



# MÉDICAMENTS : RAPPORT SUR LE PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE

ÉDITION 2018



# TABLE DES MATIÈRES

<b>ÉDITO</b> .....	5	2. Un défi de développement d'une filière de production de pointe en France, capable d'opérer sur des produits à très forte valeur ajoutée .....	30	
<hr/>				
<b>INNOVATION ET PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE : DE QUOI PARLE-T-ON ? POURQUOI EN PARLER ?</b> .....				7
<b>A/ De quoi parle-t-on ? Les grandes familles d'innovation</b> .....				7
1. Un univers de la santé en mouvement : les sources de l'innovation .....				8
2. Les familles d'innovation en santé .....				13
<b>B/ Pourquoi en parler ? Réaffirmer la valeur du progrès thérapeutique, et garantir sa pleine diffusion</b> .....				16
1. Un besoin de réaffirmer la contribution de l'innovation au progrès thérapeutique .				16
2. Se transformer pour favoriser l'innovation : le défi de notre écosystème en santé .....				17
<hr/>				
<b>PREMIÈRE PARTIE</b>				
<b>DEPUIS LA PAILLASSE JUSQU'AU PATIENT : COMMENT NAÎT ET SE DIFFUSE LE PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE ?</b> .....				19
<b>A/ Les entreprises du médicament sont au cœur des méthodes innovantes de R&amp;D, qui démultiplient son potentiel</b> .....				20
1. Historiquement, la recherche-développement (R&D) constitue un processus exigeant mais parfaitement maîtrisé par les entreprises du médicament .....				20
2. Plus récemment, cette R&D connaît de profondes et rapides transformations qui favorisent et/ou accélèrent la naissance et la diffusion de l'innovation .....				23
<b>B/ L'innovation s'applique aussi à la production, qui se transforme pour répondre à deux défis</b> .....				27
1. Un défi de transformation des moyens et outils de production pour intégrer l'impact d'innovations de rupture .....				27
2. Un défi de développement d'une filière de production de pointe en France, capable d'opérer sur des produits à très forte valeur ajoutée .....				30
<b>C/ Les processus d'accès au marché ont pour but de garantir au patient un accès adapté à des innovations sûres et efficaces</b> .....				31
1. Un processus encadré par les pouvoirs publics, garantie de la qualité et de la sécurité des innovations .....				31
2. Des procédures ont été mises en place pour accélérer l'accès des patients aux innovations les plus prometteuses .....				33
3. Prix et remboursement : vers une démonstration permanente du bénéfice des innovations .....				35
<hr/>				
<b>DEUXIÈME PARTIE</b>				
<b>INNOVATION ET PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE : DES MILLIONS DE VIES SAUVÉES, UN FORMIDABLE ESPOIR POUR L'AVENIR</b> ..				37
<b>A/ Le progrès thérapeutique permet une baisse de la mortalité, une amélioration considérable de la qualité de vie des patients, de l'état de santé des populations et de l'organisation des soins</b> .....				39
1. La vaccination, un grand progrès thérapeutique dans l'histoire de la médecine .....				40
2. Le traitement de l'hypercholestérolémie : une révolution dans la prévention des maladies cardiovasculaires .....				42
3. La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : des progrès majeurs au cours des quinze dernières années .....				45
4. La prise en charge et la lutte contre le VIH/sida : des progrès majeurs au cours des deux dernières décennies .....				48
5. La prise en charge de l'hépatite C : d'un traitement de maladie chronique à la guérison .....				52
6. Les innovations de rupture émergeant depuis les années 1950 permettent une chronicisation des cancers .....				55

**B/ Un engagement fort pour demain :  
poursuivre l'effort de recherche pour répondre,  
par l'innovation, aux besoins médicaux  
qui subsistent** ..... 59

1. Les cancers du pancréas et du poumon :  
de nombreux défis subsistent ..... 62
2. Le diabète de type 1 : diverses approches  
pour restaurer la fonction du pancréas ... 67
3. La maladie d'Alzheimer : un défi de santé  
publique majeur dans un contexte  
de population vieillissante ..... 72
4. Les maladies rares : un défi sociétal,  
scientifique, technique et économique  
de taille ..... 76

---

**TROISIÈME PARTIE  
GARANTIR UN ÉCOSYSTÈME FRANÇAIS  
PROPICE AU DÉVELOPPEMENT  
DU PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE** ..... 81

**A/ Favoriser l'innovation** ..... 82

**B/ Construire une recherche clinique  
performante proche du patient** ..... 83

**C/ Permettre un accès adapté  
aux traitements innovants** ..... 84

**D/ S'appuyer sur les données de santé  
pour fluidifier l'écosystème d'innovation** ... 86

**E/ Redonner sa place à l'expertise  
tout au long du parcours du médicament** .. 87

**F/ Changer de regard sur l'innovation** ..... 88

---

**CONCLUSION** ..... 89

---

## ÉDITO



L'innovation thérapeutique n'est pas le fruit d'une génération spontanée. C'est le résultat d'un travail multidisciplinaire, où les entreprises du médicament jouent un rôle clé à toutes les étapes de développement d'un nouveau médicament, depuis le laboratoire de recherche jusqu'à la prescription au premier patient. Tout au long de ce parcours, l'innovation bénéficie d'un écosystème hexagonal performant, alliant attractivité du territoire, recherche académique et industrielle de haut niveau et activité clinique performante.

Aujourd'hui, le domaine de la santé vit une profonde mutation : l'arrivée d'innovations issues du vivant (anticorps monoclonaux, thérapies génique et cellulaire), l'utilisation des données de santé et de l'intelligence artificielle nécessitent en effet de nouvelles expertises et compétences, ainsi que de nouveaux modèles de collaborations et de partenariats, notamment avec les start-up.

Les orientations décidées lors du Conseil stratégique des industries de santé le 10 juillet dernier insufflent un climat de confiance indispensable à la mobilisation de tous les acteurs du champ de la santé pour que la France reste dans la course de la compétition internationale. Car, le progrès thérapeutique s'accélère et change littéralement la vie de nombreux patients. L'oncologie, les maladies rares, l'immunologie bénéficient d'avancées majeures qui transforment le pronostic des maladies. Cette vague d'innovations est une chance, et se traduira par la mise sur le marché de nouveaux traitements au cours des prochaines années. Elle exige une adaptation de notre système de soins, afin que les patients puissent y avoir accès dans les meilleures conditions.

C'est d'ailleurs l'essence même de la mission des entreprises du médicament : faire bénéficier à tous les patients de l'innovation !

**Philippe Tcheng**

Président de la Commission  
des affaires scientifiques du Leem  
Juillet 2018



# INNOVATION ET PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE : DE QUOI PARLE-T-ON ? POURQUOI EN PARLER ?

---

Dans une économie mondialisée, où s'échangent sans frontières produits et idées, l'innovation est érigée en priorité nationale. La valeur stratégique des industries de santé, et notamment de l'innovation pharmaceutique, y est soulignée. Elle est au cœur du processus de découverte de nouvelles molécules, hier d'origine chimique, aujourd'hui et demain plutôt biologique. En effet, ces dernières décennies, les innovations en santé ont largement contribué aux progrès thérapeutiques (immunothérapies en oncologie, thérapies géniques, thérapies cellulaires...). Pourtant, leur valorisation et leur diffusion en France apparaissent fragilisées par la difficile adaptation de notre écosystème national d'innovation. C'est donc dans ce contexte qu'il apparaît crucial de réaffirmer la valeur de l'innovation, et son importance pour le progrès thérapeutique.

## A. De quoi parle-t-on ? Les grandes familles d'innovation

L'innovation thérapeutique est un phénomène transverse, qui consiste en la découverte puis la mise à disposition de technologies et produits de santé ou services visant à améliorer la prévention, le traitement de pathologies et/ou la prise en charge des individus. Elle est constituée de plusieurs grandes typologies de produits et technologies, dont les médicaments, les dispositifs médicaux ou le numérique.

Par ailleurs, ses sources sont multiples :

- Elle est une réponse aux évolutions technologiques, à une transformation de la médecine, de la prise en charge des individus, ainsi qu'à l'évolution et la réorientation des besoins médicaux qui en ont découlé ;
- Elle est le résultat d'efforts de recherche conjoints des industries, cliniciens, académiques...

## 1. Un univers de la santé en mouvement : les sources de l'innovation

### 1.1. DES PROGRÈS COLLECTIFS AUX PROGRÈS INDIVIDUELS : UN CHANGEMENT MAJEUR DE PARADIGME

Une tendance majeure dans l'univers de la santé est l'évolution radicale des progrès thérapeutiques réalisés ces deux dernières décennies, comparativement aux progrès qui ont eu lieu depuis les années 1950. A cette époque, les progrès thérapeutiques étaient essentiellement collectifs et populationnels, avec des résultats spectaculaires en matière de santé publique : l'éradication de certaines maladies infectieuses grâce à la prévention, la vaccination, l'amélioration des conditions de vie en est la preuve la plus aboutie. Depuis une vingtaine d'années, les besoins médicaux évoluent. Ceci s'explique par plusieurs facteurs qui seront détaillés dans les parties suivantes de ce rapport. Ainsi, nous sommes actuellement dans une ère marquée par des progrès thérapeutiques davantage à l'échelle individuelle (prise en charge de tel ou tel cancer pour un individu, de telle ou telle pathologie chronique pour un autre, etc.) : ces progrès sont donc plus incrémentaux que lors de la période précédente, mais tout aussi déterminants. A l'échelle individuelle, gagner en survie ou être en rémission de son cancer est absolument crucial pour un patient. Par ailleurs, c'est bien l'addition des progrès incrémentaux qui permet au progrès thérapeutique de s'affirmer avec force.

### 1.2. LE PREMIER MOTEUR DE L'INNOVATION : LA TRIPLE TRANSITION ÉPIDÉMIOLOGIQUE, TECHNOLOGIQUE ET COMPORTEMENTALE

L'univers de la santé est donc aujourd'hui à un moment critique où ses fondamentaux se transforment, notamment sous l'influence d'une triple transition : épidémiologique, technologique et comportementale. Celle-ci fait progressivement naître des besoins médicaux nouveaux, appelant des réponses thérapeutiques renouvelées. Par ailleurs, elles impactent considérablement l'organisation du système de soins, sa gouvernance, et sa structuration.

Cette triple transition, qui émerge avec force ces dernières années, constitue un des moteurs principaux de l'innovation.

### LA TRANSITION ÉPIDÉMIOLOGIQUE S'ACCOMPAGNE D'UN VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION ET D'UN POIDS CROISSANT DES PATHOLOGIES CHRONIQUES

La transition épidémiologique bouleverse profondément les besoins médicaux des patients, et impacte donc très fortement les solutions thérapeutiques et les prises en charge proposées.

Cette transition s'explique par deux facteurs principaux :

#### → La démographie

L'allongement de la durée de la vie est un premier élément déterminant dans cette évolution démographique majeure : en France, elle a doublé au cours du XX<sup>e</sup> siècle, pour atteindre 79,4 ans pour les hommes et 85,4 ans pour les femmes en 2016<sup>(1)</sup>. Par ailleurs, le vieillissement de la population est une réalité démographique : à horizon 2030, la part des 65 ans et plus dans la population française devrait dépasser 23 %, contre 18 % aujourd'hui<sup>(2)</sup>. Ces changements nourrissent la transition épidémiologique, et suscitent donc de nouvelles attentes pour faire face notamment à la dépendance, l'essor des maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer), les troubles de la vue et de l'audition, les troubles musculo-squelettiques, etc.

#### → La chronicisation des pathologies

Il y a cinquante ans, les maladies infectieuses étaient responsables de la majorité des décès dans le monde. Depuis dix ans, la situation s'est inversée : sur 57 millions de décès survenus dans le monde en 2008, 36 millions sont dus aux maladies non transmissibles et chroniques : principalement les maladies cardiovasculaires (17 millions), les cancers (7,6 millions), les maladies respiratoires (4,2 millions) et le diabète (1,3 millions)<sup>(3)</sup>. Le traitement de ces maladies graves, autrefois mortelles, a permis la survie des patients et entraîné la chronicisation de leur affection.

Cet accroissement du poids des pathologies chroniques s'illustre aussi à l'échelle française : en 2025, 13,2 millions de personnes devraient être en

(1) Ined, chiffres de l'espérance de vie, 2017

[www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/esperance-vie/](http://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/esperance-vie/)

(2) Insee, Statistiques d'évolution de la population, 2018

[www.insee.fr/fr/statistiques/1280826](http://www.insee.fr/fr/statistiques/1280826)

(3) OMS, Maladies chroniques, 2011

ALD<sup>(4)</sup> contre 9,7 millions en 2011, soit près de 18 % de la population contre un peu plus de 15 % en 2011<sup>(5)</sup>. Ce phénomène de chronicisation se retrouve par exemple dans le nombre croissant de patients atteints de cancer : 350 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, avec une augmentation de la survie grâce au dépistage et au traitement, soit deux fois plus qu'il y a trente ans<sup>(6)</sup>.

### 🕒 LA TRANSITION TECHNOLOGIQUE PERMET LA DÉCOUVERTE DE NOUVELLES TECHNIQUES MÉDICALES DE RUPTURE, ET FAVORISE LA DISRUPTION NUMÉRIQUE

La transition technologique qui s'est enclenchée est double : la technique médicale s'est considérablement renforcée (nouvelles méthodes chirurgicales, implants de plus en plus petits et de mieux en mieux tolérés, ingénierie tissulaire, etc.). Dans le même temps, le mouvement de digitalisation a infusé en profondeur l'ensemble des structures sociales et des organisations. Le monde de la santé est lui aussi considérablement impacté par cette transition technologique du digital : plus de 300 000 applications de santé sont disponibles sur l'Apple Store<sup>(7)</sup>, la valeur du marché mondial des dispositifs numériques de suivi et de diagnostic en santé atteindra 8 milliards de dollars en 2019, contre moins de 1 milliard en 2013<sup>(8)</sup>.

De la même manière, près de 40 % des médecins communiquent grâce au numérique avec leurs patients<sup>(9)</sup>. Cet état de fait modifie en profondeur les tendances d'innovation en santé : comme ce rapport le démontrera, les entreprises du médicament contribuent à cette révolution digitale au service d'une prise en charge optimisée, par exemple en proposant des solutions centrées sur le patient et faisant levier sur les outils numériques, au-delà du médicament seul.

### 🕒 LA TRANSITION COMPORTEMENTALE EST MARQUÉE PAR L'ÉVOLUTION DES MODES DE VIE, CAUSE MAJEURE OU D'AGGRAVATION DE NOMBREUSES MALADIES, ET LA VOLONTÉ D'IMPLICATION CROISSANTE DES PATIENTS DANS LEUR SANTÉ

D'une part, l'essor des modes de vie sédentaires (identifiés par l'Organisation mondiale de la santé comme une cause majeure de maladies et d'incapacités) et l'urbanisation qui s'accompagne d'effets délétères sur la santé ont fait évoluer les besoins médicaux. L'Institut national du cancer estime à cet égard que sur les 350 000 nouveaux cancers diagnostiqués chaque année, 140 000 seraient liés à des facteurs de risques évitables liés au mode de vie (tabac, alcool, nutrition, pollution de l'air)<sup>(10)</sup>.

D'autre part, la modification des comportements individuels en matière de santé s'illustre aussi par la volonté croissante des patients de s'impliquer dans la gestion de leur santé. L'essor des technologies digitales modifie profondément les relations humaines et les modes de vie : la numérisation de la relation médecin-patient, ou l'association directe du patient dans la gestion de la maladie à travers son information avant consultation, des outils de diagnostic à sa disposition, d'administration de médicaments ou de suivi connectés en sont des exemples. De la même manière, la génération croissante de données de santé dont le patient est détenteur est un enjeu majeur dans cette prise de participation active du patient à sa santé. Enfin, ce phénomène « *d'empowerment* » (autonomisation) des patients dans la gestion de leur maladie ne se circonscrit pas au niveau individuel : il se concrétise aussi, à l'échelle collective, par la prise de participations des groupes et associations de patients dans la gouvernance même de nos systèmes et organisations de santé : c'est la démocratie sanitaire.

(4) Affection longue durée : statut octroyé aux personnes souffrant de maladies chroniques

(5) Direction générale du trésor, Nov. 2015

[www.tresor.economie.gouv.fr/Ressources/File/418259](http://www.tresor.economie.gouv.fr/Ressources/File/418259)

(6) INVS, 2010

[http://invs.santepubliquefrance.fr/presse/2010/communiqués/cp\\_projection\\_cancer\\_040510/](http://invs.santepubliquefrance.fr/presse/2010/communiqués/cp_projection_cancer_040510/)

(7) Research2guidance, 2014

<http://research2guidance.com/r2g/mHealth-App-Developer-Economics-2014.pdf>

(8) Transparency Market Research

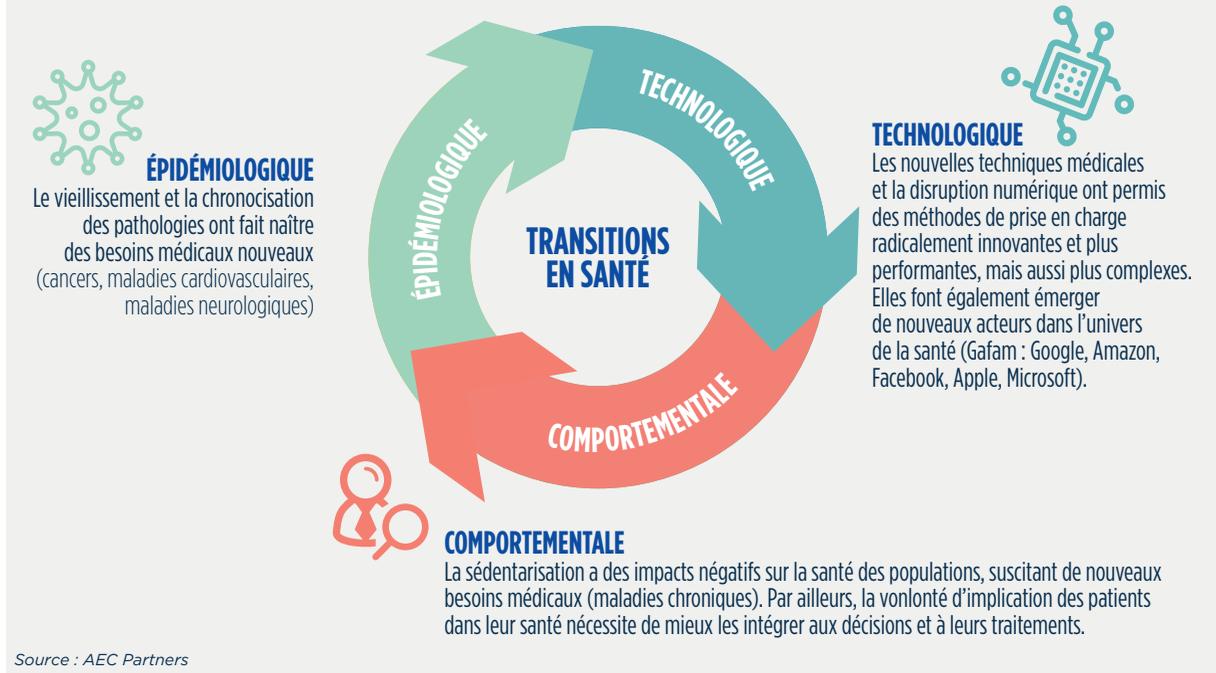
(9) PWC, 2015

[www.pwc.se/sv/pdf-reports/the-doctor-is-in-your-smartphone.pdf](http://www.pwc.se/sv/pdf-reports/the-doctor-is-in-your-smartphone.pdf)

(10) Inca., 2016

[www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/40-des-cancers-pourraient-etre-evites-40-C-est-beaucoup-quand-meme](http://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/40-des-cancers-pourraient-etre-evites-40-C-est-beaucoup-quand-meme)

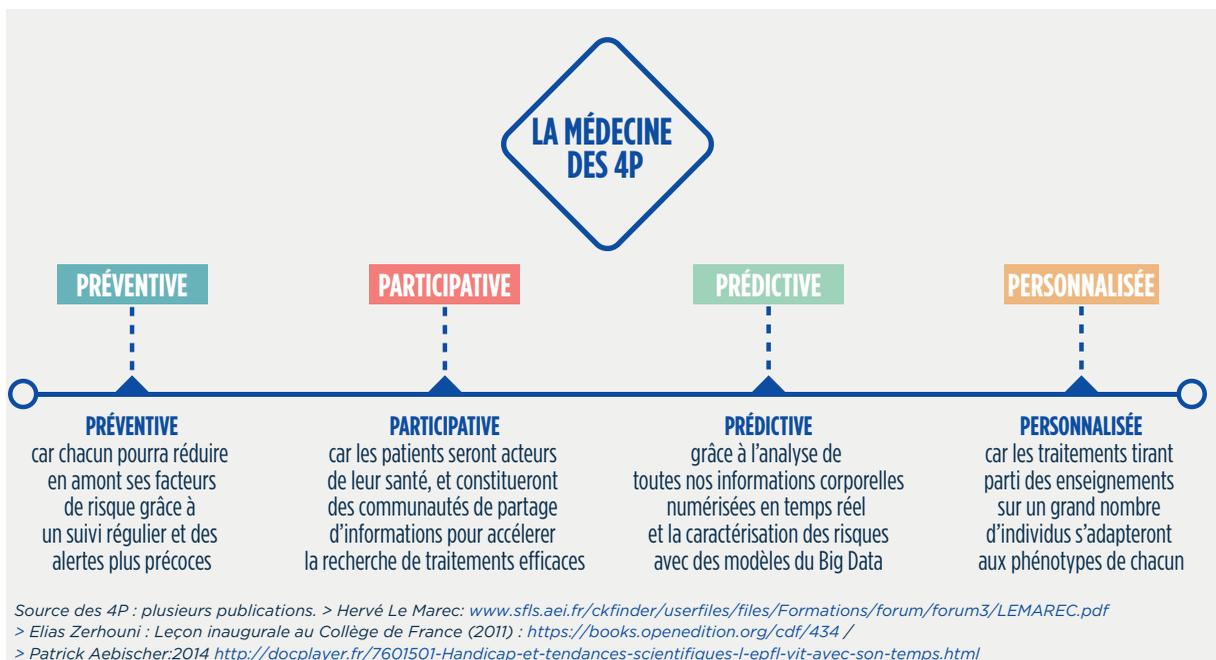
NOTRE ENVIRONNEMENT EN SANTÉ EST MARQUÉ PAR UNE TRIPLE TRANSITION, DONT LES IMPACTS S'ACCOMPAGNENT DE BESOINS NOUVEAUX



**1.3. LE DEUXIÈME MOTEUR DE L'INNOVATION : DE LA MÉDECINE CURATIVE À LA MÉDECINE DES 4P**

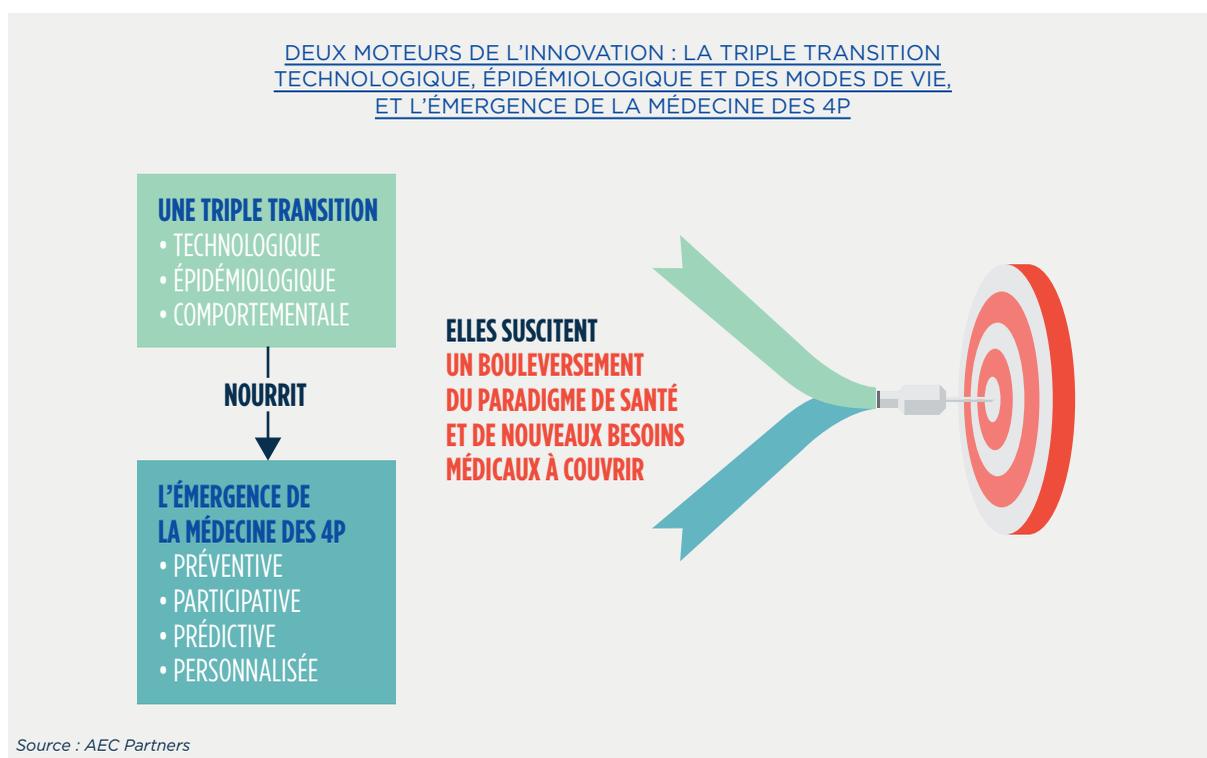
La médecine et la science biomédicale connaissent aujourd'hui un changement de concept fonda-

mental, vers une ère plus « proactive », par opposition à une médecine jusqu'alors « réactive ». C'est dans ce changement d'ère que se fait jour une nouvelle forme de médecine : la médecine des 4P (préventive, participative, prédictive, personnalisée).



- **La médecine préventive** consiste à « éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de maladies ou d'incapacités ; sont classiquement distinguées la prévention primaire qui agit en amont de la maladie (ex : vaccination et action sur les facteurs de risque), la prévention secondaire qui agit à un stade précoce de son évolution (dépistages), et la prévention tertiaire qui agit sur les complications et les risques de récurrence »<sup>(11)</sup>.
- **La médecine participative** implique la participation le plus tôt possible des patients à leurs soins, et l'association plus étroite de ceux-ci à l'éducation en santé, au suivi de leur pathologie, ou à la gouvernance plus globale du système de santé.
- **La médecine prédictive** a pour principe de base la prédiction de « l'apparition de certaines maladies avant même l'expression de leurs symptômes ». Par ailleurs, « la médecine prédictive s'adresse non pas à des malades mais à des individus sains susceptibles de développer une maladie donnée »<sup>(12)</sup>.
- **La médecine personnalisée** se réfère à « la capacité donnée par les outils de la génomique à choisir un traitement pour un malade donné en fonction de ses caractéristiques individuelles. C'est la possibilité de classer chaque malade dans une sous-population qui diffère par sa susceptibilité à une maladie particulière ou par sa réponse à un traitement donné, ce qui représente une aide au choix du médicament »<sup>(13)</sup>. Ainsi, le corollaire de l'émergence de la médecine personnalisée est un changement profond dans la nature même du progrès thérapeutique : de progrès majeurs à l'échelle collective et populationnelle (vaccination, maladies infectieuses), nous passons à des progrès incrémentaux, à l'échelle individuelle (cancers, mutations génétiques, etc.).

En synthèse, et ainsi que l'illustre le schéma ci-dessous, la triple transition décrite plus haut et l'émergence de la médecine des 4P sont de puissants moteurs de l'innovation. En effet, tout l'environnement en santé est transformé par cette triple transition, qui réoriente complètement les besoins médicaux vers des pathologies chroniques, et bouleverse la prise en charge avec des technologies de plus en plus abouties (numériques ou thérapeutiques).



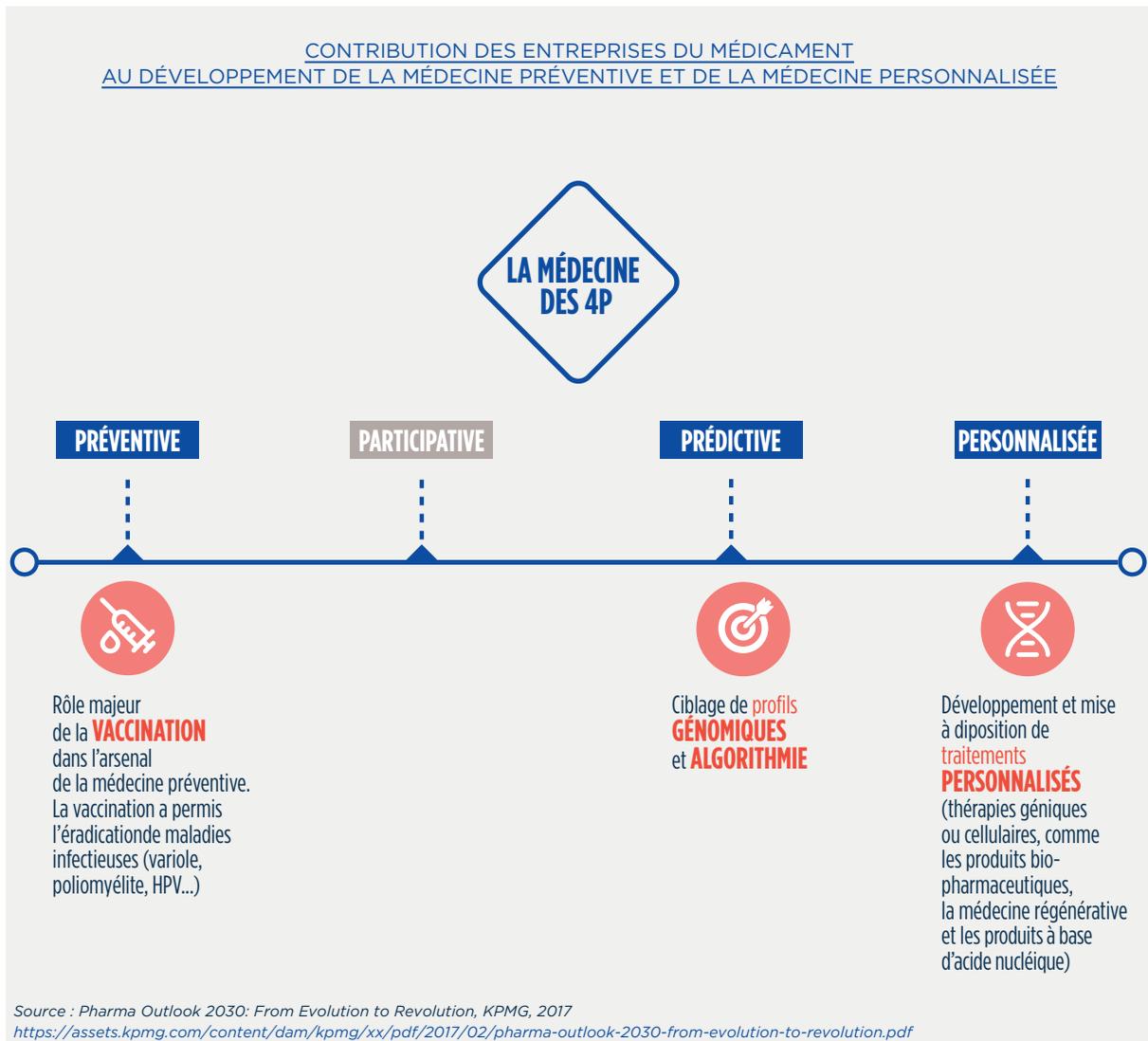
(11) Encyclopédie Universalis  
[www.universalis.fr/encyclopedie/medecine-medecine-predictive](http://www.universalis.fr/encyclopedie/medecine-medecine-predictive)  
 (12) Jacques Ruffié et Jean Dausset, prix Nobel

(13) Plan compétences Biotech/innovations Santé 2020, Leem/AEC Partners, 2016  
[www.leem.org/publication/plan-competes-biotechinnovations-sante-2020](http://www.leem.org/publication/plan-competes-biotechinnovations-sante-2020)

## 1.4. LA CONTRIBUTION DES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT

Le changement de paradigme induit par la médecine des 4P doit être accompagné, facilité et

enrichi par l'ensemble des acteurs, dont les entreprises du médicament. Celles-ci y ont d'ores et déjà contribué, grâce à des vagues successives d'innovations ayant permis l'essor de vaccins (médecine préventive) ou des thérapies géniques par exemple (médecine personnalisée).



## 2. Les familles d'innovation en santé

### 2.1. QUATORZE GRANDES FAMILLES D'INNOVATION ILLUSTRENT LA DIVERSITÉ DE CE CONCEPT

Il est possible de distinguer 14 familles d'innovation en santé actuelles et futures, pouvant constituer le périmètre de l'innovation en santé telle qu'elle s'exerce. Elles se trouvent à des stades de maturité variables, en se basant sur le nombre de technologies disponibles à la commercialisation pour chacune de ces familles.

- **Innovations à maturité faible**
  - Tissus à usage médical
  - Modification du microbiote pour raison thérapeutique
  - Thérapies à base d'ARN
- **Innovations en cours de diffusion**
  - Thérapies géniques
  - Thérapies cellulaires
  - Nanobiotechnologies
  - Solutions multi-technologiques de santé
  - Analyse prédictive et données de santé
  - Systèmes bio-embarqués
- **Innovations à maturité avancée**
  - Protéines recombinantes
  - Tests diagnostics et médecine personnalisée
  - Plateformes de biotechnologies
  - Nouvelles approches chirurgicales
  - Imagerie du vivant

FAMILLES ACTUELLES ET FUTURES D'INNOVATION EN SANTÉ EN FONCTION DE LEUR DEGRÉ DE MATURITÉ		
MATURITÉ DE L'INNOVATION		
●○○	●●○	●●●
<p>③ <b>Tissus à usage médical</b> Un domaine jeune coordonnant les avancées sur les cellules souches, la signalisation et les biomatériaux</p> <p>③ <b>Modification du microbiote pour raison thérapeutique</b> Un domaine jeune porté par des découvertes récentes, les domaines d'application sont encore en cours d'identification</p> <p>③ <b>Thérapies à base d'ARN</b> Promesse d'efficacité mais les stratégies de délivrance/transport doivent encore être optimisées</p>	<p>③ <b>Thérapies géniques</b> Un seul produit approuvé par l'EMA<sup>(14)</sup>, un élargissement de la thérapie génique au-delà des maladies monogéniques</p> <p>③ <b>Thérapies cellulaires</b> Seulement deux thérapies commercialisées mais de gros efforts apportés à l'industrialisation</p> <p>③ <b>Nanobiotechnologies</b> Application des nanotechnologies dans le diagnostic, la découverte et le développement de médicaments</p> <p>③ <b>Solutions multi-technologiques de santé</b> Les combinaisons médicaments + DM «intelligents» électroniques plus ou moins connectés se développent pour apporter de la valeur ajoutée aux patients et aux professionnels de santé</p> <p>③ <b>Analyse prédictive et données de santé</b> Domaine parvenu à une certaine maturité pour les essais cliniques, mais dont le potentiel pour les traitements reste encore à explorer</p> <p>③ <b>Systèmes bio-embarqués</b> De nombreuses applications déjà disponibles (pompe à insuline, smart pills, etc.) mais émergence progressive de nouvelles applications (IoT, capteurs, etc.)</p>	<p>③ <b>Protéines recombinantes</b> De nombreux produits commercialisés et une recherche dynamique</p> <p>③ <b>Tests diagnostics (rapides ou non) et médecine personnalisée</b> Maturité dans certaines aires thérapeutiques comme l'oncologie</p> <p>③ <b>Plateformes de biotechnologies</b> Elles permettent la découverte de molécules thérapeutiques innovantes. De nombreux médicaments (incluant les petites molécules de thérapie ciblée) ont été mis au point</p> <p>③ <b>Nouvelles approches chirurgicales</b> Domaine assez mature avec l'essor de la simulation, de la robotisation et des techniques non invasives</p> <p>③ <b>Imagerie du vivant</b> Radiologie classique très performante et essor plus récent de nouvelles techniques d'imagerie comme les PET Scan en oncologie</p>

Source : plan compétences Biotech/innovations Santé 2020, Leem/AEC Partners, 2016

(14) Agence européenne du médicament

## 2.2. CES FAMILLES D'INNOVATION ONT PERMIS DE GRANDS PROGRÈS, SUR UNE LARGE VARIÉTÉ DE PATHOLOGIES

L'ensemble des familles d'innovation ayant émergé ces dernières décennies ont permis, et permettent

toujours, de répondre à des besoins médicaux importants sur des pathologies lourdes.

A titre d'exemple, le tableau ci-dessous permet de synthétiser l'impact de neuf familles d'innovation passées et futures sur six aires thérapeutiques et pathologies clés :

CONTRIBUTION D'UNE SÉLECTION DE FAMILLES D'INNOVATION PASSÉES, PRÉSENTES ET À VENIR AU PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE ET À LA PRÉVENTION DE CERTAINES PATHOLOGIES

			CURATIF						PRÉVENTIF					
	FAMILLES	TECHNOLOGIES	ONCOLOGIE	NEUROLOGIE	DIABÈTE	CARDIO-VASCULAIRE	INFECTIOLOGIE ET VIROLOGIE	MALADIES AUTO IMMUNES	ONCOLOGIE	NEUROLOGIE	DIABÈTE	CARDIO-VASCULAIRE	INFECTIOLOGIE ET VIROLOGIE	MALADIES AUTO-IMMUNES
THÉRAPIES MATURES	Chimie conventionnelle	Petites molécules												
	Thérapies biologiques	Anticorps monoclonaux, vaccins												
NOUVELLES THÉRAPIES	Génétique	Edition de gènes, génotypage, profilage génétique, thérapies géniques												
	Programmation cellulaire	Thérapie à base de cellules souches												
TECHNOLOGIES EN COURS D'AVANCEMENT	Impression 3D	Modèles 3D, impression d'organes ou de cellules												
	Nanobiotechnologie	Nanobots, nanoparticules, nanopuces												
	Bioniques	Organes artificiels, implants, dispositifs implantables, exosquelettes												
	Analyse prédictive	Intelligence artificielle, analyse Big Data												
IMPLICATION DU PATIENT	Accès du patient aux données de santé	Wearables, applications, Serious Games, médecine digitale												

Source : AEC Partners et Pharma Outlook 2030: From Evolution to Revolution, KPMG, 2017

Ce tableau illustre à la fois la diversité des familles d'innovation, mais aussi leur contribution à la prévention, et au traitement de pathologies aussi majeures que les maladies cardiovasculaires, l'oncologie, la neurologie, l'infectiologie/virologie et les maladies auto-immunes.

Ainsi, **les thérapies matures** (chimiques ou biologiques) ont permis des progrès majeurs dans la prévention de pathologies infectieuses (vaccin, thérapies contre le sida), mais aussi dans le traitement d'un très grand nombre de pathologies : en oncologie (chimiothérapies), neurologie (thérapies limitant la progression de la sclérose en plaques), diabète (insuline) cardiovasculaire (statines pour l'hypercholestérolémie), maladies auto-immunes (anti-TNF pour la polyarthrite rhumatoïde) et infectiologie (vaccins). Autant d'avancées significatives qui continueront à être, pour l'avenir, des territoires d'innovations majeures.

**Les nouvelles technologies** (génétiques et cellulaires) sont quant à elles particulièrement prometteuses dans les pathologies et aires thérapeutiques pouvant présenter des causes génétiques (Alzheimer en neurologie) ou qui nécessitent une potentialisation de la réponse immunitaire (cancer).

De façon plus prospective, **les technologies en cours d'avancement** (impressions 3D, nanotechnologies, analyse prédictive) montrent un potentiel majeur en matière de prévention de la manifestation de certaines pathologies, cardiovasculaires ou neurologiques, notamment. Les bioniques permettront en outre d'apporter des réponses prometteuses pour des pathologies où certains organes sont déficients, par exemple par la reproduction de leurs fonctions par des organes artificiels (comme le pancréas artificiel pour le diabète).

Par ailleurs, **l'implication du patient**, qui se concrétise notamment par la récolte croissante de ses données de santé, a un intérêt majeur dans le diagnostic et le suivi de certaines pathologies pour lesquelles le mode de vie a une importance déterminante, à l'instar des maladies cardiovasculaires.

Enfin, le potentiel de ces familles d'innovation s'exprime **au-delà de la prévention et du traitement**. Certaines d'entre elles peuvent également contribuer à **faciliter, optimiser ou rendre plus pertinent le diagnostic**. Ainsi, le génotypage permet d'optimiser le diagnostic de pathologies neurologiques ou cardiovasculaires, l'analyse prédictive sur la base de données, porte des pro-

messes majeures en termes de diagnostic en oncologie ou pour les pathologies cardiovasculaires ; et la donnée récoltée par le patient ou son implication croissante dans son parcours de santé laissent entrevoir de nouvelles formes de diagnostic en matière de diabète ou, plus largement, de pathologies cardiovasculaires.

### 2.3. AFIN D'ACCOMPAGNER L'INNOVATION, LES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT SE RENOUVELLENT ET DIVERSIFIENT LEURS ACTIVITÉS

---

Pour répondre aux besoins médicaux nouveaux et accélérer l'innovation, les entreprises de santé investissent des champs plus larges que celui du médicament seul.

Par exemple, le Big Data fait l'objet de programmes de recherche poussés dans lesquels ces entreprises jouent un rôle de premier plan. Autre exemple, des lentilles connectées permettant de mesurer le niveau de glucose dans les larmes des individus sont en cours de développement dans le cadre d'un partenariat impliquant l'un des plus grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux, et l'entreprise mère de Google (Alphabet).

Ainsi, pour accompagner et accélérer l'innovation en santé, les laboratoires pharmaceutiques diversifient leurs zones de recherche vers des solutions de santé complètes.

## B. Pourquoi en parler ? Réaffirmer la valeur du progrès thérapeutique, et garantir sa pleine diffusion

Si la problématique du progrès thérapeutique se pose aujourd'hui, c'est qu'une double tension émerge :

- Bien que les progrès galopants de la science se traduisent en avancées thérapeutiques majeures, leur contribution réelle à la santé publique est régulièrement questionnée par certaines voix. Ces remises en question sont délétères pour les patients moins à même d'évaluer l'intérêt de la prévention et du traitement ;
- Alors qu'il faisait office de référence par certains aspects et dispositifs constructifs, l'environnement français ne semble pas s'adapter avec suffisamment d'agilité aux évolutions majeures liées à une innovation de plus en plus rapide et complexe.

De ces deux problématiques émerge le besoin de réaffirmer de façon robuste et objective les formidables progrès permis par des vagues successives d'innovation ; mais aussi de proposer des pistes d'actions permettant de répondre aux difficultés actuelles de la France sur des aspects stratégiques de notre écosystème de l'innovation en santé : son intégration et sa rétribution.

### 1. Un besoin de réaffirmer la contribution de l'innovation au progrès thérapeutique

L'innovation constitue une formidable promesse. Or, certaines publications et l'essor des mouvements « anti-science » remettent en question cette contribution et jettent le doute sur la capacité de notre système à préserver et améliorer l'état de santé des populations. Celui-ci doit en effet s'attacher à garantir en permanence l'efficacité et l'innocuité des innovations pour les patients. Remettre en cause leur efficacité et leur sécurité peut être de nature à profondément déstabiliser les usagers.

De ce point de vue, un exemple paraît particulièrement marquant :

#### → Pour les vaccins :

En 1998, une publication d'un scientifique anglais dans *The Lancet*<sup>(15)</sup> établissait un lien supposé

entre la vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR) et l'autisme. Fondée sur 12 cas d'enfants vaccinés, cette publication a été unanimement jugée comme frauduleuse par l'ensemble de la communauté scientifique. Malgré cette fraude et les théories anti-science manifestes qu'elle diffusait, elle a cependant entamé la confiance des parents dans la vaccination. Particulièrement tenace au Royaume-Uni, cet affaiblissement de la confiance s'est ressenti dans le taux de couverture de ces vaccins. Entre 1994 et 1997, le taux de couverture vaccinale ROR au Royaume-Uni était stable, au-delà de 90 %. A partir de 1998, année de la publication frauduleuse, et jusqu'en 2005, ce taux s'est considérablement dégradé, pour atteindre moins de 80 % en 2003-2004. Il a depuis retrouvé un niveau supérieur à 90 %<sup>(16)</sup>.

Or, le taux de couverture vaccinale est absolument essentiel pour préserver les populations des infections dont les vaccins protègent. En effet, une étude anglaise a démontré qu'une baisse de 5 % du taux de vaccination ROR peut conduire à un triplement des cas de rougeole, ce qui peut avoir des conséquences majeures, notamment chez certaines populations comme les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées ou les nourrissons de moins de 12 mois<sup>(17)</sup>.

Ainsi, les bénéfices indubitables de la vaccination doivent être réaffirmés, car une confiance dégradée dans le vaccin, même venant de théories anti-scientifiques, peut avoir des conséquences majeures en termes de santé publique.

(15) Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al., « Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children », *The Lancet*. 1998; 351:637-41.

(16) Source : Qualitywatch database [www.qualitywatch.org.uk/indicator/population-vaccination-coverage](http://www.qualitywatch.org.uk/indicator/population-vaccination-coverage)

(17) « Public Health and Economic Consequences of Vaccine Hesitancy for Measles in the United States », *JAMA Pediatrics*, 2017

## 2. Se transformer pour favoriser l'innovation : le défi de notre écosystème en santé

Le cercle vertueux de l'innovation fut permis par des dispositifs, régulations, initiatives publiques et/ou privées qui ont fait la preuve de leur efficacité. Cependant, l'innovation se poursuit et l'émergence de nouvelles technologies de rupture rend d'ores et déjà caducs certains de ces dispositifs. Elle révèle aussi l'inadaptation de notre écosystème en santé à valoriser et diffuser l'innovation.

A titre d'exemples :

- Certains médicaments ou solutions thérapeutiques permettant de soigner la maladie là où les précédents traitements limitaient sa progression, s'adressent à une cible très réduite de patients (médicaments orphelins, médecine de précision...). Ces médicaments, qui bouleversent la prise en charge et la vie des patients, impactent aussi notre système de santé. En effet, bien souvent, ils ne s'intègrent plus au schéma classique de la chaîne de valeur des produits de santé : essais cliniques plus complexes et réalisés sur un très petit nombre de patients, autorisations de mise sur le marché sur la base d'essais cliniques plus courts, prix et remboursement complexes du fait du très petit

nombre de patients et de coûts de R&D très conséquents, etc. Ces solutions thérapeutiques nécessitent donc, pour leur pleine diffusion, une profonde transformation de notre écosystème en santé.

- L'émergence d'innovations allant au-delà des médicaments nécessite elle aussi une adaptation de notre écosystème. En effet, les solutions multi-technologiques (SMT) de santé ou l'algorithme, par exemple, s'accompagnent de défis immenses sur toute la chaîne de valeur du progrès thérapeutique. Il n'existe pas de cadre propice à leur développement et à leur diffusion : l'enjeu est donc bel et bien de prendre en considération les spécificités de ces nouvelles familles d'innovation, d'en anticiper l'impact sur nos modèles existants (R&D, production, accès au marché, commercialisation...), et de transformer notre écosystème pour favoriser leur développement. A ce titre, l'exemple du processus de remboursement d'une application<sup>(18)</sup> pour le suivi des patients diabétiques est flagrant : testée dès 2007, cette dernière ne s'est vue octroyer une décision de remboursement que neuf ans plus tard, démontrant ainsi la lenteur d'adaptation de notre écosystème à l'arrivée d'innovations thérapeutiques allant au-delà du médicament en tant que tel.

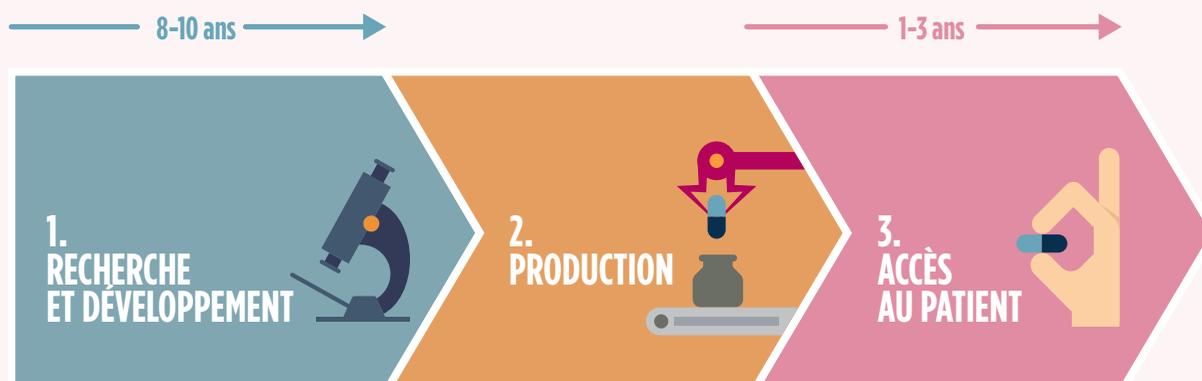
(18) Exemple retenu d'une « application d'accompagnement personnalisée, interactive et évolutive des patients diabétiques en schéma basal bolus pour l'adaptation des doses d'insuline en temps réel » - Source : site internet du fabricant



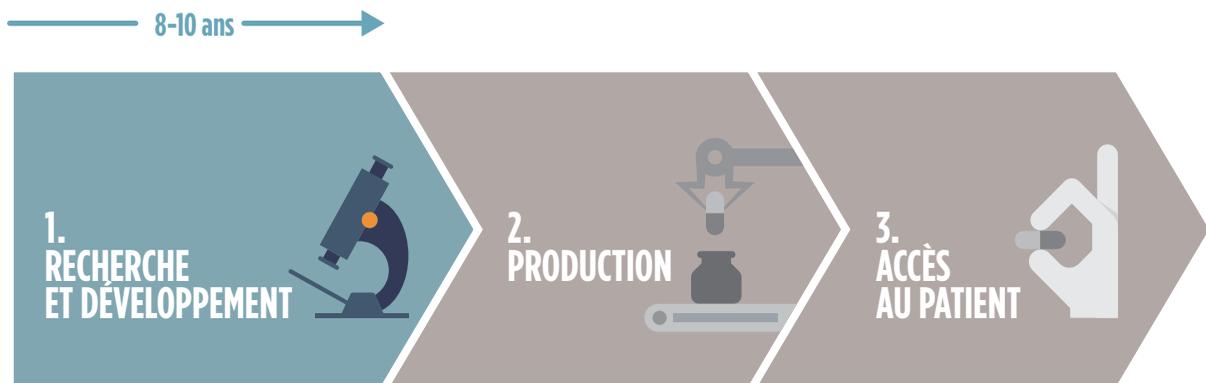
# DEPUIS LA PAILLASSE JUSQU'AU PATIENT : COMMENT NAÎT ET SE DIFFUSE LE PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE ?

Les entreprises du médicament accompagnent la naissance et la diffusion du progrès. Leur chaîne de valeur s'opère avec une exigence d'efficacité, de sécurité et de qualité. Mais ces longues étapes de recherche et de développement ont récemment été bousculées par la découverte de nouvelles molécules, fruit d'une coopération renforcée entre chercheurs académiques et entreprises du médicament. Elles sont aussi le résultat de nouveaux process industriels. Au final, ces innovations en flux continu pointent la nécessaire évolution de la réglementation, qui n'est plus adaptée à l'accélération de la recherche. Avec, au-delà des procès d'intention et des tensions permanentes, la fixation d'un prix du médicament qui soit le reflet du long parcours d'obstacles franchi par l'industriel avant la première ordonnance délivrée au patient.

## LES TROIS ÉTAPES CLÉS DE LA NAISSANCE ET LA DIFFUSION DU PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE



## A. Les entreprises du médicament sont au cœur des méthodes innovantes de R&D, qui démultiplient son potentiel



### 1. Historiquement, la recherche-développement (R&D) constitue un processus exigeant mais parfaitement maîtrisé par les entreprises du médicament

#### 1.1. TROIS GRANDES ÉTAPES SONT GÉNÉRALEMENT NÉCESSAIRES POUR DÉVELOPPER UN MÉDICAMENT, DEPUIS LA DÉCOUVERTE DE LA MOLÉCULE JUSQU'À SON APPROBATION PAR LES AUTORITÉS

Les médicaments sont des produits particulièrement sophistiqués, qui doivent apporter un bénéfice tangible aux patients (augmentation de la durée de vie, amélioration de la qualité de vie...), tout en limitant les risques. Développer des médicaments est de fait un processus long et complexe qui s'articule autour de trois grandes étapes.

##### ⌚ ÉTAPE 1 : LA RECHERCHE<sup>(19)</sup>

Au cours de cette étape, appelée recherche exploratoire, des milliers de molécules sont soumises à une batterie de tests systématiques, afin d'étudier leurs propriétés chimiques et pharmacologiques, et ainsi repérer celles qui pourraient avoir un intérêt

thérapeutique. L'objectif est d'identifier des molécules qui, en fonction des découvertes de la recherche fondamentale, pourront répondre à un besoin médical, lutter contre une maladie, ou encore améliorer la qualité de vie des patients.

##### ⌚ ÉTAPE 2 : LES ESSAIS PRÉCLINIQUES

Cette phase permet de sélectionner une molécule ayant un intérêt thérapeutique potentiel et qui pourrait devenir un médicament. Pour cela, et avant tout essai sur l'homme, il convient de procéder à une série de tests obligatoires, appelée « tests précliniques », réalisés sur des cellules (*in vitro*) et des animaux (*in vivo*).

L'objectif est ici double :

- Evaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du nouveau médicament sur plusieurs modèles, à ses différents stades de développement,
  - Déterminer les doses à administrer à l'homme lors de la première phase d'essais cliniques.
- Une fois la molécule sélectionnée, déclarée et brevetée, s'enclenche le processus de développement clinique et pharmaceutique.

##### ⌚ ÉTAPE 3 : LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE ET PHARMACEUTIQUE

L'objectif est de tester le candidat médicament sur l'homme par la réalisation d'essais cliniques, qui se déroulent en trois phases :

(19) Voir : Leem, infographie : « De la molécule au médicament », 2011 [www.leem.org/sites/default/files/De\\_la\\_molecule\\_au\\_medicament.pdf](http://www.leem.org/sites/default/files/De_la_molecule_au_medicament.pdf)

→ Phase 1 - Tolérance ou innocuité

La substance est tout d'abord administrée à un échantillon limité de volontaires sains et rémunérés. Puis ils sont observés durant une période suffisante pour dépister d'éventuels effets secondaires.

→ Phase 2 - Efficacité du produit et recherche de dose

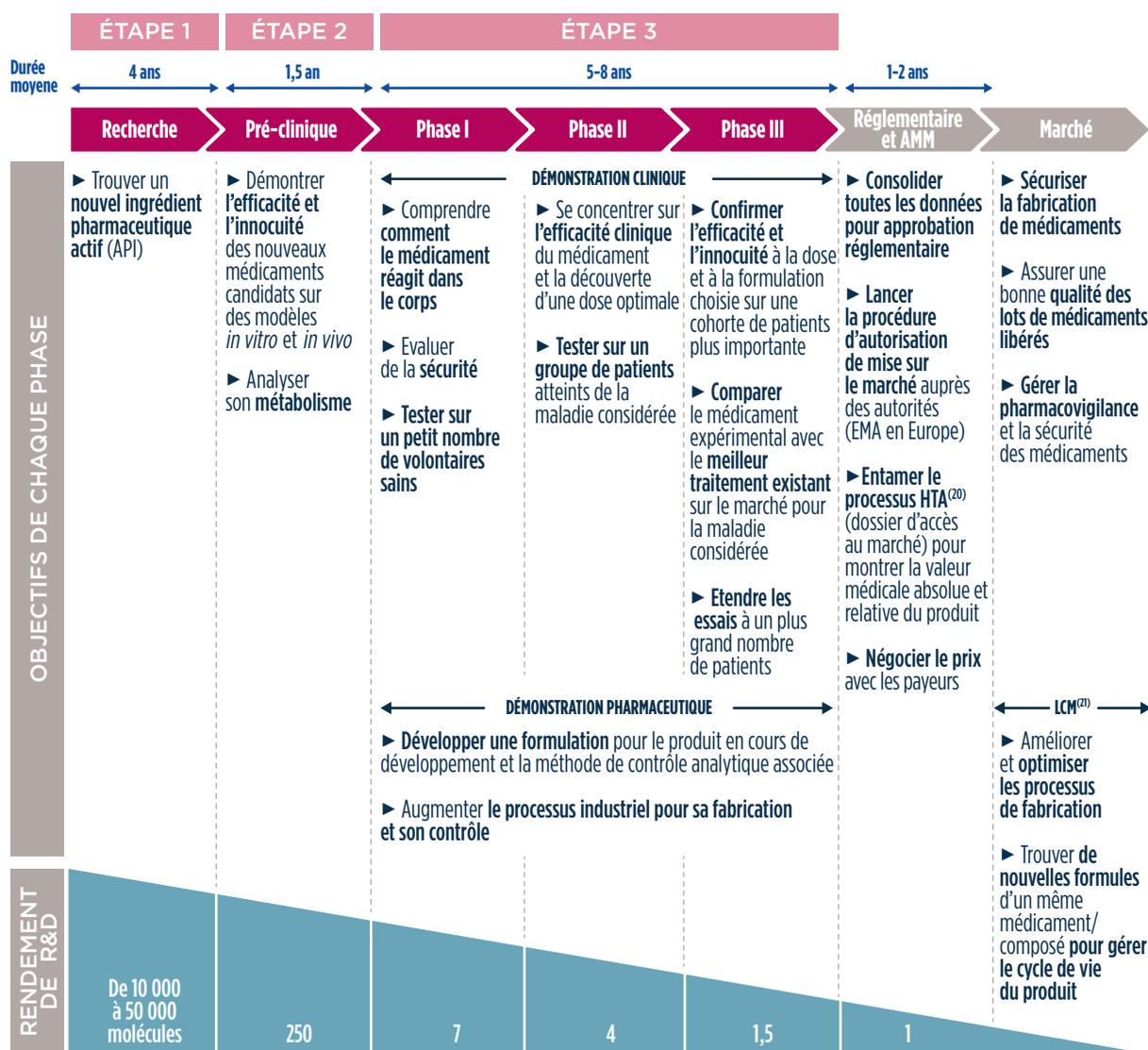
Le médicament est ensuite administré à des patients malades pour conforter le concept de l'effet thérapeutique (*proof of concept*) et définir la dose optimale (meilleur rapport bénéfice/risque).

→ Phase 3 - Etudes « pivots »

Enfin, les grands essais sont réalisés. Le médicament est alors administré à plusieurs centaines, voire milliers, de patients, afin d'apprécier son efficacité et sa bonne tolérance. La taille des essais dépend de la pathologie d'intérêt et de la fréquence des événements attendus à mesurer.

Par ailleurs, pour obtenir un médicament administrable à l'homme il est nécessaire de développer un principe actif, mais également de conduire un développement galénique qui déterminera le mode d'administration et le conditionnement du principe actif (gélule, comprimé, injection...).

LES GRANDES ÉTAPES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT



Source : Nature Reviews Drug Discovery, vol. 3, 2004

(20) Health Technology Assessment

(21) Life Cycle Management

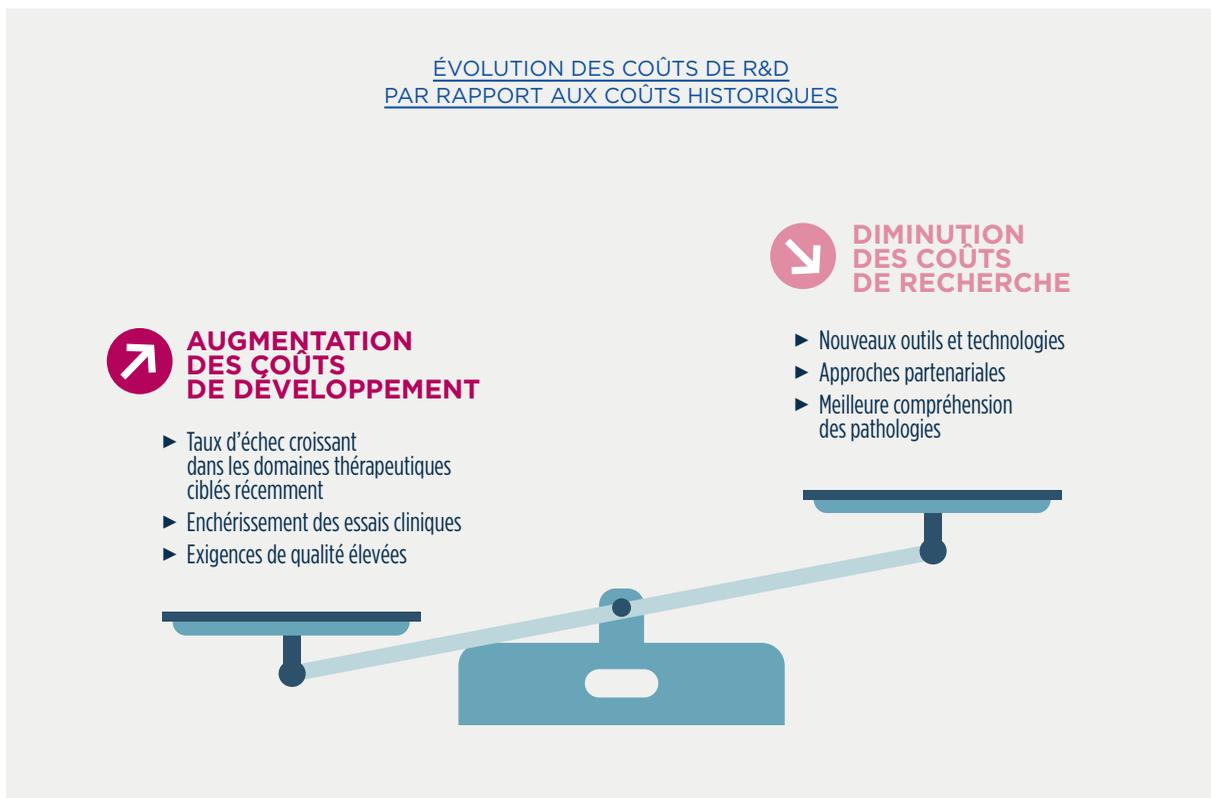
## 1.2. CETTE R&D EXIGE UN EFFORT FINANCIER IMPORTANT, SUPPORTÉ PAR LES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT

Avant de trouver et développer un médicament sûr et efficace pour les patients, le chemin de l'innovation est long (quatorze ans en moyenne<sup>(22)</sup>), complexe et coûteux.

Diverses études ont cherché à estimer les coûts de développement d'un nouveau médicament, depuis la recherche préclinique jusqu'à l'enregistrement. Plusieurs paramètres peuvent être pris en compte, comme la durée d'analyse considérée (incluant ou non la phase préclinique, la phase d'enregistrement réglementaire...), ou encore le taux

de succès moyen sur l'ensemble du développement, pouvant ainsi faire varier les résultats. Des études récentes ont estimé les coûts de R&D entre 1,8 et 2,9 milliards de dollars<sup>(23)</sup>, auxquels s'ajoutent des coûts indirects, comme les études de pharmacovigilance, par exemple.

Les coûts de R&D augmentent considérablement depuis une vingtaine d'années, avec notamment une croissance estimée à près de 30% entre 2010 et 2015<sup>(24)</sup>. Cette augmentation est portée majoritairement par les phases de développement clinique, qui ont vu leurs coûts s'envoler ces dernières années, en raison, notamment, de la nécessité d'apporter un grand nombre de données et preuves scientifiques pour l'enregistrement réglementaire d'un médicament.



(22) Schuhmacher et al, « Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies », *Journal of Translational Medicine*, 2016

(23) Paul SM et al, « How to improve R&D productivity: The pharmaceutical industry's grand challenge », *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010 ; DiMasi et al., « Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs », *J Health Economics*, 2016

(24) Deloitte, « Measuring the return from pharmaceutical innovation », 2015  
[www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/uk/Documents/life-sciences-health-care/deloitte-uk-measuring-the-return-from-pharma-innovation-2015.pdf](http://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/uk/Documents/life-sciences-health-care/deloitte-uk-measuring-the-return-from-pharma-innovation-2015.pdf)

### 1.3. LE DÉVELOPPEMENT DE L'INNOVATION CONSTITUE L'ADN MÊME DES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT

Les entreprises du médicament se situent au cœur du développement de l'innovation. Elles ont démontré une expertise unique et spécifique, qui leur permet de maîtriser parfaitement le développement de médicaments. En capitalisant sur une centaine de compétences différentes et complémentaires, depuis l'identification de produits « lead » jusqu'à l'enregistrement auprès des autorités de santé, ce sont les seuls acteurs de ce domaine à pouvoir couvrir l'intégralité de la chaîne de valeur du médicament.

Pour autant, et pour potentialiser les expertises au service d'une innovation toujours plus performante, les entreprises du médicament interagissent avec d'autres acteurs majeurs de la recherche innovante en santé que sont les académiques, les sociétés de biotechnologies et les start-up.

La recherche académique est le moteur de la découverte fondamentale dans les sciences de la santé. Elle fournit la compréhension fondamentale des mécanismes moléculaires et de leur relation avec les processus physiologiques/physiopathologiques menant à des cibles médicamenteuses potentielles. L'innovation en milieu académique passe par un partage des découvertes via la publication dans des revues à comité de relecture<sup>(25)</sup>.

**Les sociétés de biotechnologie et start-up en santé** (hors grands groupes) se consacrent principalement à une plateforme unique de R&D. Dans de nombreux cas, celle-ci a été initialement développée par un académique, qui a choisi de commercialiser sa découverte en créant une société de biotechnologie.

Les académiques, sociétés de biotechnologie et start-up, à l'origine de nouvelles découvertes n'ont en général pas la capacité (moyens financiers, expertises) de poursuivre le développement complet du produit ou de la technologie. Les entreprises du médicament ont un rôle d'accompagnement de développement des innovations, les portant jusqu'aux patients.

Au cours des dernières décennies, le modèle collaboratif d'innovation externe s'est imposé comme un standard. Les entreprises du médicament travaillent de façon rapprochée avec les entreprises de biotechnologie, les start-up, et les académiques,

et identifient, via un processus de screening (dépistage), les projets les plus prometteurs pour lesquels ils établissent un contrat. Des ressources conséquentes sont alors investies, financières si le contrat concerne le rachat d'une molécule, mais également humaines, s'il s'agit d'un partenariat ou d'un codéveloppement. Ces collaborations permettent aux sociétés de biotechnologie, start-up, et académiques de bénéficier du soutien et de l'expertise des laboratoires pharmaceutiques, contribuant à pérenniser leurs efforts de recherche. En parallèle les entreprises du médicament ont accès à plus de sources d'innovation.

## 2. Plus récemment, cette R&D connaît de profondes et rapides transformations qui favorisent et/ou accélèrent la naissance et la diffusion de l'innovation

### 2.1. UNE RECHERCHE INNOVANTE PLUS EFFICACE ET PERFORMANTE, AU SERVICE D'UN POTENTIEL ACCRU

Grâce à de nouveaux modèles, développés notamment par les entreprises du médicament, la recherche s'est profondément renouvelée pour gagner en précision et en rapidité, et ainsi accroître son potentiel. Ces modèles s'appuient sur de nouvelles technologies, compétences et approches partenariales.

#### → De nouvelles technologies contribuent à rendre la recherche toujours plus performante

Par exemple, la modélisation rend possible une recherche plus prédictive et permet de mieux tester le potentiel des composés avant leur évaluation chez l'homme, et ainsi d'anticiper d'éventuels problèmes de toxicité ou de manque d'efficacité. Des modèles « virtuels » peuvent simuler les effets physiologiques d'interaction avec des cibles spécifiques, identifier lesquelles ont une influence sur le déroulement de la maladie et déterminer quelle intervention est nécessaire<sup>(26)</sup>.

#### → De nouvelles compétences permettent de faire la jonction entre différents champs de recherche, et ainsi optimiser l'utilisation des dernières innovations

(25) « Sources of Innovation for Drugs of the Future », Pharma R&D, 2016 <https://pharma.elsevier.com/pharma-rd/sources-of-innovation-for-drugs-of-the-future>  
(26) « Vers un modèle plus prédictif », *Pharmaceutiques*, dossier Innovation, 2009 [www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq164\\_48\\_dossier.pdf](http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq164_48_dossier.pdf)

Les dernières avancées en génomique, informatique ou mathématiques contribuent à la génération d'une quantité accrue de données : c'est le Big Data en santé (données en masse), dont les sources sont multiples :

- Les données générées par les outils de diagnostic, comme le séquençage nouvelle génération (technologies permettant de séquencer l'ADN et l'ARN beaucoup plus rapidement que les méthodes précédentes) ;
- Les données de santé médico-administratives, issues des bases de données de l'Assurance maladie, capitalisant sur les données hospitalières et de remboursement des soins de ville ;
- D'autres types de données comme celles provenant des solutions multi-technologiques de santé, qui permettent de démultiplier les sources de collecte des données de santé, et donc d'accroître de façon exponentielle la quantité de données disponibles.

L'enjeu actuel est de consolider et d'analyser finement ces données dès les phases de R&D, afin d'en faire un usage optimal, et ainsi passer du Big Data, brut, au Smart Data. Par exemple, le recueil et la consolidation de données génétiques, du microbiote, de médicaments évalués en phase clinique, pourraient, en utilisant des grilles d'analyse pertinentes, permettre de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de certaines pathologies.

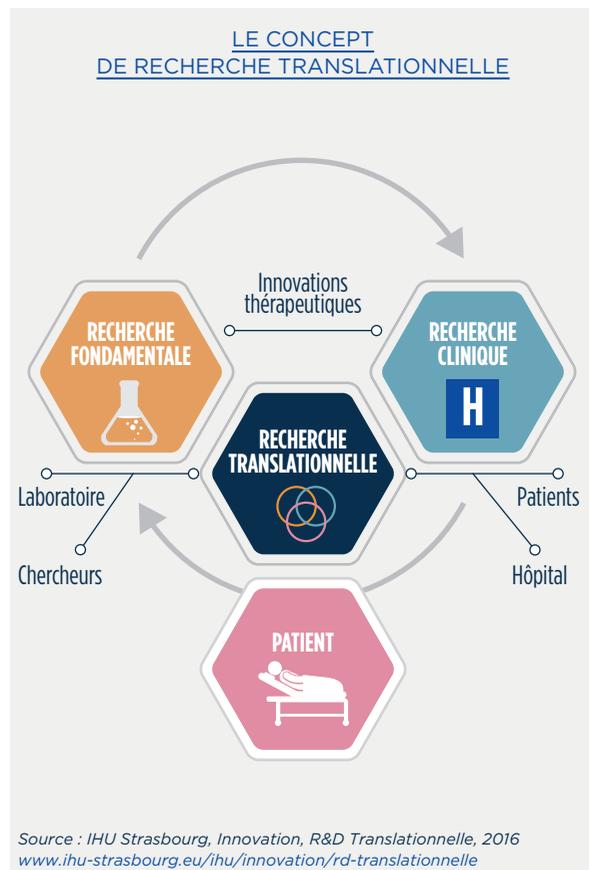
Par ailleurs, le développement de solutions (algorithmes, intelligence artificielle...) pour générer de la valeur à partir de ces données ouvrira de nombreuses possibilités qui impacteront les pratiques médicales, la compréhension de l'épidémiologie et l'accès au marché. Autant de nouveaux axes de recherche qui requièrent des compétences (en informatique, biostatistique), à l'origine inexistantes au sein des entreprises du médicament, et qui seront déterminantes à l'avenir.

→ **L'émergence de nouvelles approches partenariales permet de fédérer les expertises au service d'une R&D de pointe, afin de servir un but commun d'accélération de l'innovation**

- **Les partenariats avec une variété d'acteurs** nouveaux ou émergents constituent une tendance lourde dans le renouvellement des approches de R&D pour les entreprises du médicament. En effet, celles-ci intègrent de plus en plus une grande variété d'acteurs à leur réflexion et leur stratégie de développement. Les associations de patients, par exemple, deviennent des partenaires privilégiés dans le

cadre du développement d'une thérapie, notamment pour prendre en compte les besoins des patients, leur vie quotidienne, leur expertise. De la même manière, les entreprises de nouvelles technologies et du digital, communément regroupées sous l'appellation Gafam (Google, Amazon, Facebook, Apple, Microsoft), deviennent progressivement des partenaires d'intérêt. Agrégeant un grand nombre de données et disposant d'un accès direct aux patients, elles sont des supports de plus en plus importants pour le développement de nouvelles thérapies, et plus largement pour la santé des individus.

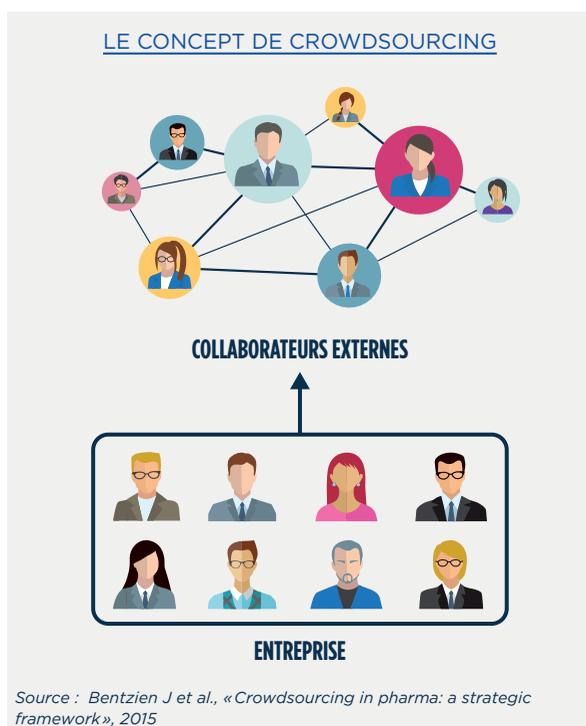
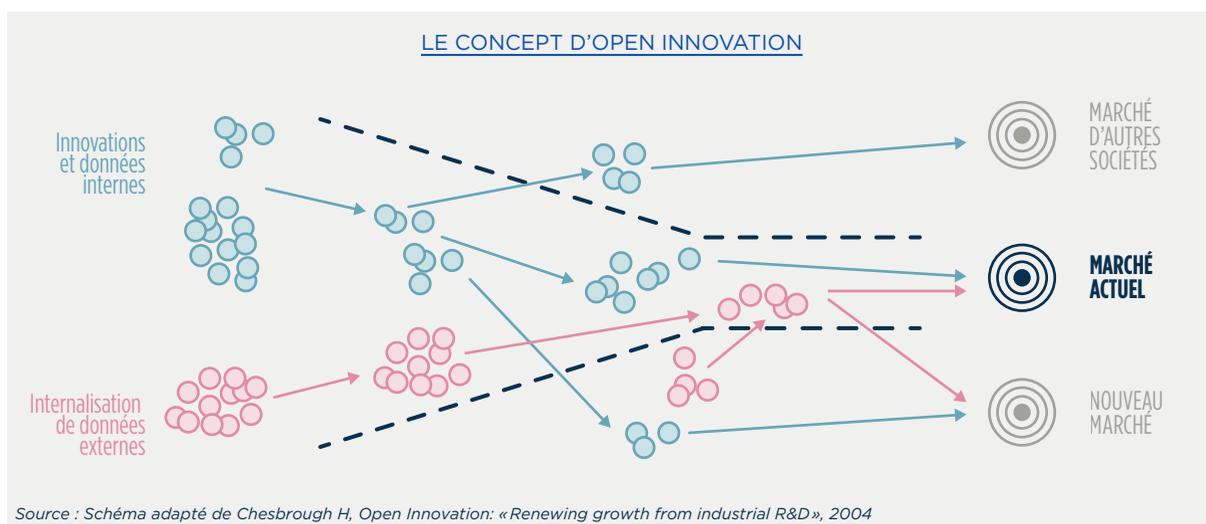
- **La médecine translationnelle**, fondée sur la maladie et le patient, vise à traduire les découvertes scientifiques en applications concrètes, permettant de combler le fossé entre la recherche fondamentale et la pratique clinique. Elle vise également à enrichir la compréhension et les découvertes scientifiques (mécanismes à l'origine d'une maladie, nouveaux biomarqueurs...) à partir des données de patients.



Cette approche repose ainsi sur l'interaction et la collaboration permanente entre les chercheurs (données omiques, hypothèses scientifiques) et les cliniciens (connaissance de la maladie, besoins des patients, données en vie réelle, prise en charge thérapeutique).

Ce cheminement de l'observation du patient vers la technologie, pour retourner ensuite au patient, crée ainsi une boucle auto-fertilisatrice entre recherche scientifique et pratique clinique.

— **L'open innovation** vise un partage des ressources internes et externes entre le milieu universitaire, les start-up et sociétés de biotechnologie, et les entreprises du médicament pour élargir la connaissance et favoriser les avancées scientifiques. Cette approche repose sur une collaboration transparente, la liberté d'exploitation, l'accès aux résultats et aux produits, et le partage des risques. Pour qu'elle fonctionne, le concept de propriété intellectuelle doit être redéfini. Par exemple, une Big Pharma, une société spécialisée dans l'ARN et le MIT (Massachusetts Institute of Technology) ont partagé leurs données pour lutter contre les maladies tropicales négligées.



— **Le crowdsourcing** vise à faire contribuer un réseau d'experts afin de résoudre des problèmes de l'industrie, tout au long de la chaîne de valeur (aide à la découverte de cibles, développement préclinique et clinique, production, pharmacovigilance...). La plateforme internationale Innocentive® regroupe ainsi près de 200 sociétés qui postent leurs challenges, et 365 000 experts adhérents qui tentent d'y répondre. Depuis sa création en 2001, plus de 2 000 challenges et 40 000 solutions ont été postées, donnant lieu à près de 1 500 récompenses. En 2009, une Big Pharma a lancé sa propre plateforme, qui offre des bourses pour des propositions de structures de cibles<sup>(27)</sup>.

(27) Schuhmacher et al., « Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies », *Journal of Translational Medicine*, 2016

## 2.2. UN DÉVELOPPEMENT CEPENDANT PLUS COMPLEXE DÈS LA PHASE I, NOTAMMENT DU FAIT DES EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES

Les essais cliniques se sont considérablement complexifiés au cours des vingt dernières années, augmentant les coûts de développement. Cela peut s'expliquer par trois principales raisons :

### → Des besoins médicaux substantiels plus difficiles à satisfaire

Certaines indications voire aires thérapeutiques bénéficient désormais de nombreux traitements efficaces et bien tolérés. Il est par conséquent de plus en plus difficile pour les laboratoires pharmaceutiques de découvrir des médicaments démontrant des bénéfices supplémentaires pour les patients, que ce soit en termes d'efficacité, de réduction des effets secondaires ou de qualité de vie.

Par ailleurs, le besoin médical étant globalement mieux couvert, les laboratoires se concentrent donc désormais sur des aires thérapeutiques historiquement plus complexes, comme les maladies dégénératives. Parce que les mécanismes de ces maladies sont moins connus et plus compliqués à appréhender, les efforts de recherche qui leur ont été consacrés n'ont pas toujours été concluants à ce jour.

En effet, pour la maladie d'Alzheimer ou les maladies rares, par exemple, les obstacles peuvent être de deux ordres :

- difficulté à trouver des cibles accessibles et pertinentes ;
- besoin d'innover dans les formats de thérapie pour atteindre les cibles ou interagir avec un mécanisme d'action particulier.

### → Des exigences croissantes de la part des autorités de santé au service de la sécurité des patients

Les autorités sont de plus en plus exigeantes pour évaluer des médicaments avec un profil le plus adapté possible aux patients et présentant le moins de risques possible.

- Ainsi, un nombre croissant et différent d'indicateurs et de données (examens biologiques, radiologiques, données en vie réelle...) sont requis lors de la soumission d'un candidat médicament à l'enregistrement. Chaque nouvelle donnée de pharmacovigilance rapportée dans une indication conditionne les prérequis pour

les futurs développements dans cette même indication ou par la même classe thérapeutique. Par exemple, les nouvelles classes de médicaments contre le diabète doivent désormais évaluer les risques et la mortalité cardiovasculaires. Cela peut expliquer le fait que les études cliniques sur le diabète soient parmi les plus coûteuses dans le domaine.

- De plus, on assiste à une complexification des protocoles. Avec l'utilisation croissante de traitements ciblés et personnalisés, les groupes de patients inclus dans les études cliniques doivent être sélectionnés de plus en plus rigoureusement, rendant plus difficile leur recrutement et la gestion des centres d'investigation durant l'étude. La complexité des protocoles s'explique également par la demande des autorités de démontrer des données d'efficacité et/ou de tolérance par rapports à des comparateurs.
- La démonstration d'efficacité, se basant sur des preuves statistiques, nécessite un nombre plus important de patients. Une analyse effectuée en 2011 par des chercheurs américains a montré que le nombre de patients randomisés dans des essais pour le diabète avait été multiplié par 2,5 entre 2005 et 2010<sup>(28)</sup>.
- Tous ces éléments (de nombreuses données à générer, gestion de multiples sites à l'échelle mondiale, incluant un grand nombre de patients) se traduisent par un enchérissement des phases de développement clinique (plus de 60% des coûts de R&D) supporté par les entreprises du médicament.

### → Une qualité des médicaments fournis aux patients constamment assurée

La qualité est assurée à chaque étape du développement du médicament<sup>(29)</sup>.

- Par exemple, lors d'un essai clinique en France, le laboratoire pharmaceutique à l'initiative de l'étude doit respecter un ensemble de normes de qualité éthique et scientifique décrites dans les bonnes pratiques cliniques (BPC). Il doit notamment déclarer tout événement indésirable grave ou inattendu en termes de sécurité. Par ailleurs, l'ANSM<sup>(30)</sup> conduit régulièrement des

(28) DiMasi et al., « Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs », *Journal of Health Economics*, 2016

(29) Cahier de l'Ordre national des pharmaciens, *La qualité de la chaîne du médicament*, 2014

(30) ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

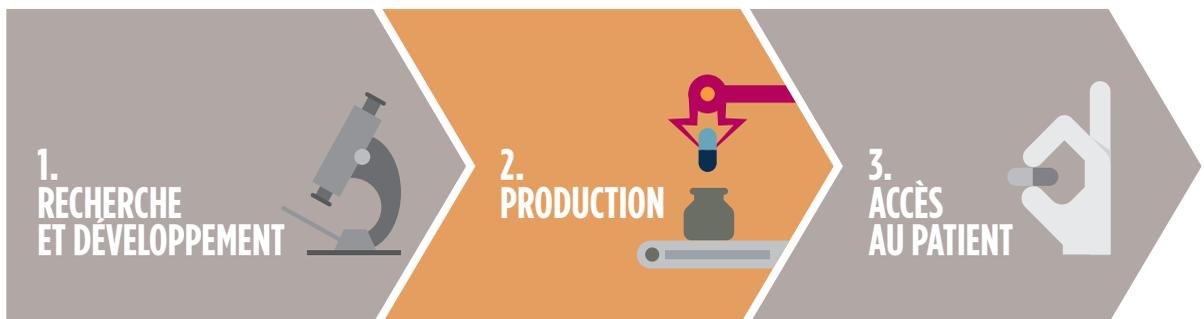
inspections sur sites et contrôle les essais cliniques pour s'assurer de la protection des personnes y participant.

- Afin de commercialiser un médicament, les laboratoires pharmaceutiques doivent constituer un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), dont un des modules concerne uniquement la qualité. Ce module rassemble les preuves du respect des recommandations techniques du groupe qualité de l'EMA (Agence européenne du médicaments), comme les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les procédures analytiques de contrôle, les études de stabilité... autant de paramètres qui garantissent la fiabilité et la qualité du médicament, et représentent un coût significatif.

Les entreprises du médicament concentrent donc leur énergie d'innovation pour favoriser le développement de méthodes permettant d'améliorer l'efficacité des études cliniques, d'optimiser les nouveaux protocoles, et de diminuer les risques. Ceci dans le but d'accompagner le développement et l'accès au marché de l'innovation, tout en répondant aux exigences des autorités.

Un point clé est la collaboration des entreprises du médicament avec les experts et les autorités, afin de faire évoluer les pratiques médicales et les guidelines en fonction des innovations thérapeutiques arrivant en phase de développement avancé.

## B. L'innovation s'applique aussi à la production, qui se transforme pour répondre à deux défis



L'innovation est tout aussi importante en production, pour répondre aux enjeux liés aux produits biologiques, à l'assurance qualité et aux nouvelles

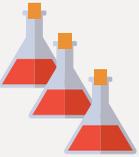
technologies, ceci afin d'assurer en France le développement d'une filière industrielle de pointe.

### 1. Un défi de transformation des moyens et outils de production pour intégrer l'impact d'innovations de rupture

L'émergence des médicaments biologiques ces vingt dernières années s'est accompagnée d'im-

pacts majeurs en matière de production. En effet, de par leur nature même, les biothérapies ou biomédicaments nécessitent un processus de production plus délicat et exigeant que pour de petites molécules chimiques comme le démontre le schéma page 28.

DIFFÉRENCES ENTRE MÉDICAMENTS CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES  
ET IMPACTS SUR LEUR PRODUCTION

MÉDICAMENTS D'ORIGINE CHIMIQUE	MÉDICAMENTS D'ORIGINE BIOLOGIQUE
<b>TAILLE ET STRUCTURE</b>	
 <p>Le principe actif possède une <b>structure simple</b> et de <b>petite taille</b>.</p>	 <p>Les médicaments biologiques <b>sont fabriqués exclusivement à partir de cellules vivantes</b>. Ils peuvent être de taille mille fois supérieure et possèdent une structure plus complexe.</p>
<b>FABRICATION STANDARD</b>	
 <p><b>Des copies identiques</b> peuvent être réalisées par des chimistes en laboratoire.</p>	 <p>Ils sont fabriqués à partir d'une <b>lignée cellulaire unique</b> ; par conséquent il est <b>impossible d'en concevoir des copies identiques</b>.</p>
<b>ASSURANCE QUALITÉ DU PRODUIT</b>	
 <p>La fabrication de petites molécules chimiques est moins complexe. Elle requiert <b>en moyenne 50 tests et contrôles</b> pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.</p>	 <p>La production de médicaments biologiques est complexe. <b>Environ 250 tests et contrôles</b> sont nécessaires pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.</p>
<b>CARACTÉRISATION</b>	
 <p><b>Structure simple</b> pouvant être entièrement caractérisée.</p>	 <p><b>Structure complexe</b>, difficile à caractériser entièrement.</p>
<b>STABILITÉ</b>	
 <p>Généralement <b>plus stable</b>.</p>	 <p>De par leur nature protéique, ces médicaments sont <b>très sensibles aux changements d'environnement</b>. Des conditions de transport et de stockage très strictes sont requises.</p>
<b>IMMUNOGÉNÉCITÉ</b>	
 <p><b>Faible potentiel immunogène.</b> Les molécules chimiques sont si petites qu'elles peuvent ne pas être reconnues par le système immunitaire.</p>	 <p><b>Fort potentiel immunogène.</b> Les médicaments biologiques sont de larges protéines capables d'induire une réponse immunitaire.</p>

Source : Amgen, Les défis de la production des biomédicaments, 2018  
[www.amgen.fr/science/defis-production-medicaments](http://www.amgen.fr/science/defis-production-medicaments)

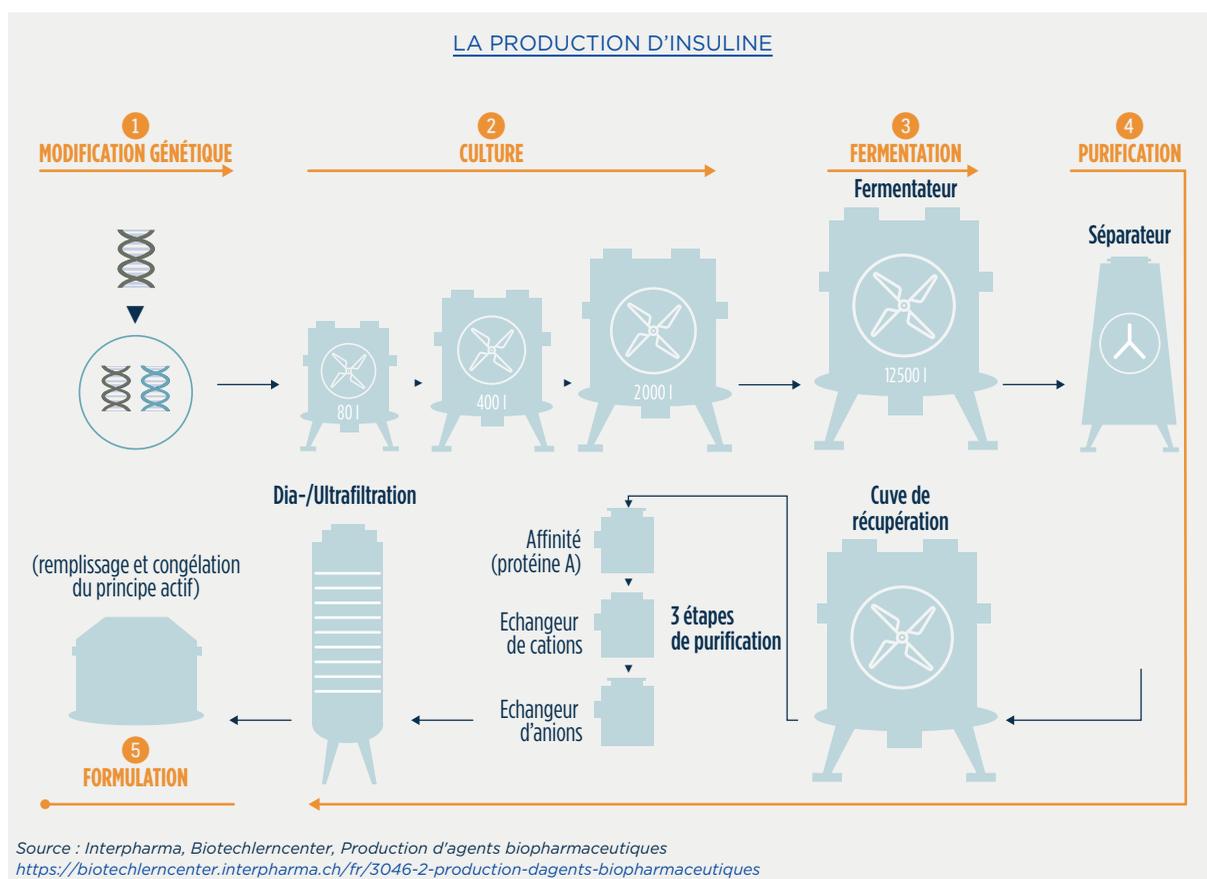
Ainsi, l'innovation apportée par la transition de médicaments chimiques aux médicaments biologiques a des impacts considérables en matière de production. Preuve de cette complexification des procédés, la production d'une protéine thérapeutique simple à partir de cellules (comme l'insuline dans le traitement du diabète de type 1) nécessite cinq grandes étapes complexes et délicates<sup>(31)</sup> :

- 1. Modification génétique** : pour qu'une cellule ou un micro-organisme produise une protéine thérapeutique cible, il faut la modifier génétiquement. Des gènes humains d'intérêt sont insérés dans des cellules (ou des bactéries) pour créer la lignée cellulaire primaire, par la suite congelée et stockée, et qui servira à produire la protéine souhaitée.
- 2. Mise en culture** : pour la production, un échantillon de la lignée cellulaire (ou bactérienne) de départ est mis en culture dans un milieu de croissance liquide afin que les cellules (ou bactéries) se multiplient.

**3. Fermentation/culture cellulaire** : la culture cellulaire (ou bactérienne) est transférée progressivement dans des bioréacteurs de plus en plus grands, dans lesquels un milieu nutritif permet la production optimisée de la protéine thérapeutique. Plus le fermenteur est grand, plus il devient difficile de maintenir des conditions idéales de manière égale dans l'ensemble de la cuve.

**4. Purification** : une fois la phase de fermentation/culture cellulaire terminée, il faut récupérer le produit fabriqué par les cellules ou les bactéries. La protéine thérapeutique est séparée des micro-organismes et purifiée via plusieurs cycles de centrifugation, purification et concentration.

**5. Formulation et conditionnement** : c'est au cours de cette étape que le produit va être stabilisé (sous forme liquide, stérile ou poudre) et conditionné (sous forme de flacons ou seringues) pour le préparer au transport.



(31) Roche, Info Patients, « Les biothérapies », 2018  
[www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/biotherapie-cancer.html](http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/biotherapie-cancer.html)

Ainsi, l'évolution récente des modalités thérapeutiques vers des innovations de rupture pousse les entreprises du médicament à adapter leurs moyens de production pour se mettre en adéquation avec les exigences que cette évolution implique.

→ **La problématique d'industrialisation de la production de médicaments de thérapie génique et cellulaire se pose de façon cruciale<sup>(32)</sup>**

Les biothérapies de rupture (thérapies géniques et cellulaires) sont en plein essor, tant pour les maladies rares que pour les pathologies plus classiques, et concernent plusieurs dizaines de milliers de patients par an. Cependant, même si les essais cliniques se multiplient, la production à large échelle reste complexe et les capacités largement insuffisantes. Il est donc indispensable de changer d'échelle de production et de développer des procédés industriels répondant aux normes de bonnes pratiques de fabrication, ce qui requiert une forte innovation compte-tenu de la complexité de ces produits. De nouveaux procédés doivent donc être inventés et développés pour répondre aux critères permettant leur industrialisation :

- robustesse et reproductibilité (rendements et quantités) ;
- transférabilité (d'un centre à un autre) ;
- standardisation ;
- économies d'échelle ;
- efficacité.

**2. Un défi de développement d'une filière de production de pointe en France, capable d'opérer sur des produits à très forte valeur ajoutée**

Une étude AEC Partners, « Cartographie de la bio-production en France », conduite pour le Leem courant 2017 et dévoilée en janvier 2018, relève les défis auxquels fait face la France dans la perspective de développer une filière dans ce domaine.

La part des médicaments biologiques représente 40% des produits en développement clinique en Europe. Un tiers d'entre eux sont des anticorps monoclonaux, 19% des vaccins et 21% des produits de thérapies géniques ou cellulaires (incluant les thérapies ARN)<sup>(33)</sup>.

Néanmoins, hormis les vaccins pour lesquels elle est historiquement une nation leader, la France peine à se positionner par rapport à ses voisins eu-

ropéens pour la production de médicaments biologiques. Ainsi, elle ne dispose pas de grand acteur dédié à la production d'anticorps pour des tiers en capacité d'accompagner la production depuis les phases de développement jusqu'à la commercialisation. L'appareil de bioproduction pour compte de tiers recensé dans la cartographie apparaît certes riche mais constitué d'un tissu de structures dispersées et souvent de taille réduite. Il en résulte que, selon la quatrième édition de l'Observatoire des investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France, réalisée par KPMG pour le Leem et Polepharma : « *entre 2012 et 2016, sur les 76 autorisations de mise sur le marché (AMM) délivrées par l'Agence européenne du médicament (EMA) pour des médicaments biologiques, seuls 5 médicaments ont été produits en France, contre 21 en Allemagne, ou 12 en Italie* ».

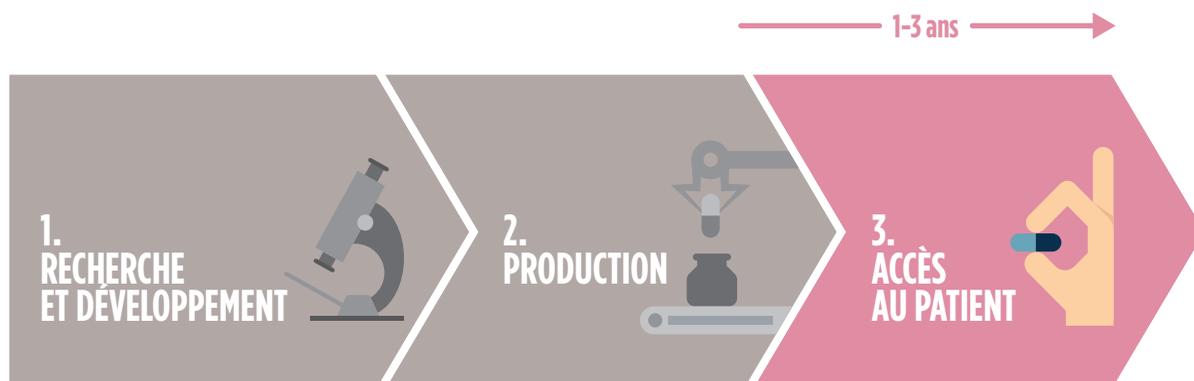
Les produits de thérapies géniques ou cellulaires, thérapies innovantes aujourd'hui peu matures d'un point de vue commercial au niveau international, apparaissent donc comme un levier pour revaloriser la production pharmaceutique du territoire. La France possède ainsi quatre structures innovantes en capacité de fabriquer des lots commerciaux de ces biothérapies (CELLforCURE, et à terme Yposkesi) et des vecteurs viraux (ABL Europe et Sanofi Genzyme).

L'enjeu est désormais à la mise en place d'une politique coordonnée visant à valoriser ces atouts français, en canalisant les synergies entre des acteurs positionnés sur des technologies innovantes proches l'une de l'autre et en limitant la compétition entre des acteurs régionaux engageant, chacun de leur côté, des campagnes de promotion de leurs territoires. A la clé, l'émergence de structures existantes en tant qu'acteurs de référence, capables de produire pour compte de tiers des lots cliniques et commerciaux pour attirer et saisir les volumes de fabrication de haute valeur ajoutée des prochaines thérapies innovantes.

(32) « Thérapies innovantes : Réussir l'industrialisation », AFM Téléthon, 2015

(33) Le terme « Europe » se rapporte au critère d'extraction « European Status Phase », qui indique bien la phase d'avancement de la molécule dans l'indication considérée. A l'inverse, le « Global Status Phase » désigne la phase la plus avancée de la molécule toutes indications confondues. Par exemple une molécule déjà approuvée dans une maladie cardiovasculaire qui serait en phase 2 pour le diabète, ressortirait en « approuvée » en statut global.

## C. Les processus d'accès au marché ont pour but de garantir au patient un accès adapté à des innovations sûres et efficaces



### 1. Un processus encadré par les pouvoirs publics, garantie de la qualité et de la sécurité des innovations

La mise sur le marché d'un médicament résulte d'un processus encadré, faisant intervenir une variété d'acteurs publics, aux niveaux français et européen.

Elle se fait en trois étapes principales :

#### → Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Il s'agit d'une décision qui seule permet à un produit de santé d'être mis à disposition des patients. sans autorisation de mise sur le marché, il est en principe – sauf certains cas dérogatoires vus plus loin dans ce rapport –, impossible à toute innovation d'être commercialisée. Pour les médicaments innovants, elle est octroyée par un organisme européen, l'European Medicines Agency (EMA), basé à Londres (puis à Amsterdam à partir de 2019). Pour certains autres produits, elle peut toujours être octroyée par l'agence française, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ou d'autres pays européens. L'AMM est en outre la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant, et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises. En effet, pour qu'une AMM puisse être octroyée, il convient que les bénéfices apportés par l'innovation excèdent les éventuels risques (effets secon-

dares) qu'elle pourrait potentiellement entraîner : il est alors considéré que le rapport bénéfices/risques d'un produit de santé est positif.

Par ailleurs, aucune considération économique n'est prise en compte dans la procédure d'AMM, puisque seules les données scientifiques issues des phases de recherche et développement sont considérées dans le dossier déposé auprès de l'autorité compétente. Cette procédure est ainsi très encadrée et définie précisément dans la réglementation française et européenne.

#### → Evaluation nationale de l'innovation

Une fois l'AMM octroyée par l'agence européenne, toute innovation doit faire l'objet d'une évaluation par une autorité administrative indépendante (AAI), autonome financièrement et sans tutelle ministérielle : la Haute Autorité de santé (HAS). Entre autres missions, la HAS a en charge l'évaluation scientifique et médico-économique des innovations et des produits de santé.

Cette évaluation s'opère sur deux critères :

- Evaluation du service médical rendu (SMR)<sup>(34)</sup>, qui détermine ensuite l'accès au remboursement et le taux de remboursement de l'innovation considérée, fixé par l'Assurance maladie.

(34) HAS  
[www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr)

Le service médical rendu (SMR) est un critère qui prend en compte plusieurs aspects : d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée :

- o efficacité et effets indésirables ;
- o place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques ;
- o intérêt pour la santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- o SMR (service médical rendu) majeur ou important ;
- o SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- o SMR insuffisant (SMRI ou service médical rendu insuffisant) pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son niveau être modifié, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.

- Evaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR)<sup>(35)</sup>, qui détermine la fixation du prix d'un médicament remboursable. L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament, en comparaison avec les traitements disponibles dans une pathologie considérée.

En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :

- o ASMR I, majeure ;
- o ASMR II, importante ;
- o ASMR III, modérée ;
- o ASMR IV, mineure ;
- o ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ».

- Evaluation médico-économique : pour certaines innovations (revendiquant une ASMR I à III ou ayant un impact budgétaire estimé élevé). Cette mission plus récemment octroyée à la CEESP<sup>(36)</sup> vise à éclairer les décisions de rem-

boursement de fixation du prix des innovations, avec un avis rendant compte de l'impact économique de celles-ci avant qu'elles n'accèdent au marché. La HAS définit l'évaluation économique comme mettant en regard « les résultats attendus d'une intervention de santé avec les ressources consommées pour la produire. Cela suppose que les interventions de santé soumises à la décision publique soient comparées, sur la base de leurs résultats et de leurs coûts respectifs. L'objectif de l'évaluation économique est de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à engendrer les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, au service des décideurs en vue d'une allocation optimale des ressources. On parle à ce propos de recherche de l'efficience. »

### → Décision de remboursement et fixation du prix de l'innovation

- Sur la base du SMR, l'Union nationale des caisses d'Assurance maladie (Uncam) fixe le taux de remboursement d'un produit de santé. De 0 à 100 %, ils sont répartis comme suit :

#### TAUX DE REMBOURSEMENT APPLICABLES POUR LES PRODUITS DE SANTÉ<sup>(37)</sup>

NIVEAU	TAUX DE REMBOURSEMENT	EXEMPLES
Important	65% (60-70%)	Traitements curatifs (ex : antibiotiques) ou traitements préventifs pour les maladies graves (ex : antidiabétiques)
Modéré	30% (25-30%)	Maladies non sévères, traitements symptomatiques (ex : AINS, antihistaminiques)
Faible	15% (10-20%)	Antiseptiques, certains hyptoniques (à compter du 1 <sup>er</sup> décembre 2014)
Insuffisant	Avis défavorable	Vasodilatateurs
100% (décision ministre de la Santé)	Produits irremplaçables ou à prix élevés : exemple des nouveaux anti-VHC	

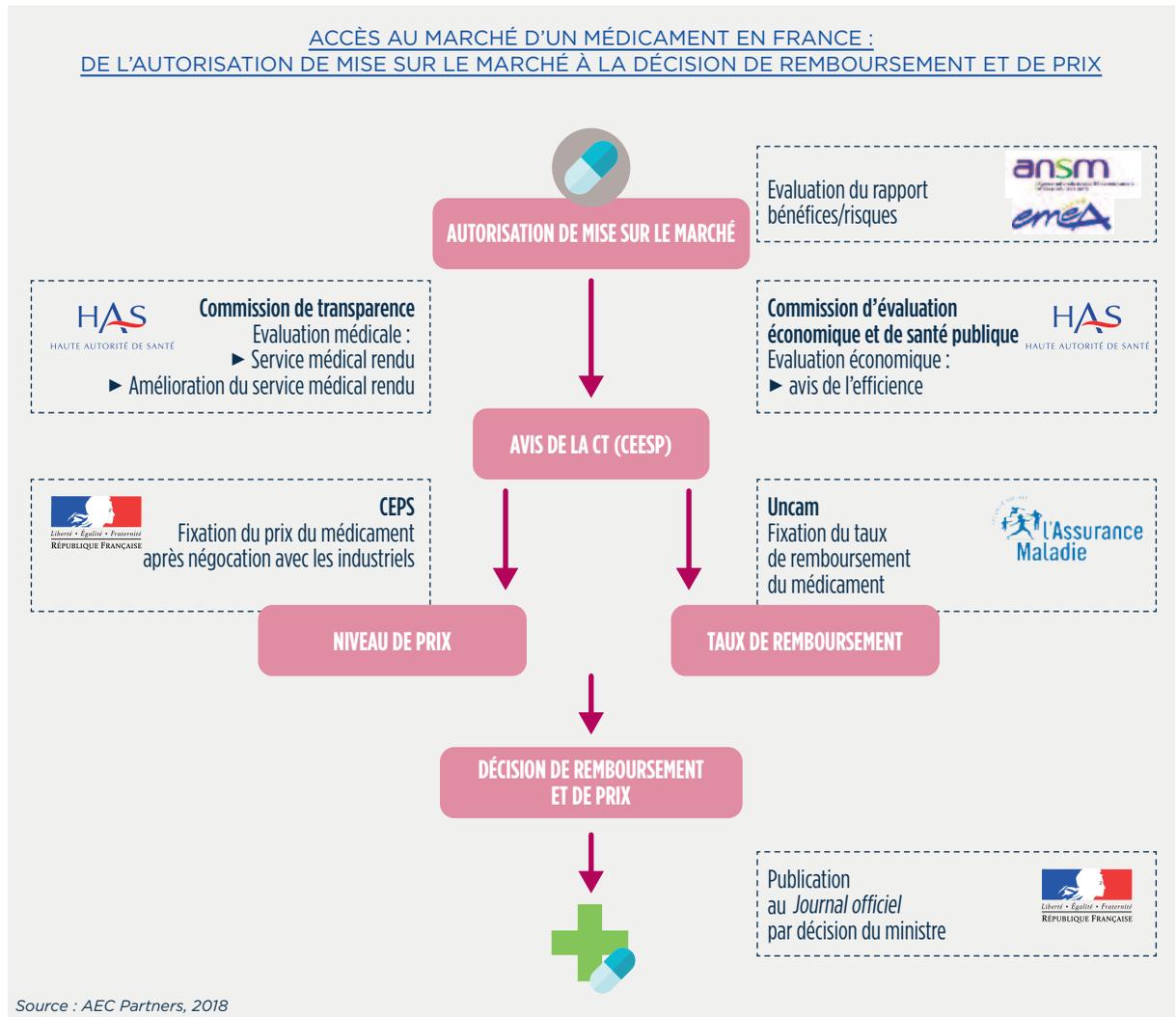
(35) EN3S, « Le rôle de la Commission de la transparence de la HAS dans la pertinence de l'admission au remboursement des médicaments par l'Assurance maladie », 2013 [www.en3s.fr/articles-regards/44/Bouvenot.pdf](http://www.en3s.fr/articles-regards/44/Bouvenot.pdf)

(36) HAS [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique)

(37) EN3S, « Le rôle de la Commission de la transparence de la HAS dans la pertinence de l'admission au remboursement des médicaments par l'Assurance maladie », 2013 [www.en3s.fr/articles-regards/44/Bouvenot.pdf](http://www.en3s.fr/articles-regards/44/Bouvenot.pdf)

— Sur la base du niveau d'ASMR, le prix d'une innovation est déterminé par le Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme public qui regroupe une grande variété d'acteurs et décideurs institutionnels de la santé. A la suite d'une négociation entre le laboratoire

pharmaceutique et le CEPS, le prix est déterminé en prenant en compte plusieurs dimensions, dont l'ASMR, mais aussi le prix fixé pour les traitements existants pour une pathologie donnée, ou les prix pratiqués à l'étranger pour l'innovation considérée.



## 2. Des procédures ont été mises en place pour accélérer l'accès des patients aux innovations les plus prometteuses

Pour certaines pathologies ou innovations majeures, il existe des procédures permettant aux patients d'accéder plus rapidement à des solutions thérapeutiques qui leur apporteraient de très grands bénéfices.

### → L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en est une illustration majeure

En France, les ATU permettent l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques avant leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Délivrées par l'ANSM, elles concernent :

- les spécialités destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- les pathologies pour lesquelles il n'existe pas de traitement approprié ;

— les innovations dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

En pratique, il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation : les ATU de cohorte<sup>(38)</sup> et les ATU nominatives<sup>(39)</sup>.

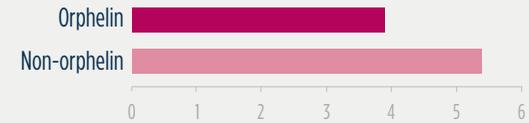
Ces ATU sont un outil puissant d'accès précoce à l'innovation pour les patients : en 2016, elles bénéficiaient à plus de 30 000 patients<sup>(40)</sup>. Depuis 2012, près de 140 000 patients ont ainsi eu accès à une innovation avant même leur autorisation de mise sur le marché grâce au système des ATU<sup>(41)</sup>.

→ **Le statut « médicament orphelin »**

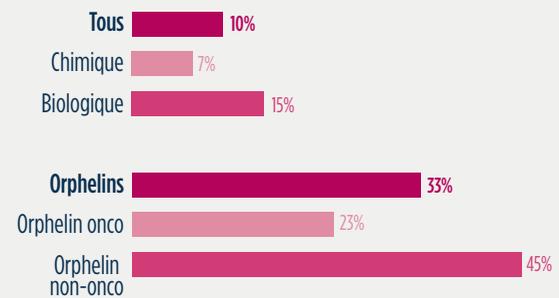
Il permet souvent aux innovations un accès accéléré au marché. La réglementation européenne a défini un statut particulier pour des innovations visant à prendre en charge certaines maladies et dont l'impact pour la santé publique est particulièrement lourd. En Europe, une maladie est considérée comme rare quand elle touche moins d'une personne sur 2 000, ce qui correspond pour la population française à des maladies qui atteignent moins de 30 000 personnes. On estime qu'il existe 7 000 maladies rares différentes, qui, pour 80 % d'entre elles sont des maladies d'origine génétique. La moitié des maladies rares touchent des enfants de moins de 5 ans. Ce sont le plus souvent des maladies chroniques dont l'issue est rapidement fatale sans traitement. La mise à disposition de traitements pour les maladies rares est un enjeu crucial et une priorité de santé publique, à la fois pour les malades, pour les pouvoirs publics et pour les entreprises du médicament. Les médicaments destinés à traiter les maladies rares ont été qualifiés d'orphelins pour exprimer la difficulté à développer et à commercialiser des produits destinés à un nombre restreint de patients<sup>(42)</sup>. Pour ces innovations, il est possible de bénéficier de plusieurs aides (réductions d'impôts, financement de développement, etc.), auxquelles s'ajoute un accès accéléré du patient à une nouvelle thérapie.

ACCÉLÉRATION DE L'ACCÈS AU PATIENT DES INNOVATIONS BÉNÉFICIAIRE D'UN STATUT DE MÉDICAMENT ORPHELIN AUX ÉTATS-UNIS

**TEMPS DE DÉVELOPPEMENT DE LA PHASE II À L'ACCÈS AU MARCHÉ (EN ANNÉES)**



**PROBABILITÉ D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ D'UN PRODUIT EN PHASE I (EN %)**



Source : AEC Partners, FDA Analysis

En effet, le délai moyen qui s'écoule entre un essai de phase 2 et l'accès d'une innovation au marché est inférieur de deux ans pour un produit orphelin, comparé à un produit non-orphelin (environ trois ans et demi contre cinq ans et demi)<sup>(43)</sup>.

Ainsi, les dispositifs d'accès au marché ont été adaptés à l'accélération du cycle de l'innovation, grâce à certaines procédures dérogatoires ou plus rapides. A ce titre, pour des patients souffrant de pathologies à besoin médical très fort, ces accès accélérés à des solutions thérapeutiques démontrant une efficacité incontestable, et parfois vitale, sont une avancée majeure.

(38) ANSM

(39) ANSM

(40) Leem (19 625 patient bénéficiant d'une ATU nominative en 2016, et 11909 d'une ATU de cohorte en 2016)

(41) Leem

(42) Leem

(43) *Drug Discovery Today*, Volume 17, Numbers 13/14, July 2012,

*Nature Biotechnology*, « Clinical development success rates for investigational drugs », AEC Partners analysis

### 3. Prix et remboursement : vers une démonstration permanente du bénéfice des innovations

Historiquement et de façon générale, l'évaluation réalisée par la Haute Autorité de Santé (SMR et ASMR) est valable pour un délai fixé à plusieurs années, et les produits de santé font ensuite l'objet d'une réévaluation de leur intérêt thérapeutique à l'issue de ce délai. Ces réévaluations fixes visent à décider de la poursuite du remboursement des produits concernés, et de l'évolution de leur prix, à l'aune des nouvelles données disponibles : évolution de la prise en charge de la pathologie, efficacité réelle des innovations, etc.

Cependant, les innovations sont fréquemment appelées à démontrer leur valeur de façon continue. En effet, face à des innovations de plus en plus pointues et spécifiques faisant souvent l'objet d'autorisations précoces, une exigence de suivi plus étroit de leur efficacité et de leur sécurité devient prégnante.

C'est ainsi que, du modèle d'une évaluation valable pour plusieurs années, on observe un changement de paradigme vers une démonstration quasi-permanente et continue de la valeur des innovations. L'enjeu est de s'assurer que les innovations proposées aux patients et prises en charge par la solidarité nationale, apportent réellement la valeur attendue.

Cette démonstration de plus en plus continue de la valeur de l'innovation prend notamment la forme d'études post-inscription. Pour répondre à une incertitude sur les conséquences à court ou long termes de certaines innovations, la HAS peut *« demander le recueil de données complémentaires par la réalisation d'études post-inscription (...) qui visent à collecter des informations pragmatiques, essentielles pour réduire l'incertitude initiale et permettre une réévaluation pertinente des technologies concernées »*<sup>(44)</sup>.

Pour répondre à cette ambition fixée par la HAS, les études post-inscription poursuivent trois objectifs<sup>(45)</sup>:

- déterminer comment le médicament est prescrit par le médecin et comment il est utilisé par le patient ;
- évaluer les effets observés dans la pratique par rapport à ceux attendus et à procéder à des comparaisons selon des critères cliniques ou entre produits ;
- évaluer la sécurité d'emploi du médicament au long cours sur une population large.

Celle-ci est par ailleurs rendue possible par l'essor et exploitation des données de vie réelle : elles permettent de s'assurer en continu, et dans la vraie vie, de l'efficacité des innovations pour les patients). Souvent exploitées pour réévaluer les produits de santé après leur mise sur le marché (réévaluations économiques, de bon usage, de tolérance, etc.), elles peuvent cependant également être utilisées à d'autres fins, par exemple de recherche<sup>(46)</sup>.

(44) HAS, « Les études post-inscription sur les technologies de santé », novembre 2011 [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1191960/en/les-etudes-post-inscription-sur-les-technologies-de-sante-medicaments-dispositifs-medicaux-et-actes](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1191960/en/les-etudes-post-inscription-sur-les-technologies-de-sante-medicaments-dispositifs-medicaux-et-actes)

(45) Dominique Costagliola, mai 2014

[www.pharmaceutiques.com/archive/une/art\\_1512.html](http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1512.html)

(46) Maisonneuve H, Babany G. « Données de vie réelle et recherche clinique : le complément des données des essais randomisés ? » *Presse Med.* 2015



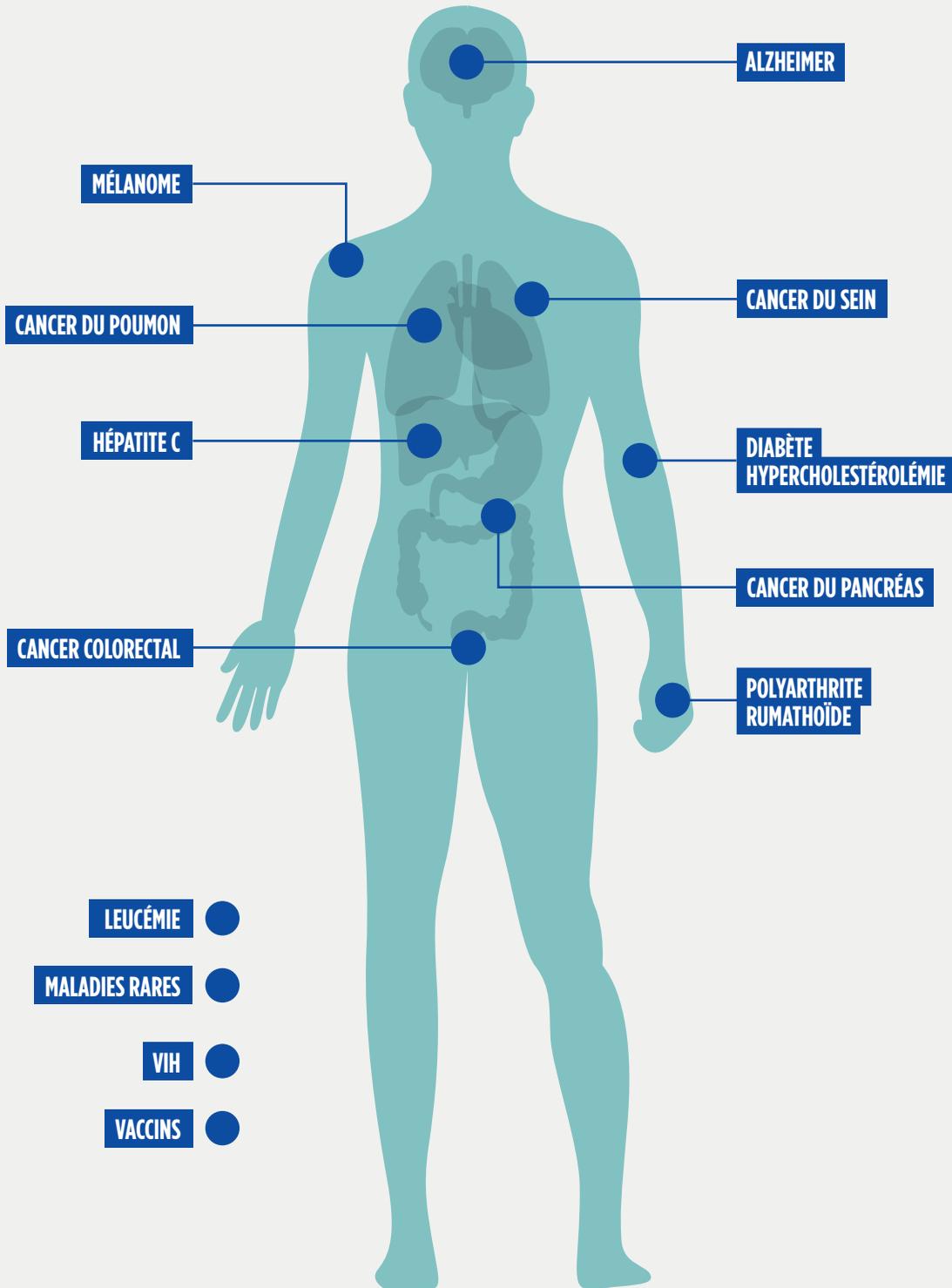
# INNOVATION ET PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE : DES MILLIONS DE VIES SAUVÉES, UN FORMIDABLE ESPOIR POUR L'AVENIR

---

C'était comment avant ? La mémoire collective des maladies s'efface à l'instant où un traitement s'est révélé efficace. Un devoir de mémoire s'impose, non pas seulement à titre de reconnaissance mais aussi pour écarter la résurgence de pathologies hier éradiquées. Les débats autour de la vaccination illustrent l'urgence à rappeler comment on prévient aujourd'hui 29 maladies infectieuses. L'hypercholestérolémie à travers l'usage des statines a également été au centre d'une polémique. Cette classe thérapeutique réduit pourtant de 21% les événements cardiovasculaires graves. La recherche est toujours active dans ce domaine avec l'arrivée récente des anti-PCSK9. Au-delà de ces progrès observés dans le champ de la prévention, des combats décisifs ont été remportés au cours des dernières années contre l'infection au VIH. Une maladie aiguë mortelle s'est mutée en pathologie chronique. L'hématologie et les maladies rares ont également bénéficié d'avancées majeures. En oncologie, le pronostic de cancers solides comme le mélanome ou certains cancers du sein a été transformé. L'éradication annoncée de l'hépatite C pour les prochaines années dans les pays occidentaux constitue une avancée historique en hépatologie. Quant à la qualité de vie des patients atteints de rhumatismes inflammatoires, elle a été modifiée en profondeur par des traitements immunologiques.

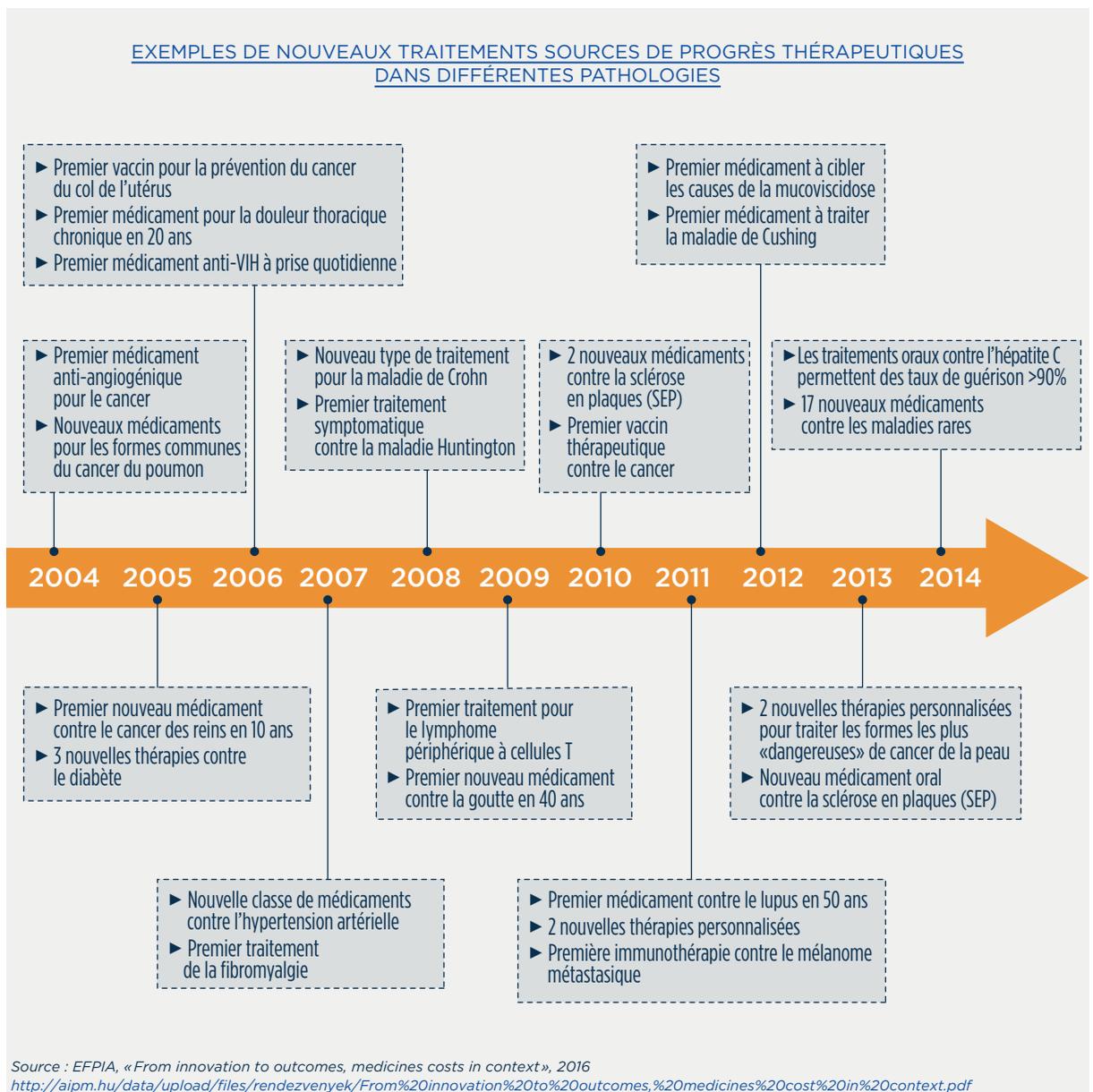
Mais ces victoires ne masquent pas les combats encore à mener contre, notamment, le cancer du pancréas, le diabète de type 1, la maladie d'Alzheimer et de nombreuses maladies rares. Pour les gagner, l'arsenal de la recherche s'est enrichi d'armes inédites qui ont démontré leur potentiel, à l'instar de la thérapie cellulaire, la thérapie génique ou le ciblage d'ADN et d'ARN. Au fait, si c'était déjà demain ?

LE PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE AU SERVICE DE LA SANTÉ DES HOMMES  
(Cliquez sur une partie du corps pour être dirigé vers la partie concernée)



## A. Le progrès thérapeutique permet une baisse de la mortalité, une amélioration considérable de la qualité de vie des patients, de l'état de santé des populations et de l'organisation des soins

Au cours des quinze dernières années, les entreprises du médicament ont contribué à de nombreuses avancées thérapeutiques sur un champ de pathologies variées.



## 1. La vaccination, un grand progrès thérapeutique dans l'histoire de la médecine

Les maladies infectieuses sont causées par la transmission d'une bactérie, d'un virus, d'un champignon ou d'un parasite. Elles peuvent être bénignes (rhume, infection urinaire, herpès...) ou plus graves, voire mortelles (méningite, pneumonie, grippe...).

Les vaccins sont utilisés pour nous protéger de certaines maladies infectieuses. Lors de la vaccination, une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux, ou certains des antigènes le composant, sont administrés à une personne en bonne santé. L'objectif est de déclencher une réaction immunitaire positive contre la maladie infectieuse, et permettre à certaines cellules immunitaires de garder en mémoire l'agent pathogène, afin que lors d'une prochaine infection, l'organisme soit capable de se défendre rapidement et efficacement.

Le développement de vaccins contre des maladies infectieuses graves est un progrès thérapeutique absolument majeur dans l'histoire de la médecine. La vaccination a en effet permis d'éradiquer totalement certaines pathologies, comme la variole, maladie qui est à l'origine de 300 à 500 millions de décès dans le monde au XX<sup>e</sup> siècle<sup>(47)</sup>. Le programme d'éradication de la variole, lancé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1950, a permis près de trente ans plus tard, en 1979, d'éliminer cette maladie de la planète. Aujourd'hui, la poliomyélite, restreinte à seulement trois pays en 2016, devrait elle aussi bientôt disparaître.

La vaccination, aujourd'hui en mesure de prévenir 29 maladies infectieuses, sauve la vie de près de trois millions de personnes (de toute tranche d'âge) chaque année dans le monde. Un million et demi de décès supplémentaires pourraient être évités en améliorant la couverture vaccinale à l'échelle mondiale<sup>(48)</sup>. En effet, la vaccination a permis de réduire de 99% à ce jour l'incidence mondiale de la poliomyélite, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, et de faire baisser de façon spectaculaire la mortalité liée à ces maladies.

### CHIFFRES CLÉS SUR LA RÉDUCTION DU NOMBRE DE CAS DE CERTAINES MALADIES INFECTIEUSES

MALADIE OU INFECTION	NOMBRE DE CAS AVANT VACCINATION	NOMBRE DE CAS APRÈS VACCINATION	RÉDUCTION DISCUTÉE
DIPHTHÉRIE	45 000	0	> 99 %
TÉTANOS	1 000	17 (en 1999)	> 99 %
COQUELUCHE	De 500 000 à 600 000	1 000	> 99 %
POLIOMYÉLITE PARALYTIQUE	4 000	0	> 99 %

Source : Leem, « 100 questions sur le médicament », 2015

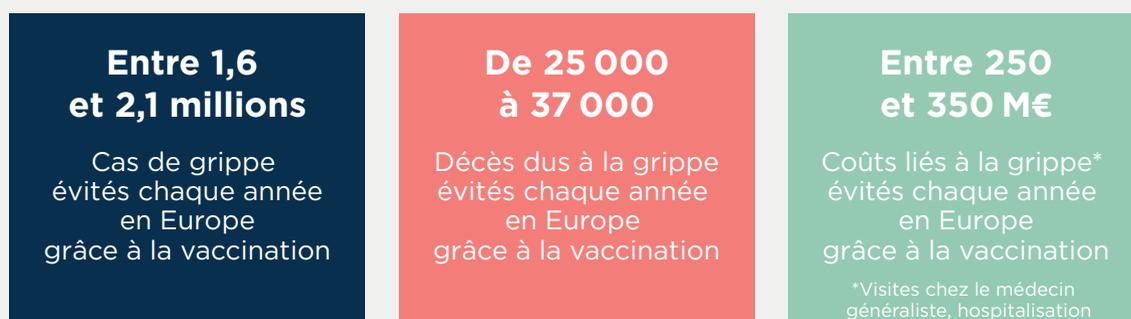
(47) Earth Policy Institute, « Two Stories of Disease: Smallpox and Polio », 2011

(48) OMS, Couverture vaccinale (Centre des médias/Principaux repères/Détail), 2018  
[www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage)

Par exemple, en Angleterre, les décès infantiles (enfants âgés de moins de trois mois) ont diminué de 79% de 2012 à 2013 à la suite d'un programme de vaccination maternelle contre la **coqueluche**<sup>(49)</sup>.

Certaines maladies peuvent difficilement être éradiquées, comme la **grippe**, car le virus qui la provoque change presque tous les ans. L'objectif des vaccins est donc ici de prévenir chaque année, la mortalité, la morbidité et les incapacités dues à la maladie.

#### LES BÉNÉFICES APPORTÉS PAR LE VACCIN DE LA GRIPPE SAISONNIÈRE



Source : Preaud E. et al., « Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate », 2014

L'OMS estime que la vaccination est l'une des interventions sanitaires les plus efficaces en termes d'impact budgétaire. En effet, elle réduit les hospitalisations, l'absentéisme au travail, les visites chez le médecin, autant de coûts directs et indirects liés aux maladies infectieuses. Certaines de ces dernières sont en effet très contagieuses, comme la rougeole pour laquelle un malade contamine en général 17 personnes : il est donc crucial de réussir à contenir ces épidémies.

De plus, les vaccins peuvent contribuer à limiter la propagation de la résistance antimicrobienne, dont la recrudescence mondiale, expliquée par l'usage excessif (ou à mauvais escient) des antibiotiques, coûte environ 1,5 milliard d'euros chaque année. Par exemple, la vaccination anti-pneumococcique a réduit l'utilisation des antibiotiques de 48% à 29,7%<sup>(50)</sup>.

#### ➔ ET DEMAIN ?

Nous sommes en permanence confrontés à de nouvelles maladies infectieuses : 335 nouveaux germes recensés entre 1940 et 2004. L'objectif de demain est donc de continuer de protéger les populations face à ces infections pouvant être meurtrières pour certaines.

Les dernières avancées dans le domaine de la génétique ouvrent des opportunités pour le développement de nouveaux vaccins dans le futur : vaccins vivants recombinants, vaccins à ADN ou ARN, etc. Cela devrait permettre non seulement d'améliorer les vaccins existants en termes d'efficacité et de tolérance, mais également et surtout de développer des vaccins contre des maladies pour lesquelles aucun moyen thérapeutique ou préventif n'est encore disponible.

(49) Amirthalingam G et al. « Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study », *The Lancet*, 2014

(50) Vaccines Europe, « Vaccines a tool for spending smart », 2016

[www.vaccinesurope.eu/wp-content/uploads/2016/01/VaccinesEurope-Infographic-Leaflet.pdf](http://www.vaccinesurope.eu/wp-content/uploads/2016/01/VaccinesEurope-Infographic-Leaflet.pdf)

LES INNOVATIONS AU SERVICE DES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES



VACCINS

- ▶ Les vaccins sont utilisés pour **protéger la population des maladies infectieuses.**
- ▶ L'objectif est d'**administrer** à une personne en bonne santé une **forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux ou certains des antigènes le composant**, afin de déclencher une réaction immunitaire contre la maladie infectieuse pour que l'organisme soit **capable de se défendre rapidement et efficacement** contre une prochaine vraie contamination.

INNOVATIONS

- ▶ **Prévention de 29 maladies infectieuses, grâce à la vaccination.**

BÉNÉFICES

SANTÉ PUBLIQUE

- ▶ **Eradication de certaines maladies** : éradication de la variole, potentiellement bientôt de la poliomyélite.
- ▶ **Réduction à 99 % de l'incidence** de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et des taux de mortalité associés.
- ▶ **Diminution des coûts directs et indirects dus à plusieurs maladies** : limitation des hospitalisations, de l'absentéisme, des visites chez le médecin, etc.

## 2. Le traitement de l'hypercholestérolémie : une révolution dans la prévention des maladies cardiovasculaires

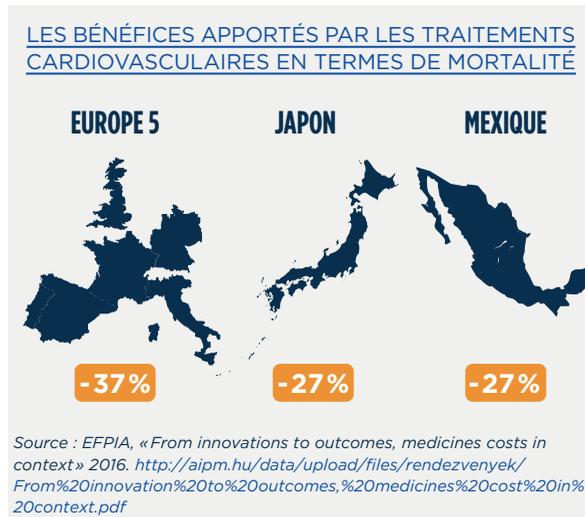
L'hypercholestérolémie correspond à un taux élevé de LDL cholestérol ("mauvais" cholestérol) dans le sang, par rapport à une limite fixée. Plus qu'une maladie à proprement parler, il s'agit d'un trouble métabolique. En excès dans le sang, le LDL cholestérol va finir par se déposer sur les parois des artères et gêner la circulation sanguine, entraînant la formation d'une plaque d'athérome, et ainsi une athérosclérose. Cela peut avoir de graves conséquences, comme un infarctus de myocarde (crise cardiaque), un accident vasculaire cérébral (AVC), etc. En 2014, en France, près de 7,5 millions de patients étaient atteints d'hypercholestérolémie<sup>(51)</sup>, jugée comme un des facteurs de risques majeurs de maladies cardiovasculaires. Apparues dans les années 1990, les statines dimi-

nuent le LDL-C en bloquant sa synthèse dans le foie. Avec des effets indésirables relativement limités, elles sont désormais le traitement de première intention des maladies cardiovasculaires. Puis on assiste à l'arrivée d'une nouvelle classe d'agents hypolipidémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. L'ézétimibe fait partie de cette classe et est indiqué en deuxième ligne de traitement de l'hypercholestérolémie. En 2003, la découverte par des équipes franco-canadiennes d'une protéine impliquée dans la régulation du taux de cholestérol sanguin, PCSK9, a encore élargi les possibilités de traitement de l'hypercholestérolémie et de prévention des maladies cardiovasculaires. Et ce, en particulier pour certaines sous-populations de patients chez qui les traitements actuels ne sont pas assez efficaces ou mal tolérés.

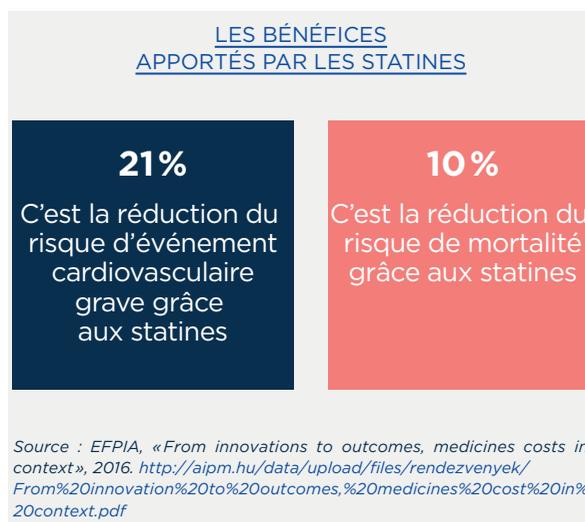
(51) INVS, Dossier maladies cardiovasculaires, « Hypercholestérolémie », 2017 <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./layout/set/print/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-hypercholesterolemie>

➤ **CES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES ONT APPORTÉ AUX PATIENTS D'IMPORTANTS BÉNÉFICES EN TERMES DE RÉDUCTION DE LA MORBI-MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE**

Entre 2000 et 2012, le taux de mortalité des maladies cardiovasculaires a considérablement baissé dans certaines régions du monde grâce aux différents traitements disponibles.



En particulier, l'arrivée des statines a considérablement réduit le risque de crises cardiaques, d'AVC et d'autres événements cardiovasculaires graves, comme démontré par les résultats d'une méta-analyse à partir de 27 études menées au total sur 175 000 personnes<sup>(52)</sup>.



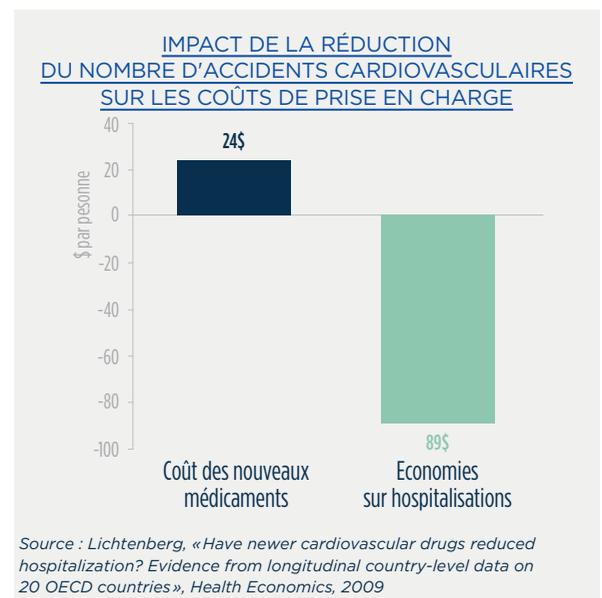
Plus récemment, une autre étude scientifique menée sur 10 000 patients<sup>(53)</sup>, a montré que le traitement par une statine pendant cinq ans aurait permis de prévenir des accidents potentiellement

mortels chez 1000 patients ayant déjà des antécédents cardiaques (10%).

➤ **LES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES ONT ÉGALEMENT EU UN IMPACT POSITIF EN TERMES DE SANTÉ PUBLIQUE**

La réduction d'accidents cardiovasculaires permise par les statines et autres traitements cardiovasculaires (dispositifs médicaux, imagerie...), a contribué à réduire le nombre d'hospitalisations et d'interventions, et les coûts associés.

Par exemple, 89 dollars d'économies par habitant ont été réalisées sur les hospitalisations entre 1995 et 2003 grâce à l'introduction des nouveaux médicaments cardiovasculaires sur 20 pays de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques)<sup>(54)</sup>.



➔ **ET DEMAIN ?**

Afin de poursuivre cet effort de diminution du nombre de maladies cardiovasculaires et d'événements graves associés, le dépistage d'une personne présentant certains facteurs de risque (hypercholestérolémie, diabète, etc.) doit être encore plus systématique, afin de permettre une prise en charge immédiate et adaptée.

(52) «The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials», *The Lancet*, 2012

(53) Pr Rory Collins et al., «Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy», *The Lancet*, 2016

(54) Lichtenberg, «Have newer cardiovascular drugs reduced hospitalization? Evidence from longitudinal country-level data on 20 OECD countries», *Health Econ.*, 2009

LES INNOVATIONS AU SERVICE DES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES



**HYPERCHOLESTÉROLÉMIE**

- ▶ Le cholestérol est un corps gras appartenant à la famille des lipides et circulant dans le sang. Il comprend **le cholestérol HDL et le cholestérol LDL**, appelés respectivement «bon» cholestérol et «mauvais» cholestérol.
- ▶ Alors que le HDL circule bien dans les artères, **le LDL s’y dépose, pouvant avoir des effets néfastes sur la santé**, notamment lorsqu’il est en excès : c’est **l’hypercholestérolémie**. Elle est un facteur de risque majeur d’athérosclérose générant des maladies cardiovasculaires.

**INNOVATIONS**

- ▶ **Années 1990** : statines, en monothérapie ou combinaisons avec les premières générations de médicaments : diminution du taux de cholestérol LDL, avec moins d’effets indésirables.
- ▶ **Années 2010** : nouveaux hypolipémiants, en monothérapie ou en combinaison avec les statines, pour les patients mal contrôlés avec les traitements actuels.

**BÉNÉFICES**

**PATIENTS**

- ▶ **Réduction de la morbidité-mortalité** :
  - réduction du risque d’événement cardiovasculaire grave de 21% ;
  - réduction du risque de mortalité de 10%.

**SANTÉ PUBLIQUE**

- ▶ **Réduction du nombre d’hospitalisations** : la réduction d’accidents cardiovasculaires a diminué le nombre d’hospitalisations et d’interventions, et les coûts associés.

### 3. La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : des progrès majeurs au cours des quinze dernières années

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique auto-immune, où le système immunitaire, dérégulé, attaque les propres organes du patient, conduisant à une inflammation et une destruction progressive des articulations à l'origine d'un handicap fonctionnel et d'une altération de la qualité de vie.

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires de l'adulte. En France, on estime qu'environ 250 000 personnes<sup>(55)</sup>, le plus souvent des femmes, sont atteintes de polyarthrite rhumatoïde. La maladie débute en général entre 40 et 60 ans, et dans la plupart des cas, elle évolue par poussées durant plusieurs semaines ou plusieurs mois, entrecoupées de périodes d'amélioration. Des complications extra-articulaires (notamment des fibroses pulmonaires, des péricardites, des sclérites) peuvent survenir dans le cas des PR anciennes, graves ou en l'absence de traitement. La PR est source de surmortalité, les principaux événements y contribuant étant d'origine cardiovasculaire.

Une révolution thérapeutique a eu lieu au cours des quinze dernières années dans la prise en charge de la PR. Nous sommes passés du simple soulagement de symptômes avec des corticoïdes et anti-inflammatoires, à des traitements de fond, agissant au niveau du système immunitaire et modifiant l'activité de la maladie, permettant ainsi de retarder, voire d'empêcher, la destruction des articulations.

Le développement de biothérapies a bouleversé l'évolution de la maladie en soulageant ou en supprimant la douleur et en prévenant les déformations et destructions articulaires. En effet, ces médicaments ont démontré une efficacité majeure en ciblant les molécules directement responsables de l'inflammation. Les plus utilisées ciblent les molécules (tumor necrosis factor) TNF- $\alpha$ , les interleukines 6, le lymphocyte T, et aussi le lymphocyte B, qui contribuent à l'inflammation.

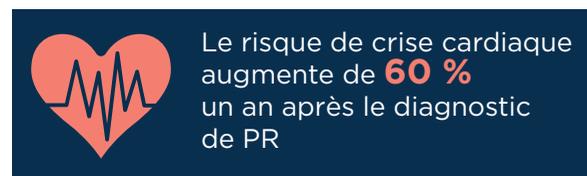
Les innovations thérapeutiques développées par les laboratoires pharmaceutiques ont apporté plusieurs bénéfices pour les patients, notamment sur deux grands axes :

#### ⊕ RÉDUCTION DE LA MORBIDITÉ

L'utilisation précoce de traitements de fond augmente de façon significative les chances de rémission prolongée (absence d'inflammation et de dommages articulaires). Une étude récente sur une biothérapie en association avec un traitement de fond synthétique de référence a montré qu'un patient sur deux ayant une PR diagnostiquée moins de trois ans auparavant, a obtenu une rémission clinique à deux ans. Plus de 60 % des patients ont présenté une amélioration d'au moins 50 % de leurs symptômes<sup>(56)</sup>.



Les patients atteints de PR encourent un risque accru de faire des accidents cardiovasculaires (AVC, crise cardiaque)<sup>(57)</sup>. Le risque cardiovasculaire observé au cours de la PR est comparable à celui lié au diabète de type 2. La pathologie cardiovasculaire est la cause principale de l'augmentation de la mortalité au cours de la PR. En contrôlant et en diminuant l'inflammation, les médicaments contre la PR pourraient diminuer ce risque.



#### ⊕ AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE

Si elle n'est pas traitée, la polyarthrite rhumatoïde peut être invalidante dans 20 % des cas, ce qui a un impact négatif majeur sur la qualité de vie des patients. En effet, dans l'année qui suit le diagnostic de leur maladie, 10 % des patients arrêteront de travailler, et dans les deux à trois ans qui suivent le début de la PR, environ 20 à 30% des patients qui avaient un travail seront dans l'incapacité de travailler<sup>(58)</sup>.

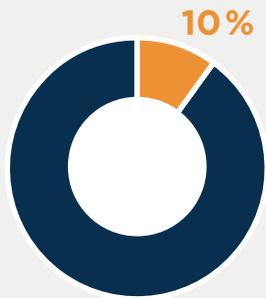
(55) [www.leem.org/media/quels-progres-dans-la-prise-en-charge-de-la-polyarthrite-rhumatoide-0](http://www.leem.org/media/quels-progres-dans-la-prise-en-charge-de-la-polyarthrite-rhumatoide-0)  
Chiffre issu de l'intervention du professeur Marie-Christophe Boissier. RIR- Rencontres internationales de recherche 2013. [www.ariis.org](http://www.ariis.org)

(56) Breedveld FC et al. *Arthritis Rheum*, 2006 Jan;54(1):26-37

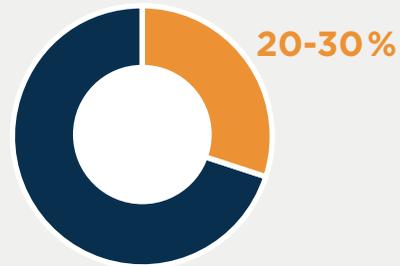
(57) « Arthritis By The Numbers, Book of trusted facts and figures », Arthritis Foundation, 2018  
[www.arthritis.org/Documents/Sections/About-Arthritis/arthritis-facts-stats-figures.pdf](http://www.arthritis.org/Documents/Sections/About-Arthritis/arthritis-facts-stats-figures.pdf)

(58) Chaudari, « The Impact of Rheumatoid Arthritis And Biologics on Employers and Payers », *Biotechnology Healthcare*, 2008

L'IMPACT DU HANDICAP CAUSÉ PAR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (EN %)



Arrêt de travail dans l'année suivant le diagnostic



Incapacité à travailler 2 ou 3 ans après le diagnostic

Source : Chaudari, «The Impact of Rheumatoid Arthritis And Biologics on Employers and Payers», Biotechnology Healthcare, 2008

De plus, la douleur est telle lors des poussées que les patients peuvent fréquemment souffrir de d'anxiété ou de dépression. Cela concerne un patient sur trois de plus de 45 ans<sup>(59)</sup>.

L'arsenal thérapeutique disponible dans la PR a donc considérablement amélioré le quotidien des patients, en limitant les dégradations articulaires, les douleurs et l'invalidité associées, et leur permettant ainsi un retour à une vie presque normale.

De même, ces progrès thérapeutiques ont un impact positif pour la société. En améliorant la condition des patients, les traitements permettent en effet de réduire certains coûts directs associés à

la PR (consultations médicales, chirurgies, hospitalisations, recours aux prothèses articulaires), mais également indirects, représentant plus de la moitié des coûts totaux liés à la PR (invalidité, absentéisme, retraites anticipées).

En effet, une conséquence économique importante de la PR, souvent peu considérée dans l'analyse des coûts, est la perte de productivité des entreprises due à l'absence de ses employés, estimée à 7,5 millions de jours par an au Royaume-Uni.

Des études sur l'impact du score fonctionnel lors de la prise d'une biothérapie, ont montré une diminution de la perte de jours de travail (7 jours perdus contre 30 pour les patients avec un mauvais score fonctionnel) et une employabilité accrue (21% contre 3% pour les patients avec un mauvais score fonctionnel)<sup>(60)</sup>.

D'autres coûts, intangibles, peuvent également être évités grâce aux traitements de la PR, estimés en 2010 aux Etats-Unis à 10,3 milliards de dollars pour la détérioration de la qualité de vie, et 6,6 milliards pour la mortalité prématurée<sup>(61)</sup>.

L'IMPACT DES NOUVEAUX TRAITEMENTS SUR LES COÛTS LIÉS À LA MALADIE ( EN % )



Source : Birnbaum, «Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US», 2010

ABSENTÉISME AU TRAVAIL LIÉ À LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE



Sources : > Health & Safety Executive 2012, Annual Statistics Report 2011/2012 > OSH in figures: «Work-related musculoskeletal disorders in the EU-Facts and figures» > Gunnarsson C, «The Employee Absenteeism Costs of Rheumatoid Arthritis: Evidence From US National Survey Data», 2015

## ➔ ET DEMAIN ?

Ces progrès majeurs permettent actuellement d'entrevoir une évolution beaucoup plus bénigne

de cette maladie. Actuellement, 79 nouveaux médicaments<sup>(62)</sup> sont en développement par les laboratoires pharmaceutiques, afin d'améliorer encore plus la prise en charge thérapeutique et la vie des patients.

### LES INNOVATIONS AU SERVICE DES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES



#### POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- ▶ Maladie auto-immune chronique, où le système immunitaire, dérégulé, attaque les propres organes du patient.
- ▶ Conduit à une inflammation des articulations qui gonflent, deviennent douloureuses, et limitent les mouvements.

#### INNOVATIONS

- ▶ **Traitements de fond, qui agissent au niveau du système immunitaire.**
- ▶ **Les biothérapies réduisent la douleur et les déformations articulaires,** comme les anti-TNF et les anti-interleukines 6.

#### BÉNÉFICES

##### PATIENTS

- ▶ **Réduction de la morbidité<sup>(63)</sup> :** augmentation significative des chances de rémission prolongée due à l'utilisation très précoce des biothérapies en combinaison avec le traitement de fond de référence (50% de rémission clinique à 2 ans).
- ▶ **Amélioration de la qualité de vie :** soulagement des douleurs et des destructions articulaires, limitation de l'invalidité des patients, retour à une vie presque normale.

##### SANTÉ PUBLIQUE

- ▶ **Diminution des coûts liés à la pathologie :** une meilleure prise en charge implique
  - moins de consultations médicales ;
  - moins de chirurgies ;
  - moins d'hospitalisations ;
  - moins de handicaps physiques ;
  - moins d'absentéisme au travail ;
  - moins de retraites anticipées.

(59) Arthritis Facts, Arthritis Foundation

[www.arthritis.org/about-arthritis/understanding-arthritis/arthritis-statistics-facts.php](http://www.arthritis.org/about-arthritis/understanding-arthritis/arthritis-statistics-facts.php)

(60) Kavanaugh et al., « Functional status and radiographic joint damage are associated with health economic outcomes in patients with rheumatoid arthritis », 2004

(61) Birnbaum, « Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US », 2010

(62) Extraction Evaluate pharma, Décembre 2017, avec les critères/filtres suivants : Product status :

active, Patent status : patented, Europe Indication Status (current) : phase 1, phase 2, phase 3, « Indication Level 3 : Arthritis, Rheumatoid »

(63) Breedveld FC et al. *Arthritis Rheum*, 2006 Jan;54(1):26-37.

## 4. La prise en charge et la lutte contre le VIH/sida : des progrès majeurs au cours des deux dernières décennies

Depuis le début de l'épidémie, en 1981, le sida (syndrome d'immunodéficience acquise) est responsable de près de 39 millions de décès dans le monde. Pandémie majeure de la fin du XX<sup>e</sup> siècle, le sida est dû à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), un rétrovirus qui détruit les cellules du système immunitaire et conduit à une sensibilité accrue aux infections et à certains cancers. Sans traitement, les défenses immunitaires des personnes séropositives, c'est-à-dire porteuses du VIH s'effondrent au bout de quelques années, conduisant celles-ci à développer le syndrome d'immunodéficience acquise. Cela peut entraîner à terme le décès du patient, en particulier si sa charge virale, c'est-à-dire la quantité de virus dans l'organisme, n'est pas contrôlée.

Les premiers médicaments développés contre le VIH (antirétroviraux) ont apporté leurs premiers espoirs pour les malades. En France, le premier médicament efficace a été commercialisé en 1987. Il limitait notamment la réplication du virus, mais présentait des effets secondaires lourds. Les années 1990 ont vu l'émergence de trithérapies, qui per-

mettaient de faire baisser la charge virale dans le sang jusqu'à la rendre indétectable en ciblant différentes étapes du cycle viral. Ces trithérapies ont été une réelle avancée thérapeutique et ont permis de sauver un très grand nombre de patients, mais au prix de nombreuses contraintes de prise pour certains (à prendre toutes les quatre heures), d'interactions médicamenteuses majeures et d'effets secondaires importants (fatigue, maux de tête, troubles digestifs...).

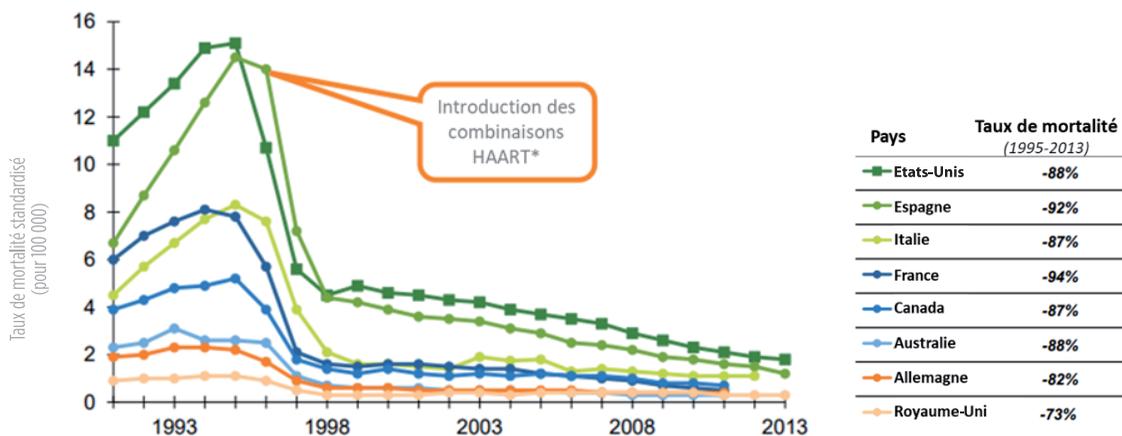
Les innovations successives ont permis, au cours des deux dernières décennies, d'améliorer de façon considérable la prise en charge des patients séropositifs, grâce à des médicaments aujourd'hui plus efficaces, mieux tolérés et plus simples à prendre.

**Ces innovations thérapeutiques, développées par les laboratoires pharmaceutiques, ont ainsi apporté de réels bénéfices pour les patients, notamment sur deux grands axes :**

### ➤ RÉDUCTION DE LA MORBI-MORTALITÉ

Depuis l'introduction des trithérapies en France, en 1996, l'espérance de vie des personnes séropositives a significativement augmenté de dix ans. De nos jours, les patients infectés par le VIH et traités rapidement ont une espérance de vie quasiment similaire à celle des personnes non infectées.

ÉVOLUTION DU TAUX DE MORTALITÉ LIÉ AU VIH/SIDA (/100 000)



\*HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy (thérapie antirétrovirale hautement active)

Source : EFPIA, « From innovation to outcomes, medicines costs in context », 2016. <http://aipm.hu/data/upload/files/rendezvenyek/From%20innovation%20to%20outcomes,%20medicines%20cost%20in%20context.pdf>

### ③ AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE

Alors que les premiers traitements nécessitaient une prise pluriquotidienne de plusieurs médicaments (environ une vingtaine de comprimés, dont certains devaient être conservés au réfrigérateur) et avaient de nombreux effets indésirables, les trithérapies modernes ont permis de réduire considérablement le nombre de prises (une ou deux par jour) et de comprimés par prise. Les médicaments utilisés aujourd'hui sont à la fois plus efficaces et mieux tolérés que les médicaments de première génération. Ils permettent ainsi une meilleure persistance – critère très important pour des patients voués à prendre un traitement tout au long de leur vie.

Par ailleurs, ces nouveaux traitements antirétroviraux associés à une charge virale indétectable dans le sang, ont réduit de 96 % le risque de transmission du virus à un partenaire sexuel non infecté.

**De même, ces progrès thérapeutiques ont eu un impact positif en termes de santé publique :**

#### AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS TOUCHÉS PAR LE VIH/SIDA

**De 20 comprimés par jour à 1 ou 2**

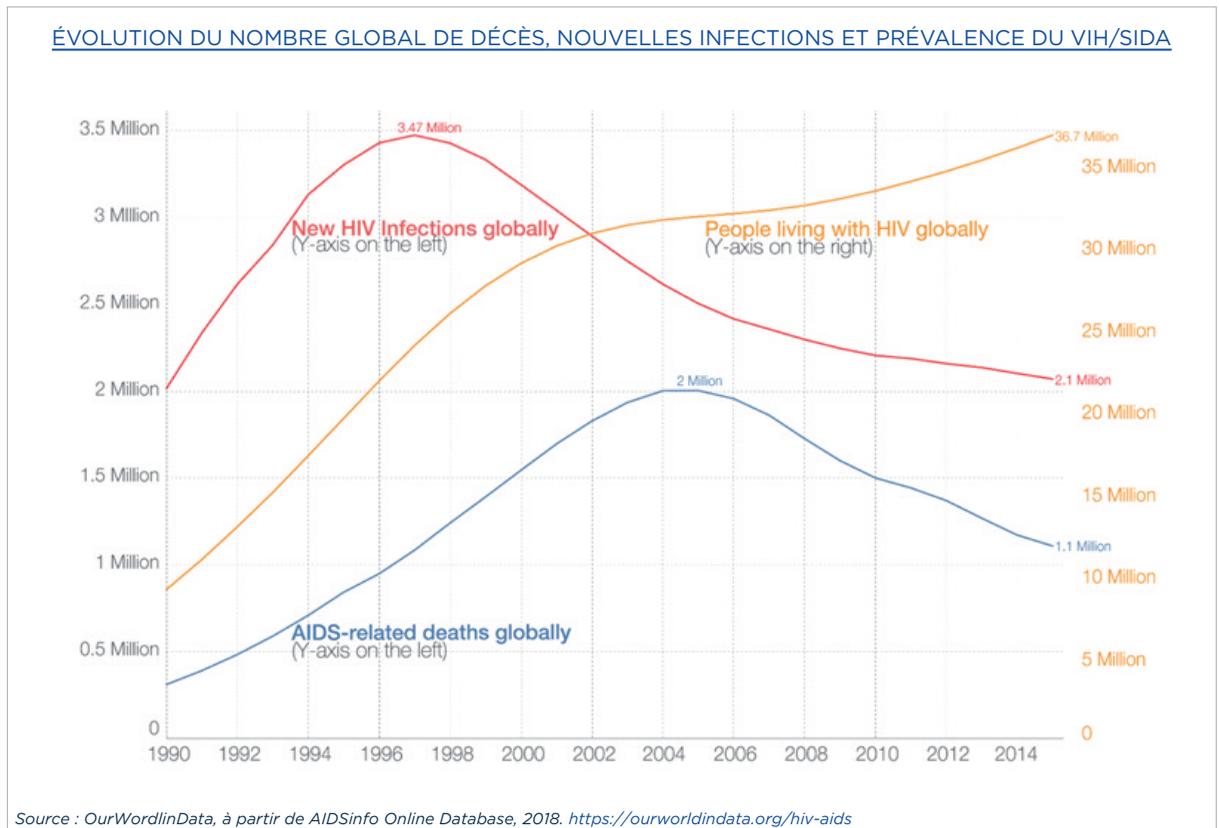
**96%**  
C'est la réduction du taux de transmission grâce aux médicaments

Source : « Antirétroviraux : le comprimé unique », Hospices civils de Lyon, 2013 [www.sfls.aei.fr/userfiles/presentation-str-corevih\\_pptecs-2013\(1\).pdf](http://www.sfls.aei.fr/userfiles/presentation-str-corevih_pptecs-2013(1).pdf)

Source : OMS, « Le traitement anti-VIH empêche la transmission du virus », 2018. [www.who.int/hiv/mediacentre/trial\\_results/fr](http://www.who.int/hiv/mediacentre/trial_results/fr)

### ③ LIMITATION DE LA PROPAGATION DE L'ÉPIDÉMIE

Les progrès thérapeutiques, couplés aux efforts de prévention, ont permis de contenir la propagation de l'épidémie. En effet, le nombre de nouveaux cas par an a fortement diminué grâce à la réduction de la charge virale permise par les trithérapies, passant de 3,5 millions de nouveaux cas par an dans le monde en 1996 à 2,1 millions en 2015 (voir graphique ci-dessous).



A noter toutefois que certaines régions restent plus touchées que d'autres, comme l'Afrique subsaharienne, où les comportements à risques ont peu diminué et où l'accès aux trithérapies reste limité. Des laboratoires pharmaceutiques tentent donc de mettre en place des programmes favorisant l'accès aux médicaments dans les zones défavorisées, certains en rejoignant par exemple le Medicines Patent Pool, créé par Unitaid, une organisation s'efforçant de rendre les outils diagnostics de haute qualité et les traitements vitaux plus abordables dans les pays à faible revenu.

### 🕒 AMÉLIORATION DE LA DIMENSION SOCIÉTALE

La prise en charge efficace des patients séropositifs permet désormais à ces derniers de mener une vie «presque» normale. Cela a conduit notamment à la limitation de l'absentéisme au travail, diminuant ainsi les coûts indirects liés à la maladie, ou encore à la possibilité pour les femmes séropositives d'avoir des enfants non porteurs du virus. La lutte contre les discriminations à l'égard des personnes vivant avec le VIH reste cependant un enjeu social important.

---

### ➔ ET DEMAIN ?

Aujourd'hui, 49 médicaments en développement contre le sida sont en phase d'essais cliniques : 25 antirétroviraux chimiques, 21 vaccins, et 6 autres biothérapies (protéines recombinantes, thérapie cellulaire...)<sup>(64)</sup>.

Outre le fait que les nouveaux médicaments doivent générer toujours moins d'effets secondaires, deux défis majeurs sont désormais à relever, et guident les nouvelles pistes de développement thérapeutique :

#### ➔ Développer des traitements de longue durée d'action

Ce type d'antirétroviraux permettrait de diminuer considérablement la fréquence des prises de médicaments (une prise toutes les quatre voire huit semaines), d'alléger le fardeau d'une prise quotidienne, et de ce fait d'améliorer l'observance des patients et donc l'efficacité des thérapies.

Certains antirétroviraux à longue durée d'action sont en phase de développement clinique avancée (respectivement, en phase 3 et en phase 2).

#### ➔ Développer une guérison fonctionnelle

La piste la plus prometteuse pour éradiquer le VIH est actuellement le ciblage des cellules réservoirs dans lesquelles le VIH reste «dormant», échappant ainsi à la vigilance du système immunitaire et à l'effet des antirétroviraux. Une des techniques actuellement explorée est le «shock and kill», qui consiste à activer les virus dormants afin que les cellules infectées soient sensibles à l'effet des antirétroviraux. Des chercheurs français ont identifié un marqueur permettant de différencier les cellules dormantes des cellules saines, et qui pourrait être utilisé comme outil de diagnostic et de ciblage.

Autant de pistes qui redonnent espoir quant à la prévention, l'amélioration de la prise en charge, et peut-être bientôt, à l'éradication du virus.

---

(64) Extraction Evaluate Pharma, Décembre 2017, avec les critères/filtres suivants : Products status: active, Patent status: patented, Europe indication status (current): phase 1, phase 2, phase 3, indication level 3: HIV & related condition

## LES INNOVATIONS AU SERVICE DES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES



### VIH/SIDA

- ▶ Le sida (syndrome d'immunodéficience acquise) est dû à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), un **rétrovirus qui détruit les cellules du système immunitaire et conduit à une sensibilité accrue aux infections et à certains cancers.**
- ▶ Pour éviter le décès du patient, sa charge virale, c'est-à-dire la présence de virus dans l'organisme, doit être contrôlée.

### INNOVATIONS

- ▶ **Trithérapies** dans les années 1990.
- ▶ **Médicaments plus efficaces, mieux tolérés avec une meilleure galénique**, qui améliorent de façon considérable la prise en charge des patients séropositifs.

### BÉNÉFICES

#### PATIENTS

- ▶ **Réduction de la morbi-mortalité :** espérance de vie désormais quasi similaire aux personnes non infectées.
- ▶ **Amélioration de la qualité de vie :** meilleure tolérance aux médicaments et réduction du nombre de prises quotidiennes (de 20 ou 1 à 2).

#### SANTÉ PUBLIQUE

- ▶ **Limitation de la progression de l'épidémie :** diminution du nombre de nouveaux cas par an (3,5 millions en 1996 vs 2,1 millions en 2015).
- ▶ **Amélioration de la dimension sociale :**
  - diminution de l'absentéisme au travail ;
  - diminution des coûts indirects ;
  - possibilité d'avoir des enfants non porteurs.

## 5. La prise en charge de l'hépatite C : d'un traitement de maladie chronique à la guérison

L'hépatite C est une maladie chronique du foie, causée par l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), et capable d'engendrer, parfois quelques dizaines d'années après l'infection, de graves complications hépatiques (cirrhoses, cancers).

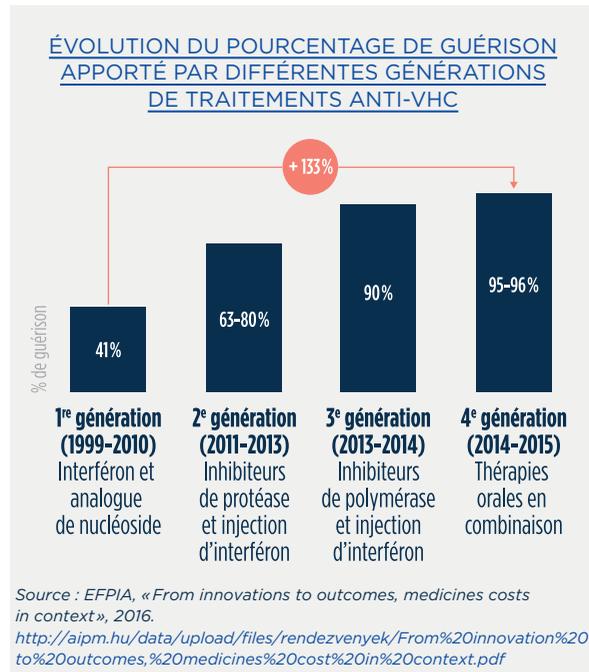
Différentes générations de médicaments contre l'hépatite C ont vu le jour ces trente dernières années : depuis l'interféron alpha en 1989 (par voie injectable), combiné dix ans plus tard à un analogue de nucléoside par voie orale (ribavirine), permettant d'atteindre un taux de guérison d'environ 40 %, jusqu'aux nouvelles combinaisons d'agents anti-viraux directs commercialisées ces cinq dernières années rendant possible un traitement à la fois de courte durée et entièrement par voie orale.

En effet, dès les années 2010, les progrès s'accélérent, avec notamment l'introduction des inhibiteurs de protéase puis des inhibiteurs de polymérase, et enfin des thérapies orales en combinaison. Ces médicaments agissent en bloquant chacun une étape spécifique du cycle de réplication du virus, depuis son entrée dans la cellule jusqu'à sa réplication.

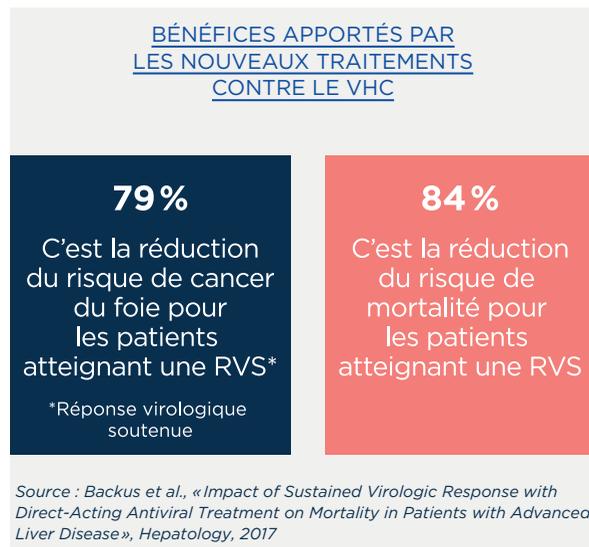
Les progrès de la recherche et du développement de médicaments dans le domaine ont ainsi fortement bénéficié aux patients, notamment sur deux grands axes :

### ⊕ RÉDUCTION DE LA MORBI-MORTALITÉ

Grâce aux dernières générations de médicaments, le taux de guérison a augmenté de façon spectaculaire. En particulier, six antiviraux d'action directe<sup>(65)</sup> ont bouleversé la prise en charge de l'hépatite C depuis 2014, car ils permettent une réponse virologique soutenue (RVS) dans plus de 95% des cas. En conséquence de quoi le risque d'exposition au virus est réduit et l'élimination de la maladie à moyen terme est envisageable.



L'amélioration des taux de guérison ou de réponse virologique soutenue (RVS) permise par les nouveaux traitements limite considérablement le risque de cirrhose et les complications associées, ainsi que les cancers ou les transplantations de foie. Pour certains patients à un stade particulièrement avancé de la maladie, cela signifie un risque de décès et de cancer du foie fortement diminué.



(65) Daklinza®, Exviera®, Harvoni®, Olysio®, Sovaldii®, Viekirax®  
 Source : HAS, avis de la commission de la Transparence

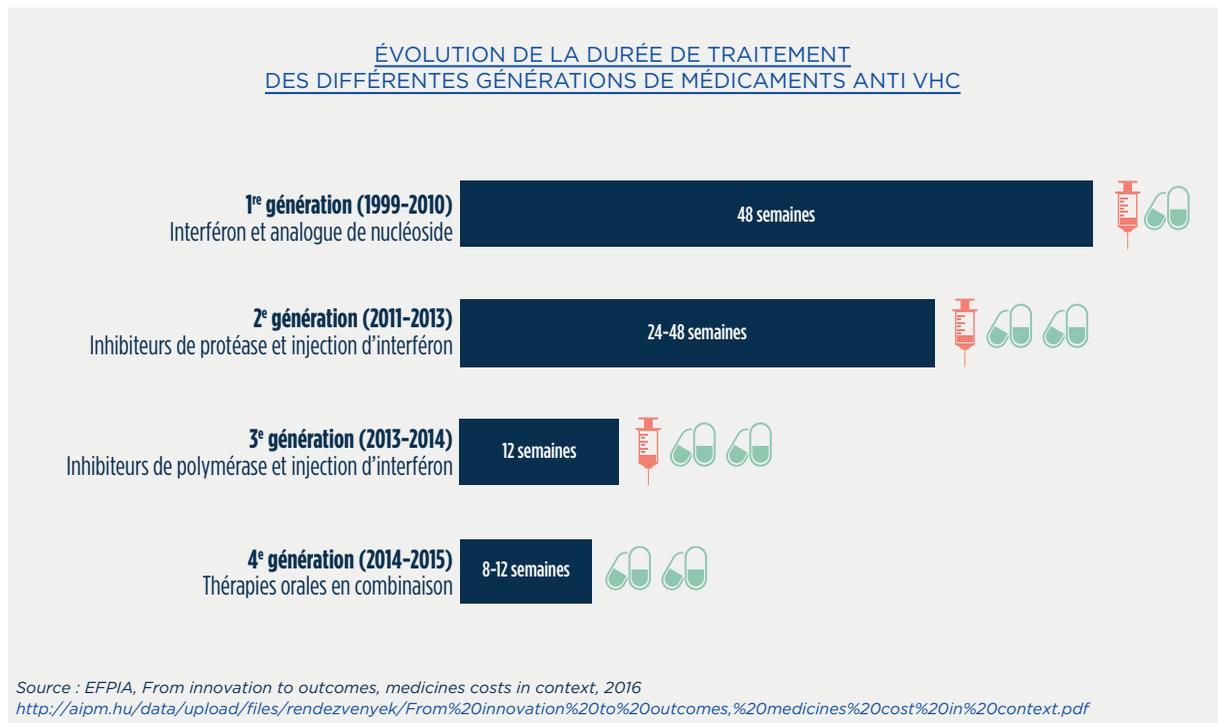
### ③ AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE

- La durée de traitement et les combinaisons d'agents antiviraux directs (deux ou plus), sans ribavirine le plus souvent, ont très fortement diminué, passant de quarante-huit semaines à huit ou douze semaines. De plus, le mode d'administration, qui reposait à l'origine sur une injection hebdomadaire, est désormais la voie orale, allégeant ainsi une partie du fardeau lié à la maladie. Enfin, ces nouveaux traitements sont mieux tolérés que les interférons.
- L'amélioration considérable du rapport bénéfices/risques apportée par ces nouveaux traitements très efficaces, bien tolérés, de courte durée par voie orale, a permis d'élargir leur prescription à tous les patients porteurs chroniques du VHC, et non plus aux seuls patients porteurs d'une atteinte du foie avancée. Ce traitement universel permet une diminution du risque de transmission du VHC, les patients guéris ne pouvant plus transmettre le virus, ce qui laisse espérer une éradication complète de cette maladie.

Ces innovations ont également apporté des bénéfices en termes de santé publique. Bien que les dernières thérapies orales en combinaison restent onéreuses, elles diminuent la transmission du virus, les risques de complications de la cirrhose chez les malades en réponse virologique soutenue, prévenant ainsi des hospitalisations, des transplantations de foie et une prise en charge chronique très coûteuses pour les systèmes de santé.

Cet investissement conséquent effectué aujourd'hui par les systèmes de santé pour donner l'accès aux traitements de dernières générations, leur permettra de limiter les dépenses de santé de façon considérable au cours des prochaines années.

C'est donc grâce à ces progrès thérapeutiques sans précédent que l'hépatite C, longtemps considérée comme une maladie chronique mortelle altérant fortement la qualité de vie des patients et très coûteuse pour les systèmes de santé, est désormais une maladie dont on peut être guéri, et qui pourrait être éliminée dans un futur assez proche.



➔ ET DEMAIN ?

L'enjeu est à présent de renforcer les politiques de prévention — y compris des réinfections chez des populations à risque — et de dépistage, tout en améliorant l'accès aux traitements permettant la guérison.

LES INNOVATIONS AU SERVICE DES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES



**HÉPATITE C**

- ▶ **Maladie chronique qui touche le foie**, causée par l'infection du virus de l'hépatite C (VHC).
- ▶ Capable d'engendrer plusieurs dizaines d'années après l'infection des complications rénales graves telles que des cirrhoses ou un cancer du foie.

**INNOVATIONS**

- ▶ **Interférons et analogues de nucléoside** : 41 % de guérison.
- ▶ **Inhibiteurs de protéase + interféron** : 60-80 % de guérison.
- ▶ **Inhibiteurs de polymérase + interféron** : 90 % de guérison.
- ▶ **Thérapies orales en combinaison** : 95 % de guérison.

**BÉNÉFICES**

**PATIENTS**

- ▶ **Augmentation de la guérison** : depuis 2014, six antiviraux d'action directe ont bouleversé la prise en charge de l'hépatite C puisqu'ils permettent une guérison totale dans la majorité des cas.
- ▶ **Amélioration de la qualité de vie** :
  - diminution de la durée de traitement, passant de 48 semaines à 8-12 semaines ;
  - administration orale ;
  - meilleure tolérance.

**SANTÉ PUBLIQUE**

- ▶ **Élimination de la maladie dans un futur assez proche** :
  - évolution d'une maladie chronique à une maladie dont on peut guérir grâce aux antirétroviraux de dernière génération ;
  - besoin de renforcer les politiques de prévention, de dépistage et d'accès aux traitements.

## 6. Les innovations de rupture émergent depuis les années 1950 permettent une chronicisation des cancers

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde. On recensait 14,1 millions de nouveaux cas en 2012, et 8,2 millions de morts en 2015. Compte tenu du vieillissement de la population, le nombre de nouveaux cas devrait continuer à augmenter et atteindre 21,7 millions en 2030, avec une mortalité qui devrait dépasser les 13 millions de patients, selon les projections.

Un cancer comprend un groupe de maladies caractérisées par la multiplication et la propagation anarchique de cellules anormales. Ces cellules, alors devenues cancéreuses, peuvent former une tumeur qui affecte l'organe porteur et aussi se propager vers d'autres parties du corps et y former des cancers secondaires ; on parle alors de métastases. L'initiation d'un cancer est due à des anomalies au niveau de l'ADN de la cellule, perturbant ainsi son cycle cellulaire et conduisant à une multiplication incontrôlée. Cette masse de cellules cancéreuses constituera petit à petit le départ du cancer dans l'organe.

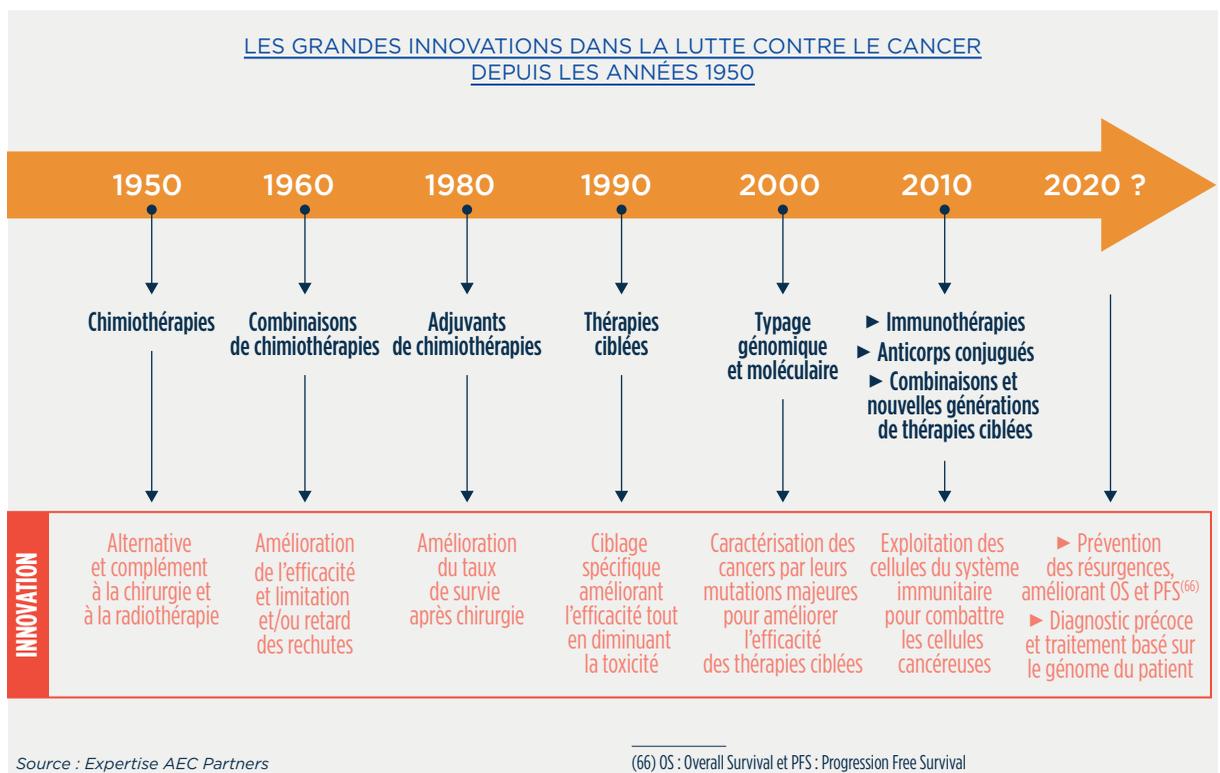
La cancérologie est un terrain d'innovations scientifiques et techniques d'excellence. Les traitements n'ont cessé de s'améliorer depuis les premières chimiothérapies dans les années 1950, aux toutes dernières découvertes en immunothérapie dans les années 2010.

**Ces progrès thérapeutiques ont largement bénéficié aux patients sur deux axes majeurs :**

### ④ RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ

Les laboratoires pharmaceutiques misent sur des stratégies thérapeutiques de plus en plus variées pour augmenter la durée de survie des patients.

En effet, plus de 70 nouveaux traitements anti-cancéreux ont été autorisés au cours des cinq dernières années, dont une forte proportion de thérapies ciblées et plus récemment les nouvelles approches par immunothérapie. Grâce aux multiples options thérapeutiques disponibles pour certains cancers bien appréhendés, cette maladie n'est plus une fatalité. Le taux de guérison augmente : désormais, 50 % des patients peuvent être guéris, surtout dans les formes diagnostiquées très précocement, et deux personnes sur trois diagnostiquées avec un cancer seront encore en vie cinq ans plus tard.



RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ DANS LE CANCER

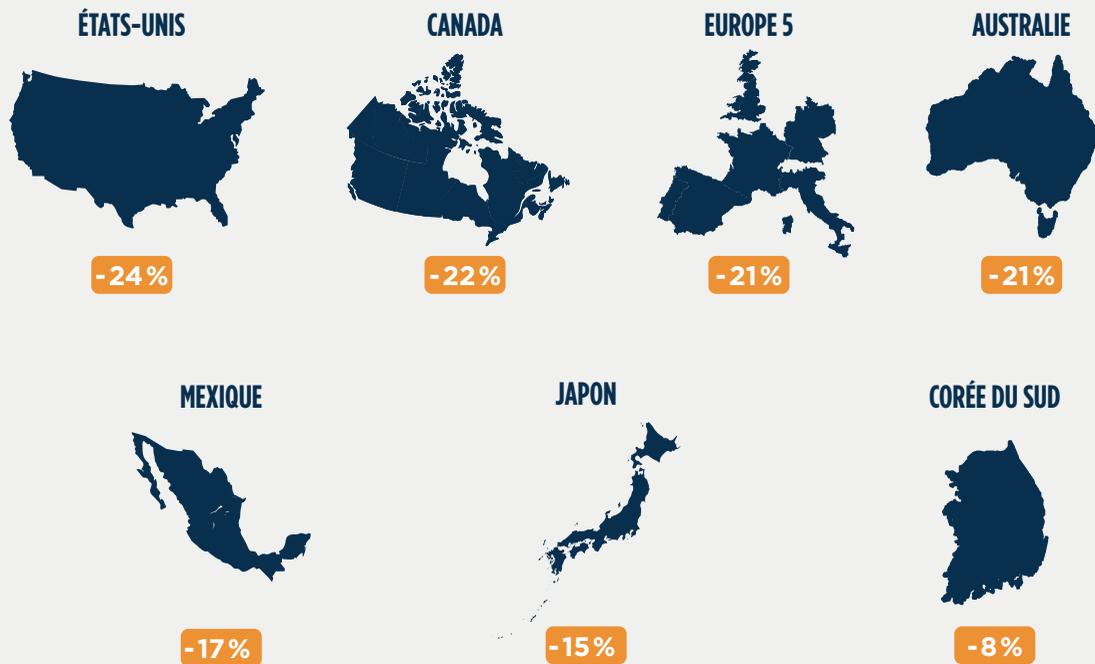


Source : HCAAM, rapport « Innovation et système de santé », tome 2, 2016

Les nouvelles thérapies contre le cancer ont contribué à augmenter de façon significative le taux de survie globale depuis quinze ans, et à

diminuer le taux de mortalité des cancers dans le monde depuis 1991. On assiste ainsi à une vraie chronicisation de la maladie.

DÉCLIN DU TAUX DE MORTALITÉ DANS LE CANCER DE 1991 À 2011 (EN %)



Source : EFPIA, « From innovation to outcomes, medicines costs in context », 2016  
<http://aipm.hu/data/upload/files/rendezvenyek/From%20innovation%20to%20outcomes,%20medicines%20cost%20in%20context.pdf>

AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE

L'amélioration générale des profils de tolérance des traitements a eu une incidence très positive sur le quotidien des patients. Parmi ces traitements, les anticancéreux ciblant spécifiquement les mécanismes biologiques qui jouent un rôle dans le développement des tumeurs, tout en laissant intacts ou affectant moins les tissus sains. En effet,

les thérapies ciblées ont permis d'améliorer l'efficacité des traitements, administrés à des doses plus faibles, ce qui a eu pour conséquence de limiter leur toxicité, et donc leurs effets secondaires.

**La santé publique a également largement bénéficié de ces progrès, sur au moins deux plans :**

## 📌 L'ORGANISATION DES SOINS

Les innovations dans la conception des médicaments, favorisées par la capacité à fabriquer des biomédicaments complexes toujours plus performants ont permis une meilleure prise en charge des patients. Cela peut notamment avoir un impact favorable sur l'organisation des soins, en réduisant le nombre d'hospitalisations et d'interventions chirurgicales lourdes.

## 📌 LES COÛTS ASSOCIÉS À LA PATHOLOGIE

En parallèle, la découverte permanente de nouveaux biomarqueurs de cancers, le développement de tests de diagnostic associés et les politiques de dépistage déployées capitalisant sur ces avancées permettent de déceler les cancers de plus en plus tôt. Ces approches augmentent les chances de

guérison et allègent ainsi la charge de la maladie pour les systèmes de santé. En effet, les soins hospitaliers, les prises en charge d'urgence ou palliatives, constituant la majeure partie des dépenses de santé dans le cancer<sup>(67)</sup>, sont diminués.

### RÉPARTITION DES COÛTS DE PRISE EN CHARGE DU CANCER



\*Autres traitements : soins primaires, soins hospitaliers, soins d'urgence et accidents)

Source : Luengo Fernandez, *Economic burden of cancer across the European Union Lanc Onc.*, 2013.

## ZOOM SUR QUELQUES CANCERS SPÉCIFIQUES

### LEUCÉMIE

**Cancer du sang due à une anomalie génétique, conduisant à une prolifération anormale.**

- ▶ **Thérapie ciblée** contre la protéine responsable de la prolifération anormale cellulaire. ✔ **Taux de survie de 88%** à 6 ans après traitement, alors qu'autrement, la survie est de 6-9 ans.
- ▶ **Immunothérapies** : cellules CAR-T modifiées pour repérer et détruire les cellules cancéreuses. ✔ **Taux de rémission de 83%** dès 3 mois de traitement, alors que sans traitement, la survie est de quelques mois.

Source : Chiffres des études Gleevec et Kymriah.  
> Gleevec : « Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia », *Leukemia* (2009) 23, 1054-1061.  
> Kymriah: Kymriah Smc.

### CANCER DU SEIN

**20% des cas ont une surexpression du marqueur HER2 favorisant croissance et prolifération de cellules cancéreuses.**

- ▶ **Thérapie ciblée** bloquant le récepteur HER2, couplée à un test de diagnostic permettant d'identifier les patientes qui seront répondeurs. ✔ **Amélioration de la survie** des patientes en stade avancée mais également précoce. ✔ **Médicament adapté** au profil de la patiente, pas de traitement inutile.

Source : HA Lehr, « Valeur prédictive de la surexpression/amplification de Her2/neu pour un traitement ciblé du cancer du sein », *Rev Med Suisse*, 5 : 1525-9, 2009

### MÉLANOME

**Le plus grave des cancers de la peau. Dans 50% des cas, il est associé à une mutation BRAF.**

- ▶ **Thérapies ciblées** contre le récepteur BRAF puis combinaison avec les inhibiteurs de MEK. ▶ **Immunothérapies**, notamment ciblant le récepteur PD1.
- ✔ **Amélioration du pronostic vital**, auparavant très sombre.
- ✔ **Limitation de la résistance** au traitement grâce aux combinaisons d'inhibiteurs de BRAF/MEK.
- ✔ **Réponse longue** grâce aux immunothérapies.

Source : Marie Claude Foley, « Le mélanome métastatique en 2015 », 2015 [http://journeoncologie.com/pdf/conference\\_le\\_melanome\\_metastatique\\_en\\_2015\\_23\\_octobre\\_2015.pdf](http://journeoncologie.com/pdf/conference_le_melanome_metastatique_en_2015_23_octobre_2015.pdf)

### CANCER COLORECTAL

**Cancer se développant à partir de cellules situées dans la paroi interne du colon-rectum.**

- ▶ **Thérapies ciblées** ralentissant la multiplication cellulaire et/ou limitant l'irrigation de la tumeur. ▶ **Nouvelles techniques d'imagerie** pour identifier les patients qui seront répondeurs.
- ✔ **Diminution des effets secondaires** par rapport aux chimiothérapies.
- ✔ **Augmentation de l'efficacité** d'un traitement de chimiothérapie quand donné en combinaison.
- ✔ **Traitement adapté** au profil du patient.

Source : Inca, fiches de synthèse par type de cancer. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Types-de-cancer>

(67) EFPIA, « From innovations to outcomes, medicines costs in context », 2016

➔ ET DEMAIN ?

Grâce aux progrès des tests biologiques et de thérapies récents, nous nous rapprochons de plus en plus d'une médecine personnalisée, capable d'adapter les traitements au vu non seulement du génotype de la tumeur, mais aussi du profil des patients (profil génétique, comorbidités, etc.), et un arsenal thérapeutique encore élargi permettra de répondre au mieux à la situation de chaque patient.

L'émergence de l'immunothérapie aura sans doute un impact important dans la majorité des cancers, exploitant non seulement les capacités thérapeutiques de lymphocytes T, mais également d'autres cellules du système immunitaire, à l'instar des cellules NK (Natural Killer) et les macrophages ciblés.

Les combinaisons (déjà adoptées pour les thérapies ciblées) s'étendront au champ de l'immunothérapie. Elles seront définies sur la base de biomarqueurs de la tumeur, limitant ainsi les phénomènes de résistance et de rechute.

LES INNOVATIONS AU SERVICE DES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES



**CANCER**

- ▶ Groupe de maladies caractérisées par la **multiplication et la propagation anarchique de cellules anormales**.
  - ▶ Ces cellules, alors devenues cancéreuses, peuvent former une **tumeur** ou se propager vers d'autres parties du corps et y former des cancers secondaires : on parle de **métastases**.

**INNOVATIONS**

- ▶ Chimiothérapies.
- ▶ Thérapies ciblées.
- ▶ Immunothérapies.
- ▶ Anticorps conjugués.
- ▶ **Combinaisons et nouvelles générations de thérapies ciblées.**

**BÉNÉFICES**

**PATIENTS**

- ▶ **Réduction de la mortalité :**
  - augmentation du nombre de guérisons jusqu'à 50% des patients, surtout dans les formes diagnostiquées très tôt ;
  - augmentation de la survie globale : +1,5% / an depuis 15 ans.
- ▶ **Amélioration de la qualité de vie :** Limitation des effets secondaires, grâce à des thérapies ciblées qui améliorent l'efficacité des traitements, en laissant intacts les tissus sains.

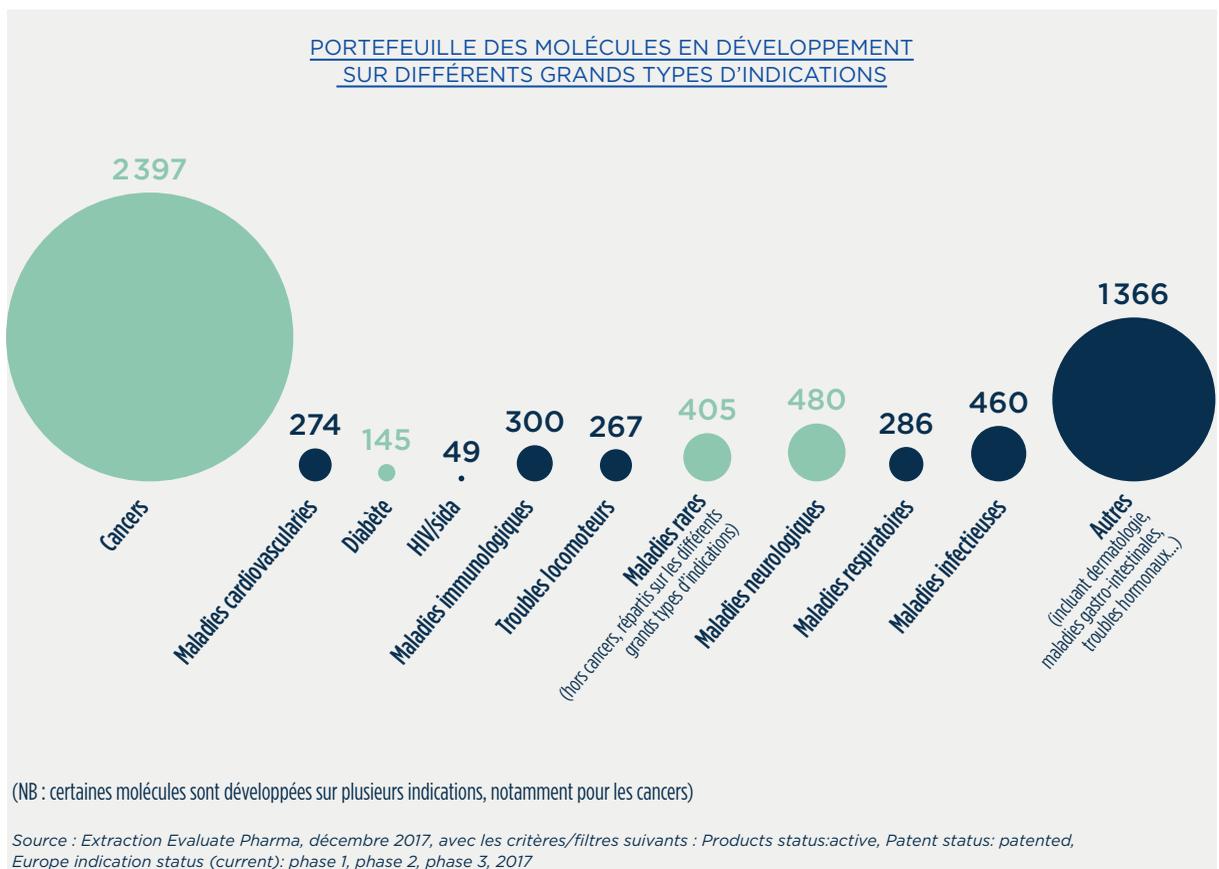
**SANTÉ PUBLIQUE**

- ▶ **Meilleure organisation des soins** Réduction du nombre d'hospitalisations et d'interventions chirurgicales lourdes, en partie due à l'efficacité des nouveaux traitements.
- ▶ **Diminution des coûts liés à la pathologie** Notamment les coûts des prises en charge palliatives, très onéreuses.

## B. Un engagement fort pour demain : poursuivre l'effort de recherche pour répondre, par l'innovation, aux besoins médicaux qui subsistent

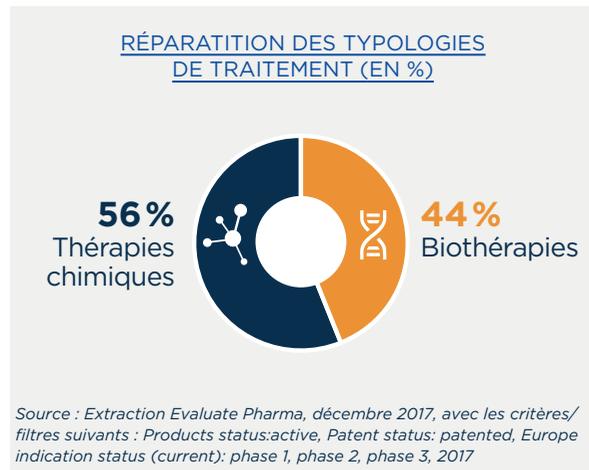
Le progrès thérapeutique a jusqu'à présent permis les immenses avancées dont certaines ont été détaillées ci-dessus. Cet effort se poursuit aujourd'hui et s'oriente, s'adaptant aux besoins médicaux. En effet, les priorités des entreprises du médicament s'exercent dorénavant avec force sur les domaines dans lesquels il n'existe à ce jour aucune réponse thérapeutique satisfaisante.

Les nouvelles découvertes scientifiques apportent de l'espoir pour le traitement des pathologies les plus graves, et le portefeuille de nouveaux médicaments en développement est riche, diversifié et très prometteur. Plus de 6 000 médicaments sont actuellement en développement (phases 1 à 3). Ils joueront un rôle majeur pour faire face aux défis que doivent affronter patients et systèmes de santé.



Autrefois largement dominé par les thérapies issues de la synthèse chimique, le portefeuille des médicaments en développement voit de plus en plus émerger des biothérapies. En effet, les médicaments biologiques ont une action plus spécifique et plus précise, ce qui accroît leur efficacité et limite les effets indésirables. Par ailleurs, beaucoup permettent d'adresser la cause de la maladie et non pas uniquement les symptômes.

Parmi les biomédicaments en développement, les anticorps monoclonaux classiques et les protéines recombinantes occupent toujours une place importante, mais de nouvelles modalités et stratégies thérapeutiques apparaissent. Elles sont appelées médicaments de thérapie innovante (MTI), et sont permises par les innovations récentes en R&D. Les biothérapies innovantes les plus prometteuses et



les plus investiguées par les entreprises du médicament sont présentées ci-dessous.

LES GRANDS TYPES DE MÉDICAMENTS INNOVANTS ACTUELLEMENT EN DÉVELOPPEMENT



**NOUVEAUX FORMATS D'ANTICORPS**

Protéine possédant de nombreuses fonctions, notamment de se lier à une cible d'intérêt pour la neutraliser, ou même entraîner des réactions de mort cellulaire. Les nouveaux formats sont mieux tolérés et pour certains peuvent adresser plusieurs cibles (bispecifics).



**ANTICORPS CONJUGUÉS**

Anticorps conjugués à un agent toxique utilisé afin d'attaquer les cellules cancéreuses sans toucher les cellules saines, ce qui permet une meilleure efficacité tout en limitant les effets indésirables.



**THÉRAPIE CELLULAIRE**

- ▶ Utilisation de cellules aux propriétés particulières pour reconstituer des tissus ou organes.
- ▶ Développement de modèles cellulaires pour tester des médicaments et limiter l'usage d'animaux en R&D.



**THÉRAPIE GÉNIQUE**

- ▶ Insertion d'une version normale d'un gène qui ne fonctionne pas, afin de restaurer la production par le patient de la protéine dont la déficience était la source de la maladie.
- ▶ Modification génétique de cellules avant de les réinjecter dans le patient.



**THÉRAPIES ADN & ARN**

Ciblage de l'ADN et ARN, porteurs de l'information génétique pour réguler voire inactiver l'expression d'une protéine d'intérêt, ce qui permet de toucher certaines cibles jusqu'à présent inaccessibles.

Source : plan compétences Biotech/innovations Santé 2020, Leem/AEC Partners, 2016

Au-delà des médicaments, les laboratoires pharmaceutiques développent et capitalisent sur des technologies innovantes, depuis le séquençage nouvelle

génération aux impressions 3D, en passant par les nanotechnologies.

### LES GRANDS TYPES DE TECHNOLOGIES INNOVANTES DANS LA SANTÉ



#### SÉQUENÇAGE NOUVELLE GÉNÉRATION

Généralisation du profilage moléculaire pour le diagnostic, l'optimisation du traitement ou de la prédiction de la réponse thérapeutique.



#### NANOTECHNOLOGIES

Utilisation de procédés d'ingénierie moléculaire pour concevoir des médicaments ou des mécanismes de délivrance nouveaux.



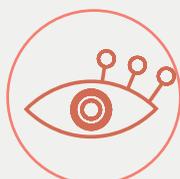
#### BIG DATA ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Développement d'algorithmes et dispositifs médicaux combinés permettant la surveillance, le suivi, le traitement et la prédiction d'affections.



#### IMPRESSION 3D

Reconstitution 3D de tissus et organes, développement d'échafaudages biocompatibles, développement de modèles pour limiter l'usage d'animaux en R&D.



#### BIONIQUE

Implantation de technologie mécanique et numérique sur matériel vivant en vue d'assister une fonction biologique.



#### SOLUTIONS D'E-SANTÉ

Combinaisons de médicaments et dispositifs médicaux « intelligents » électroniques plus ou moins connectés pour assurer un meilleur suivi au quotidien des patients.

Source : plan compétences Biotech/innovations Santé 2020, Leem/AEC Partners, 2016

L'effort d'innovation, traduit par l'émergence de nouvelles modalités et approches thérapeutiques, ainsi que de nouvelles technologies, permettra à terme de répondre à des besoins médicaux extrêmement forts et critiques, dont voici quelques illustrations :

- **L'oncologie**, avec notamment la médecine personnalisée et le diagnostic précoce. Un zoom particulier sera fait sur les cancers du pancréas et du poumon.
- **Le diabète**, avec notamment le pancréas artificiel et les thérapies cellulaires pour recréer la fonction pancréatique.
- **La maladie d'Alzheimer**, avec notamment le rassemblement d'une très grande diversité d'approches thérapeutiques dans le but d'enfin trouver un traitement.
- **Les maladies rares**, avec notamment un engagement de plus en plus prononcé des entreprises du médicament afin de soigner ces maladies ayant d'importants besoins médicaux non couverts.

## 1. Les cancers du pancréas et du poumon : de nombreux défis subsistent

### LES CANCERS DU PANCRÉAS ET DU POUMON, QU'EST-CE QUE C'EST ?

**Le cancer du pancréas** est un cancer silencieux, car les symptômes apparaissent souvent tardivement, une fois que la tumeur s'est développée en dehors de l'organe. En effet, les cellules cancéreuses vont tout d'abord se multiplier dans le pancréas pour former une tumeur qui, avec le temps, va grandir et perturber le fonctionnement de l'organe. Plus de 14 000 personnes sont diagnostiquées avec un cancer du pancréas chaque année en France<sup>(68)</sup>.

**Le cancer du poumon** est particulièrement dangereux, car il peut plus facilement se propager, que d'autres types de cancer, dans le reste du corps, du fait de la proximité entre les poumons et plusieurs vaisseaux sanguins et lymphatiques. Deux formes du cancer existent :

- Le cancer du poumon à petites cellules, la forme la plus rare mais la plus dangereuse (environ 20 % des cas), principalement situé au niveau des bronches, au centre des poumons.
- Le cancer du poumon non à petites cellules (environ 80 % des cas), qui se détecte et se traite plus facilement que le premier, et qui se développe plus lentement.

Chaque année, environ 470 000 personnes sont diagnostiquées d'un cancer du poumon en Europe<sup>(69)</sup>, et 47 000 en France<sup>(70)</sup>. Le cancer du poumon non à petites cellules est un cancer évitable par abstention ou arrêt du tabac.

### DES TRAITEMENTS DISPONIBLES SOUVENT INEFFICACES ET DES BESOINS MÉDICAUX NON COUVERTS IMPORTANTS

À l'heure actuelle, trois options thérapeutiques sont disponibles pour traiter les cancers du pancréas et du poumon :

- **La chirurgie** permet d'enlever la tumeur en retirant la partie du pancréas ou du poumon dans laquelle elle s'est développée. Cette technique ne peut être proposée aux patients ayant des contre-indications (état de fragilité, autres maladies, personnes âgées).
- **La radiothérapie** utilise des radiations pour éliminer les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques.
- **Les traitements médicamenteux** – chimiothérapies (parfois associées à la radiothérapie) et thérapies ciblées – permettent de ralentir, voire d'arrêter, le développement de la tumeur et/ou des métastases si la chirurgie n'est pas possible. Comme pour d'autres cancers, la chimiothérapie a ses limites, notamment du fait de ses effets indésirables lourds et de la résurgence du cancer après traitement.

Ainsi, malgré les options disponibles pour traiter les cancers du pancréas et du poumon, leur mortalité demeure très élevée. Leur pronostic reste parmi les plus péjoratifs de tous les cancers, avec un taux de survie à cinq ans entre 7 et 8 % pour le premier<sup>(71)</sup>, et de 15 à 17 % pour le second<sup>(72)</sup>.

Il persiste donc un besoin très important de développer de nouveaux traitements plus efficaces, permettant de mieux contrôler la maladie, en bloquant le développement des cellules cancéreuses mais également en prévenant la résistance aux traitements.

### UN DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS JUSQU'À PRÉSENT COMPLEXE

De nombreuses tentatives de développement de médicaments pour les cancers du pancréas et du poumon ont échoué, car elles ne permettaient pas de ralentir suffisamment la progression de la maladie, ou bien leurs effets secondaires étaient intolérables. Cela peut s'expliquer en partie par les spécificités de ces cancers.

(68) ECIS - European Cancer Information System, Pancreas cancer, 2017  
[https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%1-All%2-All%4-1,2%3-19%6-0,14%5-2008,2008%7-7%0-0%CEst-ByCountry%\\$X0\\_8-3%CEstRelative%\\$X1\\_8-3%\\$X1\\_9-AEE](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%1-All%2-All%4-1,2%3-19%6-0,14%5-2008,2008%7-7%0-0%CEst-ByCountry%$X0_8-3%CEstRelative%$X1_8-3%$X1_9-AEE)

(69) ECIS - European Cancer Information System, Lung cancer, 2018  
[https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%1-All%2-All%4-1,2%3-22%6-0,14%5-2008,2008%7-7%0-0%CEst-ByCountry%\\$X0\\_8-3%CEstRelative%\\$X1\\_8-3%\\$X1\\_9-AEE](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%1-All%2-All%4-1,2%3-22%6-0,14%5-2008,2008%7-7%0-0%CEst-ByCountry%$X0_8-3%CEstRelative%$X1_8-3%$X1_9-AEE)

(70) ECIS - European Cancer Information System, Lung cancer, 2017  
[https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%1-All%2-All%4-1,2%3-22%6-0,14%5-2008,2008%7-7%0-0%CEst-ByCountry%\\$X0\\_8-3%CEstRelative%\\$X1\\_8-3%\\$X1\\_9-AEE](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%1-All%2-All%4-1,2%3-22%6-0,14%5-2008,2008%7-7%0-0%CEst-ByCountry%$X0_8-3%CEstRelative%$X1_8-3%$X1_9-AEE)

(71) A.-M. Bouvier et al, « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 ». Partie 1 – Tumeurs solides, p 134, 2016  
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides>

(72) A.-M. Bouvier et al, « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 ». Partie 1 – Tumeurs solides, p 154, 2016  
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides>

→ Du fait de son évolution lente, le diagnostic du cancer du pancréas est souvent tardif, et les traitements sont alors peu efficaces à des stades avancés de la maladie. Plusieurs mécanismes développés par la tumeur (mutations, changement dans les voies de signalisation) lui permettent d'échapper aux traitements actuels : on parle de résistance. Par ailleurs, le micro-environnement de la tumeur présente certaines particularités par rapport à d'autres cancers, et son implication dans les mécanismes d'évolution de la maladie est encore mal comprise.

→ Dans le cas du cancer du poumon, le grand nombre de mutations et leur fréquence élevée expliquent la difficulté de trouver des traitements efficaces pour prévenir la récurrence de la tumeur.

### LES INNOVATIONS EN COURS PERMETTENT DE SE RAPPROCHER DE PLUS EN PLUS D'UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE

Actuellement, on retrouve trois grandes tendances d'innovation pour la lutte contre le cancer<sup>(73)</sup> :

#### 🕒 LE PROFILAGE MOLÉCULAIRE DE LA TUMEUR

Le profilage moléculaire, grâce à la révolution de la génomique (séquençage de nouvelle génération), permet de caractériser une tumeur par ses anomalies génétiques et ainsi d'identifier les mécanismes biologiques jouant un rôle majeur dans son développement. L'identification de ces spécificités biologiques permet ainsi de guider les traitements et de mettre en évidence les mécanismes responsables de la résistance au traitement si de nouvelles anomalies apparaissent.

#### 🕒 LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES THÉRAPIES CIBLÉES, IMMUNOTHÉRAPIES, ET COMBINAISONS

→ **Les thérapies ciblées** adressent des anomalies particulières liées à la transformation cellulaire qui conduisent au cancer. Aujourd'hui, la découverte permanente de nouvelles cibles impliquées dans les mécanismes de formation et de progression de la tumeur (rôle du métabolisme cellulaire dans la croissance de la tumeur, rôle du micro-environnement, etc.), favorise le développement de thérapies ciblées plus efficaces.

→ **Les immunothérapies** permettent de stimuler le système immunitaire pour qu'il détecte les cellules cancéreuses, et limite leur prolifération. En effet, certaines tumeurs interagissent avec les cellules du système immunitaire de telle sorte qu'elles passent inaperçues. L'objectif des inhibiteurs du check-point est d'empêcher ce phénomène et de restaurer la vigilance du système immunitaire. Chez certains patients atteints de cancer du poumon, cette approche s'est révélée très efficace et a récemment augmenté significativement leur survie. Aujourd'hui, de nouvelles immunothérapies sont explorées, qui devraient être encore plus efficaces tout en limitant leurs effets indésirables (réactions auto-immunitaires). Par ailleurs, certains vaccins sont actuellement en évaluation clinique afin d'étudier s'ils pourraient stimuler de façon efficace le système immunitaire.

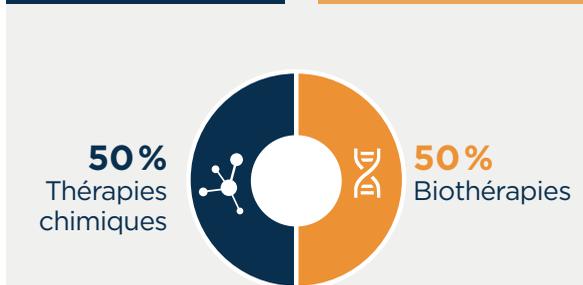
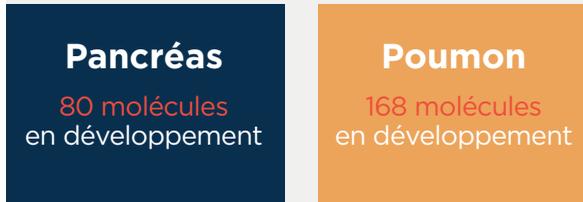
→ **L'approche combinatoire** s'impose de plus en plus dans la prise en charge thérapeutique des cancers. En effet, des combinaisons de thérapies ciblées s'attaquant à différents points de signalisation cellulaire permettent d'éviter les mécanismes d'échappement au traitement de la tumeur et ainsi de prévenir la résistance aux traitements, et donc les risques de rechute. Dans le cas du cancer du poumon, des combinaisons d'immunothérapies (différents inhibiteurs du check-point) ou immunothérapies et plusieurs autres modalités thérapeutiques (thérapies ciblées, vaccins) sont en cours d'exploration afin d'augmenter les chances de réponse chez un plus grand nombre de patients.

Sur 2397 molécules actuellement en phase de développement clinique pour traiter les cancers en général, les cancers du pancréas et du poumon en comptent respectivement 168 et 80, soit plus de 10 %<sup>(74)</sup>. Cela témoigne de l'engagement de l'industrie pharmaceutique dans la lutte contre ces pathologies. Pour ces cancers, une proportion plus importante de candidats médicaments est issue de biothérapies en comparaison au portefeuille de projets toutes indications confondues.

(73) Inca, Professionnels de recherche, Innovations <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Innovations>

(74) Extraction Evaluate Pharma, Décembre 2017, avec les critères/filtres suivants: Products status: active, Patent status: patented, Europe indication status (current): phase 1, phase 2, phase 3, Indication level 3: Cancer, 2017

LES MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT  
POUR TRAITER LES CANCERS  
DU PANCRÉAS ET DU POUMON



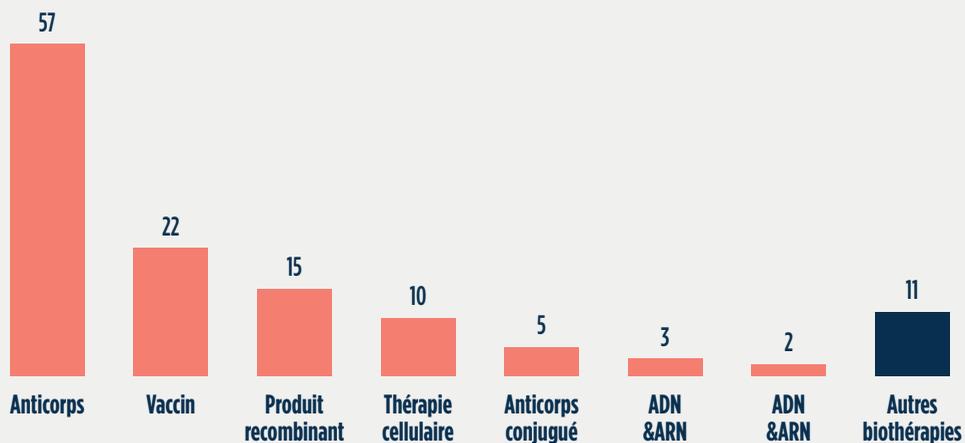
Source : Extraction Evaluate Pharma, décembre 2017, avec les critères/filtres suivants: Products status:active, Patent status: patented, Europe indication status (current): phase 1, phase 2, phase 3, Indication level 3: Pancreatic cancer, Lung cancer, NSCLC, SCLC, 2017

Parmi les biothérapies en développement, on retrouve les plus matures, comme les anticorps ou les protéines recombinantes, mais également des thérapies plus innovantes comme des vaccins ou des thérapies cellulaires.

→ L'utilisation des vaccins dans les cancers du poumon et du pancréas repose sur les principes d'immunothérapie spécifique. L'effet recherché est de stimuler le système immunitaire contre certains antigènes, marqueurs propres de la tumeur ou exprimés en très grand nombre par rapport aux cellules saines.

→ La thérapie cellulaire en oncologie concerne majoritairement les cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptors T), qui sont des cellules du système immunitaire du patient modifiées en laboratoire afin d'augmenter leur capacité à attaquer les cellules cancéreuses.

LES GRANDS TYPES DE TECHNOLOGIES INNOVANTES DANS LE CANCER DU PANCRÉAS ET DU POUMON  
(EN VOLUME)



Source : Extraction Evaluate Pharma, décembre 2017, avec les critères/filtres suivants: Products status:active, Patent status: patented, Europe indication status (current): phase 1, phase 2, phase 3, indication level 3: Pancreatic cancer, Lung cancer, NSCLC, SCLC, split by Technology. (2017)

## ➤ LES BIOMARQUEURS ET TESTS DE DIAGNOSTIC

→ La découverte de nouveaux biomarqueurs (anomalies ou altérations moléculaires témoins de la présence d'une tumeur) et des tests moléculaires associés assurant leur détection, permet de faire des **diagnostics de plus en plus précoces**, augmentant ainsi les chances de guérison des patients alors pris en charge à un stade peu avancé du cancer.

→ De plus, l'identification de certains biomarqueurs **rend possible une classification des patients** en sous-groupes porteurs des mêmes caractéristiques (stratification de patients). L'échec ou le succès du traitement dépendant de caractéristiques du génome constitutionnel du patient ou de spécificités propres de sa tumeur permettrait d'identifier ceux qui répondront ou non à un traitement ciblé donné.

→ Enfin, il devient désormais possible de **suivre l'évolution du cancer** à l'aide d'un prélèvement sanguin. On recherche alors la présence d'anomalies dans l'ADN tumoral circulant (provenant de la dégradation des cellules, normales ou tumorales, et se retrouvant dans la circulation sanguine) qui peut être analysé grâce à de nouvelles techniques très sensibles.

Grâce à ces innovations, la prise en charge des cancers évolue ainsi vers une médecine personnalisée, où les caractéristiques génétiques du patient et de sa tumeur sont au centre de la stratégie thérapeutique. Les traitements médicamenteux ciblant les anomalies responsables de la transformation cancéreuse, et guidés par des marqueurs biologiques de la tumeur, correspondent à une médecine beaucoup plus précise que les chimiothérapies classiques. Cette nouvelle approche devrait permettre d'améliorer considérablement la prise en charge de patients porteurs de cancers particulièrement agressifs comme ceux du pancréas et du poumon.

---

## ➤ RELEVER LE DÉFI DES CANCERS ENCORE TRÈS MEURTRIERS

Afin d'apporter aux patients atteints de cancer une meilleure prise en charge, et d'augmenter leurs chances de survie, les efforts de recherche fondamentale doivent être poursuivis, dans le but d'améliorer la compréhension de l'origine et de l'évolution de ces cancers. Comme pour d'autres cancers, la médecine translationnelle jouera un rôle clé : le partage de connaissances entre recherche fondamentale et clinique permettra d'avoir une approche globale et intégrée du cancer, accélérant ainsi l'accès des patients aux nouvelles innovations thérapeutiques.

---

LES INNOVATIONS AU SERVICE DES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES



**CANCERS DU PANCRÉAS ET DU POUMON**

**DESCRIPTION**

- ▶ **Cancers parmi les plus meurtriers :**
  - Pancréas : taux de survie à 5 ans de 7-8%
  - Poumon : taux de survie à 5 ans de 15-17%
- ▶ **Diagnostic souvent effectué à un stade avancé de la maladie, limitant l'efficacité du traitement.**

**ÉPIDÉMIOLOGIE**

- ▶ **Plus de 14 000 personnes** sont diagnostiquées **chaque année** en France d'un cancer du pancréas.
- ▶ Environ 470 000 personnes diagnostiquées par an d'un cancer du poumon en Europe, et 47 000 en France.
  - Cancer à petites cellules : 20% des cas
  - Cancer non à petites cellules : 80% des cas

**TRAITEMENTS ACTUELS**

**2 options thérapeutiques privilégiées** mais peu efficaces pour réguler la glycémie et éviter les complications, avec des effets indésirables.

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Chirurgie :</b></li> <li>- retirer physiquement la tumeur ;</li> <li>- pas possible chez tous les patients.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Chimiothérapie :</b></li> <li>- attaque chimique du cancer ;</li> <li>- parfois couplée à la radiothérapie.</li> </ul> |
|--|--|

**BESOINS MÉDICAUX**

- ▶ **Meilleure compréhension des mécanismes en jeu.**
- ▶ **Développer de nouveaux traitements plus efficaces :**
  - bloquant la progression de la maladie,
  - évitant les mécanismes de résistance,
  - limitant les effets indésirables.
- ▶ **Effectuer le diagnostic de façon plus précoce.**



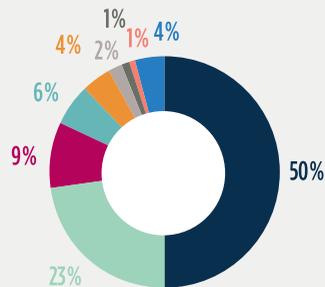
**INNOVATIONS**

**AXES D'INNOVATION EXPLORÉS**

- ▶ **Profilage moléculaire :** identification des spécificités biologiques et moléculaires d'une tumeur.
- ▶ **Nouvelles thérapies plus efficaces :**
  - thérapies ciblées ;
  - immunothérapies ;
  - approche combinatoire.
- ▶ **Biomarqueurs et tests de diagnostic associés :** stratifier les patients, guider les thérapies ciblées, suivre l'évolution du cancer.

**TYPES DE MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT (EN %)**

**PANCRÉAS : 80 molécules en développement**  
**POUMON : 168 molécules en développement**



- |             |                       |                       |
|-------------|-----------------------|-----------------------|
| ■ Chimiques | ■ Produit recombinant | ■ ADN & ARN           |
| ■ Anticorps | ■ Thérapie cellulaire | ■ Thérapie génique    |
| ■ Vaccin    | ■ Anticorps conjugué  | ■ Autres biothérapies |

## 2. Le diabète de type 1 : diverses approches pour restaurer la fonction du pancréas

### LE DIABÈTE DE TYPE 1, QU'EST-CE QUE C'EST ?

Le diabète de type 1 (T1D) est une maladie auto-immune au cours de laquelle les auto-anticorps produits par le patient détruisent les cellules bêta du pancréas et entraînent une carence totale en insuline. Cette dernière est une hormone produite par le pancréas. Elle joue un rôle important dans la régulation de la glycémie, c'est-à-dire le taux de sucre dans le sang. Ce diabète se développe en général durant l'enfance ou l'adolescence, l'âge de diagnostic moyen étant de 12 ans, mais il peut aussi survenir chez des adultes jusqu'à 90 ans. Les raisons pour lesquelles le système immunitaire cesse de reconnaître les cellules bêta comme faisant partie du corps sont encore mal comprises. Il semble que dans la majorité des cas, ce soit la résultante de l'action de facteurs externes sur un terrain génétiquement favorable. Si le diabète n'est pas traité, l'hyperglycémie chronique entraîne à la longue de graves complications : macro-vasculaires (AVC, infarctus, AOMI), ou micro-vasculaires (cécité, insuffisance rénale, artériopathie et amputation).

En France, en 2015, plus de 3,3 millions de personnes<sup>(75)</sup> sont traitées pour leur diabète (soit 5,4% de la population). Le diabète de type 1 concerne environ 5,6% de l'ensemble des diabétiques, soit plus de 170 000 personnes<sup>(76)</sup>.

### UN DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS JUSQU'À PRÉSENT COMPLEXE

Le diabète de type 1 est une maladie complexe, dont les mécanismes sous-jacents commencent à peine à être élucidés. Cela peut en partie s'expliquer par le fait que le pancréas est un organe difficilement accessible chez l'homme, et donc difficile à étudier. Par ailleurs, c'est un organe sensible qui « réagit mal » aux interférences, et il est donc complexe de déduire des informations sur des changements apportés artificiellement lors d'expériences de recherche.

### DES TRAITEMENTS DISPONIBLES QUI PERMETTENT DE CONTRÔLER LA MALADIE MAIS NON DE LA GUÉRIR

Le traitement du diabète de type 1 repose sur l'administration d'insuline par injection sous-cutanée ou par pompe à insuline. Au cours de la dernière décennie, de nombreux médicaments contre le diabète (type 1 et type 2) ont vu le jour, permettant un meilleur contrôle de la glycémie. Cependant, la prise en charge du diabète de type 1 s'apparente encore à celle d'une maladie chronique, avec des mesures de la glycémie et un traitement par insuline en multi-injection ou via une pompe à insuline, avec de lourdes conséquences pour la qualité de vie des patients.

De nouveaux traitements insuliniques à durée d'action plus longue permettent une couverture insulinaire complète sur vingt-quatre heures, en une injection par jour, avec une moindre variabilité intra-individuelle, minimisant ainsi la fréquence des épisodes hypoglycémiques et autorisant une flexibilité de l'horaire d'administration. Les nouveaux dispositifs médicaux et traitements permettent ainsi aux patients d'être mieux contrôlés avec moins de complications. Toutefois, le défi, à l'avenir, est de restaurer la fonction pancréatique, afin de permettre aux patients de ne pas être dépendants d'un traitement par insuline à vie.

### LES INNOVATIONS EN COURS CHERCHENT À AMÉLIORER LA QUALITÉ DE VIE ET/OU À RECRÉER LA FONCTION DU PANCRÉAS

Les innovations dans le traitement du diabète de type 1 s'orientent autour de trois grands axes : les thérapeutiques, les dispositifs médicaux et les technologies d'e-santé.

#### 🕒 THÉRAPEUTIQUES

Sur les 145 médicaments en phase de développement clinique pour traiter le diabète (incluant les complications associées), 61 concernent le diabète de type 2, et 35 le diabète de type 1<sup>(77)</sup>. Alors que les molécules chimiques dominent encore le portefeuille des médicaments en développement pour diabète de type 2, la future prise en charge du diabète d'origine auto-immune repose largement sur les biothérapies.

(75) INVS, 2016  
(76) Entred, 2010

(77) Extraction Evaluate Pharma, décembre 2017, avec les critères/filtres suivants: Products status: active, Patent status: patented, Europe indication status (current): phase 1, phase 2, phase 3, Indication level 1: Diabetes, split by Indication level 3, 2017

LES MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT  
POUR TRAITER LE DIABÈTE

DIABÈTE  
DE TYPE 1

35 molécules  
en développement

DIABÈTE  
DE TYPE 2

61 molécules  
en développement

50%  
Thérapies  
chimiques



69%  
Biothérapies

Source : Extraction Evaluate Pharma, décembre 2017, avec les critères/filtres suivants: Products status:active, Patent status: patented, Europe indication status (current): phase 1, phase 2, phase 3, Indication level 1: Diabetes, split by Indication level 3, 2017

Parmi les biothérapies en développement, on retrouve majoritairement les produits recombinants (analogues d'insuline), ainsi que des approches plus innovantes :

→ **Les traitements adjuvants de l'insulinothérapie, comme les inhibiteurs SGLT1 et SGLT2** non encore disponibles en France, montrent un bénéfice supplémentaire, notamment sur l'amélioration de la

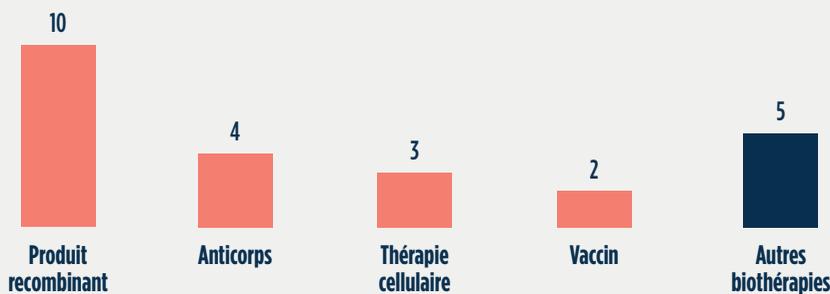
variabilité et de la qualité de vie des patients grâce, principalement, à la réduction de la réabsorption du glucose par le rein (inhibition des R SGLT2) et de l'absorption intestinale du glucose (inhibition R SGLT1).

→ **La limitation de d'activité du système immunitaire** par le biais de molécules ayant une activité sur différents acteurs participant à la réponse immunitaire. L'objectif est de rééduquer le système immunitaire pour qu'il n'attaque pas les cellules bêta du pancréas. Par exemple, les anticorps actuellement en développement adressent des cibles impliquées dans les mécanismes d'inflammation, comme l'interleukine-21 ou le récepteur cellulaire CD23 de lymphocytes B.

→ **Les thérapies cellulaires** : dans ce domaine, les avancées, et notamment l'ingénierie des cellules (c'est-à-dire leur modification), ont conduit à considérer cette option pour le développement d'une cure, ou du moins un traitement de longue durée, pour le T1D. Dans ce cas, des cellules bêta du pancréas, encapsulées dans un gel afin de les protéger des attaques du système immunitaire, pourront libérer les quantités nécessaires d'insuline à la régulation de la glycémie, et ainsi reproduire le fonctionnement du pancréas.

→ **Les vaccins** : leur utilisation permettrait d'induire une tolérance du système immunitaire à certains auto-antigènes impliqués dans la maladie.

LES GRANDS TYPES DE TECHNOLOGIES INNOVANTES DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1 (EN VOLUME)



Source : Extraction Evaluate Pharma, décembre 2017, avec les critères/filtres suivants: Products status:active, Patent status: patented, Europe indication status (current): phase 1, phase 2, phase 3, Indication level 3: Diabetes, type 1 (juvenile onset), split by Technology, 2017

🕒 **DISPOSITIFS MÉDICAUX : RECRÉER TOUT OU PARTIE DE LA FONCTION PANCRÉATIQUE**

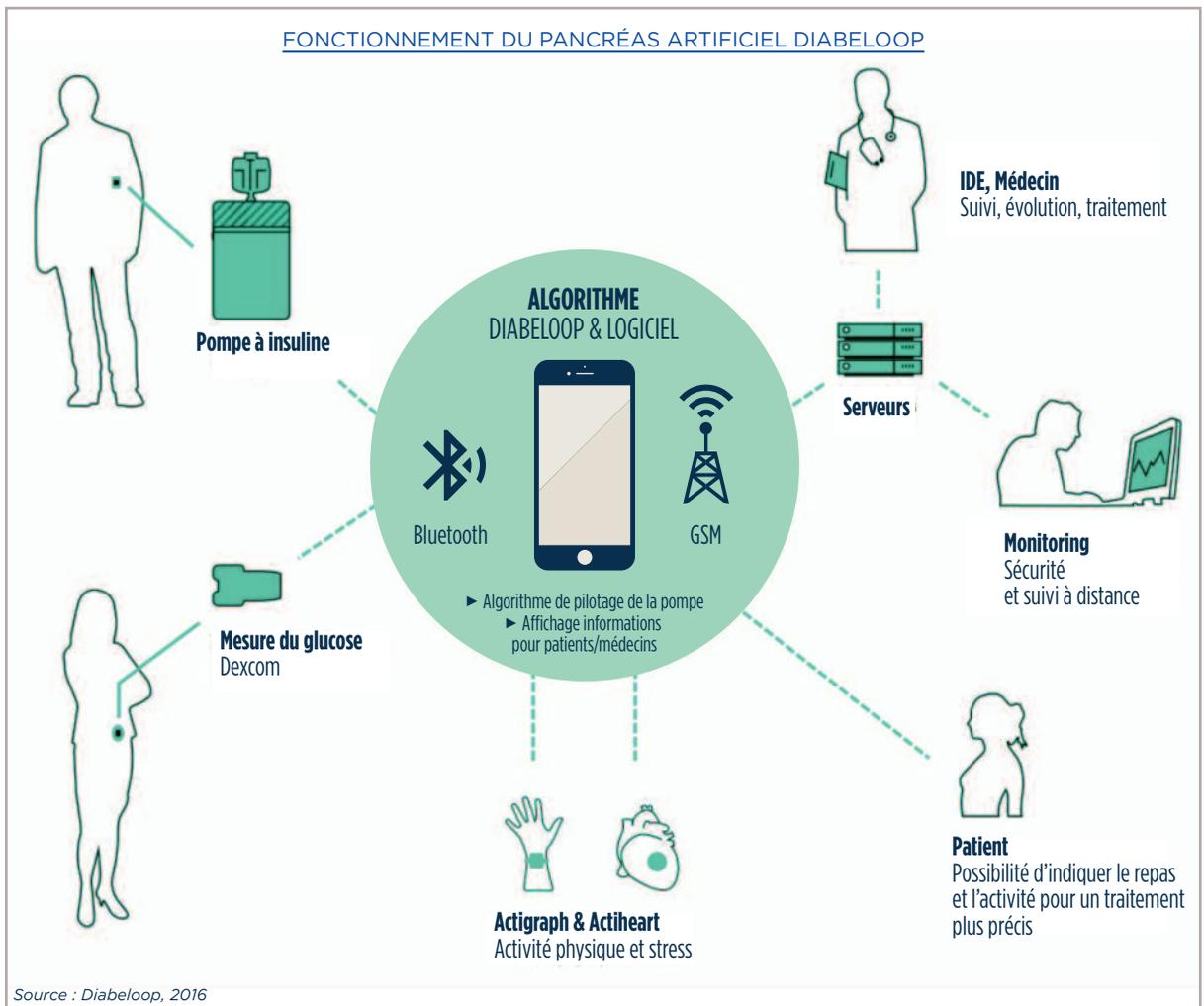
→ **Mesurer la glycémie** : certains appareils, via des capteurs insérés sous la peau, permettent désormais au patient de mesurer sa glycémie en continu dans le tissu interstitiel (et non plus par une piqûre au doigt plusieurs fois par jour), et de s'informer sur son état glycémique et sur les doses d'insuline à injecter. Deux laboratoires explorent même la possibilité d'effectuer cette mesure en continu grâce à une lentille de contact.

→ **Délivrer l'insuline** : elle peut l'être par le biais d'une pompe, via une tubulure, ou par un stylo injecteur. Aujourd'hui, des entreprises de santé développent des pompes sans tubulure (pompe patch), beaucoup plus confortables pour les patients.

→ **Combiner les deux pour recréer un pancréas artificiel** : ce dernier est constitué de trois éléments :

la pompe à insuline, un système de mesure de glucose et le dispositif de contrôle de la sécrétion d'insuline (= algorithme mathématique), capable de réguler l'administration d'insuline en fonction de la glycémie, et indépendamment de l'intervention du patient. Un smartphone est souvent utilisé. C'est en quelque sorte la « tête pensante » du dispositif. L'algorithme est capable de faire le lien entre le capteur du glucose et la pompe de façon automatique.

« S'il détecte que la glycémie est trop basse ou qu'elle descend trop vite et qu'il y a un risque d'hypoglycémie et de coma, il coupe automatiquement le débit d'insuline et si la glycémie continue de descendre, le système propose au patient de prendre une barre de céréales. » Des essais cliniques auprès d'une quarantaine de patients sont en cours dans dix CHU de France. La start-up Diabeloop espère commercialiser son pancréas artificiel en Europe mi-2018.



## 🕒 TECHNOLOGIES D'E-SANTÉ

Bien que l'espoir de guérison se rapproche, le DT1 reste à l'heure actuelle une maladie chronique nécessitant un suivi au quotidien, et de nombreuses applications ont été développées à cet effet. L'une des plus abouties provient de la collaboration entre industriels et chercheurs. Elle a pour objectif d'être un réel outil à la décision. Paramétré par le médecin selon le profil médical du patient, le logiciel d'insulinothérapie fonctionnelle tient compte de l'ensemble des données consignées par le patient pour lui suggérer une correction adaptée de son dosage d'insuline lente et/ou rapide. L'ambition est de renforcer l'autonomie du diabétique, sans pour autant le laisser démuni.

---

### ➔ RELEVÉ LES MULTIPLES DÉFIS ASSOCIÉS AU DIABÈTE

La prise en charge du diabète de type 1 présente de nombreux enjeux :

- **enjeu médical** : prévention des complications ;
- **enjeu sociétal** : fardeau des piqûres et injections régulières quotidiennes ;
- **enjeu scientifique** : les mécanismes en jeu ne sont pas encore clairement élucidés ;
- **enjeu économique** : les coûts associés à la prise en charge du diabète de type 1 atteignent 11 milliards d'euros en Europe.

Un des défis majeurs à relever sera donc la prévention de l'apparition de la maladie, en particulier en comprenant les facteurs qui déclenchent l'activation du système immunitaire contre les cellules bêta. L'identification des facteurs de risque permettrait la mise en place des mesures de prévention.

Enfin, bien que la perspective d'un pancréas artificiel se concrétise, un paramètre de la fonction pancréatique n'est à ce jour pas intégré : le rétrocontrôle sur la sécrétion d'insuline en cas d'hypoglycémie, en temps normal effectué par une molécule appelée le glucagon.

---

LES INNOVATIONS AU SERVICE DES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES



**DIABÈTE DE TYPE 1**

**DESCRIPTION**

- ▶ **Maladie auto-immune**, qui se traduit par une destruction progressive des cellules du pancréas produisant l'insuline.
- ▶ Sans traitement, le sucre dans le sang n'est pas métabolisé, pouvant conduire à de **nombreuses complications** (infarctus, amputation, cécité...).

**ÉPIDÉMIOLOGIE**

- ▶ **10% des diabétiques** sont de type 1.
- ▶ **170 000 personnes en France.**
- ▶ Diabète apparaissant en général à l'enfance (âge moyen 12 ans).
- ▶ **Les femmes sont plus exposées** à la maladie.

**TRAITEMENTS ACTUELS**

- ▶ **Insulinothérapie** : injection régulière d'insuline pour réguler la glycémie et éviter les complications :
  - avec des stylos auto-injecteurs ;
  - avec des pompes à insulines.

**BESOINS MÉDICAUX**

- ▶ **Comprendre les mécanismes** de la maladie.
- ▶ Mettre au point des **techniques de diagnostic pour** :
  - détecter les phases précoces,
  - identifier d'éventuelles causes favorisant l'apparition et le développement de la maladie.
- ▶ Développer des **traitements capables de stabiliser l'évolution inéluctable et fatale** de la maladie.

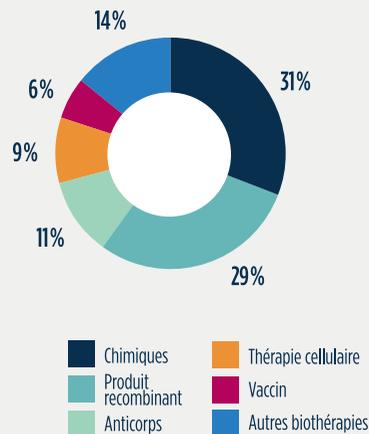
**INNOVATIONS**

**AXES D'INNOVATION EXPLORÉS**

- ▶ **Thérapeutiques** :
  - nouvelles insulines : limiter les injections ;
  - thérapie cellulaire : restaurer la fonction du pancréas.
- ▶ **Dispositifs médicaux** :
  - mesures du glucose en continu ;
  - nouveaux dispositifs d'injection : faciliter les injections.
- ▶ **E-santé** :
  - nombreuses applications pour aider au suivi de la maladie et à la prise de décision.

**TYPES DE MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT (EN %)**

Type 1 : 35 molécules en développement  
 Type 2 : 61 molécules en développement



### 3. La maladie d'Alzheimer : un défi de santé publique majeur dans un contexte de population vieillissante

Décrite en 1906 par le neuropsychiatre allemand Aloïs Alzheimer, la maladie d'Alzheimer, première cause de démence sénile, est une affection du cerveau dite « neurodégénérative », c'est-à-dire qu'elle entraîne une disparition progressive des neurones. Cela conduit dans un premier temps à une altération des facultés cognitives (mémoire, langage, raisonnement), puis, à mesure que les lésions progressent, à une réduction progressive de l'autonomie de la personne atteinte.

La maladie d'Alzheimer est très liée à l'âge. Elle apparaît comme une pathologie multifactorielle complexe, pour laquelle la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux entrent en interaction.

Des facteurs génétiques favorisent plus ou moins la survenue de la maladie d'Alzheimer. Il existe d'une part des facteurs génétiques qui augmentent la susceptibilité d'une personne d'être atteinte de la maladie d'Alzheimer, et d'autre part des formes familiales héréditaires rares, qui se caractérisent notamment par une survenue à un âge plus précoce.

Le facteur de risque génétique le plus connu implique le gène (situé sur le chromosome 19) de l'apolipoprotéine E (APOE), une protéine qui intervient dans le transport du cholestérol. De nouveaux gènes, dont le rôle est encore discuté, ont été découverts depuis.

Concernant les facteurs environnementaux, ils englobent classiquement les facteurs socio-démographiques, comme l'âge, le niveau d'étude (qui renvoie à la notion de réserve cognitive) ; les facteurs liés au mode de vie, comme la pratique d'activité physique, les habitudes alimentaires, la consommation de tabac ou d'alcool, mais également certains facteurs biologiques liés au mode de vie et modifiables au cours du temps tels que l'hypertension, la dyslipidémie ou le diabète.

La maladie se développe essentiellement chez les personnes âgées, majoritairement les femmes (60%). Elle représente un enjeu majeur de santé publique, dans un contexte où la population française est vieillissante. D'après les dernières estimations, 1200 000 personnes pourraient être touchées en France par la maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée et 750 000 personnes seraient

diagnostiquées. Les lésions de la maladie sont présentes plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes.

La mise au point d'un diagnostic précoce fiable est donc primordiale. L'enjeu est de diagnostiquer le plus tôt possible grâce à l'apport des biomarqueurs et des tests plus sensibles et spécifiques. Des médicaments déjà testés dans des essais cliniques ont montré qu'ils pouvaient réduire les lésions cérébrales. En stoppant le développement des lésions précoces, ces traitements pourraient permettre de limiter l'apparition des symptômes.

#### UN DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS JUSQU'À PRÉSENT COMPLEXE

A l'heure actuelle, des traitements existent pour limiter les symptômes de la maladie, mais aucun ne permet de la guérir, ni même de ralentir son évolution.

Cette situation peut s'expliquer par le fait que le développement d'un traitement pour la maladie d'Alzheimer est particulièrement difficile et risqué, et que par le passé de très nombreuses tentatives de développement se sont soldées par un échec en raison d'un manque d'efficacité ou d'une tolérance insuffisante.

Plusieurs facteurs expliquent le faible taux de succès de la R&D dans cette pathologie :

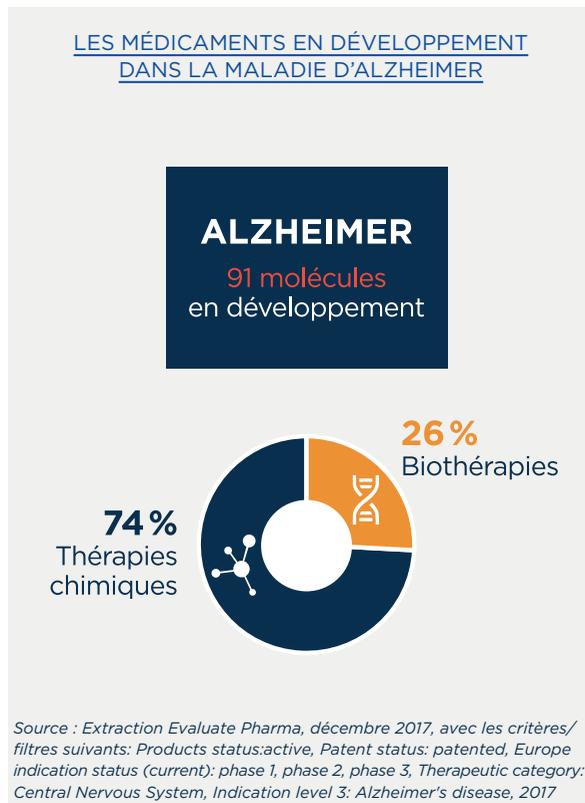
- la compréhension incomplète de la biologie de la maladie d'Alzheimer ;
- la faible prédictibilité des modèles animaux, qui ne permettent pas d'anticiper correctement l'efficacité et la tolérance chez l'homme ;
- la difficulté de recrutement du grand nombre de patients nécessaire aux études cliniques et la grande hétérogénéité du profil des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (due notamment à la nature évolutive de la maladie) ;
- le choix de tester des molécules seules là où des combinaisons de médicaments seraient peut-être plus efficaces ;
- l'apparition d'effets secondaires intolérables.

## LES MOLÉCULES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT COUVRENT DES TRAITEMENTS DE FOND, SYMPTOMATIQUES ET DE PRÉVENTION

Malgré les échecs passés, la recherche académique, les petites entreprises de biotechnologie et les grandes entreprises pharmaceutiques continuent d'investir en R&D pour trouver un traitement efficace à cette maladie.

Au total, 91 médicaments sont actuellement en phase de développement clinique pour traiter la maladie d'Alzheimer. Ce portefeuille de médicaments en développement est essentiellement constitué de petites molécules chimiques, qui représentent près de 75% des projets en cours d'investigation.

Parmi ces candidats médicaments, on retrouve trois grands types d'approches :



### LES TRAITEMENTS IMPACTANT LA MALADIE (DISEASE MODIFYING TREATMENT)

Ces traitements cherchent éviter, retarder ou ralentir l'évolution de la maladie. Pour cela, ils ciblent les mécanismes physiopathologiques responsables de son développement, via deux voies clés :

#### → La voie amyloïde

- **BACE** (Beta-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme) : les inhibiteurs de cette cible sont des petites molécules chimiques prises par voie orale, qui agissent en bloquant la formation de protéines  $\beta$ -amyloïde (inhibition de l'enzyme clivant le précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde), dont l'accumulation dans le cerveau crée des plaques qui empêchent les cellules nerveuses de communiquer, puis entraînent leur mort.
- **Protéines  $\beta$ -amyloïde** : les candidats médicaments ciblant ces protéines — 14 anticorps monoclonaux (biothérapies) et 5 petites molécules chimiques — cherchent à limiter leur agrégation et leur adhésion aux neurones, responsables des dysfonctionnements au niveau des synapses nerveuses.

#### → La voie Tau

- **Protéines Tau** : cette approche thérapeutique vise également à limiter l'agrégation de ces protéines. Trois petites molécules chimiques et trois biothérapies sont actuellement en développement. Contrairement aux produits ciblant la protéine  $\beta$ -amyloïde, les biothérapies utilisées contre la protéine Tau ne sont pas des anticorps mais des oligonucléotides, dont le but est de restaurer un niveau normal d'expression de la protéine.

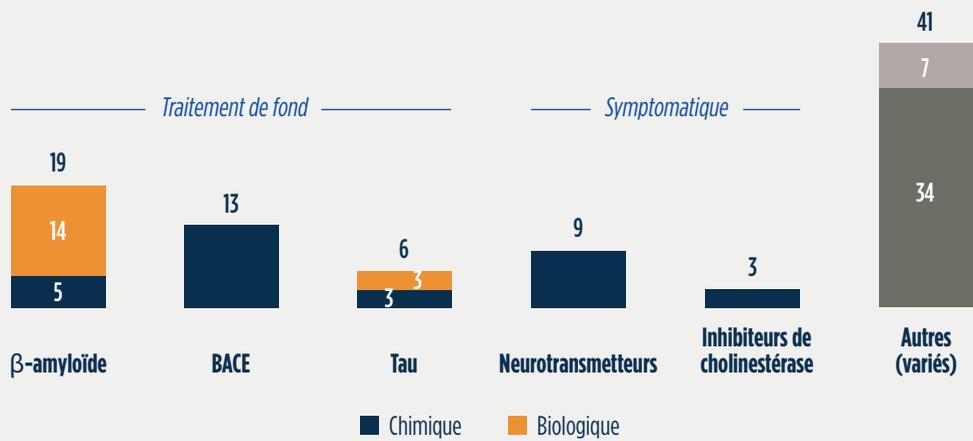
### LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Ces traitements visent une amélioration cognitive ou le traitement des symptômes neuropsychiatriques. De nombreuses petites molécules chimiques sont en développement dans ce but, parmi lesquelles on retrouve notamment des neurotransmetteurs et des inhibiteurs de cholinestérase.

### LES TRAITEMENTS PROPOSÉS EN STADE PRÉCOCE DE LA MALADIE

- Pour des patients ayant peu de symptômes cognitifs mais porteurs d'un biomarqueur dans le cerveau annonciateur de la maladie d'Alzheimer.
- Pour des patients porteurs du gène apo epsilon 4.
- Pour des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer d'intensité légère.

LES GRANDES CATÉGORIES DE MOLÉCULES EN DÉVELOPPEMENT PAR CIBLE/MÉCANISME D'ACTION  
DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER (EN VOLUME)



Source : Extraction Evaluate Pharma, décembre 2017, avec les critères/filtres suivants: Products status:active, Patent status: patented, Europe indication status (current): phase 1, phase 2, phase 3, Therapeutic category: Central Nervous System, Indication level 3: Alzheimer's disease, split by Pharmacological Class, 2017

Une analyse récente des développements dans la maladie d'Alzheimer montre que treize ans en moyenne sont nécessaires pour qu'un nouveau candidat médicament passe du stade de recherche amont à l'évaluation par les autorités réglementaires, dont dix ans pour l'ensemble des phases cliniques. Cela signifie qu'un candidat médicament actuellement en phase II de développement pourrait arriver sur le marché d'ici 2025<sup>(78)</sup>.

Cependant, en raison du fort taux d'échec pendant les phases cliniques pour la maladie d'Alzheimer, le nombre de candidats médicaments en phase I n'est aujourd'hui probablement pas suffisant pour assurer l'arrivée sur le marché de plusieurs nouvelles thérapies d'ici 2025. La recherche fondamentale est donc encore tout à fait cruciale pour cette maladie et pour garantir l'innovation thérapeutique de demain, tout comme travailler à réduire la durée de développement et le taux d'échec.

➔ RELEVÉ LE DÉFI  
DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Face au nombre croissant de personnes touchées par la maladie d'Alzheimer en France et dans le monde, plusieurs plans nationaux de santé publique ont successivement été lancés. En France, les deux premiers plans (2001-2005 puis 2004-2007) avaient pour objectifs de faciliter le diagnostic et la prise en charge et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Depuis le Plan présidentiel de lutte contre la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées 2008-2012, une dimension recherche a été associée aux axes sanitaire et médico-social. En décembre 2014, le gouvernement a lancé un nouveau plan, dédié aux maladies neurodégénératives (MND), intégrant la maladie d'Alzheimer aux côtés de la maladie de Parkinson et de la sclérose en plaques. Un des enjeux du plan actuel (enjeu 10) est de dynamiser et mieux coordonner la recherche sur les MND.

(78) Cummings et al. Alzheimer's Research & Therapy, 2016

LES INNOVATIONS AU SERVICE DES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES



**ALZHEIMER**

**DESCRIPTION**

- ▶ **Lente dégénérescence des neurones**, qui s'étend petit à petit à tout le cerveau.
- ▶ Caractérisée par des **troubles de la mémoire à court terme**, des **fonctions d'exécution et d'orientation dans le temps et l'espace**.
- ▶ Perte progressive **des facultés cognitives et de l'autonomie**.

**ÉPIDÉMIOLOGIE**

- ▶ **1 200 000 personnes atteintes en France**.
- ▶ **225 000 nouveaux cas** diagnostiqués par an (1 toutes les 2 min).
- ▶ En 2020, **1 Français sur 4 de plus de 65 ans** devrait être touché par la maladie.
- ▶ **Les femmes sont plus exposées** (60%).

**TRAITEMENTS ACTUELS**

- ▶ Il n'existe **aucun traitement permettant la guérison** (empêchant la dégénérescence et la mort neuronale).
- ▶ Certains traitements médicamenteux sont utilisés pour ralentir l'évolution des troubles et la progression symptomatique.

**BESOINS MÉDICAUX**

- ▶ **Comprendre les mécanismes** de la maladie.
- ▶ Mettre au point des **techniques de diagnostic pour** :
  - détecter les phases précoces ;
  - identifier d'éventuelles causes favorisant l'apparition et le développement de la maladie.
- ▶ Développer des **traitements capables de stabiliser l'évolution inéluctable et fatale** de la maladie.

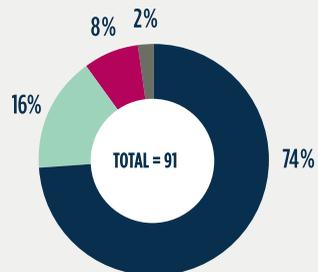
**INNOVATIONS**

**MÉCANISMES D'ACTION EXPLORÉS**

- ▶ **Traitements de fond** impactant la maladie : ciblant les dépôts amyloïdes, Tau, ou ayant d'autres mécanismes d'action, par exemple anti-inflammatoire ou métabolique.
- ▶ **Réduction des symptômes** : amélioration cognitive ou traitement des symptômes neuropsychiatriques.
- ▶ **Prévention de la maladie** pour des patients présentant un risque élevé de développer la maladie.

**TYPES DE MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT**

91 molécules en développement



- Petites molécules chimiques
- Anticorps monoclonaux
- Vaccins
- ADN & ARN



## 4. Les maladies rares : un défi sociétal, scientifique, technique et économique de taille

### LES MALADIES RARES, QU'EST-CE QUE C'EST ?

Les systèmes de santé ont défini, notamment par l'épidémiologie, les maladies ou les troubles qui peuvent être considérés comme rares. En Europe, une maladie est considérée comme rare lorsqu'elle touche au plus 5 personnes pour 10 000 habitants<sup>(79)</sup>. On parle de maladie orpheline lorsqu'aucun traitement efficace n'est disponible, ce qui correspond à la majorité des cas (95%)<sup>(80)</sup>. En 2015, cela concernait plus de 36 millions de personnes en Europe (~7% de la population)<sup>(81)</sup>, et près de 3 millions en France (4,5% de la population)<sup>(82)</sup>.

### DES TRAITEMENTS DISPONIBLES POUR UN NOMBRE TRÈS RESTREINT DE MALADIES

A ce jour, environ 7 000 maladies rares ont été identifiées, aux manifestations cliniques très variées, et seulement 5% d'entre elles bénéficient d'un traitement<sup>(83)</sup>. Il reste donc un très fort besoin médical non couvert, d'autant que le pronostic vital est engagé dans plus de 50% des cas<sup>(84)</sup>, et que ces maladies concernent une fois sur deux des enfants de moins de 5 ans<sup>(85)</sup>, que 35% des décès surviennent avant l'âge de 1 an<sup>(86)</sup>, et qu'une perte totale d'autonomie est constatée dans près de 10% des cas<sup>(87)</sup>.

### UN DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS JUSQU'À PRÉSENT COMPLEXE

La recherche et le développement de traitements dans les maladies rares sont encore plus difficiles

(79) Ministère des Solidarités et de la Santé, Les médicaments orphelins, 2016

<http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>

(80) Observatoire 2015 des maladies rares, maladies rares info services (cité dans Leem, l'engagement pour les maladies rares), 2015

(81) Règlement CE n°141/2000 du Parlement européen (cité dans Leem, l'engagement pour les maladies rares)

(82) Eurostat, estimations de population au 1<sup>er</sup> janvier 2015 (cité dans Leem, l'engagement pour les maladies rares)

(83) Leem, L'engagement pour les maladies rares, nos 20 propositions, 2016

(84) Leem, L'engagement pour les maladies rares, nos 20 propositions, 2016

(85) Leem, L'engagement pour les maladies rares, nos 20 propositions, 2016

(86) Leem, L'engagement pour les maladies rares, nos 20 propositions, 2016

(87) Alliance maladies rares (cité dans Leem, l'engagement pour les maladies rares), 2016

que pour des pathologies classiques car, de par leur multitude et leur diversité, les connaissances de la maladie et ses mécanismes sont souvent faibles voire nulles. De plus, du fait de leur faible épidémiologie, le nombre de malades est restreint, limitant la recherche clinique nécessaire au développement de tout médicament.

Enfin, les investissements en R&D et production sont, comme pour des produits classiques, très élevés, mais pour des populations plus restreintes, ce qui fait porter un risque financier important aux développeurs de médicaments.

Afin de lancer une dynamique de lutte contre les maladies rares, et inciter les laboratoires à développer des traitements pour guérir ces maladies complexes, les pouvoirs publics ont mis en place diverses mesures incitatives. Par exemple, les médicaments traitant ces maladies peuvent recevoir le statut dit de « médicament orphelin ». Ce statut, délivré par les autorités de santé (Agence européenne des médicaments, Food and Drug Administration), donne des avantages aux entreprises développant ces médicaments : réduction d'impôts, bourse pour la R&D, assistance dans le développement des protocoles cliniques, essais cliniques de taille réduite (pour être aligné avec le faible nombre de patients concernés), temps d'approbation réduit, plus longue exclusivité de marché, prix et remboursement favorables. Ces avantages ont pour objectif d'aider le développement de nouveaux médicaments pour traiter ces maladies.

### LES INNOVATIONS EN COURS COUVRENT 152 MALADIES

La disponibilité récente de nouvelles technologies, comme le séquençage nouvelle génération à haut débit (permettant de caractériser les anomalies génétiques, responsables de 80% des maladies rares), la création de nouveaux modèles expérimentaux, ou encore le criblage à haut débit de molécules (permettant d'identifier rapidement celles qui ont un potentiel), a ouvert de nouvelles perspectives dans la recherche de traitements.

Le nombre croissant de médicaments avec le statut orphelin en phase de développement clinique témoigne de la forte dynamique de l'innovation dans le domaine des maladies rares et de l'engagement des laboratoires et des autorités.

Aujourd'hui, la plupart des médicaments orphelins concernent des traitements pour le cancer, les maladies du sang et le système nerveux central. En

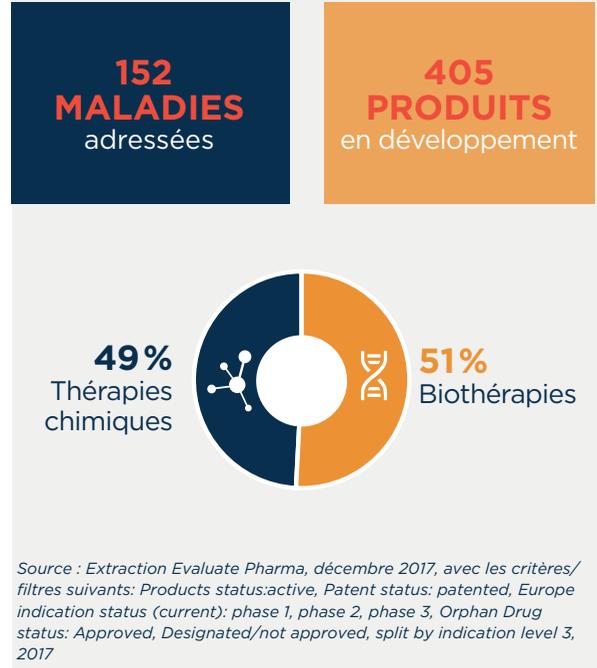
dehors de l'oncologie (cancers hématologiques et tumeurs solides), qui représente environ 35% des produits avec un statut de médicament orphelin en développement, l'innovation dans les maladies rares concerne aujourd'hui 152 maladies (ou indications) différentes et 405 produits<sup>(88)</sup>.

Les pathologies les plus couvertes par le développement clinique sont<sup>(89)</sup> :

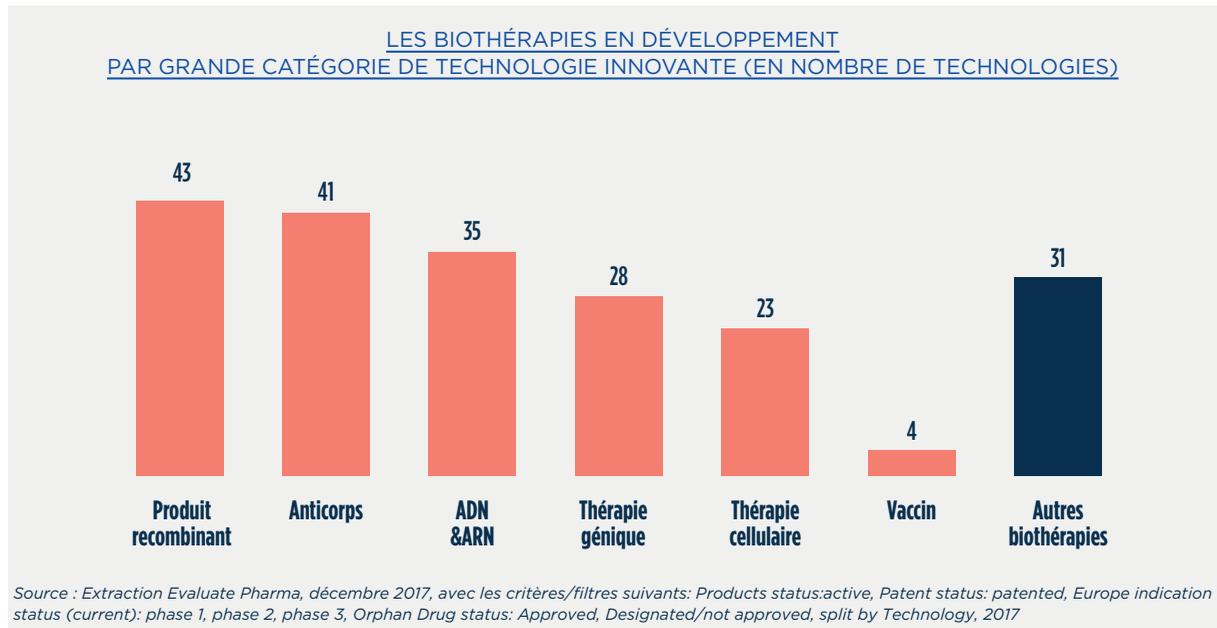
- La mucoviscidose : 15 produits
- La maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) : 12 produits
- L'hémophilie A : 11 produits
- L'hémophilie B : 6 produits
- Le syndrome myélodysplasique : 10 produits
- La sclérodermie : 9 produits
- L'amylose : 8 produits
- La maladie de Huntington : 7 produits
- Le syndrome de Sanfilippo : 7 produits
- L'hypertension artérielle pulmonaire : 7 produits
- La drépanocytose : 7 produits
- L'insuffisance rénale aiguë : 7 produits
- La myopathie de Duchenne : 3 produits

Le portefeuille des médicaments en développement est équilibré entre petites molécules chimiques et biothérapies.

LES MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT POUR TRAITER LES MALADIES RARES



LES BIOTHÉRAPIES EN DÉVELOPPEMENT PAR GRANDE CATÉGORIE DE TECHNOLOGIE INNOVANTE (EN NOMBRE DE TECHNOLOGIES)



Parmi les biothérapies, on retrouve majoritairement celles reposant sur les technologies les plus matures (produits recombinants, anticorps), mais également des technologies très innovantes (thérapies à base d'ADN et ARN, thérapie génique et thérapie cellulaire) qui sont en plus grande proportion que pour les précédentes pathologies analysées.

(88) Extraction Evaluate Pharma, décembre 2017, avec les critères/filtres suivants: Products status:active, Patent status: patented, Europe indication status (current): phase 1, phase 2, phase 3, Orphan Drug status: Approved, Designated/not approved, split by indication level 3, 2017  
 (89) Extraction Evaluate Pharma, décembre 2017, avec les critères/filtres suivants: Products status: active, Patent status: patented, Europe indication status (current): phase 1, phase 2, phase 3, Orphan Drug status: Approved, Designated/not approved, split by indication level 3, 2017

---

## ➔ RELEVER LE DÉFI DES MALADIES RARES

La France a été le premier pays en Europe à se doter d'un Plan national de santé publique maladies rares (2004-2008), qui a permis des avancées significatives, notamment pour l'accès au diagnostic et à la prise en charge des personnes malades. Parmi les dix axes le constituant, nous retiendrons la création et la labellisation des Centres de référence. Ils sont aujourd'hui au nombre de 131 et sont coordonnés au sein des 23 filières de santé maladies rares. Ces dernières sont chargées de faciliter l'orientation des personnes malades, la collecte des données, la diffusion des bonnes pratiques, la coordination des actions de recherche, d'enseignement et d'information, et d'assurer une visibilité internationale. La France poursuit aujourd'hui ses efforts pour amplifier la recherche, le développement et la mise à disposition de nouveaux traitements adaptés à la prise en charge des maladies rares.

Dans le cadre du plan national 2011-2016, la France a notamment :

- créé la Fondation maladies rares afin de structurer et harmoniser les différentes actions engagées dans le domaine de la recherche sur les maladies rares, en coordonnant et en articulant les missions du GIS-Institut des maladies rares, de la Banque nationale de données maladies rares et d'Orphanet ;
- contribué à développer la recherche thérapeutique (préclinique et phases I/II) en collaboration avec les entreprises du médicament et les centres d'investigation clinique ;
- favorisé la constitution de cohortes de patients (projet RaDiCo : Rare Disease Cohorts).

Dans le prolongement de ces actions, et afin d'éviter la dispersion et le manque de structuration des activités de recherche conduisant à son affaiblissement, il apparaît primordial d'adopter une approche globale de la recherche dans le domaine des maladies rares, afin de permettre une continuité entre recherche fondamentale et recherche clinique.

Cela passera notamment par la mise en place de partenariats rapprochés entre un ensemble d'acteurs publics, privés, médecins et patients, la constitution de bases de données partagées, notamment grâce à l'accès à des technologies en génomique de pointe, ou encore le développement de capacités de stockage et d'analyse de ces données, à des fins de diagnostic notamment.

En complément de ces actions visant à favoriser les activités de recherche, il est important de noter par ailleurs qu'il serait souhaitable de travailler sur les trois axes suivants :

- favoriser le développement et la mise à disposition de médicaments innovants pour le traitement des maladies rares ;
  - faciliter l'accès à l'innovation en pérennisant et en renforçant les systèmes de financement et de prise en charge des médicaments dédiés aux maladies rares ;
  - renforcer la coopération entre les acteurs de la prise en charge des maladies rares.
-

LES INNOVATIONS AU SERVICE DES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES



**MALADIES RARES**

**DESCRIPTION**

- ▶ En Europe, une maladie est considérée comme rare lorsqu'elle touche au plus 5 personnes pour 10 000 habitants.
- ▶ Différencier maladies rare et sous-population de cancer.

**ÉPIDÉMIOLOGIE**

- ▶ **7 000 maladies rares identifiées.**
- ▶ **3 millions de personnes atteintes** en France en 2015.
- ▶ **80 % liées à une ou des anomalies génétiques.**
- ▶ Les maladies rares concernent **dans 50% des cas, des enfants de moins de 5 ans.**
- ▶ 35% des décès surviennent avant l'âge de 1 an.

**TRAITEMENTS ACTUELS**

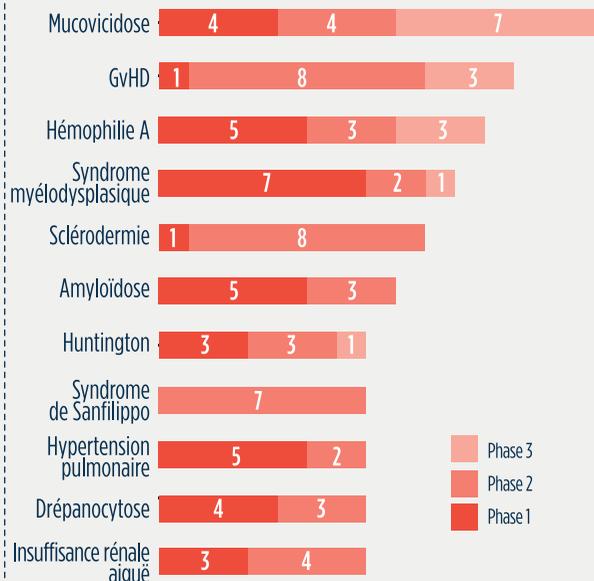
- ▶ **Moins de 5%** des maladies rares ont un traitement approuvé.
- ▶ **100 médicaments ont obtenu une AMM européenne** dans le champ des maladies rares.  
(Ex : thérapies substitutives et approches de thérapie génique)

**BESOINS MÉDICAUX**

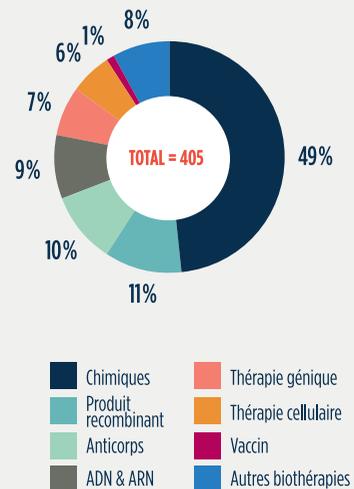
- ▶ Le développement de thérapeutiques efficaces reste le défi majeur pour la très vaste majorité des maladies rares.
- ▶ Renforcer la **compréhension de la maladie** et son **diagnostic**.
  - 4 ans, c'est la moyenne de l'errance diagnostique ;
  - une absence (relative ou totale) de connaissance de la maladie avant le développement du traitement.

**INNOVATIONS**

**MALADIES RARES LES PLUS EXPLORÉES**  
(médicaments en développement)



**GROUPES ANATOMIQUES DES MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT**  
(statut orphelin en EU, hors cancer)





# GARANTIR UN ÉCOSYSTÈME FRANÇAIS PROPICE AU DÉVELOPPEMENT DU PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE

Attention, fragile... L'innovation, dans le secteur du médicament, a longtemps bénéficié d'outils généreux dans l'Hexagone : dispositif pionnier de l'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) souvent copié à l'étranger, mécanisme du crédit impôt recherche, qualité de la recherche académique reconnue au niveau international, réseau dense d'hôpitaux universitaires. Autant d'atouts qui expliquent comment le système de soins français s'est hissé aux toutes premières places. Ces avantages compétitifs vis-à-vis des pays voisins se sont peu à peu délités. Les signaux d'alerte n'ont pas manqué. Déclin progressif de la France dans les essais cliniques internationaux, production de médicaments biologiques majoritairement dans les pays tiers, poids d'une fiscalité déséquilibrée et imprévisible comparée aux concurrents, lenteurs dans la prise en charge des médicaments innovants : tous ces facteurs ont fragilisé la place de la France. Dans le même temps, d'autres pays européens, comme l'Irlande et l'Italie, ont mis en place des politiques volontaristes dans l'accueil de l'innovation. L'espoir renaît toutefois avec les signaux positifs émis récemment par le Premier ministre Edouard Philippe lors du dernier Conseil stratégique des industries de santé, en juillet dernier. La France a vocation, il est vrai, à redevenir ce qu'elle n'aurait jamais cessé d'incarner : une terre fertile pour l'innovation.

## A. Favoriser l'innovation

### La France dispose de très nombreux atouts, qui en ont fait une terre d'innovation

Au cours du temps, la France a su mettre en place des dispositifs efficaces sur l'ensemble de la chaîne de valeur, qui ont permis au progrès thérapeutique de s'exprimer. Ceux-ci sont de divers ordres (fiscaux, économiques, réglementaires, etc.) et concernent toutes les étapes du cycle de vie de l'innovation. La France est reconnue pour le dynamisme de sa recherche, notamment en médecine ou sciences du vivant, qui s'incarne par la présence sur le territoire de centres d'excellence, références dans le monde entier.

Cette reconnaissance internationale de la R&D française en matière de santé est nourrie par des chercheurs et des institutions publiques. Elle est également facilitée par certains dispositifs d'aide publique, au premier rang desquels **le crédit impôt recherche (CIR)**. Pérennisé en 2004, il s'agit « d'une mesure générique de soutien aux activités de recherche et développement (R&D) des entreprises, sans restriction de secteur ou de taille. Les entreprises qui engagent des dépenses de recherche fondamentale et de développement expérimental peuvent bénéficier du CIR en les déduisant de leur impôt sous certaines conditions »<sup>(90)</sup>. Ses résultats

en faveur de la R&D sont significatifs : le CIR aurait permis d'augmenter de 12 % les dépenses de R&D des entreprises en France<sup>(91)</sup>.

Par ailleurs, la France est le pays au monde dans lequel la part de l'emploi de recherche en entreprise a le plus augmenté au sein de la population active, notamment grâce du CIR<sup>(92)</sup>.

Autre levier du dynamisme de la R&D des entreprises françaises, le statut de jeune entreprise innovante (JEI)<sup>(93)</sup> est un dispositif créé en 2004, qui permet à de jeunes PME investissant massivement en recherche et développement de bénéficier d'exonérations d'impôt sur les sociétés.

### Aujourd'hui, cependant, une innovation majeure n'est plus seulement le résultat de la recherche académique

Elle peut être issue d'une observation produite au cours d'une étude clinique. Le progrès s'opère en flux continu grâce aux données en vie réelle. Le processus d'innovation pharmaceutique participe à cette société collaborative globale qui transforme l'économie. Les entreprises du médicament sont prêtes à s'engager avec d'autres acteurs pour lever les nombreux obstacles qui entravent la mise sur le marché de médicaments.



(90) service-public.fr, janvier 2018

[www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/F23533](http://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/F23533)

(91) Rapport d'évaluation du CIR, ministère de la Recherche, avril 2017

(92) Agence nationale recherche et technologie - ANRT, octobre 2016

[www.lesechos.fr/13/10/2016/LesEchos/22297-012-ECH\\_Le-credit-impot-recherche-a-fait-doubler-la-part-des-chercheurs-en-entreprise.htm](http://www.lesechos.fr/13/10/2016/LesEchos/22297-012-ECH_Le-credit-impot-recherche-a-fait-doubler-la-part-des-chercheurs-en-entreprise.htm)

(93) service-public.fr, septembre 2017

[www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/F31188](http://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/F31188)

Dans ce nouveau monde émergent, l'industrie pharmaceutique se révèle être un partenaire présent à toutes les étapes, depuis l'aide à une start-up, jusqu'à la mise sur le marché d'une nouvelle molécule.

Les Rencontres internationales de biotechnologies (RIB) témoignent de l'implication des Entreprises du Médicament aux côtés de Bpifrance dans la consolidation d'un écosystème dédié à l'innovation. Grâce à ce forum, industriels internationaux et sociétés de biotechnologie se connectent « in vivo » grâce à la formule du pitch, avec un accompagnement éventuel dès les premiers stades de développement, avant même de disposer de la preuve de concept. Ces échanges fructueux, qui s'inscrivent dans une chaîne de l'innovation thérapeutique, réduisent le temps de développement. Cela permet aux patients de bénéficier plus rapidement de traitements de rupture. Chaque édition est organisée autour d'une même thématique : les maladies rares en 2016, les pathologies neurologiques en 2017 et l'immuno-oncologie en 2018.

L'ambition pour la France est donc d'être, demain, aux avant-postes du progrès en santé. Elle a été confortée par les annonces du Premier ministre lors du Conseil stratégique des industries de santé. Avec le lancement d'un nouveau cahier des charges pour les pôles de compétitivité, le recours au programme d'investissement d'avenir et le Grand plan d'investissement au service du secteur de la santé. La création d'un pôle d'excellence mondial de recherche et production dans le domaine des biotechnologies est aussi programmée.

Outre ces nouveaux outils, une mobilisation globale est également nécessaire autour de deux priorités clés et structurantes pour la diffusion de l'innovation et du progrès thérapeutique : la position de la France dans l'expertise scientifique et les essais cliniques, et l'accès des patients aux innovations.

## B. Construire une recherche clinique performante proche du patient

Les essais cliniques sont cruciaux à plusieurs titres. Ils sont d'abord une promesse d'espoir pour certains patients en attente de traitement. En effet, ils constituent une opportunité pour des patients de bénéficier d'innovations en développement qui autoriseraient d'envisager une stabilisation voire une régression de leur maladie.

Si la France demeure un grand acteur mondial de la recherche clinique, avec 10 % des études internationales réalisées dans l'Hexagone, deux grandes tendances défavorables effritent toutefois sa position :

1) Les délais d'autorisation des essais cliniques demeurent trop longs. Les délais médians atteignent 57 jours pour l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), et 62 jours pour les CPP, Comités de protection des personnes en charge de l'évaluation de l'éthique des protocoles de recherche<sup>(94)</sup>.

Ces résultats peu performants s'expliquent notamment par une charge de travail importante pour l'ANSM. Dans ce cadre, une incertitude demeure sur la capacité de la France à se conformer aux délais fixés par la nouvelle réglementation européenne en matière d'essais cliniques.

2) Une diminution du nombre de patients français inclus dans les phases précoces (7 % en 2016 versus 16 % en 2014), les plus porteuses d'innovation. Les études de phase précoce représentaient en effet 17 % des études en 2016 selon l'enquête du Leem, contre 20 % en 2014<sup>(95)</sup>.

(94) Leem, attractivité des essais cliniques, 2016

(95) Leem, attractivité des essais cliniques, 2016

TROIS CHIFFRES CLÉS SUR LA PERTE D'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE EN MATIÈRE D'ESSAIS CLINIQUES



Ce constat est désormais partagé au plus haut niveau de l'Etat. A la suite des engagements pris lors du Conseil stratégique des industries de santé, dès 2019, l'Agence nationale des produits de santé disposera de 45 jours pour donner son avis et les Comités de protection de personnes 60 jours.

L'enjeu de la position de la France en matière d'essais cliniques est en effet crucial : elle doit redevenir un fer de lance européen dans la réalisation d'essais cliniques. Ceux-ci sont en effet indispensables au déploiement du progrès médical, à l'amélioration de la qualité de vie des patients et au rayonnement des équipes privées et publiques.

## C. Permettre un accès adapté aux traitements innovants

Aujourd'hui, l'évaluation des médicaments repose sur un concept simple, le parcours d'obstacles. Chaque étape représente une haie à franchir avec un risque élevé de chute.

Le système actuel d'évaluation a été conçu pour le «vieux monde».

**→ Comment sortir de ce dispositif en fin de course, où le délai moyen de mise sur le marché d'un nouveau médicament est encore de 530 jours ?**

Malgré les procédures progressivement mises en place pour accélérer et garantir l'accès des patients aux innovations, les délais d'autorisation et de décision de prix et de remboursement demeurent très élevés en France. Ce constat est d'autant plus frappant lorsqu'une comparaison est effectuée avec d'autres pays européens ou d'outre Atlantique.

En effet, le délai médian qui s'écoule entre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament et la fixation de son prix et de son remboursement est de 405 jours en France (sur la période 2013-2015), alors que la réglementation européenne fixe

ce délai à 180 jours. Une dégradation de ces délais est d'ailleurs constatée, puisqu'ils étaient de 363 jours entre 2011 et 2014.

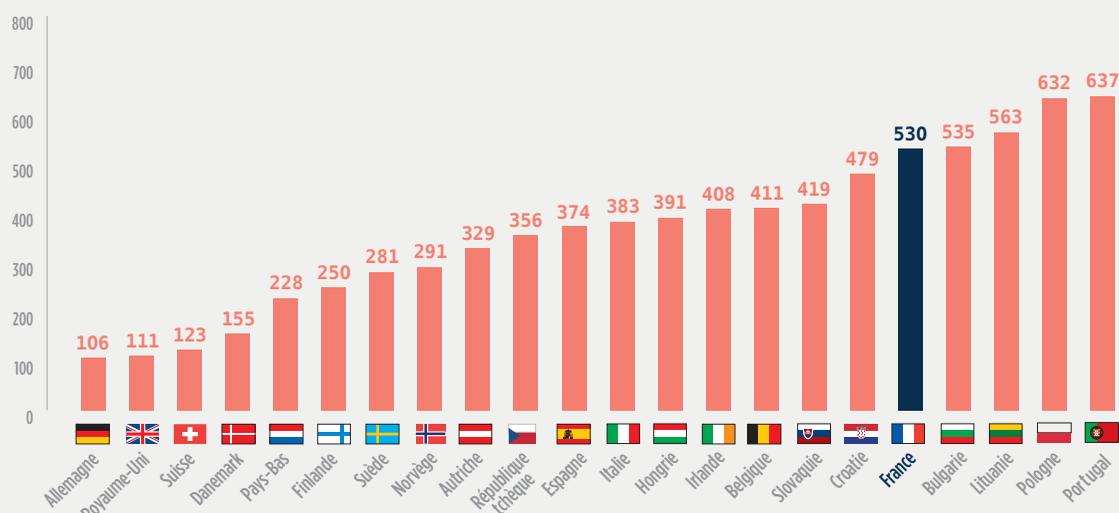
Ces mois d'attente d'accès au marché constituent des pertes de chance pour les patients : plus le délai d'accès au marché d'une innovation est long, plus il sera disponible avec retard pour ceux qui en ont besoin.

Un engagement a toutefois été pris lors du CSIS 2018. En 2022, la France devra respecter le délai de 180 jours de mise sur le marché imposé par l'Europe.

Le système de santé français a pourtant pour but de permettre à l'ensemble des patients d'accéder aux innovations dont ils ont besoin, sans distinction. Ainsi, pour répondre à cet objectif, la France a mis en place un certain nombre de dispositifs pour accélérer et sécuriser l'accès des patients aux thérapies dont ils ont besoin :

— **Accélération de l'accès** : l'ATU (autorisation temporaire d'utilisation). Détaillée plus en amont dans ce rapport, elle représente une opportu-

## COMPARAISON EUROPÉENNE DES DÉLAIS MÉDIANS D'ACCÈS AU MARCHÉ\*



Prix et remboursement en nombre de jours. Ne tient pas compte des produits ayant été sous ATU/post-ATU.

\* Nouvelles entités chimiques ayant obtenu une première autorisation de mise sur le marché entre 2014 et 2016 ; évaluation du délai moyen entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation. / \*\* EFPIA : European Federation of Pharmaceuticals Industry and Associations.

Source : Patient W.A.I.T. Indicator – EFPIA\*\*, avril 2018

nité majeure pour les patients de disposer d'innovations avant même leur autorisation de mise sur le marché. Ce dispositif précurseur a fait référence : créé en 1986, il a fait figure d'exemple. En effet, ce n'est qu'en 2014 que le Royaume-Uni s'est doté d'un cadre défini organisant la mise à disposition précoce de produits de santé (Early Access to Medicines Scheme – EAMS)<sup>(96)</sup>. Cependant, en France, le dispositif des ATU ne concerne que 10% des patients pouvant théoriquement y avoir accès.

Par ailleurs et au-delà de l'ATU, la Haute Autorité de santé peut conduire une instruction anticipée des dossiers de médicaments présumés très innovants, dans une optique de raccourcissement du temps de l'évaluation.

Enfin, une extension du dispositif des ATU à de nouvelles indications pour des médicaments déjà commercialisés devrait être inscrite dans un nouveau dispositif législatif.

— **Sécurisation de l'accès** : la liste en sus. Les pathologies graves et lourdes sont souvent traitées à l'hôpital. Cependant, dans certaines situations, le financement hospitalier ne permet pas la prise en charge des médicaments très innovants, et parfois onéreux. C'est la raison pour laquelle un dispositif a été introduit avant que l'ensemble des patients puissent accéder à l'innovation (médicaments ayant obtenu une ASMR I, II ou III). Il est communément appelé «la liste en sus». Il s'agit d'une liste d'environ 400 médicaments à très forte valeur thérapeutique, destinée à garantir le financement, et donc l'accès au patient des produits innovants. L'objectif de cette liste est donc bel et bien «d'assurer la diffusion du progrès»<sup>(97)</sup>, en garantissant pleinement son financement.

(96) Leem, ATU avant l'AMM

(97) Rapport de la Commission des comptes de la Sécurité sociale, 2013

## C. S'appuyer sur les données de santé pour fluidifier l'écosystème d'innovation

Les progrès technologiques appliqués au domaine du médicament — séquençage du génome, des tumeurs, laboratoire sur puce, biopsie liquide, données de l'imagerie, de la protéomique, de la métabolomique, données en vie réelle... — ont fait exploser la quantité d'informations recueillies à chaque instant du processus de recherche et d'essais cliniques ou en vie réelle, sans compter les données « patients » glanées via les examens biologiques, médicaux, les consultations, les remboursements...

Tous les deux jours, l'humanité produit autant d'informations que ce qu'elle a généré depuis l'aube de la civilisation jusqu'en 2003. Plus de 90 % des données disponibles aujourd'hui ont été produites ces deux dernières années.

Les chiffres donnent le tournis : des bases de données partielles, recensant par exemple les données d'un seul assureur privé en santé, se chiffrent en milliers de téraoctets (TO), sachant que 18 TO représentent la quantité d'informations de la bibliothèque du Congrès américain si elle était entièrement numérisée.

Ces bases de données, ces nouveaux « corpus »<sup>(98)</sup> sont le nerf de la guerre de la santé du futur, car leur exploitation permet et permettra de mieux prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies, que ce soit notamment par l'identification fine de facteurs de risque ou par une pharmacovigilance au plus près des patients.

La valeur des data brutes recueillies dans les multiples bases de données existantes (SNIIRAM, ATI, CNAV, CépiDc...)<sup>(99)</sup> est indiscutable. Mais cette valeur « pourrait être décuplée dès lors qu'elle serait structurée et annotée de sorte à véhiculer des informations valorisables par les techniques d'intelligence artificielle »<sup>(100)</sup>.

(98) Rapport Villani, « Donner un sens à l'intelligence artificielle », page 26, 2018

(99) SNIIRAM : Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie. Dans cette base sont enregistrés tous les remboursements effectués par l'Assurance maladie pour chaque cotisant, tout au long de leur vie (biologie, médicaments, ambulances, consultations avec dates et noms des professionnels de santé vus, codes du type de maladie dans certains cas...

ATI : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

CNAV : Caisse nationale d'assurance vieillesse

CépiDc : Base de données de l'Inserm qui recense les causes médicales de décès en France depuis 1968

(100) Rapport Villani. Ibid. cité, page 27

### → L'enjeu de la qualité des données

Toutes ces bases de données sont par essence hétérogènes : les informations contenues dans la base SNIIRAM sont différentes de celles contenues dans la base ATI. Plus globalement, toutes les bases de données disponibles et accessibles autorisent ou pas, selon leur taille et leur typologie, l'emploi efficace d'algorithmes pour répondre à un objectif bien précis. L'enjeu est clair : pour être compétitif dans le champ du médicament du futur, il faut pouvoir disposer de **données de qualité** et donc procéder au nettoyage/raffinage des data.

Car, à partir de ces données de qualité s'ouvrent des possibilités infinies pour le médicament de demain que l'on peut regrouper sous deux grandes approches : l'une est plutôt « agnostique » et tend à appliquer des algorithmes afin de faire apparaître des inférences entre données. L'autre est davantage guidée par un effort de modélisation à l'échelle cellulaire, tissulaire, voire à l'échelle d'organes, afin de « superviser » l'apprentissage algorithmique pour gagner en efficacité et réduire la masse de données requises pour l'apprentissage.

C'est toute la valeur du médicament qui est conditionnée par la qualité de données : on ne parle plus de données concernant 50 000 ou 100 000 patients mais plutôt, comme c'est le cas dans la prise en charge du diabète, de 300 millions de patients.

Le changement d'échelle est considérable : le périmètre géographique des essais et des données en vie réelle explose, la typologie des données aussi avec l'intégration d'un déluge de données contextuelles venant améliorer les données initiales (les métadonnées).

Ce qui a commencé par de simples consultations/extractions de bases de données se transforme en une aventure collective des patients, chercheurs, médecins, start-uppers, assureurs, autorités de santé, industriels... pour affirmer la vitalité et l'agilité française en matière de politique du médicament.

Face à cette nouvelle donne, dotée pourtant de données médico-administratives conséquentes, la France ne dispose pas d'un système centralisé ou adapté de récolte de données de santé plus exhaustives, et dont l'agrégation libérerait la pleine expression du potentiel du Big et Smart Data. Certaines HMO<sup>(101)</sup> aux Etats-Unis ont réussi ce pari. Certes, la sensibilité et la confidentialité des données individuelles doivent naturellement être préservées, de même qu'elles n'ont pas à être exploitées à des fins commerciales. Pour autant,

le recueil de types nouveaux de données de santé, leur agrégation et un accès anonyme et plus souple que la procédure actuellement encadrée par la Cnil<sup>(102)</sup> permettrait à la recherche d'être toujours plus performante, et à l'innovation de s'accélérer et se diffuser encore davantage. La création d'un «Heath Data Hub» annoncée par le président de la République, avec notamment l'élargissement du système national des données de santé aux données cliniques répond en partie à ces attentes.

## D. Redonner sa place à l'expertise tout au long du parcours du médicament

Cette co-construction s'édifie tout au long du parcours avec la collaboration des professionnels de santé. La notion de liens d'intérêts interdit le recours par les agences à des experts compétents, par définition peu nombreux. Une révision du dispositif s'impose.

Dans le même temps, la capacité de la France à faire figure de référence dans l'expertise au sein des agences européennes s'effrite, notamment à deux niveaux :

### → Essais cliniques

En matière d'essais cliniques, la France, en 2013, n'était rapporteur que de 7% des essais cliniques (soit six dossiers) passant par la procédure d'harmonisation volontaire européenne (VHP), contre 37% en 2010. Dans le même temps, l'utilisation de cette procédure par les promoteurs a fortement augmenté (107 dossiers impliquant la France en 2016, contre 19 en 2010). La VHP permet une évaluation coordonnée et simultanée des essais cliniques multinationaux par les autorités compétentes nationales concernées<sup>(103)</sup>.

### → Procédures d'autorisation de mise sur le marché

Comme cela a été détaillé plus haut dans ce rapport, les médicaments innovants font aujourd'hui le plus souvent l'objet d'une évaluation à l'échelle européenne, au cours de laquelle un Etat est désigné comme rapporteur. En 2010, la France a été désignée rapporteur dans le cadre d'une procédure centralisée pour 24 dossiers sur 102 (24% des dossiers), contre seulement 10 dossiers sur 93 en 2015 (11% des dossiers).

Concernant l'expertise, la France doit retrouver une position d'excellence. Il devient donc crucial d'améliorer le cadre de l'expertise et de renforcer la position de la France au sein de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Pour cela, trois leviers devront être activés : garantir une meilleure efficacité de la chaîne administrative, notamment en mettant fin à la complexité administrative et réglementaire ; améliorer la présence française auprès de l'EMA, notamment sur les dossiers stratégiques prioritaires, et mettre en œuvre une réforme profonde de l'expertise et de son cadre.

(101) MHO : Health Maintenance Organization

(103) Source : ANSM

[http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH/(offset)/0)

(102) Cnil : Commission nationale de l'informatique et des libertés

## E. Changer de regard sur l'innovation

Pour faire de la France une championne de l'innovation en santé, la culture de l'innovation en santé doit être partagée par l'ensemble des acteurs. Une mobilisation générale impulsée par les pouvoirs publics érigera l'innovation en santé comme une priorité. Ce qui oblige à adopter une vision stratégique de long terme. Cette transformation ne saurait se limiter aux enjeux réglementaires et financiers de la création et de la diffusion de l'innovation. Elle s'accompagnera d'une réflexion éthique et sociale sur l'émergence de technologies de rupture de dimension majeure (intelligence artificielle) et sur ses impacts pour la société. Dans ce cadre, l'innovation, comme tout changement, induit un risque. Le principe de précaution inscrit dans la constitution s'impose à tous. Il ne doit pas pour autant brider la créativité et l'inventivité au seul bénéfice de l'immobilisme.

Cette impulsion induit également un changement profond de regard sur l'innovation. Au lieu d'une gestion comptable, qui la réduit à une charge pour le système de santé et les comptes de l'Assurance maladie, l'innovation sera élevée au rang d'opportunité, de promesse pour l'avenir, au service des patients : c'est ce qui a été démontré dans ce rapport en prenant en exemples certaines pathologies majeures (cancers, maladies rares, Alzheimer, diabète). A cet égard, les patients ne sont plus de simples consommateurs. Ils sont impliqués dans le processus de mise sur le marché de nouvelles molécules. Leurs attentes et besoins participent en amont à la définition du cahier des charges d'un nouveau principe actif. Leurs observations après commercialisation se révèlent une aide précieuse.

Enfin, le dialogue aiguillonné par ce nouveau regard doit être permanent avec les autorités de santé. Au lieu de la défiance et de la suspicion, la confiance s'impose. Faut-il parler de changement culturel ? Alors que des innovations majeures comme les cellules CAR-T arrivent dans l'Hexagone, le dynamisme de la recherche génère un nouvel environnement mais aussi de nouvelles obligations, notamment sur le plan éthique. Alors que les premières mesures positives annoncées récemment traduisent une prise de conscience des autorités publiques, il nous appartient de dessiner ensemble les plans de ce nouvel écosystème du savoir et de l'innovation.

## CONCLUSION

Le dynamisme des sciences du vivant n'est pas toujours reconnu comme il le mériterait par l'opinion. Alors que les technologies de l'information projettent une vision de la modernité qui suscite l'adhésion, les révolutions biologiques en cours soulèvent davantage de suspicion. Pourtant, les nouvelles promesses thérapeutiques, au-delà des vies sauvées, conduisent à une recomposition du système sanitaire. Avec l'amélioration de l'efficacité des traitements, l'innovation thérapeutique et organisationnelle impose d'inventer de nouvelles formes de prise en charge pour le seul bénéfice du patient. Loin d'être réduite à un slogan, l'innovation en santé est un vecteur de transformation en profondeur des structures et des hommes. La recherche avance. Pour le meilleur.







58, boulevard Gouvion-Saint-Cyr  
75017 Paris  
Tél. : 01 45 03 88 88

Retrouvez-nous sur [www.leem.org](http://www.leem.org)

 [facebook.com/lemedicamentetmoi](https://facebook.com/lemedicamentetmoi)  [twitter.com/LeemFrance](https://twitter.com/LeemFrance)  [linkedin.com/company/leem](https://linkedin.com/company/leem)