



Grand Défi du Conseil de l'Innovation

« Amélioration des diagnostics médicaux par l'intelligence artificielle »

Appel à projets

« Evaluation du bénéfice médical et / ou économique des dispositifs médicaux à base d'intelligence artificielle »

Calendrier de l'appel à projets

L'appel à projets « Evaluation du bénéfice médical et / ou économique des dispositifs médicaux à base d'intelligence artificielle » est ouvert le 5 mai 2020 et se clôture le 1^{er} Décembre 2020 à 12h00 (midi).

Les projets peuvent être soumis pendant toute la période d'ouverture de l'appel à projets. Ils ne sont toutefois relevés qu'à la date de clôture.

Les questions relatives à l'appel à projets peuvent être posée via l'email : grandsdefis@bpifrance.fr

1 TABLE DES MATIERES

1	TABLE DES MATIERES	2
2	CONTEXTE ET OBJECTIFS	3
2.1	Contexte	3
2.2	Présentation du Grand Défi	3
2.3	Objectifs de l'appel à projets	3
3	CRITERES D'ELIGIBILITE	5
4	CRITERES DE SELECTION	7
5	PROCESSUS DE SÉLECTION	8
6	FINANCEMENT	9
6.1	Coûts éligibles et retenus	9
6.2	Intensité et modalité du financement	9
6.3	Conventionnement	10
6.4	Versement du financement	10
6.5	Rapport final	11
7	CONFIDENTIALITE ET COMMUNICATION	12
8	SOUSSION DES PROJETS	13
8.1	Dossier de candidature	13
9	RÉFÉRENCES	14

2 CONTEXTE ET OBJECTIFS

2.1 Contexte

Le numérique au service de la santé, et en particulier l'usage de l'intelligence artificielle, connaît aujourd'hui un essor important. Le rapport sur la télémédecine de la Commission Européenne liste plus de 300.000 applications de santé en 2017, avec un taux de croissance annuel supérieur à 30% [1]. Le dernier panorama de Bpifrance compte plus d'une centaine de sociétés associant IA et santé [2].

L'importance croissante du numérique dans la santé bouleverse ainsi les cycles traditionnels de développement du médicament et du dispositif médical. Les sociétés du numérique développent leur technologie plus rapidement, et mettent sur le marché des produits qui trop souvent n'ont pas fait l'objet d'une démonstration de la valeur clinique. Le succès commercial de ces nouvelles offres dépend pourtant de leur capacité à démontrer de manière rationnelle et objective leur proposition de valeur médicale et/ou économique [3-5]. Beaucoup de médecins et/ou d'établissements de santé restent aujourd'hui à convaincre des bénéfices de ces solutions.

Cette course à la vitesse induit un risque important sur ces nouveaux produits : le défaut d'évaluation et d'analyse du potentiel du projet entame le processus d'accès au marché, il peut conduire les projets à de nouvelles phases de R&D, voir mettre en péril sa société lorsque le financement de la R&D n'est plus assuré.

2.2 Présentation du Grand Défi

Le Grand Défi « Amélioration des diagnostics médicaux par l'intelligence artificielle » dirigé par Olivier Clatz a pour objectif de valoriser la donnée de santé par l'intelligence artificielle au bénéfice de la santé des Français. Il interviendra selon 3 axes :

- L'accompagnement des acteurs de la recherche pour le développement de nouveaux algorithmes.
- Le financement d'expérimentations en vie réelle de produits exploitant l'intelligence artificielle développés par des sociétés innovantes.
- L'accompagnement des professionnels de santé dans la structuration de leurs données de santé en production.

Les Grands défis sont choisis par le Conseil de l'innovation et financés à hauteur de 120M€ par an par le Fonds pour l'innovation et l'industrie (FII). Ils visent à répondre à des enjeux sociétaux dans des domaines stratégiques nécessitant la levée de barrières technologiques. Chaque Grand Défi est supervisé par un Comité Technique¹ et un Comité de Pilotage.

2.3 Objectifs de l'appel à projets

L'objectif de cet AAP est de soutenir les projets d'évaluation visant à démontrer l'utilité des dispositifs médicaux (DM), des dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) ou des dispositifs

¹ Le Cotech du Grand Défi «Amélioration des diagnostics médicaux par l'intelligence artificielle» est composé du directeur de programme, de représentants du ministère en charge de la Recherche, du ministère en charge de l'Industrie, du Secrétariat général pour l'investissement, du ministère en charge de la santé, de Bpifrance Financement et de l'ANR

médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) à base d'intelligence artificielle. Les résultats des projets devront directement permettre de justifier l'utilisation en pratique du dispositif testé.

Par intelligence artificielle on entendra tout algorithme statistique dont les paramètres optimaux ont été entraînés à partir d'un jeu de données de santé représentatif de la population cible.

Les projets d'évaluation peuvent porter sur une technologie :

- qui n'est pas encore sur le marché. Dans ce cas, le porteur du projet devra démontrer que ce développement technologique a été réalisé suivant un système de management de la qualité permettant d'obtenir sa mise sur le marché à l'horizon de la fin de l'étude. Ces projets incluront dans le dossier de candidature le rapport d'audit interne permettant d'attester de la mise en place du système de management de la qualité ; ou :
- qui est déjà sur le marché et a déjà obtenu un marquage CE et/ou FDA. Ces projets incluront dans le dossier de candidature les documents attestant de l'obtention du marquage CE / FDA.

Dans les deux cas, le développement technologique du dispositif doit être suffisamment abouti pour mener l'évaluation. En particulier :

- Le développement de l'algorithme ne doit plus nécessiter de modification pour être évalué ;et
- Les paramètres de l'algorithme doivent être figés. L'algorithme ne doit plus nécessiter d'entraînement pour être évalué.

L'objectif de cet AAP est d'accompagner l'évaluation rigoureuse des dispositifs à base d'intelligence artificielle, et aussi de contribuer à construire la confiance dans ces nouvelles technologies auprès des utilisateurs.

Les projets d'évaluation présentés devront préciser la nature du bénéfice qu'ils cherchent à démontrer par rapport à l'état de l'art :

- Une supériorité médicale ou :
- Une supériorité économique ET une non infériorité médicale ou :
- Une supériorité économique ET une supériorité médicale

Les projets peuvent être mono-partenaire ou collaboratif. Dans le cas d'un projet collaboratif, le consortium devra inclure au moins un établissement de santé et l'établissement en charge du développement du dispositif.

Cet AAP est ouvert à tous types de partenaires : publics et privé.

L'AAP intègre volontairement un critère d'éligibilité sur la production de documents de marquage CE/FDA ou un rapport d'audit sur le système qualité mis en œuvre dans l'organisation (Annexe 8). Cette contrainte a vocation à garantir la capacité de l'établissement en charge du développement du dispositif à lancer le produit sur le marché dans un délai raisonnable.

Les établissements qui ne répondent pas à cette exigence sont encouragés à anticiper cette contrainte et à participer à une prochaine vague de l'AAP.

Dans le cas des projets collaboratifs, le versement de la 2e tranche de l'aide sera conditionnée à la fourniture d'un contrat entre le porteur et les partenaires établissements de santé permettant d'établir les droits de propriété intellectuelle, l'existence (ou pas) de contrepartie financière, l'accès préférentiel à la technologie.

Cet appel à projets (AAP) a vocation à fonctionner par vagues successives. Chaque vague vise à retenir un maximum de 10 projets.

3 CRITERES D'ELIGIBILITE

Le projet doit être conforme aux critères d'éligibilité suivants :

Dossier

1. Être soumis, dans les délais, sous forme électronique via l'extranet de Bpifrance : <https://extranet.bpifrance.fr/projets-innovants-collaboratifs/>
2. Former un dossier de candidature complet, au format imposé (cf. section IX), tous les paragraphes, tableaux et onglets étant renseignés, les marges et tailles de polices respectées ;

Projet

3. Présenter une demande d'aide d'un montant compris entre 100K€ et 500K€. Les travaux associés à la demande d'aide ne doivent pas avoir commencé avant le dépôt de la demande d'aide.
4. Les projets dont le montant d'aide sollicitée est inférieur à 200K€ doivent être mono-partenaires ; les établissements de santé doivent dans ce cas être intégrés dans la catégorie "sous-traitance" de l'annexe financière
5. Proposer une assiette éligible de travaux réalisés en France qui ne fait pas ou n'a pas fait l'objet de financements publics hors du cadre du présent appel à projets : par l'État, les collectivités territoriales, l'Union européenne ou leurs agences ;
6. Se dérouler sur une durée comprise entre 12 mois et 36 mois à compter d'une date postérieure à la clôture de l'AAP ;
7. Le projet doit exclusivement porter sur l'évaluation médicale et/ou économique du dispositif, à l'exclusion du développement technologique algorithmique ou d'apprentissage sur de nouvelles données. Le synopsis détaillé de l'étude devra être joint au dépôt du dossier.

Porteur(s) du projet

8. Dans le cas d'un projet monopartenaire : être porté par un établissement unique portant le dispositif. Les coûts des établissements de santé partenaires de l'étude sont alors à intégrer dans la catégorie sous-traitance.
9. Dans le cas d'un projet collaboratif : être porté par un consortium composé d'au moins un établissement de santé et de l'établissement en charge du développement du dispositif, dans la limite de 3 partenaires.
10. Le porteur ou l'établissement chef de file doit être l'établissement responsable du développement technologique.
11. Le porteur ou l'établissement chef de file doit démontrer la mise en œuvre effective d'un système de management de la qualité : marquage CE ou FDA ou rapport d'audit interne.
12. Le porteur doit être une personne morale enregistrée en France;
13. Il n'y a pas de contraintes sur la nature des établissements : public / privé / associations / fondations.
14. Être à jour de ses obligations fiscales et sociales.
15. L'établissement, s'il n'est pas public, devra disposer d'une comptabilité autonome, identifiant très clairement les éléments de bilan, de compte de résultat et de flux financiers associés au projet,

16. Si l'établissement est considéré comme « entreprise en difficulté » au sens de la réglementation européenne, son projet déposé ne sera considéré comme éligible que sous réserve de joindre des éléments jugés satisfaisants par Bpifrance Financement justifiant sa sortie du statut « d'entreprise en difficulté » avant la décision Comité Technique du Grand Défi,

Les projets ne respectant pas l'un des critères d'éligibilité sont écartés du processus de sélection, sans recours possible

4 CRITERES DE SELECTION

La sélection des projets s'appuiera sur les critères suivants :

Clarté et pertinence de l'impact médical et/ou économique attendu

- Proposition de valeur claire
- Impact du projet en termes clinique, de santé publique, et/ou de gain d'efficience

Degré d'innovation du projet

- Etat de l'art et concurrence objectivement et clairement documenté
- Positionnement et valeur ajoutée justifiée par rapport à la concurrence
- Perspectives de développement sur la base du projet déposé

Expérience des porteurs du projet et maturité du projet

- Expérience et implication de l'équipe projet
- Adéquation des partenaires avec l'objectif du projet
- Résultats déjà disponibles attestant de la crédibilité de la cible

Potentiel de marché

- Clarté et réalisme des hypothèses de marché, de la taille du marché, du pricing produit, du volume des ventes, du plan d'affaire
- Qualité et robustesse du modèle économique
- Stratégie d'accès au marché établie : aspects réglementaires, distribution,
- Anticipation des problématiques d'intégration du dispositif dans son environnement (utilisateurs, produits en interaction, connexions informatiques).

Plan de financement

- Clarté du plan de financement proposé
- Réalisme du budget et de l'agenda proposé

Qualité du protocole d'étude proposé

- Clarté de la méthodologie : motivation, objectifs, critères d'inclusion et d'exclusion, qualité des données, design adapté, taille de l'échantillon, calendrier
- Différenciation des sources de données utilisées pour l'entraînement de l'algorithme et pour l'évaluation du dispositif
- L'évaluation prospective sera privilégiée à l'évaluation rétrospective
- Démonstration d'un niveau de preuve élevé apporté par la méthodologie et la taille de l'échantillon d'évaluation
- Hypothèse statistique clairement formulée et plan d'analyse cohérent
- Pertinence des ressources sollicitées au regard de l'objectif de l'étude
- Rigueur apportée dans la gestion du conflit d'intérêt du porteur de la technologie
- Justification des capacités d'inclusion du ou des établissements de santé partenaires

5 PROCESSUS DE SÉLECTION

Cet appel à projets est opéré par Bpifrance Financement. Suite à la clôture de l'appel à projets, un premier filtre des projets est opéré sur la base des critères d'éligibilité définis précédemment.

Le Comité de présélection² assure ensuite la présélection sur la base des critères de sélection définis précédemment en vue du passage en audition des projets les plus prometteurs.

Les porteurs des projets ainsi présélectionnés sont auditionnés par le Jury d'audition³. Les auditions de cette première vague auront lieu les 15 et 16 Février 2021 (dates prévisionnelles). L'audition se tiendra dans les locaux de Bpifrance, au 6-8 boulevard Haussmann, 75009 Paris.

A l'issue des auditions, le Jury d'audition établit la liste des projets devant faire l'objet d'une instruction par Bpifrance Financement en vue d'être présentés au Comité Technique du Grand Défi.

Sur la base de ces instructions, le Comité Technique du Grand Défi décide des projets retenus pouvant bénéficier d'un soutien financier dans le cadre de cet appel à projets.

² pourra notamment être composé des représentants de la Direction Générale des Entreprises, la Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation, du ministère de la santé, du Secrétariat Général Pour l'Investissement, et de Bpifrance. Le comité de présélection pourra faire appel à des experts externes.

³ pourra notamment être composé des représentants de la Direction Générale des Entreprises, la Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation, du ministère de la santé, du Secrétariat Général Pour l'Investissement, de Bpifrance et de personnalités qualifiées.

6 FINANCEMENT

6.1 Coûts éligibles et retenus

Les dépenses liées au projet sont à présenter hors-taxe et selon la ventilation requise dans l'annexe financière du projet en annexe 2 du dossier de candidature :

- Salaires de personnel interne ;
- Frais généraux forfaitaires⁴ ;
- Les coûts associés à la catégorie "sous-traitance" ne devront pas dépasser 60% des coûts totaux, sauf justification spécifique à fournir par le porteur ;
- Contributions aux amortissements ;
- Frais de mission directement liés au projet ;
- Autres coûts : achats, consommables...

Dans le cas de l'évaluation d'un dispositif médical matériel, le matériel sera mis à disposition gracieusement par l'établissement en charge du développement du dispositif pour l'ensemble de l'évaluation.

En cas de consommables nécessaires à la mise en œuvre de l'étude et fabriqués par un établissement membre du projet, ils pourront être intégrés à l'assiette des dépenses du projet sur la base du prix de revient brut (prix du matériel uniquement) pour l'établissement, à l'exclusion du prix de la main d'œuvre et de l'amortissement des machines nécessaire à leurs fabrications.

Les éléments logiciels nécessaires à la mise en œuvre de l'étude seront mis à disposition du projet gracieusement.

Bpifrance Financement détermine le cas échéant parmi les coûts présentés ceux qui sont éligibles et retenus pour le soutien financier.

La date du début du projet et de prise en compte des dépenses doit être postérieure à la date de clôture de l'appel à projets.

6.2 Intensité et modalité du financement

Les projets retenus bénéficieront d'un financement partiel des dépenses qui correspond à un taux d'aide appliqué à l'assiette des coûts éligibles et retenus du projet, dans la limite des taux d'intervention maximaux autorisés par la Commission européenne. Ces taux dépendent de la nature de chaque établissement :

- Petite entreprise : 60%
- Moyenne entreprise : 50%
- Grande entreprise : 40%
- Établissement public en coût complets : 35%
- Etablissement public en coûts additionnels : 85%

⁴ Les frais généraux sont les dépenses qui concourent à la réalisation du projet sans toutefois pouvoir être directement attribués à celui-ci. Le montant forfaitaire de ces dépenses est égal à 20% des salaires de personnel internes.

Dans certains cas, notamment pour les associations, des documents complémentaires pourront être demandés afin de déterminer le statut de l'établissement et le taux d'aide dont il bénéficie.

Le financement est attribué sous la forme de subventions.

Les partenaires du projet sont encouragés à trouver un accord permettant à (aux) l'établissement(s) de santé de couvrir 100% des coûts additionnels et / ou de définir un accord d'exploitation de la technologie permettant de valoriser l'investissement réalisé pour mener à bien l'étude faisant l'objet du projet.

L'intervention publique s'effectue dans le respect de la réglementation communautaire en matière d'aides d'État (articles 107, 108 et 109 du Traité sur le Fonctionnement de l'Union européenne). Il est notamment tenu compte, pour apprécier la compatibilité des aides d'État avec le marché intérieur, de la communication de la Commission européenne du 27 juin 2014 relative à l'encadrement communautaire des aides d'État à la recherche, au développement et à l'innovation (publié au Journal Officiel de l'Union Européenne C198/1 du 27 juin 2014) et du règlement général d'exemption par catégories n° 651/2014 du 17 juin 2014 (publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 26 juin 2014), modifié par le règlement (UE) 2017/1084 de la Commission du 14 juin 2017 (publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 20 juin 2017).

Il est fait application du régime cadre exempté de notification SA.40391 relatif aux aides à la RDI pour la période 2014-2020.

6.3 Conventionnement

Chaque partenaire financé signe une convention avec Bpifrance Financement qui précise notamment l'utilisation des crédits, le contenu du projet, le calendrier de réalisation, les modalités de pilotage du projet, le montant des tranches et les critères de déclenchement des tranches successives ; le cas échéant, les modalités de restitution des données nécessaires au suivi et à l'évaluation des investissements, les modalités de communication.

6.4 Versement du financement

Le versement de l'aide sera conditionné à la réception :

- des autorisations réglementaires pour mener l'étude.
- de l'accord de consortium signé pour les projets collaboratifs

Pour les entreprises, le montant des capitaux propres aux dates des versements du financement doit être supérieur ou égal au montant du cumul du financement qui sera versé. En particulier, l'octroi définitif du financement est subordonné à la justification par le porteur de projet, dans un délai de 5 mois à compter de la date de notification du contrat, d'un montant de capitaux propres au moins égal au montant de l'avance à notification. A l'issue de ce délai et après mise en demeure d'un mois adressée par Bpifrance au Chef de file de projet restée infructueuse, la convention de financement s'annulera dans tous ses droits et effets.

6.5 Rapport final

Les porteurs du projet s'engagent à respecter les indications qui lui sont données par Bpifrance Financement, pour la fourniture, la présentation et la diffusion du rapport final du projet. En cas de non-conformité des dépenses exposées avec le projet présenté lors du dépôt du dossier, ou en cas d'abandon du projet, un reversement total ou partiel du financement est exigé.

Le rapport final devra notamment préciser pour chaque partenaire :

- Les résultats obtenus et leur valorisation potentielle à l'issue du projet, en lien avec les objectifs décrits dans le dossier de candidature ;
- Un état récapitulatif des dépenses effectuées dans le cadre du projet, certifié exact et daté et signé par son commissaire aux comptes, son expert-comptable ou son agent comptable.

7 CONFIDENTIALITE ET COMMUNICATION

Bpifrance Financement s'assure que les documents transmis dans le cadre du présent appel à projets sont soumis à la plus stricte confidentialité et ne sont communiqués que dans le cadre de l'expertise et de la gouvernance du Grand Défi du Conseil de l'innovation. L'ensemble des personnes ayant accès aux dossiers de candidatures est tenu à la plus stricte confidentialité.

Une fois le projet sélectionné, les porteurs de projet sont tenus de mentionner le soutien apporté par le Grand Défi du Conseil de l'innovation dans leurs actions de communication et la publication de leurs résultats avec la mention unique « *ce projet a été soutenu par le Grand Défi du Conseil de l'innovation : amélioration des diagnostics médicaux par l'intelligence artificielle, opéré par Bpifrance* ».

Toute opération de communication doit être concertée entre le(s) porteur(s) de projet et Bpifrance Financement, afin de vérifier notamment le caractère diffusable des informations et la conformité des références. L'Etat et Bpifrance Financement pourront communiquer sur les objectifs généraux de l'appel à projets, ses enjeux et ses résultats, ainsi que sur les projets retenus, dans le respect des secrets des affaires. Ils pourront notamment utiliser à cette fin la « fiche communication » soumise par le porteur dans son dossier de candidature.

Enfin, les bénéficiaires sont tenus à une obligation de transparence et de *reporting* vis-à-vis de l'Etat et de Bpifrance, nécessaire à l'évaluation *ex-post* des projets ou de l'appel à projets.

8 SOUMISSION DES PROJETS

8.1 Dossier de candidature

L'ensemble des modèles de documents et le dossier de candidature sont à télécharger sur le site de Bpifrance.

Le dossier de candidature est notamment composé des éléments suivants :

ANNEXE 1 : Un document au format Word comprenant :

- la synthèse des éléments clé (1 page) ;
- la présentation d'ensemble des partenaires (Partie I, 1 page) ;
- la présentation de chaque partenaire ;
- la présentation du projet ;

Les porteurs de projets devront détailler les processus mis en place pour éviter les conflits d'intérêt dans la mise en œuvre de l'étude.

La mise en page du dossier doit être conservée. Les tailles de polices, les marges, les sauts de page doivent être conservés, l'ensemble des références et liens sont à renvoyer en annexe ;

ANNEXE 2 : Un tableur au format Excel comprenant une fiche de demande d'aide, une liste de pièces justificatives, et un ensemble de données financières concernant chaque établissement demandant un financement. Attention à bien vérifier la complétude du dossier au regard des documents à produire.

ANNEXE 3 : Une présentation du projet sous forme de diapositives (format libre, 15 diapositives maximum) ;

ANNEXE 4 : Le synopsis et le protocole d'évaluation du dispositif.

ANNEXE 5 : Fiche communication du projet en une page (document Word).

ANNEXE 6 : Le questionnaire relatif aux activités en lien avec des pays sanctionnés.

ANNEXE 7 : Projet d'accord de consortium (format libre).

ANNEXE 8 : Document attestant de la mise en place d'un système de management de la qualité : rapport d'audit et/ou attestation de marquage CE ou FDA.

Une attention particulière doit être apportée à la qualité de rédaction du dossier et à sa clarté. Le dossier de candidature doit comporter suffisamment de détails et de justifications pour permettre d'évaluer les aspects techniques et scientifiques, ainsi que les perspectives applicatives.

9 RÉFÉRENCES

- [1] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ehealth/docs/2018_provision_marketstudy_telemedicine_en.pdf
- [2] <https://lehub.bpifrance.fr/mapping-startups-intelligence-artificielle/>
- [3] Mark P. Sendak, Joshua D’Arcy, Sehj Kashyap, Michael Gao, Marshall Nichols, Kristin Corey, William Ratliff, Suresh Balu. A Path for Translation of Machine Learning Products into Healthcare Delivery. EMJ Innov 2020. doi.org/10.33590/emjinnov/19-00172
- [4] Panch, T., Mattie, H. & Celi, L.A. The “inconvenient truth” about AI in healthcare. npj Digit. Med. 2, 77 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0155-4>
- [5] Cristea, IA, Cahan, EM, Ioannidis, JPA. Stealth research: Lack of peer-reviewed evidence from healthcare unicorns. Eur J Clin Invest. 2019; 49:e13072. <https://doi.org/10.1111/eci.13072>