



Les biotechnologies de santé en France

Le rapport du Comité Biotechnologies de santé du LEEM

Edition 2014

Aurore Beaume

01 44 16 86 00

Aurore.beaume@erdyn.fr

Bénédicte Charrin

Kelly Romeo

Référence : P2636 Affaire 14004

SOMMAIRE	pages
1. Conduite de l'étude	4
2. Résumé de l'étude	5
3. Contexte, objectifs et périmètre de l'étude	6
3.1 Contexte et objectifs	6
3.2 Périmètre	6
3.3 Repères méthodologiques	6
4. Etat des lieux du secteur des biotechnologies de santé en France	9
5. Focus sur les entreprises du périmètre : des entreprises dédiées aux biotechnologies	12
5.1 Analyse des 457 entreprises dédiées aux biotechnologies	12
5.2 Le positionnement scientifique et thérapeutique	21
5.3 La dynamique de financement privé du secteur	23
5.4 Les entreprises de biotechnologies françaises à l'international	27
5.5 Les collaborations	29
5.6 L'écosystème de soutien	35
6. Les grands laboratoires pharmaceutiques et la biotechnologie	39
7. Comparaison avec une sélection de pays à l'international	40
7.1 Comparaison quantitative	40
7.2 Comparaison qualitative	47
 ANNEXE 1 : Glossaire	 53
ANNEXE 2 : Profil des répondants du questionnaire en ligne	54
ANNEXE 3 : Fiches de synthèse pays	57

[Page laissée blanche intentionnellement]

1. CONDUITE DE L'ETUDE

La présente étude, réalisée entre février et mai 2014, a été pilotée et orientée par un comité présidé par Annick Schwebig (Actelion), Présidente du Comité Biotechnologies de santé du LEEM, et composé de :

- Florence Agostino-Etchetto (Lyonbiopôle)
- Véronique Charrier (Roche)
- Marie-Pierre Chevalier (Pfizer)
- Claude-Alain Cudennec (AFSSI)
- Isabelle Delattre (LEEM)
- Isabelle Diaz (LEEM)
- Eric Lameignère (Genopole)
- Pierre-Noël Lirsac (LFB)
- Emilie Royere (Eurobiomed)
- Pierrick Vetier (DGCIS)

Le Comité Biotechnologies de santé du LEEM (Les Entreprises du Médicament), initiateur de l'étude, représente la composante biotechnologies de l'activité des entreprises du médicament.

La conduite des entretiens et la rédaction du présent rapport ont été confiées au cabinet de conseil :

Erdyn
23 rue Vergniaud
75013 Paris
Tél. : +33 (0)1 44 16 86 00
Fax : +33 (0)1 44 16 86 01
<http://www.erdyn.com>

L'équipe projet, placée sous la direction d'Aurore Beaume, responsable du pôle Santé et associée du Cabinet, était constituée de Bénédicte Charrin et Kelly Romeo.

2. RESUME DE L'ETUDE

Le secteur des biotechnologies de santé en France rassemble **521 entreprises** à ce jour, pour 446 en 2010. Ce secteur est toujours **un secteur constitué majoritairement d'entreprises de moins de 250 salariés**, comme c'est le cas dans de nombreux pays¹. La **forte proportion de TPE** (49%) montre que le travail de consolidation du secteur n'est pas encore initié.

L'objectif principal de cette étude étant de promouvoir le développement et la compétitivité des entreprises, les analyses réalisées portent plus spécifiquement sur les entreprises hors grands laboratoires pharmaceutiques intégrateurs de solutions de biotechnologies, à savoir 457 entreprises, en 2013, ce qui représente **18% de croissance** depuis 2010. La France se positionne ainsi en **3^{ème} position** parmi les pays étudiés (Europe, Israël, Etats Unis). Ces entreprises représentent un **chiffre d'affaires de 2,8 milliards d'euros** et emploient **33 000 salariés**. Elles sont situées principalement dans les bassins historiques de l'industrie pharmaceutique, mais aussi autour de centres universitaires d'excellence, et dans les zones à forte dynamique entrepreneuriale (Ile de France, Rhône-Alpes, PACA, Languedoc Roussillon, Midi Pyrénées, Alsace, ...). Le **taux de disparition sur la période est de 12%**.

95% des entreprises sont dans le secteur de la **santé humaine** ; **l'oncologie** demeure leur aire thérapeutique principale. En termes d'activité, la **moitié de ces entreprises développent des produits** (thérapeutiques, diagnostiques ou pour la recherche). La France est en **4^{ème} position** au niveau européen pour le nombre de produits thérapeutiques en développement, et possède une proportion de produits en phase III supérieure à la moyenne européenne. Le nombre d'entreprises ayant un **modèle mixte** (développant des produits mais aussi fournissant des prestations de service) est **en forte augmentation** depuis 2010 (+265%). De même la représentation des entreprises en **bioinformatique a augmenté**. On observe toutefois une **fragilité des CRO** qui ont du mal à croître. Le positionnement croissant de certains laboratoires académiques sur des prestations de recherche et de services apparaît comme une nouvelle concurrence.

Sur le plan des **financements privés**, on observe dans les investissements récents un engouement pour le secteur de la santé, y compris les biotechnologies. De nouveaux outils ont émergé pour impliquer les particuliers et soutenir le financement des PME et commencent à être utilisés pour les biotechnologies. **La France est d'ailleurs une des premières places boursières en Europe**. Il faut toutefois noter que le **montant des capitalisations et des montants levés reste d'un ordre de grandeur inférieur** à celui observé dans les pays les plus dynamiques (USA et Royaume Uni). L'enjeu de masse critique est clé pour le financement des biotechnologies afin de gagner en visibilité et de mobiliser davantage les **investisseurs étrangers**. Le gain de visibilité pourrait également passer par une place de marché dédiée au niveau européen, ainsi que l'émergence sur la scène mondiale d'analystes français et européens reconnus.

La France possède un **tissu académique de haut niveau reconnu**, bénéfique à la filière. Les **collaborations** des entreprises de biotechnologies avec les acteurs académiques sont nombreuses et encouragées notamment grâce à des financements dédiés. Les relations avec les structures de valorisation se professionnalisent mais doivent encore se simplifier.

La filière bénéficie également d'un écosystème riche de **nombreux dispositifs de soutien**. C'est d'ailleurs l'atout majeur de la France. En particulier, le CIR est un levier très favorable à la filière, sa stabilité devant cependant être maintenue. Si un fort soutien public est observé à la création, les **étapes de développement disposent de moins de leviers**.

Le secteur des biotechnologies de santé en France est ainsi un secteur qui se développe toujours mais dont on attend encore qu'il permette une meilleure croissance de ses entreprises, notamment l'avènement de laboratoires biopharmaceutiques (success story). A ce jour, il peine sur les 4 points suivants :

- Le financement du développement (vallée de la mort) est toujours une difficulté, ainsi que l'attrait de capitaux privés notamment étrangers.
- La croissance des entreprises est difficile, y compris par croissance externe (la nécessaire consolidation des entreprises du secteur n'est pas amorcée)
- L'ouverture à l'international doit être encore renforcée.
- Si les collaborations public-privé se sont fortement développées ces dernières années, elles se heurtent encore à des difficultés de compréhension mutuelles.

¹ Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, Etats-Unis, France, Israël, Italie, Royaume-Uni, Suède, Suisse

3. CONTEXTE, OBJECTIFS ET PERIMETRE DE L'ETUDE

3.1 Contexte et objectifs

L'importance croissante des biotechnologies dans le secteur de la santé a conduit le LEEM à analyser cette filière avec, en 2008, une note de conjoncture (« les clés de l'évolution des biotechnologies santé en France »), puis au travers de « l'Observatoire 2011 des biotechnologies de santé en France ». La présente étude vise à l'actualisation de cette publication, et ses 3 principaux objectifs sont :

- Etablir un état des lieux de l'industrie française des biotechnologies de santé dans la compétition internationale ;
- Evaluer le potentiel de développement des entreprises de biotechnologies de santé en France sur les marchés français et internationaux ;
- Faire émerger des pistes d'évolution pouvant favoriser la compétitivité de la France dans ce domaine.

3.2 Périmètre

Cette étude représente l'actualisation de la précédente édition réalisée en 2011. Ainsi, pour assurer la comparabilité des informations, le périmètre de l'étude a été maintenu constant.

- La définition retenue des biotechnologies est celle de l'OCDE: « La biotechnologie est l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services. » ;
- Les domaines d'applications retenus sont la santé humaine et animale ;
- L'ensemble des entreprises ayant une activité en biotechnologies de santé significative (supérieure à 25%) ont été intégrées à cette étude. Après une description générale du secteur (partie 4), l'analyse a été approfondie sur les entreprises hors grands groupes (> 5 000 personnes), laboratoires pharmaceutiques avals et CRO cliniques, dans le but de restituer le climat économique de développement des entreprises dans ce secteur (partie 5) ;
- L'ensemble des applications (diagnostic *in vitro* et dispositifs médicaux) et activités (R&D, production et/ou commercialisation de produits et/ou de services) sont incluses, dans la mesure où les produits et/ou services incluent des biotechnologies. Les équipementiers, tels que les fournisseurs de séquenceurs, de matériel de purification ou d'équipements de médecine interventionnelle, ne sont pas considérés dans le cadre de cette étude.

3.3 Repères méthodologiques

L'étude a été menée selon les 3 axes suivants :

- Mise à jour de la base de données de 2010 ;
- Analyse qualitative au travers d'entretiens auprès des acteurs du secteur ;
- Etat des lieux de l'industrie des biotechnologies de santé dans le monde (benchmark).

3.3.1 Mise à jour de la base de données

Une base de données a été générée dans le cadre de « l'Observatoire 2011 ». Celle-ci s'est appuyée sur des données comptables de l'année 2010 (voire 2009). Une partie de notre étude a consisté en la mise à jour de cette base avec les dernières données disponibles (2012, voire 2013) via deux approches complémentaires :

- L'autodéclaration des entreprises via un questionnaire en ligne. Accessible du 24 février au 4 avril 2014, celui-ci a été diffusé à plus de 500 entreprises, et relayé par des acteurs du secteur (pôles de compétitivité, incubateurs, ...) ; 186 entreprises ont répondu, sur un total de 457 dans la cible, soit un taux de réponse de 41% (cf. annexe 2 : Profil des répondants du questionnaire en ligne) ;
- L'analyse documentaire qui a permis de compléter les informations manquantes (en particulier pour les entreprises n'ayant pas répondu à l'enquête) et valider l'éligibilité des entreprises au regard des critères mentionnés ci-dessus.

3.3.2 Analyse qualitative

Les éléments quantitatifs collectés dans la base de données ont été complétés par des informations recueillies au cours d'entretiens réalisés avec des acteurs de terrain, ayant une connaissance accrue du secteur. Cette cinquantaine d'entretiens a été effectuée auprès majoritairement de responsables de PME de biotechnologies, mais aussi des laboratoires pharmaceutiques, des structures d'accompagnement et de soutien, des financeurs, ... tels que listés ci-dessous.



Figure 1 : Acteurs interrogés dans le cadre de cette étude au niveau national et international (dernière ligne).

3.3.3 Etat des lieux de l'industrie des biotechnologies de santé dans le monde

L'écosystème français a été comparé à 10 pays d'intérêt dans cette étude. Il s'agit d'Israël, des Etats-Unis et de 8 pays européens que sont l'Allemagne, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni, la Suède et la Suisse. La comparaison de la France à ces 10 pays a pour but de mettre en évidence les atouts de notre pays dans le secteur des biotechnologies de santé au niveau quantitatif et qualitatif, mais également d'identifier les faiblesses, leurs causes, et de repérer les bonnes pratiques pour proposer des recommandations.

Chaque pays fait également l'objet d'une fiche détaillée en annexe 3 qui comprend :

- (i) Une présentation générale des entreprises de biotechnologies de santé ;
- (ii) Une mise en avant des dispositifs d'aide publics et privés ;
- (iii) Un approfondissement des infrastructures existantes, de la R&D, des collaborations, du contexte réglementaire et des essais cliniques, et de l'ouverture à l'international.

Chaque pays a été étudié indépendamment, selon le périmètre indiqué précédemment, grâce aux études nationales publiées par les associations, les gouvernements ou les agences gouvernementales du commerce extérieur notamment. Toutes les sources de ces fiches sont indiquées à la fin de cette étude. Pour faciliter la comparaison de certains paramètres, certaines sources communes à tous les pays ont pu être utilisées. En particulier, les données relatives au nombre d'entreprises cotées en bourse et à leur capitalisation proviennent du site Zone Bourse (www.zonebourse.com/), celles relatives aux brevets déposés proviennent de l'OCDE, enfin, les données concernant le nombre de produits en développement et les montants totaux de capitaux privés et de capital-risque recueillis proviennent d'études du cabinet Ernst&Young.

L'analyse quantitative compare 9 critères afin de déterminer la position de la France dans le secteur des biotechnologies de santé :

- Au niveau des entreprises, le nombre d'entreprises, le chiffre d'affaires et le nombre d'employés ;
- Au niveau de la production scientifique, le nombre de brevets déposés et le nombre de produits thérapeutiques en développement ;
- Au niveau financier, le montant des financements en capital risque, des levées de fonds privés totales et la capitalisation associée aux entreprises cotées en bourse.

Enfin, l'analyse qualitative compare également la France aux 10 pays d'intérêt suivant 6 critères :

- Les aides gouvernementales ;
- Les infrastructures ;
- Les spécialistes en sciences de la vie ;
- Les collaborations ;
- L'ouverture à l'international ;
- La réglementation et les essais cliniques.

4. ETAT DES LIEUX DU SECTEUR DES BIOTECHNOLOGIES DE SANTE EN FRANCE

Le secteur des biotechnologies de santé en France rassemble 521 entreprises à ce jour, pour 446 en 2010.

Ces 521 entreprises intègrent 38 groupes de plus de 5 000 salariés (7%) et 31 Entreprises de Taille Intermédiaire, entre 250 et 4 999 salariés (6%).

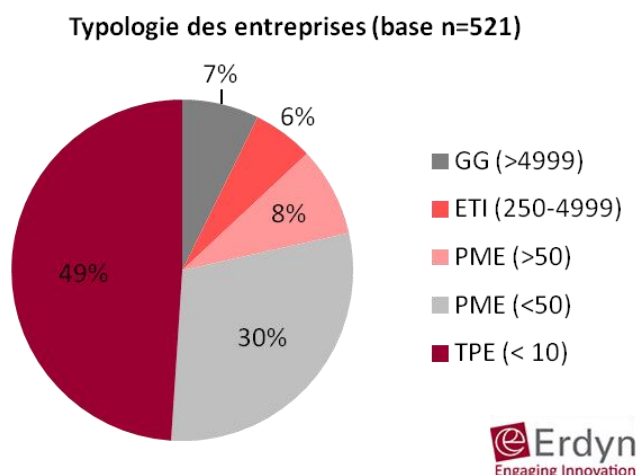


Figure 2 : Répartition des entreprises de biotechnologies de santé en France par taille d'entreprises (incluant les grands laboratoires pharmaceutiques).

Ce secteur est donc toujours un secteur de petites et moyennes entreprises (38% entre 10 et 249 salariés), voire même de très petites entreprises (49%).

On les retrouve principalement dans les bassins francilien, qui concentre 35% de la filière, et rhônalpin (20%). Les régions Pays de la Loire, PACA, Languedoc Roussillon et Midi Pyrénées représentent à eux quatre près du quart de la filière.

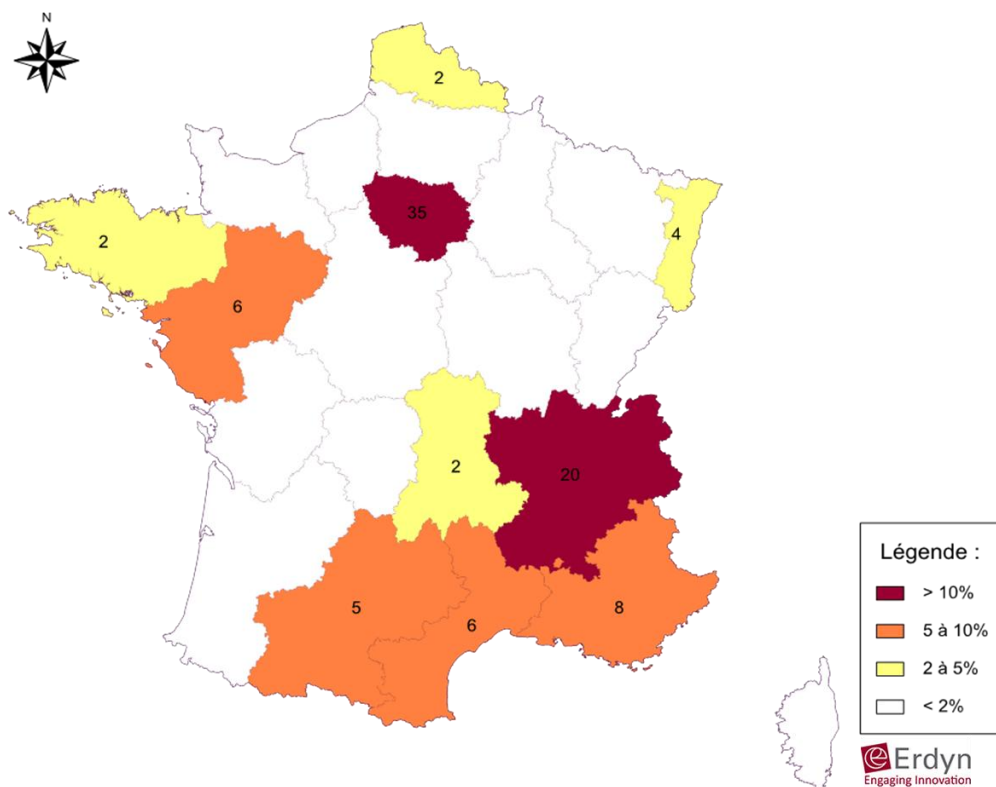


Figure 3 : Répartition géographique en pourcentage des biotechnologies de santé en France (n=521, incluant les grands laboratoires pharmaceutiques).

Ce secteur est donc particulièrement hétérogène et les entreprises sont confrontées à la question de la masse critique.

On retrouve ces entreprises à diverses positions dans la chaîne de valeur :

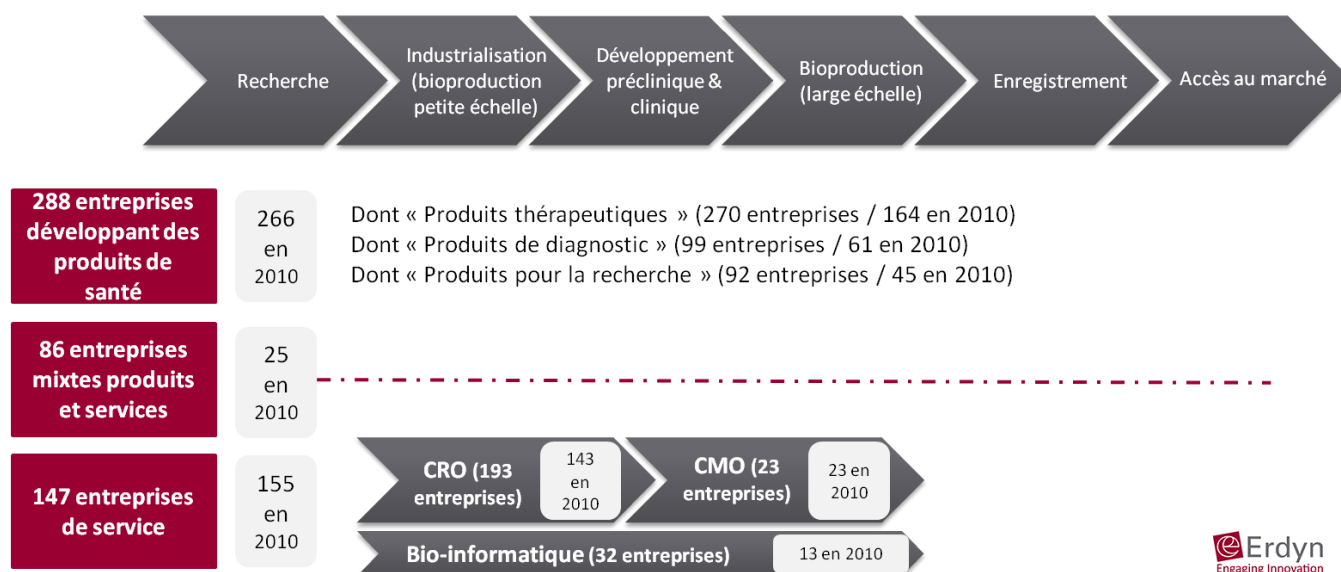


Figure 4 : La filière des biotechnologies de santé en France et entreprises associées (n=521, incluant les grands laboratoires pharmaceutiques).

Cette analyse de la chaîne de valeur montre la représentation de toutes les compétences et métiers clés nécessaires au développement de produits thérapeutiques ou diagnostiques. Ceci témoigne d'un secteur ayant intégré un fonctionnement de filière sur son territoire.

Ce fonctionnement est devenu nécessaire dans le secteur : les investissements croissants indispensables au développement de produits pharmaceutiques amènent à des passages de relais naturels des entreprises de biotechnologies vers les grands laboratoires pharmaceutiques pour les phases III notamment.

Par ailleurs, la multiplicité des compétences nécessaires amène les entreprises de biotechnologies à recourir à l'externalisation à de nombreux types de prestataires de service, depuis les phases de R&D jusqu'au développement clinique et à la production. Ce dernier point explique d'ailleurs l'existence de très petites structures ('biotechs virtuelles'), dotées d'effectifs très limités (moins de 5) et générant parfois des chiffres d'affaires entre 500 000 et un million d'euros.

L'objectif principal de cette étude (rappelé dans la partie 3) étant de promouvoir le développement et la compétitivité des entreprises, les analyses réalisées dans la suite de ce rapport porteront toutes sur les entreprises hors grands laboratoires pharmaceutiques intégrateurs de solutions de biotechnologies, à savoir 457 entreprises, de la TPE à l'ETI. L'analyse spécifique des grands laboratoires pharmaceutiques et de diagnostic souvent intégrateurs ou situés en aval de la chaîne de valeur est traitée de manière séparée, et synthétisée dans la partie 6.

5. FOCUS SUR LES ENTREPRISES DU PERIMETRE : DES ENTREPRISES DEDIEES AUX BIOTECHNOLOGIES

5.1 Analyse des 457 entreprises dédiées aux biotechnologies

5.1.1 Un secteur en croissance, positionné sur les bassins historiques du secteur pharmaceutique

La mise à jour de cette étude montre qu'en 2013 **457 entreprises**, hors grands groupes et grands laboratoires pharmaceutiques, sont impliquées dans les biotechnologies de santé, contre 388 en 2010, soit 18% de croissance en nombre d'entreprises. **Elles représentent un chiffre d'affaires de 2,8 milliards d'euros et emploient 33 000 salariés.**

Il existe donc à la fois une dynamique en termes de nombre d'entreprises de biotechnologies de santé entre 2010 et 2014 mais également en termes de croissance du chiffre d'affaires et du nombre d'employés.

Ces entreprises sont principalement des PME, voire même des TPE (55% ont moins de dix salariés), comme le montre la figure ci-dessous.

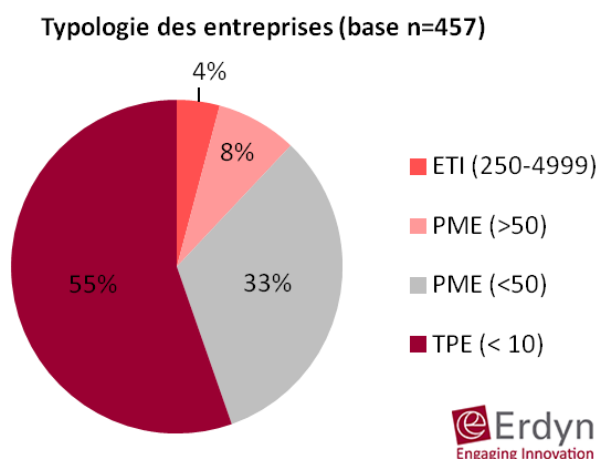


Figure 5 : Répartition des entreprises de biotechnologies de santé en France par taille d'entreprises (hors grands laboratoires pharmaceutiques).

Ces entreprises de biotechnologies de santé sont **majoritairement dirigées par des scientifiques** et sont parfois pilotées par la suite par des CEO de profil business. En effet, parmi les entreprises ayant répondu à l'enquête, 83% ont été fondées par un scientifique.

Dans seulement 27% des cas le CEO de ces entreprises a été remplacé depuis par un profil business.

Ces sociétés sont situées principalement dans les bassins historiques de l'industrie pharmaceutique, mais aussi autour de centres universitaires d'excellence, et dans les zones à forte dynamique entrepreneuriale (Ile de France, Rhône-Alpes, PACA, Languedoc Roussillon, Midi Pyrénées, Alsace, ...).

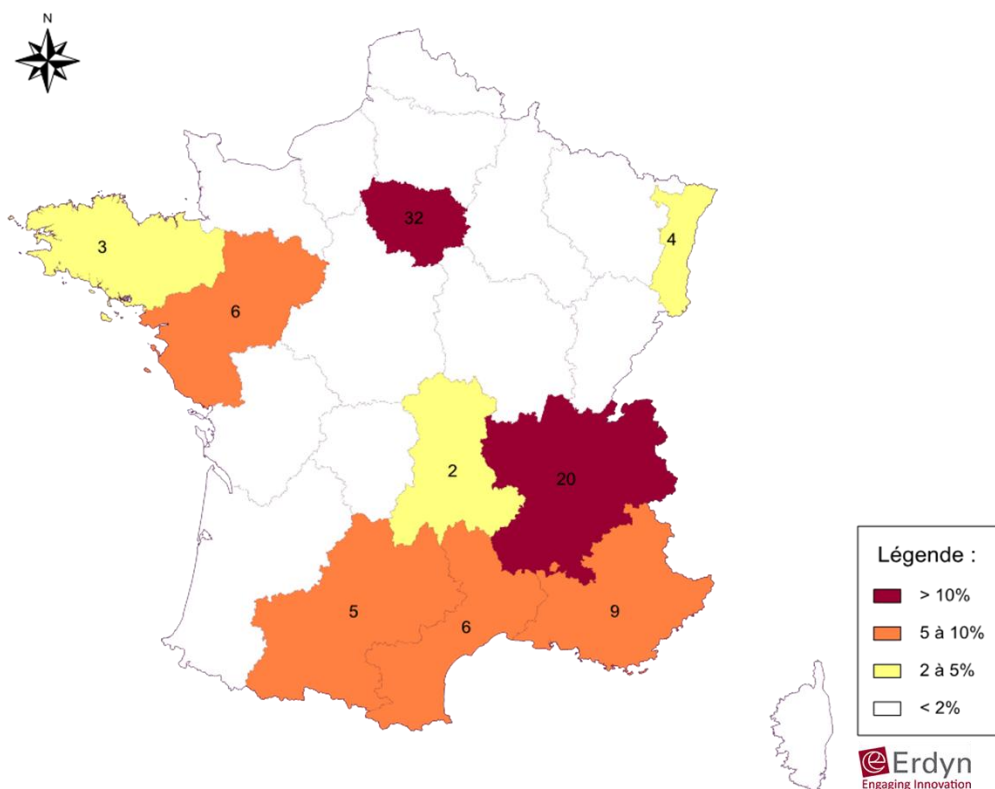


Figure 6 : Répartition géographique en pourcentage des biotechnologies de santé (n=457, hors grands laboratoires pharmaceutiques).

Ces PME sont pour la plupart récentes, comme le montre la figure ci-dessous : le secteur a nettement bénéficié des lois sur l'innovation des années 2000, avec depuis une moyenne de 26 créations d'entreprises par an dans le périmètre.

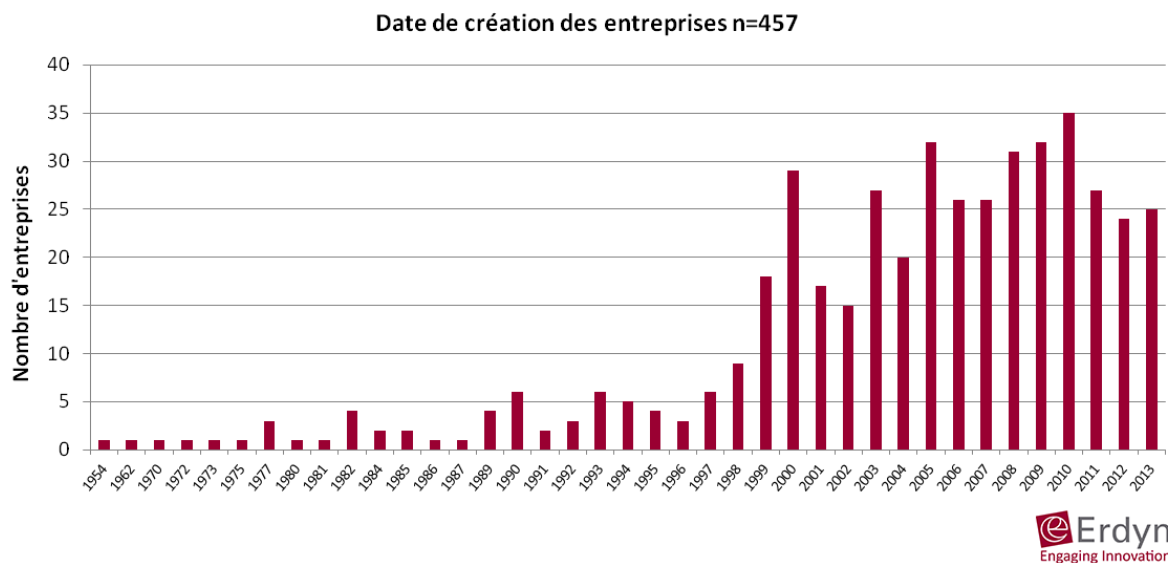


Figure 7 : Répartition des entreprises de biotechnologies de santé en France par date de création (hors grands laboratoires pharmaceutiques).

5.1.2 Une évolution du positionnement des entreprises entre le produit et le service depuis 2010

Les entreprises de biotechnologies sont pour moitié des entreprises développant des produits (thérapeutiques, diagnostiques ou pour la recherche), et à hauteur de 31% des entreprises de service (CRO, CMO ou bioinformatique). Par ailleurs, de nombreuses entreprises ont un modèle mixte (84 au total, soit 18%), développant des produits mais aussi fournissant des prestations de service. Ce chiffre est d'ailleurs en forte augmentation depuis 2010 (23 en 2010, soit 6% en 2010).

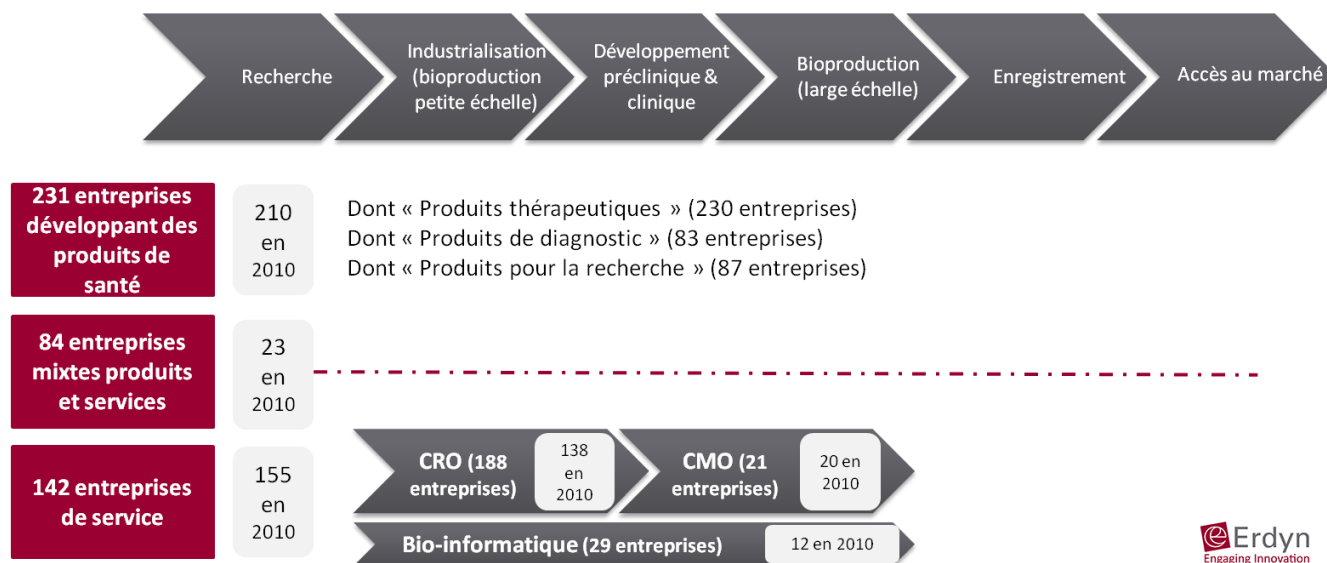


Figure 8 : La filière des biotechnologies de santé en France, hors grands laboratoires pharmaceutiques (n=457).

En effet, depuis 2010, 18 entreprises focalisées produits et 20 focalisées services ont évolué vers un modèle mixte. Ce mouvement est assez significatif et peut être signe de plusieurs phénomènes :

Du service au modèle mixte :

- D'une part, les sociétés de service développent au fil de leurs activités et prestations des technologies et savoir-faire qui leur permettent *in fine* le développement de leurs propres produits (ce qui est d'ailleurs parfois l'objectif initial des entreprises, affiché ou non). La prestation de service peut ainsi générer de la légitimité, de la connaissance et reconnaissance scientifique, ainsi que des fonds pour financer la recherche en propre. Cette évolution est un signe de maturité de certaines de ces entreprises. Oncodesign et Valneva sont 2 exemples de sociétés ayant fait ce parcours avec succès (voir encart ci-dessous).
- D'autre part, le modèle « produit » est à la fois perçu comme plus générateur de croissance (tous types de produits), mais aussi de valeur (en particulier pour les produits thérapeutiques), et donc régulièrement cité comme plus adapté et plus lisible pour la levée de fonds importants auprès de fonds de capital-risque. Ceci peut expliquer l'évolution du modèle de certaines entreprises, tant pour des raisons stratégiques que pour sécuriser leur financement et leur développement.

- Ces entreprises de service passées au modèle mixte visent souvent à terme les produits thérapeutiques (85%), même si elles passent aussi par l'étape produits de diagnostic, notamment compagnon (30%) ou produits de R&D.

Le cas Valneva

En 2013, Intercell (développement de vaccins) et Vivalis (développement de vaccins et d'anticorps à partir de lignées de cellules souches aviaires) ont fusionné pour créer Valneva (service de découverte d'anticorps basé sur 3 plateformes technologiques innovantes). Cette fusion associait deux modèles d'entreprises complémentaires et combinait ainsi « les capacités de découverte de Vivalis avec les compétences en développement, production et commercialisation d'Intercell ». De 15 salariés en 2004, la société est ainsi passée à 100 salariés, puis à 300 salariés suite à la fusion.

Le cas Oncodesign

La société a, depuis 19 ans, une activité de prestation de services pour des groupes pharmaceutiques en cancérologie, qui lui assure des recettes significatives et lui a permis sur les 4 dernières années la mise en place d'un portefeuille de 7 candidats médicaments. Son entrée en bourse en mars 2014 a été permise par cette activité « produits thérapeutiques », et a permis de lever 12,8 millions d'euros. Le modèle de services permettant de générer du chiffre d'affaires (7.2 millions d'euros en 2012) et du revenu (800 000 euros en 2012) lui permet de réinvestir 18% de son chiffre d'affaires en recherche et développement.

Du produit au modèle mixte

- Les entreprises focalisées sur les produits pharmaceutiques (qui ne génèrent pas de chiffre d'affaires dans les premières années) peuvent *in fine* évoluer vers un modèle mixte, afin de générer un chiffre d'affaires, sécuriser leur plan de financement global, et faciliter la gestion de leur trésorerie.
- En ce qui concerne les produits de diagnostic et les outils de R&D, le passage par le service permet aussi d'asseoir une technologie, avant de pouvoir vendre des produits, une fois la technologie adoptée et largement reconnue. C'est le cas pour une quinzaine d'entreprises étant passée du produit au service.

Pour autant ce modèle mixte est encore un modèle complexe à piloter et son évolution dans les années à venir sera un point clé à étudier : la clarté à l'égard des investisseurs est un facteur clé de succès pour que le modèle ne soit pas source de confusion et freine l'intérêt des financeurs ; l'autofinancement de la R&D interne par la marge générée par les prestations de service reste rare et difficile. De même, la politique de transfert de technologies à partir des plateformes académiques conduit à confier les phases de maturation des projets aux sociétés de services en biotechnologies. Ainsi il apparaît que la filière des sociétés de services ou mixtes sera clé pour la croissance du secteur à l'avenir.

5.1.3 Des catégories d'entreprises aux dynamiques différentes

Depuis 2010, 46 entreprises ont disparu, et 72 créées ; 23 sont sorties du périmètre de l'étude et 66 y sont entrées.

Disparitions d'entreprises :

On compte 46 entreprises radiées ou liquidées depuis 2010 : le taux de disparition sur la période est donc de 12%. Ces liquidations de structure intègrent **quelques rachats et rapprochements** (13 au total sur la période, comme Millegen, radiée et dont les actifs ont été rachetés par le LFB en 2013 ou Ingen Biosciences, radiée mais rachetée par Exonhit pour créer Diaxonhit, Inodiag rapprochée de Elitech, ou Genoptics regroupée avec Horiba suite à leur rachat de 2009). **85% des rachats et regroupements ont été réalisés par des sociétés françaises** (11 rachats effectués par des sociétés comme bioMérieux, Servier, LFB, Eurobio, Pharma Omnium International, Synerlab, Magnisense et Elitech). Les deux autres sont l'acquisition d'Ipsogen par la société allemande Qiagen pour donner Qiagen Marseille et de Genoptics avec Horiba (Japon). La plupart des disparitions ayant eu lieu depuis 2010 sont véritablement liées à des difficultés de développement des entreprises. Ces dernières sont principalement des entreprises créées entre 2000 et 2007 (20 au total), une période qui a par ailleurs été aussi une phase d'accélération des créations (voir figure 7).

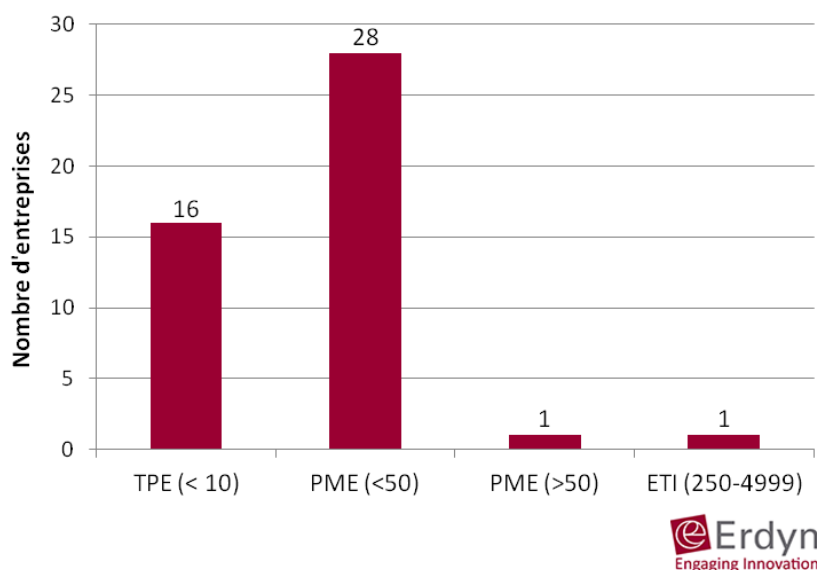


Figure 9 : Typologie des sociétés disparues (n=46)

On ne constate pas de surreprésentation significative d'une catégorie (produit ou service) d'entreprises dans les liquidations sur la période (à titre d'exemple 39% des disparitions sont des entreprises de service, et 40% des 388 entreprises de 2010 étaient des entreprises de service).

Par contre, sur 49 sociétés de diagnostic *in vitro* répertoriées en 2010, 13 ont disparu (soit 27% des sociétés de diagnostic *in vitro*). Elles représentent donc 28% des sociétés disparues depuis 2010 (13/46) alors qu'elles représentaient 13% des entreprises de biotechnologies de santé (49/388).

	Total des sociétés de la base 2010 (%)	Sociétés disparues (%)
Produit	54	50
Service	40	39
Mixte	6	11



Figure 10 : Comparaison de la répartition des sociétés de biotechnologies par type d'activité au sein de la base de données 2010 (n=388) à celle des sociétés disparues depuis, en fonction des mêmes types d'activités.

Créations d'entreprises :

Depuis la précédente édition (« l'Observatoire 2011 des biotechnologies de santé en France »), 72 entreprises ont été créées, tant dans le produit que les services. On note ici aussi un engouement pour le modèle mixte produits et services dans les entreprises créées (22% des créations ont un positionnement mixte produits/services, comparés aux 6% dans les entreprises existantes en 2010). 12% des créations ont été faites dans le secteur des thérapies innovantes (cellulaires, géniques, tissulaires), 19% sur le thème des vaccins et anticorps, et 31% dans le diagnostic *in vitro*.

Entrées et sorties du périmètre :

Depuis la précédente édition, des entreprises sont sorties du périmètre des biotechnologies de santé (23 sociétés). Impliquées dans les biotechnologies depuis 2010 ou auparavant, leur positionnement a progressivement évolué et exclu la santé pour s'orienter vers les « cleantechs », la nutrition ou la cosmétique.

Par ailleurs, d'autres entreprises, qui existaient déjà en 2010 mais n'étaient pas dans le périmètre, ont investi le secteur de la santé de manière plus explicite, ou ont passé le seuil de visibilité entre 2010 et 2014 (66 entrées). Ces dernières peuvent être des sociétés de biotechnologies ayant évolué de la nutrition/cosmétique à la thérapeutique (à base de plantes, d'algues,...), ou encore, accru leur implication santé dans la biotechnologie.

Les catégories d'entreprises dont la représentation a augmenté : les mixtes et la bioinformatique

Entre 2010 et 2013, le nombre d'entreprises du périmètre a cru de 18%. Il est intéressant d'analyser les catégories d'entreprises qui se sont le plus créées dans la période : si le nombre de sociétés dédiées au service a décliné (-8%), le nombre de sociétés ayant adopté le modèle mixte a fait un bond (+265%). On note aussi un développement assez important des acteurs mobilisant la bioinformatique, tandis que les CMO restent à un nombre similaire (une vingtaine d'entreprises) alors que le secteur se développe. Un constat qui corrobore les difficultés de la production et de la bioproduction pharmaceutique en France (étude CEP LEEM 2010).

	Taux de croissance (%)
Global	18
Sociétés de produits	10
Sociétés de services	-8
Sociétés mixtes	265
CRO	36
CMO	5
Bioinformatique	142



Figure 11 : Taux de croissance des différentes populations d'entreprises de biotechnologies de santé en France (base n=457).

5.1.4 Focus sur les entreprises de prestation en recherche et développement préclinique

Les entreprises de service sont notamment les entreprises de prestation en phase de recherche ou développement préclinique ; elles sont au nombre de 188 en 2013.

Il y a dans cette catégorie plus de 57% d'entreprises de moins de 10 salariés. 161 entreprises génèrent et affichent un chiffre d'affaires actuellement. Cette population est hétérogène, néanmoins une sous-population peut être identifiée avec 134 entreprises (soit 83%) dont le chiffre d'affaires est inférieur à 2 millions d'euros et employant moins de 170 salariés (1 443 salariés au total). Cette population présente un ratio moyen CA/effectif de 46 848 euros².

Si l'on restreint l'analyse aux CRO de plus de 3 ans, soit 116 entreprises et 1 348 salariés, le ratio moyen CA/effectif n'augmente que peu, pour atteindre 49 318 euros par salarié. **Ces chiffres montrent à quel point ces entreprises sont fragiles et ont du mal à croître.**

Leur modèle est basé sur leur savoir-faire mais aussi des outils propriétaires, des technologies ou modèles innovants. Les chiffres ci-dessus témoignent de leur difficulté à acquérir une masse critique à double titre : pour être rentable, mais aussi pour que leur offre (parfois trop spécifique) soit visible auprès des clients finaux, y compris à l'international. Pour cette catégorie d'entreprises, il existe donc un enjeu fort de consolidation du portefeuille de leurs offres dans une offre commune, mutualisée (comme des clusters finlandais ont pu le mettre en œuvre), et éventuellement même des entreprises elles-mêmes.

Ces entreprises sont d'ailleurs très sujettes aux concurrences, tant au niveau national qu'international : d'une part les CRO d'Europe de l'Est, d'Asie et d'Inde proposent des services de qualité à des prix très faibles, d'autre part l'émergence de plateformes et plateaux techniques publics offrant de la prestation de service, notamment en préclinique, les a fragilisées.

Le travail de consolidation, pourtant reconnu comme utile et sain par les investisseurs et certains entrepreneurs n'est pas encore initié comme le montrent les données : il se heurte à

² Il faut noter que le chiffre d'affaires ne représente qu'une partie des revenus de l'entreprise

des facteurs humains (maintien du contrôle de sa structure, refus de la dilution), mais aussi à la tendance de certaines structures de soutien de favoriser la création de plusieurs entités.

Il pourrait d'ailleurs être intéressant sur ce dernier point de favoriser, en phase de valorisation et de transfert de technologies, l'investigation du licensing à des PME de services existantes, plutôt que la création de nouvelles structures. Cette démarche pourrait être généralisable à l'ensemble de la filière.

L'AFSSI, qui représente ces sociétés, œuvre aujourd'hui pour leur donner une meilleure visibilité et interaction avec leur écosystème. L'association mène sur ce point des actions dans trois grands axes : cartographier les offres proposées par ses membres, travailler avec les grands comptes de l'industrie pharmaceutique et mettre en place des accords avec les structures publiques et notamment les SATT.

5.1.5 Focus sur les entreprises fournissant des outils pour la recherche

Le constat fait sur les entreprises de service R&D ou préclinique vaut aussi pour la catégorie des entreprises fournissant des outils pour la recherche. 60% sont des TPE (moins de 10 salariés).

89 entreprises fournissent des outils pour la recherche. Parmi ces sociétés, 70 génèrent et affichent actuellement un chiffre d'affaires. Cette population est également hétérogène mais se compose d'un noyau d'entreprises (48, soit 69%) dont le chiffre d'affaires est inférieur à 2 millions d'euros et employant moins de 25 salariés (373 salariés au total). Cette population présente un ratio moyen CA/effectif de 48 163 euros.

Les entreprises étant impliquées uniquement sur ce type d'outils (ne diversifiant pas leur offre avec d'autres produits ou services) peinent à se développer.

5.2 Le positionnement scientifique et thérapeutique

5.2.1 Les aires thérapeutiques principales

Les entreprises se positionnent principalement en santé humaine (95% d'entre elles) et la santé animale concerne 23 entreprises.

Sans surprise, l'oncologie demeure l'aire thérapeutique principale adressée par les entreprises (32% l'ont citée comme étant leur principal axe de travail). L'infectiologie et la neurologie sont elles aussi bien représentées (avec respectivement 16% et 9% d'entreprises les citant comme leur première aire thérapeutique).

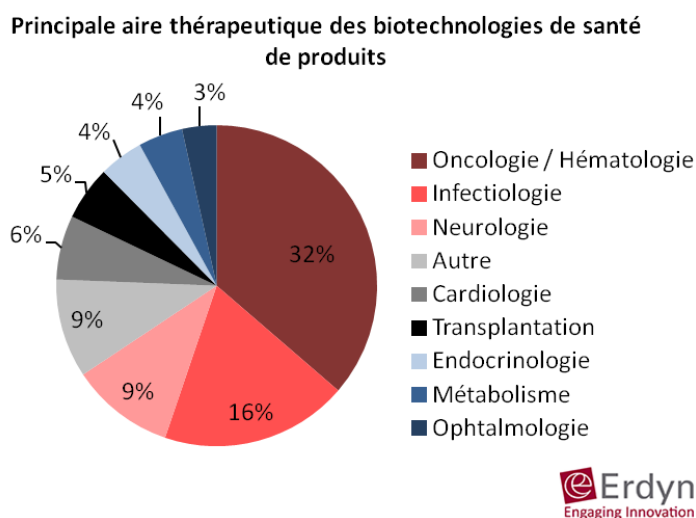


Figure 12 : Principales aires thérapeutiques des biotechnologies de santé générant des produits (n=231)³.

Les maladies rares sont un axe fort d'intérêt des entreprises : 46% des entreprises ayant répondu à l'enquête sont actives dans les maladies rares.

L'immunologie est un domaine dans lequel la France est reconnue historiquement et qui fait l'objet d'un renforcement depuis ces dernières années : l'excellence académique dans le domaine est reconnue, et l'activité économique qui en découle est notable. En effet, l'activité historique de groupes comme Sanofi Pasteur dans le secteur des vaccins est en partie à l'origine de cette position de force : Sanofi Pasteur figure au second rang mondial en termes de chiffre d'affaires dans le domaine des vaccins (Etude LEEM Immunothérapie 2025). Pour autant, l'étude Immunothérapie 2025 réalisée en 2011 faisait état de forces françaises sans leadership sur 15 approches technologiques et préconisait de renforcer la position française sur ces approches. C'est aujourd'hui le cas, avec 24% des entreprises de biotechnologies impliquées dans les vaccins et l'immunothérapie (anticorps), mais aussi avec l'émergence de projets fédérateurs comme Marseille Immunopole.

³ N'ont été comptabilisées que les aires thérapeutiques représentant plus de 3% des entreprises de produit. Les aires thérapeutiques non citées sont : Dermatologie, Pneumologie, Gastrologie / Hépatologie, Rhumatologie, Diabétologie, Hémostasie, Gynécologie, Hépatologie. La catégorie « Autre » concerne des entreprises qui ne sont spécialisées dans aucune des aires thérapeutiques proposées.

5.2.2 Les produits en développement

En termes de nombre de produits thérapeutiques en développement (bioproduits et petites molécules), la **France est en 4^{ème} position au niveau européen** derrière le Royaume-Uni, l'Allemagne et la Suisse⁴. Il est intéressant de noter que la position des 4 premiers pays peut être corrélée avec leur forte capacité à recueillir des fonds privés, ce sont en effet les 4 pays recueillant le plus de capitaux privés au niveau européen (voir Figure 22 et partie 7 sur la comparaison à une sélection de pays à l'international).

Environ 49% des produits en développement (bioproduits et petites molécules) sont au stade préclinique en France, 12% en phase I, 26% en phase II et seuls 13% en phase III, des proportions qui sont relativement stables depuis 2009⁵. Au niveau européen les proportions sont restées stables également entre 2011 et 2012 avec 50% de produits au stade préclinique, 13% en phase I, 31% en phase II et 6% en phase III. Il est intéressant de noter que la **France possède une proportion de produits en phase III supérieure à la moyenne européenne**. Ces produits en développement au niveau européen et aux Etats-Unis ciblent principalement l'oncologie, suivie de la neurologie et de l'infectiologie, qui à elles trois représentent environ 50% des aires thérapeutiques ciblées.

5.2.3 La propriété intellectuelle

La France est très bien placée en termes de production scientifique avec 501 brevets déposés en 2012. Elle se positionne ainsi en 2^{ème} place derrière l'Allemagne au niveau européen. Certaines contraintes liées aux brevets et à la propriété intellectuelle ont pu être un frein dans le passé mais l'entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2014 du **nouveau brevet européen** devrait permettre d'obtenir un titre couvrant l'ensemble du territoire de l'Union européenne (sauf l'Espagne et l'Italie). Il sera soumis à une juridiction unique (à Paris, Londres et Munich) et le coût de traduction sera intégralement remboursé aux PME, en plus des universités, organismes publics de recherche et associations sans but lucratif.

Le **délai entre le dépôt et la délivrance d'un brevet en France** est plus long que dans d'autres pays européens et nécessite en moyenne entre **24 et 36 mois**, contre 24 à 30 mois en Allemagne et 18 à 20 mois en Belgique. Les procédures sont également simplifiées en Belgique.

Le **Crédit Impôt Recherche (CIR)** est un levier indispensable pour la propriété intellectuelle des PME, en leur permettant de déduire notamment les frais associés aux brevets. Néanmoins, le CIR ne peut être réellement attractif que s'il reste stable. Par ailleurs, ce dispositif pourrait être amplifié si une **Patent box** telle que développée au Royaume-Uni était mise en place : ce dispositif permet aux entreprises innovantes de bénéficier d'un taux d'impôt sur les redevances perçues sur brevets réduit à 10% au lieu de 23%. D'autres mesures présentes à l'étranger sont indiquées dans la partie 7 sur la comparaison à une sélection de pays à l'international.

⁴ Beyond Border 2013

⁵ Beyond Border 2013 et France Biotech

5.3 La dynamique de financement privé du secteur

5.3.1 Un engouement pour le secteur de la santé, y compris les biotechnologies

L'investissement dans le secteur de la santé est plutôt favorable et en croissance sur les années 2013 et 2014. L'indicateur Chausson du deuxième semestre 2013 place la santé comme le premier secteur d'investissement des sociétés françaises de capital-risque, avec 27% des montants alloués. Ce montant est à comparer au premier semestre 2013 : 22% de levées dans le secteur de la santé, et un montant d'investissement en croissance de 16% du premier au deuxième semestre.

Parmi les 10 plus fortes levées de fonds du dernier semestre, on retrouve 4 entreprises de la santé, dont 3 entreprises de biotechnologies (2 suisses et 1 française, Theravectys).

Ces investissements sont portés par plus d'une dizaine de fonds de capital-risque présents en France (français ou européens), mais aussi par deux fonds soutenus par de grands laboratoires pharmaceutiques (Innobio et Inserm Transfert Initiative), et les fonds dits « corporate » des grands groupes.

Ainsi, le fonds Inserm Transfert Initiative intègre les laboratoires AbbVie, Boehringer Ingelheim Venture Fund, GlaxoSmithKline, Ipsen, LFB, MSD (Merck & Co), Natixis Venture Selection, Pfizer, Sanofi, Sham et Shire. Le fonds Innobio est quant à lui un FCPR de 139 millions d'euros géré par Bpifrance Investissement qui en est également souscripteur (37%), en association avec les principaux laboratoires pharmaceutiques mondiaux (Sanofi-Aventis, GSK, Roche, Novartis, Pfizer, Lilly, Ipsen, Takeda, Boehringer-Ingelheim). A eux deux, ils ont pris des participations dans une trentaine d'entreprises depuis leur création.

Par ailleurs, à la bourse, l'indice NextBiotech, composé pour une large part de sociétés françaises de biotechnologies, a globalement progressé depuis 2010 (30%), et a connu une hausse de plus de 50% sur le premier trimestre 2014 (pour ensuite entrer dans une légère phase de repli).

5.3.2 De nouveaux outils ont émergé pour impliquer les particuliers et soutenir le financement des PME et commencent à être utilisés pour les biotechnologies

Le **PEA PME** a été lancé début 2014 et permettra aux particuliers de bénéficier des dispositions fiscales liées au PEA tout en soutenant le financement de PME. L'introduction en bourse d'OncoDesign début 2014 aura été la première à en bénéficier. Par ailleurs, quelques exceptions à la définition de PME ont été faites, ainsi, Ipsen comme Virbac pourront bénéficier également du dispositif.

Par ailleurs, le phénomène de **crowdfunding** (finance participative, par les particuliers) qui prend de l'ampleur dans de nombreux secteurs (informatique, biens de consommation), amorce depuis quelques années ses premières levées dans le secteur pharmaceutique : à titre d'exemple Ambiotis, Antabio, Urodelia et Neuronax en ont déjà bénéficié. L'expérience reste encore peu mature pour autant et ne convient pas à tous les types d'entreprises : elle permet des levées de l'ordre de la centaine de milliers d'euros (très amont ou complémentaire d'autres financements d'amorçage) ; par ailleurs, l'engouement des projets de biotechnologies, à fort investissement et constante de temps longue, est plus difficile à

susciter pour le grand public ; enfin, le modèle de gouvernance des sociétés ayant eu recours au crowdfunding doit se renforcer afin de ne pas freiner les étapes ultérieures de financement et les entrées de nouveaux investisseurs majoritaires.

On notera aussi l'apparition des **fonds de co-investissement régionaux**, qui investissent en fonds propres ou quasi-fonds propres pour financer des PME innovantes non cotées.

Afin d'accompagner sur le long terme les ETI, Bpifrance a créé un fonds commun de placement pour les ETI, sous la forme d'un fonds professionnel de capital-investissement (FPCI), dénommé « **ETI 2020** ». Doté de 3 milliards d'euros, il a pour objectif d'accélérer la création et le développement des ETI, de renforcer leurs capacités d'innovation et de favoriser le développement à l'international, afin d'en faire des championnes de la croissance française. Il interviendra en fonds propres ou quasi-fonds propres, et en minoritaire, sur des opérations à partir de 10 millions d'euros. Bpifrance a également lancé en 2013 le fonds **Large Venture** qui interviendra auprès d'entreprises innovantes, notamment dans le secteur de la santé, pour des opérations de capital-risque à partir de 10 millions d'euros. Large Venture interviendra dans la très grande majorité des cas en coinvestissement avec des partenaires privés, et aura la faculté d'investir dans les sociétés cotées ou non cotées, pendant des durées longues.

Afin de renforcer le soutien aux PME innovantes, Bpifrance et la Banque européenne d'investissement (BEI) ont conclu, le 25 septembre 2013, un contrat de financement par lequel le groupe BEI met à la disposition de Bpifrance une ligne de crédit de 750 millions d'euros et une enveloppe de garantie de 200 millions d'euros dans le cadre du mécanisme de garantie du **Fonds européen d'investissement** (FEI), filiale de la BEI spécialisée dans le financement des entreprises. Les soutiens sont destinés aux PME de moins de 250 salariés et aux ETI de moins de 3 000 employés et ciblent la phase située entre la fin d'un projet de R&D et le cycle d'exploitation, là où les financements sont particulièrement rares.

Enfin, **EnterNext** est une initiative paneuropéenne dont l'objectif est de positionner la bourse comme source de financement des PME et ETI. Nouvelle place de marché d'Euronext dédiée aux PME-ETI, EnterNext accompagne les sociétés déjà cotées sur les marchés, ainsi que les dirigeants de sociétés qui ont besoin de financer leur croissance. L'objectif est de recréer une communauté d'intérêts autour du financement des PME et ETI.

5.3.3 26 entreprises du périmètre cotées en bourse en France, pour une capitalisation de 6,1 milliards d'euros (au 5 mai 2014)

On retrouve à la bourse de Paris 26 entreprises du périmètre de cette étude. Près de la moitié (11) ont été introduites avant 2010. On voit en moyenne depuis lors 4 à 5 introductions en bourse annuelles (à l'exception de 2011 et 2013), et on assiste à une intensification *en particulier en début d'année 2014 avec 4 introductions de Janvier à Mai 2014*.

Date d'introduction	Nombre de biotech
Avant 2010	11
En 2010	5
En 2011	0
En 2012	5
En 2013	1
Janvier à Mai 2014	4

Figure 13 : Nombre d'introductions en bourse annuelles françaises depuis 2010.

Si la dynamique du secteur est bien présente y compris dans les introductions en bourse, il faut toutefois noter que le montant des capitalisations et des montants levés restent d'un ordre de grandeur inférieur aux événements similaires constatés dans les pays les plus dynamiques (USA et Royaume Uni).

A titre d'exemple, l'introduction à la bourse de Londres de Circassia a permis de lever près de 300 millions d'euros en mars 2014, celle d'Ultragenyx pharmaceuticals aux Etats-Unis a permis de lever près de 90 millions d'euros en janvier 2014, contre quelques dizaines de millions d'euros pour les introductions à Paris début 2014.

Entreprise	Montant levé lors de l'introduction au premier trimestre 2014 (millions d'euros)
Genomic Vision	23
Oncodesign	12,8
Gentice1	34,5
TxCe1	16,2

Figure 14 : Montant des levées de fonds des introductions en bourse de début 2014.

Ces chiffres peuvent aussi être comparés aux introductions en bourse effectuées en 2012 aux Etats Unis où les 47 biotechs cotées l'an dernier ont levé 3,6 milliards de dollars.

5.3.4 La masse critique : une problématique clé de chaque entreprise et du secteur dans son ensemble pour son financement

L'enjeu de masse critique est clé pour le financement des biotechnologies, que ce soit au niveau des entreprises ou de l'ensemble de la filière.

Pour les entreprises, l'enjeu est double : acquérir (i) une taille permettant d'envisager l'efficacité économique, la rentabilité, mais aussi (ii) la visibilité suffisante de leur offre par rapport aux clients, et de leur structure par rapport aux financeurs. La question est véritablement un enjeu de survie pour ces dernières, en particulier dans le secteur des services qui apparaît comme très fragmenté (Voir 5.1.4 Focus sur les entreprises de prestation en recherche et développement préclinique).

Un travail de consolidation de ces entreprises pourrait ainsi aider à la survie et à la pérennité de l'offre. Il pourrait passer par des rapprochements (fusion, acquisition), mais aussi par d'autres modalités comme la création de groupements d'intérêt économique pour regrouper des offres commerciales (comme cela a été initié par des clusters finlandais), ou encore le partage de salariés sur des fonctions support (qualité, RH, marketing, market access,...) qui est déjà mis en œuvre par certaines PME.

Pour la filière dans son ensemble, l'enjeu de visibilité est de mobiliser les investisseurs étrangers, notamment américains, davantage qu'ils ne le sont aujourd'hui : si des investisseurs comme Fidelity Management ou Wellington Management entrent au capital d'entreprises françaises en second rang (post-introduction en bourse), ils sont encore absents des premières introductions.

La visibilité des biotechs européennes au niveau mondial pourrait ainsi bénéficier de l'existence d'une place de marché dédiée au niveau européen, ainsi que de l'émergence sur la scène mondiale d'analystes français et européens reconnus.

5.3.5 Malgré une bonne dynamique boursière et du capital-risque, l'impression d'un manque : la vallée de la mort

Malgré le renfort des fonds d'amorçage (via le Fonds National d'Amorçage (FNA), 600 millions d'euros), de nombreuses PME ressentent encore des difficultés à lever des fonds, typiquement au stade de confirmation de leurs développements (phase II pour les produits thérapeutiques), et peinent à lever des montants allant du million à la dizaine de millions d'euros.

Par ailleurs, plusieurs entreprises se retrouvent à organiser des levées de l'ordre du million d'euros alors qu'elles sont dans des phases de développement, parce que les levées précédentes ont été insuffisamment dotées.

Certains analystes prédisent que les introductions actuelles en bourse permettront un « effet d'aspiration » des bons projets en émergence : les bénéfices réalisés par les investisseurs sur ces opérations seraient naturellement réinvestis en amont, en phase d'amorçage, pour venir renforcer encore l'investissement d'amorçage aujourd'hui assuré entre autres par le FNA et les fonds d'amorçage qu'il finance. Cette perspective reste aujourd'hui limitée (au vu de la taille des levées de fonds d'un ordre de grandeur inférieur à celles des Etats Unis).

Aussi, il apparaît clé de ne pas délaisser les entreprises qui ne bénéficieraient pas de cet effet d'aspiration et de continuer le renforcement et le soutien dans les phases d'amorçage (en particulier favoriser des levées de montants importants, avec des investisseurs capables de réinvestir ultérieurement).

5.4 Les entreprises de biotechnologies françaises à l'international

L'ouverture internationale, notamment en termes de marché, est reconnue par tous les acteurs du secteur comme un levier de développement essentiel des entreprises de biotechnologies : le marché des produits de biotechnologies est mondial et la France n'en représente que quelques pourcents. A titre indicatif, en 2013, le marché mondial du médicament est évalué à environ 639 milliards de dollars de chiffre d'affaires (contre moins de 200 milliards de dollars en 1990), en décroissance de 4.5% par rapport à 2012. Le marché américain (États-Unis) reste le plus important avec 38% du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne) qui réalisent 18% du marché mondial, le Japon (9%) et les pays émergents (Chine et Brésil, 10% de part de marché). La France est, en 2013, le deuxième marché européen derrière l'Allemagne.

Cette réalité est la même pour les entreprises de services, dont les clients sont bien plus nombreux à l'international.

Le taux d'exportation des entreprises ayant répondu à l'enquête en 2013 est de l'ordre de 35%, contre 25% en 2010 : les entreprises ont donc progressé sur leur présence à l'international. Si l'on considère la typologie d'activité des entreprises, les sociétés de produit ont un taux d'exportation de 28%, les sociétés de service de 38% et enfin les sociétés mixtes de 41%. Ceci est cohérent avec leurs activités, les sociétés de service et mixtes ayant plus besoin de s'ouvrir à l'international pour proposer leurs prestations. Près de 70% des répondants à l'enquête signalent avoir mis en place des partenariats internationaux (R&D, commerciaux,...), dont plus de 56% en Europe.

La présence dans un pays étranger, notamment via un bureau, ne concerne que 23% des entreprises ayant répondu à l'enquête. Celles-ci sont en général plus intéressées par une représentation hors Europe (74%) qu'en Europe (21%), qu'elles jugent accessible de leur position française.

Malgré ces chiffres encourageants, **le réflexe international manque parfois à certaines entreprises**, qui en pâtissent, dans la mesure où cela freine leur développement (accès à un marché limité), et leur financement : l'ouverture internationale d'un projet, tant en termes de marché ciblé que d'origine de l'équipe est un critère important dans la sélection des projets par les financeurs. On retrouve dans les freins à l'ouverture à l'international les éléments suivants :

- La barrière de la langue ;
- Le manque de compétences ou d'accès à ces compétences clés pour une implantation à l'international (avocat, juriste, spécialiste de market access). Ce point vient probablement d'un manque de connaissance des relais existants au niveau des chambres de commerce françaises à l'étranger, très actives pour l'aide à l'internationalisation ;
- Les craintes en termes de risque sur la propriété intellectuelle ;
- Le manque de focus marché ;
- Le manque de collaborations à l'international dans les phases amont (au stade de la R&D) ;
- Le manque de connaissance des systèmes de soutien existants.

Le soutien à l'export : des clarifications en cours, une spécialisation thématique nécessaire.

Des initiatives récentes sont venues renforcer ou simplifier le dispositif de soutien à l'export :

Créé en mai 2013, le **label « Bpifrance export »** a vocation à fédérer les différents soutiens publics à l'export en proposant des financements et produits d'accompagnement publics à l'export de Bpifrance, UbiFrance et Coface.

Afin d'accompagner plus efficacement le développement des entreprises françaises à l'étranger, les pouvoirs publics ont souhaité une simplification des mesures de soutien à l'export pour les PME et les ETI. Le **prêt de développement export**, lancé par Bpifrance en septembre 2013, est devenu le seul prêt pour financer les investissements de développement de l'activité à l'exportation ou d'implantation à l'étranger. Il peut couvrir le besoin en fonds de roulement généré par le projet de développement et les investissements immatériels ou corporels à faible valeur de gage. Il s'adresse aux PME comme aux ETI, sans sûreté sur le patrimoine du dirigeant ou sur les actifs de l'entreprise. Dans ce même objectif, la **Société générale et Bpifrance** ont signé, le 25 septembre 2013, un **accord de partenariat pour favoriser la croissance des entreprises françaises à l'international**.

Une partie du soutien à l'export est assurée par UbiFrance, mais aussi l'AFII et les services des chambres de commerce et d'industrie à l'étranger, ou encore les chargés d'affaires des CCI en France et en région. Cette multiplicité d'acteurs et leur difficulté d'articulation rend la compréhension du système de soutien complexe pour les entreprises.

Par ailleurs, la spécificité du secteur des biotechnologies est telle qu'elle rend nécessaire la mobilisation de personnes et compétences maîtrisant à la fois le développement à l'international et le secteur des biotechnologies : la mise en place d'un réseau ou de chargés d'affaires dédiés à la thématique sur certaines zones géographiques clés permettrait de renforcer la pertinence de l'accompagnement. L'ouverture en 2014 par le gouvernement des deux premières « Maisons à l'international » (San Francisco et Boston) est une mesure allant dans ce sens. Le site de San Francisco sera principalement dédié au numérique puis à la biotechnologie, alors que celui de Boston se concentrera davantage sur la biotechnologie.

5.5 Les collaborations

Le secteur pharmaceutique est notablement tourné vers l'« open innovation ». Que ce soient des collaborations public/privé ou PME/grand groupe, au total 58% des nouveaux médicaments impliquent des partenariats⁶. Les PME occupent une place particulièrement importante, puisque dans un cas sur trois, il s'agit d'un transfert d'une PME vers un grand groupe ou une ETI.

5.5.1 Un tissu académique favorable aux collaborations public-privé

i. Une excellence scientifique

Avec entre 3% et 4% des publications scientifiques mondiales en 2012 dans les disciplines des sciences de la vie, et un indice H qui la positionne entre les 2^{ème} et 4^{ème} positions mondiales selon les disciplines⁷, la France bénéficie d'un **tissu académique de haut niveau**. Cette **recherche d'excellence** a vocation à être encore développée, avec le soutien dédié aux biotechnologies permis dans le cadre des **Investissements d'Avenir** (Cohortes, Infrastructures nationales en biologie et santé, Démonstrateurs préindustriels en biotechnologies, Biotechnologies et bioressources, Nanobiotechnologies, Bioinformatique) pour lesquels 70 projets ont été sélectionnés pour un financement total de 437,3 millions d'euros ces 3 dernières années⁸. En parallèle, parmi les 171 Labex (Laboratoires d'excellence) labellisés, 46 sont dans le domaine de la santé.

Avec 32 CHRU (Centres Hospitaliers Régionaux et Universitaires), il y a une **bonne intégration entre la recherche académique et l'hôpital**, ce qui est un terrain fertile pour le développement des entreprises de biotechnologies. Plus récemment, dans le cadre des Investissements d'Avenir, 6 IHU (Institut Hospitalo-Universitaire) et 2 PHU (Pôle de recherche Hospitalo-Universitaire) en cancérologie ont été labellisés. Ils associent autour d'un projet d'excellence une université, un établissement de santé et des établissements de recherche, renforçant encore le lien entre recherche et clinique.

En matière de recherche clinique, la France est **leader dans les domaines du cancer et des maladies rares**, mais perd en compétitivité dans les domaines du cardiovasculaire et du diabète⁹. C'est le **7^{ème} pays en nombre de patients recrutés**.

La France bénéficie donc d'un environnement scientifique de haut niveau, reconnu internationalement, dont la visibilité est cependant limitée par la multiplicité des organismes de tutelle.

⁶ Where do new medicines originate from in the EU? Nature Reviews Drug Discovery ; February 2014 ; Vol 13 ; Issue N°2 ; P92

⁷ SCImago Journal & Country Rank, données 2012, sur la base des indicateurs pour les domaines de : Biochimie, Génétique et Biologie moléculaire ; Immunologie et microbiologie ; Neurosciences ; Pharmacologie, toxicologie et pharmaceutique

⁸ Rapport relatif à la mise en œuvre et au suivi des investissements d'avenir, 2013

⁹ Essais Cliniques, LEEM, 2012

ii. Les collaborations des entreprises de biotechnologies avec les acteurs académiques : des structures multiples qui doivent rester lisibles

Les collaborations des entreprises avec les acteurs académiques sont nombreuses : en 2011, 46% des partenariats des entreprises de biotechnologies ont été signés avec la recherche académique¹⁰. Au-delà des collaborations dans le cadre de programmes de recherche ou de la valorisation de résultats de recherche sous forme d'accords de licence, ou achats de brevet, de nombreuses entreprises sont issues du monde universitaire (28% des répondants de notre enquête déclarent être une spin-off d'un laboratoire public).

Cette **dynamique de partenariat public-privé s'accélère** avec les mesures récentes, notamment dans le cadre des Investissements d'Avenir. Ainsi, la mise en place des **Instituts de Recherche Technologique (IRT)**, 8 instituts sélectionnés dont 1 – IRT Bioaster – dans le domaine de la Santé) ont vocation à intensifier et resserrer les liens entre les entreprises et les acteurs académiques, tout comme les plateformes d'innovation (comme le CR2i dans le domaine du diagnostic). De même, des appels à projets **LabCom** (programme de soutien à la création de Laboratoires Communs entre organismes de recherche publics et PME / ETI) ont été lancés par l'ANR en 2013, et parmi les 35 projets lauréats depuis le lancement, quatre concernent le domaine des biotechnologies. **La création de ces structures est cependant récente et leurs retombées ne peuvent encore être mesurées.**

Ces instruments viennent compléter des initiatives existantes, comme par exemple les **instituts Carnot**, créés en 2006, qui visent à développer des partenariats de recherche avec les entreprises et favoriser les transferts de technologies. Ce label a été accordé à des réseaux de chercheurs reconnus à la fois pour leur très haut niveau scientifique, leur professionnalisme et leur engagement à développer une recherche partenariale de qualité. Parmi les 34 instituts Carnot labellisés, 6 sont spécialisés dans le domaine de la Santé. Très orienté vers les PME, le réseau des instituts Carnot a directement contractualisé des actions de R&D avec plus de 1 200 PME pour un chiffre d'affaires total de 67 millions d'euros en 2012¹¹. Une évolution du dispositif est prévue pour les prochaines années, avec pour objectif d'améliorer la performance, le professionnalisme et la notoriété des instituts Carnot.

Une forte dynamique a donc été amorcée depuis 2006, avec une intensification en 2012 via les Investissements d'Avenir. Le développement de ces structures, s'il doit rester concentré sur **quelques typologies de structures afin d'être lisible**, vise au renforcement de la professionnalisation des relations entre académiques et entreprises. Cette démarche semble souhaitable, les cultures business et scientifique semblant parfois encore assez dissociées selon des chefs d'entreprises.

iii. Des relations avec les structures de valorisation qui se professionnalisent mais doivent encore se simplifier

La valorisation constitue une des missions des organismes de recherche et prend une importance croissante, comme le montre la modification en 2013 du texte de loi définissant les missions du service public de l'enseignement supérieur¹². C'est suite à l'adoption de la loi sur l'innovation en 1999 que la majorité des universités ont mis en place des services de

¹⁰ Panorama 2012 de l'industrie des Sciences de la Vie en France, France Biotech

¹¹ Site institutionnel des Instituts Carnot

¹² « La recherche scientifique et technologique, la diffusion et la valorisation de ses résultats au service de la société. Cette dernière repose sur le développement de l'innovation, du transfert de technologie lorsque celui-ci est possible, de la capacité d'expertise et d'appui aux associations et fondations, reconnues d'utilité publique, et aux politiques publiques menées pour répondre aux défis sociétaux, aux besoins sociaux, économiques et de développement durable »

valorisation. Les structures de transfert et de valorisation des organismes de recherche et universités jouent un rôle dans les différentes contractualisations depuis l'accord de confidentialité à la valorisation de la PI, et sont donc des interlocuteurs directs des entreprises. L'activité de valorisation présente **une grande diversité entre les établissements** tant en termes de nombre de contrats, de typologie de contrats (prestations, collaborations, contrats industriels, ...), que d'intensité en matière de dépôts de brevets ou de licences d'exploitation¹³.

Il y a une forte hétérogénéité dans les pratiques. Selon les structures et leur degré de maturité dans leurs relations avec les industriels, les durées et pratiques de négociations avec les entreprises apparaissent très variables. Les durées de négociation de contrats peuvent ainsi se prolonger jusqu'à 2 ans, contre seulement quelques mois dans d'autres pays, ce qui pénalise les entreprises. **Ainsi, les délais de négociation et signatures des contrats sont perçus comme délétères pour les collaborations.**

Depuis la création des structures de soutien et la loi sur l'innovation, la création d'entreprise est privilégiée comme vecteur de valorisation. **Il est recommandé d'atténuer ce phénomène afin de s'orienter vers une consolidation des entreprises existantes.** Le renforcement de l'action des structures de valorisation en direction du tissu économique local demandé notamment aux SATT doit être poursuivi : les PME locales peuvent être de bons relais de comaturation avant transfert à de plus grands groupes industriels.

Les récentes évolutions du paysage tendent à la professionnalisation du système mais nécessitent toutefois un apprentissage permanent pour interagir avec ces structures. Depuis 2010, 10 SATT (Société d'Accélération du Transfert de Technologies), visant à traduire les découvertes et compétences de la recherche publique en applications concrètes et répondre aux besoins des entreprises, ont été créées dans le but notamment de simplifier les démarches des entreprises avec un guichet unique, et un budget de 900 millions d'euros sur 10 ans (4 autres SATT sont actuellement en cours de création). L'objectif de ces structures est de renforcer l'efficacité du dispositif d'innovation et la compétitivité de l'industrie française. Sous l'impulsion de SATT, des travaux de maturation des projets académiques ont été initiés pour les mener à un niveau de visibilité capable d'attirer l'attention des grands groupes (options de licences) ou d'orienter vers la création d'entreprises. Pour réaliser ces travaux, de nombreuses SATT ont déjà fait appel aux sociétés de services ou mixtes qui seules sont en mesure de réaliser ces programmes de maturation et de leur donner le professionnalisme requis. Dans ce cadre, des accords de partenariats ont été signés entre des SATT et l'AFSSI. **Si les SATT permettent de renforcer la professionnalisation des services, elles induisent également un niveau de complexité supplémentaire pour les entreprises.** En effet, les périmètres des SATT sont variables (notamment concernant l'inclusion des collaborations de recherche), et de nombreux services de valorisation persistent, ce qui a tendance à accroître le nombre d'interlocuteurs et engendre une certaine confusion.

L'extension du mandat unique de gestion¹⁴ pour la signature des accords serait un élément facilitateur pour les entreprises dans leurs négociations avec les académiques. A ce jour, ce décret permet aux entreprises d'avoir un interlocuteur unique pour les négociations. **Un signataire unique**, ayant la délégation de signature pour l'ensemble des tutelles impliquées, permettrait de poursuivre la **simplification de la procédure**. Cette complexité constitue en effet un frein identifié pour les collaborations. Des travaux sont actuellement en cours au

¹³ Les activités de recherche contractuelle et de transfert de technologie dans les établissements français d'enseignement supérieur, MESR, 2010

¹⁴ Décret n° 2009-645 du 9 juin 2009 relatif à la gestion entre personnes publiques de la propriété industrielle des résultats issus de travaux de recherche réalisés par des fonctionnaires ou des agents publics

sein du Comité Stratégique de Filière (CSF)¹⁵, ainsi que la proposition d'un nouveau décret sur ce point et leurs résultats sont très attendus.

iv. Des financements publics promoteurs de collaborations

Parmi les répondants de notre enquête, plus de **40%**¹⁶ **déclarent avoir bénéficié de financement de projets collaboratifs au cours des 3 dernières années**, parmi lesquels la moitié indiquent participer à des projets européens. L'ANR est moins sollicitée par les entreprises (25% des répondants bénéficiant de financement collaboratifs) car plus orientée vers la recherche exploratoire (qui constitue 48,3% de son budget); ce financement s'adresse plutôt aux acteurs académiques. En effet, sur les 555,5 millions d'euros de l'ANR, seuls 8% ont été destinés aux entreprises en 2012 et 9,8% au domaine de la santé¹⁷. Au niveau national, le FUI est le financement public le plus utilisé par les entreprises de biotechnologies du périmètre, 37,5% des répondants bénéficiant de financements de projets collaboratifs déclarent en effet y recourir.

Le FUI présente une opportunité notable pour les entreprises : il a été doté de 600 millions d'euros sur la période 2009-2011 dont 495 millions d'euros pour les projets de R&D et 105 millions d'euros pour les plateformes d'innovation¹⁸. Sur l'année 2013, le FUI a financé 140 projets de R&D pour un montant total d'aide de l'Etat de 114,5 millions d'euros, parmi lesquels 11 projets étaient labellisés par au moins l'un des 7 pôles de compétitivité Santé¹⁹. Ce modèle de financement d'appels à projets ouverts, impliquant au moins deux entreprises et un laboratoire semble bien correspondre aux attentes des entreprises. Toutefois, on note des réductions successives dans le budget depuis 2008 : doté alors de 256 millions d'euros, l'enveloppe prévue pour 2014 par le projet de loi de finances ne s'élève plus qu'à 113 millions d'euros²⁰.

Le délai de versement des subventions FUI, 6 mois en moyenne, a pu être considéré comme un frein par certaines PME. Une nouvelle convention a été signée en mars 2013 entre la Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services (DGCIS), la Direction Générale à l'Armement (DGA) et Bpifrance, afin de réduire de moitié les délais de paiement par Bpifrance des aides aux projets de R&D des pôles. Cet accord prévoit que le conventionnement et le paiement des avances soient effectués dans un délai maximum de 3 mois à compter de l'annonce par les ministres des projets retenus²¹, ce qui est plus en accord avec les constantes de temps des PME. Les collectivités territoriales, si elles ne sont pas signataires de cette convention, cofinancent pourtant une part importante du FUI, qui s'est élevée à 42,8% du montant total d'aide alloué en 2013¹⁹.

Il sera souhaitable que des efforts soient poursuivis par tous pour réduire encore ces délais.

¹⁵ Contrat de la filière Industries et Technologies de Santé, sous-action 1.1

¹⁶ Soit 80 entreprises ayant déclaré bénéficier de financements via des projets collaboratifs. Certaines ont indiqué bénéficier de plusieurs financements. Les pourcentages ci-après ont été calculés sur la base des 80 répondants bénéficiant de financements

¹⁷ Rapport annuel ANR, 2012

¹⁸ Etude portant sur l'évaluation des pôles de compétitivité, BearingPoint– Erdyn – Technopolis, 2012

¹⁹ Site institutionnel competitivite.gouv.fr résultats AAP 15 et 16

²⁰ Direction des Études et Synthèses Économiques, La participation aux pôles de compétitivité : quelle incidence sur les dépenses de R&D et l'activité des PME et ETI ?, INSEE, 2013

²¹ Pour une gestion plus rapide et plus efficace des aides du Fonds unique interministériel des pôles de compétitivité, Ministère du Redressement Productif, Ministère de la défense, 2013

Les **Projets Structurants des Pôles de Compétitivité** (PSPC) promeuvent également le développement de projets collaboratifs. Depuis son lancement, 14 projets ont été sélectionnés pour 159 millions d'euros d'aides, dont 4 projets en santé²².

Chez Bpifrance le **programme ISI (Innovation Stratégique Industrielle)** finance des projets collaboratifs. Parmi les projets sélectionnés, 40% sont dans le domaine des biotechnologies sur les 4 dernières années²³.

Dans une démarche de simplification, les **programmes ISI et PSPC ont été fusionnés en un programme unique**, avec comme objectif une réduction par deux du délai de décision et la création d'un processus de décision accéléré en 3 mois²⁴.

Enfin, le **dispositif CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la Recherche)** favorise également les collaborations public-privé, en subventionnant l'embauche d'un doctorant qui réalisera ses travaux de thèse chez les 2 partenaires. Plus de 1 300 CIFRE sont financées chaque année, dont 7% dans le domaine de la Santé²⁵.

Ces financements représentent donc une ressource potentielle importante pour les entreprises. **Les montants d'aide alloués sont toutefois corrélés au montant des fonds propres, ce qui peut en limiter l'accès pour certaines entreprises.**

La diversité des financements de projets collaboratifs disponibles permet de couvrir la chaîne de l'innovation. La multitude des guichets et la spécificité des critères d'éligibilité (à titre d'exemple le PIPC prêt à l'industrialisation des projets de R&D des pôles de compétitivité ne peut faire suite qu'à un financement public tel que l'ANR, le FUI ou les dispositifs européens) peut toutefois entraîner une certaine confusion. **Une meilleure lisibilité serait souhaitable.**

Dans la mise en œuvre des financements publics, il serait souhaitable de **renforcer les outils de suivi des projets**, par exemple en consolidant la mise en place de milestones conditionnant le versement du financement, comme initié notamment dans le cadre du PIA, et d'instaurer une forte sélectivité pour favoriser la création et le développement de sociétés à haute valeur ajoutée.

A l'échelle européenne, dans le cadre du **programme Horizon 2020**, la Commission propose un nouveau dispositif d'aide (**Instrument PME**) qui permet le financement d'un projet porté par une entreprise unique (non collaboratif) sur des phases de développement, proche de l'accès au marché. Les retombées de ce nouvel instrument ne peuvent encore être mesurées, mais sont à suivre.

5.5.2 La R&D collaborative dans la filière biotech : une dynamique en marche

Les **7 pôles de compétitivité du domaine de la Santé** sont un levier pour le développement de collaborations entre les acteurs de la filière. Outre les projets FUI qu'ils ont initiés depuis 2010, dans la phase 3 de la politique des pôles, l'ambition nouvelle des pôles est de devenir des « usines à produits d'avenir ». Déjà animateurs d'un réseau d'acteurs du domaine de la santé, leur rôle de catalyseur devrait s'amplifier.

Les collaborations entre les acteurs privés des biotechnologies se positionnent sur toute la chaîne de valeur du développement.

²² DGCIS

²³ Entretien Bpifrance

²⁴ Communiqué de presse, Bpifrance, 2014

²⁵ Les dispositifs Cifre, ANRT, 2012

- **Les PME ayant des activités de produit collaborent avec des grands groupes** : les PME se concentrent sur la partie R&D et les grands groupes tendent à recentrer leurs efforts et compétences dans les phases aval (cliniques, réglementaires et commercialisation). Ces PME sous-traitent une partie des activités à des sociétés de service, bien que certaines aient fait le choix d'intégrer toute la chaîne de valeur des activités afin d'avoir la maîtrise sur tout le procédé et notamment des délais.
- **Les entreprises de service collaborent à la fois avec des PME de produit et des grands industriels pharmaceutiques**. Leurs relations avec les grands groupes, qui leur sous-traitent historiquement des parties d'études, comme les analyses toxicologiques ou de tolérance, ont tendance à s'élargir, pour aller vers des études plus larges. Certaines sociétés ont donc opté pour une diversification de leurs activités pour mieux couvrir les besoins des industriels.

Enfin, des expériences innovantes de collaborations se développent actuellement. Les grands laboratoires envisagent de **nouvelles formes de partenariats** : hôtels d'entreprises sur site, détachements de personnels, production de lots en échange de droit de regard principal sur la technologie,... Ces nouvelles typologies de collaborations avec l'écosystème sont en train d'émerger, en particulier dans le contexte actuel de baisse des effectifs de l'industrie du médicament²⁶.

5.5.3 Des accords financiers de tailles réduites en France comparativement à d'autres pays

Les grands groupes pharmaceutiques sont des partenaires des phases aval de développement des produits. S'il y a en France une bonne dynamique de deals signés entre entreprises de biotech et grands groupes, les montants, exprimés en biodollars (valeur totale de l'accord de licence, versée sous forme d'un paiement à la signature - upfront payment -, puis de versements ultérieurs conditionnés à des jalons de développement du produit) sont d'ordres de grandeur bien inférieurs à ceux observés dans d'autres pays. La proportion « upfront » est également moindre. Pour exemple :

	Montant total	Upfront payment
International		
Roche – Chiasma	430M€	47M€
Ablynx - AbbVie	607,7M€	126,6M€
MorphoSys - GSK	420M€	20M€
France		
BioAlliance Pharma - Innocutis	3,6M€	NC
DBV - Stallergenes	145M€	NC
Collectis - Servier	618M€ (pour 6 candidats)	7M€

Figure 15 : Exemples d'accords financiers récents.

²⁶ Emploi et localisation, LEEM, 2013

5.6 L'écosystème de soutien

5.6.1 De nombreux dispositifs de soutien

En France, en prenant en compte l'ensemble des aides publiques à la R&D, **les PME bénéficient d'un taux de financement de leurs dépenses de R&D par les aides publiques de 48%**³⁰.

i. Le CIR : meilleur dispositif de financement de l'innovation en Europe

Parmi les dispositifs fiscaux français mis en place, le CIR (Crédit d'Impôt Recherche) est un véritable **atout pour les entreprises** : avec 5,05 milliards d'euros, il finance 18% de la Dépense Intérieure de R&D des Entreprises françaises (DIRDE), ce qui place **la France en 2^{ème} position derrière le Canada en termes de taux de financement de la DIRDE par les incitations fiscales**³⁰. En 2011, 11,2% du CIR finançait le secteur de la pharmacie³⁰. Le 8^{ème} baromètre européen de l'innovation²⁷ place le CIR au 1^{er} rang des dispositifs de financement de l'innovation pour les entreprises européennes. Il participe à 89,4% des aides consacrées aux projets de R&D des entreprises²⁸. Ce dispositif est particulièrement important pour les PME (41% des déclarants²⁹) qui ont connu une croissance de leur CIR de 32% entre 2008 et 2011 quand, sur la période, le montant global de CIR a progressé de 20%. Les PME sont également fortement dépendantes du dispositif puisqu'elles financeraient 32,5% de leur R&D grâce au CIR, soit près de 2,5 fois plus que les grandes entreprises³⁰.

Les entreprises en bénéficient directement dans le cadre des programmes de recherche qu'elles mènent en interne. Au-delà de bénéfices directs, les entreprises de service en voient indirectement les retombées. En effet, en étant agréées, leurs prestations rentrent dans l'assiette éligible de leurs clients (notamment les industries pharmaceutiques), ce qui a, selon des responsables d'entreprises, un impact positif sur leurs activités. Ainsi, on note une part croissante des dépenses liées à la recherche externalisée (de 8% en 2007 à 13% en 2011)³¹. Pour autant, lorsqu'elles mènent des projets de recherche en interne, elles sont régulièrement exposées à des contrôles fiscaux du fait de leur double positionnement (société agréée, déclarant du CIR en propre). Ceci a conduit nombre d'entre elles à renoncer à l'agrément et à positionner leurs activités de service sur des marchés ou pour des clients étrangers.

Enfin, le **doublément des dépenses effectuées auprès d'acteurs publics** dans l'assiette des dépenses du CIR amène à une situation perçue par les sociétés de service comme une **concurrence déloyale**. Près de 2 800 entreprises ont déclaré en 2011 des dépenses de sous-traitance vis-à-vis de laboratoires publics, pour un montant de 435 millions d'euros³¹.

De plus en plus de structures publiques offrent des prestations de service (voir 5.6.3) et y sont encouragées par une politique universitaire orientée vers le renforcement des liens avec le monde socio-économique. Cependant, il existe un risque de limitation du développement économique des entreprises du secteur. En effet, les plateformes académiques qui ont été dotées de moyens conséquents notamment dans le cadre du PIA,

²⁷ 8^{ème} baromètre européen de l'innovation, Alma Consulting Group, 2012

²⁸ La prime à l'aménagement du territoire : une aide devenue marginale, peu efficace et mal gérée, Cour des Comptes, 2012

²⁹ Réalité et perception du Crédit d'Impôt Recherche Enquête annuelle, Lowendalmasaï, 2013

³⁰ L'observatoire du CIR, Acies Consulting Group, 2013

³¹ L'évolution et les conditions de maîtrise du crédit d'impôt en faveur de la recherche, Cour des comptes, 2013

ont été incitées par les pouvoirs publics à trouver dans le service les ressources nécessaires à leur fonctionnement.

ii. Des aides complémentaires dédiées à l'innovation

Le dispositif JEI (Jeune Entreprise Innovante) est également un levier important pour les entreprises de biotechnologies, bien que limité dans le temps : il représentait 107 millions d'euros d'aides fiscales en 2011³². En 2010, plus de 2 600 entreprises bénéficiaient de ce statut fiscal, dont 6% dans le secteur des biotechnologies, soit 160 entreprises³³.

Depuis le 1^{er} janvier 2014, le **Crédit d'Impôt Innovation** (CII), est spécifiquement dédié aux PME, et étend l'assiette du CIR aux dépenses liées à des opérations de conception de prototypes ou d'installations pilotes de nouveaux produits. Les retombées de ce nouvel outil ne peuvent toutefois pas encore être évaluées.

Au-delà de ces dispositifs phares, on peut citer plusieurs initiatives qui visent le soutien des sociétés innovantes comme les dispositifs de Bpifrance, ou le programme d'investissements d'avenir (notamment les prêts à l'industrialisation et la commercialisation de produits, services et procédés issus des résultats de projets soutenus par les pôles de compétitivité PIPC). **Cette richesse et diversité de dispositifs de soutien peut parfois être perçue comme complexe et peu lisible par les entreprises.**

iii. Une nécessaire stabilité

L'ensemble de ces dispositifs apparaît donc très favorable, mais manque toutefois de stabilité. A titre d'exemple, le CIR, créé par la loi de finances de 1983, était d'abord calculé sur l'accroissement des dépenses de R&D (25%). Les modalités de calcul ont par la suite été modifiées à plusieurs reprises : en 2000 (passage à 50% de l'accroissement des dépenses de R&D), en 2004 (les dépenses en accroissement sont complétées de 10% du volume des dépenses), en 2008 (part en volume uniquement, taux majorés pour les primo accédants) et en 2011 (modification des taux majorés). Si ces aménagements ont amené à un accroissement du financement par le CIR, ils génèrent sans aucun doute des inquiétudes et consomment du temps chez les entrepreneurs, pour le décryptage et la mise en œuvre de chacune des évolutions.

De même, depuis 2004, le dispositif de JEI a-t-il évolué, avec notamment la loi de Finances 2011 qui introduit une dégressivité.

Si ces dispositifs sont phares et très favorables pour les entreprises de biotechnologies, **leur stabilité représente un véritable enjeu.** Une étude récente montre que 81% des entreprises ne croient pas en la stabilité du CIR³⁴. Ces sociétés, fragiles, ont besoin de pouvoir prendre en compte ces éléments financiers dans leurs plans de développement, que ce soit au stade de la création, de recherche d'investisseurs ou en vue d'investissements. La prédictibilité de leur mode de calcul est ainsi cruciale. Ainsi, des alertes récentes (04 avril 2014) illustrent parfaitement les dangers que constituent encore les modifications dans l'assiette ou l'exercice du CIR. L'administration envisage en effet de ne plus autoriser l'inscription des dépenses à l'assiette du CIR des prestataires de R&D lorsque leur client renonce à l'inclure

³² Rapport d'évaluation les dispositifs de soutien à la création d'entreprises, Cour des comptes, 2012

³³ Evaluation du dispositif JEI, DGCIS, 2012

³⁴ Observatoire des engagements et actions du gouvernement au service de l'innovation et de la croissance, Comité Richelieu et Global Approach Consulting, 2013

dans la leur. Une telle mesure aurait des effets dévastateurs sur la filière des sociétés de services et d'innovation.

Il est donc important que ces dispositifs, et en particulier le CIR, soient stabilisés et qu'ils ne puissent être altérés par la création de nouveaux dispositifs fiscaux.

5.6.2 Un fort soutien public à la création mais un manque sur les étapes de développement

Fin 2013, on compte **28 incubateurs dits «Allègre »** en activité dont 28% des projets incubés sont du domaine des sciences de la vie et 3,4% en biotechnologies. Soutenus par le M.E.S.R.³⁵, leur mission est de favoriser la création d'entreprises innovantes à partir des résultats de la recherche publique ou en liaison avec la recherche publique. Ils sont pour la plupart multisectoriels, 3 incubateurs sont spécialisés, dont deux dans le secteur de la santé (Paris Biotech Santé à Paris, Eurasanté en Nord-Pas-de-Calais). Au-delà de ces incubateurs « Allègre » existent des incubateurs « corporate » (développés par les grands groupes industriels ou par les prestataires de service) ou des incubateurs privés. Au total, on évalue à plus de 180 le nombre d'incubateurs en France³⁶.

Outre les structures d'accompagnement, de nombreux **soutiens financiers** ont été mis en place pour la création d'entreprises. Bpifrance, organisme accompagnant les entreprises de l'amorçage jusqu'à la cotation en bourse, propose également diverses aides (aide au partenariat technologique, aide à l'innovation passerelle, ...). En 2012, Bpifrance a ainsi financé des projets innovants sous forme de subventions et avances remboursables pour un montant de 395 millions d'euros³⁷ dont plus de 23% dans le domaine de la santé²³. Ces outils de financements sont appréciés des chefs d'entreprises qui les considèrent bien adaptés à leurs besoins et à leur échelle de temps. Bpifrance propose également des aides et financements bancaires (aide à la création d'entreprises innovantes, prêt à la création d'entreprises, garantie création, ...). De plus, les aides du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (Concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes), le Réseau Entreprendre (Programme Inno'tech Entreprendre) mais aussi des aides régionales permettent de **favoriser la création d'entreprises, notamment innovantes**. Parmi les entreprises soutenues, le secteur des biotechnologies est bien représenté : **en 2013, 34% des entreprises lauréates du concours du MESR étaient du secteur pharma/biotech**.

Au total, en 2011, l'ensemble des dispositifs de soutien à la création d'entreprises représentait 2,7 milliards d'euros³⁸. L'essentiel de ces financements (80%, soit 2,1 milliards d'euros) prend la forme d'aides directes aux créateurs, les aides indirectes (0,6 milliard d'euros) étant constituées essentiellement d'incitations fiscales à l'investissement en capital-risque. **La multitude de dispositifs existants les rend peu lisibles** et peut même conduire à l'élaboration de stratégies d'optimisation des financements publics dès la création d'entreprises, l'obtention de certaines aides pouvant rendre inéligible à d'autres. Dans ce cadre, les structures de soutien, tels que les incubateurs, peuvent guider les entreprises.

Toutefois, les aides au développement des entreprises sont perçues comme moins développées. On note l'initiative de Bpifrance : **Biotech garantie**, spécifiquement dédiée aux

³⁵ Créés dans le cadre des dispositions de la loi sur l'innovation et la recherche de 1999

³⁶ http://www.mon-incubateur.com/site_incubateur

³⁷ Rapport annuel OSEO, 2012 ; chiffre hors FUI, ISI et PSPC

³⁸ Rapport d'évaluation les dispositifs de soutien à la création d'entreprises, Cour des comptes, 2012

PME des sciences du vivant et des biotechnologies, en proposant une garantie du concours bancaire à hauteur de 70%. Ce sont 69,7 millions d'euros d'engagements pris en 2012, en diminution par rapport à 2011 où ils s'élevaient à 84,9 millions d'euros. La perception des PME sur une densité plus faible des aides sur les phases de développement est confirmée par l'évaluation de la Cour des Comptes³⁸ qui conclut en 2012 que « quelle que soit leur forme, **les aides au soutien de la création d'entreprises sont concentrées sur la phase de création**, l'essentiel des dispositifs étant concentré sur le montage et le besoin initial de financement du projet, **les difficultés de la phase de post-crétion et de développement sont insuffisamment prises en compte dans les dispositifs actuels** ». Il serait donc souhaitable de développer des dispositifs de financement pour les phases de développement des entreprises.

5.6.3 Un positionnement à affiner entre les structures publiques tournées vers la prestation et les sociétés de service

La loi relative aux Libertés et Responsabilités des Universités³⁹ (LRU) qui prévoit notamment l'autonomie des universités dans les domaines budgétaire et de gestion de leurs ressources humaines, la réduction des crédits récurrents des laboratoires (entre 2006 et 2011, les ressources propres de l'Inserm ont presque doublé, pour représenter près de 32% de ses revenus en 2011 contre 22% en 2006⁴⁰), couplés à une orientation de la stratégie de recherche de plus en plus orientée vers les acteurs socio-économiques, ont conduit les laboratoires de recherche à développer au cours de ces dernières années des activités de service auprès des entreprises. Ainsi, au travers notamment de labellisations telles que les plateformes IBiSA dans le domaine du cancer (133 plateformes reconnues (ou labellisées) par IBiSA), les Instituts Carnot (34 instituts Carnot dont 6 en Santé), les Equipex (88 Equipex dont 24 dans le domaine de la Santé), ou les CRT/PFT/CDT (Centres de Ressources Technologiques, PlateFormes Technologiques et les Cellules de Diffusion Technologique), les laboratoires académiques renforcent leur positionnement sur le secteur des prestations de recherche et de services. **Ces structures académiques peuvent être perçues comme des concurrents par certaines sociétés de service des biotechnologies** (vide supra).

³⁹ Loi française no 2007-1199 du 10 août 2007

⁴⁰ L'Inserm et les sciences du vivant : de nouveaux enjeux dans un secteur stratégique, Cour des comptes, 2013

6. LES GRANDS LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES ET LA BIOTECHNOLOGIE

Les grands laboratoires pharmaceutiques impliqués en biotechnologies sont au nombre de **64 entreprises** qui représentent plus de 800 000 emplois dans le monde. Parmi eux, 8 emploient plus de 50 000 personnes dans le monde.

Ces entreprises sont principalement positionnées dans le domaine de la **santé humaine** (78% d'entre elles).

Depuis 2010, les grands laboratoires pharmaceutiques ont notablement renforcé leur positionnement en biotechnologies. Leur part dédiée aux biotechnologies atteint aujourd'hui 40%, contre 34% en 2010, pour s'élever à 149 milliards d'euros. Ainsi, 36% des grands laboratoires ont entre 25% et 50% de leurs activités dédiées aux biotechnologies de santé, contre 18% en 2010. On note par exemple le virage pris par Sanofi avec des partenariats avec Genfit et Valneva par exemple, mais aussi la reconversion de sites vers la bioproduction (Biolaunch), qu'ils mettent aussi à la disposition d'entreprises de biotechnologies (par exemple DBV).

Les aires thérapeutiques principales restent similaires à 2010 : 47% sont positionnées dans le domaine de l'oncologie et 26% en infectiologie, ce qui correspond aux aires thérapeutiques ciblées par les entreprises de biotechnologies de santé.

Ces grands laboratoires ont une vision mondiale, mais ont tendance à accroître leur participation à l'écosystème local français, notamment afin de stabiliser leur implantation en France. Ils se positionnent à présent également sur des projets amont, comme l'illustre par exemple la création du fonds d'amorçage Auriga IV Bioseeds en 2013. Ce fonds, géré par la société française de capital-risque Auriga Partners, s'appuie sur différents partenaires institutionnels mais aussi industriels, dont Sanofi et Pfizer, et est doté d'une enveloppe de 40 millions d'euros, avec l'objectif de consolider les fonds propres et la trésorerie des sociétés pour leur permettre d'atteindre le stade de la preuve industrielle sur des projets en infectiologie et microbiologie.

7. COMPARAISON AVEC UNE SELECTION DE PAYS A L'INTERNATIONAL

Afin de mettre en lumière les atouts du secteur des biotechnologies de santé en France et d'identifier des recommandations pour pallier nos faiblesses, une **comparaison quantitative puis qualitative de l'écosystème français vis-à-vis de 10 pays** est réalisée dans cette partie. Les 10 pays sont **l'Allemagne, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, Israël, l'Italie, le Royaume-Uni, la Suède, la Suisse et les Etats-Unis**. Une fiche détaillée est présentée en annexe pour chacun de ces pays et comprend notamment une analyse de leurs écosystèmes, des outils de financements, de la R&D et des collaborations, et de l'ouverture à l'international.

7.1 Comparaison quantitative

7.1.1 Les entreprises

La **prédominance des Etats-Unis dans le secteur des biotechnologies de santé** est le premier constat qui ressort de cette analyse. Cette position de leader est assurée depuis de nombreuses années. En effet, les Etats-Unis représentent 42% du chiffre d'affaires des biotechnologies de santé au monde, l'Europe représentant 13% du chiffre d'affaires. Les Etats-Unis sont leader à tous les niveaux et notamment en termes de nombre d'entreprises (cotées et non cotées), de nombre d'employés, de chiffre d'affaires et de levées de fonds. On voit à nouveau l'importance à cette occasion de pouvoir défracter les approches au niveau européen, afin de pouvoir peser dans le contexte international.

Si l'on compare la France aux 10 pays d'intérêt sur le périmètre de cette étude, avec 457 entreprises **la France est en 3^{ème} position en termes de nombre d'entreprises**, derrière les Etats-Unis et le Royaume-Uni. Dans le même ordre de grandeur, l'Allemagne, l'Espagne et la Suède suivent la France tandis que les autres pays ont moins de 200 entreprises.

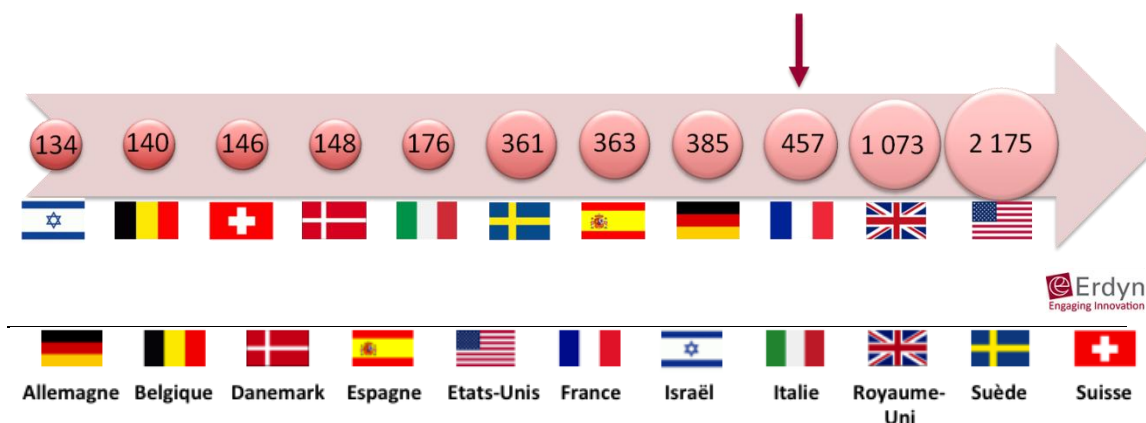


Figure 16 : Comparaison du nombre d'entreprises par pays étudiés.

Pour tous ces pays, le secteur **des biotechnologies de santé est dominé par des PME de moins de 250 employés**, entre 83 et 98%. Si l'on considère l'effectif moyen de ce secteur, la France est alors en **4^{ème} position avec 72 employés en moyenne par entreprise**, derrière la Belgique, le Danemark et l'Allemagne, reflétant des niveaux de maturité différents des entreprises.

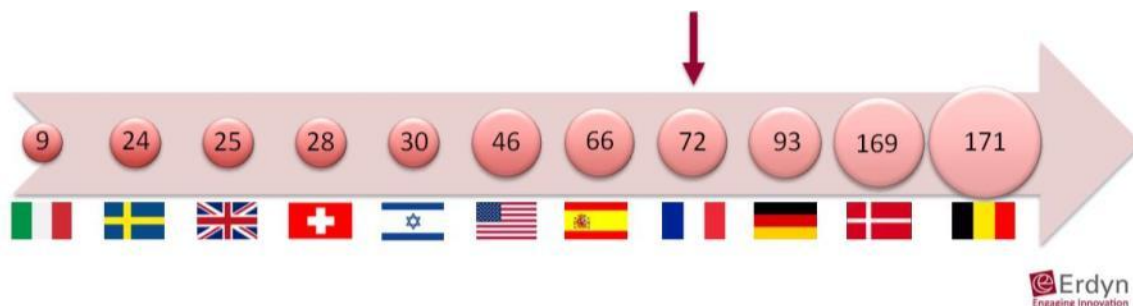


Figure 17 : Effectif moyen des entreprises.

Il faut cependant noter que dans cette analyse les ETI sont prises en compte (19 entreprises). Si on considère l'effectif moyen hors ETI, il n'est que de 17 employés par entreprise, une valeur plus représentative des biotechnologies de santé.

En termes de chiffre d'affaires les Etats-Unis dominent ce marché suivis de loin par l'Allemagne notamment. Avec 2,8 milliards d'euros de chiffre d'affaires, la France est en 7^{ème} position au niveau européen.

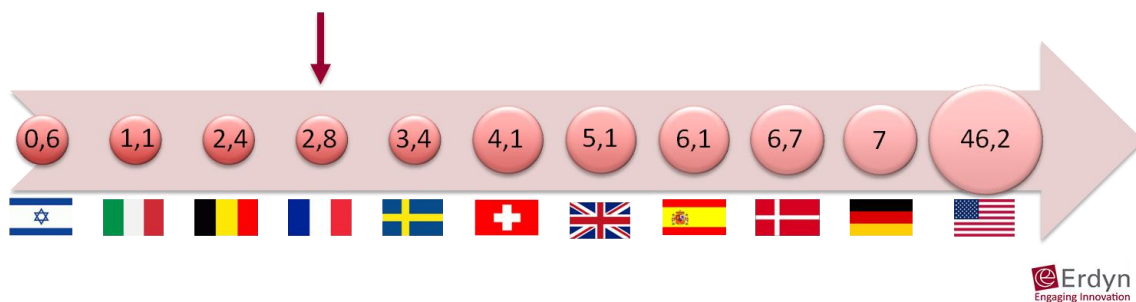


Figure 18 : Chiffre d'affaires des biotechnologies de santé (en milliards d'euros).

Néanmoins, lorsque ce chiffre d'affaires est rapporté au nombre d'employés, la Suisse domine alors ce secteur avec près d'1 million d'euros. **La France est alors en dernière position.**

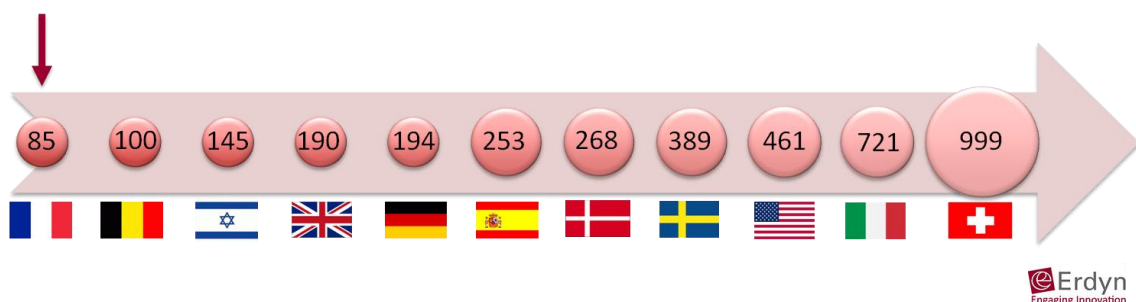


Figure 19 : Chiffre d'affaires rapporté à l'effectif des biotechnologies de santé (en milliers d'euros).

7.1.2 Production scientifique et propriété intellectuelle

Malgré ces derniers chiffres moins encourageants, la **France est très bien placée en termes de production scientifique** avec 501 brevets déposés en biotechnologies en 2012. Elle se positionne ainsi en 2^{ème} place derrière l'Allemagne au niveau européen.

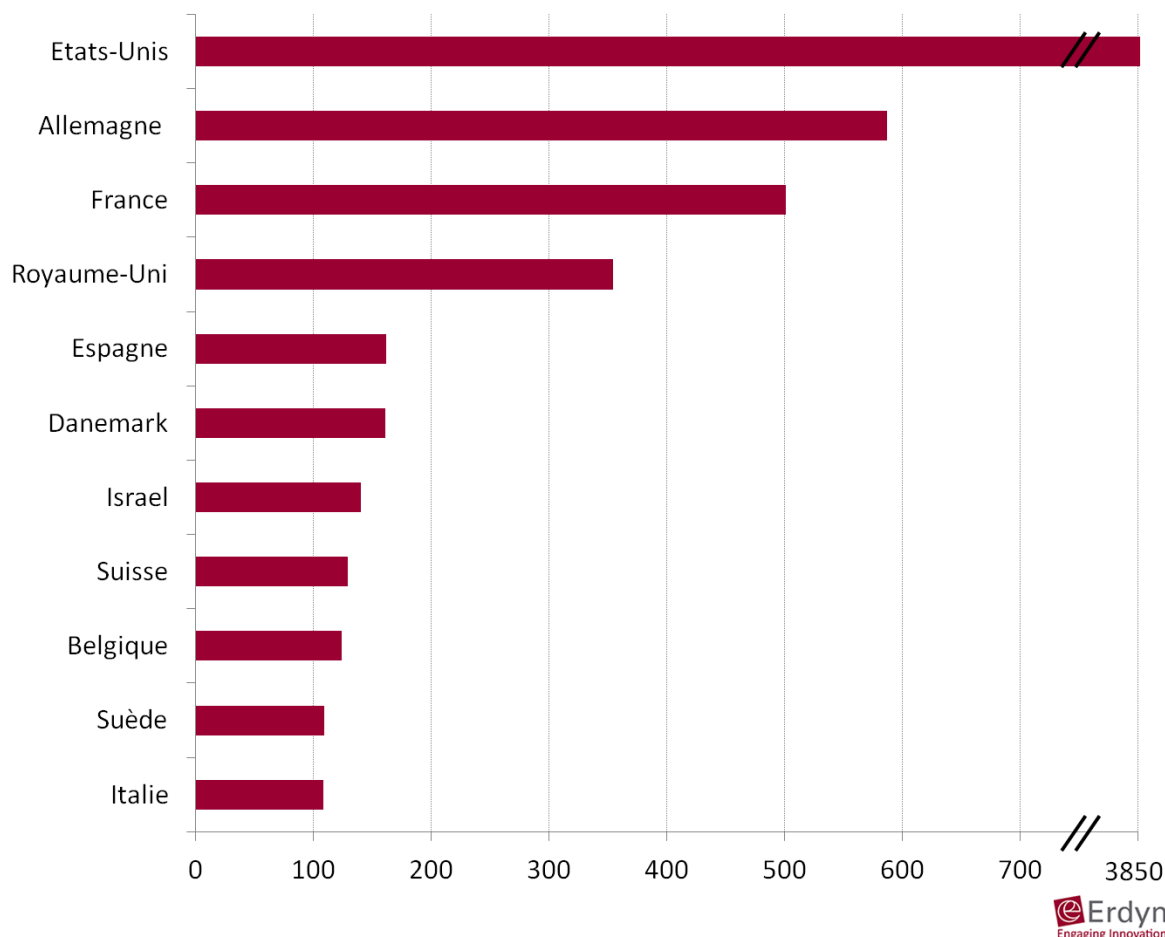


Figure 20 : Nombre de brevets déposés en 2012.

Comme indiqué précédemment, le **CIR est un levier indispensable** pour la propriété intellectuelle des PME, en leur permettant de déduire les frais associés aux brevets. Ce dispositif pourrait être amplifié si une **Patent box** telle que développée au Royaume-Uni était mise en place : ce dispositif permet aux entreprises innovantes de bénéficier d'un taux d'impôt sur les redevances perçues sur brevets réduit à 10%.

D'autres mesures mises en place à l'étranger sont également à considérer pour améliorer la propriété intellectuelle. En particulier, une **période de grâce de 12 mois** entre la divulgation d'information et le dépôt de brevet existe à la fois aux Etats-Unis et en Allemagne (pour les universitaires et PME innovantes). Au Danemark le **Patent Act rend tout individu propriétaire des résultats de sa recherche**, une règle qui ne s'applique pas qu'aux Danois et peut conduire à des accords avec l'employeur pour l'utilisation de l'invention. Il s'agit du même système existant aux Etats-Unis, en Belgique, en Suède et en Suisse. En Espagne, **50%** des revenus de cession de droits peuvent **être exonérés d'impôt**, dans la limite de 6 fois le coût du brevet.

Enfin, à titre informatif, aux Etats-Unis, le système du 'premier déposant' a été remplacé en Mars 2013 par le système du 'premier inventeur', se mettant en conformité avec le reste du monde. La période de grâce qui permettait aux inventeurs de retarder le dépôt d'une

demande de brevet dans un délai d'un an, quelle que soit la personne à l'origine de la divulgation, est maintenant réservée à un ou des inventeurs.

De manière générale et de façon similaire à la France, **les aires thérapeutiques des entreprises de biotechnologies de santé des pays étudiés ciblent principalement l'oncologie, l'infectiologie et la neurologie**, trois domaines phares de recherche des biotechnologies de santé qui s'alignent avec les grands axes de la World Health Organization, dont l'infectiologie est une thématique clé, et des stratégies de recherche européennes (appels à projets dans le cadre d'Horizon 2020 sur les maladies infectieuses et la neuro-inflammation).

Certains gouvernements facilitent également les recherches dans des thématiques d'intérêt. En particulier, le **gouvernement allemand espère conquérir le marché de la médecine personnalisée** en allouant des fonds pour soutenir les projets de R&D. Le **gouvernement anglais souhaite être leader en médecine translationnelle** en soutenant le développement des biomédicaments des PME innovantes, en particulier dans la phase de la 'vallée de la mort', via le fonds Biomedical Catalyst.

En termes d'expertise, il est bon de noter la forte expertise dans la **recherche sur les cellules souches en Israël et en Suède**, et la contribution de **l'Italie dans la recherche sur les médicaments orphelins et les thérapies innovantes**. **La Belgique est également reconnue pour son expertise en thérapie cellulaire et le Royaume-Uni sur les anticorps thérapeutiques**.

En termes de nombre de produits thérapeutiques en développement (bioproduits et petites molécules), la France est en 6^{ème} position derrière les Etats-Unis et le Royaume-Uni, l'Allemagne, la Suisse et Israël, les 4 pays recueillant le plus de fonds privés après les Etats-Unis (voir Figure 22). Par ailleurs, les biotechnologies de santé ont investi 80 milliards d'euros en 2012 au Royaume-Uni (investissement global en recherche), un niveau record, leur permettant ainsi d'assurer une recherche fructueuse et de qualité. Enfin, bien que les sociétés israéliennes soient majoritairement encore immatures, les dépenses de R&D de ces entreprises sont également parmi les plus élevées, favorisant la génération d'un portefeuille de produits conséquent.

Environ 49% des produits en développement (bioproduits et petites molécules) sont au stade préclinique en France, 12% en phase I, 26% en phase II et seuls 13% en phase III, des proportions qui sont relativement stables depuis 2009⁴¹. Bien que la **proportion** de produits en phase III paraisse faible, elle est **semblable à celle des pays mieux classés que la France pour ce critère**, à l'exception d'Israël dont la part de produits au stade préclinique atteint presque les 60%, reflétant la prédominance de sociétés immatures dans ce secteur en Israël. Au niveau européen les proportions sont restées stables également entre 2011 et 2012 avec 50% de produits au stade préclinique, 13% en phase I, 31% en phase II et 6% en phase III. Il est intéressant de noter que **la France possède une proportion de produits en phase III supérieure à la moyenne européenne, mettant en évidence un écosystème qui se consolide**. Ces produits en développement au niveau européen et aux Etats-Unis ciblent principalement l'oncologie, suivie de la neurologie et l'infectiologie, représentant environ 50% des aires thérapeutiques ciblées.

⁴¹ Beyond Border 2013 et France Biotech

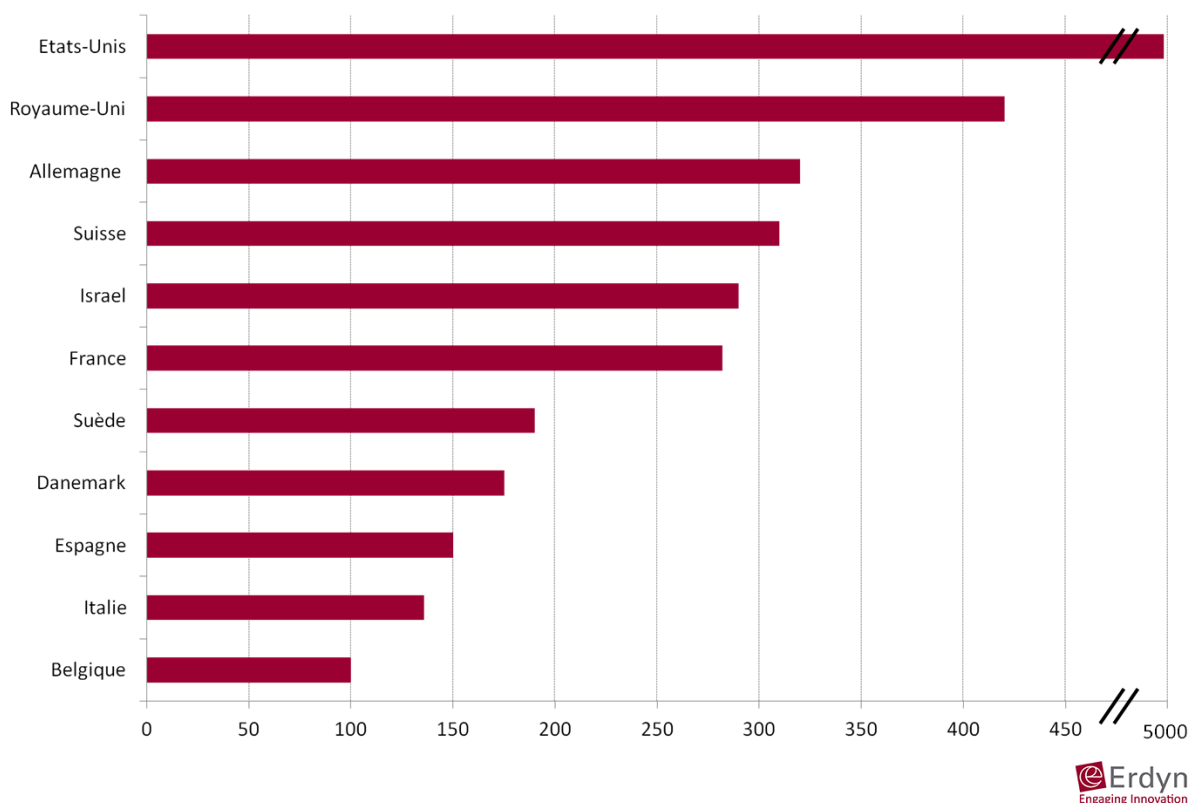


Figure 21 : Nombre de produits thérapeutiques en développement (bioproduits et petites molécules).

7.1.3 Financements

Si l'on considère les levées de fonds privés réalisées par les biotechnologies de santé, **l'Allemagne puis le Royaume-Uni dominent en 2013 en termes de montants de capital-risque obtenus et de nombre de tours** (non indiqué sur la figure) au niveau européen⁴². La France occupe ici la 4^{ème} place au niveau européen. En revanche, c'est le **Royaume-Uni qui domine en termes de montant total de levées de fonds privés**, le Royaume-Uni recueillant le plus de capital-investissement notamment. La France est alors à la 6^{ème} place au niveau européen. Identifier des solutions pour améliorer les montants de capitaux recueillis permettrait ainsi d'améliorer la recherche des entreprises de biotechnologies de santé françaises avec potentiellement un impact sur le nombre de produits en développement et *in fine* sur le chiffre d'affaires.

A titre d'exemple, des conférences dédiées à l'entrée en contact des entreprises innovantes avec les capitaux-risqueurs sont organisées en Allemagne et les BioRégions, clusters technologiques créés par région, regroupent les ressources et infrastructures nécessaires aux entreprises et sont en relation étroite avec les investisseurs.

L'Espagne et l'Italie sont deux pays pour lesquels les aides gouvernementales sont des plus faibles, en raison de la crise économique qui persiste. En Espagne, l'investissement en R&D du gouvernement a diminué de 22,5% en 2012, soit une réduction de 36,8% depuis 2009. En

⁴² Dans cette figure les Etats-Unis sont représentés dans le coin droit, les montants levés étant dix fois supérieurs à ceux obtenus en Europe. En effet, ces entreprises de biotechnologies de santé ont levé près de 3 milliards d'euros de capital-risque levé et 12 milliards d'euros pour la totalité des levées de fonds privés.

Italie, en plus d'un manque d'aides gouvernementales, les levées de fonds privés sont quasi-inexistantes, rendant ainsi plus difficile l'essor de ce secteur. Néanmoins, la présence d'une cinquantaine de grands laboratoires pharmaceutiques sur le territoire italien stimule la recherche et l'économie de ce pays et permet ainsi à l'Italie de maintenir une activité notable dans ce secteur.

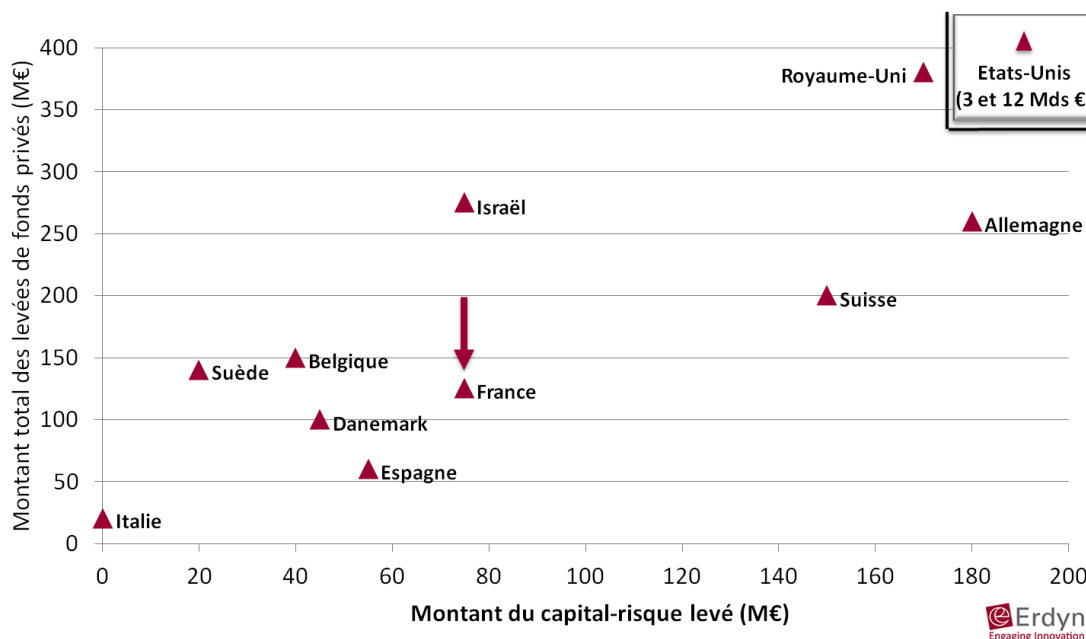
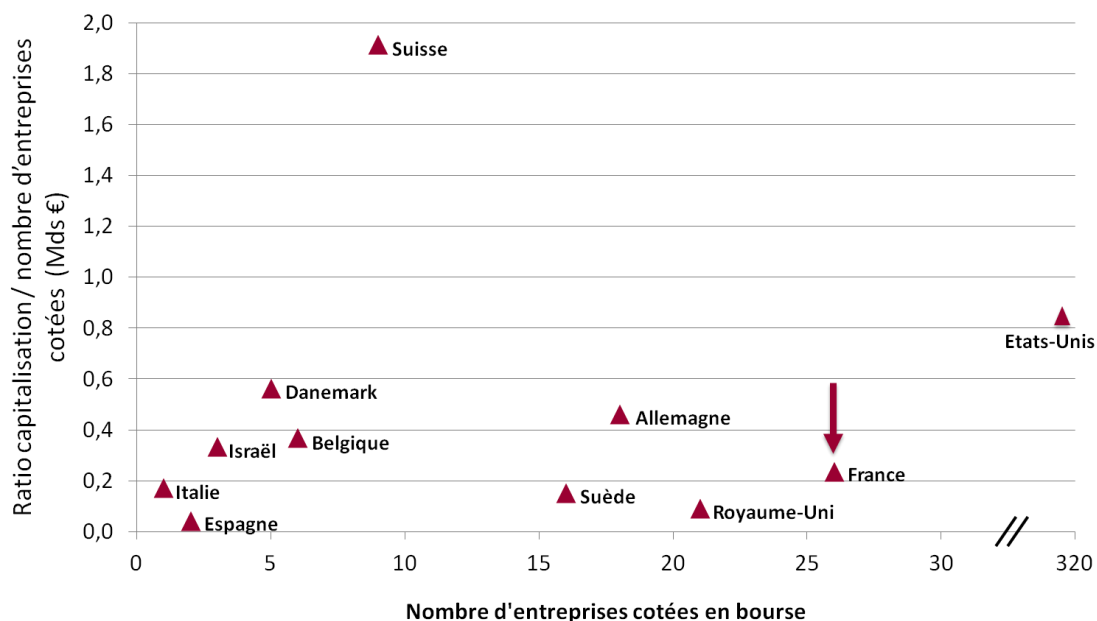


Figure 22 : Capitaux privés levés par les entreprises de biotechnologies de santé (en millions d'euros).

Au niveau européen, la France mène en termes de nombre d'entreprises de biotechnologies de santé cotées en bourse, devant le Royaume-Uni et l'Allemagne, mais se trouve pourtant à la 3^{ème} place en termes de capitalisation des sociétés. Les difficultés à obtenir des capitaux lors des phases avales à l'amorçage se reflètent donc également pour les entreprises cotées en bourse. Lorsque la **capitalisation est rapportée au nombre de sociétés cotées en bourse**, cette difficulté de financement est d'autant plus visible, la France se positionnant alors en 5^{ème} place au niveau européen (figure suivante).



	Allemagne	Belgique	Danemark	Espagne	France	Israël	Italie	Royaume-Uni	Suède	Suisse	Etats-Unis
Capitalisation (Mds €)	8,3	2,2	2,8	0,08	6,1	1	0,17	1,9	2,4	17,2	262

Figure 23 : Nombre d'entreprises cotées en bourse et capitalisation en Mai 2014 (en milliards d'euros)⁴³.

Cette première analyse quantitative met donc en évidence une **position centrale des biotechnologies de santé en France de manière globale**. Le stade de création d'entreprises ne semble pas être un obstacle en France, le nombre d'entreprises étant parmi les meilleurs dans cette analyse. Les entreprises sont majoritairement des TPE, comme dans les autres pays analysés. **La recherche française est même fructueuse si l'on considère le nombre de brevets mais les étapes du développement semblent plus difficiles à mettre en œuvre et pourraient être expliquées par la difficulté à recueillir des fonds privés (capital-risque notamment) et des capitalisations boursières. La France reste pourtant sur de longues périodes le marché le plus dynamique en termes d'introductions en Bourse**, avec 27 opérations réussies (pour 491 millions d'euros levés) entre 2007 et 2012, contre 6 au Royaume-Uni (38 millions de livres), 3 en Suisse (137 millions de francs suisses) et 2 en Allemagne (48 millions d'euros).

⁴³ En Suisse, fort impact d'Actelion LTD dont la capitalisation est de 8,5 milliards d'euros en mai 2014

7.2 Comparaison qualitative

Une analyse qualitative permet également de comparer la France à ces 10 pays en termes d'aides gouvernementales, d'infrastructures, de spécialistes en sciences de la vie, de collaborations et d'ouverture à l'international.

La figure ci-dessous représente la position de la France vis-à-vis de ces 5 critères et permet ainsi de confronter les mesures mises en œuvre.

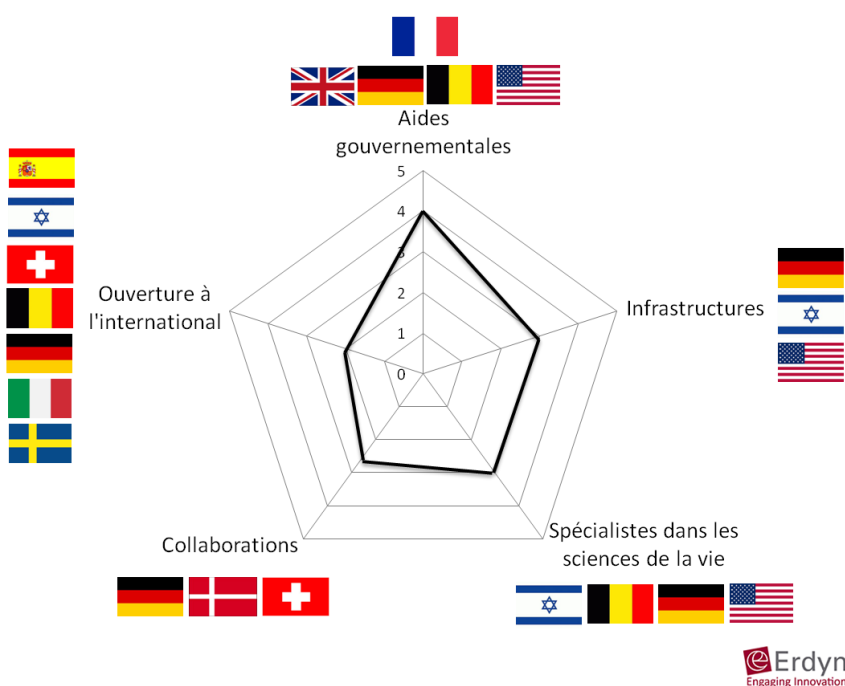


Figure 24 : Comparaison des écosystèmes des 10 pays par rapport à la France (pour chacun des critères de ce radar, certains pays, indiqués par leur drapeau, sont identifiés comme exemples et présentés dans le texte).

7.2.1 Aides gouvernementales

L'atout majeur de la France provient des aides gouvernementales que ce soit par la mise en place du statut de jeunes entreprises innovantes ou par le crédit d'impôt sur les dépenses de R&D. D'autres pays ont également un système d'aides gouvernementales historique ou plus récent et qui se veut favorable à la croissance de ce secteur. Les Etats-Unis proposent des aides dans le secteur des biotechnologies de santé depuis de nombreuses années et souhaitent conserver leur position de leader. Ces aides couvrent les étapes de R&D jusqu'à la commercialisation et favorisent les collaborations. Un crédit d'impôt sur les dépenses de R&D existe également aux Etats-Unis, il est actuellement de 20% et sera de 40% en 2015. De façon plus récente, les gouvernements allemands, belges et anglais soutiennent fortement les PME dans le secteur des biotechnologies. L'Allemagne soutient à la fois les étapes de création, de R&D et de commercialisation. Le Royaume-Uni soutient fortement les partenariats via des aides financières mais également des exonérations de TVA et des avantages sur les impôts des investisseurs. Par ailleurs, le Biomedical Catalyst fund aide au développement des biomédicaments, en particulier dans la phase de la 'vallée de la mort'. Enfin, en Belgique, le gouvernement fédéral propose 80% de réduction sur l'impôt sur le revenu des chercheurs, soit un coût annuel estimé à 500 millions d'euros. Chaque région possède également des aides particulières que ce soit en investissement ou en subvention.

En termes **d'impôt sur les sociétés** la France n'est cependant pas un exemple. Avec 33,33%, la France est loin derrière les pays proposant un impôt sur les sociétés autour de 24% tels que le Royaume-Uni, le Danemark et la Suède (Espagne et Israël également), voire inférieur à 24% avec la Suisse (12 à 24%). Certains pays en revanche proposent des aides spécifiques aux PME afin de promouvoir leur croissance. Ainsi, en Belgique, les PME bénéficient d'un impôt sur les sociétés de 24,98% lorsque leur revenu imposable est inférieur à 322 500 euros, ce qui est similaire en Espagne pour des revenus jusqu'à 120 022 euros. Au Royaume-Uni les PME bénéficient d'un impôt sur les sociétés de 21% depuis ce 1^{er} avril, qui diminuera à 20% en avril 2015.

7.2.2 Infrastructures

Les infrastructures recouvrent à la fois les universités, les centres de recherche et les clusters qui travaillent pour ce secteur des biotechnologies et sont vecteurs d'une recherche de qualité grâce à la formation de la main d'œuvre et au suivi des entrepreneurs.

L'Allemagne est le meilleur pays européen en termes d'infrastructures en 2012-2013 et 3^{ème} meilleur au monde derrière Hong Kong et Singapour (Growth Trade&Invest 2013). L'environnement y est particulièrement innovant avec 343 universités et plus de 330 instituts de recherche qui collaborent avec les industries au sein des clusters. Ces écosystèmes sont reconnus au niveau international.

Avec ses nombreuses universités d'excellence, instituts de biotechnologies et clusters (tels que San Francisco Bay Area) reconnus internationalement, les Etats-Unis font également bien évidemment partie des pays possédant des infrastructures de qualité. En particulier, le NIH est constitué de 27 instituts et centres de recherche. On y connaît également la fameuse Silicon Valley, moteur clé de l'innovation dans le secteur des biotechnologies.

Enfin, Israël est également reconnu pour ses infrastructures de qualité associées à des grands groupes et des investisseurs, assurant ainsi l'aide nécessaire aux nombreuses start-up présentes dans ce secteur.

7.2.3 Spécialistes en sciences de la vie

La présence de compétences et de spécialistes en sciences de la vie est directement corrélée avec la présence d'universités et centres de recherche prestigieux et reconnus internationalement. Ainsi, les Etats-Unis, l'Allemagne et Israël font partie de cette catégorie. Israël est d'autant plus à considérer que ce pays compte le plus grand nombre de scientifiques per capita avec 1/3 spécialisés en sciences de la vie. Cette main d'œuvre qualifiée a de plus une forte volonté entrepreneuriale, illustrée par le fait que ce pays a le plus grand nombre de start-up.

Le Royaume-Uni et la Belgique possèdent également une main d'œuvre hautement qualifiée, certaines de leurs universités étant classées parmi les 100 meilleures au monde (d'autant plus pour le Royaume-Uni, World Reputation Rankings 2014). ***Il est intéressant de noter que les universités Pierre et Marie Curie et de Strasbourg en font également partie.*** Par ailleurs, les entreprises de biotechnologies de santé au Royaume-Uni ont pu profiter de réductions d'effectifs au sein de grands laboratoires pharmaceutiques tels que Pfizer ou GSK, favorisant le recrutement d'une main d'œuvre qualifiée.

Enfin, en Suisse, la main d'œuvre étrangère y est nombreuse et l'acceptation de l'initiative contre l'immigration de masse pourrait être un frein dans le recrutement de cette main d'œuvre qualifiée (source : bilan.ch).

7.2.4 Collaborations

Les collaborations aux niveaux national et international entre les entreprises de biotechnologies et des centres de recherche ou d'autres entreprises, que ce soient des biotech ou des laboratoires pharmaceutiques, contribuent au partage de connaissance et au transfert de technologies qui sont deux événements vitaux pour ce secteur.

En Allemagne, les Biorégions regroupent les universités, instituts de recherche et entreprises créant un vivier riche scientifiquement. Les collaborations entre ces différents acteurs y sont nombreuses. 2 500 collaborations ont d'ailleurs été recensées en 2012, avec une forte proportion en R&D, et ces collaborations ne se limitent pas à l'Allemagne. Par ailleurs, le centre technique Bayern Innovativ organise des événements avec tous les acteurs pour favoriser les partenariats.

Au Danemark il existe une longue tradition de collaborations étroites entre les instituts de recherche, les académiques et les commerciaux. Le réseau Biopeople propose des sessions de réseautage pour encourager ces partenariats entre universités, hôpitaux et industriels. Le Medicon Valley, un des plus denses et dynamiques bioclusters en Europe, est également un lieu d'interaction privilégié entre tous les acteurs.

Enfin, en Suisse, 930 collaborations ont été recensées en 2012 dans ce secteur. 699 d'entre elles sont réalisées en R&D et créent un réseau fort de partenaires. Ces collaborations sont plus rares lors des phases de validation des produits, les entreprises souhaitant protéger leur propriété intellectuelle. Certaines collaborations au stade de la commercialisation sont également recensées. Le chèque innovation et le bon CTI sont des mesures d'aides favorisant ces partenariats. La Swiss Technology Transfer Association (swiTT) joue également un rôle majeur car elle soutient les interactions entre académiques et industriels et forme au transfert de technologies.

7.2.5 Ouverture à l'international

Ce dernier critère de comparaison, l'ouverture à l'international, peut être vu à deux niveaux, (i) par la capacité des sociétés à avoir une présence internationale (bureau et/ou export) et (ii) par leur capacité à obtenir une main d'œuvre et/ou des fonds étrangers.

L'Allemagne joue sur les deux niveaux. Elle est à la fois très exportatrice et ouverte à l'investissement dans tous les secteurs, la loi ne distinguant pas les investisseurs allemands et étrangers, sans restriction aucune (niveau de transaction, rapatriement des bénéfices,...).

La Belgique favorise les échanges internationaux à plusieurs niveaux. Le gouvernement incite à l'entrée de main d'œuvre qualifiée en réduisant les charges salariales des cadres et des chercheurs étrangers jusqu'à 75% des coûts salariaux. La Belgique représente également une part non négligeable des exports de bioproduits au niveau européen (17%) alors que la Belgique ne représente que 3% de l'économie européenne. Cette ouverture à l'international est possible grâce à trois agences, FIT (Flanders Investment & Trade), AWEX (Wallonia Export & Investment) et Brussels Invest & Export, qui conseillent les investisseurs étrangers en Belgique mais également les entrepreneurs pour leur entrée à l'étranger, où ces agences sont présentes. Tous secteurs confondus, la Belgique est **le partenaire commercial majeur de la France depuis de nombreuses années**.

En Espagne, malgré les difficultés financières et de propriété intellectuelle des sociétés, ces entreprises ont le réflexe international. En effet, près de 67% des entreprises de biotechnologies ont exporté leurs produits en 2012, principalement en Union Européenne puis en Amérique du Nord. De plus, ces entreprises ont une forte volonté d'être présentes à l'international, 136 filiales à l'étranger dont la moitié en Europe. Différentes mesures ont été mises en place par le gouvernement pour attirer les investisseurs et industriels étrangers.

Israël est le pays qui affiche le plus de partenariats internationaux via des programmes bi-nationaux gérés par le MATIMOP, organisme de l'Office of the Chief Scientist. Les partenariats se font avec les Etats-Unis, le Canada, Singapour, le Royaume-Uni, la Corée, l'Australie et l'Inde. Des accords de R&D sont également signés avec l'Autriche, la Belgique, la Chine, la France, l'Allemagne, Hong Kong, l'Irlande et le Pays-Bas. Le gouvernement incite également les sociétés à s'ouvrir à l'international en les faisant bénéficier de réductions d'impôts si 25% du chiffre d'affaires est réalisé à l'export. 80% des produits de biotechnologies sont exportés à Israël. Par ailleurs, Israël présente de nombreuses entreprises étrangères implantées, notamment américaines.

L'Italie est aussi un pays qui s'ouvre à l'international probablement par nécessité de trouver d'autres sources de financement, suite à la forte diminution des soutiens publics dans un contexte économique tendu. Le projet Growth Act 2.0 aide les start-up à l'internationalisation en les faisant bénéficier de services et conseils de la part de l'agence de promotion du commerce italien (l'ICE) et du Desk Italia, première interface pour investisseurs étrangers. Par ailleurs, la majorité des essais cliniques de phase I sont réalisés à l'étranger, dans des instituts cliniques ou des CRO et 52% des projets de R&D en cours sont réalisés par des biotech étrangères.

Enfin, 34% des entreprises suédoises exportent. L'organisation gouvernementale VINNOVA propose des programmes d'aides pour soutenir les collaborations européennes et internationales. La Swiss-Swedish Innovation Initiative (SWII) introduite en septembre 2012 a permis de mettre en place 28 projets collaboratifs de R&D entre la Suède et la Suisse dont 6 font également intervenir l'Allemagne comme 3^{ème} partenaire. Les nombreuses collaborations en Suisse ne se limitent en effet pas à ce pays. Près de 2/3 des collaborations de ce secteur mettent en jeu un partenaire étranger. Le Fonds National Suisse, fondation Suisse, encourage ces collaborations. Il faut par ailleurs noter que le secteur de la chimie, pharma et biotech est le plus grand secteur d'exportation de la Suisse dont la croissance a progressé de 2,5% par rapport à 2012.

7.2.6 Réglementation et essais cliniques

Une étude récente du LEEM a mis en évidence les **difficultés de la France à maintenir sa position dans la compétition internationale au niveau des essais cliniques**. Il semble qu'il y ait une perception mitigée de la qualité et des procédures administratives de la recherche clinique française. Malgré une baisse de 1% des patients recrutés en 2012, la France reste attractive et compétitive dans les aires thérapeutiques **cancer et maladies rares** et maintient une position au-dessus de la moyenne européenne. La France a par ailleurs amélioré la vitesse de recrutement des patients par centre et par mois en 2012 ainsi que les délais d'autorisation de l'ANSM (49 au lieu de 56 jours). La France représente 6,5% des patients recrutés, derrière les Etats-Unis, les pays de l'Est, l'Asie, l'Amérique latine et l'Allemagne. De plus, la France perd en attractivité vis-à-vis des aires diabète et cardiovasculaire, au profit des pays de l'Est, du Royaume-Uni, de l'Allemagne et de l'Espagne.

La qualité des locaux, du personnel, les collaborations, la rapidité des analyses et la transparence sont autant de critères qui reviennent souvent lorsqu'il est question d'essai clinique. Il est donc intéressant d'identifier les mesures mises en place par les autres pays pour améliorer le système français.

Les pays scandinaves, notamment le Danemark et la Suède, sont des destinations de choix de longue date pour la réalisation des essais cliniques. Ces pays possèdent des structures de qualité et proposent des prestations aux coûts moins élevés. De plus, au Danemark, toutes les informations relatives aux Danois sont enregistrées dans des bases de données, facilitant le recrutement de patients qui sont d'ores et déjà favorables à la participation aux essais

cliniques dans ce pays. Un recul du nombre d'essais cliniques a néanmoins été noté au Danemark en 2012 et pourrait expliquer les nombreux projets de construction et de rénovation d'hôpitaux actuellement en cours. De la même manière en Suède le nombre d'essais cliniques baisse depuis 2006 et peut s'expliquer par l'amélioration des conditions d'essais cliniques d'autres pays européens tels que la Belgique et le Royaume-Uni.

La Belgique offre des autorisations pour les essais cliniques de phase I plus rapides que dans les autres pays européens (15 jours) et fait partie des plus rapides pour les approbations dans les phases I à IV (28 jours). L'opinion publique favorable à la biotechnologie facilite le recrutement de patients pour les essais cliniques. La Belgique est d'ailleurs le pays avec le plus grand nombre d'essais cliniques en phase I par habitant au niveau européen.

Au Royaume-Uni, le temps entre la réception d'une demande d'essai clinique validée et le recrutement du premier patient est réduit à 70 jours. Le Royaume-Uni a le plus grand nombre de produits en préclinique et en essais cliniques de phase II. De plus les Clinical Research Network ont été mis en place pour améliorer la qualité, la rapidité et la coordination des essais cliniques. L'Innovation Pass permet depuis 2009 aux patients atteints de maladies rares d'accéder à des traitements encore non approuvés par le NICE. Ce système existe également aux Etats-Unis avec l'Orphan Drug Act. 4 essais cliniques sur 5 sont réalisés en Amérique du Nord au niveau mondial et le recrutement de patients a augmenté de 3,8% entre 2010 et 2012. Une base de données centralisant les essais cliniques conduits aux Etats-Unis et dans le monde a été mise en place en 2012.

L'environnement allemand est également favorable aux essais cliniques et fait partie des 5 meilleurs pays grâce à la présence de nombreux hôpitaux universitaires et instituts cliniques et à un coût de travail stable depuis 2003. La méthode 'e-clinical trial' est un atout car elle permet de centraliser les données d'essais cliniques générant à la fois un gain de temps et d'argent.

Israël est un pays à considérer de nouveau vis-à-vis des essais cliniques, le nombre enregistré étant en constante augmentation. La disponibilité des patients et l'utilisation de dossiers patients informatisés sont appréciés.

Enfin, les études cliniques en Suisse sont souvent réalisées avec des patients répartis dans plusieurs centres pour palier les fortes dépenses nécessaires pour ces études. Une plateforme coordonne la collaboration entre ces centres, la Swiss Clinical Trial Organization (SCTO).

Cette comparaison de la France aux 10 pays d'intérêt de cette étude permettra au Comité Biotechnologies de santé du LEEM d'émettre des recommandations en fonction des bonnes pratiques réalisées à l'international.

Annexes

ANNEXE 1 : GLOSSAIRE

Abréviation	Signification
AFII	Agence Française pour les Investissements Internationaux
AFSSI	Association Française des Sociétés de Services et d'Innovation
ANR	Agence Nationale de la Recherche
CA	Chiffre d'affaires
CEO	Chief Executive Officer
CIR	Crédit d'Impôt Recherche
CMO	Contract Manufacturing Organisation
CRO	Contract Research Organisation
ETI	Entreprise de Taille Intermédiaire (de 250 à 5 000 salariés)
FNA	Fonds National d'Amorçage
FUI	Fonds Unique Interministeriel
GG	Grands Groupes
ISI	Innovation Stratégique Industrielle
JEI	Jeune Entreprise Innovante
LEEM	Les entreprises du médicament
MESR	Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
PEA	Plan d'Epargne en Actions
PIA	Programme d'Investissements d'Avenir
PME	Petites et Moyennes Entreprises
SATT	Société d'Accélération du Transfert de Technologies
TPE	Très Petites Entreprises (moins de 10 salariés)

ANNEXE 2 : PROFIL DES REPONDANTS DU QUESTIONNAIRE EN LIGNE

Dans le cadre de cette étude une enquête en ligne a été mise en œuvre auprès des entreprises du périmètre (entreprises de biotechnologies hors grand groupes et laboratoires pharmaceutiques ou de diagnostic intégrateurs de biotechnologies), afin d'obtenir des données sur la filière.

A titre indicatif, le questionnaire abordait les catégories de questions suivantes :

- Fiche d'identité
- Activité de l'entreprise
- Ressources humaines et effectifs
- Eléments financiers
- Collaborations
- International

186 entreprises ont répondu, sur un total de 457 dans la cible, soit un taux de réponse de 41%. La typologie des répondants est précisée ci-dessous :

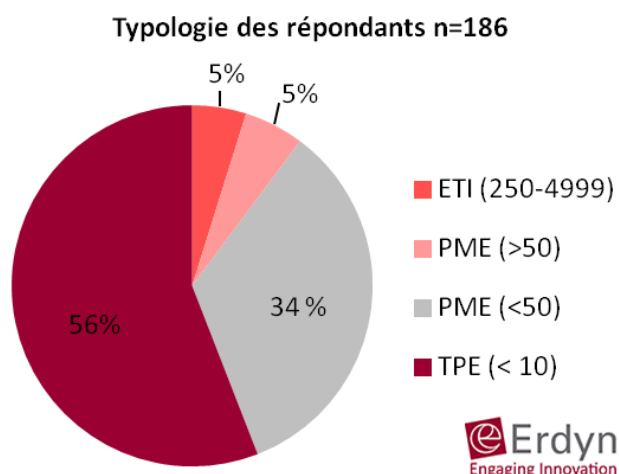


Figure 25 : Typologie des répondants (n=186).

65% de ces entreprises ont moins de 10 ans.

83% ont été fondées par un scientifique. Pour ces entreprises, le CEO en 2013 a été remplacé par un profil business dans 27% des cas.

32% sont des spin-off issues du secteur public, 5% sont des spin-off issues de grands groupes, et 15% sont des filiales d'entreprises.

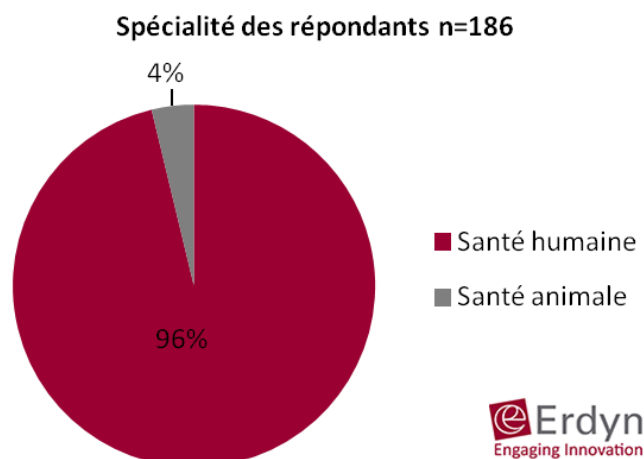


Figure 26 : Spécialité des répondants (n=186).

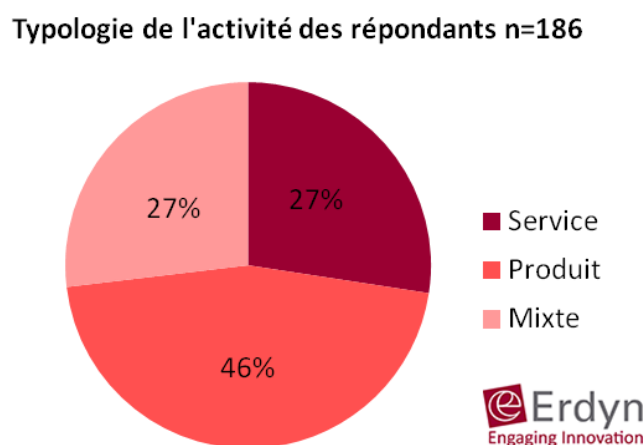


Figure 27 : Typologie de l'activité des répondants (n=186).

95% ont une activité de R&D en France, 55% une activité de production en France et 47% une activité commerciale en France.

Ces entreprises sont positionnées en oncologie/hématologie (29%), infectiologie (18%) et neurologie (11%). 46% sont actives dans les maladies rares.

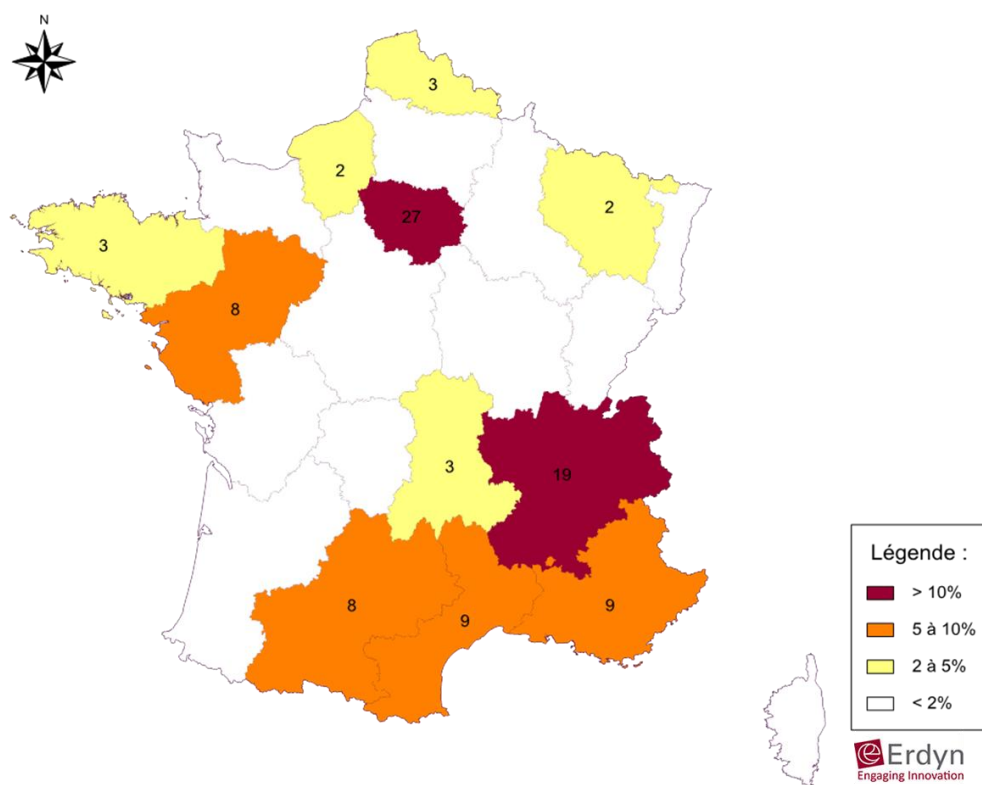


Figure 28 : Répartition géographique des répondants (n=186).

Au niveau financier, au total, ces entreprises ont levé des fonds de 789 millions en 2010 à plus d'1 milliard d'euros en 2013.

Les données sur les entreprises n'ayant pas répondu au questionnaire ont été identifiées et consolidées par l'équipe Erdyn afin de travailler sur l'ensemble de la population cible.

ANNEXE 3 : FICHES DE SYNTHESE PAYS

ALLEMAGNE

Présentation

	2012	Tendance depuis 2011
Nombre d'entreprises de biotechnologies en santé	385	↗
CA	7 Mds €	↗ (+10%)
Nombre d'emplois	36 000	↗
Nombre de produits en développement	320	↗

Spécialisations :

- 2^{ème} pays européen en termes de produits en développement clinique en 2012.
- Leader au monde des biotechnologies médicales derrière les Etats-Unis.
- 98,7% des entreprises ont moins de 250 salariés, plus de 75% en ont moins de 30 et 44,1% moins de 10 employés.
- Nombreux espoirs envers la médecine personnalisée et les thérapies régénératives.
- Possède 10% du marché du diagnostic. Plus grand marché de DIV en Europe et 2ème pays derrière les USA au niveau mondial.
- Entreprises positionnées en oncologie, infectiologie et immunologie.

Forces : Marché stable, nombreuses aides gouvernementales, écosystème et infrastructures de pointe, main d'œuvre qualifiée, proximité et nombreuses collaborations entre académiques et industriels.

Faiblesses : Manque d'investisseurs privés, faible dynamisme en bourse ces dernières années, nombre de structures de capital-risque limité.

Financement public

- Financements par le Gouvernement Fédéral Allemand pour l'Education et la Recherche (BMBF) :
 1. Deux programmes de financements lancés fin 2010 pour traduire les résultats de biotechnologies en produits et répondre aux défis mondiaux : le **Health Research Framework Programme** (5,5 Mds € jusqu'en 2014) et le **National Research Strategy BioEconomy 2030** (2,4 Mds € jusqu'en 2017);
 2. **Fonds GO-Bio (Gründungsoffensive Biotechnologie)** proposé depuis 2005 aux start-up pour stimuler leurs activités de biotechnologies (2 phases de 3 ans). Financement à 100% en phase I pour la preuve de concept et jusqu'à 70% de fonds publics en phase II pour la valorisation commerciale;
 3. Soutien des activités de recherche des PME innovantes avec le **KMU-Innovativ programme** depuis 2007. Dans le secteur des biotechnologies les fonds proposés sont **BioChance** et **BioChancePlus**.
- **Aides gouvernementales pour la médecine personnalisée**, un domaine stratégique de santé publique :
 1. 100 M€ alloués à des projets pour la période 2013-2016 afin de soutenir les travaux de R&D;
 2. Fonds des clusters biopharmaceutiques (ex : BioRégion M4 de Munich) focalisés sur la médecine personnalisée.
- **Système fiscal compétitif** :
 1. **Charge fiscale** totale des entreprises juste en-dessous des 30%, voire de 22% dans certaines villes;
 2. La **Double Taxation Agreement (DTA)** empêche une double imposition lorsque les dividendes sont transférés d'une filiale allemande à la société mère étrangère par exemple.

Financement privé

- **Montant total des levées de fonds privés en 2012** : 260 M€
- 180 M€ de capital-risque.
- L'Allemagne est en tête en Europe en termes de fonds de capital-risque recueillis en 2012.
- **Nombre d'entreprises cotées en bourse** : 18
- **Capitalisation** : 8,3 Mds €
- **Dispositifs d'appuis privés** :
 - Les start-up innovantes ont accès aux **fonds de capital-risque via la BVK** (Bundesverband Deutscher Kapitalbeteiligungsgesellschaften e.V.). Des conférences sont dédiées à l'entrée en contact des jeunes entreprises avec les partenaires de capital-risque (ex : la Deutsches Eigenkapitalforum).
 - 500 M€ de financements en capital-risque pour 40 à 50 start-up chaque année par le fond d'amorçage '**Programme High-Tech Gründerfonds**' créé en 2005 via un partenariat public/privé entre le ministère fédéral de l'économie et de la technologie (BMWi), la banque KfW et des grands groupes industriels (ALTANA, BASF, B. Braun et Qiagen).
 - Des **prêts avantageux** par la banque KfW avec des taux d'intérêt attrayant et des années de démarrage sans remboursement sont à disposition des PME. Des **programmes d'aides** sont aussi disponibles pour co-financer les dépenses de production ou d'installation de matériel/équipement, sous forme de subventions non remboursables.

R&D Collaborations

- **Nombre de brevets biotech en 2012** : 587
- 1er pays européen pour les demandes de brevets et 2^{ème} à l'échelle internationale après les USA.
- **Dépenses de R&D des entreprises en 2012** : 749 M€ (en légère diminution, environ -6,9%, source : GTAI)
- En 2012-2013, l'Allemagne a été reconnue comme **meilleur pays européen en termes d'infrastructures** et 3^{ème} meilleur au monde derrière Hong Kong et Singapour (Source : GTAI).
- **Environnement très innovant** avec 343 universités et plus de 330 instituts de recherche qui collaborent avec les industries, le German Research Foundation, l'Helmholtz Association, le Fraunhofer-Gesellschaft, la Leibniz Association et la Max Planck Society, ces dernières étant particulièrement prisées pour des collaborations dans le secteur des biotechnologies.
- L'Allemagne a proportionnellement plus d'étudiants diplômés en sciences naturelles qu'aux USA et au Japon, avec 48 000 étudiants par an (sciences naturelles et mathématiques), et 21 000 étudiants en médecine.
- Grâce aux **BioRégions**, clusters technologiques créés par région, l'Allemagne est un des meilleurs environnements au monde pour les entreprises de biotechnologies, avec de nombreuses ressources et infrastructures pour toute la chaîne de valeur. Les BioRégions, dotées de 80 M€ de fonds publics et privés pour la R&D, comprennent des parcs technologiques et les infrastructures et services nécessaires aux entreprises, et facilitent la collaboration entre académiques et industriels. Les investisseurs bénéficient d'un accès rapide aux réseaux des BioRégions et aux fonds alloués aux projets de recherche.
- Le centre technique **Bayern Innovativ** organise des événements avec tous les acteurs pour favoriser les collaborations.
- De **nombreux partenariats** (2 500 au total) ont été réalisés entre industriels (inclut les grands groupes) et industriels ou académiques en 2012. Cela représente notamment 1 042 collaborations avec des instituts de recherche et 532 entre entreprises de biotechnologies. Ces partenariats se produisent tout au long de la chaîne de valeur avec une forte proportion en R&D et ne se limitent pas à l'Allemagne (Source : biotechnologie.de).
- Les entreprises de biotechnologies se trouvent principalement dans les régions de la **Bavière, Berlin, Brandebourg, Bade-Wurtemberg et du Nord Rhin-Westphalie**.
- Le coût du travail est resté stable en Allemagne avec une augmentation de 1,6% uniquement depuis 2003 (2,3% en France), l'Allemagne est donc un **acteur de premier plan pour la conduite de travaux de R&D**.
- L'Allemagne est l'un des pays leaders à l'échelle mondiale en termes de protection de la propriété intellectuelle.
- Le délai entre le dépôt et la délivrance d'un brevet à l'échelle nationale prend en moyenne entre 24 et 30 mois, contre 2 à 3 ans en France.
- Afin de promouvoir la recherche, la commission d'experts pour la recherche et l'innovation (EFI) a introduit en 2012 une **période de grâce de 12 mois** entre la divulgation d'informations (publication, conférence) et le dépôt de brevet au niveau européen, pour les universitaires et PME innovantes.

Essais cliniques

- **Environnement favorable aux développements cliniques** avec 45 hôpitaux universitaires et 118 instituts cliniques impliqués dans des essais cliniques.
- Grâce à un coût du travail stable depuis 2003, l'Allemagne est un **acteur de premier plan pour la conduite d'essais cliniques**, et fait partie des 5 meilleurs pays.
- La méthode '**e-clinical trial**', qui permet de centraliser les données, est présente en Allemagne : une meilleure logistique permet donc de réaliser des essais cliniques plus rapidement et à moindre coût (50% des coûts américains pour une qualité des données similaires).

Contexte réglementaire

- **90% des Allemands ont une assurance maladie obligatoire** ce qui contribue fortement à l'allocation des fonds du secteur des soins de santé. Les 10% restants ont une assurance maladie privée.
- Depuis le changement de législation sur les remboursements en 2011 via la loi sur la réforme du marché des médicaments (AMNOG), **les nouveaux produits pharmaceutiques mis sur le marché allemand sont soumis à une évaluation précoce de leurs bénéfices** supplémentaires par le Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA, un comité fédéral). Si le bénéfice est avéré, l'entreprise peut alors négocier le remboursement en comparaison aux autres traitements avec la GKV-Spitzenverband, l'association nationale des fonds d'assurance maladie. Cet instrument juridique vise à rémunérer les innovations et à contrôler les dépenses globales dans un marché des médicaments à prix fréquemment élevés.
- L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne d'un produit comprend l'évaluation scientifique de l'innocuité, l'efficacité et la qualité du nouveau produit par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), qui communique ensuite ses résultats à la Commission Européenne. Le rapport bénéfice/risque est un point clé de cette analyse. La procédure prend moins de 210 jours.

International

- L'Allemagne est exportatrice. 66% d'export en 2012 dans le secteur pharmaceutique, en majorité vers l'UE.
- Un programme de collaboration dans le secteur des biotechnologies de santé a été lancé en 2014. Il s'agit du **Indo-German programme**.
- Selon l'UNCTAD, United Nations Conference on Trade and Development, l'Allemagne se classe **parmi les premiers pays au monde où les investissements directs étrangers font plus de 558 Mds € en 2012** (soit une croissance de 7% entre 2008 et 2012).
- Le **marché allemand est ouvert à l'investissement dans pratiquement tous les secteurs industriels**. La loi allemande ne fait aucune distinction entre les Allemands et les ressortissants étrangers en ce qui concerne les investissements, les avantages disponibles ou la création d'entreprises. Le cadre juridique pour les IDE (Investissements directs étrangers) en Allemagne favorise le principe de la liberté du commerce extérieur et du paiement. Il n'y a pas de restrictions vis-à-vis des transactions de capitaux ou des transferts de devises, de l'achat immobilier, le rapatriement des bénéfices, ou l'accès à des bourses étrangères.
- 57% des IDE avaient pour origine l'Union Européenne en 2011, 23% d'Amérique du Nord et 6% d'Asie.

Evolutions majeures depuis 2010

- Malgré une croissance du marché des biotechnologies allemandes, considéré comme un secteur d'espoir, 2012 est une année amère pour l'Allemagne. En particulier, trois essais cliniques de phase III ont dû être arrêtés alors qu'ils étaient presque à l'étape d'autorisation de mise sur le marché.
- Le CA des biotechnologies a néanmoins bondi de 10% en 2012. Ceci provient de la vente de produits et services et des financements d'accords de licence.
- Les fonds publics sont restés stables et les fonds privés ont fortement augmenté, les investisseurs étant plus confiants vis-à-vis du secteur des biotechnologies. Il faut cependant noter que deux sociétés ont à elles seules obtenu la moitié des fonds privés recensés en 2012 (CureVac GmbH et BRAIN AG).

BELGIQUE

Présentation

	2012	Tendance depuis 2011
Nombre d'entreprises de biotechnologies en santé	140	↗
CA	2,4 Mds €	↗
Nombre d'emplois	24 000	↗
Nombre de produits en développement	100	↗

Spécialisations :

- La Belgique ne représente que 3% de l'économie européenne et pourtant pas moins de 16% des industries de biotechnologies.
- Un des meilleurs pays pour les biotechnologies selon le classement OCDE de 2008 (aides publiques, activité de R&D par entreprise et par habitant...).
- 4^{ème} pays au monde en termes d'investissement R&D par biotech.
- Nombreuses spin-off.
- Expertise en thérapie cellulaire et diagnostic.
- Entreprises positionnées en oncologie, maladies inflammatoires et maladies du cerveau.

Forces : Forte dynamique dans le secteur des biotechnologies, fruit d'années d'efforts et d'investissements R&D publics et privés, nombreuses collaborations entre académiques et industriels, main d'œuvre qualifiée, réflexe international, très fort soutien public, dispositifs fiscaux intéressants (capital).

Faiblesses : Hétérogénéité des structures de soutien entre régions, même enjeu de croissance et de consolidation de ses entreprises qu'en France, ainsi que le financement de la « Vallée de la mort ».

Financement public

- Bourses du gouvernement fédéral, des régions fédérales et de l'Europe, en priorité pour les PME.
 1. Dans le Nord, programmes d'aide entre les phases de start-up jusqu'au dépôt de brevet d'invention (**programmes KMO-portfolio of Agentschap Ondernemen**, le **ParticipatieMaatschappijVlaanderen** et des **subventions de l'IWT**, Agence pour l'Innovation des Science and Technologie et le Flanders Biotech Fund);
 2. Dans le Sud, **investissements et subventions** de recherche jusqu'à 32% et 80% respectivement du montant investi. Bourses à 100% aux laboratoires universitaires, à 80% pour les PME et jusqu'à 40% pour les grands groupes par Biowin, pôle de compétitivité Wallon en santé. Jusqu'à 80% d'aides peuvent être cumulés;
 3. A Bruxelles, aides financières et fiscales pour investir, former et recruter. Aides en consultance, export et innovation par les Institutions.
- **Nombreuses aides publiques** pour soutenir les biotechnologies. 80% de réduction sur l'impôt sur le revenu des chercheurs proposé par le gouvernement fédéral, soit un coût annuel de plus de 500M€.
- Un système fiscal avec des conditions attrayantes pour les employeurs, y compris une **réduction des charges salariales des cadres et des chercheurs étrangers**, jusqu'à 75% des coûts salariaux.
- **Crédit d'impôt** pour les entreprises investissant dans la R&D de nouveaux produits respectueux de l'environnement et des technologies de pointe.
- Taux nominal de l'impôt des sociétés de 33,99%. **Taux de 24,98% pour les PME avec un revenu imposable inférieur à 322 500€.**
- Possibilité de **déduire des intérêts théoriques** permettant aux entreprises de faire des déductions sur leur base imposable contre une charge d'intérêt purement théorique, i.e. un pourcentage spécifique des capitaux propres de chaque société. En 2011 le taux pour les PME était de 3,925%, pouvant amener le taux d'imposition finale sous les 26%.

Financement privé

- **Montant total des levées de fonds privés en 2012** : 150 M €
- **Nombre d'entreprises cotées en bourse** : 6
- **Capitalisation** : 2,2 Mds €
- **Dispositifs d'appuis privés** :
 - Accès facile au capital-risque pour un pays souvent appelé la **'Biotech Valley' Belge**. 28% sont investis en sciences de la vie et l'investissement moyen est le plus fort de toute l'Union Européenne.
 - Proposition par bio.be d'un **'abri fiscal'** afin de réduire les difficultés financières de certaines PME : déduction sur les impôts des investisseurs de 150% de leurs investissements dans des PME. Ceci permettrait de recueillir 20% d'investissements pour les stades précoces de la recherche et 50% pour les projets à moyen et long termes (Proposition en cours de discussion).
 - Des **fonds fédéraux** tels que le 'Business Angel +' facilitent les contacts entre Business Angels et entreprises innovantes. Il existe 280 Business Angels en Belgique.

R&D Collaborations

- **Nombre de brevets biotech en 2012** : 124
- **Dépenses de R&D des entreprises en 2012** : 357 M€
- **Forte concentration d'universités** (14 campus organisés en réseaux, dont 5 en Flandre, 5 en Wallonie et 4 à Bruxelles), **de centres de recherche** (22) **et d'incubateurs** (25) de qualité, facilement accessibles et **reconnus internationalement**.
- **Deux instituts de recherche d'excellence** dans le secteur des biotechnologies à renommée internationale : VIB, basé en Flandres, et Welbio, en Wallonie. VIB reçoit des financements de près de 100 M€ par an et investit 1/10^{ème} dans l'amorçage des biotech. WELBIO a reçu 15 M€ pour son lancement en 2011.
- **Rôle clé des universités dans le transfert de technologies et les collaborations** entre les départements, favorisant les échanges de connaissance et la création de nouveaux clusters, et renforçant le développement du secteur des biotech.
- **Politique de clustering efficace pour promouvoir les échanges** entre les universités et les entreprises (clusters de Gand, Louvain, Liège, Charleroi, Bruxelles, Namur et Gembloux).
- **Les acteurs du secteur des biotechnologies sont particulièrement bien accompagnés en Belgique** :
 - Une agence par région conseille les investisseurs étrangers et fait la promotion de la Belgique (FIT, Flanders Investment & Trade; AWEX, Wallonia Export & Investment; et Brussels Invest & Export). Ces agences sont présentes à l'international;
 - 3 organisations représentent le secteur des biotechnologies en Belgique : Essenscia et Bio.be au niveau national, et EuropaBio au niveau européen;
 - Chaque région est représentée par des organisations dédiées à la croissance et au développement du secteur des biotechnologies (FlandersBio, BioWin et BrusselsLifeTech).
 - Des initiatives comme Wallonia Biotech Coaching pour l'accompagnement et l'apport de compétences
- **L'AWEX dispose de 107 attachés économiques** dans le monde entier et possède un réseau de spécialistes de métier ou de secteur qui aide les entreprises au niveau international (intervention financée entre 20 et 50% par l'AWEX).
- **Le chèque technologique** belge permet de financer des collaborations entre PME et centres de recherche technique (200k€ pour ces derniers).
- **Nombreuses spin-off universitaires**. Un 'Fonds d'extraction' dans le domaine des biotechnologies vise à détecter les projets prometteurs dans les labos et à les amener à la valorisation.
- 3^{ème} pays européen en terme de recherche 'per capita in business'.
- **16 programmes de formation** aux métiers des biotechnologies par le Forem Fondation depuis 2005.
- **Délivrance des brevets plus rapide** en Belgique avec une moyenne de 18 à 20 mois entre le dépôt et la délivrance du brevet, contre 2 à 3 ans en France. **Procédure simple** ne comprenant **pas d'examen des conditions de brevetabilité**. Les chercheurs sont propriétaires de leur recherche.
- **Déduction fiscale sur les revenus du brevet** jusqu'à 80%, soit la plus basse charge fiscale (6,8 % maximum). Mesure fédérale qui s'applique à toutes sociétés/succursales belges soumises à l'impôt des sociétés.

Essais cliniques

- Pays avec le **plus grand nombre d'essais cliniques en phase I par habitant au niveau européen**.
- La Belgique offre des **autorisations pour les essais cliniques de phase I plus rapides** que dans tout autre pays européen (15 jours), et est parmi les plus rapides pour les approbations dans les phases I à IV (28 jours).
- L'**opinion publique favorable** à la biotechnologie garantit un approvisionnement de volontaires pour des essais cliniques.

Contexte réglementaire

- **Système de sécurité sociale très développé** basé sur le paiement de cotisations sociales sur les revenus professionnels. Les étrangers peuvent y avoir accès en fonction des accords signés entre pays.
- Il existe également des **régimes d'assistance complémentaires** financés par des fonds publics et dont l'accès est plus restreint.
- L'Autorisation de Mise sur le Marché européenne d'un produit comprend l'évaluation scientifique de l'innocuité, l'efficacité et la qualité du nouveau produit par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), qui communique ensuite ses résultats à la Commission Européenne. Le rapport bénéfice/risque est un point clé de cette analyse. La procédure prend moins de 210 jours.

International

- **Représente 17% des exports** des industries biopharmaceutiques européennes.
- 45 Mds \$ d'export en 2011 dans le secteur pharmaceutique; 7,7 Mds € en biopharmaceutique en 2012.
- La proposition de bio.be avec '**l'abri fiscal**' des investisseurs a également pour but d'attirer les compagnies et investisseurs étrangers.
- L'**exemption** dont les investisseurs bénéficient, **avec la retenue d'impôt** sur certains dividendes, est un **moyen d'attirer les investisseurs étrangers**. Ces derniers peuvent rapatrier les bénéfices de façon illimitée et sans paiement d'impôts sur les dividendes et bénéfices. Cette exemption s'applique à tous pays avec lequel la Belgique a conclu une convention fiscale, y compris les Etats-Unis.
- **Partenaire commercial majeur de la France tous secteurs confondus**. Le total des flux d'IDE sortant de Belgique s'élevait à 4,4 Mds € en 2011 et celui de la France de 8,6 Mds €. La France est le premier pays d'accueil des investissements belges depuis l'an 2000, et les Belges sont les huitièmes plus gros investisseurs en France.

Evolutions majeures depuis 2010

- Sans exception, les biotech Belges ont terminé l'année 2012 de façon positive, permettant à l'indice belge d'atteindre un excellent gain de 77% au cours de l'année, grâce notamment au gain de 200% de Devgen et le gain de 130% de ThromboGenics. En comparaison, l'indice des biotech aux États-Unis (Nasdaq) a grimpé de 30% et la biotechnologie européenne de 40%, par rapport aux indices généraux qui ont fortement progressé aussi, mais 'seulement' de 15%.

Business development

Quelques exemples de success story :

- **Cardio3 BioSciences**, fondée en 2007. Plus de 38M€ de financements obtenus avec près de 15M€ par des subventions ou des avances régionales. Leader dans le domaine des maladies cardiovasculaires. Cardio3bioscience, implanté depuis 2013 en France, vient de lancer une étude de phase III en médecine régénérative pour le traitement de l'insuffisance cardiaque utilisant des cellules reprogrammées.
- **Delphi Genetics**, spin-off du public créée en 2001. Avec un CA de 2 M€, 80% de ses revenus sont réinvestis en R&D. Technologie de production de protéines recombinantes sans antibiotiques dans *E. coli* licenciée à Sanofi-Pasteur et GSK.
- **Galapagos**, fondée en 1999, elle est implantée aujourd'hui sur 3 sites, dont un en France. Portefeuille de quatre produits cliniques (dont un licencié à GSK), sept précliniques et 30 en cours de développement visant notamment la mucoviscidose, l'inflammation et les maladies métabolique. Galapagos a racheté en 2006 la société française ProSkelia née d'un essaimage d'Aventis.
- **Thrombogenics**, spin-off du public créée en 1991. Spécialisée dans les maladies ophtalmologique et cardiaque et les cancers, cette société collabore avec Roche.

DANEMARK

Présentation

	2012	Tendance depuis 2011
Nombre d'entreprises de biotechnologies en santé	148	=
CA	6,7 Mds €	↗
Nombre d'emplois	25 000	↗
Nombre de produits en développement	175	↗

Spécialisations :

- 93% des entreprises sont des PME. 41% des entreprises ont moins de 10 salariés.
- 82% des entreprises sont détenues par des familles danoises ou des fondations et sont privées. 12% sont des filiales et 6% sont des entreprises cotées en bourse.
- 12% sont des spin-off publiques ou privées.
- 32% des entreprises proposent du service.
- 2^{ème} plus important portefeuille de médicaments en développement commercialisés en Europe.
- Fort positionnement dans le diagnostic médical.
- Les entreprises se positionnent en oncologie, en maladies du système nerveux central et maladies auto-immunes et métaboliques.

Forces : Environnement favorable aux essais cliniques, culture de la collaboration entre académiques et industriels.

Faiblesses : Secteur encore peu mature, difficultés d'obtention de financements privés et fonds publics encore insuffisants.

Financement public

- **National Advanced Technology Foundation** créée en 2005 par le gouvernement danois afin d'améliorer la croissance et de renforcer l'emploi. La fondation a pour but de promouvoir en particulier la recherche et l'innovation des PME en finançant des projets hightech. En 2013 71 M€ ont été investis.
- Le **Copenhagen Spin-out**, projet pour renforcer la **collaboration** entre les universités, les parcs de recherche, les industriels et investisseurs, et **accélérer la création de start-up**. Projet effectif sur la période 2012-2014 et doté de 5,4 M€ (fonds provenant du gouvernement et des partenaires).
- **Soutien des bio-industries** par le gouvernement qui alloue des fonds dans le **Soft Money** dédié aux entreprises innovantes, dont 25 à 30% sont des entreprises de biotechnologies. En 2009, le gouvernement avait réinjecté 76 M€ dans ce fonds. *Cette aide n'était pourtant pas suffisante pour compenser le manque de financements dû à la crise.*
- La **Medicon Valley** soutient la recherche en sciences de la vie en proposant un régime fiscal favorable pour les chercheurs et cadres étrangers, des dépenses de R&D entièrement déductibles des impôts, des bourses de thèse et des financements publics et privés.
- Le **'Growth Plan'** lancé récemment par le gouvernement danois vise à rendre le Danemark plus concurrentiel : le taux d'imposition des sociétés sera progressivement réduit de 25% à 22% d'ici 2016, et d'autres réductions d'impôt sont également prévues.
- **Règle fiscale unique au Danemark** permettant aux entreprises danoises de ne pas être imposées sur les revenus de filiales étrangères et évitant la double imposition.
- **Tarifs parmi les plus bas du monde** au Danemark pour les banques de données et les services de télécommunications.

Financement privé

- **Montant total des levées de fonds privés en 2012** : 100 M€
- **Nombre d'entreprises cotées en bourse** : 5
- **Capitalisation** : 2,8 Mds €
- **Dispositifs d'appuis privés** :
 - **Fonds NovoSeeds** créé en 2007 par la Novo Nordisk Foundation et Novo A/S, fonds d'amorçage dans le secteur des sciences du vivant **afin de stimuler la création de nouvelles sociétés.**

R&D Collaborations

- **Nombre de brevets biotech en 2012** : 161
- **Dépenses de R&D des entreprises en 2012** : 509 M€
- **Medicon Valley, un des plus denses et dynamiques bioclusters en Europe** avec son interaction unique entre les entreprises, les hôpitaux, les universités et les établissements publics de recherche. **Medicon Valley unit le Danemark et la Suède** et comprend 150 entreprises biotechnologiques et pharmaceutiques, 200 MedTech, 50 entreprises de service (CRO et CMO), 9 parcs scientifiques, 11 universités, 32 hôpitaux et une douzaine d'investisseurs en capital-risque. En 2010 le Medicon Valley représentait plus de 60% de l'industrie pharmaceutique et médicale scandinave. 300 M€ de fonds par an sont alloués pour soutenir les biotechnologies.
- **Medicon Valley Beacons**, initiative visant à favoriser la création des environnements de recherche de pointe au sein du biocluster Medicon Valley. L'objectif est d'attirer les talents, entreprises et capitaux.
- **1,1 Md € de financement en 2012 reçu par les universités danoises** pour assurer une qualité reconnue internationalement des dispositifs d'enseignement et de recherche.
- Les centres de recherche reconnus internationalement (**Centres d'excellence**) **perçoivent des financements** pour des périodes de 1 à 2 ans par la **Danish National Research Foundation**, créée en 1991. Cette fondation indépendante distribue 5,6 M€ par an, soit 2% des dépenses de recherche publique. Son programme a été un succès ces dernières années et les fonds alloués seront renouvelés pour une durée d'au moins 10 ans afin de maintenir la qualité de la recherche danoise.
- **Longue tradition de collaborations étroites** entre les instituts de recherche, les académiques, les commerciaux et les sociétés de diagnostic spécialisées.
- Une **recherche fondamentale et une éducation de qualité et reconnues internationalement** au sein des universités grâce aux financements du gouvernement (1,1 Md € en 2012).
- **Biopeople**, réseau qui vise à **stimuler l'innovation** en proposant des sessions de réseautage afin d'encourager les collaborations entre universités, hôpitaux et industries (pharmaceutiques, biotech et medtech).
- **DANSK BIOTEK**, organisation participant aux discussions gouvernementales et pouvant influencer sur les décisions vis-à-vis des financements de la recherche. La mission de cette organisation est d'**assurer les meilleures conditions pour la R&D et la production des entreprises** de biotechnologies danoises. Elle rédige également des articles et livres à destination du public pour promouvoir les biotechnologies.
- **Amélioration de la qualité de la main d'œuvre** grâce à des programmes spécifiques aux PhD entre les universités et les industriels. Près de 10 000 bourses ont été allouées pour financer des thèses en co-tutelle.
- **Régime fiscal favorable aux chercheurs étrangers** depuis 2011 avec l'**Expatriate Tax Regime** : leur impôt sur le revenu a un taux de 25% sur 3 ans et 32% pour 5 ans (incluant 8% de contributions pour le marché du travail). Ce taux est normalement de 55,6%, soit l'un des plus fort avec la Suède (56,5%).
- Centre **BIOPRO, nouveau centre de recherche** inauguré en 2013 et comprenant l'université de Copenhague, l'université technique du Danemark et des industriels (CP Kelco, DONG Energy, Novo Nordisk, Novozymes). Le but est de maintenir et d'accroître la position du Danemark dans le secteur des biotechnologies et de pallier les difficultés d'accès aux infrastructures des universitaires. Ce projet a reçu 5,4 M€ pour débiter.
- Un des premiers pays au monde pour lesquels les **dépenses de R&D par habitant sont élevées.**
- Des **niveaux de salaire des managers et scientifiques très compétitifs.**
- Le délai entre le dépôt et la publication d'un brevet à l'échelle nationale prend entre 3 à 5 ans.
- La **Patent Act** rend tout individu propriétaire des résultats de sa recherche. La règle est générale, et ne s'applique donc pas spécifiquement aux chercheurs, mais peut conduire à des accords avec l'employeur pour l'utilisation de l'invention.

Essais cliniques

- **Destination de choix pour la réalisation des essais cliniques** par la présence de 75 hôpitaux et 25 CRO, un coût légèrement moins élevé qu'aux Etats-Unis, et une population anglophone.
- **Environnement favorable** pour effectuer des essais cliniques et **reconnu internationalement**. 130 M€ sont dépensés chaque année dans les essais cliniques. Un **recul du nombre d'essais cliniques** est néanmoins visible et le Danemark est passé de la 3^{ème} à la 7^{ème} position européenne en termes de portefeuilles de produits en développement entre 2011 et 2013.
- Grâce au système de santé, toutes les informations relatives aux Danois (traitements reçus par les patients, profils) sont enregistrées dans des **bases de données**. Les données sont presque toutes accessibles par les chercheurs, ce qui **facilite grandement le suivi des patients, la réalisation des études épidémiologiques et le recrutement des patients pour les essais cliniques**.
- **Recrutement facile et rapide** des patients au Danemark, ces derniers souhaitant participer aux essais cliniques (près de 20 000 Danois par an).
- **Simplification de la conduite des essais cliniques** par le gouvernement et les industries danoises grâce à un portail simple et efficace pour conclure des accords d'essais cliniques à l'échelle nationale. Ceci est possible grâce à un système 'single-point-of-entry' qui facilite l'accès des entreprises à la préparation et la planification des essais cliniques au Danemark et le recrutement des patients.
- **Nombreux projets de construction et de rénovation d'hôpitaux** actuellement en cours, ce qui va engendrer un nouveau besoin d'équipements et de dispositifs médicaux. La télémédecine fait partie des priorités du gouvernement danois.

Contexte réglementaire

- Au Danemark, les services de santé sont dans leur grande majorité financés par les impôts directs et l'accès aux soins est gratuit pour les Danois.
- L'Autorisation de Mise sur le Marché européenne d'un produit comprend l'évaluation scientifique de l'innocuité, l'efficacité et la qualité du nouveau produit par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), qui communique ensuite ses résultats à la Commission Européenne. Le rapport bénéfice/risque est un point clé de cette analyse. La procédure prend moins de 210 jours.

International

- 25,5 M\$ d'export dans le domaine médical et pharmaceutique.
- **Programmes** Niels Bohr Visiting Professorship et Danish National Research Foundation Professors proposés par la Danish National Research Foundation **afin de stimuler l'internationalisation de la recherche danoise en attirant des chercheurs de haut niveau étrangers**.
- Programme de collaboration dans le secteur des biotechnologies de santé mis en place en 2013, l'**Indo-Danish programme**. Proposé par le Danish Council for Strategic Research et l'Indian Department of Biotechnology, ce programme est doté de 1,3 M€ pour financer la recherche danoise.

Evolutions majeures depuis 2010

- Les perspectives pour l'économie danoise se sont nettement détériorées au cours des six derniers mois, et les Danois ainsi que les prévisions mondiales ont été abaissés.

ESPAGNE

Présentation

	2012	Tendance depuis 2011
Nombre d'entreprises de biotechnologies en santé	363	↗
CA	6,1 Mds €	↗
Nombre d'emplois	24 121	↘
Nombre de produits en développement	150	↗

Spécialisations :

- Les biotechnologies de santé représentent plus de 40% du secteur biotech.
- Bien que l'Espagne soit en crise, le nombre d'industries en biotechnologies ne cesse de croître; Ce secteur n'est donc pas encore mature en Espagne.
- La plupart des entreprises sont des spin-off publiques.
- 93% des entreprises ont moins de 250 salariés.
- Forte activité en médecine personnalisée et diagnostic moléculaire.
- Les principales aires thérapeutiques de recherche sont : l'oncologie (34%), les maladies du système nerveux central (18%) et les maladies infectieuses et ophtalmologiques (7% chacun)

Forces : Présence et collaborations à l'international.

Faiblesses : Baisse des investissements de R&D et des entités nécessaires à la promotion des biotechnologies générant un déclin de ce secteur en Espagne, baisse des soutiens publics, difficultés financières de manière générale, aides de l'UE, mauvaise gestion du transfert de technologies et des brevets.

Financement public

- **Réduction de 22,5% de l'investissement en R&D en 2012** suite à la crise économique, soit une réduction de 36,8% depuis 2009. Impact direct sur les entreprises de biotechnologies dont la **part de financement public représente environ 55%** de son budget, un des plus forts d'Europe.
- Pour la croissance et l'emploi, le gouvernement a annoncé (i) une **loi des entrepreneurs**, afin de favoriser les créations d'entreprises via une simplification administrative et financière, et la promotion de la '2^{ème} chance', en cas de faillite d'une activité professionnelle et (ii) des **mesures destinées à faciliter le financement des entreprises** en dehors du secteur bancaire, via le développement du capital-risque, des sociétés de garantie réciproque, du mécénat ainsi que la reconduction d'un plan d'apurement des dettes des administrations publiques à l'égard de leurs fournisseurs (délai de paiement maximal réduit à 30 jours).
- Nouvelle aide pour les start-up depuis 2012, le '**Spain Start-up Co-investment Fund**', lancée par le gouvernement en collaboration avec des investisseurs espagnols et étrangers (20 M€ chacun).
- **Pas d'aides particulières pour les PME.**
- **Des aides sont proposées en Andalousie pour promouvoir l'installation des industriels** : un programme pour l'innovation et le business development (jusqu'à 50% de l'investissement éligible, 2009-2013); des aides à la formation ou au recrutement (3000 à 4750€).
- **Impôt sur les sociétés** de 30% et de 25% pour les PME jusqu'à 120 202 €.
- **Crédit d'impôt** possible de 25% sur les dépenses de R&D et de 42% si la moyenne des dépenses des deux années précédentes sont inférieures.

Financement privé

- **Montant total des levées de fonds privés en 2013** : 60 M€
- **Nombre d'entreprises cotées en bourse** : 2
- **Capitalisation** : 80 M€
- **Dispositifs d'appuis privés** :
 - En Espagne la **possibilité de négocier sur la bourse est proche de zéro**, éliminant une source de financement essentielle pour les entreprises de biotechnologies et limitant la participation du capital-risque pré-IPO.
 - Investissements de l'association de **business angels ESBAN** dans les start-up et biotech. Aucune aide gouvernementale n'est proposée, sauf dans les régions de Madrid et de Catalogne où le **Personal Income Tax (PIT)** existe et permet de déduire 20% des investissements sur l'impôt sur le revenu avec une limite de 4 000 € par an.

R&D Collaborations

- **Nombre de brevets biotech en 2012** : 162
- **Dépenses de R&D des entreprises en 2012** : 523 M€
- **Plupart des entreprises encore majoritairement détenues par leurs fondateurs**, bien que beaucoup aient reçus des capitaux croissants (< 2 M€) à partir de petits fonds de capital-risque.
- Entreprises principalement à Madrid, en Catalogne et en Andalousie grâce à la présence de **bioclusters** (Barcelona Science Park, BioCat et BioMadrid) favorisant l'accès aux infrastructures et investisseurs, proposant des aides aux entreprises et soutenant la collaboration entre académiques et industriels.
- Avec ses 14 universités, 50 centres de recherche, 20 bureaux de transfert de technologies, 3 parcs technologiques et 3 autres en construction, **Madrid est une des communautés leaders en R&D**. 83% des investissements en R&D réalisés par les entreprises de biotechnologies se font à Madrid.
- Nombreuses structures également en Catalogne avec 56 centres de recherche, 17 hôpitaux universitaires, 11 universités, 12 centres technologiques, 16 parcs scientifiques et technologiques en sciences de la vie.
- Besoin d'améliorer la compétitivité des universités espagnoles : création de **centres d'excellence internationaux** depuis 2008 pour rapprocher les centres universitaires et accroître leur renommée internationale.
- 213 collaborations recensées en 2012 dont 60% établies avec des laboratoires publics.
- **Présence de 3 associations** : des associations espagnoles des bioentreprises, ASEBIO et Bioval, et FEBiotec, Fédération espagnole des biotechnologies.
- **Deux fondations publiques jusque 2012** : FECYT, fondation espagnole des sciences et technologies, et Genoma España. Genoma España gérât les financements alloués aux biotech espagnoles et favorisait le transfert de technologies des instituts académiques vers les industriels. Cette fondation a généré en 2012 la moitié des biotech créées. Du fait des coupes budgétaires de l'Etat, cette fondation a été fermée et la FECYT prend à ce jour en charge les fonctions de Genoma España.
- **Plateforme de biotechnologie espagnole** mise en place en 2012 par ASEBIO, en collaboration avec la Société espagnole de biotechnologie (SEBIOT) et la Fondation Genoma España, afin d'encourager l'innovation biotechnologique, le transfert technologique et les projets collaboratifs.
- **Tendance au rachat** de sociétés biotechnologiques de la part de grands groupes industriels.
- **Plus grand obstacle des biotech : l'accès au capital**. Impact direct sur les activités de développement et de commercialisation de produits et de procédés biotechnologiques.
- **Faible niveau de transfert de technologies et de demandes de brevet** (en déclin) en Espagne.
- **Difficulté des bureaux de transfert de technologies à gérer les brevets** du fait de la loi en vigueur qui les considère comme leur propriété. Cette loi rigide compromet les chercheurs qui ne peuvent pas tirer profit de leur recherche, mais aussi le gouvernement lui-même, les brevets consommant les ressources financières engagées en ne produisant aucun retour économique en raison des difficultés des bureaux de transfert de technologies.
- **50% des revenus de cession de droits** peuvent être **exonérés d'impôt**, dans la limite de 6 fois le coût du brevet.

Essais cliniques

- L'Espagne ne possède **pas de système de centralisation des données**.
- En particulier, Madrid possède 75 établissements et plus de 20 000 lits pour la réalisation des essais cliniques. Près de 27 000 patients sont impliqués chaque année dans plus de 1 000 essais cliniques.
- L'Espagne fait partie des pays les plus attractifs en termes de coût pour la réalisation des essais cliniques en Europe.

Contexte réglementaire

- Régime général de sécurité sociale pour les travailleurs salariés, et 5 autres régimes également existants, avec un accès gratuit la plupart du temps aux soins.
- **Nouveau dispositif** d'indexation des prestations sociales et des rémunérations publiques, déconnecté de l'indice des prix à la consommation, afin de **réduire la dynamique de la dépense publique** dans un contexte où l'inflation demeure élevée.
- **Principales difficultés** : l'accès au financement et l'inadaptation du cadre réglementaire et fiscal, dans un domaine où le coût des investissements initiaux sont élevés et les délais de rentabilité très longs.
- L'Autorisation de Mise sur le Marché européenne d'un produit comprend l'évaluation scientifique de l'innocuité, l'efficacité et la qualité du nouveau produit par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), qui communique ensuite ses résultats à la Commission Européenne. Le rapport bénéfice/risque est un point clé de cette analyse. La procédure prend moins de 210 jours.

International

- 66,7% d'export des entreprises de biotech en 2012, principalement en Union Européenne puis Amérique du Nord.
- 70% des collaborations sont réalisées avec des entités espagnoles.
- **Forte volonté des biotech d'être présentes à l'international** :
 - La moitié des sociétés de biotech possède un département dédié à l'internationalisation, générant de nombreuses collaborations à l'international.
 - 136 filiales de biotechnologies présentes à l'international, dont la moitié en Europe.
- **Nouvelles mesures en faveur de l'internationalisation** des entreprises en cours au sein du gouvernement pour combler le manque de financement, véritable frein pour les biotech voulant une présence internationale.
- Différentes aides pour promouvoir l'installation des industriels en Andalousie : **Jeremy Fund** (ressources européennes pour les TPE/PME à visée des compagnies étrangères); **Technology Corporation of Andalusia** (CTA, financement des projets R&D dans le cadre de collaborations entre industriels et académiques).
- En Catalogne, un programme d'identification et de financement d'experts interim au niveau international pour renforcer temporairement les équipes des entreprises (CFO, Business Developer,...)

Evolutions majeures depuis 2010

- L'Espagne est passée de la 4^{ème} place en termes de production scientifique de l'UE-15 à la 7^{ème} place entre 2009 et 2012.
- Suite à une proposition de FEBiotec, avec l'appui d'ASEBIO, SEBiot (Sociedad Española de Biotecnología) et SEM (Sociedad Española de Microbiología), le parlement a accepté de définir l'année 2014 comme l'année de la biotechnologie en Espagne. Ceci permettra d'améliorer tous les aspects de ce secteur, de l'enseignement à la communication et aux moyens accordés.
- Le capital-risque tente de surmonter un retard historique en Espagne. Cela pourrait changer dans le moyen terme en raison des nouvelles initiatives (publiques et privées).

FRANCE

Présentation

	2012	Tendance depuis 2011
Nombre d'entreprises de biotechnologies en santé	457	↗
CA	2,8 Mds €	↗
Nombre d'emplois	33 000	↗
Nombre de produits en développement	282	↗

Spécialisations :

- Entreprises majoritairement jeunes, moins de 10 ans.
- 96% des entreprises ont moins de 250 salariés.
- 55% des entreprises ont moins de 10 salariés.
- 50% d'entreprises de produits VS 31% de services.
- Augmentation du nombre de sociétés mixtes.
- 95% positionnées en santé humaine.
- Les entreprises se positionnent en oncologie (32%), infectiologie (16%) et neurologie (9%).

Forces : Excellence scientifique reconnue, soutien public important (notamment financier via CIR, JEI, ...), bonne dynamique de création d'entreprises, dynamisme en bourse (cf introductions en bourse en 2014).

Faiblesses : Nombreuses taxes et prélèvements pesant directement ou indirectement sur les entreprises, fort taux d'endettement des entreprises, difficultés de croissance des entreprises, manque de financement des phases de développement ; faible présence internationale.

Financement public

- Les **sources de financement** sont **diverses** : Ministères, Agence Nationale de la Recherche (ANR), Agence de l'Innovation Industrielle (All), Bpifrance (Oseo-Innovation) et Caisse des Dépôts et Consignations.
- **Programme des Investissements d'Avenir** lancé en 2010 et doté de 21,9 Mds € dont 1,5 Mds € sont dédiés aux Infrastructures de recherche en santé et biotechnologie.
- Première mesure du Pacte national pour la croissance, la compétitivité et l'emploi mis en place en Janvier 2013, le **Crédit d'Impôt pour la Compétitivité et l'Emploi (CICE)**. Il est égal à 4% de la masse salariale correspondant aux salaires de moins de 2,5 fois le SMIC.
- Premier dispositif de financement public de R&D depuis sa réforme de 2008, le **Crédit d'Impôt Recherche (CIR)** permet une déduction de l'impôt sur les sociétés de 30% du volume de dépenses de R&D jusqu'à 100 M€, et 5% au-delà de ce plafond. Les PME sont les principales bénéficiaires en nombre (88%), mais ne représentaient que 31% des 5,2 Mds € attribués en 2011.
- Le **Crédit d'Impôt Innovation (CII)**, entré en vigueur le 1^{er} janvier 2014, ne concerne que les PME. Il étend le CIR aux dépenses liées à l'innovation de produits et prévoit le remboursement à hauteur de 20% des dépenses engagées sur des projets en aval des dépenses de R&D. L'aide est plafonnée à 80 k€ par PME.
- Les PME de moins de 8 ans et consacrant plus de 15% de leurs charges à des dépenses de R&D peuvent également bénéficier du statut fiscal de **Jeune Entreprise Innovante (JEI)** afin de réduire le coût des personnels de R&D et innovation, généralement très qualifiés. Ce dispositif est largement plébiscité par l'industrie des sciences de la vie.
- Afin de proposer un **financement fluide et diversifié tout au long de leur cycle de vie**, les pouvoirs publics ont proposé **3 initiatives aux PME et ETI** : le lancement d'**EnterNext**, bourse dotée d'un budget annuel de 18 M€, l'annonce du **PEA-PME**, plan d'épargne en actions avec un plafond de 75 k€, ou encore la mise en place d'un cadre législatif autour du financement participatif (**crowdfunding**, qui consiste à lever des fonds par internet auprès du public; en octobre 2012, la société toulousaine Antabio a été la première biotech à se financer par le crowdfunding, 300 k€ en moins de 3 mois).

Financement privé

- **Montant total des levées de fonds privés en 2013** : 125 M€
- **Nombre d'entreprises cotées en bourse** : 26
- **Capitalisation** : 6,1 Mds €
- **Dispositifs d'appuis privés** :
 - Le financement des PME et ETI se fait majoritairement par **crédit bancaire** en France (tous secteurs).
 - Le **capital investissement** français occupe en 2012 la première place en Europe devant le Royaume-Uni en nombre d'entreprises soutenues et la seconde place derrière le Royaume-Uni en termes de montants investis.
 - Présence de plus d'une dizaine de fonds de capital risque en France, ainsi que deux fonds soutenus par de grands laboratoires pharmaceutiques (Innobio et Inserm Transfert Initiative).
 - En 2012, les **Fonds Nova 1 et 2** ont été créés pour les PME et ETI cotées sur les marchés réglementés des secteurs de l'industrie et des services. La Caisse des dépôts et 11 grands assureurs ont rassemblé 161,5M€. Ils sont prévus pour une durée de 5 ans.
 - La Société Générale a lancé le **premier certificat indexé sur l'indice Next Biotech** en partenariat avec EuroNext afin d'investir plus facilement dans les biotech. 27 sociétés européennes font partie de cet indice.

R&D Collaborations

- **Nombre de brevets biotech en 2012** : 501
- **Dépenses de R&D des entreprises en 2010** : 2,4 Mds € (entreprises actives en biotechnologies, tous secteurs)
- Présence de **bioclusters, d'incubateurs** (28 dont 3,4% des projets sont dédiés aux biotechnologies), de **pépinières** et de pôles de compétitivité.
- **7 pôles de compétitivités** directement liés à la thématique du secteur pharma-biotech (Medicen, LyonBiopôle, Alsace Biovalley, Cancer Bio Santé, Nutrition Santé Longévité, Atlantic Biotherapies et Eurobiomed). Ces pôles regroupent sur un espace géographique donné, des entreprises, de centres de formation et des unités de recherche publiques ou privées.
- **UbiFrance**, l'Agence française pour le développement international des entreprises, est un établissement public industriel et commercial placé sous la tutelle du ministre de l'Economie et des Finances, du ministre du Commerce extérieur et de la Direction Générale du Trésor. L'équipe Pharmacie-Biotechnologie d'UbiFrance est présente dans 70 pays pour aider les PME et ETI à identifier des partenaires et des clients dans le monde.
- Les universités et instituts de recherche possèdent tous **une cellule de valorisation** guidant les chercheurs dans la valorisation et le transfert de technologies.
- Les **SATT (société d'accélération du transfert de technologies)** assurent le relais entre les laboratoires de recherche et les entreprises et financent les phases de maturation des projets et de preuve de concept. Créées grâce au Programme Investissements d'Avenir, elles bénéficient d'un fonds de 900 millions d'euros. Il en existe 10 et 4 sont en cours de création.
- **6 sur 34 Instituts Carnot en santé humaine ou animale** : label d'excellence créé en 2006 et décerné par le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche à des établissements de recherche en France pour une période de 5 ans renouvelable. Il est destiné à favoriser la recherche partenariale entre des laboratoires publics et des entreprises, afin d'accélérer le passage de la recherche à l'innovation et d'accroître le transfert de technologies. Les financements reçus dépendent du volume des recettes tirées des contrats de recherche avec les entreprises partenaires.
- Le délai entre le dépôt et la délivrance d'un brevet à l'échelle nationale prend entre 2 et 3 ans en moyenne.
- **Nombreuses taxes et prélèvements, et impôt sur les sociétés des plus élevés** (33,33%) en 2012 contre 23% pour l'OCDE.

Essais cliniques

- **Baisse de l'attractivité de la France pour la recherche clinique**, notamment en phases II et III, en raison de procédures de recrutement longues et de la qualité des investigateurs remise en question.
- La France enregistre une **diminution de 1% des patients recrutés** en 2012.
- Attractivité de la recherche clinique française dans les aires thérapeutiques **cancer et maladies rares**.
- **Pas d'accès aux bases de données** de l'assurance maladie qui pourrait faciliter la mise en place d'essais cliniques.
- **Amélioration de la vitesse de recrutement**, la France passe de la 9ème à la 4ème place avec 1,4 patient recruté par centre et par mois en 2012.
- **Amélioration des délais d'autorisation** de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) qui autorise l'essai en 49 jours au lieu de 56 jours en 2010.
- **Maintien du nombre de jours s'écoulant entre la soumission du dossier au Comité de Protection des Personnes (CPP) et la signature du premier contrat hospitalier** permettant le démarrage de l'étude : 111 jours en 2012 contre 112 en 2010.

Contexte réglementaire

- **'assurance maladie est obligatoire**. La protection sociale envers maladie est assumée essentiellement par l'Assurance Maladie. Toute la population est couverte par l'Assurance Maladie, généralement sur une) ou familiale (ayant droit).
- L'Autorisation de Mise sur le Marché européenne d'un produit comprend l'évaluation scientifique de l'innocuité, l'efficacité et la qualité du nouveau produit par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), qui communique ensuite ses résultats à la Commission Européenne. Le rapport bénéfice/risque est un point clé de cette analyse. La procédure prend moins de 210 jours.
- Au niveau national, l'AMM est octroyée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). La Haute Autorité de Santé (HAS) est chargée de rendre un avis sur les médicaments remboursés et en cours de remboursement.

International

- 35 Mds \$ d'export dans le secteur pharmaceutique en 2011.
- Créé en Mai 2013, le **label 'Bpifrance export'** a vocation à fédérer les différents soutiens publics à l'export en proposant des financements et produits d'accompagnement publics à l'export de Bpifrance, UbiFrance et Coface.
- **Simplification des mesures de soutien à l'exportation des PME et ETI** : le **'prêt de développement export'** lancé par Bpifrance en septembre 2013 devient le seul prêt pour financer les investissements de développement de l'activité à l'exportation ou d'implantation à l'étranger. Il peut couvrir le besoin en fonds de roulement généré par le projet de développement et les investissements immatériels ou corporels à faible valeur de gage.
- **Accord de partenariat pour favoriser la croissance des entreprises françaises à l'international** signé entre la Société générale et Bpifrance en septembre 2013.
- 3ème pays investisseur en Espagne, avec 7,8% du stock total d'IDE accueillis par l'Espagne, derrière les Etats-Unis et le Royaume-Uni.
- **Partenaire commercial majeur de la Belgique tous secteurs confondus**. Le total des flux d'IDE sortant de Belgique s'élevait à 4,4 Mds € en 2011 et celui de la France de 8,6 Mds €. La France est le premier pays d'accueil des investissements belges depuis l'an 2000, et les Belges sont les huitièmes plus gros investisseurs en France.

Evolutions majeures depuis 2010

- Reprise de la croissance des biotechnologies.
- Les investissements par les business angels restent stables en 2012, après une année 2011 difficile.
- Baisse de l'attractivité de la France pour les essais cliniques qui tend à s'améliorer grâce aux efforts réalisés pour alléger la durée des procédures.
- Nombreux dispositifs mis en place pour relancer la compétitivité des industries françaises.

ISRAËL

Présentation

	2012	Tendance depuis 2011
Nombre d'entreprises de biotechnologies en santé	134	↗
CA	0,58 Md €	↗
Nombre d'emplois	4 000	↗
Nombre de produits en développement	290	↗

Spécialisations :

- Le nombre d'entreprises de biotechnologies a presque triplé depuis 2003.
- 4^{ème} pays en Europe en termes de produits en développement en 2012.
- Près de 90% des entreprises sont des PME de moins de 50 employés. 69,6% comptent moins de 10 employés.
- Possède le plus grand nombre de start-up en biotechnologies par habitant au monde.
- Forte expertise dans la recherche sur les cellules souches, les thérapies innovantes et les dispositifs médicaux.
- 12% des entreprises au stade préclinique, 18% au stade clinique.
- Fort positionnement vis-à-vis des maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, et en oncologie.

Forces : Forte production scientifique, fort potentiel de création d'entreprises, esprit entrepreneurial, main d'œuvre qualifiée, dispositifs de valorisation de la recherche performants.

Faiblesses : Marché encore immature.

Financement public

- **Programmes de subventions et de dispositifs d'aides pour la R&D** proposés par le gouvernement d'Israël :
 1. L'Office of the Chief Scientist (OCS) contribue à hauteur de **50% des dépenses de R&D** des entreprises de haute technologie, y compris celles des sciences de la vie. 106 M\$ investis en 2012, soit 25% des investissements totaux de l'OCS dans les entreprises de sciences de la vie (26% en 2010 et 24% en 2011). Depuis 2005, 2,9 Mds \$ ont été investis dans le secteur des sciences de la vie.
 2. Le **Programme Kamin** de l'OCS vise à combler le fossé entre la recherche appliquée et l'industrie en finançant 85% des projets approuvés en recherche appliquée pour un maximum de 2 ans. 60% des projets sont en sciences de la vie.
 3. Les **programmes Magneton et Nofar** de l'OCS soutiennent la recherche académique pour promouvoir le transfert de technologies de l'académie à l'industrie. Les bourses peuvent représenter jusqu'à 66% des dépenses en biotechnologies. Le budget des bourses Magneton peut aller jusqu'à 900 000 \$ par projet.
- Une organisation à but non lucratif de l'OCS, le **programme TNUFA (Israël Idea Promotion Centre)**, alloue des subventions à des entreprises pour les études préliminaires de R&D, jusqu'à 45 000\$ (protection de la propriété intellectuelle des études, de prototypage et de faisabilité), conseille et forme à la recherche de partenaires et d'investisseurs. Le budget du programme provient de redevances de projets financés.
- **Bourses bi-nationales** dont les entreprises en sciences de la vie peuvent bénéficier dans le cadre de projets collaboratifs.
- **Réduction d'impôt sur les sociétés** dans certaines zones rurales (Galilee et Negev par exemple). Elle était de 10% en 2011-2012 et sera de 7% en 2013-2014 et 6% en 2015. Dans le reste du pays, des réductions entre 12% et 15% sont proposées.
- Les investisseurs sont soumis à un **impôt sur les bénéfices** de seulement 15%.
- Des **réductions d'impôts sont prévues pour les immigrés** avec des taux régressifs jusqu'à 3 ans.
- Impôt sur les sociétés de 25%.

Financement privé

- **Montant total des levées de fonds privés en 2011** : 275 M€
- **Nombre d'entreprises cotées en bourse** : 3
- **Capitalisation** : 1 Md €
- **Dispositifs d'appuis privés** :
 - 13 M\$ investis par Merck Serono (filiale de Merck KGaA) dans un fonds d'investissement au sein d'un incubateur pour le développement de nouveaux médicaments, le **Merck Serono Israël Bioincubator Fund**. Le but est de **financer la recherche de 6 start-up israéliennes entre 2011 et 2018**.
 - Nombreux investissements en capital-risque, israéliens et étrangers, en R&D. 70 fonds de capital-risque ont investi environ 1,9 Md \$ en 2008.
 - En 2012, le gouvernement d'Israël a lancé un fonds d'investissement de 80 M\$ dédié aux sciences de la vie avec OrbiMed, une société leader en investissement. Le fonds OrbiMed Israël Partners Limited Partnership (222 M\$) investit dans la biotechnologie, les produits pharmaceutiques, les dispositifs médicaux et le diagnostic à différents stades de maturité, dès l'amorçage.

R&D Collaborations

- **Nombre de brevets biotech en 2012** : 140
- **Dépenses de R&D des entreprises en 2012** : 1,3 Md €
- Israël comprend 7 universités (dont 3 ont un département de biotechnologies), 10 instituts de recherche et 5 écoles de médecine de renommée mondiale. Les universités offrent des activités d'enseignement et de recherche, et sont responsables de la commercialisation de la propriété intellectuelle. Les instituts de recherche, tels que le Technion et le Weizmann Institute, sont reconnus internationalement.
- Israël compte le **plus grand nombre de scientifiques per capita**, avec 1/3 des scientifiques spécialisés en sciences de la vie et 50% des activités de recherche en sciences de la vie.
- **13 offices de transfert technologique** mis en place par le gouvernement dont 8 sont basés dans les universités et 5 dans les hôpitaux. 70% des développements commerciaux dans le secteur des sciences de la vie.
- **24 incubateurs biotechnologiques** mis en place par le gouvernement pour attirer les big pharma internationales en Israël. Financements de projets à hauteur de 2 M\$ sur 3 ans (85% par le gouvernement et 15% par l'incubateur). Parmi eux, 12 incubateurs ont investi dans les sciences de la vie et 50% des entreprises présentes dans les incubateurs appartiennent au secteur des sciences de la vie (42% en dispositifs médicaux et 8% en pharma-biotech).
- Présence de **pépinières d'entreprises** comme le parc hightech de Matam qui associe start-up israéliennes et grands groupes américains.
- **Comité national des biotechnologies** créé en 1995 dans le but de promouvoir et développer le secteur des biotechnologies en Israël.
- Existence de **clusters** en santé-sciences de la vie : Rehovot-Tel Aviv, Jerusalem's Health et Life Sciences Cluster.
- Cluster technologique avec la **Silicon Wadi**, inspirée de la Silicon Valley, qui représente un écosystème pour les start-up spécialisées dans les nouvelles technologies.
- **Population jeune** (28% a moins de 15 ans et 10% plus de 64 ans) et **hautement qualifiée**, recherchée par les entreprises pharmaceutiques qui cherchent à se développer dans la région.
- **Fort esprit entrepreneurial** qui se reflète par un grand nombre de start-up en sciences du vivant. Israël est souvent appelé la **'Start-up Nation'**. Les entreprises sont **en phase de maturation** avec un passage au développement clinique et en phase de pré-commercialisation. Israël fait ainsi partie des premiers pays du monde en termes de start-up de haute technologie et de dépenses de R&D par habitant (4,4% du PIB).
- **Programme international** dans le secteur des biotechnologies pour les étudiants en thèse, le **Bio-Innovation Medical Science course**, qui regroupe des étudiants de l'Université de Technologie de Sydney, du Technion et de la Stanford Medical School.
- **Collaborations entre académiques et industriels facilitées** aux étapes précoces par le programme Kamin fournissant des bourses aux chercheurs universitaires dont les projets ont un potentiel commercial, bourses de 3 ans et jusqu'à 110 000\$.
- **Programme Entrepreneur in Residence (EIR)** du Technion facilitant l'association entre des entrepreneurs hors du campus et des chercheurs qui souhaitent **développer et valoriser une technologie**. Ils acquièrent ensemble une partie du capital de la start-up créée.
- **Leader en termes de nombre de publications par habitants**, 60% étant dans le secteur des sciences de la vie.
- **N°2 mondial en termes de brevets per capita**.

Essais cliniques

- Le nombre d'essais cliniques enregistrés est en **constante augmentation (3% des essais au monde en 2012)**.
- **Les universités étrangères et multinationales sollicitent fortement les hôpitaux israéliens** grâce à leur qualité et à la forte concentration d'experts médicaux certifiés. Environ 1/3 des essais cliniques sont réalisés par des entités étrangères. Les hôpitaux israéliens ont gagné en popularité grâce à la disponibilité des patients, à de faibles taux d'abandon, au respect des normes de qualité globale, et aux traitements efficaces des données, qui peut s'expliquer par le fait que les professionnels de santé d'Israël utilisent des **dossiers patients informatisés**.
- **Les industries israéliennes génèrent davantage d'études** (cliniques, épidémiologiques et économiques) pour permettre à leurs produits d'être inclus dans le 'Health Basket'.
- **Coût moyen des essais cliniques moins élevé** qu'aux Etats-Unis. Temps d'acceptation moyen d'un essai clinique entre 12 et 18 semaines et entre 9 et 10 pour les 'Special Trials' (certains essais en phase III).

Contexte réglementaire

- En 1995, Israël a promulgué une loi sur l'assurance santé nationale, octroyant une **assurance santé de base à tous les résidents israéliens et couvrant le 'Health Basket'** qui comprend à la fois les services médicaux et produits médicaux spécifiques. Les traitements et les produits inclus dans cette liste sont fixés par l'Etat chaque année. Les résidents doivent payer environ 5% du revenu afin d'appartenir à l'une des quatre caisses d'assurance maladie non gouvernementales; dans certains cas, ils sont tenus de co-payer le traitement.
- Depuis 1995, la FDA et le Ministère de la santé israélien ont signé un accord de reconnaissance des résultats des essais cliniques conduits en Israël et une autorisation des nouveaux produits qui y sont testés.
- Israël a rejoint l'OCDE en 2010. Les ressources allouées aux services de santé sont modérées bien qu'Israël soit 4^{ème} pays au monde en termes d'efficacité des soins de santé. **Les dépenses nationales de santé sont plus faibles que la moyenne de l'OCDE** (7,7% contre 9,3% en 2011).
- Suite à la crise économique et aux coûts de la défense grandissant, le Ministère de la santé israélien **n'inclut plus tous les nouveaux médicaments et DM au National Health Basket**. En 2012, seuls 77 produits ont été ajoutés au panier de produits remboursés, contre près de 200 pour 2010 et 2011.

International

- Les exportations en sciences de la vie ont atteint 8,9 Mds \$ en 2011, soit une hausse de 10% par rapport à 2010.
- 80% des produits de biotechnologies sont exportés.
- Le **MATIMOP**, organisme de l'OCS, vise à superviser/orchestrer les collaborations industrielles internationales. Il gère un réseau de 29 accords bilatéraux avec divers pays. Israël participe également à plusieurs programmes liés à la recherche de l'UE tels que: EUREKA, Eurostars, CIPEEN, Galileo, ERA-NET et FP7.
- **Nombreux programmes bi-nationaux** de financement d'activités de R&D avec des homologues étrangers afin de favoriser des partenariats internationaux. Programmes gérés par le MATIMOP dont le BIRD (Israël-USA), le CIIRDF (Israël-Canada), le SIIRD (Israël-Singapour), le BRITECH (Israël-Royaume Uni), le KORIL (Israël-Corée), l'i4RD (Israël-Inde) et le VISTECH (Israël-Australie).
- Implication d'Israël dans des **accords de R&D** avec l'Autriche, la Belgique, la Chine, la France, l'Allemagne, Hong Kong, l'Irlande et le Pays-Bas.
- Pour **faciliter l'implantation de grands groupes internationaux, le programme Yozma**, lancé en 1993, consiste pour l'Etat à doubler tout investissement privé en ajoutant la moitié du capital et à proposer aux investisseurs privés, en cas de réussite du projet, de racheter à bas prix la part publique.
- **Réduction de l'impôt** sur les sociétés si 25% du chiffre d'affaires total est exporté. Certaines biotechnologies peuvent toutefois également en bénéficier, sans avoir d'exportations.

Evolutions majeures depuis 2010

- Bien que le nombre d'entreprises de biotechnologies ait presque triplé depuis 2003, il semble que la transition d'une période d'incubation à une période de maturation soit en cours au sein des entreprises de biotechnologies de santé.

ITALIE

Présentation

	2012	Tendance depuis 2011
Nombre d'entreprises de biotechnologies en santé	176	↙
CA	1,1 Md €	↗ (+5%)
Nombre d'emplois	1 543	↙
Nombre de produits en développement	136	↗

Spécialisations :

- L'Italie maintient une activité notable grâce à la présence d'une cinquantaine de sociétés pharmaceutiques et filiales de multinationales italiennes.
- 83% des entreprises ont moins de 250 employés et 65% moins de 50 salariés.
- Nombreuses start-up et spin-off académiques.
- 84% des entreprises sont exclusivement dédiées à la santé humaine.
- Innovations dans le domaine du diagnostic.
- Contribution majeure pour le traitement des maladies rares avec un niveau d'excellence dans les domaines des médicaments orphelins et des thérapies avancées.
- Fort positionnement en oncologie (40%), neurologie (13%), infectiologie (11%) et maladies auto-immunes/inflammatoires (10%)

Forces : Implication des sociétés pharmaceutiques et filiales de multinationales italiennes.

Faiblesses : Fortes difficultés d'accès aux financements publics et privés, situation économique générale peu favorable au maintien du soutien dans le secteur.

Financement public

- **Très peu d'aides** vis-à-vis des biotech de santé.
- **Start-up innovantes reconnues légalement** depuis 2012 avec la Decreto Crescita 2.0, leur permettant d'avoir accès à plus d'aides du gouvernement.
- **Volonté du gouvernement de permettre la croissance des start-up innovantes : projet Growth Act 2.0** proposé en décembre 2012 dont les objectifs sont en accord avec le National Reform Programme défini au niveau européen. Ce projet propose :
 - (i) des contrats temporaires plus flexibles,
 - (ii) des formes alternatives de contributions des employés et des fournisseurs,
 - (iii) des réductions d'impôts pour les investissements dans des activités de R&D de start-up et PME innovantes; Pour un individu, réduction de 19% sur l'impôt brut pour un montant maximum de 500 k€ et pour une personne morale, déduction du revenu imposable de 20% d'un montant maximum de 1,8 M€; déductions sous réserve du maintien de la participation dans le capital social de la société pour un minimum de deux ans.
 - (iv) des collectes de fonds informatisées plus efficaces (coordonné par le CONSOB, Commissione Nazionale per le Società e la Borsa),
 - (v) un accès facilité aux crédits à taux 0 avec des garanties favorables.
- Le gouvernement vient d'accepter le **crowdfunding** pour les start-up avec des réductions d'impôts pour les investisseurs, que ce soit une personne ou une société.

Financement privé

- **Montant total des levées de fonds privés en 2012** : < 20 M€, loin derrière les autres pays de l'UE.
- **Nombre d'entreprises cotées en bourse** : 1
- **Capitalisation** : 170 M€
- **Dispositifs d'appuis privés** :
 - **Difficultés d'accès aux financements** en comparaison aux autres pays, notamment pour attirer les investisseurs en capital-risque. Les montants collectés sont également inférieurs, 13% de leurs ressources seulement. 33% de leurs ressources sont des auto-financements.
 - **Le capital-risque et le capital-développement ont très fortement reculé** entre 2008 et 2009. Ils sont repartis à la hausse en 2010, sauf pour les PME. Des mesures ciblées de lutte contre la crise introduites par le gouvernement sont entrées en vigueur en 2010 pour la création d'un fonds de capital-investissement avec une dotation de 1 Md € pour renforcer la capitalisation des PME.
 - L'amélioration de l'accès des PME au crédit a mis également à **contribution la Caisse des dépôts et prêts (Cassa Depositi e Prestiti)** en mobilisant 8 Mds € prélevés sur les dépôts postaux et affectés aux prêts de PME. Cet accord a été signé avec l'Association bancaire italienne et avait permis d'allouer 2,8 Mds € aux PME en 2010.

R&D Collaborations

- **Nombre de brevets biotech en 2012** : 108
- **Dépenses de R&D des entreprises en 2012** : 496 M€
- L'Italie souffre d'une **légère baisse du nombre de biotech en santé** qui peut s'expliquer par le fléchissement des ventes et le resserrement des conditions de crédit suite à la crise économique, engendrant des problèmes de trésorerie.
- **L'Italie maintient une activité notable grâce à la présence d'une cinquantaine de sociétés pharmaceutiques et de filiales de multinationales italiennes** qui réalisent 83% du CA total des biotech rouges au sens large, financent 65% des investissements totaux et emploient près de 65% des employés totaux dans la R&D (CA et nombre d'employés comprenant ces grands groupes à hauteur de 6,77 Mds € et 5 436 personnes respectivement).
- 38% des entreprises sont des start-up, 20% des filiales de grands groupes italiens, 18% des spin-off académiques, 7% de industries pharmaceutiques italiennes et 8% des spin-off ou spin-out privées.
- **84% de ces biotech sont exclusivement dédiées à la santé humaine.**
- **Nombreuses start-up et spin-off académiques** avec 86 % des projets de développement dans la phase préclinique et 53 % dans la phase I.
- Plus de 50% des biotech rouges **se focalisent sur le développement et la commercialisation de produits réalisés en interne (R&D).**
- **Deux associations dédiées aux biotechnologies** : Assobiotec et APSTI (Associazione Parchi Scientifici e Tecnologici Italiani).
- **30 parcs scientifiques et technologiques dont 14 sont spécialisés en biotechnologies**, des incubateurs et des agences régionales aident les nombreuses start-up et spin-off académiques italiennes.
- **3 instituts nationaux de recherche publics dans ce secteur.**
- Existence de **clusters** en santé-sciences de la vie spécialisés en biotechnologies : Lombardie, Naples et Venise (Cluster in Biomedicine de Friuli Venezia Giulia).
- Le Ministère de la Recherche a mis en place un **grand cluster spécialisé en biotechnologies de santé humaine**, l'Advanced Life Sciences in Italy, **ALISEI**, afin de soutenir les biotech et de favoriser la création de nouveaux produits en facilitant les transferts de technologie et l'attraction des investisseurs.
- Les biotechnologies de santé sont principalement dans le nord et le centre de l'Italie.
- Croissance de **centres d'excellence** nécessaires à la mise en place de collaborations et de synergies entre les académiques et industriels, au niveau national et international.
- 60% des produits en développement des industries étrangères sont en phases cliniques II et III alors que les **produits des entreprises italiennes sont en majorité au stade préclinique.**
- Les biotech se financent dans 1/3 des cas grâce à des fonds propres, 28% grâce aux fonds publics et 13% grâce aux capitaux-risques et investissements. 2% ont recours aux IPO et 2% aux post-IPO.
- Afin d'accroître le transfert de technologies, les accords de licence, les partenariats avec des industriels, la création de spin-off et les obtentions de fonds, le **projet BioTTasa** (Technology Transfer and Integration of Biotechnology for Health, Food and Environment) vient d'être lancé en Italie pour les deux années à venir.

Essais cliniques

- Les centres de recherche, publics et privés, dans lesquels les entreprises effectuent leurs essais cliniques représentent à la fois la possibilité de soigner, avec un coût nul pour le NHS, des patients avec des thérapies innovantes.
- Contexte administratif et réglementaire peu attractif pour la conduite des essais cliniques de phase I.
- La plupart des essais cliniques de phase I des entreprises de biotech italiennes sont réalisés à l'étranger, dans des instituts cliniques ou des CRO.
- Référence au niveau européen pour les essais cliniques de phases II et III.
- Afin d'améliorer les compétences scientifiques des essais cliniques de phase I, Assobiotec (Association Italienne du développement des biotechnologies) a signé un accord avec l'Agence Italienne des Médicaments (AIFA) et l'Institut national de la Santé (ISS), qui prévoit des 'fast tracks' en ce qui concerne l'évaluation et le remboursement des produits, pour les entreprises qui sont prêtes à effectuer les phases I et II en Italie, avec des exemptions de droits fiscaux produit sur le marché.

Contexte réglementaire

- Tous les travailleurs en Italie sont **obligatoirement couverts par l'assurance sociale**. La grande majorité des travailleurs salariés et non-salariés doivent être affiliés au régime général obligatoire d'assurance (Assicurazione Generale Obbligatoria).
- L'Autorisation de Mise sur le Marché européenne d'un produit comprend l'évaluation scientifique de l'innocuité, l'efficacité et la qualité du nouveau produit par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), qui communique ensuite ses résultats à la Commission Européenne. Le rapport bénéfice/risque est un point clé de cette analyse. La procédure prend moins de 210 jours.

International

- 15,1 Mds € d'export en 2012.
- Le projet **Growth Act 2.0 aide à l'internationalisation** en faisant bénéficier les start-up innovantes de services de l'ICE, l'agence de promotion du commerce italien, et le Desk Italia, la première interface pour investisseurs étrangers promue par le Ministère du Développement Economique d'Italie.
- Développement de **réseaux 'Telescience'** pour faciliter les collaborations internationales.
- **52% des projets de R&D en cours sont réalisés par des biotech étrangères.**

Evolutions majeures depuis 2010

- Entre 2011 et 2012, malgré une diminution du nombre de biotech et d'employés, le secteur de la santé en Italie a connu une augmentation des investissements en R&D et du CA, qui s'explique par la forte présence de groupes pharmaceutiques qui soutiennent le secteur à tous les niveaux et par le changement de business model des entreprises qui ont appris à avoir moins de moyens.

Business development

Quelques exemples de success story :

- Holostem Advanced Therapies, spin-off universitaire fondée en 2008. Spécialiste de la médecine régénérative à partir de cellules souches épithéliales à visée dermatologique et ophtalmologique.
- MolMed, spin-off académique fondée en 1995. Spécialiste des thérapies innovantes en oncologie. Accord de licence signé avec GSK.

ROYAUME-UNI

Présentation

	2012	Tendance depuis 2011
Nombre d'entreprises de biotechnologies en santé	1073 (15% avec un CA >5M£)	↗
CA	5,1 Mds €	↗
Nombre d'emplois	26 900	↘
Nombre de produits en développement	420	↗

Spécialisations :

- 1^{er} pays européen en termes de produits en développement clinique en 2012.
- 98% ont moins de 250 salariés et 89% moins de 50 employés.
- 1/3 actives en R&D et 2/3 sont dans la chaîne d'approvisionnement.
- 48% des entreprises ont moins de 10 ans.
- 66% d'entreprises de service VS 34% d'entreprises de produit.
- Entreprises principalement positionnées en oncologie et maladies infectieuses, puis en maladies du système nerveux central et immunitaires.
- Cœur de compétence en anticorps thérapeutiques et petites molécules chimiques.
- Volonté d'être un leader en médecine translationnelle.

Forces : Nombreuses aides gouvernementales ciblées et facilité d'obtention de fonds privés, soutien public dédié et ciblé sur les biotechnologies et certains axes technologiques, pays leader en biotech de santé en termes de nombre d'entreprises et de produits en développement.

Faiblesses : Coût élevé des essais cliniques, consolidation des petites entreprises, enjeu de financement du développement.

Financement public

- Engagement du gouvernement à **soutenir les sciences de la vie** grâce à différentes initiatives : le Fonds d'investissement de partenariat de recherche (**UK Research Partnership Investment Fund**) avec un budget de 300 M£; le Fonds de croissance régional (**Regional Growth Fund**) doté de 42 M£ au 3^{ème} tour; la **Biobanque**.
- Investissement d'1 Md £ par an via le NIHR (National Institute for Health Research) pour **renforcer les réseaux entre l'académie, l'industrie et le NHS** (National Health Service).
- Programme de soutien de 25 M£, le **RegenMed Program** (Regenerative Medicine), qui cible l'industrie de la médecine régénérative avec comme objectif d'accélérer la transition entre la recherche et l'industrie.
- En 2013, le Ministre des Universités et Science a annoncé un fonds de 35 M£ pour la **mise en place de 2 nouveaux BBSRC** (Biotechnology and Biological Sciences Research Council), conseils de recherche soutenant la recherche et la formation pour développer les industries de biotechnologies et bioénergies au Royaume-Uni. Le 1er appel de 15 M£ sera consacré aux réseaux des industries de biotechnologies, pour soutenir les collaborations entre académiques et industriels.
- Développement annoncé en 2012 d'un établissement en libre accès de production de biomédicaments, le **National Biologics Industry Innovation Centre** avec un investissement de 38 M£.
- Le **Seed Enterprise Investment Scheme** (SEIS) a démarré en avril 2012 et propose des avantages sur les impôts pour tout investissement envers les nouvelles PME. La réduction est de 50% de l'investissement, avec une limite de 100 000 £ investis.
- Nouvelle exonération de la TVA (**Finance Act**) instaurée depuis juillet 2012 pour promouvoir les collaborations.
- Bien que non spécifique du secteur des sciences de la vie, le gouvernement a également mis en place d'autres politiques visant à garantir le Royaume-Uni comme destination pour les investissements étrangers :
 - La **Corporation tax** est un impôt sur les sociétés de 24%, avec un taux réduit de 21% pour les PME qui sera ramené à 20% en avril 2015,
 - La **Patent Box** permet aux entreprises innovantes dans le Royaume-Uni de bénéficier d'un taux d'impôt sur les redevances perçues sur les brevets réduit à 10% contre 23% normalement (depuis avril 2013),
 - Un **crédit d'impôt** en R&D de 10% pour les grandes entreprises et des allègements fiscaux de crédit à 225% des coûts pour les PME.

Financement privé

- **Montant total des levées de fonds privés en 2013** : 380 M€
- Le Royaume-Uni mène l'Europe en termes d'investissements en capital obtenus en 2012 et en nombre de tours de financement. 2^{ème} place en termes de fonds de capital-risque recueillis, derrière l'Allemagne.
- **Nombre d'entreprises cotées en bourse** : 21
- **Capitalisation** : 1,9 Md €
- **Dispositifs d'appuis privés** :
 - Fonds de capital-risque créé en 2009, le **UK Innovation Investment Fund (UKIIF)**, destiné aux petites entreprises innovantes, incluant les start-up et les spin-off. 2,2 Mds £ investis dans les PME fin 2012.
 - Deux autres fonds dédiés au financement d'amorçage des PME innovantes : l'**Enterprise Capital Funds programme** doté de 300 M€ et le **Business Angel Co-Investment Fund** doté de 50 M€, ce dernier ciblant les régions dont la part de fonds public est faible.
 - Le **Biomedical Catalyst fund** (180 M€), initiative gérée par le Medical Research Council (MRC) et le Technology Strategy Board (TSB) qui vise à soutenir le développement des biomédicaments des PME innovantes en particulier dans la phase de la 'vallée de la mort'.
 - De nombreux fonds sont obtenus via les capitaux-risques.
 - Le Royaume-Uni mène l'Europe en termes de capitaux soulevés et de nombre de tours de financements.

R&D Collaborations

- **Nombre de brevets biotech en 2012** : 354
- **Dépenses de R&D des entreprises en 2012** : 66 Mds £ au niveau global
- L'activité des biotech est principalement concentrée **au sud et à l'est de l'Angleterre** avec d'autres concentrations importantes en Ecosse, au Pays de Galles et au nord-ouest de l'Angleterre.
- Existence de **clusters** en santé-sciences de la vie, England's Northwest, et spécialisés en biotechnologies, Cambridge Biotech cluster, Scottish Life Sciences cluster, Oxford. **Silicon Fen**, cluster de hautes technologies à Cambridge, 2^{ème} plus grand marché de capital-risque après la Silicon Valley.
- Le **BioQuarter d'Edinburgh** est un des 4 sites phares en sciences de la vie qui rassemble un pôle de croissance industriel, des scientifiques et cliniciens afin d'accélérer la croissance du cluster des bio-sciences de l'Ecosse.
- Le **NIHR Translational Research Partnerships** vise l'intensification des collaborations entre l'industrie, le NHS et le secteur universitaire dans le domaine de la médecine translationnelle. Le but est d'accroître la visibilité du pays à l'international sur ce secteur en créant une entité regroupant l'ensemble des meilleurs organismes. Parmi eux, le **Scottish Translational Medicine Research Collaboration** correspond à la collaboration entre 4 centres universitaires d'excellence écossais, Pfizer, des entreprises écossaises et le NHS sur le thème de la médecine translationnelle. Par ailleurs le Wellcome Trust et GSK ont mis en place un biocubateur sur le site de Stevenage de GSK, visant à favoriser la mixité entre les start-up et les grands groupes.
- De 2012 à 2017, 800 M€ seront investis par le NIHR pour créer de nouveaux centres de recherche biomédicale et deux nouveaux NIHR Translational Research Partnerships qui se focaliseront sur les maladies inflammatoires. Ces infrastructures complèteront les 50 centres déjà répertoriés dans le Medicine Resource Finder.
- Mise en place de réseaux par le TSB pour **favoriser les partenariats et le transfert de technologies dans le secteur de la santé** : **HealthTech and Medicines Knowledge Transfer Network (KTN)** et **Biosciences KTN**.
- Le site de GSK (Stevenage, UK) accueille un incubateur d'entreprises de start-up pour favoriser les collaborations entre grands groupes et petites structures.
- Le **BBSRC (Biotechnology and Biological Sciences Research Council)** est l'un des 7 conseils de recherche au Royaume-Uni qui soutient la recherche et la formation en biotechnologies avec un budget gouvernemental pour 2012-2013 de 467 M€ (308 M€ dédiés à la Recherche, 107 M€ aux infrastructures scientifiques et 52 M€ aux formations). 1600 scientifiques et 2000 étudiants chercheurs en université ou institut sont soutenus. Des financements sont attribués à 8 instituts de recherche, basés sur 6 campus. Les subventions font partie des **BBSRC's Strategic Longer and Larger Awards (sLoLa)**.
- Le **NIHR Invention for Innovation** fournit des financements (20M€ en 2013) pour aider les projets collaboratifs en santé et accélérer le développement et la commercialisation de nouvelles technologies innovantes.
- 1^{er} système d'accréditation de licences en sciences biologiques créé par le **Society of Biology Degree Accreditation Programme** pour renforcer la qualité de la main d'oeuvre (50 programmes prévus).
- Mise en place du forum **Council for Industry and Higher Education** pour permettre aux acteurs académiques et industriels de proposer les disciplines nécessaires au démarrage d'une carrière en sciences du vivant.
- Les établissements d'enseignements supérieurs sont évalués d'ici 2014 par le **Research Excellence Framework (REF)** afin de leur distribuer des financements de manière adéquate en 2015-2016 et augmenter leur visibilité.
- Le délai entre le dépôt et la délivrance d'un brevet à l'échelle nationale prend entre 3 et 4 ans.

Essais cliniques

- Les coûts de développement clinique sont parmi les plus élevés.
- Le Royaume-Uni a le **plus grand nombre de produits en préclinique et en essais cliniques de phase II**. 75% des produits de biotechnologies en essais cliniques de phases tardives en Europe sont produits par les industries du Royaume-Uni.
- Mise en place des **Clinical Research Network** intégrant le NHS afin d'améliorer la qualité, la rapidité et la coordination des essais cliniques et ainsi rendre plus attractif le pays.
- Depuis 2013, le temps entre la réception d'une demande d'essai clinique validée et le recrutement du premier patient est réduit à **70 jours** pour les nouveaux contrats afin d'améliorer les délais pour lancer un essai clinique.
- Le **NHS Operating Framework** a pour objectifs de doubler le nombre de patients des essais cliniques d'ici 2015, d'améliorer la prise en charge et la qualité des prestations, et de recueillir le ressenti des patients.
- **L'UK Clinical Trials Gateway (UKCT)** établi par le NIHR a pour mission de fournir au public des informations fiables et accessibles sur les essais cliniques au Royaume-Uni.
- **Publication** depuis 2012 des listes de participants aux essais cliniques (Clinical Research Zone) et accès du public aux informations des essais.
- Un service recensant toutes les informations relatives aux patients va être mis en place, le **Clinical Practice Research Datalink**, afin d'accélérer l'accès aux données des chercheurs (60 M€ investis).
- Afin **d'accélérer le processus de développement des médicaments**, des partenariats entre les universités (chercheurs et professeurs) et les services cliniques (médecins, patients) sont réalisés au sein des **Academic Health Science Centres**.

Contexte réglementaire

- Le **NHS** est le système de santé publique du Royaume-Uni auquel tout résident a accès.
- Renforcement des partenariats entre NHS, experts réglementaires (NICE, National Institute for Health and Care Excellence/Equivalent de la HAS) et industries des sciences de la vie par le **NHS Life Sciences Innovation Delivery Board** afin d'améliorer la qualité, la productivité et l'efficacité du NHS; d'accroître l'attractivité du NHS comme site de R&D; d'accélérer l'intégration de technologies médicales et produits thérapeutiques avec un bon rapport coût/efficacité au sein du NHS.
- **L'Innovation Pass** permet depuis 2009 à des patients atteints de maladies rares d'être traités par des médicaments qui ne sont pas encore approuvés par le NICE.
- Les contraintes sur les dépenses publiques conduisent à un renforcement des politiques de tarification et de remboursement des médicaments. Les prix des médicaments sont réglementés par le Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS) et le NICE, en évaluant le coût et l'efficacité des traitements et en définissant les remboursements par l'État.
- L'AMM européenne d'un produit comprend l'évaluation scientifique de l'innocuité, l'efficacité et la qualité du nouveau produit par l'EMA, qui communique ensuite ses résultats à la Commission Européenne. Le rapport bénéfice/risque est un point clé de cette analyse. La procédure prend moins de 210 jours.

International

- 31,9 Mds \$ d'export en 2011 dans le secteur pharmaceutique (11% d'export secteur pharmaceutique et DM).
- Fortes exportations de service dans le monde.
- La **Patent box** incite à l'investissement par les entreprises innovantes, visant ainsi à attirer davantage d'entreprises sur le territoire britannique.
- Le **Marketing Programme** vise à promouvoir les sciences du vivant au Royaume-Uni et attirer des investisseurs étrangers. L'UKTI (United Kingdom Trade and Investment, équivalent d'Invest in France et UBIFRANCE réunis) a ainsi accru ses activités de marketing en 2013 pour construire une marque "UK Life sciences" à l'étranger.

Evolutions majeures depuis 2010

- Avec sa base scientifique de classe mondiale, le soutien du gouvernement et une communauté d'investisseurs bien informés, le Royaume-Uni est un endroit compétitif au niveau mondial pour les entreprises de biotechnologies.
- Entre 2009 et 2013 ce secteur a réalisé une croissance de 22% du CA avec une forte performance dans le segment des petites molécules; en parallèle ce secteur a vu une baisse de 3,1% du nombre d'employés.

SUEDE

Présentation

	2012	Tendance depuis 2011
Nombre d'entreprises de biotechnologies en santé	361	↗
CA	3,4 Mds €	↗
Nombre d'emplois	8 739	↘
Nombre de produits en développement	190	↗

Spécialisations :

- 94% des entreprises sont des PME. 79% ont moins de 10 employés.
- 8% de spin-off publiques, 2% de spin-off privées et 15% de filiales.
- 6% d'entreprises de services.
- 20% des travaux sur les médicaments orphelins.
- Fort positionnement en oncologie, infectiologie, maladies du système nerveux central et métaboliques.
- Leader dans la recherche sur les cellules souches.

Forces : Un des leaders pour les essais cliniques malgré une diminution notée.

Faiblesses : Manque de fonds privés, manque de collaborations.

Financement public

- La **Medicon Valley** soutient la recherche en sciences de la vie en proposant un régime fiscal favorable pour les chercheurs et cadres étrangers, des dépenses de R&D entièrement déductibles des impôts, des bourses de thèse et des financements publics et privés.
- **VINNANOVA**, l'organisation gouvernementale suédoise de l'innovation fondée en 2001, investit chaque année environ 283 M€ dans diverses initiatives. Elle favorise les collaborations entre entreprises, universités, instituts de recherche et le secteur public. Elle investit à long terme dans les milieux de la recherche et de l'innovation et développe des lieux de rencontre. Les activités de VINNOVA se concentrent également sur le renforcement de la coopération internationale.
- La **Swedish Foundation for Strategic Research (SSF)** propose pour la période 2012-2017 des bourses de types : **Synergy Grants** (anciennement Framework grants) qui soutiennent la recherche collaborative entre 2 et 4 chercheurs; **Future Research Leaders**, **Ingvar Carlsson Award** et **Senior Individual grants** qui soutiennent le projet d'un chercheur ou de son groupe pour une durée de 3 à 6 ans et un budget de 100 à 300 k€ par an; et la **Strategic Mobility** qui aide à la mobilité entre secteurs, universités et disciplines en finançant le salaire du chercheur en mobilité. Ces bourses visent notamment les sciences de la vie et en particulier les biotechnologies.
- Le **Swedish Research Council (SRC)**, une organisation gouvernementale, consacre 570 M€ au financement de la recherche de haute qualité scientifique dans tous les domaines de la recherche chaque année. Elle soutient en particulier deux programmes de recherche, l'un sur les cellules souches et l'autre sur les soins de santé.
- Depuis 2001 une loi permet aux experts, spécialistes et chercheurs d'avoir une **réduction de 25%** sur leurs impôts sur le revenu pendant 3 ans (ces personnels peuvent résider en Suède jusqu'à 5 ans). Depuis 2012 cette loi est effective pour tout employé dans une certaine limite de salaires. Les impôts sur le revenu sont normalement de 56,5%, l'un des plus élevés d'Europe.
- Les impôts sur les sociétés sont de 26% et les coûts de R&D peuvent être déduits selon la **Swedish Tax Act**.

Financement privé

- **Montant total des levées de fonds privés en 2013** : 140 M€
- **Nombre d'entreprises cotées en bourse** : 16
- **Capitalisation** : 2,4 Mds €
- **Dispositifs d'appuis privés** :
 - ALMI Företagspartner propose des capitaux et des prêts (jusqu'à 28 000 €) aux PME innovantes en manque de financement pour soutenir le développement des produits.

R&D Collaborations

- **Nombre de brevets biotech en 2012** : 109
- **Dépenses de R&D des entreprises en 2012** : 3,4% PIB en sciences de la vie (13 Mds €).
- **4 bioclusters** : Medicon Valley, Stockholm-Uppsala Life Science, GöteborgBIO et BioTech Umeå.
- **Medicon Valley, un des plus denses et dynamiques bioclusters en Europe** avec son interaction unique entre les entreprises, les hôpitaux, les universités et les établissements publics de recherche. **Medicon Valley unit le Danemark et la Suède** et comprend 150 entreprises biotechnologiques et pharmaceutiques, 200 MedTech, 50 entreprises de service (CRO et CMO), 9 parcs scientifiques, 11 universités, 32 hôpitaux et une douzaine d'investisseurs en capital-risque. En 2010 la Medicon Valley représentait plus de 60% de l'industrie pharmaceutique et médicale scandinave. 300 M€ de fonds par an sont alloués pour soutenir les biotechnologies.
- La **Medicon Valley Beacons** est une initiative visant à favoriser la création des environnements de recherche de pointe au sein du biocluster Medicon Valley. L'objectif est d'attirer les talents, entreprises et capitaux au sein de la Medicon Valley.
- La recherche suédoise est un des **leaders vis-à-vis des cellules souches avec son centre d'excellence**, le Lund center for Stem Cell Biology and Cell Therapy.
- Les entreprises se trouvent majoritairement à Stockholm-Région d'Uppsala, suivie par la région de Malmö-Lund, Göteborg et Umeå.
- 65% des entreprises n'ont pas de partenariats en cours, ce qui semble s'expliquer par la difficulté à trouver des partenaires. 14% de collaborations avec les grands groupes et 3% avec des biotech.
- Nouvel institut de recherche suédois créé fin 2011, le **Life Science Foresight Institute**, pour aider les entreprises dans le secteur des sciences de la vie à la prise de décision stratégique. Deux études pilotes ont été lancées en 2012, dont une sur la **médecine personnalisée**.
- **SwedenBIO**, association des biotech suédoises des sciences de la vie fondée en 2002 et financée par VINNOVA. Son but est d'améliorer les conditions des industries de science de la vie en Suède, de promouvoir les réseaux et expertises des industries. Des prix sont desservis par SwedenBio pour distinguer les industries innovantes.
- **VINNOVA** favorise les collaborations entre académiques et industriels dans différents domaines dont les sciences du vivant. Des programmes pour les PME sont mis en place afin d'obtenir une main-d'œuvre qualifiée et une recherche reconnue internationalement (ex : programmes **Forska & VAX** et **VINN NU**).
- La **SSF soutient la recherche collaborative** via les différents programmes présentés dans la partie financement.
- VINNANOVA finance 17 **VNN Excellence Centres** afin d'encourager la recherche collaborative entre l'industrie et le secteur public, les universités et instituts de recherche. VINNANOVA souhaite en financer 25 au total sur une durée de 10 ans pour faciliter le développement de nouveaux produits et services.
- Les sociétés ont des difficultés à obtenir des financements et ainsi atteindre le marché.
- Des **programmes de master** spécialisés dans les biotechnologies appliquées sont proposés dans deux universités suédoises.
- **L'exemption for teachers** est une loi suédoise dont le principe de base est qu'un individu (employé ou non) est propriétaire des résultats de sa recherche. La règle est générale, et ne s'applique donc pas spécifiquement aux chercheurs, mais peut conduire à des accords avec l'employeur pour l'utilisation de l'invention.
- **NUTEK**, l'autorité nationale de développement technologique et industriel, **favorise le transfert de technologies** des PME innovantes avec des subventions pour la poursuite de l'élaboration des concepts, des prêts à faible intérêt et des programmes de réduction des coûts. De 2005 à 2015, 230 M€ seront distribués, dont VINNOVA et des capitaux-risqueurs participent (Industriefonden et la Innovationsbron). Parallèlement, une **variante suédoise du British Business Expansion Scheme** a été mise en place, qui prévoit des allègements fiscaux pour les investissements dans les petites entreprises, non cotées.

Essais cliniques

- Les **CRO suédoises réalisent 60% d'essais cliniques** avec une augmentation de 20% ces 4 dernières années. La Suède dispose donc d'infrastructures bien développées pour mener des essais cliniques. A l'échelle globale, une baisse du nombre d'essais cliniques est néanmoins notée depuis 2006 et pourrait s'expliquer par l'augmentation des coûts des essais cliniques, le manque de collaboration, une concurrence rude de pays européens qui améliorent leurs conditions d'essais cliniques (Royaume-Uni, Danemark, Belgique notamment).
- **65% des patients** d'essais cliniques de phases I à III sont **suédois**.

Contexte réglementaire

- Système de sécurité sociale payé par les employeurs à hauteur de 30% en plus du salaire de l'employé.
- L'AMM européenne d'un produit comprend l'évaluation scientifique de l'innocuité, l'efficacité et la qualité du nouveau produit par l'EMA, qui communique ensuite ses résultats à la Commission Européenne. Le rapport bénéfice/risque est un point clé de cette analyse. La procédure prend moins de 210 jours.

International

- 9,9 Mds \$ d'export en 2011 dans le secteur pharmaceutique.
- Fort export de la Suède.
- 34% des entreprises exportent. Ces entreprises représentent 85% des employés du secteur des biotech.
- La Suède et la Suisse ont introduit en Septembre 2012 la **Swiss-Swedish Innovation Initiative (SWII)** afin de soutenir les PME innovantes et leurs partenaires. 28 projets collaboratifs de R&D ont été approuvés en 2012 entre la Suisse et la Suède. 6 projets font également intervenir l'Allemagne comme 3^{ème} partenaire.
- La **SSF soutient la mobilité des chercheurs** via les différents programmes présentés dans la partie financement.
- Les activités de VINNOVA se concentrent également sur le renforcement de la coopération à l'échelle européenne et internationale en mettant en place des programmes. Dans le domaine des biotechnologies, les programmes établis sont les suivants :
 - Le programme **Multidisciplinary BIO** mis en place en 2005 et soutenant les collaborations entre les chercheurs académiques suédois et japonais. Environ 170k€ sont alloués chaque année à ce programme,
 - Le **Structural Genomics Consortium** pour la recherche collaborative entre le Canada, le Royaume-Uni et la Suède,
 - Le **Biology, Diagnosis and Treatment of Tuberculosis** et le **programme Indo-Swedish** (4 M€ pour la période 2013-2016 pour 4 à 6 projets) pour les collaborations avec l'Inde,
 - Les programmes **Eurostars et Eureka** pour investir dans des partenariats internationaux,
 - Le programme **Mobility for Groth** (anciennement VINNMER) soutient les chercheurs expérimentés (PhD ou équivalent) pour la mobilité et les collaborations internationales. Ce programme court sur la période 2012-2017 avec un budget total de 35 M€ dont 10 M€ sont co-financés par les Marie Skłodowska-Curie Actions de la Commission européenne.

Evolutions majeures depuis 2010

- Malgré une diminution du nombre d'emplois, les sociétés de biotechnologies en santé continuent leur croissance en termes de nombre et de produits en développement.

SUISSE

Présentation

	2012	Tendance depuis 2011
Nombre d'entreprises de biotechnologies en santé	146	↗
CA	4,1 Mds €	↘
Nombre d'emplois	4 104	↘
Nombre de produits en développement	310	↗

Spécialisations :

- Entreprises peu matures qui n'ont pas plus de 9 ans en moyenne sauf pour les 3 premières biotech créées dans les années 70 (Bühlmann Laboratories AG, Cerbios Pharma S.A. et Debiopharm S.A.).
- 5 sociétés créées en 2012 et 12 en 2011.
- Forte intensité de recherche, supérieure à l'UE et les USA.
- Présence d'une majorité de PME (89%).
- 98% des entreprises ont moins de 250 salariés et 89% moins de 50 salariés.
- 21,2% d'entreprises de service.
- La Suisse est très bien classée pour le nombre de publications dans plusieurs disciplines fondamentales, 1^{er} rang en immunologie, 2^{ème} en biologie moléculaire et 3^{ème} en pharmacologie.

Forces : Nombreuses collaborations, main d'œuvre qualifiée, nombreuses infrastructures, présence de grands groupes et d'investisseurs privés.

Faiblesses : Baisse de son chiffre d'affaires.

Financement public

- La Confédération suisse a soutenu le développement de la biotechnologie pendant des années, que ce soit par la **Swiss National Science Foundation (SNSF)**, la plus importante agence suisse faisant la promotion de la science et de la recherche, ou les **nouveaux programmes d'études** aux Swiss Federal Institutes of Technology de Zürich (ETHZ) et de Lausanne (EPFL).
- La **Commission for Technology and Innovation (CTI)** est l'organisme majeur de financement pour **soutenir les projets de R&D** des industries de biotechnologies **et les collaborations** entre académiques et industriels. Le CTI aide à la formation et au transfert de technologies par l'utilisation de réseaux nationaux. La CTI encourage donc les projets R&D orientés vers le marché; la création et le développement de start-up; le transfert de savoir et de technologie. En 2012 le budget de la CTI était de 22 M€.
- Pour atteindre ses objectifs dans le domaine R&D, la CTI complète son encouragement par l'introduction du **chèque d'innovation** ainsi que du **bon CTI** (subvention de 100 000 € au total en 2012). Introduit en 2009, le chèque d'innovation finance de petites **études préliminaires pour des projets R&D** et permet aux PME de prendre pied dans la collaboration R&D avec de grandes écoles (1M francs suisses au total, montant de R&D 7 500 francs suisses maximum). Le bon CTI permet à une entreprise de déposer un projet R&D rapidement et, dans un premier temps, en l'absence de partenaires concrets chargés de la recherche, le CTI finance la collaboration.
- Le **Fonds National Suisse (FNS)** est une fondation dont le but est de soutenir l'excellence de la recherche et d'encourager la recherche. En 2012, elle a pu investir 101 M€ dans la recherche fondamentale, pour 3 500 projets de recherche, un record depuis sa fondation il y a 60 ans. Cela représente une augmentation de presque 6% par rapport à l'année précédente. 24% des moyens ont été attribués aux sciences humaines et sociales, 35% aux mathématiques, sciences naturelles et de l'ingénieur, et 41% à la biologie et médecine.
- Impôt sur les sociétés entre 12 et 24%.

Financement privé

- **Montant total des levées de fonds privés en 2012** : 200 M€ dont 150 M€ par le capital-risque
- **Nombre d'entreprises cotées en bourse** : 9
- **Capitalisation** : 17,2 Mds €
- **Dispositifs d'appuis privés** :
 - **CTI Invest** est une organisation indépendante de droit privé qui réunit des investisseurs et qui propose aux jeunes entreprises une plateforme permettant de présenter leurs idées commerciales à un grand nombre de "business angels" (investisseurs) et d'entreprises de capital-risque aux niveaux national et international. CTI Invest souhaite ainsi combler les lacunes de financement qui existent dans la phase de création d'une entreprise. Cette organisation a investi 10 M€ en 2013.
 - Nombreux financements via les business angels.
 - 3^{ème} pays européen en termes de capital-risque obtenu.

R&D Collaborations

- **Nombre de brevets biotech en 2012** : 129
- **Dépenses de R&D des entreprises en 2012** : 1,4 Mds €
- En général les entreprises de biotechnologies **réinvestissent 34% de leur CA en R&D**.
- Les entreprises sont majoritairement concentrées dans les régions de Genève, Basel et Zurich.
- Forte intensité de recherche (34%) supérieure à l'UE et aux USA.
- 3^{ème} pays européen en termes de produits en développement en 2012.
- **Campus Biotech, plateforme de recherche d'excellence** créée en 2012 sur l'ancien site de Merck Serono. Ce site rassemble chercheurs et industriels pour développer le secteur des biotech de santé.
- Les universités de Berne, Bâle, Fribourg, Genève, Neuchâtel, Lausanne et Zurich ainsi que les universités de sciences appliquées à Muttentz, Sion et Wädenswil sont des éléments fondamentaux contribuant à la production **d'une main-d'œuvre qualifiée et compétitive** que l'industrie de la biotechnologie suisse a besoin pour maintenir sa position.
- Présence de **40 parcs technologiques et de nombreux incubateurs** dont la plupart ont des ressources favorables aux start-up, leur proposant les infrastructures nécessaires à la transition de la recherche au marché. Certains offrent des accès directs aux investisseurs et aux corps de financement.
- **4 bioclusters** : Greater Zurich Area Life Sciences, BioValley Basel, BioAlps et Biopolo Ticino.
- Présence de nombreuses start-up dans la région de Genève qui peut s'expliquer par l'évènement mis en place par la société Merck en 2012, l'**Entrepreneur Partnership Program (EPP)**. Il s'agit d'un fonds de 25 M€ d'aide aux spin-off et start-up dont le travail se concentre sur les activités commerciales lancées à Merck-Serono. Dans la 1^{ère} année de sa création, l'EPP a soutenu 6 nouvelles entreprises.
- Grâce aux grandes écoles spécialisées de Wädenswil, de Muttentz et de Sion, le **réseau Biotechnet Switzerland** met au service de l'industrie biotechnologique des compétences en matière de recherche, de développement et de formation, et donne accès à leurs infrastructures.
- **La CTI et le Fonds national suisse (FNS) encouragent la recherche** de façon complémentaire. Le FNS soutient depuis l'été 2011 des projets de recherche en recherche fondamentale orientée vers l'application au sein d'instituts de recherche. La CTI encourage de son côté depuis 2011 des projets d'instituts de recherche au potentiel d'innovation significatif. CTI et FNS garantissent le flux continu du transfert de savoir et de technologie des grandes écoles au marché. Les chercheurs sont propriétaires de leur recherche en Suisse.
- 27 start-up ont obtenues le **label CTI start-up** en 2012, qui distingue les entrepreneurs rencontrant le plus de succès, leur offrant tout un panel d'aides et de compétences.
- En 2012, la CTI a proposé une **formation à la création d'entreprise** à près de 3 700 jeunes entrepreneurs (start-up), le **CTI Entrepreneurship**.
- **930 collaborations** ont été recensées en 2012. 699 d'entre elles sont réalisées en R&D faisant intervenir un réseau fort de partenaires (75%). Les collaborations sont plus rares lors des phases de validation des produits, les entreprises souhaitant protéger leur propriété intellectuelle. Des collaborations pour la commercialisation des produits sont également recensées.
- Un réseau (**National Thematic Network**) créé en 2013 est spécialement dédié aux biotech : **SwissBiotech™**.
- Le **chèque d'innovation** et le **bon CTI** favorisent les collaborations.
- La **Swiss Technology Transfer Association (swiTT)** joue également un rôle majeur en soutenant les interactions entre les académiques et industriels, et en formant au transfert de technologies. La swiTT a plus de 100 membres, principalement des professionnels du transfert de technologies des instituts de recherche publics.

Essais cliniques

- La Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO) est la plateforme centrale des essais cliniques en Suisse qui encourage et coordonne la collaboration entre les centres. Elle se trouve à Basel et regroupe les 5 hôpitaux universitaires suisses, le St. Gallen Cantonal Hospital, le Swiss Academy of Medical Sciences (SAMW) et les représentants des facultés de médecine des universités suisses (Collège des Doyens). Le SCTO est ainsi connecté aux 6 unités d'essais cliniques (Clinical Trial Units, CTU).
- Les études cliniques de stade avancé sont régulièrement réalisées avec des centaines de patients répartis dans plusieurs centres afin de palier les fortes dépenses nécessaires pour ces études.
- Volonté de créer des collaborations entre les chercheurs et cliniciens pour les essais cliniques. A Zurich une initiative va dans ce sens, le 'Hochschulmedizin Zürich'.
- Diminution notée des essais cliniques.
- Opinion publique favorable : à Lausanne, 75% des patients contactés acceptent de participer à un essai clinique.

Contexte réglementaire

- SwissMedic est l'agence des médicaments suisse en charge de délivrer l'AMM.
- Le développement de nouveaux médicaments et des outils diagnostiques est cher. Il y a des normes strictes concernant, par exemple, la qualité du produit et la documentation du processus de production. Un fort investissement est nécessaire pour répondre à ces exigences.
- L'AMM européenne d'un produit comprend l'évaluation scientifique de l'innocuité, l'efficacité et la qualité du nouveau produit par l'EMA, qui communique ensuite ses résultats à la Commission Européenne. Le rapport bénéfice/risque est un point clé de cette analyse. La procédure prend moins de 210 jours.

International

- Taux d'export : **38%** en 2011, soit un des plus fort taux exportateur (pharmaceutique et chimique compris).
- Les ventes à l'étranger du secteur de la chimie, pharma et biotech, **plus grand secteur d'exportation de la Suisse**, ont connu en 2013 une croissance supérieure à celles du commerce extérieur helvétique en général. Elles ont progressé de 2,5% par rapport à 2012, atteignant **66,7 Mds €**.
- Les collaborations dans le secteur des biotechnologies ne se limitent pas à la Suisse. Près de **2/3 des collaborations dans ce secteur mettent en jeu un partenaire étranger**.
- La Suède et la Suisse ont introduit fin 2012 la **Swiss-Swedish Innovation Initiative (SWII)**. Cette initiative a pour but de soutenir les PME innovantes et leurs partenaires. 28 projets collaboratifs de R&D ont été approuvés en 2012 entre la Suisse et la Suède. 6 projets font également intervenir l'Allemagne comme 3^{ème} partenaire.
- Le FNS encourage également les collaborations entre chercheurs au niveau national et international.

Evolutions majeures depuis 2010

- Malgré la crise économique, les entreprises de biotechnologies suisses ont prouvé qu'elles pouvaient résister. Ainsi, le secteur est idéalement positionné pour défendre son rôle déjà prépondérant dans de nombreux domaines liés à la santé et à étendre son activité.
- Avec un niveau de vie élevé, une imposition modérée et une main-d'œuvre hautement qualifiée dans tous les secteurs de la biotechnologie, la Suisse a l'intention de rester un des leaders de la biotechnologie en Europe et dans le monde.

Business development

- Debiopharm Group à Lausanne. Etabli en 1979, cette société a développé deux molécules présentes dans 5 produits commercialisés dans le monde. Il s'agit de traitements de cancers colorectaux notamment. Des traitements d'hépatite C et de maladies rares sont actuellement en cours d'essais cliniques.

USA

Présentation

	2012	Tendance depuis 2011
Nombre d'entreprises de biotechnologies en santé	2175	↙
CA	46,2 Mds €	↗
Nombre d'emplois	100 100	↗
Nombre de produits en développement	5 000	↗

Spécialisations :

- Plus grand marché dans le secteur des biotechnologies.
- Leader dans le secteur des biotechnologies médicales.
- Plus grand marché de diagnostic *in vitro* au monde.
- Fort positionnement en oncologie (43%), neurologie (12%) et infectiologie (10%).

Forces : Fort dynamisme en termes de nombre d'entreprises et de croissance, présence d'investisseurs, dynamisme en bourse, structuration forte du transfert de technologies de l'académique vers le privé, culture entrepreneuriale, marché local fort.

Faiblesses : Effet de survalorisation en bourse (bulle ?), hétérogénéité de maturité entre clusters.

Financement public

- Le gouvernement souhaite conserver sa position de leader en biotechnologies et soutient fortement les initiatives pour la création de valeur, la recherche d'excellence et l'innovation. Via le NIH il propose entre autres :
 - Le programme **Small Business Innovation Research (SBIR)**, destiné à stimuler l'innovation technologique dans le secteur privé en soutenant la R&D pour des projets à potentiel de commercialisation des PME. Etude de faisabilité en phase I avec un fonds de 150 k\$ pour 6 mois, et effort de R&D en phase II avec un fonds d'1M\$ pour 2 ans permettant d'atteindre l'étape de commercialisation.
 - Le **Small Business Technology Transfer (STTR)**, destiné à stimuler les collaborations entre PME et instituts académiques, le transfert de technologies et la commercialisation de produits innovants. Etude de faisabilité en phase I avec un fonds de 150 k\$ pour 1 an, et effort de R&D en phase II avec un fonds d'1M\$ pour 2 ans permettant d'atteindre l'étape de commercialisation.
 - Le programme **NIH Clinical Trial Planning Grant**, destiné à soutenir les essais cliniques. Projets de 1 à 3 ans avec un budget de 100 à 450 k\$.
 - Le **NIH Exploratory/Developmental Research Grant Award**, encourage les étapes précoces de développement de projets. Maximum 2 ans de fonds et 275 k\$.
- **Nombreux consortium en biotechnologies** proposés par l'Etat pour favoriser les collaborations entre académiques et industriels, aider au transfert de technologies et générer une main d'œuvre qualifiée. Les fonds et la durée dépendent du programme.
- Pour stimuler les investissements en sciences de la vie, le gouvernement propose :
 - Un **crédit d'impôt** actuellement de 20% qui passera à 40% en 2015 sur les dépenses de R&D en sciences du vivant (150 M\$ maximum éligibles par an). Les dépenses éligibles seront également moins strictes.
 - Possibilité de **rapatrier des fonds étrangers** sans payer d'impôt afin d'investir cet argent en R&D en sciences de la vie (recrutement de personnel, partenariats, infrastructures).
- Développement du **crowdfunding** aux Etats-Unis en sciences du vivant depuis 2012 : une équipe de chercheurs de Columbia a récemment levé 25k\$ pour une étude sur la distribution sous-cellulaire d'amphétamines radioactives dans des cellules de cerveau murin.

Financement privé

- **Montant total des levées de fonds privés en 2012** : 12 Mds €
- **Nombre d'entreprises cotées en bourse** : 316
- **Capitalisation** : 262 Mds €
- Le marché boursier américain a atteint des sommets en 2012 et continue sa lancée en 2013.
- San Francisco Bay Area, New England et San Diego sont les régions leaders en collecte de fonds.
- **Dispositifs d'appuis privés** :
 - Une association regroupe tous les investisseurs en capital-risque des Etats-Unis, la National Venture Capital Association, et possède près de 400 membres. 15,4% de leurs investissements sont dédiés au secteur des biotechnologies en 2012, 2^{ème} secteur d'investissement après les logiciels.
 - Entre 2010 et 2012, le nombre d'accords a diminué (504 à 470) mais l'investissement a lui augmenté dans le secteur des biotechnologies (3,9 à 4,5 Mds €).

R&D Collaborations

- **Nombre de brevets biotech en 2012** : 3852
- **Dépenses de R&D des entreprises en 2012** : 19,3 Mds €
- **Augmentation des dépenses** de R&D de 7% par rapport à 2011. La R&D est pourtant sous pression dans de nombreuses PME qui ont dû diminuer de 41% leurs dépenses en 2012.
- Le bénéfice net de l'industrie a augmenté de 34% inversant largement le déclin de 2011.
- **Nombreuses universités d'excellence et instituts de biotechnologies reconnus internationalement.**
- Le **NIH** est constitué de 27 instituts et centres de recherche.
- Existence de **clusters en santé-sciences de la vie spécialisés en biotechnologies** : Massachusetts Biotechnology Cluster, Chicago, Greater Los Angeles, New York-New Jersey, Philadelphie, Triangle Research Park-Raleigh, San Diego, San Francisco Bay Area, Seattle, Washington-Baltimore. **Ceux de Boston (spécialisé dans l'oncologie, la génomique, la protéomique) et de San Francisco (produits biologiques) sont des leaders dans ce domaine.** Le secteur des biotechnologies est ainsi devenu le moteur principal de l'innovation dans la **Silicon Valley**.
- Très forte intensité de Recherche.
- San Francisco Bay Area a la plus forte concentration de biotech.
- Los Angeles et Orange County ont les plus hauts revenus en biotechnologies.
- La **répartition géographique du portefeuille de produits** de l'industrie américaine de biotechnologies est fortement **corrélée avec la taille des clusters locaux**.
 - New England, San Francisco Bay Area et San Diego prennent les trois premières places,
 - New England, qui a le plus de start-up, a le plus grand portefeuille de produits aux stades préclinique et phase I,
 - La région de San Francisco, qui a des entreprises relativement plus matures, a le plus grand portefeuille de produits en phases II et III.
- **Les sociétés repensent leurs business models**, d'autant plus pour les grands groupes, en favorisant les **collaborations** avec les instituts académiques lors du développement de produits. Les **Consortium** permettent l'établissement de ces collaborations.
- **Biotechnology Industry Organization (BIO)**, association représentant les biotech, les instituts académiques et les centres de recherche, mais également le **BioBusiness Forum**, une plateforme unique de discussion stratégique entre industriels, instituts de recherche universitaire et investisseurs du monde entier.
- **Biotechnology Institute**, organisation fondée par BIO et consacrée à l'enseignement des biotechnologies. Sa mission est de créer des vocations et d'obtenir et conserver une main d'œuvre qualifiée et reconnue internationalement. En 2012, le **Coalition of State Bioscience Institutes (CSBI)** a été créé dans cet objectif.
- Modification en mars 2013 de l'**America Invents Act (AIA)** : le système du **'premier déposant'** ('first-inventor-to-file', FITF) a remplacé le système du **'premier inventeur'** ('first-to-invent'), se mettant en conformité avec le reste du monde. La **période de grâce** qui permettait aux inventeurs de retarder le dépôt d'une demande de brevet dans un **délai d'un an**, quelle que soit la personne à l'origine de la divulgation, est maintenant **réservée à un ou des inventeurs**.
- Proposition du gouvernement **d'améliorer la vitesse et la qualité des examens de brevets** par l'US Patent and Trademark Office (USPTO) en échange d'un supplément de taxe temporaire et de réformes.
- Le secteur des biotechnologies fait partie des secteurs générant le plus de brevets.

Essais cliniques

- Les Etats-Unis (et le Canada) réalisent **4 essais cliniques sur 5** au niveau mondial et leur **recrutement de patients a augmenté** de 3,8% entre 2010 et 2012.
- Le NIH a mis en place une **base de données centralisant les essais cliniques** conduits aux Etats-Unis et dans le monde. En novembre 2012, 135 742 études menées dans 181 pays étaient recensées.
- **Difficulté à obtenir les informations relatives aux essais cliniques**, la moitié des résultats n'étant pas publiés, même après plusieurs années.
- **Délais longs** pour la réalisation des essais cliniques avec de nombreux patients souhaitant participer en attente.

Contexte réglementaire

- La **Food and Drug Administration (FDA)** est l'organisme gouvernemental donnant l'autorisation de mise sur le marché d'un produit de santé. La procédure peut prendre 2 ans et demi voire plus.
- **Fast track** : la FDA peut réviser un dossier d'AMM en 60 jours pour accélérer l'AMM de médicaments en phases cliniques traitant des maladies graves ou mortelles et démontrant le potentiel de répondre aux besoins médicaux non satisfaits.
- **L'Orphan Drug Act** permet aux patients atteints de maladies rares d'être traités avec des médicaments qui ne sont pas encore approuvés par la FDA.
- Le système de santé est privé aux Etats-Unis, de type mutualiste. **Depuis 2011 une assurance santé publique** a été mise en place, de nombreux américains n'étant pas protégés. Le Congressional Budget Office (CBO) a estimé que, d'ici 2020, environ 24 millions de personnes auront accès à ce système, ce qui aura un impact positif direct sur le marché des médicaments. Néanmoins, la baisse des prix des médicaments par le gouvernement pourrait avoir un impact négatif sur la croissance.

International

- 35,3 Mds \$ d'export en 2011 dans le secteur pharmaceutique.
- Les **Consortia** et les Instituts de biotechnologies **favorisent les collaborations** au niveau international.
- **Conférences internationales** dans le secteur des biotechnologies proposées par la convention BIO.

Evolutions majeures depuis 2010

- Malgré une légère baisse de ses effectifs, les Etats-Unis possèdent la plus grande base de recherche scientifique du monde et un soutien du gouvernement de longue date pour la recherche en biotechnologies, ce qui permet de maintenir un environnement concurrentiel pour le développement et la commercialisation de bioproduits.

SOURCES DES FICHES PAYS

Tous les pays :

Nombre de brevets : OCDE, http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=PATS_IPC

Sociétés cotées en bourse et capitalisation : Zone Bourse, www.zonebourse.com/

Sources Allemagne:

- Industry Overview, The Medical Biotechnology Industry in Germany, Issue 2013-2014, Germany Trade&Invest (GTAI).
- Facts & Figures 2013, The German Biotechnology Sector, biotechnologie.de.
- Biotechnology Industry Report 2013, Beyond Border Matters of evidence, Ernst&Young .
- The Pharmaceutical Industry in Germany, Issue 2011, Germany Trade&Invest.
- Belgian Biotechnology, Belgian Foreign Trade Agency, 2011.
- Statistics 2013 The Pharmaceutical Industry in Germany, Vfa.
- <http://www.biodeutschland.org/display-news-entry/items/press-release-2014-efi-report-bio-deutschland-welcomes-the-call-for-an-introduction-of-a-grace-period.html>
- <http://www.research-in-germany.de/dachportal/en/Research-Areas-A-Z/Biotechnology.html>
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Europe-3/Allemagne-53/?Req=&p=12>

Sources Belgique :

- Belgian Biotechnology, Belgian Foreign Trade Agency, 2011.
- UBIFRANCE Belgique, 2013.
- Belgian 'Biotech Valley' attracts investors, Business Day, Ben Deighton, 2012.
- The Belgian Biotechnology Industry Organization, Annual Report 2013, Bio.be/Essenscia.
- Investing in Belgium, the heart of Europe, KPMG, 2011.
- Belgian Economy at a glance, Belgian Embassy, 2013.
- Examens de l'OCDE sur l'innovation régionale, Wallonie, Belgique, 2013.
- Italian Biotechnology report, Bio In Italy Report 2013, Ernst&Young.
- <http://www.essenscia.be/fr/bio.be>
- <http://www.alexanderdecroo.be/biotech-clusters-belgium/>
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Europe-3/Belgique-43/?Req=&p=3>
- http://business.belgium.be/en/investing_in_belgium/key_sectors/biotechnology/
- IFPMA, Facts & Figures 2012 : http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2013/IFPMA_-_Facts_And_Figures_2012_LowResSinglePage.pdf

Sources Danemark :

- Life Sciences Trend Analysis 2013, Denmark, BiotechGate.
- Denmark, Best country for business, Ministry of Foreign Affairs in Denmark, 2013.
- Brochure MediconVillage, 2011.
- BIOTECH FINANCES, Avril, 2009, No. 415, Expertise sur le Danemark.

- KETS Observatory on Denmark, 2012.
- Regional Focus: Denmark, Up Close and Personal, Invest in Denmark, Rasmus Beedholm-Ebsen, 2012.
- Denmark - The Heart of Life Sciences for Clinical Trials, Invest in Denmark, Rasmus Beedholm-Ebsen, 2013.
- Denmark, WHO OWNS IP IN RESEARCH & DEVELOPMENT?, Gorrissen Federspiel.
- Italian Biotechnology report, Bio In Italy Report 2013, Ernst&Young.
- <http://www.investindk.com/Clusters/Life-Sciences/Biotech>
- <http://www.biopro.nu/default.asp?Action=Details&Item=32>
-
- <http://www.copcap.com/BusinessOpportunities/Life%20science/Biotech%20Strongholds/Biotech%20Background>
- <http://www.taxindenmark.com/article.34.html>
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Europe-3/Danemark-48/?Req=&p=4>
- <http://hornonline.com/frontpage/denmark/destination-denmark/editorial-section/life-sciences-denmark>

Sources Espagne :

- Belda et al., 2014 *Patents*. Biotech patents and science policy: the Spanish experience.
- What Europe has to offer biotechnology companies Unraveling the tax, financial and regulatory framework, EuropaBio et Ernst&Young, 2012.
- ASEBIO Report 2012.
- Spanish Red Biotech Pipeline, ASEBIO, 2013.
- Statistics on Biotechnology use, Year 2012, Instituto Nacional de Estadística, 2013.
- Biotechnology Industry Report 2013, Beyond Border Matters of evidence, Ernst&Young.
- Report, Invest In Andalucía, Spain, 2009.
- UBIFRANCE Espagne, 2013.
- Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale, Enquête 2012, LEEM et Publicis Healthcare Consulting.
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Europe-3/Espagne-77/>
- <http://www.biospain2014.org/biotechnology-in-spain>

Sources France :

- Facts & Figures 2013, France Biotech.
- Synthèse de l'étude prospective sur les facteurs d'évolution de l'industrie du médicament et leur impact à 10 ans sur l'emploi, Industries de Santé, LEEM, Arthur D. Little et BPI Group, 2013.
- PME 2013, Rapport sur l'évolution des PME, Bpifrance.
- Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale, Enquête 2012, LEEM et Publicis Healthcare Consulting.
- Italian Biotechnology report, Bio In Italy Report 2013, Ernst&Young.
- Atelier Presse, « Essais Cliniques » Résultats de l'enquête 2012 : Attractivité de la France pour les essais cliniques, LEEM.

- L'état de l'Enseignement supérieur et de la Recherche en France, 45 indicateurs, MESR, n°6, Février 2013.
- <http://chronique-deurope.blogspot.fr/2013/03/la-competitivite-des-entreprises-passe.html>
- http://www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp_3090.html
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Europe-3/France-51/?Req=&p=2>
- IFPMA, Facts & Figures 2012 : http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2013/IFPMA_-_Facts_And_Figures_2012_LowResSinglePage.pdf

Sources Israël :

- Israel Life Science Industry towards a breakthrough decade, IATI - 2012 Summary Report.
- R&D Incentive Program, OCS, 2013.
- Israeli Life Science Industry Catalog, Bio-International Convention 2012.
- Investing in the Israeli Life Science Industry, Bioassociate, 2012.
- Les clés du succès des grands clusters mondiaux, Deloitte, 2012.
- Life Sciences in Israël, Invest in Israël, 2012.
- UK Bioindustry Association, UK The strongest bioscience cluster in Europe, State of Nation, 2013.
- <https://www.jewishvirtuallibrary.org/jsource/Economy/biotech.html><https://www.jewishvirtuallibrary.org/jsource/Economy/biotech.html>
- <http://www.biopharminternational.com/biopharm/Global+Report/Biotechnology-Innovation-and-Growth-in-Israel/ArticleStandard/Article/detail/830227>
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Moyen-Orient-5/Israel-114/>

Sources Italie :

- Italian Biotechnology report, Bio In Italy Report 2013, Ernst&Young.
- Clusters mondiaux, Institut d'Aménagement et d'Urbanisme de la Région d'Ile-de-France, 2008
- Italian Biotechnology report, Bio In Italy Report 2014, Ernst&Young.
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Europe-3/Italie-59/?Req=&p=5>

Sources Royaume-Uni :

- Strength and Opportunity 2012, HM Government.
- Strength and Opportunity 2013, HM Government.
- Strategy for UK Life Sciences One Year On, HM Government 2012.
- Strategy for UK, Life Sciences Department for Business Innovation & Skills, Office for Life Sciences, 2012.
- Deloitte 2014 Global life sciences outlook, Resilience and reinvention in a changing marketplace.
- Life Sciences Report 2013 The changing IP landscape, Marks&Clark.
- Biotechnology Industry Report 2013, Beyond Border Matters of evidence, Ernst&Young.
- Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale, Enquête 2012, LEEM et Publicis Healthcare Consulting.
- Life Sciences Trend Analysis 2013, United Kingdom, BiotechGate

- IFPMA, Facts & Figures 2012 : http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2013/IFPMA_-_Facts_And_Figures_2012_LowResSinglePage.pdf
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Europe-3/Royaume-Uni-82/?Req=&p=8>

Sources Suède :

- Denmark, Best country for business, Ministry of Foreign Affairs in Denmark, 2013.
- Global trends with local effects The Swedish Life Science Industry 1998-2012, VINNOVA.
- The Swedish Drug Development Pipeline, SwedenBio, 2013.
- What Europe has to offer biotechnology companies Unraveling the tax, financial and regulatory framework, EuropaBio et Ernst&Young, 2012.
- Life Sciences Trend Analysis 2013, Sweden, BiotechGate.
- Brochure MediconVillage, 2011.
- Italian Biotechnology report, Bio In Italy Report 2013, Ernst&Young.
- IFPMA, Facts & Figures 2012 : http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2013/IFPMA_-_Facts_And_Figures_2012_LowResSinglePage.pdf
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Europe-3/Suede-78/?Req=>

Sources Suisse :

- The Swiss Biotech Sector 2013, Swiss Biotech Association.
- The Swiss Biotech Report 2013, Swiss Biotech Association.
- 2013–2016 Programme pluriannuel de la CTI Commission pour la technologie et l'innovation.
- The Biotech Sector in Switzerland, Austria and Germany, Biocom AG, 2014.
- Forum Clinical Research 2014 : Is the Conduct of Clinical Research in Switzerland (Still) Attractive? – A Critical Appraisal? Swiss Clinical Trial Organization.
- Life Sciences Trend Analysis 2013, Switzerland, BiotechGate.
- <http://www.swissbiotech.org/research>
- <http://www.zonebourse.com/bourse/actions/Europe-3/Suisse-79/>
- <http://www.agefi.com/une/detail/archive/2014/february/artikel/six-branches-exportatrices-affichent-une-croissance-entre-1-et-7%25-lindustrie-du-papier-et-des-arts-graphiques-a-poursuivi-son-repli--37%25.html>

Sources Etats-Unis :

- Biotechnology Industry Report 2013, Beyond Border Matters of evidence, Ernst&Young.
- Deloitte 2014 Global life sciences outlook, Resilience and reinvention in a changing marketplace.
- Atelier Presse, « Essais Cliniques » Résultats de l'enquête 2012 : Attractivité de la France pour les essais cliniques, LEEM.
- Life Sciences Report 2013 The changing IP landscape, Marks&Clark.
- National Venture Capital Association, Yearbook 2013.
- http://www.nvca.org/index.php?option=com_content&view=article&id=344&Itemid=103
- <http://www.lavoix.eu/fr/news/78/fevrier2013-america-invents-act-aia-un-changement-important-du-systeme-des-brevets-americain>

- <http://www.statista.com/topics/1634/biotechnology-industry/>
- <http://www.sbir.gov/about/about-sbir>
- Belda et al., 2014 *Patents*. Biotech patents and science policy: the Spanish experience.
- <http://www.nature.com/news/half-of-us-clinical-trials-go-unpublished-1.14286>
- Increasing Investment and Jobs in Life Sciences in the United States Through Targeted R&D Tax Incentives, Quantria Strategies LCC, 2011.
- IFPMA, Facts & Figures 2012 : http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2013/IFPMA_-_Facts_And_Figures_2012_LowResSinglePage.pdf