



COMMISSION EUROPÉENNE

Bruxelles, le 21.X.2008
C(2008)6027 final

Objet : Aide d'Etat N 709/2007 – France
Soutien de l'Agence de l'innovation industrielle en faveur du programme ADNA

Monsieur le Ministre,

1. PROCÉDURE

- (1) Par courrier électronique du 5 décembre 2007, enregistré le même jour par la Commission sous la référence COMP(2007) A/40051, les autorités françaises ont notifié le projet de soutien de l'Agence de l'innovation industrielle (ci-après désignée par «AII») en faveur du Programme Mobilisateur pour l'Innovation Industrielle «ADNA»¹.
- (2) Suite aux lettres de la Commission datées du 5 février 2008, du 8 mai 2008 et du 7 juillet 2008, les autorités françaises ont communiqué des informations supplémentaires par courriers datés du 11 mars 2008, du 11 juin 2008, du 28 juillet 2008 et du 22 septembre 2008. Une conférence téléphonique entre les autorités françaises et la Commission s'est tenue le 30 juin 2008.

¹ La mesure notifiée est un cas d'application du régime N 121/2006 de l'AII, approuvé par la Commission par décision du 19 juillet 2006 (lettre SG(2006) D/204076 du 20.7.2006, JO C 218 du 9.9.2006, p. 9). Depuis le 1^{er} janvier 2008, l'AII est intégrée au sein d'OSEO et ses missions sont désormais assurées par OSEO Innovation. Aux besoins de la présente décision, la référence à l'AII continuera cependant d'être utilisée.

Son Excellence Monsieur Bernard KOUCHNER
Ministre des Affaires étrangères
37, Quai d'Orsay
F - 75007 – PARIS

2. DESCRIPTION

2.1. Objectif de la mesure et programme de travail

- (3) La mesure notifiée soutient un programme de recherche-développement (R&D) intitulé « ADNA ». Ce programme vise à développer la médecine personnalisée dans le domaine des maladies infectieuses, des cancers et des maladies génétiques. Les travaux se situent à la convergence du diagnostic - mise en point de nouveaux outils de détection et de suivi, et de la thérapie - mise au point de nouveaux vaccins et thérapies génétiques. Le programme dure 11 ans.

2.1.1. Contenu du programme ADNA

- (4) Le programme a pour objectif de développer des produits qui permettront de prédire ou de suivre en cours d'application la réponse à une thérapie donnée, favorisant ainsi une meilleure prise en charge du malade grâce à une individualisation des soins et un meilleur suivi clinique. Ceci est le principe de base de la médecine personnalisée.
- (5) L'innovation majeure du projet consiste à développer en parallèle trois grands axes principaux, notamment « diagnostic », « biomarqueurs », et « thérapie innovante » couvrant toute la chaîne de santé. C'est grâce à l'avancement en parallèle de ces trois volets que le concept de la médecine personnalisée pourra être effectif.
- (6) Le programme ADNA vise trois ruptures d'ordre technologique, clinique et médical, qui constitueraient autant d'innovations. Il s'agit de:
- Développer de nouvelles technologies de diagnostic *in vitro*, en particulier le diagnostic moléculaire², basées sur des analyses multiparamétriques complexes. Le programme ADNA devrait permettre de réaliser un saut technologique avec le développement du système [...] (EasyCHIP, EasyGEN) associées à des projets biomarqueurs (axe « diagnostic »);
 - Accroître l'efficacité des essais cliniques en immunothérapie, avec les projets biomarqueurs. Le programme ADNA permettrait de réaliser une avancée technologique, par l'utilisation de ce que l'on appelle des biomarqueurs, permettant de distinguer un état médical normal d'un état pathologique ou d'identifier une réponse à un traitement. Les biomarqueurs sont des caractéristiques mesurables à partir de prélèvements biologiques d'un individu (sang, urine, biopsies) qui peuvent être associés à une pathologie, son démarrage, son évolution et permettent de déterminer la prédisposition à une maladie, réaliser son diagnostic, établir un pronostic de réponse à un traitement ou réaliser le suivi thérapeutique d'un patient. Leur intérêt réside dans le fait que leur mise en évidence chez un patient permet de donner des réponses aux questions posées de manière plus spécifique et plus rapide par rapport à l'état de l'art. Les biomarqueurs concernent des pathologies comme les maladies

² Le diagnostic moléculaire désigne l'ensemble des techniques et méthodes basées sur l'analyse de matériel génétique (ADN ou ARNm) dans un échantillon biologique. Un test de biologie moléculaire se déroule en 3 phases: la phase d'extraction du matériel biologique, la phase d'amplification exponentielle du matériel génétique et la phase de détection des acides nucléiques spécifiques.

* Secret d'affaires

infectieuses, l'oncologie, les maladies cardiovasculaires, les maladies neuro-dégénératives et les maladies génétiques. Ils sont des outils d'investigation et d'aide qui visent à offrir un diagnostic plus précoce et à améliorer la compréhension et le suivi de la réponse d'un patient à une maladie et à son traitement. La recherche visant à l'identification de biomarqueurs génétiques dans les indications thérapeutiques visées permettra d'établir la pertinence clinique de l'activité anti-tumorale des vaccins thérapeutiques en identifiant les mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire innée et acquise, ainsi que, potentiellement, des facteurs encore inconnus à ce jour (axe « biomarqueurs »);

- Faire la preuve de nouveaux concepts thérapeutiques en thérapie génique. Le traitement des cancers et des maladies génétiques dans le cadre du programme ADNA permettrait d'apporter la preuve de concepts thérapeutiques innovants («thérapie innovante»), par le biais de l'immunothérapie active. L'immunothérapie active se base sur l'administration de molécules biologiques (protéines ou gènes) qui stimule une réponse naturelle du système immunitaire du patient. En particulier, le projet vise à développer deux vaccins thérapeutiques contre le cancer du sein ainsi que contre les infections persistantes à papillomavirus (HPV).

(7) Les trois axes du programme (diagnostic, biomarqueurs et thérapies innovantes) ainsi que les 15 lots dans lesquels il est subdivisé sont résumés dans le tableau suivant³:

Figure 1: Schéma général du programme ADNA

[...]

Axe diagnostic

Lots 1 et 2

- (8) L'axe diagnostic est consacré au développement de deux plateformes innovantes d'équipement de diagnostic automatisé, permettant des analyses mono et multiparamétriques complexes, spécifiques pour le diagnostic, le pronostic ou le suivi thérapeutique des patients. Il s'agit de plateformes EasyGEN (*Lot 1*) et EasyCHIP (*Lot 2*). A ces projets s'ajoute la mise en place d'une plateforme technologique spécialisée dans le développement et l'utilisation de biomarqueurs immunologiques.
- (9) La plateforme EasyCHIP permettra de diagnostiquer les maladies complexes multifactorielles liées à la génétique humaine en identifiant un très grand nombre de marqueurs biologiques et en fournissant automatiquement en sortie les résultats du diagnostic. En particulier, la plateforme EasyCHIP repose sur le développement de bio-puces à ADN, complétées par des approches originales de [...]
- (10) La bio-puce issue du projet ADNA permettra de :
- (a) "Cribler" un patient, sans antécédent génétique connu, dès le début de sa maladie, pour réparer des mutations des gènes liées à certaines pathologies.

³ La plateforme NextGEN n'est pas financée par une aide d'état, ainsi que le [...].

Cette étape de criblage pourrait viser plusieurs centaines de mutations différentes pour les quelques dizaines de gènes candidats.

- (b) Rechercher une signature de "marqueurs ARN messagers" à partir d'un prélèvement de sang ou d'une biopsie. Cette signature permettrait de suivre le niveau d'expression d'un nombre de gènes candidats afin de: permettre un dépistage précoce d'une maladie (cancer, maladie génétique rare) à partir d'un prélèvement biologique non invasif (sang) et distant de l'organe ou partie du corps concerné; confirmer un diagnostic de la maladie concernée (état d'avancement) en cas de doute et décider d'un traitement adapté; déterminer le pronostic d'évaluation physiologique et enfin mesurer précocement l'efficacité de la thérapie administrée.
- (11) La plateforme EasyGEN a pour objectif d'introduire un instrument totalement intégré et automatisé permettant une utilisation de routine des tests de biologie moléculaire. Les approches technologiques et les systèmes envisagés reposent sur [...]. Le système a pour ambition de réaliser automatiquement l'ensemble des étapes du processus notamment [...].
 - (12) Le principe envisagé pour EasyGEN est celui [...]. La plateforme permettra de réaliser des analyses mono et multiparamétriques "simple" en biologie moléculaire: à partir d'un seul échantillon, plusieurs analyses pourront être réalisées en parallèle.
 - (13) Le projet « immuno-monitoring » va fournir un état de l'art des tests immunologiques pour permettre aux cliniciens de surveiller les réponses immunes des patients enrôlés dans les essais cliniques: une expertise dans le choix et l'interprétation des tests immunologiques les plus pertinents pour un essai clinique donné; un système qualité garant entre autres de la validation des méthodes selon les référentiels en vigueur et la traçabilité des études; des ressources pour utiliser divers appareils spécifiques qui ne sont généralement pas disponibles dans les laboratoires habituels.

Axe thérapie

- Lots 3 à 5

- (14) Le programme ADNA propose de développer de nouvelles approches thérapeutiques qui utilisent l'ADN en tant que principe actif. Il s'agit de deux vaccins thérapeutiques qui ont pour vocation de stimuler le système immunitaire du patient, notamment TG4010 contre le cancer du sein (*Lot 3*) et TGSIL contre les infections silencieuses HPV y compris [...] (*Lot 4*⁴). Ces vaccins devraient représenter une étape supplémentaire et complémentaire dans la lutte contre le cancer. Leurs propriétés permettront de compléter les traitements actuels auxquels ils seront associés, ce qui permettra: une réponse globale, par l'activation des deux voies immunitaires (humorale et cellulaire) et une activité à long terme due à la réponse mémoire immunitaire, ce qui signifie que le patient traité se défendra à nouveau si un cancer du même type que celui contre lequel il a été vacciné apparaissait plusieurs années après son traitement.

⁴ Les vaccins prophylactiques existants ne sont pas directement des concurrents des vaccins thérapeutiques puisqu'ils sont sans effet sur les personnes pré infectées par le virus HPV ou infectées en cours de traitement;

- (15) Le programme vise aussi une activité de développement pharmaceutique (*Lot 5*) portant sur: l'identification et la validation de molécules biologiques ou chimiques capables, en association avec les vaccins thérapeutiques, d'en augmenter l'efficacité (adjuvants); l'amélioration de la production⁵ et du stockage des suspensions virales⁶.

- Lots 6 à 9

- (16) Le projet proposé dans ADNA vise à développer des traitements de thérapie génétique pour des maladies génétiques rares. Le principe de cette thérapie est d'introduire un gène-médicament à l'intérieur de la cellule cible afin de corriger une maladie génétique, soit en introduisant directement dans les cellules malades le gène faisant défaut, soit en inhibant ou en stimulant la synthèse d'une protéine donnée.
- (17) L'objectif du programme est de faire la preuve de concept chez l'homme de l'efficacité de trois produits orphelins pour le traitement de chacune des maladies génétiques rares suivantes: Dystrophie des Ceintures 2C (gamma-sarcoglycanopathie, G-SARC) (*Lot 6*); Dystrophie des Ceintures 2A (calpaïnopathie, C3) (*Lot 7*); Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) (*Lot 8*).
- (18) Un développement pharmaceutique est aussi prévu dans le cadre de cet axe afin de mettre au point de nouveaux procédés permettant [...] (*Lot 9*).

Axe biomarqueurs

- Lots 10 à 15

- (19) La recherche et la validation de biomarqueurs, dans le domaine de la génomique (mutations, analyse de profils d'expression de gène) et protéomique, constitue un axe transversal du programme qui aura pour ambition de développer les synergies entre les différents acteurs du programme.
- (20) Dans ce cadre, le projet « MARKERS » (*Lot 10*) permettrait d'alimenter le menu de la plateforme EasyCHIP avec des biomarqueurs uniques de grande valeur clinique. Il vise à découvrir et déterminer l'ensemble des biomarqueurs moléculaires pertinents pour le diagnostic des maladies. De son côté, le projet « Pharmacogénomique » (*Lot 11*)⁷ vise à développer des tests devant accompagner des traitements en cours de développement notamment dans le domaine du cancer. Ce projet a pour objectif de découvrir et déterminer l'ensemble des biomarqueurs moléculaires pertinents pour suivre l'efficacité et l'innocuité thérapeutique.

⁵ Les suspensions virales sont aujourd'hui produites en œufs de poule, ce qui est un réel frein pour la maîtrise de la robustesse des procédés de fabrication des vaccins thérapeutiques. Des programmes R&D seront engagés pour mettre au point une lignée cellulaire établie pour [...], et des procédés de fabrication associés, pour s'affranchir des problèmes liés à l'approvisionnement en œufs de poule et améliorer si possible la productivité.

⁶ Les vaccins thérapeutiques sont aujourd'hui produits sous forme liquide ce qui n'est pas la formulation adéquate pour la conservation des suspensions virales. Des programmes R&D seront initiés visant à mettre au point un procédé de lyophilisation et permettre une formulation automatisée sous conditions aseptiques, permettant le stockage des vaccins thérapeutiques à 5°C, afin de répondre aux attentes des cliniques et assurer une meilleure conservation du produit.

⁷ La pharmacogénomique est l'étude des mécanismes génétiques des variations individuelles de la réponse aux médicaments. Ces connaissances sont appliquées à l'adaptation de certains traitements à chaque patient.

- (21) En ce qui concerne du projet biomarqueurs de Transgene (*Lot 12*), l'enjeu du programme est d'identifier et valider des signatures moléculaires prédictives de: l'évolution de la maladie pour le développement des nouvelles cibles thérapeutiques; l'état d'avancement ou l'évolution du cancer (diagnostic); la réponse au vaccin thérapeutique associée ou non à une chimiothérapie, pour stratifier les patients et distinguer ceux susceptibles de bénéficier du traitement (pronostic); l'efficacité du vaccin thérapeutique pour l'identification de critères précoces d'évaluation et de réussite d'essais cliniques (marqueurs de substitution).
- (22) Sont également prévus dans le cadre de cet axe la définition d'un menu de biomarqueurs pour le développement d'un test diagnostique sur plateforme puce ADN (*Lot 13*), et la validation de certains biomarqueurs (*Lot 14*).
- (23) Finalement, le Lot 15 est consacré à la gestion du programme, et permettra d'assurer, sous la responsabilité du chef de file, la coordination, le contrôle et le suivi technique et financier du programme.

2.1.2. Les partenaires

- (24) Le programme ADNA sera réalisé par un consortium de 8 partenaires dont le chef de file est Mérieux-Alliance - un holding privé regroupant cinq filiales: bioMérieux (diagnostic *in vitro*), Silliker (contrôle de qualité alimentaire), Advanced BioScience Laboratories, Inc (prestataire de services en virologie), Transgene (vaccins thérapeutiques) et Santha Biotech (vaccins prophylactiques et anticorps monoclonaux).
- (25) Mérieux-Alliance, en tant que chef de file du programme ADNA, est en charge de la coordination, de la gestion du programme et de la représentation des partenaires auprès de l'AI.
- (26) Le programme associe entreprises et établissements publics, et plus précisément:

4 entreprises:

- bioMérieux, un groupe mondial, coté en bourse et détenu à 59% par Mérieux-Alliance, spécialisé dans le diagnostic *in vitro* destiné à des applications médicales et industrielles. La société bioMérieux a réalisé en 2007 un chiffre d'affaires de 1063 millions d'euros, avec un effectif de 5700 personnes; elle investit 13% de son chiffre d'affaire en recherche et développement. Le groupe possède 11 sites de production et 9 sites de R&D;
- Transgene, une société fondée en 1979, cotée en bourse et détenue à 53% par Mérieux-Alliance, qui se focalise sur le développement de vaccins thérapeutiques pour le traitement du cancer, des maladies génétiques et des maladies infectieuses. En 2006, Transgene a investi 24,3 M€ en Recherche&Développement, avec un effectif total de 175 personnes;
- GenoSafe, une PME spécialisée dans l'évaluation de l'efficacité et la sécurité des produits bio thérapeutiques. La société est détenue à 40% par l'Association Française contre les Myopathies et à 60% par l'association Généthon;

- ST Microelectronics, une société franco-italienne se spécialisant en production de semi conducteurs. La société a réalisé un chiffre d'affaires de 8,8 Md \$ en 2005 avec un effectif de 50 000 personnes.
 - Trois établissements publics: CEA-LETI – laboratoire appartenant au CEA (Établissement public de recherche), Université Claude Bernard (UCBL) et Hospices Civil de Lyon (HCL) – établissement public de santé à vocation hospitalière.
 - Une association à but non lucratif: Généthon – une association loi 1901, financée à 90% par l'Association Française contre les Myopathies (AFM) qui l'a créée en 1991 avec les dons du Téléthon.

2.1.3. Coûts du programme et classification de la recherche

(27) Les coûts éligibles s'élèvent à 202 M€, comme spécifié dans le tableau suivant.

Tableau 1: Répartition des coûts du programme ADNA par partenaire

[...]

Partenaires	Total
BioMérieux	96507
CEA-LETI	4753
UCBL	517
Généthon	43570
GenoSafe	8960
Hospices Civils de Lyon	532
STMicroelectronics	3769
Transgene	43655
Total	202263

(28) Chacune des tâches des sous-lots du programme a été qualifiée selon les définitions de la recherche industrielle (RI) et de développement expérimental (DE). Le Tableau 2 récapitule la ventilation des coûts éligibles entre les bénéficiaires concernés⁸ dans les phases de recherche industrielle et de développement expérimental.

⁸ La description des ces dépenses se limite aux bénéficiaires de l'aide qui sont sujets à l'examen approfondi (voir point 3.2 ci-après).

Tableau 2. Répartition des coûts de R&D totaux éligibles par projet-uniquement les projets dans lesquels bioMérieux et Transgene sont impliqués (hors coûts de management)⁹

Projets	Coûts de R&D totaux éligibles	Coûts classés RI	Coûts classés DE
EasyCHIP intégrant la composante biomarqueurs (tous partenaires impliqués)	[50.000.000-100.000.000] € 100%	[30.000.000-60.000.000]€ 55,3%	[20.000.000-40.000.000]€ 44,7%
EasyGEN	[15.000.000-35.000.000]€ 100%	[5.000.000-15.000.000]€ 21,5%	[10.000.000-35.000.000]€ 78,5%
TGSIL incluant les composantes biomarqueurs et développement pharmaceutique au prorata des coûts éligibles propres à TGSIL	[10.000.000-25.000.000]€ 100%	[5.000.000-10.000.000]€ 37,6%	[5.000.000-15.000.000]€ 62,4%
TG4010-sein incluant les composantes biomarqueurs et développement pharmaceutique au prorata des coûts éligibles propres à TG4010-sein	[15.000.000-55.000.000]€ 100%	[5.000.000-15.000.000]€ 38,4%	[10.000.000-35.000.000]€ 61,6%

2.1.4. Montant de l'aide

- (29) Le soutien total de l'AII au programme ADNA s'élève à 89,514 M€¹⁰ dont 50,763 M€ en subvention et 38,750 M€ en avances remboursables.
- (30) Les activités de recherche industrielle réalisées par les grandes entreprises, notamment bioMérieux, Transgene et ST Microelectronics, seront aidées en subvention, à un taux de 50% (y compris celles réalisées par des laboratoires sous-traitants). Les activités de développement expérimental de ces entreprises seront aidées sous forme d'avances remboursables à un taux de 40%.
- (31) Les activités de développement expérimental de GenoSafe (PME), seront aidées sous forme de subventions au taux de 25%, majoré de 10 points, soit un taux effectif de 35%.
- (32) Les activités de CEA-LETI, UCBL, Hospices Civil de Lyon et Généthon sont aidées sous forme de subvention à hauteur de 50%. Toutefois, dans le cas de Généthon, dans la mesure où la phase II b¹¹ implique pour Généthon [...] et fait l'objet d'un jalon

⁹ Les coûts de management de bioMérieux et Transgene sont, respectivement, de [...]K€ et de [...] K€.

¹⁰ Chiffre arrondi

¹¹ La recherche clinique est une investigation visant à établir ou élargir des connaissances scientifiques. Le développement d'un produit pharmaceutique est très encadré. La preuve de concept d'une thérapie innovante chez l'homme se déroule le plus souvent en quatre phases bien distinctes. Etude pré-clinique: Elle est constituée d'essais en laboratoire et sur animaux afin de démontrer l'efficacité biologique d'un produit et d'évaluer son innocuité. Etude de phase I: Elle se déroule dans des centres dûment agréés et portent sur un petit nombre de volontaires sains ou de patients volontaires. Elles incluent : • des études de tolérance avec recherche de la dose maximale tolérée, • des études de pharmacocinétique (administration, diffusion, métabolisme, excrétion) au cours desquelles sont également mesurés des paramètres pharmacologiques. Les études de Phase II : Elles sont menées sur un petit groupe homogène de patients volontaires, avec pour

décisionnel, cette phase de recherche sera aidée uniquement sous forme d'avances remboursable à hauteur de 40%.

Tableau 3: Aides proposées, par partenaire (en k€)

Partenaires	Subvention RI	Subvention DE	Avances remboursables DE	TOTAL
Transgene	8 623		9 779	18 402
bioMérieux	19 365		23 111	42 476
ST Microelectronics	1 885			1885
CEA-LETI	2 376			2 376
UCBL	258			258
Hospice Civils de Lyon	266			266
Généthon	3 836	10 624	5 860	20 320
GenoSafe	1 313	2 217		3 530
Total	37 922	12 841	38 750	89 514 ¹²

2.1.5. Les avances remboursables

- (33) Le programme ADNA devrait aboutir in fine à mettre sur le marché différents produits: des plateformes de diagnostic, ainsi que les biomarqueurs associés à ces plateformes, pour bioMérieux; des produits pharmaceutiques pour Transgene et Généthon.
- (34) Le remboursement de l'avance remboursable et le paiement d'un versement complémentaire sont définis sur les chiffres d'affaires liés aux ventes de ces différents produits. Les retours totaux pour l'AII sont actualisés à un taux fixe annuel de 4,36 %, taux d'actualisation communautaire de référence en vigueur pour la France au moment de la décision d'octroi de l'aide¹³.

Concernant bioMérieux¹⁴

- (35) Le scénario nominal a été construit sur la base d'hypothèses liées aux revenus, basées sur le nombre d'instruments installés chaque année et le ratio appareils vendus /appareils placés, le prix de vente de l'appareil qui [...].
- (36) A compter de l'atteinte d'un chiffre d'affaires cumulé correspondant à une condition définie par plateforme, bioMérieux verse à l'AII un retour financier sur la base du

objectif d'étudier l'efficacité du produit et de déterminer la posologie optimale pour les essais de phase III. La phase IIa représente la mise en évidence de l'activité de la molécule sur l'homme. La phase IIb permet de confirmer l'efficacité de la molécule sur un plus grand nombre de patients dans le cadre d'une étude dite contrôlée (contre placebo). Les études de Phase III : Des essais comparatifs sont réalisés sur plusieurs centaines de patients. Le principe de l'essai comparatif repose sur l'attribution aléatoire des traitements et l'utilisation de la technique du « double-aveugle ». Le traitement en cours d'évaluation est comparé, soit à un placebo, soit à un médicament de référence dans l'indication thérapeutique étudiée. L'efficacité du traitement sera mesurée sur des critères de jugement définis avant le début de l'essai. A l'issue de la phase III, la détermination de la tolérance et de l'efficacité du produit permettent d'évaluer son rapport bénéfice/risque. A ce stade, le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est constitué.

¹² Chiffre arrondi.

¹³ La décision d'octroi d'aide était prise en Novembre 2006.
http://ec.europa.eu/comm/competition/state_aid/legislation/reference_rates.html

¹⁴ La description des avances remboursables se limite aux 2 bénéficiaires qui sont sujets à l'analyse détaillée. Voir point 3.2 ci-après.

chiffre d'affaires résultant de la commercialisation des plateformes EasyCHIP et EasyGEN, en appliquant un taux initial. Une fois atteint le Seuil B défini par plateforme, bioMérieux effectuera en outre des versements complémentaires à l'AII sur la base du chiffre d'affaires résultant de la commercialisation des plateformes EasyCHIP et EasyGEN, en appliquant le taux complémentaire. Le retour financier de bioMérieux correspondra à un montant de [...]M€ (dans le scénario nominal) et de [...]M€ dans le scénario pessimiste.

Concernant Transgene

- (37) Le scénario nominal a été construit sur la base du nombre de patients éligibles, c'est-à-dire pouvant recevoir le traitement spécifique visé (par exemple, pour le cancer du sein, dans le cas du vaccin TG4010, il s'agit des patients ayant une déficience de réaction à l'antigène MUC1) et du coût annuel actuel du traitement.
- (38) Les retours financiers sur les avances remboursables sont basés sur l'idée que, compte tenu du taux d'attrition élevé constaté dans le développement des produits pharmaceutiques, et sur les deux produits développés, un seul arriverait sur le marché. Ainsi, les retours financiers seront perçus sur le chiffre d'affaires de l'un des produits développés par Transgene et aidés par l'AII (TG4010 pour l'indication cancer du sein, et TGSIL pour l'indication HPV). En tout état de cause, que le produit commercialisé soit TG4010-sein ou TGSIL, les avances versées à Transgene seront intégralement remboursées en valeur actualisée au taux de référence fixé par la Commission sur la base des scénarios nominaux des plans d'affaires. Les autorités françaises se sont engagées toutefois, dans l'hypothèse où les deux vaccins arriveraient sur le marché, à ce que les retours financiers versés par Transgene à l'AII soient toujours au moins égaux à ceux qui correspondent au cas où TG4010-sein serait le premier produit mis sur le marché (pour lequel la valeur actualisée du remboursement serait la plus élevée).
- (39) Ainsi, au cas où TG 4010-sein est mis sur le marché ou les deux vaccins sont commercialisés, le retour financier total correspondra à un montant de [...], montant bien au-delà du montant total de l'avance remboursable (dans le scénario nominal et pessimiste). Dans le cas où seul TGSIL arrive sur le marché, le retour financier total correspondra à un montant de [...] dans le scénario nominal, donc également au-delà du montant total de l'avance remboursable; dans le scénario pessimiste, le retour financier serait de [...], montant encore supérieur au total de l'avance remboursable.

2.1.6. Cumul

- (40) Le programme peut faire l'objet d'une autre aide publique que le financement apporté par l'AII. Les bénéficiaires de l'aide sont dans l'obligation de déclarer l'ensemble des aides publiques reçues au titre du programme avant l'octroi de l'aide et avant le versement du solde. Si un cumul est constaté, la répétition de l'indu ou un réajustement de l'aide est effectué pour assurer le respect des montants d'aide et des intensités autorisés par la présente décision.

3. ANALYSE

- (41) Le programme ADNA s'appuie sur le régime d'aide N121/2006 approuvé par la Commission. Les autorités françaises notifient uniquement les aides accordées à bioMérieux et à Transgene, étant donné que ce sont les seules entreprises à bénéficier d'une aide soumise à un examen approfondi, au sens du Chapitre 7 de l'Encadrement

communautaire des aides d'Etat à la recherche, au développement et à l'innovation¹⁵ (ci après "l'Encadrement R&D&I"). Pour cette raison, la Commission procédera uniquement à l'évaluation des aides accordées à bioMérieux et à Transgene, et non pas à l'ensemble des bénéficiaires. Néanmoins, les autorités françaises ont fourni les informations relatives à la contribution de chaque partenaire au projet. Elles ont également fourni les éléments permettant de démontrer l'effet incitatif et la nécessité de l'aide pour toutes les entreprises bénéficiaires. La Commission rappelle par ailleurs qu'il est de la responsabilité des autorités françaises de mettre correctement en œuvre le régime d'aide N 121/2006.

3.1. Présence d'aide d'Etat

3.1.1. Aide d'Etat directe

- (42) Le soutien financier octroyé par l'AII au programme ADNA et, partant, à bioMérieux et Transgene constitue une aide d'Etat au sens de l'article 87, paragraphe 1 du traité CE. La mesure provient de la dotation budgétaire accordée par l'Etat français à l'AII. Il s'agit donc de ressources d'Etat. Elle est sélective puisqu'elle accorde à un nombre défini d'entreprises un soutien financier. En contribuant à leurs dépenses R&D, la mesure procure aux entreprises bénéficiaires un avantage. Les entreprises bénéficiaires opérant dans des secteurs économiques ouverts au commerce intracommunautaire, la mesure est susceptible d'affecter les échanges commerciaux entre les Etats membres. Les entreprises bénéficiaires renforçant leur position par rapport à leurs concurrents (plusieurs de ces concurrents sont basés en Europe) du fait de l'avantage octroyé, la mesure risque de fausser la concurrence.

3.1.2. Absence d'aide d'Etat indirecte

- (43) La Commission a vérifié que l'Université Claude Bernard (l'UCBL), les Hospices Civil de Lyon, le CEA et Généthon constituent des organismes de recherche au sens du point 2.2 d) de l'Encadrement R&D&I.
- (44) Conformément au point 3.2.2 dudit Encadrement, dans le cas de projets de coopération réalisés conjointement par des entreprises et des organismes de recherche, il n'y a pas d'aides indirectes au partenaire industriel par l'intermédiaire de l'organisme de recherche en raison des modalités favorables de la coopération puisque les résultats qui ne donnent pas lieu à des droits de propriété intellectuelle peuvent être largement diffusés, et l'organisme de recherche est titulaire de tous les droits de propriété intellectuelle éventuels qui résultent de son activité de RDI ou l'organisme de recherche reçoit des entreprises participantes une rémunération équivalente au prix du marché pour les droits de propriété intellectuelle qui résultent des activités qu'il a effectuées dans le cadre du projet et qui sont transférés aux entreprises participantes. Toute contribution des entreprises participantes aux frais de l'organisme de recherche doit être déduite de ladite rémunération. Ces modalités seront respectées dans le cadre de la convention entre les partenaires, qui définira les conditions de mise en œuvre de cette coopération.

¹⁵ JO C 323 du 30.12.2006, p. 1.

3.2. Légalité de l'aide

- (45) Le projet ADNA a été notifié individuellement en application de l'Encadrement R&D&I. La section 7.1 dudit Encadrement prévoit que la Commission effectuera un examen approfondi pour les projets qui consistent à titre principal en du développement expérimental et pour lesquels l'aide accordée à un bénéficiaire est supérieure à 7,5 millions d'euros. En l'espèce, les coûts retenus du programme ADNA sont composés à 62 % par des activités de développement expérimental. Le seuil à prendre en considération pour l'application de ces règles est donc de 7.5 M€, lequel est dépassé dans le cas de bioMérieux, Transgene et Généthon. Toutefois Généthon, en tant qu'organisme de recherche comme spécifié ci-dessus (au considérant 43), exerçant exclusivement des activités non économiques au sens du point 3.1.1 de l'Encadrement R&D&I, n'est pas considéré comme un bénéficiaire d'aide d'état.
- (46) Conformément à l'article 88, paragraphe 3 du traité CE, la mise en œuvre de ce soutien est conditionnée à l'approbation de la Commission.

3.3. Base de l'analyse de la compatibilité de l'aide

- (47) Au vu des objectifs de la mesure, la Commission a procédé à l'analyse de la compatibilité de l'aide au regard de l'article 87, paragraphe 3, sous c) du traité CE, plus particulièrement au regard des dispositions de l'Encadrement R&D&I.
- (48) bioMérieux et Transgene sont les deux seuls bénéficiaires d'aides d'état qui reçoivent plus de 7,5 M€ d'aide. Elles font donc l'objet d'un examen approfondi tel que prévu par la section 7.1 de l'Encadrement R&D&I.
- (49) La Commission a examiné les effets positifs de l'aide conformément à la section 7.3 de l'Encadrement R&D&I, puis les distorsions de la concurrence et des échanges induites par l'aide telles que décrites à la section 7.4 afin de mettre en balance ces éléments.

3.4. Effets positifs

3.4.1. Existence d'une défaillance de marché

- (50) Le point 7.3.1 de l'Encadrement R&D&I indique que les aides d'Etat peuvent se révéler nécessaires pour renforcer les activités de R&D dans l'économie uniquement dans la mesure où le marché seul ne génère pas un résultat optimal. L'Encadrement R&D&I établit par ailleurs que certaines défaillances du marché entravent le niveau global de R&D dans la Communauté.
- (51) Néanmoins, l'Encadrement R&D&I indique que toutes les entreprises ne sont pas confrontées de la même façon auxdites défaillances. L'Encadrement R&D&I précise ainsi qu'en ce qui concerne les aides soumises à un examen approfondi, il convient d'établir les défaillances de marché spécifiques rencontrées par les bénéficiaires.
- (52) Dans le cas d'espèce, les autorités françaises estiment que le programme ADNA a d'importantes externalités positives en termes de: i) amélioration de la santé publique et des soins à disposition des patients, ii) généralisation d'une partie importante de la recherche et donc de spill-overs des résultats pour d'autres pathologies et iii) diffusion d'information (par le biais de la non-appropriation intégrale des droits de propriété

intellectuelle). Le programme souffrirait aussi d'une information imparfaite et asymétrique¹⁶.

3.4.1.1. Amélioration de la santé publique et des soins à disposition des patients

- (53) Le programme ADNA apportera une contribution significative à l'amélioration de toute la chaîne de santé associée aux cancers et aux malades orphelines, depuis le dépistage précoce grâce aux plateformes de diagnostic jusqu'aux traitements curatifs. D'une manière générale, le programme ADNA favorise le développement d'une médecine plus efficace, qui permet d'attribuer au plus tôt le traitement le plus adapté et d'éviter la toxicité d'un traitement inadéquat.
- (54) Le traitement du cancer est aujourd'hui séquentiel. À une tumeur donnée correspondent un pronostic et un traitement standard. Lorsqu'un traitement échoue, il est remplacé par un traitement plus agressif et ainsi de suite. Les chances de survie et de réponse thérapeutique diminuent à chaque réorientation du traitement.
- (55) Le programme ADNA, grâce entre autres aux biomarqueurs, permettra à la fois de mieux stratifier la population de patients et de comprendre la cause de leur cancer mais aussi de vérifier le plus rapidement possible l'efficacité d'une thérapie donnée et d'anticiper ses effets secondaires.
- (56) En facilitant l'utilisation des techniques concernées, on facilite aussi la conduite des études prospectives nécessaires pour démontrer rigoureusement l'utilité clinique des tests. En rendant accessible aux laboratoires hospitaliers ce genre de tests, ces laboratoires seront à même de mener de telles études, et d'enrichir considérablement les indications possibles des tests qui seront mis sur le marché ou développés. Lorsque cette technologie sera plus accessible et moins coûteuse pour les laboratoires, beaucoup plus de patients pourront en profiter, d'une part parce que des laboratoires pourront enfin les pratiquer, et d'autre part parce que davantage d'indications cliniques deviendront économiquement viables.
- (57) Ensuite, ADNA permettra aussi une amélioration des soins apportés aux patients. En effet, le dépistage précoce d'une maladie (cancer, maladie génétique rare) sera fait à partir d'un prélèvement biologique non invasif (sang) et distant de l'organe ou partie du corps concernée. Ceci sera plus confortable pour les patients, plus économique pour les systèmes de santé et moins risqué (la pratique de certains prélèvements peut accélérer le processus de développement du cancer). En outre, l'immunothérapie, qui est à la base des vaccins thérapeutiques développés par Transgene, a peu d'effets secondaires et une activité potentielle à long terme grâce à la réponse mémoire du système immunitaire.
- (58) Le programme ADNA devrait ainsi se traduire par des effets externes positifs au niveau des dépenses de santé¹⁷ en favorisant le développement d'une médecine plus efficace, qui permet de prescrire au plus tôt le traitement le plus adapté et d'éviter la toxicité d'un traitement inadéquat.

¹⁶ Voir point 3.4.1.4 ci-après.

¹⁷ En effet, les études menées par le Boston Consulting Group (2001) ont mis en évidence un gain estimé à environ 2 ans et de l'ordre de 20-30% des dépenses R&D grâce à la mise en pratique de l'approche génomique.

3.4.1.2. Spill-over vers d'autres pathologies et cures.

- (59) En cas de succès, la recherche menée dans le cadre d'ADNA aura d'importantes retombées sur d'autres pathologies et traitements. Elle permettra notamment la validation de la possibilité d'utiliser le muscle comme une « usine » qui va produire par elle-même une « protéine médicament ». En effet, en insérant dans le génome des cellules malades le gène de la protéine déficiente, la cellule musculaire produira la protéine fonctionnelle et rétablira les fonctions perdues du malade. Ce concept pourra être appliqué à l'ensemble des maladies causées par la déficience ou l'absence d'une protéine.
- (60) ADNA permettra aussi de masquer la mutation pour permettre la production d'une protéine tronquée mais fonctionnelle. Cette technique permet de produire une protéine tronquée à laquelle il manque un certain nombre d'acides aminés mais dont la fonction est intacte. Si les approches de thérapie génique aboutissent pour guérir les maladies neuromusculaires, d'autres pathologies plus courantes telles que les maladies cardiovasculaires pourraient en bénéficier.
- (61) La définition des plateformes permettra un dépistage accru et sera largement exportable à d'autres diagnostics. En particulier, la plateforme EasyCHIP permettra de rendre les analyses de biomarqueurs basées sur l'expression de gènes suffisamment robustes pour ne plus être confinées aux laboratoires hautement spécialisés et incitera d'autres industriels à se lancer sur cette voie pour la diffusion de tests diagnostic de routine utilisant ce type de technologies.
- (62) D'autre part, la démonstration que des marqueurs sanguins puissent refléter la présence de cancers de petite taille dans des tissus solides distants incitera l'industrie du diagnostic *in vitro* à considérer ce type d'analyse pour d'autres pathologies. Cette approche est d'autant plus importante, au-delà du dépistage et du pronostic, pour la réalisation de tests de suivi thérapeutiques de patients en cours de traitement, afin de déterminer plus rapidement si ces derniers répondent effectivement au traitement ou doivent rapidement en changer. Au-delà des applications visées dans le cadre du programme ADNA, cette approche pourrait être transposée non seulement au diagnostic d'autres pathologies (autres cancers, maladies neurodégénératives, etc.) mais aussi au pronostic d'évolution des cancers et également au suivi thérapeutique.
- (63) De la même manière, la recherche de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement et les tests de suivi de l'efficacité des patients traités ouvrent le champ à des essais cliniques de type nouveau. La conséquence directe est l'augmentation des chances de lancement de nouvelles thérapies sur le marché et à un rythme plus élevé. Enfin, si la valeur clinique des biomarqueurs à partir d'un prélèvement sanguin est confirmée dans le cas des indications telles que le dépistage du cancer du sein, l'approche pourra être transposée pour le développement d'applications sur d'autres types de cancers majeurs et validera le caractère générique de la technologie et des plateformes de diagnostic moléculaire pour une plus grande diffusion.

3.4.1.3. Propriété intellectuelle - Appropriation des résultats de la recherche

- (64) Dans la mesure où la recherche menée dans le cadre d'ADNA aurait d'importantes retombées positives sur la société, comme spécifié ci-dessus, il y a lieu de vérifier si les bénéficiaires de l'aide pourraient s'approprier intégralement des résultats de la recherche et des externalités engendrées, dans le cadre de leur politique des brevets. En l'espèce,

la Commission a examiné l'étendue des droits de propriété intellectuelle, les conditions associées à ces droits et leur durée.

- (65) Les nouvelles approches méthodologiques développées dans ADNA (recherche de marqueur ARN dans le sang par exemple), à l'origine d'externalités importantes, ne peuvent pas être protégées en général, mais uniquement pour une application donnée. Tout résultat ainsi breveté ou publié pour une application donnée dans le cadre d'ADNA pourra donc être utilisé par un tiers dans le cadre d'autres pathologies, sans entrave possible de la part des partenaires d'ADNA.
- (66) Si on prend l'exemple des projets biomarqueurs (transversal au programme), leur découverte (et donc la protection par brevet) sera nécessairement associée à une application particulière. En effet, la réglementation de la propriété industrielle est très restrictive en matière de protection dans le domaine du vivant et un biomarqueur découvert ne peut pas être protégé pour toutes applications confondues car cela équivaldrait à breveter le vivant, ce qui est interdit. Tout biomarqueur doit donc être revendiqué dans le cas d'une indication ou pathologie précise, et avec un but précis (le résultat auquel il permet de parvenir).
- (67) Il en est de même pour les approches de vaccination thérapeutique: l'immunothérapie via un vecteur de type MVA, à l'origine d'externalités importantes, ne peut pas être protégée en général, mais seulement dans l'indication concernée avec une construction associant MVA à un antigène spécifique comme MUC-1, par exemple.
- (68) En plus, le mécanisme de coopération avec les laboratoires académiques mis en place au sein du programme est tel, que le partenaire ADNA concerné obtiendrait une licence pour son domaine d'activité ou pour la pathologie visée, ou obtiendrait la copropriété des résultats avec le laboratoire qui conserve des droits spécifiques pour d'autres domaines, ainsi que le droit de diffuser les résultats obtenus par le biais de publications scientifiques.
- (69) Au sein du consortium ADNA, les partenaires bénéficient de droits de levée d'option sur la propriété industrielle générée par un co-partenaire qui sont limités à leurs domaines d'activité respectifs. Si, à l'issue de cette période de levée d'option, un partenaire n'acquiert pas de licence exclusive pour le domaine concerné aux conditions du marché, la technologie ou le produit breveté doit être proposé par le propriétaire à un tiers ou à tout acteur intéressé dans le cadre de la valorisation de ses actifs, ce qui contribuera à la dissémination de la technologie pour le développement de produits. Dans ce contexte, il est possible que des technologies ou des produits thérapeutiques puissent être donnés sous licence indépendamment de technologies/produits de diagnostic (et réciproquement), ce qui contribue à une large diffusion des résultats du programme ADNA. De plus, l'ADN dispose d'un droit de valorisation auprès des tiers de la propriété industrielle qui ne serait pas exploitée par les partenaires du consortium ADNA.
- (70) Plus généralement, au vu des enjeux sociétaux autour de la santé et des bénéfices attendus pour le diagnostic, le traitement et la survie des patients, il existe une réelle pression sur tout acteur qui disposerait d'une technologie importante parmi d'autres pour qu'il octroie des sous-licences. De plus, il est rare qu'un seul acteur dispose de toutes les technologies nécessaires et il est fréquent d'observer des politiques de licences croisées entre acteurs, ce qui constitue un facteur supplémentaire pour la diffusion et la dissémination des technologies.

- (71) Les conditions d'acquisition ou de cession de licence sur des technologies dans le domaine de la santé s'effectuent dans des conditions de marché justes et non discriminatoires pour que les produits puissent être développés et mis sur le marché. En effet, la commercialisation des produits et la fixation du prix de vente final étant encadrées par les autorités de santé à des fins de remboursement, et le développement d'un produit requérant souvent la combinaison d'une multitude de technologies, il est indispensable que l'ensemble des redevances qui seront payées au(x) propriétaire(s) des brevets donnés sous licence ne dépasse pas un certain pourcentage du prix de vente, ceci afin que la rentabilité d'un produit soit garantie et qu'il soit mis sur le marché¹⁸. En conséquence, les sociétés qui souhaitent donner des licences à des tiers doivent s'adapter à ces contraintes en offrant des conditions de licences raisonnables afin de permettre au marché de se développer.
- (72) Les prix de vente des produits de santé sont réglementés dans la plupart des pays européens et les acteurs industriels ne peuvent dès lors imposer leur prix de vente. En cas de succès de l'approche du programme ADNA, une forte concurrence se développera à l'issue de la période de protection assurée par les brevets eu égard au cycle de vie très long des produits développés dans le domaine de la santé (10 à 20 ans). En effet, la durée du programme ADNA étant [...] et la durée de protection d'un brevet pour une indication ou une application étant limitée à 20 ans en Europe, la période « d'exclusivité » entre le moment où le produit est effectivement mis sur le marché et la fin de validité du brevet sera limitée. A l'issue de cette période, les technologies développées dans le cadre du programme ADNA deviendront génériques et publiques. Cette analyse est particulièrement pertinente dans l'industrie pharmaceutique (avec les médicaments dits « génériques ») ainsi que pour le diagnostic moléculaire.
- (73) A ceci il faut ajouter que la présence des laboratoires de recherche tels que le CEA-LETI, l'UCBL) ou les Hôpitaux Civils de Lyon, qui ont dans leurs missions respectives de publier leurs résultats sous forme de communication ou publication scientifique, contribuent à la diffusion des connaissances. Dans le domaine médical, les HCL qui collaborent à la découverte et à la validation des biomarqueurs sont un vecteur privilégié de diffusion rapide des connaissances aux cliniciens.

3.4.1.4. Information imparfaite et asymétrique

- (74) Le programme ADNA vise à développer un nouveau concept de diagnostic. Même si le marché du diagnostic évolue vers plus d'automatisation, cette automatisation n'est pas corrélée à la maturité d'une discipline et elle ne va pas de soi, car les contraintes techniques de la biologie peuvent dépasser ce que peut offrir l'état de l'art de l'ingénierie.
- (75) L'ensemble de la conception et du développement de la plateforme EasyCHIP, qui apporte une innovation de rupture portant sur des analyses multiparamétriques complexes traitant entre [...] réponses par échantillon en biologie moléculaire, est un défi technologique, et représente un risque technique élevé [...].
- (76) La plateforme EasyGEN permettra de réaliser des analyses mono- et multiparamétriques [...] en biologie moléculaire à partir d'un seul échantillon. Ce

¹⁸ Ce phénomène de régulation, si les licences proviennent d'un même acteur, est appelé clause de « stacking », et prévoit que si un ensemble de brevets sont nécessaires, les royalties ne peuvent dépasser un maximum donné, quel que soit le prix d'une licence à l'unité.

niveau d'intégration totale ne pourra être atteint sur la base des technologies actuelles et nécessite une rupture technologique en termes de consommables et d'instruments associés. Il s'agit de faire converger le diagnostic avec la thérapie vers un objectif commun. Le succès commercial du diagnostic est donc dépendant de celui de la thérapie et vice versa. Le risque commercial du concept ADNA est ainsi multiplié. A cela s'ajoute le fait qu'EasyGEN représente un risque commercial très important car l'attente du marché pour [...] doit être confirmée. En effet, [...].

- (77) Il y a aujourd'hui un grand nombre d'études pour la recherche de biomarqueurs, toutes technologies confondues, mais la confirmation des biomarqueurs comme outil diagnostique ou marqueur de substitution pour déterminer l'efficacité d'un médicament est très aléatoire et difficile. Elle requiert des études très longues (rétrospectives, évolution des patients à long terme) et sur un grand nombre de cas, associées à des modélisations statistiques et mathématiques qui sont capitales pour démontrer la robustesse et l'intérêt des biomarqueurs.
- (78) La recherche de biomarqueurs et la vérification de leur valeur sur le plan clinique est très longue, nécessitant la collaboration active de tous les acteurs concernés pour réduire le temps entre la découverte, travail de recherche important et aléatoire en soi, et la transposition dans la pratique médicale quotidienne. A ce jour, le marqueur HER2 dans le cancer du sein est l'exception « médicale » qui atteste du succès d'une telle approche et a suscité l'enthousiasme de l'approche des biomarqueurs, mais le taux de réussite est faible et nécessite en conséquence une multiplication des essais et des candidats biomarqueurs.
- (79) Les recherches biomédicales dans les domaines de la thérapie génique et des vaccins thérapeutiques sont particulièrement risquées. Ainsi, selon la classification des risques associés aux types de recherche biomédicale opérée par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, les « essais cliniques de Phase I et II évaluant des médicaments, de la thérapie cellulaire ou génique, de nouvelles techniques chirurgicales, radiologiques, de radiothérapie ..., » sont considérés comme [...].
- (80) Le transfert de gènes thérapeutiques est une technologie médicale relativement nouvelle et, à l'exception de la Chine qui a autorisé en 2004 la mise sur le marché d'un premier produit de thérapie génique, aucun produit de ce type n'est commercialisé dans le monde à ce jour. Les données pré-cliniques et cliniques sur la sécurité et l'efficacité de cette thérapie sont encore limitées, et son efficacité thérapeutique démontrée seulement de manière limitée. De nombreuses incertitudes pèsent donc encore sur les perspectives de développement et de rentabilité des produits issus de ces technologies tant que leur innocuité, leur efficacité et leur acceptation par les patients, les médecins et les organismes payeurs de la santé n'auront pas été établies.
- (81) Les probabilités anticipées de succès du TG4010-sein et de TGSIL sont très faibles, n'atteignant que respectivement [...], et moins de [...]. La validation sur le marché est encore un problème majeur pour les vaccins thérapeutiques et la possibilité d'obtenir le statut de médicament remboursable a été jusqu'à présent un vrai déficit. Ceci, combiné avec le manque d'expérience pharmaceutique et les risques élevés liés aux essais cliniques a des fortes répercussions sur l'accès aux financements.
- (82) A ceci s'ajoute le fait que la réglementation concernant les produits issus du programme ADNA n'est pas définie. La médecine personnalisée comme norme est toujours un

horizon lointain et nécessite le développement d'une masse critique d'informations sur sa validité pour convaincre les régulateurs, les acteurs politiques et l'industrie.

- (83) Pour tous les produits de la recherche ADNA, étant donné le risque, le marché n'ose pas financer ce type d'études et les organismes réglementaires, les autorités de santé ou les assurances de santé n'incitent pas les acteurs à se lancer dans ce type de projets¹⁹. Selon la France, sans une collaboration à long terme de toutes les parties concernées et sur tous les fronts, la médecine personnalisée restera une vision utopique.

Conclusion sur la défaillance de marché

- (84) Au vu des caractéristiques du programme ADNA, qui vise une approche nouvelle combinant l'axe diagnostic à l'axe thérapeutique, et les risques liés à cette approche, il semble peu probable qu'il puisse être mené sans intervention publique, surtout en prenant en considération le fait qu'il génère d'importantes externalités positives que les bénéficiaires ne peuvent pas intégralement s'approprier. En outre, la Commission souligne qu'elle a financé elle-même des projets qui dans leurs principes sont proches de certains éléments de ADNA²⁰ dans le cadre des programmes cadre de recherche développement (FP6).
- (85) Par conséquent, la Commission estime que bioMérieux et Transgene rencontrent les défaillances de marché reconnues au point 7.3.1 de l'Encadrement R&D&I, qui sont, d'une part la diffusion des connaissances, par le biais de la disponibilité des résultats de recherche et le caractère non-spécifique d'une large partie de la recherche, et d'autre part l'information imparfaite et asymétrique, due aux niveaux de risques qui pèsent sur les ruptures technologiques et la nouvelle approche envisagées.

3.4.2. Moyen d'action adapté

- (86) Les autorités françaises estiment que l'aide d'Etat constitue un instrument adapté pour remédier aux défaillances de marché identifiées. L'aide répond aux problèmes d'information imparfaite et, en incitant les partenaires à s'engager ensemble dans un programme caractérisé par un haut niveau d'incertitude et de risque qui couvre ensemble le diagnostic et le thérapeutique, permet le traitement complet d'un projet de rupture technologique, qui introduit une nouvelle approche dans le traitement des maladies qui ont un impact significatif sur la vie des citoyens.
- (87) La Commission estime elle aussi que le recours à une aide d'Etat apparaît comme un moyen d'action adapté pour encourager bioMérieux, Transgene et leurs partenaires à réaliser le programme.

3.4.3. Effet d'incitation de l'aide

- (88) Les aides d'Etat doivent avoir un effet d'incitation, c'est-à-dire, dans le cas d'espèce, déclencher chez les bénéficiaires un changement de comportement les amenant à intensifier leurs activités de R&D. Le chapitre 6 de l'Encadrement R&D&I prévoit des conditions formelles démontrant l'effet d'incitation des aides inférieures à 7,5 millions

¹⁹ Genetic Engineering News (Vol. 27, N°17, p. 32-35, du 1er Octobre 2007)

²⁰ Par exemple, la Commission a financé un projet visant à développer des vaccins thérapeutiques contre le cancer et un projet visant à démontrer l'efficacité d'antidépresseurs chez le patient.

d'euros. En premier lieu, sur la base du chapitre 6 de l'Encadrement R&D&I, la Commission considère que l'aide est dépourvue d'effet d'incitation lorsque l'activité de R&D&I a déjà démarré avant la demande d'aide adressée par le bénéficiaire aux autorités nationales.

- (89) Dans le cas d'espèce, Mérieux Alliance, en tant que chef de file a présenté formellement le programme ADNA à l'AII le 22 septembre 2006. Après instruction par l'AII et mise au point du dossier, le Conseil de surveillance a donné son accord sur l'octroi de l'aide financière proposée par le directoire le 21 novembre 2006. Les acteurs du programme ADNA ont été amenés à réaliser des études de recherche en amont et des travaux de montage du programme limités à certaines études chez l'animal pour TG4010 indication cancer du sein et pour TGSIL et à la phase d'évaluation du concept et de faisabilité pour EasyGENet EasyCHIP. L'activité de recherche a démarré après la demande d'aide aux autorités nationales, en conformité avec le chapitre 6 de l'Encadrement R&D&I.
- (90) L'Encadrement R&D&I précise cependant que les indicateurs de son chapitre 6 peuvent être insuffisants pour démontrer l'effet d'incitation des aides supérieures à 7,5 millions d'euros. La Commission analyse donc, dans les paragraphes suivants, l'effet d'incitation de l'aide accordée à bioMérieux et Transgene conformément aux critères additionnels prévus par le point 7.3.3 de l'Encadrement R&D&I.

3.4.3.1. Effet d'incitation de l'aide pour bioMérieux et Transgene

- (91) Pour bioMérieux et Transgene, les autorités françaises ont soumis les renseignements supplémentaires requis par le point 7.3.3 de l'Encadrement R&D&I.

Analyse contradictoire pour bioMérieux

- (92) Selon les autorités françaises, en l'absence d'aide, bioMérieux ne s'engagerait pas dans un programme ayant les ambitions et les caractéristiques d'ADNA mais poursuivrait un scénario différent ("contrefactuel").
- (93) En l'absence d'aide, la stratégie de bioMérieux serait de maintenir son cap actuel sans prise de risques sur des marchés à venir associés à des domaines technologiques où bioMérieux est aujourd'hui acteur de niche. bioMérieux opérerait ainsi dans le domaine de la biologie moléculaire en nouant des partenariats, dans le droit fil des accords de distribution conclus en Europe, ou des accords de co-développement conclus avec d'autres sociétés. bioMérieux se tournerait donc vers la recherche d'opportunités autres sur des plates-formes et des biomarqueurs développés par des tiers, projet beaucoup moins ambitieux et risqué qu'ADNA. En particulier:

- **Pour EasyCHIP :**

- (94) Les principaux éléments du scénario contrefactuel sont les suivants :
- trouver un accord de distribution de plates-formes technologiques déjà développées et commercialisées [...]. La commercialisation des produits commencerait en 2017, date à laquelle les premières technologies seraient disponibles selon bioMérieux.

- obtenir des licences d'utilisation de biomarqueurs déjà validés auprès de sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologies avec une valeur médicale prouvée.

Tableau 4 : Comparaison du scénario contrefactuel et du scénario ADNA EasyCHIP

	Scénario contrefactuel	EasyCHIP
Ambition du programme	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégie dépendante des travaux de R&D déjà menés par des sociétés tierces - Absence d'activités de recherche chez bioMérieux (activité limitée à la validation et à l'enregistrement produit) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nouveaux champs d'application (autres cancers ou autres maladies) - Vision « médecine personnalisée » <ul style="list-style-type: none"> - Réduction du coût d'analyse - Réduction du temps d'analyse pour l'obtention des résultats (« time to result ») <ul style="list-style-type: none"> - Praticabilité accrue
Portée du programme	Partenariats avec plates-formes existantes et licences sur biomarqueurs déjà validés	<ul style="list-style-type: none"> - Développement R&D - Intégration et simplification - Risque technologique élevé - Risque scientifique et médical lié à la découverte et la validation de biomarqueurs

- **Pour EasyGEN:**

(95) Les principaux éléments du scénario contrefactuel sont les suivants : (i) amélioration de sa plate-forme d'extraction EasyMAG [...], puis (ii) combinaison de la plate-forme NextGEN en cours de développement avec [...]. Cette stratégie défensive, articulée autour de technologies matures, aurait pour seul objectif de maintenir l'offre actuelle de la société.

Tableau 5 : Comparaison du scénario contrefactuel et du scénario ADNA EasyGEN

	Scénario contrefactuel ([...]+ [...])	EasyGEN
Ambition du programme	- [...]	- Approche par « panel » de pathogènes (x résultats biologiques par test pour 1 échantillon) - Réduction du coût par résultat apporté - Haute valeur médicale (test simultané de toutes les hypothèses) - [...]
Portée du programme	Amélioration des plates-formes existantes	- [...] - Risque lié au saut technologique - Risque marché élevé (offre inexistante donc incertitude quant à l'acceptabilité par les autorités de santé et les prescripteurs)

Analyse contradictoire pour Transgene

(96) Le scénario contrefactuel de Transgene consisterait uniquement à développer TG4010 dans l'indication poumon. Ce scénario a fait partie du business plan présenté aux investisseurs lors de la dernière levée de fonds effectuée en 2007 (100 M€) et intègre l'évolution progressive de Transgene vers une société biopharmaceutique. Il serait d'autant plus réaliste qu'il est centré sur quelques produits et indications cliniques susceptibles de mettre la société dans une situation favorable pour consolider sa position concurrentielle malgré les taux d'attrition importants du secteur des biotechnologies.

Précision du changement visé

(97) Le programme ADNA, tel que soutenu par l'AII, sera de taille et de portée plus élevées que le scénario contrefactuel, qui serait entrepris par les bénéficiaires en l'absence d'aide.

(98) Pour bioMérieux, le scénario contrefactuel se place dans le contexte de la recherche d'opportunités liées au développement de tests sur des plates-formes existantes utilisables dans des laboratoires de recherche ou de service (pas de laboratoires de diagnostic de routine) à l'aide de biomarqueurs qui resteraient à acquérir auprès des tiers qui les auraient découverts et validés, et dans le développement de ses plateformes actuelles. C'est un scénario différent dont l'enjeu médical serait plus restreint et qui limiterait la nature et le nombre des applications, par exemple à des tests de pronostic ou de confirmation de cancer, en excluant les approches de dépistage du cancer sur les populations.

(99) Les coûts de R&D totaux du scénario contrefactuel EasyCHIP seraient de [...] sur la période [...], en fonction des opportunités d'acquisition de licences externes. Une grande partie de ces coûts de R&D consisterait dans le coût d'acquisition des licences d'utilisation de biomarqueurs qui seraient déjà validés auprès de sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologies avec une valeur médicale prouvée [...].

- (100) Le scénario contrefactuel EasyGEN consisterait à améliorer les plates-formes existantes de bioMérieux. Les dépenses totales de R&D sont estimées à [...] sur la période [...] et consisteraient dans (i) l'amélioration de la plate-forme d'extraction EasyMAG qui nécessiterait des dépenses R&D pour un montant estimé à [...] entre [...] et (ii) le développement de la plate-forme NextGEN [...], pour un montant évalué à [...] entre [...]. Les dépenses de personnel, les frais additionnels R&D et les frais généraux [...] constituent une part minoritaire des coûts de R&D totaux, qui sont principalement constitués de recherche contractuelle.
- (101) Ces données sont à comparer aux coûts de R&D totaux des projets aidés EasyCHIP et EasyGEN, qui s'élèvent respectivement à [60-110] M€ pour EasyCHIP (dont [50-100]M€ de coûts R&D éligibles) et [25-60] M€ pour EasyGEN (dont [15-50] M€ de coûts R&D éligibles). Le programme de recherche devrait donc se traduire par une augmentation des moyens financiers consacrés à la R&D.
- (102) Concernant Transgene, les coûts de R&D engagés par la société pour le produit TG4010-poumon s'élèveraient à [...] et s'étaleraient entre 2006 et 2012. Ces coûts estimés correspondent au développement clinique du produit jusqu'à sa mise sur le marché, aux études pré-cliniques et toxicologiques supplémentaires, à la production de lots cliniques, aux redevances de licences versées à des tiers et aux coûts d'enregistrement du produit. Les dépenses de personnel, les frais additionnels R&D et les frais généraux (estimés à [...] sur la période 2006-2012) constituent une part minoritaire des coûts de R&D totaux, qui sont principalement constitués de recherche contractuelle. Dans le cadre d'ADNA, les coûts éligibles de Transgene s'élèvent à 43,654 M€.
- (103) De plus, ADNA dans son ensemble génèrera [100-200] emplois qualifiés supplémentaires dans la recherche à l'horizon 2016 et [400-800] emplois supplémentaires en phase d'exploitation commerciale.
- (104) La Commission constate donc que le programme ADNA aura un effet significatif sur les dépenses de R&D et les effectifs des bénéficiaires. Dans le cadre de son examen approfondi, la Commission doit cependant vérifier si l'aide qui sera versée à bioMérieux et Transgene est à l'origine de ces indicateurs positifs ou bien si bioMérieux et Transgene auraient entrepris le programme même en l'absence d'aide. Pour cette raison, la Commission a également examiné le scénario sans aide pour le comparer au scénario contrefactuel.

Analyse financière et niveaux de risque et de rentabilité

bioMérieux

- (105) Le scénario sans aide montre que la valeur ajoutée nette (VAN) du programme ADNA pour la société serait inférieure à celle du scénario contrefactuel, alors que les risques seraient beaucoup plus importants. Le taux de retour du scénario contrefactuel est plus élevé que celui du scénario sans aide et la période de retour sur investissement (pay back) nettement plus limitée, comme l'indique le tableau ci-dessous. En outre, en l'absence d'aide, bioMérieux ne pourrait pas financer les développements du programme ADNA endéans les mêmes échéances, allongeant le pay-back et diminuant fortement sa rentabilité.

Tableau 6 : Comparaison du scénario contrefactuel et du scénario ADNA EasyGEN et EasyCHIP

	EasyCHIP			EasyGEN		
	Avec aide	Contrefactuel	Sans aide	Avec aide	Contrefactuel ²¹	Sans aide
Période de commercialisation	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans
VAN (M€)	[20-40]	[5-25]	[5-25]	[15-35]	[20-40]	[10-30]
Pay back (années)	[10-20]	[10-20]	[10-20]	[10-20]	[5-15]	[10-20]
TRI (%)	[15-25]%	[15-25]%	[10-20]%	[30-40]%	[30-40]%	[20-30]%

(106) bioMérieux a estimé que les probabilités anticipées de succès des projets sont de [...] pour EasyGEN et [...] pour EasyCHIP, ce qui l'a amené à utiliser des taux d'actualisation de [...] et [...] pour EasyGEN et EasyCHIP respectivement²². En l'absence de retour d'expérience sur des projets du même acabit, il existe cependant une incertitude importante portant sur l'évaluation du risque et donc du taux d'actualisation de EasyCHIP et EasyGEN. Même en utilisant la VAN actualisée au taux qui reflète le coût du capital de la société et en la pondérant avec le taux de succès espéré [...] la Commission est arrivée à la conclusion que, une fois considérés les risques, le projet contrefactuel est vraisemblablement plus intéressant que le programme ADNA sans aide.

(107) D'une façon plus générale, la société a pris des engagements vis-à-vis des marchés financiers²³ qui consistent à ne pas dépenser davantage que 13% de son chiffre d'affaires en R&D, de façon à pouvoir améliorer progressivement sa marge opérationnelle courante de 100 à 150 points de base par rapport au taux de 14,4% enregistré en 2006. En effet, avec un ratio dépenses R&D / CA de l'ordre de 12,5%, bioMérieux se situe déjà très au-delà de tous ses principaux concurrents du secteur du diagnostic in vitro.

(108) Ceci étant, bioMérieux ne financerait pas ADNA sans aide car la société ne pourrait pas respecter son engagement, vu que sur les six premières années du programme ADNA (période 2007-2012), et sans aide de l'AII, bioMérieux ferait entorse à trois reprises à son engagement en terme de ratio dépenses R&D / CA.

²¹ Le scénario contrefactuel d'EasyGEN consistant au développement incrémental et au lancement successif de deux instruments distincts ([...] et [...], respectivement [...] et [...]), la comparabilité du scénario contrefactuel avec les scénarii « avec aide » et « sans aide » d'EasyGEN impose une analyse financière à 10 ans après le lancement de la deuxième plate-forme [...].

²² La courbe d'actualisation utilisée par bioMérieux associe un niveau de risque (marché, technique, performances cliniques) à un taux d'actualisation.

²³ Voir l'extrait du document public « Stratégie 2007-2012 » (http://www.biomerieux.com/upload/Strategy_Presentation_Finale_FR_INTERNET21.pdf).

- (109) La société ne pourrait pas non plus réallouer ses ressources en R&D et réduire le soutien à ses offres actuelles pour financer ADNA, vu que ceci conduirait à une perte de compétitivité sur ses sources de revenus. La société procède à l'analyse de son portefeuille de projets R&D en veillant à respecter un équilibre entre (i) des projets à risque modéré, présentant un retour sur investissement rapide, notamment dans le cadre du soutien aux gammes existantes, et (ii) des projets plus risqués et à retour sur investissement plus long, en particulier lors du développement de nouvelles générations de systèmes. La stratégie mise en œuvre par bioMérieux le conduit à consacrer 80% de son budget annuel R&D à l'amélioration incrémentale des produits existants, contribuant ainsi au maintien de sa compétitivité. Dans ce contexte, les projets R&D généralement acceptés par le Comité d'Approbation des Projets présentent un pourcentage de succès supérieur à [...] et un retour sur investissement compris entre [...].
- (110) Environ [...] du budget R&D de bioMérieux porte sur des travaux de recherche [...]. EasyGEN et EasyCHIP appartiendraient à cette dernière catégorie, bien que beaucoup plus risqués et étendus que tout autre projet de recherche jamais entamé par la société. Pour cette catégorie de projets à laquelle appartiennent EasyCHIP et EasyGEN, la prise en compte du risque se fait au travers d'une certaine part de subjectivité.
- (111) Les programmes de recherche exploratoire correspondaient à une enveloppe de R&D de près de 27 M€ en 2006. L'analyse de la répartition des dépenses exploratoires 2006 par segment stratégique montre que plus de [...] de ces dépenses sont alloués à [...], les [...] restant devant renforcer les autres segments stratégiques de la société [...], qui représentent plus de [...] du chiffre d'affaires de bioMérieux. Sans l'aide de l'AIL à ADNA, et étant donnée l'ampleur des activités envisagées dans ce programme, la part du budget de recherche exploratoire de bioMérieux consacrée au segment « Biologie moléculaire » serait augmentée de manière très importante pendant les premières années du programme avec un pic à [...] en [...]. Une telle focalisation des efforts constituerait un déséquilibre du portefeuille de recherche exploratoire de bioMérieux au regard du poids des différents segments en termes de business, qui mettrait en péril la stratégie de bioMérieux sur ses autres segments.
- (112) Dans le domaine de la biologie moléculaire dont dépend ADNA, l'effort de R&D de bioMérieux est d'ores et déjà très important [...] au regard du poids de la biologie moléculaire dans son chiffre d'affaires (4,5% en 2007) et de sa position d'acteur entrant [...] dans le domaine, avec une part du marché mondial de l'ordre de 2-3% seulement.
- (113) Par ailleurs, le fait que bioMérieux ne ferait pas ce programme sans aide est étayé par un document interne datant de novembre 2006, dans lequel il est clairement indiqué qu'en absence d'aide d'état *"l'intégration avec les autres partenaires deviendrait caduque et bioMérieux devrait probablement revoir ses projets à la baisse"*.

Transgene

- (114) Le tableau suivant montre les cas du programme ADNA sans aide et avec aide, en les comparant avec le scénario contrefactuel de Transgene (TG 4010 poumon), lequel a une VAN de [...]. Vu la faible probabilité de mise sur le marché des deux vaccins issus du programme ADNA, TGSIL et TG 4010-sein [...], la VAN du programme a été calculée

en admettant qu'un seul des deux produits du périmètre ADNA (TGSIL ou TG4010-sein) arrive sur le marché, avec un taux d'actualisation de 20%²⁴.

Tableau 7 : Comparaison du scénario contrefactuel et du scénario ADNA TG4010 et TGSIL

	Programme ADNA avec aide		Scénario contrefactuel	Programme ADNA sans aide	
	TG4010-sein sur le marché (échec TGSIL)	TGSIL sur le marché (échec TG4010-sein)	TG4010 poumon seul sur le marché	TG4010-sein sur le marché (échec TGSIL)	TGSIL sur le marché (échec TG4010-sein)
Revenus inclus	- TG4010 poumon - TG4010 sein	- TG4010 poumon - TGSIL	- TG4010 poumon	- TG4010 poumon - TG4010 sein	- TG4010 poumon - TGSIL
Coûts de développement inclus	- TG4010 poumon - TG4010 sein - TGSIL	- TG4010 poumon - TG4010 sein - TGSIL	- TG4010 poumon	- TG4010 poumon - TG4010 sein - TGSIL	- TG4010 poumon - TG4010 sein - TGSIL
VAN (M€)	[300-375]	[250-300]	[250-300]	[250-350]	[225-300]
Pay back (années)	[10-15]	[10-15]	[10-15]	[10-15]	[10-15]
TRI (%)	[35-40]%	[35-40]%	[35-40]%	[30-35]%	[30-35]%

(115) Ce tableau montre que, sans aide, la valeur ajoutée pour la société augmenterait, par rapport au scénario contrefactuel, seulement dans le cas où TG 4010 –sein arrive sur le marché, mais son taux de rendement interne serait de toute façon plus bas que celui du contrefactuel [...]. La probabilité qu'aucun de ces vaccins n'arrive sur le marché reste élevée [...], alors que la probabilité d'échec du scénario contrefactuel est limitée, vu que le vaccin TG 4010 –poumon a complété la phase II des essais cliniques. En effet, les risques induits par le développement des vaccins TGSIL et TG4010-sein sont très importants : (i) l'infection persistante HPV n'est pas diagnostiquée à ce jour, (ii) l'indication cancer du sein est une cible thérapeutique difficile à évaluer, et (iii) aucun produit avec la technologie MVA utilisée par Transgene (TG4010, TGSIL) n'a été commercialisé à ce jour.

(116) Transgene ne dispose pas de moyens financiers suffisants pour développer des programmes de recherche aussi ambitieux et risqués simultanément (la société a d'ailleurs arrêté le développement du vaccin TG 4010- cancer de la prostate, à cause d'un manque de financements), et ceci d'autant plus que, en tant que société de biotechnologie, Transgene a engagé depuis 20 ans des dépenses de R&D bien supérieures à ses revenus. La capacité financière de Transgene est particulièrement limitée, comme montré dans le tableau suivant.

²⁴ Cf. Bryan Garnier & Co "Emerging Growth Research Report" (6 June 2005) qui a établi le taux d'actualisation de 20% pour Transgene concernant un autre vaccin.

Tableau 8 : Consommation de trésorerie et trésorerie disponible de Transgene sur la période 2002-2006

(M€)	2002	2003	2004	2005	2006
Consommation annuelle de trésorerie	-18,9	-18,3	-19,9	-20,7	- 20,6
Trésorerie disponible au 31 décembre	52,9	34,6	14,6	16,6	20,3

(117) Or, en tant qu'entreprise du secteur des biotechnologies, Transgene tient particulièrement compte de l'évaluation du risque financier acceptable en cas d'échec. Les dépenses cumulées jusqu'à un éventuel échec du projet sont considérables, comme montré par le cash-flow cumulé de la société, avec et sans aide.

Tableau 9 : Cash-flow cumulé de Transgene avec et sans aide

	TGSIL		TG4010-sein	
	Avec aide	Sans aide	Avec aide	Sans aide
Cumulated Net Cash Flow (M€)	[15-20]	[20-25]	[10-15]	[20-25]

(118) En ne réalisant pas les projets TG4010-sein et TGSIL, Transgene diminuerait ses dépenses de R&D de [...] (montant correspondant aux dépenses non subventionnées) Cette économie, représentant un peu plus d'une année de consommation de trésorerie, ne serait pas allouée à d'autres projets mais permettrait d'étendre la durée de couverture des dépenses par la trésorerie disponible de la société.

(119) La Commission a aussi vérifié si Transgene, même dépourvu de ressources internes pour financer ce programme, pouvait effectuer une levée de fonds sur le marché boursier, telle qu'effectuée en 2007 pour financer son business plan (qui ne concernait aucun des produits du programme ADNA, mais uniquement ses produits pipeline, parmi lequel le vaccin TG 4010 –poumon), ou encore se procurer des moyens alternatifs de financement. Or, ni les acteurs industriels (sociétés pharmaceutiques) ni les acteurs financiers (investisseurs institutionnels/fonds) ne semblent disposés à engager des fonds sur un business plan intégrant des recherches précliniques et un investissement conséquent dans des outils de recherche impliquant des coûts fixes significatifs et donc un «cash burn» particulièrement important pour une société biotechnologique. En fait, ce n'est qu'en fin de phase I qu'un produit pharmaceutique commence à prendre de la valeur, dans la mesure où la probabilité d'échec commence à diminuer, mais pas encore suffisamment pour permettre, par exemple, d'entrer dans une coopération de développement se traduisant dans un contrat. Les deux phases supplémentaires sont des phases clés, puisque la probabilité de succès du produit, qui est de l'ordre de 25-30% en

fin de phase I, devient de 60-70% en fin de phase II. C'est à ce moment que les marchés commencent à considérer qu'il y a un produit susceptible de les intéresser²⁵.

- (120) En plus, pour les vaccins thérapeutiques, les accords commerciaux ne sont pas la règle. En fait, très peu d'accords ont été signés à ce jour et ils concernent moins de 1% du nombre de transactions effectuées entre sociétés pharmaceutiques et sociétés de biotechnologie. D'autre part, les accords récents passés dans le secteur²⁶ ne peuvent être considérés comme la garantie d'un financement suffisant pour mettre sur le marché des vaccins thérapeutiques. Ces accords sont limités à un produit (pour chaque société) et comportent des possibilités de sortie pour les sociétés pharmaceutiques si le développement clinique devient trop risqué ou retardé.

Evaluation continue

- (121) La Commission considère comme positif au regard de l'effet d'incitation qu'une évaluation continue de l'état d'avancement du programme soit prévue. Dans le cadre d'ADNA, les bénéficiaires et l'AII ont mis en place un système de contrôle continu et ont également défini des jalons décisionnels qui pourraient par ailleurs mener à l'arrêt du programme en cas d'échec prévisible.
- (122) Ce mécanisme comporte des rapports réguliers, des réunions de revue et des jalons décisionnels qui permettront de suivre et le cas échéant de réorienter le programme. Les jalons décisionnels permettent, s'ils ne sont pas franchis, d'arrêter certains lots, voire le programme dans sa totalité. Les accords bilatéraux entre Mérieux-Alliance et ses partenaires permettent ces révisions et, si nécessaire, l'arrêt des travaux menés dans chaque lot de recherche, notamment pour des raisons techniques.

3.4.3.2. Conclusion sur l'effet d'incitation de l'aide

- (123) Etant donné ses caractéristiques, le programme ADNA ne serait vraisemblablement pas mené en l'absence d'incitation publique. Sans aide, les aspects novateurs du programme ne seraient pas menés du tout et les bénéficiaires opteraient pour la poursuite de leur stratégie de croissance, qui demeure plus intéressante (en incluant les risques) que le scénario sans aide. Le scénario contrefactuel permettrait aux bénéficiaires de continuer à mener leurs activités de R&D dans un cadre bien moins ambitieux et selon un schéma conventionnel de sous-traitance. Par conséquent, au vu de l'analyse menée au niveau de bioMérieux et Transgene, qui corrobore par ailleurs les conclusions tirées au point 3.4.1 de la présente décision concernant les défaillances de marché, la Commission estime que l'aide a un effet d'incitation au sens du point 7.3.3 de l'Encadrement R&D&I.

3.5. Proportionnalité de l'aide

- (124) L'analyse de la proportionnalité des aides d'Etat à la R&D est réalisée tout d'abord au moyen des conditions formelles prévues par la section 5.1 de l'Encadrement R&D&I, concernant les catégories de recherche et les coûts éligibles, les intensités d'aide et les modalités de remboursement des avances. L'Encadrement R&D&I précise qu'indépendamment des critères visés au chapitre 5, des informations complémentaires sont nécessaires pour démontrer la proportionnalité des aides supérieures à 7,5 millions

²⁵ Bryan, Garnier &co. "Emerging growth research (2005)

²⁶ e.g. entre Oxford Biomedica et Sanofi ou Transgene et Roche en 2007s

d'euros. En conformité avec le point 7.3.4 de l'Encadrement R&D&I, la Commission analyse donc aussi dans quelle mesure l'aide accordée à bioMérieux et Transgene est limitée au minimum nécessaire. Enfin, le respect des règles de cumul précisées au Chapitre 8 de l'Encadrement R&D&I est vérifié.

3.5.1. Catégories de recherche et coûts éligibles

- (125) Conformément au point 5.1.1 de l'Encadrement R&D&I, la Commission s'est référée à sa propre pratique pour vérifier la répartition des activités de R&D entre les catégories de recherche industrielle et de développement expérimental. En particulier, dans ce programme, les étapes de faisabilité et de validation de concept ont été classifiées en recherche industrielle, les étapes de mise au point et de développement des plateformes ont été classées en développement expérimental. Concernant les vaccins: les études précliniques ont été classées en recherche industrielle, alors que les études de phases cliniques chez l'homme en développement expérimental. La phase d'identification des biomarqueurs a été classifiée en recherche industrielle et la phase de leur intégration dans une plateforme en développement expérimental. Cette classification répond bien aux définitions données aux points 2.2 f) et g) de l'Encadrement R&D&I concernant, respectivement, la recherche industrielle et le développement expérimental.
- (126) La Commission a aussi vérifié que les coûts éligibles proposés par les autorités françaises sont bien conformes aux coûts répertoriés au point 5.1.4 de l'Encadrement R&D&I:
- les dépenses de personnel correspondent aux coûts des chercheurs, techniciens et autres personnels d'appui dans la mesure où ils sont employés pour le programme ADNA;
 - le coût des instruments et du matériel est retenu dans la mesure où et aussi longtemps que ces instruments et matériels sont utilisés pour le programme;
 - les coûts de sous-traitance couvrent les coûts de la recherche contractuelle, des services de consultants et des services équivalents utilisés exclusivement pour le programme;
 - Les frais généraux dits « additionnels » suivant le point 5.1.4 de l'Encadrement R&D&I représentent les frais généraux standards directement liés à l'activité de recherche et développement engendrée par le programme ADNA. Ils correspondent aux seuls coûts de fonctionnement des équipes de R&D directement affectées à la réalisation du projet ADNA et sont suivis au moyen de comptes analytiques dédiés.
 - les autres frais d'exploitation sont retenus dans la mesure où ils sont supportés uniquement du fait de l'activité menée dans le cadre du programme.

3.5.2. Intensités d'aide et modalités de remboursement des avances

- (127) En conformité avec le point 5.1.2 de l'Encadrement R&D&I, les activités de recherche industrielle seront aidées sous la forme de subventions, à un taux de 50 % (y compris celles réalisées par des laboratoires sous-traitants) et, en conformité avec le point 5.1.5 de l'Encadrement, les activités de développement expérimental seront aidées sous la forme d'avances remboursables à un taux de 40 %.
- (128) Le remboursement de l'avance remboursable est défini sur les chiffres d'affaires liés aux ventes de bioMérieux et Transgene. Les montants correspondant au remboursement de l'avance remboursable incluent une actualisation des versements de l'AII et des remboursements des bénéficiaires à un taux fixe annuel de 4,36 %, taux d'actualisation communautaire de référence en vigueur pour la France au moment de la décision

d'octroi de l'aide²⁷. Ces modalités ont été décrites au point 2.1.5 ci-dessus. Les autorités françaises ont remis des prévisions de production et de ventes, et donc de remboursement des avances, et ont démontré que leurs prévisions avaient été établies sur la base d'hypothèses prudentes et raisonnables.

- (129) Le retour financier de bioMérieux correspondra à un montant de [...] (dans le scénario nominal) et de [...] dans le scénario pessimiste, bien supérieur au total de l'avance remboursable.
- (130) Concernant Transgene l'AIJ a retenu l'option consistant à asseoir les remboursements des avances versées à Transgene sur la commercialisation d'un seul produit, en prévision de l'échec de l'autre, vu que la probabilité que TG4010-sein et TGSIL arrivent tous les deux sur le marché est très faible [...]. En tout état de cause, que le produit commercialisé soit TG4010-sein ou TGSIL, les avances versées à Transgene seront intégralement remboursées en valeur actualisée au taux de référence fixé par la Commission sur la base des scénarios nominaux des plans d'affaires.
- (131) En conclusion, toutes les conditions prévues par le point 5.1.5 de l'Encadrement R&D&I sont respectées, vu que:
- les variables sur lesquelles sont alignés les différents mécanismes de remboursement sont réalistes et reposent sur un scénario prudent et raisonnable de succès du programme;
 - les retours financiers seront proportionnels au niveau de succès atteint et aux bénéfices retirés par les bénéficiaires;
 - ce mécanisme de retour financier permettra de rembourser intégralement les avances et les intérêts dans le scénario nominal.

3.5.3. Cumul

- (132) Le Chapitre 8 de l'Encadrement R&D&I prévoit que les plafonds d'aide fixés dans l'Encadrement sont applicables, que l'aide au projet soit financée intégralement au moyen de ressources d'Etat ou en partie par la Communauté.
- (133) Dans le cas d'espèce, l'aide peut être cumulée avec des aides perçues au titre d'autres régimes pour couvrir les mêmes coûts éligibles, dans les limites des taux maximum d'aides prévus par la présente décision. La Commission conclut donc que l'aide est en conformité avec le Chapitre 8 de l'Encadrement R&D&I.

3.6. Aide limitée au minimum

- (134) Les points précédents permettent de conclure que l'aide respecte les conditions formelles prévues par la section 5.1 de l'Encadrement R&D&I. Elle semble donc proportionnée. Dans le cadre de l'examen approfondi de l'aide, les autorités françaises ont présenté des informations complémentaires garantissant que l'aide est limitée au minimum nécessaire, tel que requis par le point 7.3.4 de l'Encadrement R&D&I.
- (135) bioMérieux recevra une aide totale de 42,476 M € qui se répartit entre 19,365 M€ sous forme de subvention pour ses travaux de recherche industrielle et 23,111 M€ sous forme

²⁷ JO C 273 du 9.9.1997, p. 3.

d'avance remboursable pour ses travaux de développement expérimental. Transgene recevra une aide totale de 18,402 M €, dont 8,623 M€ pour ses travaux de recherche industrielle et 9, 779 sous forme d'avance remboursable pour ses travaux de développement expérimental. La Commission prend note du choix des autorités françaises de privilégier l'instrument des avances remboursables, plutôt que des subventions, pour les activités de R&D les plus proches du marché.

- (136) A cet égard, la Commission note en premier lieu que les avances remboursables induisent, de par leur construction, moins de distorsions que les autres formes d'aides communément utilisées. En effet, dans un scénario nominal, le bénéficiaire rembourse au moins la totalité de l'avance, y compris les intérêts d'actualisation. Si le succès commercial du produit issu du programme de R&D dépasse l'issue favorable définie sur base d'une hypothèse prudente et raisonnable, le bénéficiaire verse à l'Etat membre un intéressement en complément. En revanche, si le programme de R&D ne débouche pas sur un succès commercial, soit en raison d'un échec technologique, soit pour des raisons commerciales, le bénéficiaire ne rembourse qu'une partie de l'avance, proportionnée à un tel succès partiel. Dans ce cas, les distorsions de concurrence seront cependant aussi plus limitées puisque le projet n'aura que partiellement abouti à la commercialisation de nouveaux produits et que le marché aura donc été moins perturbé. En tout état de cause, le remboursement de l'avance limite la distorsion de concurrence induite par l'aide.
- (137) Plus précisément en cas de succès commercial et même dans le scénario pessimiste, les retours financiers sont toujours supérieurs aux avances reçues, pouvant atteindre presque 4 fois la valeur de l'avance dans le scénario nominal de bioMérieux et 5 fois la valeur de l'avance reçue par Transgene dans les scénarios nominal et pessimiste²⁸.
- (138) En conclusion, la Commission estime que l'aide accordée à bioMérieux et Transgene est proportionnée.

3.7. Distorsion de la concurrence et des échanges

- (139) La section 7.1 de l'Encadrement R&D&I précise que l'examen approfondi des aides d'un montant élevé a pour objet de garantir qu'elles ne faussent pas la concurrence dans une mesure contraire à l'intérêt commun, mais qu'elles contribuent bien à l'intérêt commun.

3.7.1. Identification des marchés affectés

- (140) Le programme ADNA vise à développer de nouvelles plateformes de diagnostic (EasyCHIP et EasyGEN), des vaccins thérapeutiques (TG 4010 contre le cancer du sein et TGSIL contre le HPV) et des bio- marqueurs pour le diagnostic des maladies et les tests durant les traitements thérapeutiques. Les marchés affectés par les aides à Transgene et à bioMérieux sont les marchés de la biologie moléculaire d'une part, et d'autre part des vaccins thérapeutiques.

3.7.1.1. Marché de la biologie moléculaire appliqué au cancer (EasyCHIP) et aux maladies infectieuses (EasyGEN)

- (141) Le programme de recherche élaboré par bioMérieux dans ADNA concerne le marché de la biologie moléculaire appliqué au cancer (EasyCHIP) et aux maladies infectieuses

²⁸ Valeurs non actualisées.

(EasyGEN). Ce marché est un segment du marché du diagnostic in vitro dont il représente 6%.

Tableau 10: Segmentation du marché du diagnostic in vitro par technologie (2006):

Marché du diagnostic in vitro	100%
Immunoessais	38%
Chimie clinique	37%
Bactériologie	8%
Hématologie	6%
Hémostase	5%
Biologie moléculaire	6%
Total	23 Milliards d'euros

(142) Le marché mondial du diagnostic in vitro (IVD) représente un chiffre d'affaires d'environ 23,3 milliards d'euros en 2006. Le marché de l'IVD appliqué au cancer représentait alors 2 milliards d'euros et le marché de l'IVD appliqué aux maladies infectieuses 5,7 milliards d'euros.

(143) Le segment du marché de l'IVD relatif à la biologie moléculaire concerne donc principalement les maladies infectieuses (EasyGEN). En ce qui concerne EasyCHIP (dépistage du cancer et détection du syndrome septique), le marché du dépistage du cancer a représenté 67 Meuros en 2005, et devrait atteindre 651 Meuros en 2015. Le marché de la détection du syndrome septique devrait représenter 300 M en 2025, À ce jour, Abbott est le leader du marché du dépistage du cancer avec une part de marché de 75%, suivi par Roche.

(144) La dimension géographique du marché des plateformes de diagnostic est mondiale.

3.7.1.2. Absence de marché des vaccins thérapeutiques

(145) Un certain nombre d'acteurs travaillent au développement de vaccins thérapeutiques, mais il n'y a actuellement aucun vaccin de cette nature mis sur le marché et donc aucun marché. Par conséquent, le marché de référence pris en considération est le marché des traitements du cancer du sein et des maladies infectieuses.

(146) Le marché du cancer du sein, représentant 27 milliards d'euros en 2003, devrait passer à 86 milliards d'euros en 2015.

(147) La dimension géographique des marchés des traitements du cancer du sein et des maladies infectieuses est mondiale.

(148) Conformément à la section 7.4 de l'Encadrement R&D&I, les aides accordées à Transgene et à bioMérieux seraient susceptible de fausser la concurrence sur les marchés affectés de trois manières distinctes:

- elles pourraient fausser les incitants dynamiques des opérateurs à investir;
- elles pourraient créer ou maintenir des positions de pouvoir de marché;

- elles pourraient perpétuer une structure de marché inefficace.

3.7.2. Distorsion des incitants dynamiques

(149) L'Encadrement R&D&I indique que la principale préoccupation que soulèvent les aides à la R&D en faveur des entreprises concerne leur capacité à fausser les incitants dynamiques des entreprises concurrentes à investir. En effet, la probabilité de succès des activités de R&D augmentant avec l'octroi d'une aide, l'entreprise peut accroître sa présence sur le marché visé et, de ce fait, inciter les concurrents à réduire leurs plans d'investissements initiaux sur ce marché (effet d'assèchement). Dans son analyse, la Commission prend en compte notamment le montant de l'aide, la proximité du marché, la nature des procédures de sélection, l'existence de barrières à la sortie, les incitations à se disputer un marché futur, la différenciation des produits et l'intensité de la concurrence.

3.7.2.1. Montant de l'aide

(150) L'aide accordée à Transgene s'élève à 18,402 M€ sur sept ans, ce qui équivaut à une aide de 2,62 M€ par an, soit 0,5% des dépenses de recherche développement sur les vaccins thérapeutiques au niveau mondial.

(151) L'aide accordée à bioMérieux s'élève à 42,476 M€ sur sept ans, ce qui équivaut à une aide de 6,068 M€ par an, soit 3.56 % du total des dépenses de R & D dans le domaine au niveau mondial lequel s'élève à 170 M€.

(152) Par conséquent, ce montant d'aide n'apparaît pas comme significatif au regard des dépenses de R&D consacrées annuellement au niveau mondial aux vaccins thérapeutiques et aux plateformes de diagnostic.

3.7.2.2. Proximité du marché / catégorie d'aide

(153) Le programme ADNA est constitué principalement d'activités de développement expérimental (62%) et dans une moindre mesure de recherche industrielle (38%). Les activités de développement expérimental étant par définition moins éloignées du marché, l'aide à ces activités pourrait par conséquent avoir un impact significatif sur les incitations des concurrents à investir. Néanmoins, en l'espèce, les aides en faveur du développement expérimental sont octroyées uniquement sous forme d'avances remboursables, lesquelles sont, par construction, moins distortives que les autres formes d'aide.

3.7.2.3. Procédure de sélection ouverte

(154) L'AII a mis en place un appel à projets permanent et elle sélectionne les programmes de R&D&I soutenus sur la base de critères objectifs préétablis. Les propositions des programmes sont recueillies par l'Agence de façon continue, examinées sur base d'un canevas de référence et font l'objet d'expertises indépendantes. La Commission observe de manière favorable le fait que l'AII sélectionne ses projets dans le cadre d'un appel à projets permanent, qui offre des garanties que l'aide est octroyée sur la base de critères objectifs et non discriminatoires.

3.7.2.4. Barrières à la sortie

(155) Le point 7.4.1 de l'Encadrement R&D&I indique que l'existence de barrières à la sortie peut atténuer la distorsion des incitants dynamiques. Dans le cas d'espèce, compte tenu

en particulier des montants d'investissements qui caractérisent le secteur de la recherche médicale et de la durée de ces recherches, la Commission estime que ces barrières sont relativement élevées en dépit d'un nombre assez élevé d'acteurs sur le marché.

3.7.2.5. Incitations à se disputer un marché futur

- (156) Les aides à Transgene et à bioMérieux concernent en particulier le développement de plateformes de diagnostic et de vaccins thérapeutiques. En tant que telle, cette aide pourrait dès lors affecter les incitations des autres acteurs industriels à se disputer le marché des plateformes de diagnostic et à se positionner sur le futur marché des vaccins thérapeutiques.
- (157) Dans le cas présent, la Commission estime cependant que ces risques ne sont pas très significatifs.
- (158) En premier lieu, la croissance attendue du marché des plateformes de diagnostic, le marché futur des vaccins thérapeutiques et sa croissance attendue sont suffisamment attractifs pour continuer à intéresser les concurrents des bénéficiaires des aides.
- (a) La croissance du marché des diagnostics moléculaires a été d'environ 5% par an depuis 2000 (avec une croissance plus forte du champ de l'application industrielle que du champ de l'application clinique). Le secteur pourrait connaître un taux de croissance annuel d'environ 5% entre 2007 et 2012 dans le champ de l'application clinique et d'environ 5% et 7% dans celui des applications industrielles. Plus spécifiquement, le marché du diagnostic moléculaire estimé à 1,7 milliards d'euros actuellement devrait croître de 15 % dans les 5 ans à venir pour atteindre 5 milliards d'euros en 2015. Le segment cancer de ce marché, évalué à 67 M€ en 2005 est estimé à 651 M€ en 2015 et le marché syndrome septique à 300 M€ en 2015.
 - (b) Selon les autorités françaises, il y a un potentiel pour le développement des vaccins thérapeutiques, étant donné leur absence d'effets secondaires et leur excellent potentiel clinique en conjonction avec les thérapies existantes. Le marché des vaccins thérapeutiques dans le domaine du cancer pourrait s'élever à 7,5 milliards d'euros en 2015.
- (159) En second lieu les résultats du programme ne peuvent pas être protégés en général et tout résultat breveté ou publié pour une application donnée dans le cadre d'ADNA pourra donc être utilisé par un tiers dans le cadre d'autres pathologies. En outre la protection par brevet est limitée dans le temps.
- (160) Par conséquent, tous les acteurs économiques concernés sont incités à se disputer ces marchés futurs qui devraient offrir des perspectives de rentabilité pour chacun, ce qui contribue à limiter le danger que l'aide fige les marchés.

3.7.2.6. Différenciation des produits et intensité de la concurrence

- (161) Les travaux sur les plateformes de diagnostic et sur les vaccins thérapeutiques développés dans ADNA sont complémentaires d'autres méthodes de diagnostic et de thérapie et donc il n'y a pas un risque d'éviction sur le marché. En effet, à titre d'exemple, en ce qui concerne EasyCHIP, cette plateforme adressera principalement le dépistage du cancer du sein et du colon, par des techniques de biologie moléculaire, en amont des techniques de dépistage par imagerie. C'est donc un complément aux

techniques d'imagerie et les produits développés par ce projet ne viendront pas concurrencer des techniques de biologie moléculaire qui sont utilisées pour le diagnostic ou la confirmation des cancers (principalement réalisées sur tissus pathologiques).

(162) En ce qui concerne les vaccins thérapeutiques qui pourront être développés sur les différents marchés du cancer, ceux-ci ne seront pas en concurrence avec les produits existants traditionnels, tels que les anticorps monoclonaux, qui représentent déjà une part importante du marché du cancer du sein, les anti-hormonaux et les cytotoxiques. En effet, dans la mesure où, dans le domaine du cancer, les combinaisons de thérapies sont aujourd'hui la réponse thérapeutique la plus efficace, les vaccins thérapeutiques ne seront pas substitués aux produits existants mais seront prescrits en combinaison avec ceux-ci. En outre le programme permettra l'ouverture d'un nouveau segment sur le marché des thérapies anticancéreuses. Le concept, alors validé, pourra être utilisé par la concurrence.

(163) L'intensité de la concurrence est relativement forte sur les marchés des plateformes de diagnostic et du traitement du cancer.

(a) La croissance du marché de la biologie moléculaire, le potentiel d'avancées technologiques et d'applications, laissent entrevoir des opportunités de développement pour de nombreux acteurs : de grands groupes pharmaceutiques ou industriels du diagnostic in vitro (Bayer, Abbott, Becton Dickinson, Beckmann Coulter, Bio-Rad), ou d'origines diverses (Digene, Quiagen) s'y positionnent.

– D'après les autorités françaises, en ce qui concerne le dépistage des maladies infectieuses par la biologie moléculaire (EasyGEN), un certain nombre d'entreprises développent des plates-formes de diagnostic: Roche (44% du marché), Gen probe (20% du marché), Siemens (qui a racheté la division diagnostic de Bayer) (8% du marché), General Electric (qui a racheté la division diagnostic de Abbott) (6% du marché), BD (5% du marché), BeckmanCoulter (5% du marché) et bioMérieux (2% du marché);

– En ce qui concerne le dépistage du cancer par la biologie moléculaire, Abbott est leader avec une part de marché de 75%, suivi par Roche (10% du marché), et les perspectives sont la multiplication par 10 du marché en 10 ans (2005-2015).

(b) Il existe une pluralité d'acteurs présents sur le marché du traitement du cancer du sein, tant actuel que futur, mais qui n'ont pas la même approche technologique que Transgene ou qui ne ciblent pas le même gène:

– Sur le marché des traitements du cancer du sein, même s'il n'existe actuellement aucun vaccin thérapeutique, plusieurs produits sont présents: les anticorps monoclonaux (30% du marché), les antihormonaux (28% du marché) et les cytotoxiques (chimiothérapie 42% du marché). Les acteurs principaux sur ce marché sont Roche, Aventis, Pierre Fabre, Glaxo SmithKline, Bristol/Merck;

– D'après les autorités françaises, en l'état de la recherche à l'heure actuelle, une dizaine d'acteurs cherchent à développer des vaccins

thérapeutiques contre le cancer du sein. Quatre seraient en phase préclinique (Advaxis, Bavarian Nordic, Medimmune et GSK), un en phase I (Dendreon), et cinq en phase II (Genzyme, Introgen Ther, MGI Pharma, Pharmexa et Oxford BioMedica).

- (c) Sur le marché du traitement du cancer du col de l'utérus dû à l'infection par le virus HPV (Human papilloma virus), il existe une pluralité d'acteurs présents sur le marché présent et futur
- Comme indiqué ci-dessus il existe deux vaccins prophylactiques mais qui ne sont pas directement des concurrents des vaccins thérapeutiques puisqu'ils sont sans effet sur les personnes pré infectées par le virus HPV ou infectées en cours de traitement;
 - D'après les autorités françaises, en l'état de la recherche à l'heure actuelle six acteurs cherchent à développer des vaccins thérapeutiques. Trois seraient en phase I (Advaxis, Tuft, Univ. CSL Ltd) et trois en phase II (MGI Pharma, Nventa et Transgene).

(164) Compte tenu de la palette d'acteurs en présence sur ces marchés et du montant de l'aide à Transgene et à bioMérieux, l'aide ne devrait pas avoir d'effet d'assèchement sur les concurrents ni sur les incitants dynamiques des entreprises concurrentes à investir.

3.8. Création de pouvoir de marché

(165) Les aides à la R&D peuvent avoir un effet de distorsion de la concurrence en renforçant ou en entretenant le pouvoir de marché d'un opérateur particulier. Ce pouvoir de marché peut se traduire par une capacité à influencer les prix, la production, la variété ou la qualité des biens pendant une période significative au détriment des consommateurs. Dans son analyse, la Commission considère successivement le pouvoir de marché du bénéficiaire et la structure du marché, le niveau des barrières à l'entrée, la puissance des acheteurs, et le processus de sélection.

3.8.1. Pouvoir de marché du bénéficiaire et structure de marché

(166) En ce qui concerne bioMérieux, il convient de noter que même en cas de succès de toutes les nouvelles plates-formes de diagnostic développées, selon les projections de vente, bioMérieux ne deviendrait pas un acteur dominant.

- (a) Pour ce qui concerne EasyCHIP, en partant de l'hypothèse que la biologie moléculaire sera en 2020 la méthode employée dans [10-20]% des cas pour la détection du cancer du sein et [30-40]% pour la détection du cancer colorectal (contre 0% à l'heure actuelle) EasyCHIP pourrait alors représenter sur le marché du dépistage du cancer dans son ensemble (par les méthodes moléculaires et d'autres méthodes), [5-10]% en ce qui concerne le cancer du sein et [10-15]% en ce qui concerne le cancer colorectal.
- (b) En ce qui concerne EasyGEN, la part de marché de bioMérieux dans le domaine de diagnostic moléculaire concernant les maladies infectieuses pourrait passer de 2% en 2005 à [10-20] en 2020 (dans un marché significativement élargi); à l'échéance de 2020 le diagnostic moléculaire des maladies infectieuses lié à EasyGEN pourrait représenter [2-5] % du marché du diagnostic moléculaire des maladies infectieuses.

- (167) Sur le marché de l'immunothérapie, il n'y a à ce jour aucun vaccin sur le marché et, prenant en considération toute la série de traitements commercialisés contre le cancer du sein, la part de marché du Transgene est évaluée à moins de 1% autour de 2015.
- (168) La part de marché de Transgene dans les vaccins thérapeutiques est évaluée à [15-20%] en 2015 (contre 0% aujourd'hui) et pourrait monter, dans le traitement thérapeutique contre le HPV, à un maximum de [...] en 2019 compte tenu de l'absence d'un vaccin comme TGSIL jusqu'ici. Transgene pourrait alors être en situation de détenir un pouvoir de marché, au cas où il serait le premier entrant sur le nouveau marché des vaccins thérapeutiques. Néanmoins une telle situation serait temporaire car plusieurs essais cliniques sont actuellement réalisés sur le cancer et devraient permettre d'identifier de nouveaux médicaments. En outre, le brevet détenu par Transgene ne sera couvert que sur une période donnée, limitant de fait le maintien de cette position.

3.8.2. Niveau des barrières à l'entrée

- (169) Compte tenu du nombre d'acteurs présents sur les marchés concernés il ne semble pas que les barrières à l'entrée soient trop élevées.
- (170) Les montants de l'aide accordée à Transgene et à bioMérieux ne sont pas de nature à renforcer significativement ces barrières à l'entrée. Par conséquent, l'avantage conféré à Transgene et à bioMérieux par l'aide ne devrait pas réduire significativement la possibilité pour les concurrents d'opérer sur ces marchés avec des perspectives de rentabilité.

3.8.3. Puissance d'achat

- (171) Compte tenu des parts de marché de Transgene et de bioMérieux, il ne sera pas possible pour ces entreprises d'influencer les prix, la production, la variété ou la qualité des biens et des services du marché pendant une période significative au détriment des consommateurs.
- (172) La présence d'un acheteur puissant, le système de santé, qui fixe le prix ainsi que le remboursement, peut en outre compenser l'existence éventuelle d'une position de force sur le marché car cet acheteur a pour objectif de préserver un degré suffisant de concurrence sur le marché.

3.8.4. Conclusion sur la création de pouvoir de marché

- (173) Au regard de la position de Transgene et de bioMérieux sur les marchés affectés, la Commission est en mesure de conclure que l'aide ne devrait pas leur permettre de renforcer significativement leur pouvoir de marché.

3.9. Maintien de structures de marché inefficaces

- (174) Si elles ne sont pas bien ciblées, les aides à la R&D peuvent entretenir des structures de marchés inefficaces. Dans le cas d'espèce, la Commission considère cependant que l'aide intervient en amont des marchés concernés, lesquels ne sont par ailleurs pas de marchés souffrant de surcapacités ni d'industries en déclin, et vise en général à modifier la dynamique de croissance de l'ensemble du secteur, notamment en introduisant des nouvelles technologies.

(175) En l'espèce, le secteur de la biologie moléculaire est en plein essor et non en déclin. Le programme ADNA vise à développer des nouvelles technologies afin de produire des plateformes plus performantes et adaptées au diagnostic de nouvelles pathologies. De surcroît, il n'existe aucune indication selon laquelle les participants dans le programme seraient des entreprises non performantes. Au contraire, les partenaires sont des entreprises innovantes qui ont montré leur performance dans le passé²⁹.

(176) Au lieu d'entretenir une structure de marché inefficace le programme peut au contraire contribuer à introduire des nouveaux éléments concurrentiels sur les marchés visés.

Conclusion sur la distorsion de la concurrence et les effets sur les échanges

(177) Sur la base des considérations qui précèdent, la Commission considère que les distorsions induites par l'aide accordée à Transgene et bioMérieux ne devraient perturber le fonctionnement concurrentiel des marchés concernés que dans une mesure très limitée.

Mise en balance

(178) A l'issue de l'examen approfondi de la mesure notifiée, la Commission estime que l'aide est un moyen d'action adapté pour remédier à la défaillance de marché identifiée. L'aide a un effet d'incitation et elle demeure proportionnée. Enfin, elle ne devrait pas perturber le fonctionnement concurrentiel des marchés visés dans une mesure contraire à l'intérêt commun.

(179) Au regard de ces éléments, la Commission considère que les effets positifs l'emportent sur les effets négatifs de l'aide.

4. DECISION

(180) Au vu de l'ensemble des points mentionnés ci-dessus, la Commission a décidé de considérer l'aide comme compatible avec le traité CE en application de son article 87, paragraphe 3, sous c) et des dispositions de l'Encadrement R&D&I.

(181) Cette appréciation positive comporte néanmoins l'obligation de notifier à la Commission un rapport annuel sur l'application de l'aide et de lui notifier les changements éventuels du projet.

Dans le cas où cette lettre contiendrait des éléments confidentiels qui ne doivent pas être divulgués à des tiers, les autorités françaises sont invitées à en informer la Commission, dans un délai de quinze jours ouvrables à compter de la date de réception de la présente. Si la Commission ne reçoit pas une demande motivée à cet effet dans le délai prescrit, elle considérera que les autorités françaises sont d'accord avec la communication à des tiers et avec la publication du texte intégral de la lettre, dans la langue faisant foi, sur le site Internet : http://ec.europa.eu/community_law/state_aids/index.htm.

Cette demande devra être envoyée par lettre recommandée ou par télécopie à :

Commission européenne

²⁹ Par exemple, bioMérieux a reçu le prix 2006 de l'innovation décerné par Frost & Sullivan dans le domaine du diagnostic In vitro, pour le développement de son système NucliSENS® easyMAGTM21.

Direction générale de la concurrence
Greffe des aides d'État
B-1049 Bruxelles
Fax (32-2) 296 12 42

Veillez croire, Monsieur le Ministre, à l'assurance de ma haute considération.

Par la Commission

Neelie KROES
Membre de la Commission