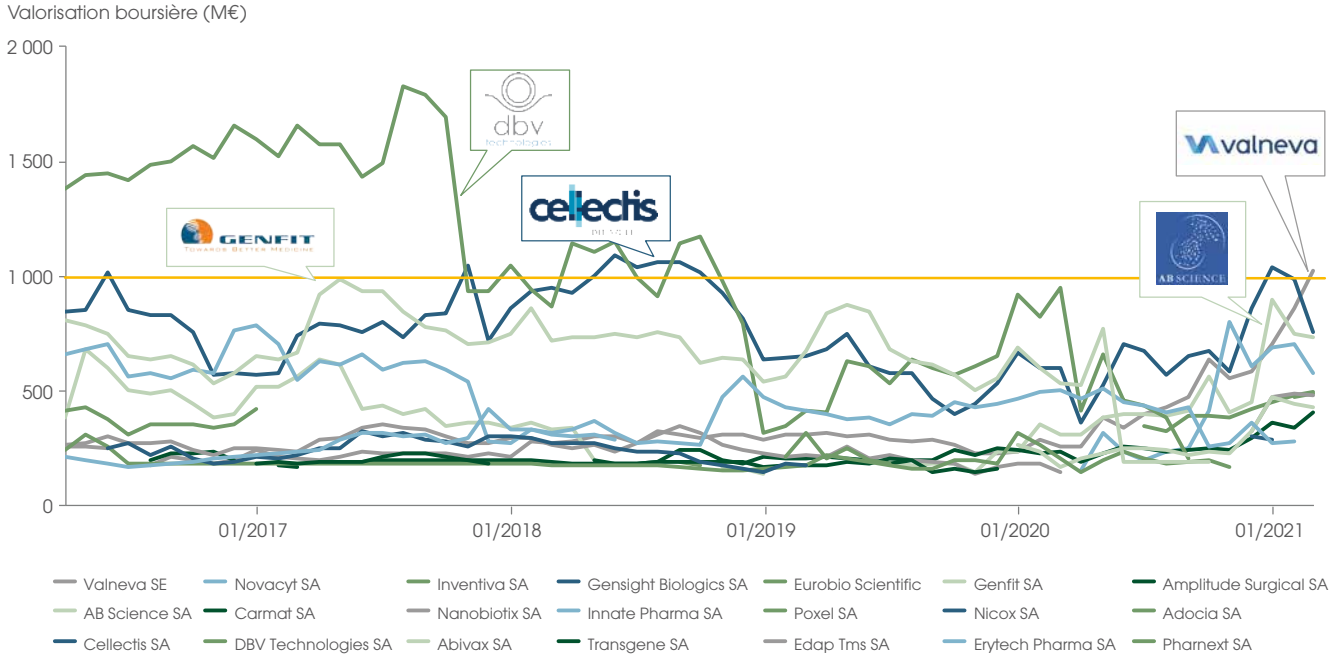
D'autant que ce constat est moins vrai ailleurs. Les Etats-Unis comptent désormais plus de 160 "licornes" dans le secteur. En Europe, l'Allemagne en compte 6, le Royaume-Uni 5, et le Bénélux 3, malgré des viviers a priori moins profonds, comme le montre le nombre total d'entreprises cotées. La "pyramide" Health Tech française dispose donc d'une base relativement large mais d'un sommet aplati, là où d'autres pays parviennent à faire émerger des champions malgré une base plus étroite.

<sup>37</sup> Source : "Fonds étrangers de capital risque dans la santé : le radar Bpifrance Le Hub", Lucas Delannoy, Bpifrance, 2 décembre 2020.

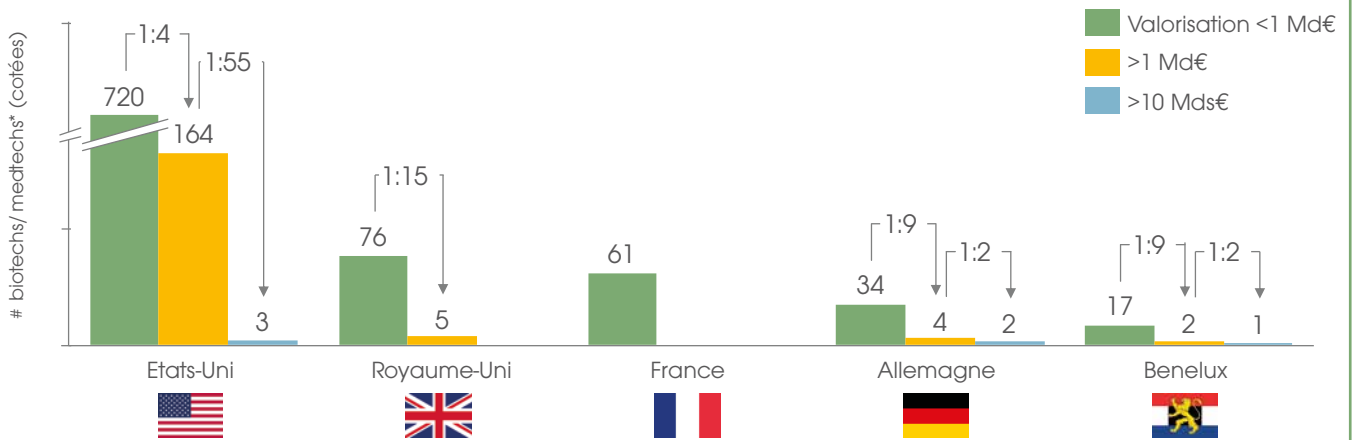
<sup>38</sup> Voir "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021

## LE CAP DU MILLIARD D'EUROS DE VALORISATION BOURSÈRE APPROCHÉ MAIS JAMAIS FRANCHI DURABLEMENT PAR LA HEALTH TECH FRANÇAISE

Top 10 de la French Health Tech par capitalisation boursière mois par mois depuis 5 ans



## LA FRANCE NE PARVIENT PAS À FAIRE ÉMERGER DES LEADERS

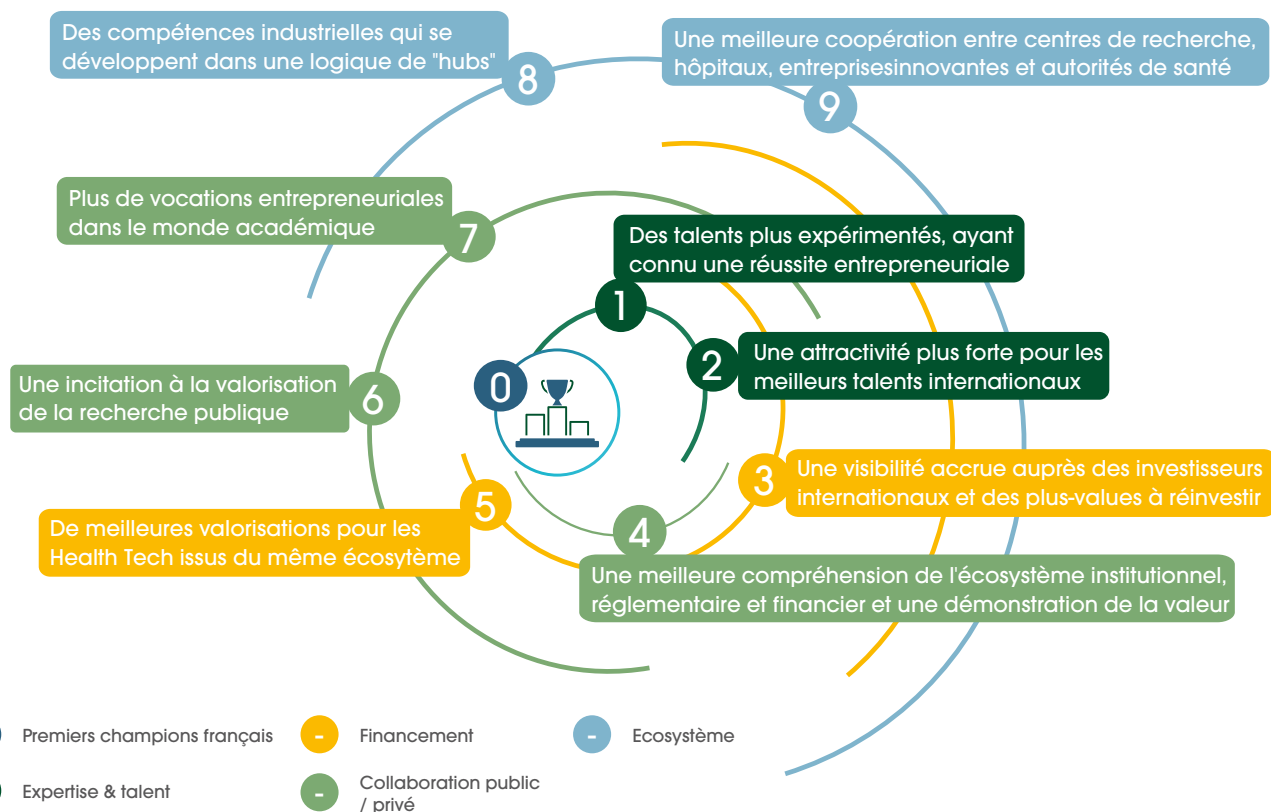


## DES PREMIERS LEADERS À FAIRE ÉMERGER POUR ENTRER DANS UN CERCLE VERTUEUX

Ce **“plafond de verre”** du passage à l'échelle, bien identifié<sup>39</sup>, persiste. Or au-delà de l'effet symbolique, ce constat constitue un vrai frein au développement de la Health Tech. Contrairement à d'autres secteurs, une Biotech ou une Medtech qui réussit doit nécessairement faire approuver son produit, ce qui implique notamment de passer par une phase III et des investissements importants. Il est structurellement impossible, à moins de se contenter de prestations de services de R&D pour des grands groupes, de se financer durablement sans la promesse d'une croissance exponentielle à la sortie du produit. De même, l'e-santé repose souvent sur des effets d'échelle, encore renforcés par l'intelligence artificielle qui requiert la consolidation de volumes importants de données, comme d'autres secteurs du numérique. Les modèles d'affaires durables passent donc souvent par un passage à l'échelle.

Enfin, la réussite de premiers champions capables de passer à l'échelle permettrait d'enclencher un mouvement. L'observation d'autres “hubs” de biotechs dans le monde (Boston, San Francisco, Bâle) montre que les succès ont un effet d'entraînement sur les autres entreprises et permettent d'enclencher un cercle vertueux : plus d'expérience, plus de financements, une meilleure compréhension des enjeux de la part des acteurs publics et privés, et une culture de l'innovation qui s'étend et incite à plus de valorisation de la recherche scientifique. De ce fait, amorcer le cercle vertueux de l'innovation en faisant émerger des champions est absolument nécessaire pour démontrer la capacité de l'écosystème français à faire émerger des innovations débouchant sur des succès industriels et commerciaux.

### L'ÉMERGENCE DE PREMIERS CHAMPIONS FRANÇAIS DEVRAIT AMORCER UN CERCLE VERTUEUX DANS LE DÉVELOPPEMENT DU SECTEUR DES HEALTH TECH



<sup>39</sup> Voir par exemple : “Les innovations sont pourtant là, portées par une multitude de startups et de chercheurs talentueux, tant dans le domaine des dispositifs médicaux que des biotechs ou du numérique. Mais face aux défis culturels, réglementaires et financiers, les entreprises créées n’atteignent que rarement la taille critique, voire quittent la France” in. “Innovation en santé : soignons nos talents”, Institut Montaigne, Mars 2018.



## 2.3. UNE COMPÉTITION INTERNATIONALE QUI S'INTENSIFIE

Cet état des lieux de la Health Tech française doit être analysé dans le contexte d'un accroissement de la concurrence internationale, phénomène accéléré par la crise de la Covid.

### UN SOUTIEN PUBLIC IMPORTANT MAIS MOINS DIFFÉRENCIANT

**L'attractivité de la France ne repose pas sur son marché**, qui ne représente que de l'ordre de 2,5% du marché mondial du médicament, ni sur les perspectives commerciales<sup>40</sup>. En revanche, l'importance du financement public disponible en France reste un atout majeur pour le secteur, mais il s'agit là de moins en moins d'un avantage exclusivement français. Outre les dispositifs d'incitations fiscales (Crédit Impôt Recherche (CIR), dispositif Jeune Entreprise Innovante), les entreprises de la santé continuent à bénéficier d'un fort niveau de soutien public au travers de l'action de Bpifrance, qui a octroyé 420M€ de financement et 197M€ d'investissements directs et indirects en 2020.

Les allocations gouvernementales à la R&D dans la santé sont équivalentes en France et en Allemagne (24€ / habitant par an en France vs. 20€ / habitant en Allemagne), mais deux fois plus élevées au Royaume Uni (43€ / habitant) et quatre fois plus élevées aux Etats-Unis (105€ / habitant)<sup>41</sup>.

Cela se traduit dans la Health Tech par une stagnation relative : la part de la France en Europe ne progresse plus ; le pays comptait 12% des startups créées avant 2012, et seulement 10% des startups créées depuis. Ce recul relatif s'explique principalement par la croissance du Royaume-Uni, passé de 23 à 35%<sup>42</sup>, et les progrès des pays du Benelux et de certains pays du Nord.

### UNE COMPÉTITION EUROPÉENNE ACCRUE

En soi, **l'émergence d'acteurs européens est une tendance positive**, y compris pour la France. Cela favorise en particulier le développement de fonds à l'échelle. ArchiMed, basé à Lyon, a par exemple pu réunir 1 Md.€ en août 2020 pour un fonds capable d'investir jusqu'à 500M€ dans des entreprises de la santé. En mars, le fonds néerlandais Life Science Partners (LSP) réussissait lui aussi à lever 600M\$ pour développer des sociétés européennes<sup>43</sup>. Ces montants sont inédits en Europe et montrent que le secteur est en train de passer un cap.

Cependant, il est prématuré de parler de rattrapage par rapport aux Etats-Unis, où ces montants sont relativement habituels<sup>44</sup>, et où la tendance est identique avec un doublement des levées de fonds depuis 2016. Parmi les investisseurs les plus actifs en 2020 dans le secteur, tous sont américains à l'exception de Bpifrance et du chinois Qiming<sup>45</sup>.

<sup>40</sup> Sources : "Global Medicine Spending and Usage Trends", IQVIA Institute, Mars 2020 ; Statistiques de l'OCDE sur la Santé 2019.

<sup>41</sup> Note : Ne prend pas en compte les régimes fiscaux sur les salaires et les taxes sur la production. Pour la France, comprend les aides directes et indirectes (Crédit Impôt Recherche, ~12% alloués à la santé parmi 5.8 Mds.€ au total en 2018). Sources : Government budget allocations for R&D, OCDE, dernières données disponibles pour 2018 ; Données publiques ; Analyse BCG.

<sup>42</sup> Source : Biotech in Europe: A strong foundation for growth and innovation, McKinsey & company, Août 2019.

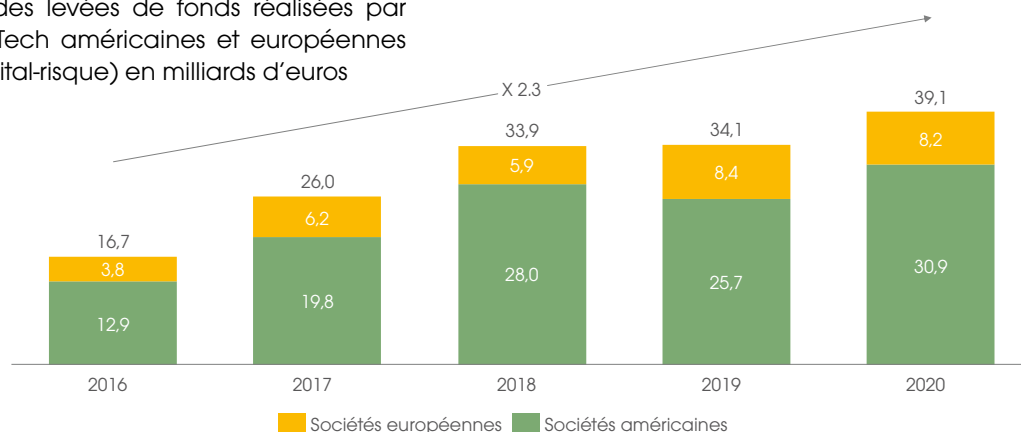
<sup>43</sup> Sources : "ArchiMed raises €1 billion for its MED Platform I fund", Communiqué de Presse, ArchiMed, 28 août 2020 ; "LSP closes largest ever European life sciences fund at \$600 million", LSP, 10 mars 2020.

<sup>44</sup> En 2020, tous secteurs confondus, le Venture Capital américain a passé le cap des 150 Mds.€ de valeur de deals (x5 depuis 2010), contre 19Mds.€ en 2019 en France. Source : "Venture Monitor. The definitive review of the US venture capital in Q4 2020", Pitchbook et NVCA, Janvier 2021 ; Activité des Acteurs Français du Capital-Investissement, France Invest et Grant Thornton, 17 juin 2020.

<sup>45</sup> Sources : "Top Healthcare VC Investors in Q1 2020" and "Here Are Q2's Most Active Healthcare Investors", CB Insights, 2020 ; Site internet de Qiming Venture Partners.

## LES LEVÉES DE FONDS DES HEALTH TECH AMÉRICAINES ET EUROPÉENNES ONT ÉTÉ MULTIPLIÉES PAR 2,3 DEPUIS 2016

Historique des levées de fonds réalisées par les Health Tech américaines et européennes (IPO et capital-risque) en milliards d'euros



Sources : EY, Euronext, Cfnews, Dealroom, VentureSource



*En se donnant des priorités claires et en fédérant tous les acteurs, les pays du Benelux ont su créer en peu de temps un écosystème biotech très performant.*

Thierry Laugel, Kurma Partners

De surcroît, l'apparition d'une scène Biotech dynamique au Benelux et en Europe du Nord pose aussi la question du nombre de "hubs" dont peut disposer l'Europe, et donc du rôle de la France. L'Allemagne, qui semblait moins avancée que la France, a par exemple pu bénéficier de la Covid pour faire émerger deux entreprises d'envergure mondiale : BioNTech et CureVac, entrées en bourse en 2019 et 2020, valent respectivement 22 et 15 Mds.€<sup>46</sup>.

## UNE INTENSIFICATION DE LA CONCURRENCE INTERNATIONALE EN LIEN AVEC LA CRISE DE LA COVID

**La Covid marque évidemment un accroissement de la compétition internationale.** Il est trop tôt pour évaluer l'impact de manière globale sur les facteurs de compétitivité, mais tous les grands pays se sont emparés de la problématique de l'innovation en santé.

**L'accès privilégié au vaccin dont ont bénéficié les Etats-Unis et le Royaume-Uni via des précommandes de dose résulte à la fois de leur capacité à décider rapidement pendant la crise et de leur leadership préexistant en matière d'innovation.** Au cœur de la crise, la France et l'Union Européenne ont manqué de réactivité pour soutenir les entreprises susceptibles de découvrir et de produire des vaccins, au contraire des Etats-Unis, du Royaume-Uni et de l'Allemagne.

Cette situation est illustrée par Valneva, entreprise issue de la fusion de la société française Vivalis et de la société autrichienne Intercell, qui devrait être en mesure de produire un vaccin avant la fin de l'année 2021. Début février, Valneva annonce un accord de priorité avec le gouvernement

anglais, qui a proposé d'acheter par avance des doses finançant ainsi la production à échelle industrielle<sup>47</sup>. Via les différentes actions de soutien spécifiques menées par l'Etat (PSPC Covid, AMI Capacity building), d'autres entreprises ont reçu des soutiens, mais a posteriori il est clair que la France et l'Union Européenne n'ont pas saisi une opportunité d'accès privilégié à un potentiel vaccin.

Les conséquences à moyen terme sur les capacités d'innovation restent à déterminer. Les autorités américaines imposent par exemple la localisation de la production sur le sol américain. Ce type de mesures pourraient indirectement accentuer les faiblesses de la France en matière de bioproduction : malgré les efforts engagés, le pays dépend à 95% des importations pour les biothérapies<sup>48</sup>.

Dans ce contexte de concurrence accrue, **il convient de s'interroger sur les freins à lever pour permettre à la France non seulement de rattraper son retard**, mais aussi de renforcer sa compétitivité en matière d'innovation en santé.

<sup>46</sup> Capitalisation boursière au 1<sup>er</sup> mars 2021, données Thomson Reuters Eikon.

<sup>47</sup> Sources : "Covid-19 : quatre questions sur le vaccin de la société franco-autrichienne Valneva, qui sera livré en priorité aux Britanniques", France Info, 5 février 2021 ; BIOTECHFINANCES 931 Hebdomadaire Lundi 15 février 2021.

<sup>48</sup> Source : "Création de l'Alliance France Bioproduction : Faire de la France le leader européen de la bioproduction à l'horizon 2030", Communiqué de presse, Sanofi, Décembre 2020.

# LA RARETÉ DES COMPÉTENCES, LA FRAGMENTATION DES ACTIFS ET LA COMPLEXITÉ ADMINISTRATIVE RESENTENT DES FREINS MAJEURS

Quels sont les derniers freins qui empêchent l'émergence de champions ? Le risque inhérent à l'innovation, combiné à un vivier relativement peu profond d'entreprises susceptibles de passer à l'échelle (ex. Biotechs en phase III), peut expliquer certains échecs historiques. Mais il ne suffira pas d'attendre. A court terme, il est critique d'amorcer une dynamique de succès, tout en continuant les efforts sur l'ensemble des facteurs de compétitivité qui renforceront l'écosystème sur le long terme<sup>49</sup>.

## 3.1. UNE CAPACITÉ À EXÉCUTER À RENFORCER À TOUS LES NIVEAUX

### DES STARTUPS EN SANTÉ PLUS SOLIDES DÈS LA CRÉATION

**Chaque année, une soixante de Healthtechs se créent**, dont la majorité sont créées par les Organisme de Transfert de Technologie (OTT) et développent des actifs issus de la sphère académique française. Cela atteste d'une bonne dynamique entrepreneuriale et de la profondeur de l'écosystème.

Toutefois, afin d'augmenter les probabilités de succès et de croissance, **il est important de canaliser cette dynamique au profit de créations d'entreprises plus solides dès le**

**départ** en termes de maturité industrielle des actifs, de portefeuilles diversifiés et robustes de droits de propriété intellectuelle, et de plus d'exigence en matière d'adéquation entre innovation technologique et pertinence en matière d'apport médical en réponse à des besoins. De même, les rapprochements à l'échelle nationale ou européenne au cours de la vie des entreprises doivent être encouragés lorsqu'ils permettent de consolider des actifs et compétences complémentaires.

### L'IMPORTANCE DE L'EXPÉRIENCE ENTREPRENEURIALE

Au vu de la complexité et du risque inhérent à la réussite d'une Health Tech, **l'expérience est un facteur clé pour réussir à faire émerger des champions internationaux**. Un serial entrepreneur entouré par une équipe

managériale expérimentée sera plus à même de définir un bon positionnement initial, de gérer les levées de fonds successives, et de piloter la croissance.

<sup>49</sup> « Sur les priorités stratégiques, il semble important de ne pas vouloir systématiquement corriger tous les retards du passé, mais de se concentrer sur plusieurs maillons de la chaîne de valeurs pour y être incontournable dans la compétition internationale », selon Christian Lajoux, Président de Medicen Paris Région. Source : Note stratégique Medicen 2021, février 2021.

Cette expérience est largement valorisée par les investisseurs et se reflète in fine dans la valorisation et la capacité à se financer des start-ups dirigées par des serial entrepreneurs. Sana Biotechnology, une biotech développant une plateforme de thérapie génique fondée en 2018, a levé 700 millions de dollars à peine deux ans après sa création et prépare aujourd'hui une IPO pour lever plus de 500 millions de dollars<sup>50</sup> - et ce sans avoir aucun candidat en développement. Par comparaison, en 2020 une Health Tech française levait en moyenne 8 millions d'euros lors d'opérations en capital risqué<sup>51</sup>. La source de cet engouement est bien sûr un positionnement scientifique attractif sur les CAR-T, mais surtout 4 anciens dirigeants de Juno Therapeutics (rachetée 9 milliards de dollars en 2018 par Celgene) au Comité Exécutif, dont le CEO mais aussi les responsables de la R&D, du Commercial<sup>52</sup>, et des Ressources Humaines<sup>53</sup>. Cette présence est un élément décisif pour susciter la confiance des investisseurs.

De nombreux autres exemples pourraient être cités : Allogene Therapeutics, Lyell Immunopharma, ou la vingtaine d'entreprises co-fondées par David Berry chez Flagship

## DES COMPÉTENCES-CLÉS POUR PASSER À L'ÉCHELLE

L'exemple de Sana Biotechnology illustre une seconde vérité : pour réussir, il ne suffit pas d'avoir un excellent médecin ou chercheur. Les dirigeants doivent pouvoir s'entourer d'une équipe expérimentée permettant d'accompagner la science vers le développement commercial.

De façon traditionnelle, **la question de l'expertise est abordée généralement au seul prisme de la compétence scientifique**<sup>55</sup>. **Mais il faut élargir cette question.** En effet, une Biotech ou une Medtech doivent à la fois être capables de développer un médicament ou un dispositif médical, mais aussi de concevoir un essai clinique, de respecter les exigences de certification des sites, de sécuriser un approvisionnement, de développer un *business plan*, de lever des fonds, de construire une plateforme de produits, de mettre en

Pioneering. Dans tous ces cas, l'expérience des fondateurs a été déterminante.

La question de la professionnalisation est bien connue dans le parcours des start-ups, y compris hors de la santé. Dès 2008, une étude publiée dans la Harvard Business Review<sup>54</sup> à partir de 212 start-ups étudiées depuis les années 1990 montre que dans 75% des cas, les dirigeants fondateurs ont passé la main ou ont été écartés par leur conseil d'administration avant l'entrée en bourse. C'est le "dilemme du fondateur" : réussir à se distancier de son entreprise et à recruter pour maximiser les chances de succès, au prix d'une dilution et d'une perte de contrôle.



*C'est d'abord et avant tout une question d'expérience. Aux Etats-Unis, l'écosystème repose sur la capacité à recycler les talents, ce que l'on appelle le «rinse and repeat» : les Biotech les mieux valorisées ont à tous les niveaux des personnes qui ont déjà l'expérience du scale.»*

Romain Serman, BPI US

place des partenariats avec des laboratoires scientifiques. **Dans les dernières années, plusieurs Biotech françaises ont fait face à des difficultés sur ces sujets d'exécution, malgré un potentiel clinique incontesté.**



*Nos startups doivent être à la fois ambitieuses et méticuleuses. Bien entendu, une science disruptive est la fondation de toute entreprise. Mais la propriété intellectuelle, des activités CMC et des dossiers réglementaires impeccables constituent aussi des actifs essentiels pour réussir. Ils sont de la plus haute importance pour les laboratoires pharmaceutiques, potentiels partenaires des startups.»*

Olivier Bogillot, Sanofi

<sup>50</sup> Source : Crunchbase, "Secretive Sana, still a year away from the clinic, files for an IPO after a mammoth raise", Fierce Biotech, Janvier 2021.

<sup>51</sup> Source : "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021

<sup>52</sup> Note : "Chief Business Officer", en charge du Business Développement, de la stratégie et du commercial.

<sup>53</sup> Source : Site de Juno Therapeutics.

<sup>54</sup> Source : "The Founder's Dilemma", Noam Wasserman, Harvard Business Review, Février 2008.

<sup>55</sup> Voir par exemple : "Innovation en santé : soignons nos talents", Institut Montaigne, Mars 2018.



*La science ne peut pas s'imposer seule et elle doit être soutenue par une équipe expérimentée qui connaît le marché et comprend les besoins des patients.”*

Eric Falcand, Servier

Chacune de ces fonctions est critique. En cas de déficience, une Biotech peut voir échouer un essai clinique et perdre des années de développement. De même, un produit mal lancé dans l'e-santé peut décourager les premiers utilisateurs et considérablement complexifier la conduite du changement nécessaire à l'adoption de la solution par les patients ou les soignants. Les profils idéaux

pour chaque rôle ont au minimum 5 à 10 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, ou ont démontré leur savoir-faire par des succès dans d'autres startups.



*Une biotech à son démarrage a besoin pour réussir de 10-12 experts dans des rôles clés : en développement clinique, biostatistique, réglementaire, médecine translationnelle, biologiste, DG ... Il faut identifier les meilleurs au monde et arriver à les recruter.”*

Daniel Tassé, DBV Technologies

## DES BESOINS QUI ÉVOLUENT RAPIDEMENT AU COURS DE LA VIE DE LA STARTUP

**Le spectre de compétences nécessaires est donc particulièrement vaste, bien plus que pour une startup traditionnelle.** La gestion de ces compétences est d'autant plus difficile que les besoins évoluent, et doivent être gérés en parallèle d'une trajectoire de croissance voire d'hyper croissance des effectifs.

L'équipe doit pouvoir évoluer à mesure que l'entreprise entre dans différents stades de développement : *“Faire le parcours tout seul aurait été impossible, il faut s'associer et s'ouvrir à des compétences nouvelles pour dépasser le stade des études pré-cliniques et des phases I”* explique Franck Grimaud, Président et Chief Business Officer de Valneva.

En s'appuyant sur l'expérience de ses investisseurs et sur une gouvernance professionnalisée, **les dirigeants doivent**

**anticiper les besoins de chaque phase de développement** pour réduire les risques. En échangeant avec le régulateur très en amont, une Health Tech pourra mieux cerner les attentes et orienter les essais cliniques en conséquence. En raffinant le modèle d'affaires au fur et à mesure dès les premiers stades, elle pourra positionner le candidat sur les indications au potentiel de marché le plus élevé, améliorer sa valorisation et donc sa capacité de financement.



*Créer une entreprise innovante dans la santé prend au minimum 10 ans. A chaque phase, il faut des expertises très spécifiques que la France doit savoir aller chercher.”*

Christophe Bancel, Tissium

## UN DÉFICIT D'EXPÉRIENCE À L'ÉCHELLE DE L'ÉCOSYSTÈME

En l'absence de premiers champions ayant réussi, les entreprises françaises ne disposent pas comme en Suisse (e.g. Actelion) ou aux Pays Bas (e.g. Genzyme) d'un accès à un vivier local de recrues potentielles ayant pu se former avant d'essaimer dans de nouvelles structures.

Selon plusieurs dirigeants interrogés, qui ont conscience de l'importance de ces recrutements, la difficulté est accrue par un

nombre limité de “transfuges” issus de l'industrie pharmaceutique, qui pourraient constituer un pool de ressources expérimentées, mais qui pour un ensemble de raisons culturelles et de droit social ont moins tendance à rejoindre des startups.



*Il manque encore en France un tissu industriel qui permettrait d'y ancrer les talents en leur assurant de multiples opportunités de qualité dans ce nouveau pan de l'industrie de santé” déplore.”*

Xavier Duportet, cofondateur et CEO d'Eligo Bioscience.

Ce manque de savoir-faire peut aussi mener à minimiser certains rôles ou postes de dépenses "administratives" (communication, marketing, qualité, finances) pour se focaliser sur la recherche scientifique. **Certaines réticences subsistent pour accepter les salaires élevés exigés par certains profils expérimentés internationaux, pour qui le marché est mondial, en concurrence avec les Etats-Unis, le Royaume-Uni ou encore la Suisse.**

Ce sont pourtant des expertises et charges incompressibles pour accompagner avec succès l'innovation. Dans le Top 15 des Health Tech aux Etats-Unis, plus de la moitié des CEOs ont ainsi une expérience "business"<sup>56</sup> contre 30% en France<sup>57</sup>.

## UN MANQUE DE MOBILITÉ PUBLIC-PRIVÉ

Dans le secteur public, la question de l'expertise se pose aussi, avec des impacts sur les modes de fonctionnement.



*La culture de l'évaluation risque/bénéfice doit se développer dans les administrations pour mieux appréhender l'innovation.*

Franck Grimaud, CEO de Valneva

Cette capacité à appréhender le risque semble limitée en France par l'application stricte du principe de précaution.

Au-delà des impacts purement juridiques du principe de précaution, **c'est une culture de l'évaluation du risque par rapport aux bénéfices attendus qui fait parfois défaut**, à différents niveaux dans l'écosystème français. Comme le résume Christophe Bancel, CEO de Tissium :



*On ne peut développer une Biotech ou une Medtech sans que les acteurs soient prêts à prendre des risques : dirigeants, financiers, institutions publiques.*

Christophe Bancel, CEO de Tissium

Ainsi, parmi les financements Covid octroyés par le BARDA, tous n'ont pas abouti, pourtant cet argent doit être considéré comme faisant partie d'une prise de risque globale du gouvernement américain<sup>58</sup>.

**La mobilité entre secteur public et secteur privé pourrait contribuer à diffuser cette culture de prise en compte des contraintes mutuelles.** Aujourd'hui, cette mobilité est freinée par un différentiel de rémunération très important, associé à une culture de prévention des conflits d'intérêts et à l'absence de parcours de carrière facilitant les passerelles et valorisant les expériences correspondantes. La demande existe pourtant : sur 9080 dossiers de demande de mobilité public-privé en 2019, dans les trois fonctions publiques, le secteur médical et paramédical est le premier secteur d'activité demandé<sup>59</sup>.

**En recrutant des profils ayant l'expérience des institutions publiques et réglementaires, les entreprises pourraient mieux naviguer à travers la multitude d'acteurs publics impliqués dans l'innovation en santé, et mieux comprendre les contraintes et attentes réglementaires.**



*Fédérer les acteurs et rapprocher les modes de fonctionnement du public et du privé permettra de renforcer l'innovation et la compétitivité de la France.*

Eric Falcand, Servier

<sup>56</sup> Responsabilité Marketing, Commercial ou Business Development

<sup>57</sup> Source : Capital IQ, LinkedIn, Sites officiel des entreprises concernées, analyse du BCG. Note : Top 15 des sociétés cotées en fonction de leur capitalisation boursière en Février 2021, Biotech et Medtech, pour des revenus <500M€ et créées après 1990.

<sup>58</sup> Roche a par exemple bénéficié de 25M\$ pour développer le traitement Actemra, qui n'a à ce jour pas atteint ses objectifs en phase III. Sources : "Roche provides update on the phase III REMDACTA trial of Actemra/RoActemra plus Veklury in patients with severe COVID-19 pneumonia", Communiqué de presse, Roche, 11 mars 2021 ; "Roche takes \$25M in BARDA backing to accelerate Actemra trial in COVID-19", Fierce Pharma, 7 avril 2020

<sup>59</sup> Source : Commission de déontologie de la fonction publique, Rapport d'activité 2019.

## TROIS PISTES POUR RENFORCER LA CAPACITÉ D'EXÉCUTION RAPIDEMENT

Trois solutions apparaissent pour créer une dynamique, en attendant que les profils entrepreneuriaux issus des premiers champions rejoignent d'autres entreprises et diffusent naturellement l'expertise.

**Premièrement, il faut que les Health Tech puissent attirer les talents, en France et à l'étranger.** La porosité entre industriels et startups doit être renforcée, pour mettre le tissu de compétences disponibles au service de l'innovation, par exemple via le mécénat de compétence, le détachement ou la valorisation dans les carrières industrielles du passage par une startup. France Biotech a d'ores et déjà initié une démarche dans ce sens avec le LEEM et le G5-Santé. A court terme, l'effort pourrait se concentrer vers les Français ayant réussi à l'étranger, via une démarche active d'identification des talents et un effort pour promouvoir les opportunités au sein des startups françaises, notamment la participation à des conseils d'administration, à des conseils scientifiques, voire des opportunités directes de recrutement. La crise sanitaire a ouvert une fenêtre d'opportunité avec de nombreux expatriés souhaitant rentrer en France. Savoir accompagner ce retour, y compris en apportant plus de lisibilité sur le plan fiscal (régime d'impatriation, rémunération variable ou différée, plus-values), pourrait créer un premier flux.

**Pour être efficace, cette démarche devra être menée dans le cadre de la promotion et de l'accroissement de la visibilité de la French Health Tech,** comme en participant à des salons, en identifiant proactivement les ressources rares, et en favorisant une culture de la mobilité au sein de l'écosystème pour rassurer les profils ciblés quant à leur capacité à rebondir en cas d'échec de la startup. La diplomatie économique et des réseaux comme French Healthcare peuvent ici jouer un rôle clé.

**Deuxièmement, il est nécessaire d'attirer les investisseurs internationaux les plus expérimentés, disposant des compétences scientifiques et commerciales nécessaires pour accompagner les startups dans leur développement, remettre en question les choix et soutenir la professionnalisation du secteur.** Dans ce contexte, le développement de fonds spécialisés en santé et la présence croissante d'investisseurs internationaux constituent des signaux positifs.

Dans les entreprises elles-mêmes, la culture doit encore évoluer. La mobilité des dirigeants et salariés entre Biotechs en fonction des aléas cliniques est essentielle et traduit la capacité des entreprises à se concentrer à un instant donné sur les candidats les plus prometteurs. De même, une réticence à accepter des financements trop dilutifs ou les rapprochements entre Health Tech freine probablement l'émergence de champions.

**Enfin, toutes les structures d'accompagnement spécialisés sur le secteur de la santé<sup>60</sup>** (incubateurs, accélérateurs, startup studios) et le mentorat pourraient contribuer à une meilleure circulation des savoir-faire.



*Le mentoring est essentiel pour réussir : il faut développer une culture du partage d'expérience pour aider les dirigeants à passer à l'échelle.*

Thomas Clozel, CEO de Owkin

Ces pratiques, relativement peu développées en France hors de la Tech traditionnelle, sont indispensables pour faire progresser les entrepreneurs et les guider dans le développement de leurs projets.

<sup>60</sup> Source : "Propositions de Bpifrance pour soutenir les start-ups innovantes de la santé", Bpifrance, 17 avril 2020.

## 3.2. UNE FRAGMENTATION DES SOUTIENS PUBLICS ET PRIVÉS

### DES DIFFICULTÉS DE FINANCEMENT ?

Le soutien aux Health Tech commence par le financement : 66% des entrepreneurs en Health Tech se déclarent préoccupés par le financement et les levées de fonds<sup>61</sup>. Ce chiffre pourrait suggérer un manque de disponibilités de fonds, mais il s'explique aussi naturellement par le cycle de vie des startups et en particulier des Biotechs et Medtechs : ces entreprises ne génèrent pas de revenu pendant le temps de développement du produit. Elles sont donc structurellement déficitaires, avec de forts besoins en capitaux pendant parfois plus d'une dizaine d'années.

A ce titre, un des rôles les plus importants d'un dirigeant est de sécuriser les financements successifs. D'ailleurs, 15-20% des CEOs du Top 15 des Health Tech françaises, américaines et européennes<sup>62</sup> sont des financiers de formation.

Si l'on examine les besoins en financement déclarés et sans remettre en question les difficultés éventuelles rencontrées par les entreprises individuellement, il ne semble pas y avoir de déficit à l'échelle de l'écosystème. **Les principales Health Tech estiment leur besoin de financement à 1Md.€ sur les 24 prochains mois, alors que 1.5Mds.€ ont été levés en 2020 en France**<sup>63</sup>.

Surtout, les financements privés disponibles à travers du capital-risque ont augmenté de manière exponentielle : les Health Tech françaises ont levé en capital-risque un montant historique de 886M€ en 2020, soit environ le triple de 2016<sup>64</sup>. Le nombre de transactions a aussi augmenté : 63 en 2020 contre 40 en 2016<sup>65</sup>. Le nombre d'entreprises arrivant à se financer est d'ailleurs plus important en France qu'en Allemagne ou en Suisse<sup>66</sup>.

Outre les levées de fonds, les financements apportés par Bpifrance au secteur (420M€ en 2020, dont le plan Deeptech et les aides Covid) permettent de dynamiser l'écosystème, sur l'ensemble des étapes de développements des startups.

<sup>61</sup> Source : "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021, entreprises ayant répondues au rapport.  
<sup>62</sup> Note : Top 15 des entreprises cotées, selon leur capitalisation boursière au 1<sup>er</sup> mars 2021, biotech et medtech, créées après 1990 et disposant de moins de 500M€ de revenus annuels. Source : Capital IQ, LinkedIn, site officiels des 45 entreprises concernées, analyse BCG.

<sup>63</sup> Source : "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021, entreprises ayant répondues au rapport.  
<sup>64</sup> Source : "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021.

<sup>65</sup> Pitchbook; analyse BCG; Panorama 2016 de l'industrie des Sciences de la Vie en France, France Biotech.

<sup>66</sup> Source : "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech.



## UNE CONTINUITÉ DE FINANCEMENT DEPUIS L'AMORÇAGE JUSQU'À L'INTRODUCTION EN BOURSE

En parallèle, l'écosystème s'est structuré. En 2017, l'amorçage était largement financé par le public et des fonds *early stage*, mais il existait relativement peu d'acteurs pour financer le développement de fonds plus *late-stage* pour accompagner un amorçage déjà bien financé<sup>67</sup>. Cette configuration des acteurs du financement était le miroir d'une certaine fragmentation des actifs, avec beaucoup de créations d'entreprises mais moins de projets suffisamment robustes justifiant des levées de fonds importantes et ayant des ambitions de croissance importantes. Or, comme l'explique Franck Grimaud, Chief Business Officer de Valneva, "des fonds capables de mobiliser des centaines de millions et disposant des expertises nécessaires sont indispensables pour accompagner la croissance."

**L'apparition de fonds late stage / crossover ciblant des entreprises matures permet justement un meilleur accompagnement des**

**entreprises pour le passage à l'échelle.** Le dernier fond de Sofinnova Partners, "Sofinnova Crossover", a annoncé en mars 2021 un closing final à 445M€<sup>68</sup>. Jeito Capital, créé en 2018, a levé plus de 400 millions d'euros sur un fonds de première génération créé avec une équipe fortement expérimentée rassemblant des expertises internationales investisseurs et industriels santé. Ces exemples illustrent l'appétence croissante des investisseurs pour la santé, secteur qui a dans l'ensemble surperformé ces dernières années.



*Le financement privé s'est considérablement amélioré et internationalisé ces dernières années, ce qui permet de compenser des facteurs structurels comme l'absence de fonds de pension."*

André Choulika, Celectis

## UN EFFORT À POURSUIVRE POUR ACCOMPAGNER LE PASSAGE À L'ÉCHELLE

Cela ne signifie pas que les difficultés de financement ont totalement disparu. **Il reste difficile d'obtenir en France des tickets suffisamment importants pour accompagner les coûteuses phases de développement. En France, comme en Allemagne, 800M à 1 Md.€ sont investis par an en capital-risque dans la santé<sup>69</sup>. Mais la France a financé deux fois plus d'entreprises que l'Allemagne**, ce qui atteste de la profondeur du vivier mais reflète aussi l'absence de champions capable de concentrer des sommes importantes.

Dans le cas d'une Biotech, mis au regard d'une phase 3 qui coûte en moyenne 150 à 200M€<sup>70</sup>, le capital-risque français risque d'être insuffisant pour accompagner l'entreprise jusqu'à la commercialisation. Pour cela, des fonds d'envergure internationale capables d'investir des tickets de 50 à 100M€ dans une seule entreprise sont indispensables.

L'élément limitant risque d'être l'appétence des investisseurs institutionnels français pour

apporter des capitaux. D'où la stratégie, conduite notamment par Bpifrance, pour attirer des acteurs internationaux comme les fonds de pensions américains et les inciter à investir au capital de fonds européens. Enfin, l'initiative Tibi visant à mobiliser les investisseurs institutionnels pour le financement des entreprises de technologie a permis un engagement jusqu'à 6Mds.€ destinés à l'accélération industrielle et commerciale. 9 fonds santé sur 33 au total sont d'ores et déjà labellisés par le dispositif Tibi dont les fonds Jeito et Sofinnova Cross-Over<sup>72</sup>.



*En cinq ans, il y a eu une vraie évolution du marché, à tous les stades de financement. En continuant à attirer les investisseurs étrangers à leur capital, les prochaines générations de fonds européens devraient atteindre l'échelle des grands fonds anglo-saxons."*

Benjamin Paternot, Bpifrance

<sup>67</sup> "La French Health Tech. Faire de la France un Leader Mondial de la Santé", France Biotech et Boston Consulting Group (BCG), Mars 2017.

<sup>68</sup> Source : "Sofinnova Partners closes €445M (\$540M) oversubscribed late-stage healthcare crossover fund", Communiqué de presse, Sofinnova Partners, 3 mars 2021.

<sup>69</sup> Le ticket moyen des deals supérieurs à 30 millions d'euros est de 120 millions d'euros en Allemagne contre 60 millions d'euros en France. Source : "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech.

<sup>70</sup> Source : Preqin (entreprises de la Health Tech, ayant levé des fonds par du capital-risque, pour les deals finalisés), analyse BCG.

<sup>71</sup> "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021.

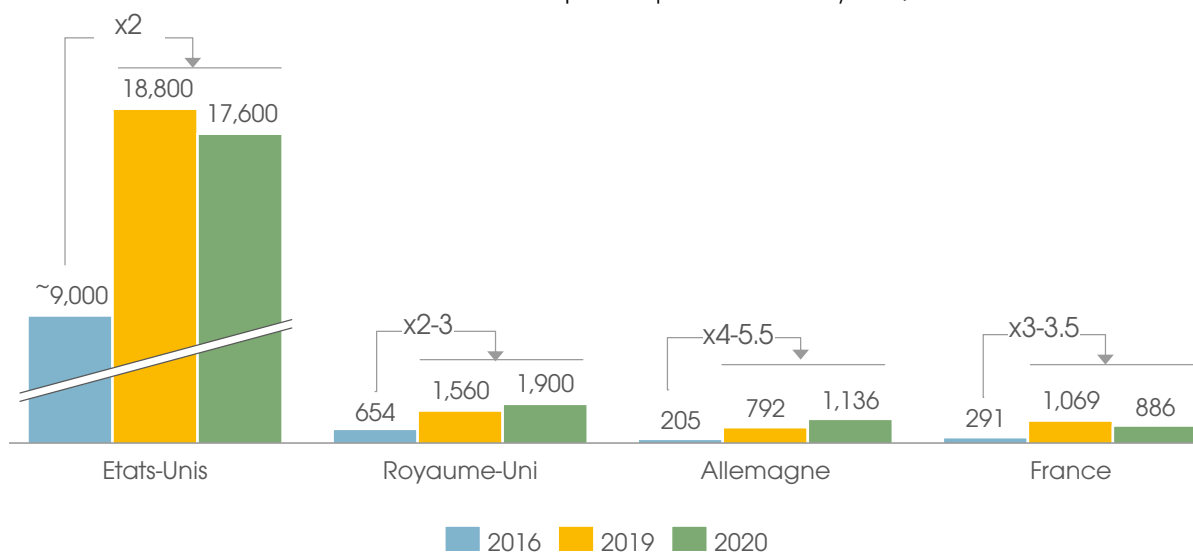
<sup>72</sup> Source : "Engagements des investisseurs institutionnels français pour le financement des entreprises technologiques", Communiqué de Presse, Ministère de l'Economie, des Finances et de la Relance, 29 juillet 2020.

**Les stratégies visant à faciliter la consolidation du secteur pourraient aussi soutenir l'émergence de champions disposant ainsi de portefeuilles solides et diversifiés.** Les SPAC (pour Special Purpose Acquisition Companies, fonds cotés destinés à racheter des entreprises), qui se multiplient actuellement avec 92Mrds.\$ levés en 2020 contre 2Mds.\$ en

2016 permettent ainsi d'introduire en bourse des entreprises prometteuses, dans une logique de consolidation<sup>73</sup>. Le développement de ce type de mécanismes en Europe pourrait contribuer à réduire la fragmentation des actifs de Health Tech, en particulier dans la Med Tech.

## FORTE AUGMENTATION DES FINANCEMENTS PRIVÉS EN FRANCE, QUI RESTENT TOUTEFOIS 21X PLUS FAIBLES QU'AUX ETATS-UNIS ET 2X PLUS FAIBLES QU'AU ROYAUME-UNI

Evolution des levées de fonds réalisées en capital risque 2016 vs. 2019/2020, en M€



Source : Panorama France Biotech 2017, 2019, 2020 ; La French HealthTech 2017; EY Beyond borders 2016

## LA PROBLÉMATIQUE DE L'INTRODUCTION EN BOURSE

Pour les Health Techs dont les besoins en capitaux sont les plus importants, l'introduction en bourse (IPO) constitue une étape nécessaire, qui élargit considérablement le champ des investisseurs potentiels. Cette étape doit être soigneusement préparée, car elle tend à cristalliser la gouvernance, à complexifier certaines opérations et entraîne un coût de gestion pour répondre aux obligations applicables aux émetteurs.

Les montants levés par IPO restent bien plus faibles sur Euronext (1 à 50 millions d'euros) qu'au Nasdaq (50 à 200 millions d'euros)<sup>74</sup>, de nombreuses entreprises envisagent une double cotation. Et de plus en plus d'entreprises européennes effectuent même leur introduction en bourse avec une cotation primaire aux Etats-Unis<sup>75</sup>.

Si les entreprises se heurtent à une plus grande compétition pour obtenir les financements requis, ça ne les empêche toutefois pas de réussir. Au contraire, la cotation au Nasdaq est souvent un succès : les 6 plus importantes IPOs de biotech européennes en 2019 se sont faites au Nasdaq<sup>76</sup>.

Néanmoins, même si la cotation à l'étranger ne freine pas nécessairement la croissance de la Health Tech, cette décision n'est pas une opération anodine. A long-terme, une cotation aux Etats-Unis risque peu à peu de déplacer le centre de gravité de l'entreprise. Les investisseurs américains pourraient en effet inciter les entreprises à localiser leur centre décisionnel et leurs capacités industrielles aux Etats-Unis.

<sup>73</sup> Voir "Pulling Back the Curtain on SPACs", Dr. Jens Kengelbach, BCG, 19 mars 2021.

<sup>74</sup> "Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021.

<sup>75</sup> Source : Pitchbook Février 2019, BCIQ Mars 2019, BioWorld. 18% des IPOs des biotech européennes en 2005-2011 avaient leur cotation primaire aux Etats-Unis vs. 27% en 2012-2018.

<sup>76</sup> Source : Pitchbook Février 2019, BCIQ mars 2019, BioWorld. Note : GenMab A/S, BioNtech SE, Genfit SA, Aprea Therapeutics, Hookipa Pharma, Innate Pharma.

## LA NÉCESSITÉ DE PRIORITÉS PARTAGÉES POUR L'INNOVATION EN SANTÉ

Quel rôle peuvent jouer les acteurs publics pour aider les start-ups à passer ce cap ? **La problématique est aujourd'hui d'arriver à concentrer les investissements publics pour que des écosystèmes dynamiques puissent s'épanouir, et faire effet de levier avec les financements privés investis.** Comme le résume l'institut Montaigne : *"l'absence de pilotage global, dans un contexte de diminution des financements dédiés à la recherche publique dans les innovations biomédicales, rend nécessaire de définir des axes stratégiques majeurs sur lesquels concentrer les moyens."*<sup>77</sup> Cela implique une définition partagée de priorités par les différents acteurs de l'écosystème.

Des plans transverses sont régulièrement mis en œuvre afin de tenter d'apporter cette cohérence. On peut citer de manière non exhaustive le plan Alzheimer (2004-2007, 2008-2012), le plan maladie neurodégénératives (2014-2019), le plan France Médecine Génomique 2025 (2017-2021, 200-300M€ de financements sur cinq ans), le Fonds pour l'innovation et l'industrie (créé en 2018, 120M€ alloués à 5 "grands défis", dont l'un porte sur la santé : *"Améliorer les diagnostics médicaux à l'aide de l'intelligence artificielle"*).

## LA CRISE SANITAIRE A, DANS CE SENS, ÉTÉ RÉVÉLATRICE

**Cette absence de priorité claire au sein de l'administration s'est traduite de façon manifeste dans les premiers temps de la gestion de la crise du coronavirus,** et en particulier lorsque l'on regarde a posteriori les financements octroyés dans l'urgence de la crise sanitaire. Les Etats Unis ont pu débloquer des fonds considérables de façon très rapide via le BARDA : 5 partenariats ont ainsi été signés avec l'industrie pharmaceutique<sup>78</sup> et un milliard de dollars débloqués en seulement 2 mois (mars - avril 2020) pour financer le développement de vaccins, soit 5x plus que les investissements réalisés en 2019 par le BARDA<sup>79</sup>.

L'Union Européenne, qui n'a pas cet outil, n'a pas été capable d'être compétitive dans ce domaine, et n'aurait dépensé en 2020 que



*L'Etat est pris entre différents rôles : soutenir l'innovation dans la santé, gérer la dépense publique, combler les failles de santé publique, soutenir l'industrialisation, etc. Il manque un acteur capable de générer un dialogue entre les différents objectifs de politique publique."*

Laurent Arthaud, Bpifrance

Toutefois, selon les acteurs rencontrés, **cette superposition de plans santé successifs ne s'inscrivant pas toujours dans une logique d'investissements de long-terme ne suffit pas à clarifier les priorités de l'innovation.** Par ailleurs, la politique d'innovation elle-même est insuffisamment intégrée avec le parcours de soin et n'inclut pas suffisamment le régulateur, l'évaluateur et le payeur dans le développement.



*Avoir une stratégie permettant de fixer un cap commun aux différentes instances publiques devrait permettre de franchir un cap en termes d'innovation en santé."*

Jean-Christophe Dantonel, SGPI

6€ par habitant contre plus de 30€ aux Etats-Unis et au Royaume-Uni<sup>80</sup>. A l'échelon national, la France n'a pas non plus d'outil similaire, et la fragmentation du paysage administratif allonge et complexifie les prises de décision.

En France, des décisions de soutien ont été prises en 2020, notamment dans le cadre des dispositifs d'aide opérés par Bpifrance pour le compte de l'Etat 84 M€ d'aides pour 7 projets d'études cliniques sur des vaccins ou des thérapies innovantes dédiées à la Covid-19 et 133 M€ d'aides pour accompagner le renforcement de capacités de production<sup>81</sup>. Parmi les Health Techs, un financement non dilutif de 36M€ a été accordé à Abivax dès le mois de mai<sup>82</sup>. Ose Immunotherapeutics a obtenu 5M€ pour le développement de son

<sup>77</sup> Source : Institut Montaigne, *"Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir"*, Septembre 2019.

<sup>78</sup> Note : Partenariats conclus avec Johnson & Johnson, Sanofi, Roche, Regeneron, et Moderna.

<sup>79</sup> Source : BARDA, information publique ; Note : Estimation entre les accords avec Johnson & Johnson et Moderna.

<sup>80</sup> Source : *"Slow vaccination rollout puts EU strategy under scrutiny"*, Financial Times, 24 janvier 2021

<sup>81</sup> Source : données Bpifrance

<sup>82</sup> Source : Abivax, Communiqué de presse du 15 mai 2020.

vaccin . Toutefois, ces quelques exemples restent à un ordre de grandeur inférieur aux 627M€ débloqués en septembre par l'Allemagne pour BioNtech et CureVac<sup>84</sup>.

**La mobilisation pendant la crise de la Covid a, à l'inverse, montré que la France a la capacité d'être réactive, par exemple sur les délais d'autorisations d'essais cliniques.** 77 essais thérapeutiques ont été mis en place depuis le début de l'épidémie grâce à une coordination renforcée. La mise en place de procédures accélérées a permis d'autoriser des essais cliniques en quelques jours seulement, 21 en

moyenne contre 204 habituellement<sup>85</sup>. Ceci s'est fait au prix d'un effort humain important par les équipes concernées. La question aujourd'hui est comment pérenniser ces efforts avec des processus soutenables à long terme.

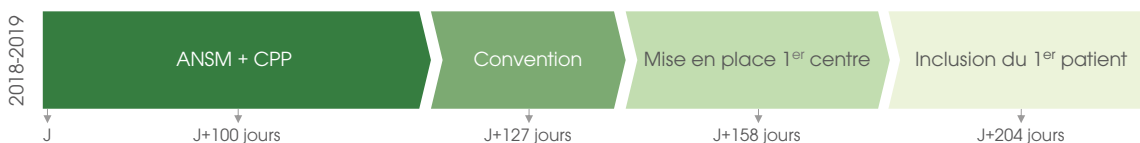


*On a su pendant la crise de la Covid aller plus vite et être plus efficaces. La question aujourd'hui est comment pérenniser ces pratiques.*

Marie Baumier, DGE

## DÉMARRAGE D'UN ESSAI CLINIQUE EN FRANCE

204 jours pour lancer un essai Clinique en France (en 2019)



Mais 21 jours seulement pour un essai Covid (en 2020)



Source : Attractivité de la France pour la recherche clinique, Enquête 2020, Leem

## LE BESOIN D'UN NOUVEL ACTEUR TRANSVERSE ?

**La création d'un acteur transverse pourrait répondre à une limite du paysage institutionnel actuel.** En effet, parmi la multitude d'acteurs publics ou parapublics impliqués, aucune institution n'a pour mandat de concilier les différents enjeux de l'innovation en santé : besoins de santé publique, développement du tissu industriel et économique, politique de souveraineté, maîtrise des dépenses publiques, etc. Les acteurs de la Health Tech se retrouvent ainsi souvent écartelés entre différentes agences, ministères ou structures de financement ayant chacun leurs objectifs et leurs contraintes.



*Une vraie stratégie cohérente de l'État, misant sur les disciplines les plus prometteuses et s'appuyant sur les forces de la recherche française, permettrait d'amorcer la pompe avec des premiers leaders.*

André Choulika, Collectis

En France, le manque de cohérence globale dans le soutien public et privé apporté aux Health Techs est souvent évoqué comme un frein à l'émergence de "hubs" d'excellence. La fragmentation des moyens fournis sur de trop nombreuses problématiques pourrait, in fine, empêcher le passage au stade supérieur.

<sup>84</sup> Source : "Coronavirus: L'Allemagne octroie 627 millions d'euros à BioNTech et CureVac", Challenges, 19 septembre 2020

<sup>85</sup> Source : "Attractivité de la France pour la recherche clinique. Enquête 2020", Les Entreprises du Médicament (LEEM), 2020

## CARTOGRAPHIE DES ACTEURS PUBLICS DE L'INNOVATION EN SANTÉ EN FRANCE



*Le paysage institutionnel est morcelé, et donc difficile à naviguer pour les Health Tech. Il faut absolument limiter cette complexité et réduire le nombre d'interlocuteurs.”*

Maryvonne Hiance, HealthTech for Care

Par ailleurs, l'innovation en santé se construit suivant un enchaînement de différentes étapes : recherche, développement, mise sur le marché, détermination du prix de remboursement, etc. Chacune de ces étapes exige son lot de dossiers à déposer, d'analyses à produire et de procédures d'instructions. Gérer ces différentes étapes de manière fluide demeure complexe pour les entreprises. Il manque aujourd'hui certainement un "guichet unique", capable d'assurer une continuité et fluidité. Le Conseil d'Analyse Economique (CAE) souligne ainsi le besoin "d'un interlocuteur unique pour les porteurs d'innovation"<sup>86</sup>.

Enfin, il n'y a aujourd'hui pas assez d'importance accordée à l'innovation en santé ni de moyens qui lui sont dédiés par les acteurs publics, tant en termes moyens de financement que de mobilisation d'expertise et de capacité d'instruction.

**Incarner l'importance de l'innovation en santé, constituer un guichet unique assurant des processus simplifiés et coordonnés, assurer la cohérence des politiques menées, remplir un mandat couvrant l'ensemble des enjeux attachés (santé publique, développement du tissu industriel et économique, politique de souveraineté, maîtrise des dépenses publiques), sont autant d'arguments plaçant pour la constitution d'une Agence de l'Innovation en Santé.**

**Les modèles possibles pour une telle agence sont multiples et couvrent un large spectre entre deux extrêmes :**

- Un "Guichet unique" administratif dans une vision a minima, pour faciliter les interactions, instaurer un dialogue, gérer les interfaces et aider les Health Tech à naviguer dans l'écosystème complexe des instances publiques et réglementaires.
- "BARDA à la française"<sup>87</sup> : à l'inverse, une Agence plus ambitieuse définirait une stratégie globale d'innovation santé, contribuant à l'orientation des financements, de la recherche fondamentale jusqu'à la politique d'accès au marché et de remboursement.

Chaque modèle présente des avantages et inconvénients, toutefois il nous apparaît que quelques principes fondateurs communs peuvent être dégagés pour que la création d'une telle agence soit une réussite.

<sup>86</sup> Source : "Innovation pharmaceutique : comment combler le retard français ?", Les notes du conseil d'analyse économique, n° 62, Janvier 2021.

<sup>87</sup> A noter : le BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) a joué un rôle particulièrement critique lors de la crise sanitaire, qui entre pleinement dans les missions de cet organisme conçu comme une institution de Défense créée par le "Pandemic and All Hazards Preparedness Act". L'essentiel du financement de la recherche américaine est en réalité issu des NIH (National Institutes of Health) avec plus de \$32 Mds. par an vs. \$1,4 Mds en R&D pour le BARDA en 2021. Source : NIH, BARDA sur la base des informations publiques

## 4 FACTEURS DE SUCCÈS POUR UNE AGENCE INNOVATION SANTÉ

### 1. Créer de la valeur pour l'ensemble des acteurs de l'écosystème Health Tech

- Réduire le nombre global d'interlocuteurs existants, pour éviter que l'agence ne crée plus de complexité et de fragmentation
- S'accompagner d'une addition de nouvelles compétences au sein de la sphère publique (expertise médicale et pharmaceutique, enjeux de logistique pharmaceutique, compétence technologique en dispositifs de santé, etc.)
- Avoir un mandat incluant a minima la définition de domaines prioritaires (e.g. aires thérapeutiques, modalités de production) et combinant les enjeux clés : intérêts sanitaires, création de valeur pour le pays, soutien à l'innovation, souveraineté, etc.
- Renforcer les dispositifs clés déjà existants sur les domaines prioritaires identifiées par l'agence (e.g. plus de financements / moyens)

### 2. Assurer la légitimité de l'agence, au sein de la sphère publique tout comme auprès des acteurs français du secteur privé ou des acteurs internationaux de l'écosystème

- Légitimité interne - L'agence et son dirigeant(e) doivent être un interlocuteur légitime auprès des ministères, agences et structures parapubliques afin d'assurer la cohérence des politiques publiques.
- Légitimité externe - Le mandat de l'agence, son rattachement hiérarchique, et la personnalité du dirigeant(e) doivent lui donner la capacité d'interagir avec des parties prenantes externes en incarnant cette vision et en engageant les pouvoirs publics dans l'entièreté de leurs mandats.

### 3. Disposer de moyens d'action pour réussir dans ses ambitions

- Plusieurs options sont possibles : (i) transférer à l'agence des moyens de décisions et d'intervention (e.g. responsabilité directe sur la détermination des conditions d'accès au marché de certaines innovations dès les phases de développement amont) et/ou (ii) intégrer des représentants de l'agence dans la gouvernance des différents dispositifs, afin d'incarner une cohérence stratégique de la part des différentes tutelles (e.g. au sein des comités d'investissement et des différents conseils d'administration de Bpifrance et des comités de sélection du PIA).
- En complément il convient de donner les moyens en termes d'expertise et de compétences clés pour définir une stratégie et des domaines prioritaires.

### 4. Assurer une concertation régulière autour des missions et des outils d'interventions de l'Agence entre l'Etat, les agences compétentes, les chercheurs, et l'industrie

- L'ensemble des parties prenantes clés doivent être consultées régulièrement pour adapter les missions de l'agence en fonction de l'évolution des besoins de l'écosystème Health Tech,
- Une transparence dans l'établissement des priorités stratégiques en termes de modalités ou aires thérapeutiques, et des axes d'orientation des financements, de l'ANR à Bpifrance doit être garantie.

## LE FONCTIONNEMENT EN "HUBS" DE L'INNOVATION

**L'exercice de définition de priorités communes doit aussi comporter un volet géographique :** l'observation de tous les écosystèmes d'innovation, et notamment celui de la région de Boston, référence mondiale pour la Biotech, montre qu'un écosystème se forme avec une logique de concentrations de moyens, de compétences, de quelques technologies, quelques disciplines, quelques aires thérapeutiques, etc.<sup>88</sup>.

Cette logique permet de réunir les centres de recherche, les hôpitaux, les capacités de production et les financements dans un périmètre géographique très limité, facilitant la mobilité et le partage d'expérience entre entreprises de maturité différente. C'est cette diversité et cette multidisciplinarité qui favorisent l'émergence d'innovations.

<sup>88</sup> Source : A comparative analysis of seven world leading biotech clusters, Juin 2017, IrisGroup.



Paris a plusieurs atouts pour devenir un hub mondial de la Health Tech : il manque une compréhension du risque inhérent à la Biotech. L'échelle du marché est nécessaire pour motiver ces talents à venir, accompagnée d'une capacité à se redéployer en cas d'échec. L'agilité du marché de l'emploi est essentielle.<sup>89</sup>

Daniel Tassé, DBV Technologies

L'innovation pourrait bénéficier de la création d'un ou deux pôles nationaux (autour de

Paris et Lyon par exemple), en s'appuyant sur les pôles de compétitivité et les forces déjà identifiées au niveau régional, pour les rendre plus visibles auprès des investisseurs, des talents et des régulateurs. Sur ce dernier point, les progrès du processus de reconnaissance mutuelle des sites de production par l'EMA et la FDA pourraient aussi contribuer à faire émerger des sites de production reconnus et certifiés, favorisant l'accès au marché américain<sup>89</sup>.

### 3.3. UNE ATTRACTIVITÉ LIMITÉE PAR UNE COMPLEXITÉ ADMINISTRATIVE ET UN MANQUE DE PRÉVISIBILITÉ POUR LES ACTEURS DE L'INNOVATION

Renforcer le savoir-faire au sein des Health Tech et apporter plus de cohérence dans les soutiens publics et privés pourrait suffire à faire émerger quelques champions internationaux. Toutefois, l'émergence de quelques champions n'est un objectif légitime que dans la mesure où elle entraîne l'ensemble de l'écosystème, et pour cela il est indispensable de continuer à améliorer la compétitivité de la France pour l'innovation en santé.

**La plupart des acteurs de la Health Tech interrogés déplorent certaines complexités administratives** freinant le développement d'innovations de rupture, se traduisant notamment par des délais pour le transfert de technologie, le lancement d'essais cliniques ou encore l'accès au marché. Il ne s'agit pas d'un point de blocage spécifique, mais plutôt

d'un constat général du point de vue des entreprises, qui appellerait certainement un effort concerté pour apporter plus de visibilité, réduire les délais et simplifier les modes d'interaction.

<sup>89</sup> Source: "EU and US reach a milestone in mutual recognition of inspections of medicines manufacturers | European Medicines Agency", Communiqué de presse, EMA, 12 juillet 2019

## UN DIAGNOSTIC CONNU, DES EFFORTS DÉJÀ ENTREPRIS

De manière générale, les faiblesses de l'écosystème français ont été identifiées depuis plusieurs années. En 2017, le BCG et France Biotech publiaient une étude identifiant les grands enjeux et freins à lever afin de permettre au secteur de se développer pleinement. Cette étude positionne notamment la France dans son environnement compétitif sur les dimensions clés :

- Le financement public et privé de l'innovation
- L'expertise scientifique, liée à la qualité des institutions de recherche mais également à leur capacité à déposer des brevets et publier
- Les mécanismes de transfert de technologie, véhicule clé pour fluidifier l'innovation et transformer des découvertes académiques en entreprises de HealthTech
- Et enfin deux dimensions liées à la réglementation : la compétitivité française en matière d'essais cliniques et de délais de mise sur le marché de nouveaux médicaments.

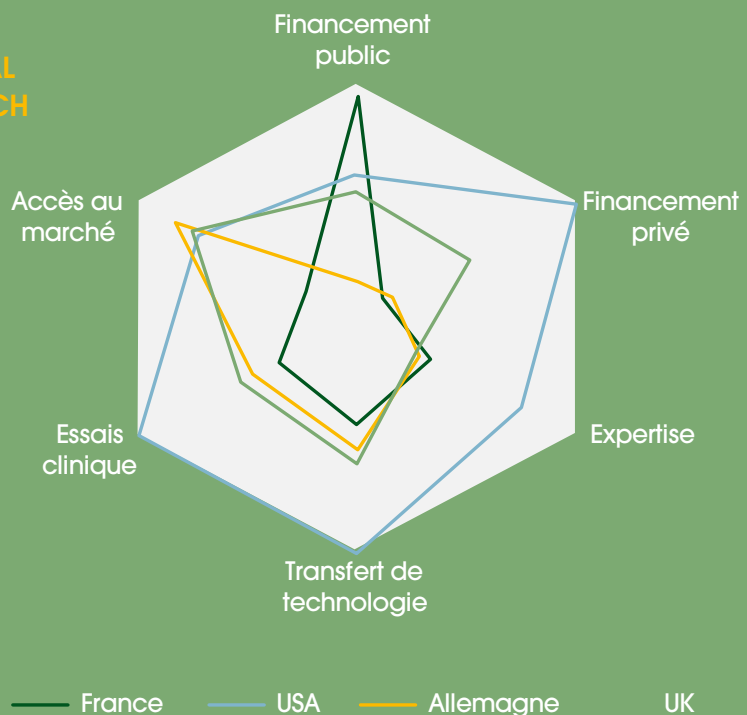
En résumé, malgré un potentiel incontesté, la France souffrait d'un retard significatif sur tous les axes à l'exception du financement public, dynamisé par les incitations fiscales à l'innovation et notamment le Crédit Impôt Recherche (CIR).

Les financements privés au-delà de la phase d'amorçage étaient "chroniquement insuffisants". L'analyse pointait aussi une pénurie d'expertise, un déficit de talents spécialisés dans l'écosystème financier ou au sein des administrations publiques. Enfin, certains éléments de la réglementation, aussi bien dans le cadre des essais cliniques que des demandes d'accès au marché ou de remboursement, étaient désignés comme bridant l'innovation.

Depuis 2017, d'autres analyses<sup>90</sup> ont confirmé ces constats. En réaction, de nombreux efforts ont été lancés afin de renforcer la compétitivité, par exemple lors du CSIS 2018<sup>91</sup>: réduction des délais d'accès au marché à 180 jours, réduction des délais d'autorisation des essais cliniques, accélération des dispositifs d'accès précoce à l'innovation, réforme du tirage au sort des Comités de protection des personnes (CPP)<sup>92</sup>, ou encore tout récemment avec l'accord-cadre entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le LEEM. Pourtant, ces efforts entrepris de manière incrémentale et inégalement mis en œuvre peinent à transformer radicalement le positionnement de la France dans le paysage international<sup>93</sup>.

### COMPARATIF INTERNATIONAL DES ÉCOSYSTÈMES HEALT TECH RAPPORT 2017

Grande force de l'écosystème français par rapport aux États Unis, à l'Allemagne et au Royaume-Uni était le financement public



<sup>90</sup> Voir Annexe : Bibliographie et Sources.

<sup>91</sup> Source : "Notre ambition pour les industries de santé. Dossier de presse", 8<sup>ème</sup> Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), Juillet 2018.

<sup>92</sup> Arrêté du 3 juin 2019 disposant que le tirage au sort s'effectue "parmi les comités disposant de l'expertise requise".

<sup>93</sup> Source : "La French Health Tech. Faire de la France un Leader Mondial de la Santé", France Biotech et Boston Consulting Group (BCG), Mars 2017.



## TRANSFERT DE TECHNOLOGIE : UN EFFORT DE PROFESSIONNALISATION À POURSUIVRE

**S'assurer de l'efficacité des organismes de transfert de technologie français est clé**, car plus de la moitié des entreprises (52%) ont été fondées à partir de recherches issues du milieu académique, d'instituts de recherche publique ou de fondations<sup>94</sup>. Des efforts ont été faits ces dernières années, tels que la création d'un Observatoire du transfert de technologies par France Biotech avec le soutien de Bpifrance ou encore la réorganisation des OTTs en cours pour professionnaliser et industrialiser les organismes de transfert de technologies et permettre un partage des meilleures pratiques à l'ensemble du territoire.

Les premiers résultats sont déjà visibles. En 2020, l'Observatoire constate "une diminution des délais et une amélioration des modalités de négociation entre entrepreneurs et OTT"<sup>95</sup>. Les délais de négociation des licences sont passés de 18 à 12 mois entre 2018 et 2020, et les délais de signature de 12 à 4 semaine<sup>96</sup>.

Cependant la capacité de l'Europe à valoriser la recherche académique reste nettement inférieure à celle des Etats-Unis. Selon une étude, la performance de l'Europe en recherche, mesurée par les publications et dépôts de brevets, est de 73% (en prenant comme base 100 celle des Etats-Unis). En revanche, la performance en innovation, mesurée par les autorisations de mise sur le marché et les candidats innovants, n'est que de 41%<sup>97</sup>.

Plus que des faiblesses sur un aspect spécifique du transfert de technologie, c'est en France une grande hétérogénéité entre les multiples organismes de transferts qui freine l'innovation. Il faut poursuivre les efforts débutés pour professionnaliser les organismes de transferts et favoriser le partage de bonnes pratiques, comme :

- Les contrats types qui servent de point de départ à la négociation, offrent une meilleure visibilité aux entreprises sur les éléments à préparer, et accélèrent le processus. Au Royaume-Uni, le Lambert Toolkit créé en 2004 et revu en 2016, serait utilisé par les deux tiers des professionnels. Une tentative a eu lieu en France, et pourrait être relancée<sup>98</sup>.

- Le financement des licences par l'equity, qui facilite le développement des start-ups en libérant de la capacité de financement mais sont en France peu utilisées et soumises à des restrictions réglementairement.
- Des standards clairs et partagés sur la négociation de brevets.
- Le renforcement des exigences des étapes de sélection et de maturation des actifs transférables, par un accès mutualisé entre opérateurs à une expertise sectorielle de haut niveau, notamment en s'appuyant sur de l'expertise industrielle et sur les sous-traitants.
- Le développement de stratégies offensives de Propriété Intellectuelle dès l'identification de l'invention et tout au long de la chaîne de la valorisation (maximiser la protection et la défense des portefeuilles des startups françaises développant des actifs issus de la sphère académique).
- L'incitation à des logiques de consolidation des portefeuilles d'actifs :
  - Au moment de la création par une mise en commun des bibliothèques de brevets de la recherche publique dans le secteur concerné ;
  - Auprès de PME et ETI existantes par des incitations aux logiques de co-maturation/co-développement (publique-privée) d'actifs.
- Un pilotage de la performance du transfert de technologie selon les meilleurs standards internationaux, notamment à partir d'indices de performance de l'entreprise ayant bénéficié du transfert sur une période allant de 5 à 8 ans, à savoir :
  - Valorisation de l'entreprise
  - Fonds levés
  - Nombre de brevets délivrés
  - Nombre d'embauches directes et indirectes sur le territoire français
  - Contribution au PIB, à la production industrielle brute
  - Investissements vers des partenaires académiques français par accord de collaboration/prestation
  - Partenariats industriels internationaux.

<sup>94</sup> Source : "Panorama France HealthTech 2019. 17<sup>ème</sup> édition", France Biotech, Euronext, EY, QBE, Février 2020.

<sup>95</sup> Source : Observatoire du transfert de technologie en santé, KPMG, France Biotech, Bpifrance, 16 décembre 2020.

<sup>96</sup> Source : Observatoire du transfert de technologie en santé, KPMG, France Biotech, Bpifrance, 16 décembre 2020.

<sup>97</sup> Source : Biotech in Europe: A strong foundation for growth and innovation, McKinsey & company, Août 2019.

<sup>98</sup> Source : "Introducing the Lambert toolkit", S.S. Vasan, C. Reid & R. Osborn, Business Development and Licencing Journal, Issue 26, Décembre 2017.

Il convient aussi de s'interroger sur le modèle des SATT qui vise une autonomie financière et une rentabilité et dont le financement actuel dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA) pourrait expirer. La Cour des Comptes a déploré en 2018 des "résultats en retrait" et constaté que "le portefeuille de titres constitué et, surtout, les revenus de licence disponibles dans les IRT, ne permettaient pas d'envisager une couverture significative de leurs charges"<sup>99</sup>. Cet objectif de rentabilité favorise l'autonomisation et la professionnalisation, mais il crée aussi une incitation à focaliser les SATT sur les projets susceptibles de générer un revenu à court terme, et devrait être adapté dans le domaine du transfert d'actifs en Health Tech en s'inspirant d'autres modèles.

Ainsi, en Belgique, l'Institut flamand de recherche en biotechnologie (VIB) est un organisme sans but lucratif, financé par le

gouvernement flamand. Mais d'après une évaluation récente, chaque euro investi a généré un retour de 11€. En 2018, la contribution du VIB à l'économie flamande serait de l'ordre de 700M€<sup>100</sup>. Cet impact se traduit par un portefeuille de 22 start-ups issues du VIB, dont Ablynx rachetée 3,9 milliards d'euros par Sanofi.

Plus généralement, il est indispensable de poursuivre cet effort de valorisation, en s'assurant d'une meilleure utilisation des ressources publiques et un recentrage sur la création de valeur des entreprises issues des transferts, qu'elle soit directe ou indirecte. Pour cela, les équipes doivent continuer à recruter des professionnels de l'entreprenariat et à améliorer leur mode de fonctionnement pour mieux répondre aux besoins des entreprises.

## ESSAIS CLINIQUES : UNE ATTRACTIVITÉ À RENFORCER

**Réaliser des essais cliniques à l'étranger n'entame pas les chances de succès d'une Health Tech, et a peu d'impact sur le centre de gravité géographique d'une entreprise.** C'est par contre un enjeu important de santé publique et d'expertise : "Les essais cliniques sont indispensables pour un accès précoce des patients aux innovations. Ils le sont également pour le maintien de l'expertise des professionnels de santé et l'excellence du pays en matière de recherche. La France doit être plus attractive au niveau international pour attirer les essais cliniques, en particulier dans les phases précoces du développement", explique Christian Deleuze, Président de la Commission Recherche & Innovation du Leem<sup>101</sup>.

Les quelques réformes pour améliorer l'attractivité de la France dans les essais cliniques n'ont pour l'instant pas réussi à inverser la tendance : seulement 0,5% des essais industriels sont conduits exclusivement en France, contre ~3% au Royaume-Uni et en Allemagne<sup>102</sup>. Cet indicateur permet d'exclure les essais internationaux, courants en phase III.

De ce fait, les entreprises les plus innovantes se détournent du système de santé français pour tester leurs innovations : les 25 premières Biotechs et Medtechs françaises conduisent 57% de leurs essais cliniques à l'étranger<sup>103</sup>. Cela s'explique soit par une volonté de se rapprocher de leur marché cible, soit pour bénéficier de compétences disponibles à l'étranger, soit parce que le régulateur y propose des conditions plus fluides, et bien souvent par une combinaison de ces trois facteurs.

<sup>99</sup> Source : "Les Outils du PIA Consacrés à la Valorisation de la Recherche Publique. Une forte ambition stratégique, des réalisations en retrait. Rapport public thématique. Synthèse", Cour des Comptes, Mars 2018.

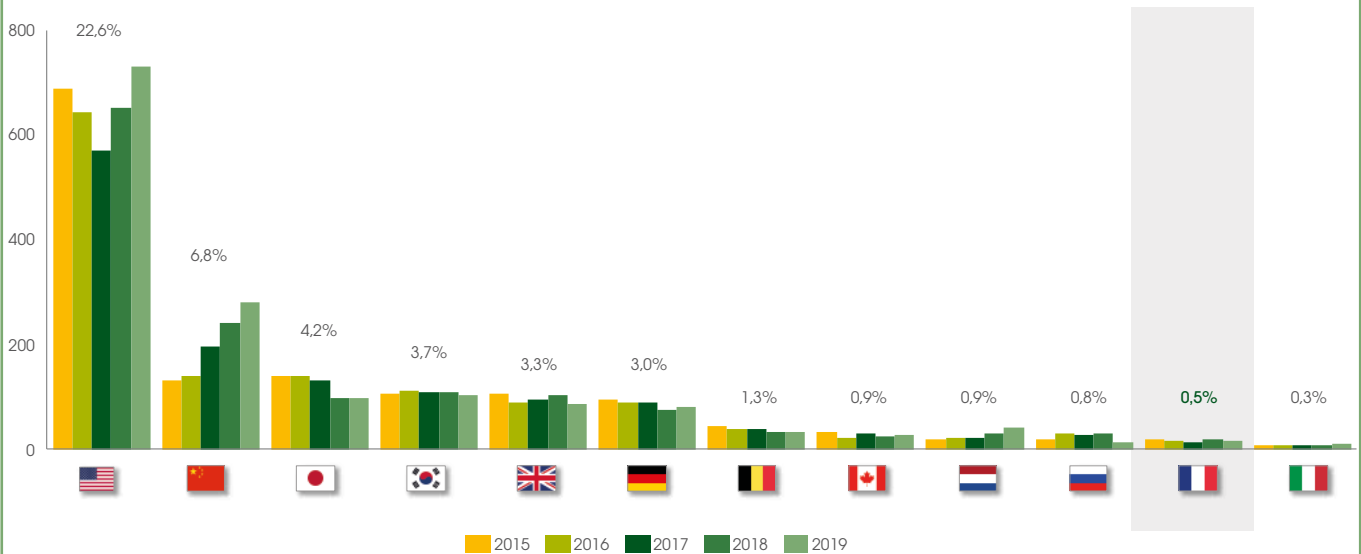
<sup>100</sup> Source : "Annual Report for 2019", Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB), Avril 2020.

<sup>101</sup> Source : Attractivité de la France pour la recherche clinique, Enquête 2020, Leem.

<sup>102</sup> Source : Attractivité de la France pour la recherche clinique, Enquête 2020, Leem.

<sup>103</sup> Source : CapitalIQ, clinicaltrials.gov. Note : Réalisé sur la base d'essais cliniques disponibles avec localisations connues effectués depuis 2015 par le Top 25 de sociétés cotées françaises en Health Tech.

## 0,5% DES ESSAIS INDUSTRIELS SUR LE MÉDICAMENT SONT CONDUITS EXCLUSIVEMENT EN FRANCE, VS. ~3% EN ALLEMAGNE / ROYAUME-UNI



Source : "Attractivité de la France pour la recherche clinique. Enquête 2020", Les Entreprises du Médicament (LEEM), 15 octobre 2020

Les actions déjà entreprises commencent cependant à porter leurs fruits : les délais ont diminué entre 2018 et 2019, (de 59 à 41 jours pour l'autorisation par l'ANSM, de 89 à 76 jours pour l'avis éthique par le CPP, de 76 à 70 jours pour la signature de la convention unique)<sup>104</sup>. Mais l'articulation entre ces trois étapes génère encore des délais importants : au total, 204 jours sont nécessaires entre la première démarche administrative et l'inclusion d'un 1<sup>er</sup> patient dans un essai clinique en France vs. 139 jours à l'échelle de l'Europe, et ceci alors que le cadre réglementaire français permet

de les réaliser en parallèle<sup>105</sup>. De plus, le cadre d'évaluation ne prend probablement pas encore suffisamment en compte les nouveaux types d'essais (appui sur les données de vie réelle ou in silico).

**Il conviendrait de chercher à restaurer l'attractivité du système de soins français, en particulier pour les essais cliniques** les plus innovants et les phases amont, en s'appuyant sur les Health Techs françaises qui sont le plus souvent demandeuses de réaliser leurs essais localement pour en faciliter le suivi.

## CONDITIONS D'ACCÈS AU MARCHÉ : DES DÉLAIS À RACCOURCIR

**L'accès au marché et l'obtention d'un remboursement sont tous deux particulièrement difficiles en France**, un facteur critique car ils poussent les Health Tech à aller directement sur des marchés plus simples d'accès et plus porteurs, retardant l'accès aux dispositifs innovants en France : 33% des traitements approuvés par l'Agence européenne des médicaments ne sont pas disponibles en France (ce pourcentage n'est que de ~15% en Allemagne, Danemark, et Autriche<sup>106</sup>. Si le non-remboursement de certains traitements peut relever d'un choix délibéré de santé publique au vu d'une trop

faible amélioration du service médical rendu, il convient de s'interroger sur cet écart avec d'autres pays européens et de s'assurer de l'accès des patients français aux meilleurs traitements disponibles.

**Certains médicaments ou dispositifs dont les prix sont jugés trop élevés par rapport à l'augmentation incrémentale d'avantage thérapeutique peuvent être délibérément écartés par les autorités.** Mais dans certaines situations, ce sont les entreprises qui décident de ne pas se lancer sur le marché français car les prix y sont trop faibles ou les conditions d'accès au marché et remboursement trop complexes.

<sup>104</sup> Source : 10<sup>ème</sup> enquête sur les essais cliniques, Leem, 14 octobre 2020.

<sup>105</sup> Source : 10<sup>ème</sup> enquête sur les essais cliniques, Leem, 14 octobre 2020.

<sup>106</sup> Source : EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2019 Survey (May 2020).

Concernant les dispositifs de santé, l'adoption du règlement Européen sur les dispositifs médicaux en 2017 a renforcé les exigences imposées pour les mettre sur le marché, dans un objectif légitime de renforcement de la sécurité des patients mais au risque de peser sur la compétitivité européenne en complexifiant considérablement l'accès au marché<sup>107</sup>.

les patients, avec 566 jours contre 127 en Allemagne et 349 au Royaume-Uni. Ce délai s'est allongé de 162 jours en 4 ans, contre 7 en Allemagne<sup>108</sup>. Plusieurs réformes de simplification et raccourcissement des délais ont pourtant été mises en place (e.g. la réforme de l'accès précoce des médicaments)<sup>109</sup>, mais sans effet majeur.



*Les règles d'obtentions du marquage CE se sont durcies, alors que les Etats-Unis ont développé le «early feasibility trial» : résultat, les Medtechs françaises vont aujourd'hui directement aux Etats-Unis.»*

Antoine Papiernik, Sofinnova

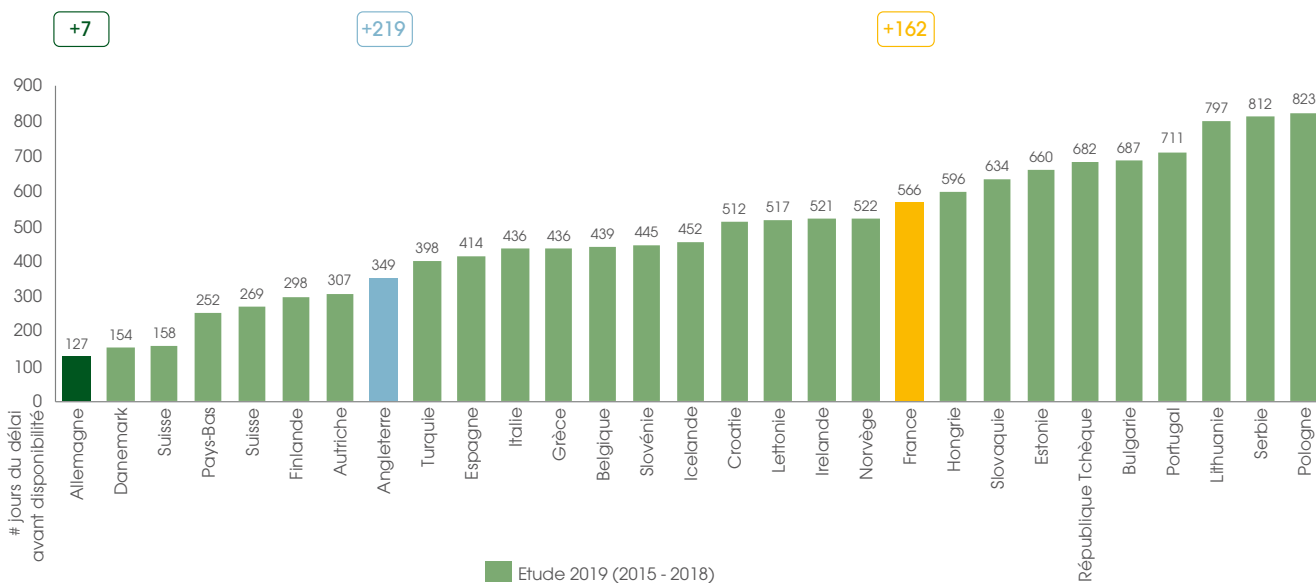
Pour éviter de trop longues tractations sur le prix d'un médicament, l'Allemagne a imaginé le modèle de «commercialisation instantanée». Le produit est immédiatement disponible dès l'octroi de l'AMM Européenne, avec un prix libre pendant un an et remboursé par l'Assurance Maladie. Au bout d'un an, si le produit apporte un bénéfice thérapeutique une négociation est lancée pour définir le montant du remboursement à long terme. Et si au bout de 12 mois la négociation n'est pas terminée, un comité en définit le prix<sup>110</sup>. L'implémentation d'un modèle similaire en France pourrait significativement simplifier et accélérer l'accès au marché.

Ces difficultés en termes d'accès se traduisent notamment dans les délais : la France est en 20<sup>ème</sup> position en termes de délais entre l'obtention de l'AMM et la disponibilité pour

## COMPARAISON DU DÉLAI AVANT DISPONIBILITÉ

Le **délai avant disponibilité** est le nombre de jours séparant l'obtention d'une autorisation marketing de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) et la date de disponibilité pour les patients.

# jours supplémentaires. l'étude 2016



Note : Un traitement est considéré comme disponible quand les patients peuvent recevoir ce traitement avec un remboursement  
Source : EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2019 Survey (Mai 2020)

<sup>107</sup> Source : "Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil modifiant le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux en ce qui concerne les dates d'application de certaines de ses dispositions", Sénat.fr.  
<sup>108</sup> Source : "EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2019 Survey", IQVIA, Mai 2020.  
<sup>109</sup> Source : Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, Rapport d'information n° 569 (2017-2018), Juin 2018.  
<sup>110</sup> Source : Institut Montaigne, "Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir".

## UNE VISIBILITÉ À APPORTER SUR LE REMBOURSEMENT DES PRODUITS ET SOLUTIONS INNOVANTS

**Dans le système français caractérisé par un acheteur quasi-unique, la Sécurité Sociale, la fixation des conditions de remboursement est l'élément déterminant de l'accès au marché,** plus encore que le délai. Les mécanismes de fixation des prix des médicaments innovants doivent concilier accès des patients aux traitements dans les meilleures conditions possibles, un système de financements contraints, et valorisation de l'innovation.

Or entre 1999 et 2018, l'indice annuel des prix à la consommation des produits pharmaceutiques a baissé de près de 40% en France, ce qui traduit le succès d'une politique de maîtrise des dépenses en utilisant toute la capacité de négociation de l'Etat comme acheteur unique<sup>111</sup>. D'après l'indice international des prix du médicament 2019 de Medbelle, les pays européens pratiquent des prix inférieurs à la médiane mondiale (85% de la médiane pour la France), tandis qu'aux Etats-Unis les prix sont trois fois plus élevés<sup>112</sup>.

A terme, la minimisation systématique du prix peut cependant devenir sous-optimale pour les systèmes de santé français et européen. Il faut pouvoir capturer au mieux la valeur générée pour les patients par les nouveaux traitements innovants, comme les traitements curatifs générés par des thérapies géniques, afin de pouvoir financer à long terme l'innovation. Les nouveaux traitements curatifs, s'ils sont extrêmement coûteux, réduisent significativement tous les autres coûts générés par la pathologie durant de longues années (traitements, soins médicaux, frais d'hospitalisations).

**De nouveaux modes de financement pourraient être mis en place pour mieux prendre en compte les différentes composantes de fixation de prix,** par exemple imaginer un paiement échelonné dans le temps, comme suggéré par le LEEM<sup>113</sup>, ou la définition de prix par indication et le paiement à la performance suggérés par l'institut Montaigne<sup>114</sup>. Des premiers efforts ont déjà été déployés en ce sens<sup>115</sup>, mais à ce stade ils n'ont pas permis d'inverser la tendance.



*Pour développer des filières, l'Europe doit réfléchir au prix du médicament, car en bout de chaîne c'est ce qui finance l'innovation. La localisation des capacités de production et la domiciliation boursière sont aussi très importantes pour préserver le centre de gravité des Health Tech en Europe.*”

Franck Grimaud, Valneva

<sup>111</sup> Source : "Tableaux de l'Economie Française (TEF)", INSEE, 2020.

<sup>112</sup> Source : Medecine Price Index 2019, Medbelle, consulté sur <https://www.medbelle.com/medecine-price-index/> le 22 mars 2021

<sup>113</sup> Source : "SANTÉ 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé", LEEM, 2019.

<sup>114</sup> Source : "Médicaments innovants: prévenir pour mieux guérir", Institut Montaigne, Septembre 2019 - note : ne porte que sur les ventes en officines.

<sup>115</sup> Voir par exemple le nouvel accord-cadre entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le Les Entreprises du médicament (LEEM), annoncé le 5 mars 2021.

# CONCLUSION

Le potentiel économique et stratégique de la Health Tech est considérable. Il faut saluer les efforts entrepris depuis plusieurs années et la priorité affichée par les pouvoirs publics. Selon Stéphane Boissel, CEO de SparingVision, *“il suffira de quelques succès pour amorcer la pompe et assister à un essor de l'écosystème Health Tech. On n'a jamais eu en France de contexte aussi favorable à l'innovation, même si le principe de précaution reste un frein.”*

Pour enclencher cette dynamique, **la France pourrait mener un ensemble d'actions selon 3 thèmes qui se renforceront naturellement les uns les autres :**

- **Attirer et accompagner la montée en compétence des talents** pour renforcer la capacité d'exécution, soutenir la professionnalisation de l'écosystème et maximiser les chances de réussite et de passage à l'échelle des entreprises innovantes,
- **Structurer une politique industrielle en santé** pour concentrer les moyens, établir des priorités, définir des périmètres géographiques limités pour en faire des “hubs” prioritaires, donner de la visibilité à l'ensemble des acteurs, accompagner au mieux les entreprises et soutenir le développement d'une infrastructure industrielle,
- **Simplifier le cadre administratif** pour que l'innovation circule de façon fluide de la recherche jusqu'aux patients et en faire un élément d'attractivité pour la France.

**Le pilotage de ces actions permettant d'apporter une cohérence globale pourrait être assuré par un acteur institutionnel transverse, comme l'Agence Innovation Santé si celle-ci devait être créée.** Sur chacune des dimensions, le plan d'action aura d'autant plus d'impact qu'il sera mené, en concertation et synergie avec les autres Etats Membres et institutions européennes.

Les acteurs privés, et en particulier les laboratoires pharmaceutiques, devront contribuer. Les Health Tech doivent bénéficier d'une exposition aux grands groupes déjà présents sur le territoire, qui seront alors incités à rapprocher les startups de leurs équipes et capacités de production existantes.

Pour s'assurer du succès, **il sera essentiel de définir une ambition partagée avec des objectifs quantifiés, mesurables, inscrits dans un calendrier**, et qui pourraient inclure les dimensions suivantes :

- **La valorisation de la recherche française** via la mise sur le marché de plusieurs médicaments et dispositifs innovants répondant aux besoins du système de santé et des patients ;
- **L'émergence de plusieurs champions** atteignant une valorisation supérieure à 1Md.€ de manière pérenne et capables de se développer à l'échelle internationale, à la fois dans les Biotech, les Medtech et l'e-santé ;
- **L'augmentation des capacités de production industrielle** (en particulier bioproduction) pour les médicaments et dispositifs innovants ;
- **La digitalisation du secteur et l'accès aux données** à tous les stades de développement, de la recherche aux essais cliniques ;
- **Des investissements en augmentation** de la part des investisseurs, notamment étrangers.

En suivant les recommandations suivantes, la Health Tech française devrait être capable de quantifier ces objectifs et de générer des résultats visibles d'ici 2025, permettant ainsi à l'ensemble de l'écosystème de passer un cap.

## ANNEXE : BIBLIOGRAPHIE ET PRINCIPALES SOURCES

Les auteurs remercient Anne-Claire Farriaux, Consultante au BCG, pour sa participation aux travaux de recherche et de rédaction.

- *"The Founder's Dilemma"*, Noam Wasserman, Harvard Business Review, Février 2008
- *"How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge"*, Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., & Schacht, A. L., Nature reviews Drug discovery, 9(3), 203-214, 2010
- *"La French Health Tech. Faire de la France un Leader Mondial de la Santé"*, France Biotech et Boston Consulting Group (BCG), Mars 2017
- *"Financement des startups françaises. Vers une Start-Up Nation ?"*, Bpifrance, Février 2018
- *"Innovation en santé : soignons nos talents"*, Institut Montaigne, Mars 2018
- *"Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce"*, Rapport d'information n° 569 (2017-2018) de M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales du Sénat, déposé le 13 juin 2018
- *"Notre ambition pour les industries de santé. Dossier de presse"*, 8<sup>ème</sup> Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), Juillet 2018
- *"The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023"*, IQVIA Institute, Janvier 2019
- *"La Santé Made in France. L'Excellence au Service des Patients"*, French Healthcare, Février 2020
- *"Panorama France HealthTech 2019. 17<sup>ème</sup> édition"*, France Biotech, Euronext, EY, QBE, Février 2020
- *"Breaking Eroom's Law"*, Ringel, Michael S., et al., Nature reviews. Drug discovery, 2020
- *"Biotech in Europe: A strong foundation for growth and innovation"*, McKinsey & Company, Août 2019
- *"Global Medicine Spending and Usage Trends"*, IQVIA Institute, Mars 2020
- *"Annual Report for 2019"*, Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB), Avril 2020
- *"EMA Regulatory Science to 2025"*, European Medicines Agency, 2020
- *"Attractivité de la France pour la recherche clinique. Enquête 2020"*, Les Entreprises du Médicament (LEEM), 15 octobre 2020
- *"Santé 2030. Une analyse prospective de l'innovation en santé. Edition 2020"*, Les Entreprises du Médicament (LEEM), Mars 2019
- *"Stratégie pharmaceutique pour l'Europe"*, Communication de la Commission au Parlement Européen, au Conseil, au Comité Économique et Social Européen et au Comité des Régions, 25 novembre 2020
- *"16 Recommandations pour accélérer l'innovation en santé en France"*, Think tank InnovationDays, Janvier 2021
- *"Innovation pharmaceutique : comment combler le retard français ?"*, Les notes du conseil d'analyse économique, Anne Perrot et Margaret Kyle, n° 62, Janvier 2021
- *"Le cycle de vie de l'innovation pharmaceutique : le retard français"*, Ariane Alla, Jean Beuve & Baptiste Savatier, CAE Focus 053-2021, Janvier 2021
- *"Deep Tech: The Great Wave of Innovation"*, BCG et Hello Tomorrow, Janvier 2021
- *"Panorama France HealthTech 2020. 18<sup>ème</sup> édition"*, France Biotech, Bpifrance, EY, Euronext, QBE, Février 2021
- *"Note Stratégique"*, Medicen Paris Region, 2021
- *"Filière santé : gagnons la course à l'innovation"*, Institut Montaigne, Mars 2021

# FRENCH HEALTHTECH

The logo for BCG, consisting of the letters 'BCG' in a bold, green, sans-serif font.The logo for bpi france, with 'bpi' in lowercase black and 'france' in lowercase yellow, separated by a small yellow dot.The logo for BIO UP, featuring a blue 3D cube icon to the left of the text 'BIO' in bold black and 'UP' in a smaller, italicized black font below it.The logo for france biotech, with 'france' in lowercase black and 'biotech' in lowercase red. Below it, the text 'biotech | medtech | e-santé | IA' and 'LES ENTREPRENEURS DE LA HEALTHTECH' is written in a smaller black font.

13 AVRIL 2021