



CONSEIL GÉNÉRAL DE L'ÉCONOMIE
DE L'INDUSTRIE, DE L'ÉNERGIE ET DES TECHNOLOGIES

TELEDOC 792
BATIMENT NECKER
120, RUE DE BERCY
75572 PARIS CEDEX 12

N° 2017/06/CGE/SG

Novembre 2017

Attractivité de la France pour les entreprises de santé

Développer la valeur des produits et services

Rapport à

Monsieur le Ministre de l'Économie et des Finances

établi par

Robert PICARD
Ingénieur général des Mines

Nathalie RENAUD-MAZATAUD
Ingénieur en chef des Mines



SOMMAIRE

SYNTHESE	8
TABLE DES RECOMMANDATIONS	11
1 Introduction.....	13
1.1 Le Ministère de l'Economie et le Secrétariat d'Etat à l'industrie ont confié au CGE une mission sur la compétitivité française en matière de produits et services de santé.....	13
1.2 La méthodologie adoptée associe la lecture des rapports existants, l'audition des différents acteurs et une enquête plus large et pluridisciplinaire au sein du secteur	13
2 Une situation française préoccupante dans un marché mondial incertain	15
2.1 Analyse sectorielle de l'industrie de la santé.....	15
2.1.1 L'industrie de la santé est marquée par des essais cliniques longs et coûteux et des chiffres d'affaires nationaux sous contrainte	17
2.1.2 A côté des Big Pharma, PME, TPE et start-ups se développent	18
2.2 Les rapports internationaux dressent une vision de l'avenir contrastée : une demande croissante, mais plus difficile à satisfaire.....	18
2.3 Les rapports français décrivent une situation dégradée, mais font peu référence aux tendances internationales et aux évolutions structurelles du secteur	19
2.4 Les résultats de l'enquête font écho aux rapports internationaux et suggèrent une situation complexe avec un certain nombre de blocages	20
3 Le secteur de la santé est en pleine mutation et en quête d'un nouveau modèle	22
3.1 Enjeux et limites de la « médecine du futur »	22
3.1.1 Les fondements de la médecine du futur renvoient autant à l'essoufflement de la médecine actuelle qu'au développement de connaissances nouvelles	22
3.1.1.1 L'essoufflement de la médecine actuelle	22
3.1.1.2 Le développement de nouvelles connaissances.....	22
3.1.2 La médecine du futur : décryptage	22
3.1.2.1 Prédictive et préventive	22
3.1.2.2 Personnalisée	23
3.1.2.3 Participative.....	23
3.2 Conséquence : La chaîne de valeur de la solution thérapeutique se segmente	23
3.2.1 Les composantes de la solution thérapeutique n'ont pas les mêmes sources de création de valeur ni les mêmes perspectives	23
3.2.2 Les chaînes de valeur des composantes thérapeutiques déroulent les mêmes étapes mais les déclinent différemment.....	25
3.2.2.1 Amont.....	25
3.2.2.2 Preuve de valeur.....	26

3.2.2.3	Aval/Production.....	27
3.2.2.4	Aval/Commercialisation retour d'expérience et Suivi réglementaire	28
3.2.2.5	L'engagement du patient et sa place dans la chaîne de valeur	28
3.3	La valeur globale des solutions reste elle-même largement méconnue	29
3.3.1	La mesure de valeur résultant des essais cliniques du médicament est contestée	29
3.3.2	Une difficulté sera d'évaluer globalement le parcours de soins et non plus individuellement chaque étape qu'il déroule.	31
3.3.3	Le patient et son comportement sont aussi des inconnues du système	31
3.4	La valorisation des nouvelles solutions thérapeutiques nécessite de changer les usages et les rôles	31
3.4.1	Les professionnels et les structures de soins sont fortement impactés	31
3.4.1.1	Maîtriser les nouvelles thérapies pose des défis techniques et de système d'information	31
3.4.1.2	Les nouvelles thérapies posent aussi des questions structurelles, de rémunération et d'organisation.....	32
3.4.1.3	Ces évolutions passent par une information et une formation des professionnels à la définition de nouveaux métiers.	32
3.4.2	Le patient chronique devient un enjeu de la création de valeur	33
3.5	Une multitude d'acteurs économiques apparaît, soulevant ainsi la question de la cohérence des produits de santé.....	33
3.5.1	Le virage des biotechnologies et le foisonnement des dispositifs médicaux font émerger des start-ups, PME et TPE à très forte expertise technologique	33
3.5.2	La compatibilité des différentes composantes de la solution thérapeutique requiert une forme d'intégration.....	34
3.6	On observe une ruée vers les données de santé.....	35
3.6.1	Recherche de médicaments : en quête de données pour sélectionner les molécules les plus prometteuses.....	35
3.6.2	Etudes et investigations cliniques : des données pour caractériser les profils candidats et faciliter le recrutement des patients.....	36
3.6.3	En vie réelle : des bases de connaissance pour l'aide au diagnostic, l'amélioration continue des traitements, la pharmaco- et la matériovigilance, l'épidémiologie	37
4	Réalité territoriale et attractivité	40
4.1	Une évolution des critères d'attractivité	40
4.1.1	Attractivité pour qui, pour quoi ?	40
4.1.1.1	Maintien d'activité, transformation, création de nouvelles activités de production	40
4.1.1.2	Enjeu de l'accès au marché	41
4.1.1.3	Enjeux des essais et investigations cliniques.....	42
4.1.1.4	Comment favoriser les essais cliniques en France et lesquels ?.....	43
4.1.1.5	Construire dès à présent une vision transverse et à long terme de l'innovation	43
4.1.1.6	Financer les jeunes entreprises de santé.....	44
4.1.2	Un contexte européen limitant mais plus lisible.....	45
4.1.2.1	Un marché européen moins dynamique	45
4.1.2.2	La loi « Jardé », une spécificité nationale qui doit servir le marché français.....	46

4.1.3 Une image nationale à redresser	46
4.2 Un environnement territorial riche mais complexe et mal connu	47
4.2.1 Un écosystème d'aide à l'innovation complexe, dont les pôles ne sont qu'une composante	47
4.2.2 Une aide à la compétitivité par une offre diversifiées auprès des entreprises, au-delà des projets collaboratifs	47
4.2.3 Une connaissance fine de l'écosystème par des soutiens de proximité sans représentation nationale	47
4.2.4 Des exemples de fédérations nationales d'acteurs locaux : le réseau Tech4Health et le Forum des Living labs en santé et autonomie	48
4.2.5 Synthèse et recommandation	48
4.3 Une source d'inspiration : l'institut européen EIT Health	49
4.3.1 Un consortium européen intégrateur	49
4.3.2 Un objectif conjuguant explicitement la compétitivité et l'amélioration de la santé.	49
4.3.3 Des actions concrètes favorisant la pluridisciplinarité au service de la performance	49
ANNEXES	50
Annexe 1 : Lettre de mission	51
Annexe 2 : Liste des acronymes utilisés	53
Annexe 3 : Liste des personnes rencontrées ou interrogées	54
Annexe 4 : Résultats de l'enquête conduite dans le cadre de la mission	56
1. Présentation	56
2. Méthode.....	56
3. Résultats (Synthèse).....	56
Résultats détaillés :.....	58
1. Il y a une vraie nécessité d'évolutions radicales et conjointes du système de santé, d'un côté, de l'outil industriel de l'autre	63
Champ couvert par la santé.....	63
Aspect sociétal	64
Aspect géopolitique.....	65
2. Les solutions de santé de demain seront portées par une analyse économique faisant une place aux conditions de développement des PME innovantes.	66
Investissement, Coûts.....	66
Nécessité d'une réflexion en termes d'économie de santé	67
3. La question du risque médical requiert une attention particulière	69
Risque médical.....	69
4. La politique publique en santé comprend des normes exigeantes mais doit aussi exprimer des intentions justifiant la mobilisation d'expertises et de l'écosystème	70
Normes	70
Politique publique (santé publique)	72

5. Les solutions thérapeutiques de demain seront pluridisciplinaires. Ceci requiert une transformation des modes de production, une révision des méthodes de fixation des prix, des alliances et compétences nouvelles	75
Filières prometteuses	75
Changement dans les modes de production	76
6. Les nouvelles approches thérapeutiques ne verront leurs promesses réalisées qu'au prix d'efforts importants, soutenus par des modèles économiques à construire.	77
Tests compagnons	77
Généralité sur les nouveaux médicaments	78
7. L'industrie du médicament est en quête de nouveaux modèles de développement. Une attention particulière est à porter aux PME.....	80
Etat de l'industrie du médicament	80
Constat sur l'industrie du médicament	80
8. Les nouvelles thérapies sont porteuses de nombreux problèmes qui nécessitent de repenser l'écosystème.	81
Nouveaux médicaments issus des nouvelles connaissances de la protéinique, de la génétique... ..	81
Thérapies ciblées	82
9. Demain, l'impact des solutions fera l'objet d'un suivi qui mobilisera tous les acteurs. Cette perspective inquiète et met en tension l'accès aux données, les changements de pratiques, l'éthique.	83
Couple Produits-services (traitement)	83
Evolution du suivi des solutions thérapeutiques.....	85
10.L'information devient surabondante et partagée. Les données sont porteuses de nouvelles valorisations, tant au niveau du soin que de l'organisation de l'écosystème.	86
Evolution des échanges d'information	86
Le numérique, l'information et le soin	87
11.L'implication active des patients, l'information et la formation de tous sont une nécessité.	88
Action des et vers les Organisations Non Gouvernementales, les Associations de malades.....	88
Formation, information, participation.....	89
12.Les nouvelles connaissances médicales sont au cœur de transformations du système de santé. Aucun sujet ne doit être laissé pour compte.....	90
Impact des connaissances médicales	90
Sujets restant à traiter	91
13.Des perspectives consensuelles existent en santé, qu'il convient de mobiliser : réhabilitation de molécules, nouveaux modes d'administration, vaccins.....	92
Réutilisation de molécules anciennes	92
Vaccins et vaccination	92
Changement de mode d'administration	93

14.Certains types de médicaments font l’objet de conjectures : indispensables et donc solvables ou au contraire générateurs de problèmes de financement.....	94
Nouveaux « médicaments » issus de la virologie et de l’immunologie.....	94
Médicaments qui résolvent des problèmes liés aux opérations chirurgicales.....	94
Annexe : Questionnaire Compétitivité Santé	95
Questions.....	95

SYNTHESE

Le secteur du médicament est l'un des quelques secteurs d'activités dont la balance commerciale est excédentaire en France, avec + 7,7 Md€ en 2015.

Le médicament domine le secteur plus large des produits de santé, très réglementé. Il est aujourd'hui constitué de 4 filières : médicament chimique (46 Md€¹, chiffre d'affaire en tendance à la baisse), médicament biologique (7 Md€, +2,5% par an), dispositif médical (28 Md€, +4% par an), e-santé – solutions numériques pour la santé (3 Md€).

La France, historiquement bien positionnée dans le médicament chimique, n'a pas pris à temps le virage du médicament biologique. Mais elle y garde toutes ses chances car les évolutions y sont rapides et la recherche française y est de qualité. Il en est de même dans le dispositif médical, à condition de faire fructifier un tissu industriel français foisonnant mais sans leader. La filière e-santé, encore émergente, est porteuse d'un fort potentiel au travers des données qu'elle permet de recueillir et d'analyser, au service de nouvelles connaissances et de traitements plus performants : les compétences françaises mondialement reconnues en recherche clinique et en mathématiques sont autant d'atouts.

Le secteur des produits de santé est aujourd'hui au plan mondial déstabilisé par les développements récents de la recherche médicale. L'émergence d'un nouveau modèle de santé constitue un défi pour notre pays. Désormais, le médicament unique à grande diffusion (« blockbuster ») cède la place à une solution thérapeutique complexe et évolutive qui s'installe dans la durée et englobe prévention, diagnostic, traitement et suivi, pour des pathologies de plus en plus souvent chroniques. En France, les *Affections de Longue Durée* (diabète, cancer, affections cardio-vasculaires ...) concernent 11,3 millions de personnes et représentent 60% des dépenses de la sécurité sociale.²

La solution thérapeutique comprend désormais différentes composantes : médicaments chimiques ou biologiques mais aussi tests compagnons, marqueurs, vecteurs, dispositifs médicaux et applications d'e-santé, produites par différentes industries. Elles sont associées selon la meilleure combinaison possible propre à chaque patient, pour lui prodiguer au bon moment le meilleur service.

Ce **nouveau modèle de santé** pose deux questions, auxquels la France doit répondre pour rester attractive, d'autant que certains de nos voisins européens proposent déjà des pistes de solutions :

1. Comment prouver la valeur des nouvelles thérapies ?

Le système de sélection des produits de santé a été conçu pour évaluer et rembourser chaque produit séparément et sur la base de son action sur le plus grand nombre des patients. Ce mode d'évaluation n'a pas évolué en France, alors qu'aux niveaux américain (*Food and Drug Administration*) et européen (*European Medicines Agency*) les lignes

¹ Chiffres d'affaires réalisés en France en 2015

² Caby D. et Eidelman A. (2015) « Quel avenir pour le dispositif de prise en charge des affections de longue durée » Trésor-Eco n°145 Avril 2015

bougent, ce que certains pays européens (Royaume-Uni, Italie...) ont déjà acté. Or l'approche actuelle pénalise les thérapies innovantes, notamment les biothérapies ciblées, qui peuvent n'obtenir aucun remboursement en France – ce qui empêche, de fait, leur accès au marché français – même si elles disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) valide dans toute l'Europe.

2. Comment rétribuer chaque fournisseur selon sa contribution au résultat ?

Les thérapies composites associées à ce nouveau modèle de santé mobilisent un grand nombre d'acteurs, dont des nouveaux venus. Il s'agit de les faire collaborer, ensemble et avec le patient, en garantissant à ce dernier le respect des exigences essentielles de santé, et en rémunérant chacun – via un remboursement approprié – à la juste valeur de sa contribution.

Ainsi, le premier enjeu pour les thérapies innovantes est l'accès au remboursement, même provisoire ou conditionnel, indispensable pour accéder au marché. Pour démontrer ensuite la valeur de la thérapie et pour mesurer le bénéfice produit par chaque composante thérapeutique, la collecte et l'exploitation des données de santé en vie réelle sont nécessaires.

En France, les expérimentations de certains laboratoires pour démontrer la valeur de leur thérapie à partir des données en vie réelle devraient être identifiées et soutenues par la puissance publique, pour amorcer la réflexion sur l'évolution des conditions d'accès au remboursement et permettre ainsi d'attirer en France le développement des nouvelles thérapies. (**Reco n°3**).

Par ailleurs, la disponibilité de données de santé de plus en plus riches offre à ceux qui en bénéficient un avantage concurrentiel incontestable dans la recherche épidémiologique, le développement de nouveaux outils de diagnostic et d'adaptation des traitements, ou simplement l'organisation des études cliniques.

L'Institut national des Données de Santé (INDS) a vocation à accorder, au cas par cas et pour certains acteurs, un accès aux données du Système National des Données de Santé (SNDS), dont le périmètre va progressivement s'élargir. Mais la tâche reste immense pour valoriser équitablement les gisements publics de données.

De leur côté, certaines associations de patients collectent des données spécifiques et pilotent des travaux de recherche très complémentaires à ceux menés par les sociétés de la santé. Ces travaux devraient être examinés pour que soient soutenus ceux présentant un intérêt significatif pour la recherche, l'amélioration continue des thérapies et le repérage au plus tôt des effets indésirables (**Reco n°2**).

Ces questions, qui traduisent l'émergence du nouveau modèle de santé et l'enjeu d'un partage organisé des sources de valeur, requièrent des instances pluridisciplinaires de régulation transversale et de promotion de l'innovation³ (**Reco n°4 et 7**).

Sur le **plan industriel**, les acteurs émergents sont (très) petits :

- les sociétés de dispositifs médicaux sont à 92 % des PME, dont 45 % de TPE ;
- de même, les médicaments biologiques sont majoritairement issus de petites sociétés.

³ Rapport HCAAM 2016 « Innovation et système de santé ».

Compte tenu de leur taille, ces acteurs ont besoin d'être accompagnés sur la réglementation, la communication et dans leur recherche de financement.

Un accompagnement est déjà réalisé par un écosystème local (non limité aux pôles de compétitivité) qui doit être renforcé, fédéré et représenté au niveau des structures nationales (CSF notamment).

Sur le plan réglementaire, les sociétés du dispositif médical souffrent déjà d'un engorgement des instances nationales (ANSM et LNE/G-MED, seul organisme français de certification). Or la nouvelle réglementation européenne sur les dispositifs médicaux va entraîner une transformation du cadre d'exercice des entreprises d'ici 2021, à laquelle les plus petites, si rien n'est fait pour les accompagner dans la mise en conformité à cette nouvelle réglementation, ne survivront pas. C'est pourquoi des moyens supplémentaires doivent être mobilisés au niveau des instances nationales et commissions régionales en charge de l'instruction des dossiers. Ces moyens, modestes au regard des enjeux, sont à mobiliser de façon urgente du fait des échéances réglementaires. (**Reco n°1**)

La Réglementation Européenne de 2014 définit les catégories d'aides compatibles avec le marché intérieur et les sociétés qui peuvent en bénéficier. Elle exclut d'office, telle qu'elle est formulée, la majorité des TPE/PME du secteur de la santé de plus de 3 ans⁴. Une révision partielle a été apportée à mi-parcours de l'exercice, en 2017, ouvrant la voie à l'attribution d'aides à certaines start-ups. Mais ni Bpifrance, ni l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) ne l'ont prise en compte dans leurs instructions d'attribution des aides. Ainsi, actuellement, un grand nombre de jeunes TPE/PME, notamment celles de la santé, sont indument privées des financements publics et des investissements privés adossés à une garantie Bpifrance. Pour limiter le désastre, une mise à jour des instructions Bpifrance et ANR est à réaliser au plus vite. De plus, un argumentaire est à construire vis-à-vis de la Commission Européenne, en liaison avec d'autres pays comme l'Autriche, pour obtenir que la prochaine Réglementation de 2020 soit corrigée (**Reco n°8**).

Enfin, pour attirer les usines de production sur le territoire national, la mission identifie un besoin de visibilité sur les filières de formation en biologie (**Reco n°6**) et l'importance de mettre à disposition des petites sociétés dans différents territoires, des plateformes de conception, de test et d'apprentissage des processus de production, notamment dans la filière des médicaments biologiques (**Reco n°5**). Elle recommande également que les actions conduites actuellement pour créer des « territoires de grande ambition » fassent une place significative au secteur de la santé, en tant qu'il est majeur pour notre économie (**Reco n°9**)

*

* *

⁴ En effet, cette Réglementation exclut toute PME qui a au moins 3 ans et dont « le total des réserves, diminué des pertes accumulées, présente un solde négatif qui excède plus de la moitié du capital souscrit, primes d'émission comprises »

TABLE DES RECOMMANDATIONS

Avertissement : l'ordre dans lequel sont récapitulées ci-dessous les recommandations du rapport correspond à une organisation des recommandations par nature de mesures. Le numéro qui leur est attribué correspond à leur ordre d'apparition au fil des constats et analyses du rapport.

Mesures organisationnelles :

Recommandation n°7 : Comité interministériel et Délégation pluridisciplinaire permanente de l'innovation en santé : Conforter le CSIS dans son rôle de Comité interministériel en établissant un lien formel avec le rôle de Conseil stratégique prévu dans le PLFSS, autour du délégué à l'innovation en santé. Ce Comité revisité aurait entre autres missions celle du développement et de la gouvernance de l'innovation en santé, chargée d'anticiper et de préparer les transformations à long terme du secteur, avec l'impulsion de représentants de l'Etat au plus haut niveau. Le secrétariat du Comité et du Conseil stratégique et du Comité technique également prévu au PLFSS serait assuré par une délégation permanente pluridisciplinaire unique (santé, recherche, politique industrielle).44

Recommandation n°4 : Régulation transversale : mettre en place dès 2018 une mission de préfiguration d'une instance de régulation (financée par le Fonds d'innovation Santé) chargée de définir le cadre d'interactions entre acteurs industriels, en précisant notamment les modèles économiques associés aux nouvelles solutions thérapeutiques composites et en favorisant un partage plus équitable de l'accès aux données. L'enjeu est de faire émerger les modes d'intégration les plus efficaces pour le patient et portant le plus de valeur pour l'industrie.....35

Valorisation des données :

Recommandation n°3 : Evaluation des thérapies innovantes : Confier à la structure permanente recommandée dans ce rapport (recommandation 7), ou à défaut au délégué à l'innovation en santé, le recensement des initiatives visant la démonstration de valeur des thérapies par le résultat. Proposer une aide au financement de celles qui sont les plus avancées (via le Fonds d'innovation Santé, pour 2 M€) pour favoriser les évaluations de ce type et accélérer le déploiement des thérapies innovantes.30

Recommandation n°2 : Valorisation des travaux des associations de patients : confier à la structure permanente recommandée dans ce rapport (recommandation 7) ou à défaut au délégué à l'innovation en santé le recensement des travaux des Associations de Patients pour identifier et soutenir, via le Fonds d'innovation Santé (pour 2 M€), celles qui produisent des données d'intérêt général pour la recherche ou celles qui mènent des travaux de recherche d'intérêt général.29

Aides à l'innovation :

Recommandation n°5 : Plateformes de simulation des procédés de production : flécher une partie du PIA 3 santé vers le financement de nouvelles plateformes, à l'exemple de celles d'Evry et Strasbourg, aptes à faciliter et accélérer la mise en production pour les PME des médicaments biologiques et des dispositifs médicaux, avec un effet d'ancrage territorial : campus, outils de simulation et de préfiguration des procédés industriels, salles blanches stériles. (20 M€ par plateforme).40

Recommandation n°8 : Financement des jeunes entreprises : Confier à la DGE deux actions :

1. Demander à Bpifrance et aux autres organismes publics de prendre en compte au plus vite la révision de la Réglementation Européenne sur les catégories d'aides compatibles avec le marché intérieur, pour permettre à plusieurs dizaines de « jeunes pousses » de bénéficier des aides d'État ;
2. Construire un argumentaire à destination de la Commission Européenne d'ici 2020, pour obtenir, sur le prochain exercice, une Réglementation plus favorable à l'émergence des start-ups de la santé.45

Recommandation n°9 : Fléchage des « Territoires d'innovation » : Flécher dans le processus de recrutement des territoires de l'AMI « Territoire d'innovation de grande ambition »⁵ (PIA 3) le développement de structures territoriales d'appui à l'innovation en santé pour au moins 3 territoires (50 M€ par territoire) : Ceci permettra d'y renforcer et soutenir les services fournis aux entreprises du secteur santé par les pôles de compétitivité et les centres d'innovation technologique concernés, ainsi que les centres d'investigation cliniques – Innovation technologique (CIC-IT) et les Living Labs santé et autonomie : mutualisation, animation, partage de bonnes pratiques.....48

Ressources humaines et formation :

Recommandation n°1 : Accompagnement réglementaire des sociétés du dispositif médical : pour maintenir l'activité des petites sociétés du dispositif médical (plusieurs dizaines de milliers d'emplois menacés), débloquer les emplois nécessaires au désengorgement des structures de contrôle (ANSM, LNE/GMED, CPP) et créer une structure transitoire (20 personnes pendant 5 ans pour un montant de l'ordre de 12M€) dédiée à leur accompagnement sur la nouvelle réglementation ; mettre à leur disposition les informations de tests et résultats cliniques nécessaires à l'établissement de leur dossier d'évaluation.27

Recommandation n°6 : Filières de formation en biologie : pour que les usines de production de médicaments biologiques puissent recruter, construire au niveau national des filières de formation en biologie visibles et adaptées à l'ensemble des besoins, notamment celles concernant les procédés de production. Ce point de vue est défendu par les grands industriels (Sanofi, Roche...) et par certains pôles santé, comme Alsace Biovalley. Lancer à cette fin une mission parlementaire, avec le soutien par exemple de la conférence des grandes écoles, sur une évaluation des besoins et un programme de mise à niveau qualitative et quantitative.41

⁵http://www.caissedesdepots.fr/sites/default/files/medias/pia/cahier_des_charges_ami_territoire_dinnovation_grande_ambition.pdf

1 INTRODUCTION

1.1 Le Ministère de l'Economie et le Secrétariat d'Etat à l'industrie ont confié au CGE une mission sur la compétitivité française en matière de produits et services de santé

De très nombreux rapports existent sur la filière santé, tant à l'international – Price Waterhouse Cooper, Ernst & Young, rapports de la commission européenne – qu'en France : rapports publics (OPCEST, HCAAM...), rapports des syndicats professionnels : G5, CSF/CSIS, HCAAM, SNITEM...

Concernant spécifiquement le Ministère de l'Economie, le PIPAME conduit régulièrement des études sur les médicaments et les technologies pour la santé (Dans la période récente, sur les dispositifs médicaux, l'Imagerie médicale, la e-Santé).

Deux rapports récents, commandités par le Ministère, concernaient le médicament, l'un sur les « Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments », l'autre sur la « médecine du futur », dans une logique de définition d'actions correctives ou d'anticipation sur le développement de cette industrie.

Pour autant, le rapport de la HCAAM 2016 rappelle, après analyse des rapports santé sur 20 ans : « Il est frappant de constater que les évolutions actuellement en discussion étaient déjà évoquées dans les travaux anciens ».

La présente mission a été lancée en février 2017 avec le défi de ne pas répéter les conclusions des nombreux rapports précédents, non plus que de paraphraser les livres blancs les plus récents ou les mesures des comités stratégiques mis en place en interministériel pour favoriser une évolution plus favorable du secteur en termes de compétitivité des entreprises de produits et services de santé.

La lettre de mission s'intéresse à la compétitivité des entreprises et à la localisation de la production. Or, il existe aujourd'hui une grande diversité d'entreprises productrices de composantes thérapeutiques variées. Cette réalité a amené la mission à proposer tout d'abord une vision actualisée du secteur et de l'écosystème industriel.

1.2 La méthodologie adoptée associe la lecture des rapports existants, l'audition des différents acteurs et une enquête plus large et pluridisciplinaire au sein du secteur

Le problème posé, celui de la compétitivité des entreprises d'un secteur en forte transformation, comme nous le verrons, est complexe, récurrent, porteur de fortes tensions. Les objectifs de délai contenus dans la lettre de mission, l'ampleur du sujet à traiter, ont conduit la mission à ne pas limiter son investigation à la méthode usuelle d'entretiens face à face et de lecture de contributions écrites.

Une soixantaine de personnes ont été sollicitées sous diverses formes : entretiens, auditions individuelles ou collectives (cf. Annexe 3 : Liste des personnes rencontrées ou interrogées).

L'enquête a été conduite de la façon suivante : dans un premier temps un questionnaire a été diffusé auprès de 320 acteurs du secteur dans leur diversité (Big Pharma, PME pharma, des DM, acteurs de la santé, associations de patients, syndicats...). Dix-huit questions ouvertes ont été proposées. Elles ont porté surtout sur médicament, en accord avec certains termes de la lettre de mission, mais certaines questions permettaient une ouverture aux autres thérapeutiques, et aux problèmes de

l'écosystème. Trente-cinq réponses, qualitativement représentatives, dont une part collectives (syndicats pro, Fédérations hospitalières) ont été recueillies.

Les commentaires ont été nombreux, sur des sujets diversifiés. Le dépouillement a pris la forme de synthèses thématiques. Celles-ci ont été soumises à leur tour pour avis aux répondants et à quelques interlocuteurs nouveaux, constituant ainsi une deuxième vague d'envois. Celle-ci a produit onze réponses.

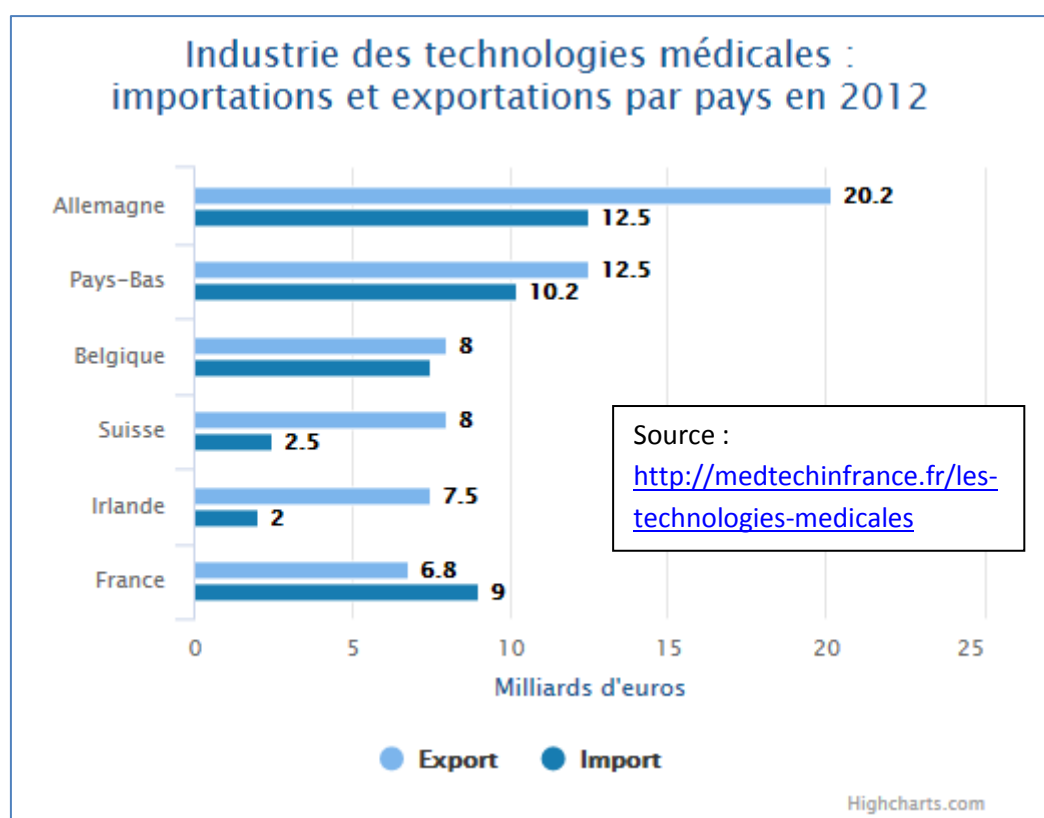
Le résultat final est annexé au présent rapport, et a nourri plusieurs des réflexions qu'il contient.

2 UNE SITUATION FRANÇAISE PREOCCUPANTE DANS UN MARCHÉ MONDIAL INCERTAIN

2.1 Analyse sectorielle de l'industrie de la santé

Au sein du secteur des produits et services de santé, le **secteur du médicament** reste majoritaire, à côté des dispositifs médicaux et de l'e-Santé. Le marché pharmaceutique français représente le deuxième marché européen et le cinquième marché mondial. Il est de plus à forte intensité de R&D : autour de 15% (hors génériques). C'est l'un des quelques secteurs d'activités dont la balance commerciale est excédentaire en France, avec **+ 7,7 Md€ en 2015**. Cet excédent est du même ordre de grandeur que celui d'autres secteurs excédentaires dont il est beaucoup plus volontiers fait mention, comme l'aéronautique (+ 22,3 Md€ en 2015) et l'agro-alimentaire (+ 9,2 Md€ en 2015). Cette communication excessivement prudente trouve ses racines dans notre histoire culturelle, mais nous est rapportée comme un élément important de moindre attractivité de la France, en lien direct avec l'objet de ce rapport.

On notera que le **secteur des dispositifs médicaux**, deuxième segment des produits de santé, est en revanche déficitaire en France, alors qu'il est excédentaire au niveau européen.



Le secteur des industries de santé emploie 100 000 personnes en direct pour le médicament (98 690 personnes en 2016) et 84 000 pour le dispositif médical (83 991 personnes en 2016).

Les caractéristiques spécifiques du secteur des produits et services de santé concernent sa forte dépendance à la commande publique et l'abondance de la réglementation (Voir Encadrés). Cette dernière résulte d'« exigences essentielles », harmonisées en Europe. En santé, elles visent à protéger le citoyen dans l'usage de solutions qui, étant efficaces sur le fonctionnement du corps humain, sont également dangereuses.

Réglementation et mise sur le marché

La réglementation des médicaments est ancienne et stabilisée, avec notamment la mise en place de la commission d'AMM en 1978 et la loi dite « Huriet » de 1988 qui réglemente les essais cliniques. Elle est désormais harmonisée au plan européen. Le préalable avant toute commercialisation d'un médicament en France passe par la procédure AMM d'« autorisation de mise sur le marché », telle qu'elle est définie par l'art.5121-8 du code de la Santé Publique et suivants.

L'autorisation de mise sur le marché est soumise à trois critères principaux : qualité, sécurité, efficacité (article L.5121-9 du code de la santé publique). On vérifie que :

- la composition qualitative et quantitative réelle correspond bien à celle qui est déclarée par le fabricant ;
- le médicament n'est pas nocif dans les conditions normales d'emploi ;
- l'effet thérapeutique annoncé ne fait pas défaut ou est bien suffisamment justifié par le demandeur.

On cherche à s'assurer que tout médicament est au moins aussi efficace qu'un placebo ou qu'un autre médicament existant.

Depuis 1994, la procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) peut quelquefois se substituer provisoirement à l'autorisation de mise sur le marché pour favoriser un accès rapide à certains médicaments concernant des pathologies graves lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique (principalement sida, cancer et certaines maladies neurologiques). Depuis Mai 2014, un règlement européen remplace la directive en vigueur depuis 2001 et permet l'évaluation unique des essais multinationaux et une autorisation unique par les agences de médicament.

La réglementation des dispositifs médicaux (DM) est beaucoup plus récente (93/42/CEE de 1993), rendue obligatoire en 1998. Cette réglementation prend la forme d'un marquage CE qui garantit le respect des exigences essentielles pertinentes, ici l'exigence 3 (définition des performances), 6 (traitement du risque) et 1 (ne pas compromettre la sécurité de l'utilisateur). Elle a déjà subi quelques révisions importantes, et, portée par des directives européennes, a fait l'objet de transpositions différentes selon les pays.

Un **nouveau cadre réglementaire des DM** vient d'être publié en mai 2017 (2017/745) : il s'agit désormais d'un règlement, sans transposition dans les lois des Etats, conduisant donc à terme à un paysage harmonisé. Son application deviendra obligatoire dans tous les Etats en 2027, mais cette obligation peut être décidée de façon anticipée par certains Etats, dès 2020, à leur initiative. C'est le cas de la France.

Ce cadre rapproche par ailleurs les exigences de l'Union de celles de la FDA américaine, harmonise les évaluations des différents pays par la mise en place d'un pool d'experts internationaux, réduisant ainsi les inégalités potentielles d'appréciations d'une agence d'évaluation à l'autre en Europe.

Réglementation et prise en charge

Certains médicaments, certains dispositifs médicaux (DM) peuvent être pris en charge pour tout ou partie par l'assurance maladie.

Pour permettre le remboursement du médicament, la prescription doit être faite dans le cadre des indications thérapeutiques ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ouvrant droit à la prise en charge et les médicaments doivent figurer sur la « Liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux », fixée par arrêté ministériel.

Mais il existe des procédures dérogatoires (remboursement hors AMM) en réponse à des situations très spécifiques.

Le remboursement d'un médicament repose sur les étapes suivantes :

- avis sur le Service Médical Rendu (SMR) et appréciation du progrès (ASMR), délivrés par la Haute Autorité de Santé (HAS) ;
- définition du taux de remboursement, par l'Union Nationale des Caisses d'Assurances Maladie (UNCAM) ;
- fixation du prix public par le Comité Economique des Produits de santé (CEPS).

La prise en charge d'un dispositif médical s'effectue selon le cas, par l'inclusion dans un acte, ou dans la liste des produits et prestations remboursés - LPPR. La décision repose sur le bénéfice avéré, l'utilité, le service médical rendu par la solution.

Pour obtenir le remboursement de leur dispositif médical à usage individuel, les fabricants doivent, après obtention du marquage CE, déposer des dossiers de demande de remboursement auprès de deux organismes qui effectuent des évaluations complémentaires :

- la CNEDiMTS, commission spécialisée de la HAS ;
- le Comité économique des produits de santé (CEPS), qui est chargé de fixer avec les fabricants un tarif de remboursement ou un prix limite de vente.

C'est après ces deux étapes initiales qu'intervient le remboursement par l'Assurance Maladie, décision qui appartient au ministre chargé de la Santé.

Le forfait innovation est une prise en charge dérogatoire d'un produit ou d'un acte innovant. Elle est conditionnée à la réalisation d'une étude visant à en confirmer l'intérêt. Cette prise en charge dérogatoire est décidée par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale, après avis de la HAS

2.1.1 L'industrie de la santé est marquée par des essais cliniques longs et coûteux et des chiffres d'affaires nationaux sous contrainte

Historiquement, le cycle de vie du médicament se caractérise par 10 à 15 ans incompressibles entre la découverte de la molécule et sa commercialisation. Parmi les dispositifs médicaux, les solutions techniques les plus risquées - implants par exemple - sont confrontées à des délais voisins. On notera que certaines solutions technologiques de santé échappent à cette exigence. Mais le champ réglementaire de la santé s'étend : hébergement des données de santé, applications mobiles et objets connectés en santé non DM...

Les essais (nommés « investigations » pour les DM) correspondent aux étapes suivantes, qui jalonnent de façon voisine mais pas tout à fait identiques le cycle de vie des solutions de type médicament versus DM :

- **Essais précliniques :**
 - pour les médicaments, tests *in vitro* sur des cellules en culture ; tests *in vivo* sur des animaux ;
 - pour les solutions technologiques : selon la technologie et les cas d'usage.
- **Essais cliniques :**
 - pour le médicament : Phase I : tests sur des volontaires sains ; Phase II : tests sur un petit nombre de patients ; Phase III : tests sur des centaines de patients ;
 - pour les solutions technologiques : selon la technologie et les cas d'usage (y compris en se référant aux 3 phases du médicament si la solution est associée à une molécule, par exemple).
- **Essais post AMM – Phase IV (médicaments) ou post marquage CE (DM) :**
 - Ces essais complémentaires peuvent être obligatoires pour valider « définitivement » une preuve de concept, pour vérifier la légitimité d'un prix, pour revisiter le service médical rendu compte-tenu du développement des connaissances.

Les coûts engendrés par les essais cliniques sont incompressibles, tandis que chaque pays contrôle son budget de santé de façon de plus en plus drastique.

2.1.2 A côté des Big Pharma, PME, TPE et start-ups se développent

Historiquement, le secteur de la santé était dominé par de gros laboratoires pharmaceutiques, les « Big Pharma », et concentré sur le médicament.

Mais aujourd'hui, les Chiffres d'Affaires réalisés en France sont respectivement :

- **53 Md€** en 2015 pour le **médicament**, dont 7 Md€ pour le bio-médicament ;
- **28 Md€** en 2015 pour le **dispositif médical** ;
- **3 Md€** pour l'**e-Santé**, dont la part relevant de la réglementation DM est aujourd'hui marginale.

Les sociétés de dispositifs médicaux sont à 92 % des PME, dont 45 % de TPE.

De même, les bio-médicaments sont majoritairement issus de petites sociétés.

Ces petites sociétés doivent obéir aux mêmes types de contraintes que celles des Big Pharma, tout en fonctionnant sur des modèles et des métiers sensiblement différents.

La e-Santé est aujourd'hui un secteur aux contours flous : nous retenons la définition proposée par le PIPAME dans la récente étude « E-santé : faire émerger l'offre française en répondant aux besoins présents et futurs des acteurs de santé »⁶ : « *Le marché de l'e-santé est composé de trois sous-segments représentant des industries et des services très diversifiés, ce qui rend difficile l'émergence d'une filière unique. Le **segment des systèmes d'information** est dominé d'une part, par les pure players et éditeurs diversifiés et d'autre part, par les opérateurs publics. Les spécialistes de télémédecine et les fabricants de dispositifs médicaux se partagent le **segment de la télémédecine**. Le **secteur de la télésanté** constate, quant à lui, l'arrivée de nouveaux acteurs : les assurances et mutuelles qui voient dans la médecine prédictive et les objets connectés un moyen d'améliorer leur connaissance des risques de santé ; les laboratoires pharmaceutiques qui se limitent encore à une numérisation des pratiques existantes ; et les GAFA (Google, Apple, Facebook, Amazon) qui détiennent une grande capacité de récupération, de stockage et de traitement des données (Big Data).* ». Nous verrons comment cette composante structure et cimente les solutions thérapeutiques, selon des modalités encore imprécises et diversement régulées.

2.2 Les rapports internationaux dressent une vision de l'avenir contrastée : une demande croissante, mais plus difficile à satisfaire

Les analyses du secteur des produits de santé au plan mondial et européen issues des grands cabinets de conseil internationaux et de la commission européenne convergent sur les éléments suivants :

Les perspectives du marché mondial des médicaments et produits de santé sont perçues – à terme – comme prometteuses. Les bases scientifiques du secteur sont de plus de plus riches et les connaissances continuent de s'accroître. La demande de médicaments/de thérapies reste par ailleurs en croissance :

- c'est le cas notamment dans les pays émergents ;
- mais c'est aussi vrai ailleurs du fait du vieillissement des populations, des modes de vie, du développement des maladies infectieuses, des changements climatiques....

⁶ http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/prospective/Numerique/2016-02-Pipame-e-sante.pdf

Les marchés du médicament sont de plus en plus mondialisés – (la France semble plutôt subir cette évolution, avec 11% des besoins français satisfaits localement).

Pourtant l’horizon des nouvelles thérapies est incertain. Il reste difficile pour l’industrie pharmaceutique traditionnelle de changer de représentation et de dégager de nouvelles approches du business. Les analystes internationaux annoncent un virage difficile à prendre au plan mondial.

Concernant les DM, le rapport Ernst & Young “Pulse of the industry” Medical technology report 2012 note que « *De nouveaux produits en rupture avec le passé apparaissent, qui couvrent un large spectre de technologies et de plateformes : apps mobiles, réseaux sociaux, dispositifs intelligents embarquant des capteurs, et bien d’autres encore. Au-delà de leur variété, ces technologies se distinguent des dispositifs historiques par le fait qu’ils mettent le Patient en capacité d’agir et qu’ils sont des sources nouvelles d’Information : les technologies P. I.* »

Les modèles d’affaires du secteur sont en rupture :

- la proposition de valeur est à faire non seulement aux médecins, mais aux payeurs et aux patients ;
- elle concerne non seulement le soin mais aussi la prévention.

Il s’agit de créer de la valeur en collaboration avec l’écosystème et en s’inscrivant dans les processus métier et avec le patient, dans une logique d’obtention de résultats intéressant plusieurs parties prenantes.

Fournir de la valeur ne relève plus d’une force de vente et un marketing orientés médical, mais d’une approche orientée vers les financeurs et les patients. La capture de la valeur, historiquement issue de la vente de produits, relèvera demain des résultats en santé et des données.

2.3 Les rapports français décrivent une situation dégradée, mais font peu référence aux tendances internationales et aux évolutions structurelles du secteur⁷

Malgré les plans, comités, livres blancs, qui attirent l’attention de la Puissance Publique et cherchent à l’alerter sur cette évolution, la France perd du terrain. Les chiffres ci-après sont très largement cités dans les rapports publics français émanant des acteurs industriels du secteur :

- nombre de produits thérapeutiques en développement préclinique et clinique en France (280) < UK (420), Allemagne (320), Suisse (320) ;
- sur la période 2014-2016, 46 AMM ont été délivrées par l’AEM pour des médicaments biologiques, 3 seulement ont un site de fabrication en France ;
- la France est en queue de peloton pour le nombre d’essais cliniques de nouveaux médicaments, loin derrière l’Allemagne, le Royaume-Uni et même la Belgique⁸.

Nombre total d’essais cliniques		
Phase III :	Phase II :	Phase I :
1- Allemagne : 4 484	1- Allemagne : 3 827	1- Allemagne : 428
2- Espagne : 3 649	2- Royaume-Uni : 3 178	2- Royaume-Uni : 426
3- Royaume-Uni : 3 281	3- Espagne : 2 616	3- Espagne : 299
4- Italie : 3 113	4- Italie : 2 543	4- Pays-Bas : 224
5- Belgique : 2 329	5- Belgique : 1 667	5- Belgique : 196
6- Pays-Bas : 1 763	6- Pays-Bas : 1 471	6- France : 189
7- France : 1 686	7- France : 1 437	7- Italie : 129

⁷ A l’exception notable du tout récent rapport « Innover c’est bon pour la santé » publié par l’Institut de l’Entreprise en juin 2017

⁸ EU Clinical Trials Register [consulté le 13 février 2017] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

L'outil industriel n'est pas en adéquation avec l'innovation et les changements thérapeutiques :

- 80% de la production française et 60% des emplois industriels se concentrent sur la fabrication de produits chimiques, essentiellement des produits matures ;
- la France n'est qu'à la 7ème position des pays européens en termes de chiffre d'affaires générés par les biotechnologies ;
- et pourtant 60% du Pipeline Recherche de Sanofi est dans la biologie.

L'argumentation de l'industrie du secteur stigmatise les délais d'instruction des dossiers, le raisonnement « comptable » de la santé, la « non concertation ».

S'agissant des nouvelles thérapies, beaucoup de questions ne sont pas résolues. Le rapport de l'OPCST sur la Médecine de précision, notamment, souligne le risque d'inégalité d'accès aux nouveaux traitements, le coût élevé de certaines innovations, la nécessité d'une protection accrue des données du citoyen, et la nécessaire transformation de l'écosystème de santé (organisation, normes, compétences)

Les payeurs élèvent le niveau de contrainte vis-à-vis de l'industrie, en quête de plus de valeur au sens de l'augmentation du service médical rendu (ASMR). Les financeurs ont besoin plus de bénéfice médical en vie réelle.

La productivité de la recherche reste un problème ce qui place l'industrie devant le dilemme suivant :

- faut-il agir au niveau de la recherche interne (processus de sélection perfectible ?) ou envisager au moins partiellement une externalisation (risques associés ?).

Le CSF/CSIS, qui a présenté 14 mesures réparties en 4 orientations stratégiques, s'inscrit dans ces analyses, avec un accent particulier sur les questions de contraintes réglementaires et de prix des médicaments.

2.4 Les résultats de l'enquête font écho aux rapports internationaux et suggèrent une situation complexe avec un certain nombre de blocages

Les résultats détaillés de cette enquête sont annexés au présent rapport. Les points saillants ci-dessous ont été identifiés. Les plus structurants pour notre mission sont en caractères gras :

- **Il y a une vraie nécessité d'évolutions radicales et conjointes du système de santé d'un côté, de l'outil industriel de l'autre.**
- Les solutions de santé de demain seront portées par une analyse économique faisant une place aux conditions de développement des PME innovantes.
- La question du risque médical requiert une attention particulière.
- La politique publique en santé comprend des normes exigeantes mais doit aussi exprimer des intentions justifiant la mobilisation d'expertises et de l'écosystème.
- **Les solutions thérapeutiques de demain seront pluridisciplinaires. Ceci requiert une transformation des modes de production, une révision des méthodes de fixation des prix, des alliances et compétences nouvelles.**
- Les nouvelles approches thérapeutiques ne verront leurs promesses réalisées qu'au prix d'efforts importants, soutenus par des modèles économiques à construire.
- L'industrie du médicament est en quête de nouveaux modèles de développement. Une attention particulière est à porter aux PME.
- Les nouvelles thérapies issues des nouvelles connaissances de la protéinique, de la génétique sont porteuses de nombreux problèmes qui nécessitent de repenser l'écosystème.

- Demain, l'impact des solutions fera l'objet d'un suivi qui mobilisera tous les acteurs. Cette perspective inquiète et met en tension l'accès aux données, les changements de pratiques, l'éthique.
- **L'information devient surabondante et partagée. Les données sont porteuses de nouvelles valorisations, tant au niveau du soin que de l'organisation de l'écosystème**
- L'implication active des patients, l'information et la formation de tous sont une nécessité
- Les nouvelles connaissances médicales sont au cœur de transformations du système de santé. Aucun sujet ne doit être laissé pour compte.
- Des perspectives consensuelles existent en santé, qu'il convient de mobiliser : réhabilitation de molécules, nouveaux modes d'administration, vaccins.
- Certains types de médicaments font l'objet de conjectures : indispensables et donc solvables, ou au contraire générateurs de problèmes de financement.

La mission note une proximité d'analyse entre ces réponses et ceux des rapports internationaux, ce que ne font pas apparaître de façon aussi claire les rapports nationaux. Ainsi, les difficultés de l'industrie française ne sont pas, pour l'essentiel, spécifiquement françaises. D'autre part, les acteurs du secteur ont une vision sensiblement plus large des transformations en cours que ce que pourraient laisser penser les documents publiés. Ceci est à la fois rassurant en termes de prise de conscience des acteurs et préoccupant au niveau d'une dynamique collective qui apparaît largement dominée par les tensions associées aux négociations nationales. Le rapport de l'Institut de l'entreprise de juin 2017 déjà cité constitue une exception notable : les réflexions qu'il présente, largement inspirées d'exemples étrangers, conjugue de façon convaincante les dimensions industrielles et de santé, dans une logique collaborative nouvelle.

Face à ce constat, la mission confirme les sources de ces tensions : justification des contraintes réglementaires, modalités de fixation des prix. Cependant, elle a focalisé son investigation sur les zones d'ombre des travaux nationaux en mettant en évidence des besoins d'évolutions structurelles, tout en proposant quelques actions concrètes. Ceci vaut notamment pour l'attractivité de la France, point d'attention de la lettre de mission.

3 LE SECTEUR DE LA SANTE EST EN PLEINE MUTATION ET EN QUETE D'UN NOUVEAU MODELE

3.1 Enjeux et limites de la « médecine du futur »

Le rapport « médecine du futur » a été signalé à la mission, avec une demande de réflexion complémentaire sur le sujet. Les réflexions qui suivent visent à apporter un éclairage en ce sens. Il résulte très largement de l'enquête présentée précédemment, en cohérence avec les auditions et rapports consultés.

3.1.1 Les fondements de la médecine du futur renvoient autant à l'essoufflement de la médecine actuelle qu'au développement de connaissances nouvelles

3.1.1.1 L'essoufflement de la médecine actuelle

Le succès de la médecine est incontestable, et permet aux populations de vivre plus longtemps. Mais une conséquence est qu'un certain nombre d'entre-elles restent affectées de maladies chroniques qu'il convient de prendre en charge. Par ailleurs, il reste des pathologies non curables (maladies neuro-dégénératives, par exemple). De nouvelles maladies apparaissent. Enfin, la nature même du vivant fait que des remèdes autrefois efficaces ne le sont plus (cas de la résistance aux antibiotiques, par exemple). Certains traitements ont une efficacité temporaire : après un temps de rémission, la pathologie connaît de nouveaux développements et contourne l'action thérapeutique. Enfin, certains profils résistent aux traitements qui conviennent à la majorité.

3.1.1.2 Le développement de nouvelles connaissances

Dans le même temps, de nombreux mécanismes concernant le fonctionnement du corps humain ont été élucidés, tant chez la personne saine qu'au niveau du développement des pathologies. La génétique, l'épigénétique (compréhension de l'environnement biologique et des mécanismes sous-jacents à l'expression des gènes) ont montré le caractère singulier des évolutions pathologiques, et une certaine dissociation entre les symptômes et les causes des maladies. Ceci a conduit la médecine, sans renoncer aux pratiques actuelles qui sont heureusement souvent efficaces, à chercher de nouvelles voies de traitement visant ces causes, en s'appuyant sur les mécanismes nouvellement élucidés. On peut ainsi découvrir des vertus à certaines associations de molécules connues.

3.1.2 La médecine du futur : décryptage

La médecine du futur est symbolisée par le « triple P », plus récemment le « **quadruple P** », avec les **4 mots clés : prédictive préventive personnalisée participative**.

Il faut insister sur le fait que, comme le manifeste clairement l'enquête, cette médecine du futur est certes porteuse de grands espoirs, mais reste très incertaine quant à l'ampleur de ses résultats et l'échéance à laquelle ils pourront être obtenus. Par ailleurs le quotidien des professionnels, sauf pour quelques-uns d'entre eux, est ancré dans la pratique actuelle.

Dans l'intention de tirer les conséquences de cette approche pour l'industrie et sa compétitivité, objet de ce rapport, nous en proposons la lecture suivante :

3.1.2.1 Prédictive et préventive

Ces deux mots renvoient à la dimension temporelle du soin (les autorités de santé parlent de « parcours ») L'attention portée aux personnes qui développent ou développeront des maladies s'inscrit dans le temps long. La consultation et le traitement de crises aiguës cèdent la place à un suivi constant et à un recueil d'information quasiment en continu. Les états de santé ne sont pas stables, et il convient d'identifier des phases d'évolution, chacune étant prise en charge de façon différente.

3.1.2.2 Personnalisée

Cette notion rappelle que chaque cas est singulier. Outre les exigences que cela induit en termes de recueil d'information, elle prend en compte le fait que la solution thérapeutique universelle (Blockbuster) n'existe pas. Les « effets secondaires » sont les effets indésirables d'une thérapeutique inadaptée. Il faut donc « cibler » les populations, ce qui nécessite un nouvel arsenal.

3.1.2.3 Participative.

Le suivi continu dans la vie quotidienne, l'ajustement personnalisé des traitements n'est pas économiquement viable sans que la personne, malade ou bien portante, ne s'en mêle. Ceci nécessite sa formation, son information, la capacité de la société d'offrir aux personnes des services et un soutien en cas de difficulté.

3.2 Conséquence : La chaîne de valeur de la solution thérapeutique se segmente

Les éléments précédents fondent le bouleversement de l'industrie de la santé. Elle est en effet sollicitée pour répondre aux besoins d'information sur les patients, de segmentation des populations selon leur réceptivité aux traitements, de « marqueurs » permettant de déceler à l'avance des risques, des effets, des évolutions négatives. Ces attentes justifient l'émergence de composantes thérapeutiques nouvelles qui ont un nom : biomarqueurs, marqueurs, tests diagnostiques, tests compagnons, objets connectés de santé, dispositifs médicaux, etc. Ils expliquent le développement, à côté de la filière médicamenteuse classique, de nouveaux composants de solutions thérapeutiques complexes, regroupés en introduction de ce rapport dans les sous-filières : « médicament chimique », « médicament biologique », « DM » et « e-Santé ». Ce paragraphe développe les conséquences de cet éclatement sur la chaîne de valeur.

3.2.1 Les composantes de la solution thérapeutique n'ont pas les mêmes sources de création de valeur ni les mêmes perspectives

Historiquement, l'industrie pharmaceutique domine le secteur de l'industrie de santé. Sa principale source de création de valeur provient de sa R&D qui amène des molécules innovantes à forte valeur ajoutée thérapeutique.

Pour un **médicament chimique**, la valeur est dans la **molécule** qui fait l'objet d'un brevet.

La Production de la molécule chimique est simple : une fois obtenu le principe actif, il reste à le préparer et à le conditionner de façon pertinente pour son absorption – par voie orale ou par injection – et à en assurer la promotion au plus grand nombre.

La découverte de nouveaux médicaments chimiques devient de plus en plus rare. Les effets des molécules actives ont été largement explorées, les molécules sont répertoriées dans des chimiothèques, les **marges de progrès** sont **faibles**.

En revanche, l'extension des indications d'un principe actif existant (« vieille molécule ») reste potentiellement un axe d'innovation (cf. Enquête). Cette opportunité résulte soit d'une évolution de nos connaissances et de notre capacité à cibler les usages et les populations réceptives, soit du changement du contexte épidémiologique, soit du couplage de la molécule avec d'autres ou avec des technologies. Ces molécules n'étant plus protégées, des génériques peuvent être disponibles, et cette voie permet de couvrir de nouveaux besoins en maîtrisant les risques et les coûts.

Avec les médicaments **biologiques**, ce sont les **procédés** qui sont protégés, et non la molécule, puisqu'elle existe déjà dans la nature et que des effets thérapeutiques semblables peuvent résulter de molécules voisines sans être en tout point identiques (bio-similarité).

La première génération de la biologie industrielle correspond à des procédés d'extraction de molécules naturelles peu coûteux, accessibles à de nombreux pays non présents historiquement dans le secteur du médicament.

La nouvelle génération des biotechnologies exploite les outils moléculaires du génie génétique pour transférer de l'information génétique à un système vivant et lui faire produire des molécules d'intérêt : insuline et hormone de croissance humaine à partir de simples microorganismes, protéines à usage thérapeutiques...

Les procédés de production qui en résultent deviennent beaucoup plus complexes.

Et les procédés de production à petite échelle, pour les lots cliniques qui serviront aux études cliniques, ne sont pas les mêmes que les procédés de production industrielle destinés à la commercialisation. Le passage à l'échelle est une étape à part entière.

La voie des médicaments biologiques ouvre un vaste champ de possibilités avec des **perspectives prometteuses si on sait gérer les risques**. Le bio-médicament est un produit à forte valeur ajoutée qui intéresse beaucoup les industriels. Ils représentent aujourd'hui plus de 50 % des médicaments développés par les grandes entreprises pharmaceutiques⁹. **L'extraordinaire développement des bio-médicaments est donc un énorme défi en termes d'investissement, mais aussi de formation et d'emploi**. En effet, de nouveaux métiers émergent actuellement pour contribuer à la découverte, à la production et à la réglementation des bio-médicaments. **A travers le monde, ils engendrent plus de 810 000 emplois directs, soit environ 3,4 millions d'emplois totaux en 2015**¹⁰.

La bio-production promet également des alternatives plus efficaces et moins coûteuses que les méthodes chimiques traditionnelles, telle que la synthèse d'hydrocortisone¹¹, empiétant ainsi sur le terrain du médicament chimique.

Les **dispositifs médicaux** sont d'une extrême diversité et ne peuvent rentrer dans un seul modèle. Certains dispositifs médicaux (ex : laser, ultra-son...) constituent en eux-mêmes un traitement thérapeutique et ont une **valeur directe**, tandis que d'autres (ex : administration d'une molécule ou facilitation d'une intervention chirurgicale...) « ne font qu'accompagner » un traitement thérapeutique en le rendant possible et **trouvent leur valeur indirectement** dans celle de ce traitement.

En particulier, Le principe actif des bio-médicaments est constitué de molécules de grande taille (jusqu'à 1000 fois celle des molécules chimiques) qui, comme les protéines de notre alimentation, sont dégradés en fragments inactifs par les enzymes du tube digestif. Ceci rend obligatoire leur administration par voie injectable. Ainsi leur efficacité est conditionnée par l'existence d'un dispositif d'administration approprié.

Les dispositifs médicaux bénéficient de technologies nouvelles issues de la science des matériaux, la microélectronique, l'informatique à haute performance (High Performance Computing), le traitement du signal... dont les combinaisons offrent de **larges perspectives**.

⁹ apbg Biologie Géologie n°1-2016

¹⁰ Pharmaceutical research and manufacturers of America (PhRMA). Industry Profile 2015, 2015, sur : <http://www.phrma.org/profiles-reports>

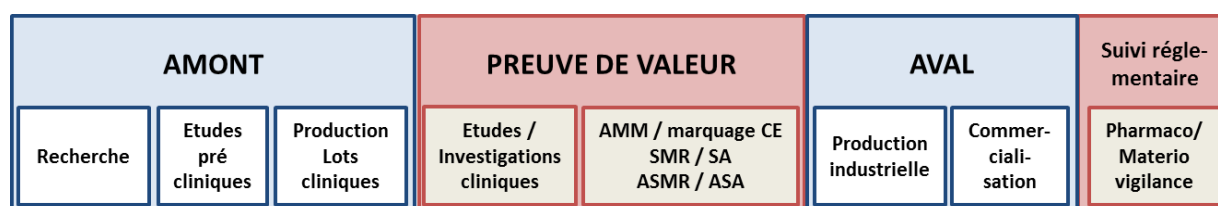
¹¹ <http://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomedicaments1.pdf>

Souvent à la confluence entre de multiples disciplines, le développement des dispositifs médicaux fait interagir de très nombreux acteurs, partenaires ou sous-traitants.

L'e-Santé infiltre toute la chaîne. Nous l'évoquerons dans le paragraphe suivant à propos de l'aval de cette chaîne, principalement dans la relation au marché. Les échanges d'information entre les différents maillons, mais aussi entre les différentes chaînes technologiques pour intégrer des solutions composites et la valeur des informations issues du patient notamment, nous conduisent à approfondir spécifiquement la question des données et les enjeux associés (paragraphe 3.6.)

3.2.2 Les chaînes de valeur des composantes thérapeutiques déroulent les mêmes étapes mais les déclinent différemment

Les molécules et dispositifs médicaux suivent globalement les mêmes étapes.



L'« **Amont** » et « **Aval** » dépendent très fortement de la nature de la composante thérapeutique, notamment en termes de coûts et de durée.

Les coûts et durées associées à la « **Preuve de valeur** » sont incompressibles, sauf pour les dispositifs médicaux classifiés « à faible dangerosité » qui bénéficient d'exigences réglementaires allégées.

3.2.2.1 Amont

Pour les **médicaments**, la recherche fondamentale est menée par des instituts de recherche académique de très grande qualité, comme l'INSERM ou le CEA. Grâce au Crédit Impôts Recherche, cette recherche académique se fait à des coûts très compétitifs dont bénéficient les industriels qui rachètent le brevet et se lancent dans le développement d'un produit.

Cette phase peut durer en moyenne de 4 à 10 ans.

Pour les **dispositifs médicaux**, la situation est très contrastée.

Ils peuvent, comme pour les médicaments, naître d'une idée nécessitant un travail de recherche menée dans les instituts de recherche académique.

- On peut citer dans cette catégorie le cœur artificiel de la société Carmat, créée en 2008, après plusieurs années de recherche et développements collaboratifs. Les premiers essais pré cliniques *in vivo* ont eu lieu en 1989, sur des veaux. Le 1^{er} cœur artificiel a été implanté chez un patient en décembre 2013. Les essais cliniques ont été suspendus par la Haute Autorité de Santé en décembre 2016, suite au décès des 5 premiers patients ayant bénéficié de ce cœur artificiel.

Ils peuvent au contraire se passer de recherche fondamentale et ne nécessiter qu'une mise au point ingénieuse, sans travail de découverte de l'idée.

- Dans cette catégorie, la mission a rencontré dans le pôle de compétitivité Alsace Biovalley l'entreprise BSMTI qui a présenté un de ses derniers projets : pour les fœtus qui souffrent d'un œsophage perforé (maladie rare), un mini-ballon est introduit puis gonflé pour boucher l'ouverture de l'œsophage et permettre ainsi une croissance correcte du fœtus ; au bout de six semaines, un aimant fixé sur la valve d'étanchéité du ballon est mis en mouvement par

un champ magnétique externe qui permet de vider le ballon qui est alors expulsé naturellement par le fœtus.

Les DM peuvent aussi bénéficier d'une transposition à la santé de procédés venus d'autres secteurs.

- A titre d'exemple, la jeune start-up VitaDX de la SATT Paris-Saclay met au point un système de diagnostic précoce du cancer de la vessie, à partir d'un prélèvement dont l'image est analysée en adaptant des algorithmes développés par l'ONERA (secteur spatial).

Ainsi selon le cas, cette phase a une durée très variable et peut être soutenue par la recherche académique ou être entièrement à la charge de la société industrielle.

En France, le défi de la phase amont est surtout de réussir à traduire des découvertes en produits.

3.2.2.2 Preuve de valeur

Avant d'être mis sur le marché, et, le cas échéant, pour bénéficier d'un remboursement, **les solutions** doivent faire la preuve de leur valeur pour le marché.

Bien que les étapes associées semblent similaires entre médicament et dispositif médical (cf. encadré § 2.1.), le **dispositif médical** est en fait dans une situation substantiellement différente de celle du médicament. L'investigation clinique est en effet laissée à l'appréciation de l'industriel :

- Le protocole de test dépend de la nature du dispositif médical mais aussi de l'ambition que se fixe l'industriel, c'est-à-dire de son choix de viser seulement le marquage CE ou de rechercher également un certain niveau de remboursement et de prix
- Le protocole peut être repris d'un dispositif médical ayant déjà obtenu le marquage CE, dès lors que le fabricant du nouveau dispositif peut démontrer que son dispositif est « équivalent » au dispositif déjà évalué
- L'Amélioration du Service Attendu tient compte des résultats obtenus par les dispositifs « équivalents »

Ainsi, si l'évaluation du dispositif médical semble plus souple au premier abord, elle a **besoin**, en fait, pour aboutir, **de disposer d'un maximum d'informations** sur les autres dispositifs médicaux :

- Classification ;
- Description suffisamment précise pour établir les « équivalences » entre dispositifs médicaux ;
- Protocole d'évaluation ;
- Résultats obtenus.

Aujourd'hui, les PME et TPE qui constituent la grande majorité des fabricants de dispositifs médicaux – 1240 entreprises selon le SNITEM, sur un total de 1340 – sont largement démunies devant les choix à faire et le manque d'informations, de cadres de référence et de structures d'accompagnement sur ces sujets.

Les structures supposées les aider, comme l'ANSM ou le LNE/GMED, seul Organisme Notifié français, sont saturées. Les comités de protection des personnes – CPP – dont l'avis est désormais requis dans la quasi-totalité des cas (Loi Jardé) sont depuis lors qualitativement et quantitativement en incapacité de traiter les dossiers dans des délais convenables.

Quant au marché du conseil, il reste faiblement structuré sur ces problématiques très techniques. Vu la diversité des dispositifs médicaux, il est très difficile de trouver le prestataire déjà compétent sur les dispositifs « équivalents » à celui à évaluer.

Dans ce contexte déjà difficile, la décision de mettre en place en France d'ici 2021 la **nouvelle réglementation sur les dispositifs médicaux** (voir encadré sur le cadre réglementaire des DM, § 2.1, p14) peut donner le coup de grâce aux entreprises fragiles, si rien n'est fait.

Certains pôles de compétitivité, comme Alsace Biovalley, ont développé avec succès des actions de soutien sous forme d'un accompagnement personnalisé mais également de mise à disposition de jeunes diplômés spécialisés dans les questions réglementaires pour aider les start ups à franchir le cap des nouvelles exigences. Ce type d'actions devrait être amplifié temporairement pour absorber la charge associée au renouvellement des dossiers d'autorisation d'entreprises en activité dont les ressources ne permettent pas de le faire : plus de 1000 PME sont concernées, avec un poids économique de plusieurs dizaines de millions d'€.

Recommandation n° 1. Accompagnement réglementaire des sociétés du dispositif médical : pour maintenir l'activité des petites sociétés du dispositif médical (plusieurs dizaines de milliers d'emplois menacés), débloquer les emplois nécessaires au désengorgement des structures de contrôle (ANSM, LNE/GMED, CPP) et créer une structure transitoire (20 personnes pendant 5 ans pour un montant de l'ordre de 12M€) dédiée à leur accompagnement sur la nouvelle réglementation ; mettre à leur disposition les informations de tests et résultats cliniques nécessaires à l'établissement de leur dossier d'évaluation.

Pour le médicament et pour les dispositifs médicaux, sauf certains de classe I et II, moins risqués, cette phase peut durer en moyenne de 6 à 10 ans.

Si, pour les médicaments et les dispositifs médicaux de rupture, la durée du parcours réglementaire est comparable à celle de la phase amont, à l'inverse, **le parcours réglementaire étire considérablement le cycle de développement de la majorité des dispositifs médicaux qui relèvent d'une innovation incrémentale.**

3.2.2.3 Aval/Production

Pour le médicament chimique et beaucoup de dispositifs médicaux, la phase de production industrielle s'obtient par un simple passage à l'échelle de la production des lots cliniques.

Pour les **biotechnologies**, en revanche, c'est une **nouvelle étape**, complexe, qui peut faire l'objet d'un brevet et qui gagne à être démontrée avant de lancer les essais cliniques.

Ainsi, les sociétés de biotechnologies doivent attendre encore plus longtemps que pour le médicament chimique avant la commercialisation de leur produit.

Dans ce contexte, la **modélisation de procédés**, la **simulation** et le **prototypage** deviennent des activités à part entière. Elles justifient la **réalisation d'infrastructures spécifiques**, potentiellement mises à disposition des chercheurs, startups et formateurs. Il faut noter qu'un même bio-

médicament fabriqué dans deux bioréacteurs différents sera forcément légèrement différent. Il en découle des contrôles renforcés pour limiter les variations de lot à lot chez un même fabricant. Dans un tel contexte, l'usine de **production industrielle** a grand intérêt à être **à proximité de la R&D**.

De façon générale, y compris pour le médicament chimique, la pression sur les coûts en phase de production, pousse les entreprises à une **optimisation permanente de leurs usines de production** :

- Nouveaux équipements ;
- Nouveaux procédés (par exemple, productivité multipliée par 4 dans le cas de la future usine de fabrication du Fabrazyme de Sanofi¹²) ;
- Remontée et exploitation en temps réel de données permettant de vérifier à chaque instant que les paramètres restent dans la norme et de prévenir les dysfonctionnements (maintenance prédictive).

Ainsi, la disponibilité d'équipes expertes en processus de production, numérisation et robotisation sont des facteurs de performance pour la production.

3.2.2.4 Aval/Commercialisation retour d'expérience et Suivi réglementaire

De plus en plus, la cible et la tendance associées à la commercialisation sont de dispenser un **service** – sur la base d'une solution thérapeutique à composantes multiples – dont l'efficacité est mesurée et les effets exploités en permanence via une **boucle de rétroaction**.

Cette boucle potentielle de contrôle/commande est rendu possible par la numérisation et la connectivité croissantes des appareils de mesure, la présence de plus en plus systématique d'objets connectés au sein des dispositifs médicaux, les progrès des infrastructures de stockage de données, les possibilités d'exploitation des données fournies par les algorithmes... face auxquelles certains freins demeurent comme la discontinuité des réseaux, les questions non résolues de la propriété et de la protection des données personnelles, la rémunération de chaque acteur dans cet assemblage et la liberté du patient.

3.2.2.5 L'engagement du patient et sa place dans la chaîne de valeur

Les nouveaux usages et outils numériques destinés aux patients confèrent un rôle de plus en plus actif et participatif aux patients dans la gestion de leur santé. Ce point est souligné dans l'enquête.

La recherche constante d'amélioration du service rejoint les préoccupations de la pharmaco et matériovigilance et les **associations de patients** y jouent parfois un rôle très actif, notamment lorsqu'elles se dotent de **réseaux sociaux** et **recueillent et exploitent des données sur l'expérience du patient**.

Ces données peuvent être mises à disposition des chercheurs pour fournir une vision complémentaire à celle issue de l'exploitation des données cliniques et médico-administratives.

C'est par exemple un des objectifs du projet MoiPatient, qui part des pathologies liées à l'insuffisance rénale mais a vocation à couvrir d'autres pathologies.

Certaines associations utilisent leurs propres fonds pour choisir et/ou conduire des études de recherche qui feront progresser le traitement de la maladie ou la vie avec la maladie. Ainsi, l'AFA (Association François Aupetit, qui lutte contre les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) consacre à ses projets de recherche 275 000 € par an (sur un budget annuel total de 1,4 M€) et contribue par ailleurs à des études nationales et internationales. A une beaucoup plus grande

¹² <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/030384264762-sanofi-adapte-son-outil-de-production-a-lessor-des-medicaments-biologiques-2094590.php>

échelle, l'AFM Téléthon (Association Française contre les Myopathies) dépense 73 M€ par an, pour financer ses 3 laboratoires de recherche et ses 500 chercheurs, sur un budget annuel total de 130 M€.

Les initiatives de ce type méritent d'être identifiées et encouragées pour que la recherche en santé puisse s'appuyer sur l'expérience des patients et plus largement sur des données insuffisamment exploitées aujourd'hui.

Ainsi, la mission recommande d'examiner les travaux des Associations de Patients pour identifier celles qui rassemblent des données d'intérêt général pour la recherche ou celles qui mènent des travaux de recherche d'intérêt général. De telles associations pourraient être labellisées et, le cas échéant, soutenues financièrement dans leur collecte de données ou leurs travaux de recherche.

En phase d'évaluation, l'expérience des patients commence à être prise en compte. Ainsi, la HAS a lancé une expérimentation sur l'évaluation de 23 thérapies (22 médicaments et 1 dispositif médical) intégrant le point de vue des patients sur les thérapies évaluées. Sur la base des résultats obtenus, la HAS a décidé de pérenniser l'expérimentation¹³.

Recommandation n° 2. **Valorisation des travaux des associations de patients** : confier à la structure permanente recommandée dans ce rapport (recommandation 7) ou à défaut au délégué à l'innovation en santé le recensement des travaux des Associations de Patients pour identifier et soutenir, via le Fonds d'innovation Santé (pour 2 M€), celles qui produisent des données d'intérêt général pour la recherche ou celles qui mènent des travaux de recherche d'intérêt général.

3.3 La valeur globale des solutions reste elle-même largement méconnue

3.3.1 La mesure de valeur résultant des essais cliniques du médicament est contestée

Des travaux récents ont révélé que même des essais cliniques bien conduits visant la mesure des effets de produits médicamenteux ne garantissent pas toujours la reproductibilité des résultats¹⁴. Les études de vérification de la validité effective des promesses de résultats sont d'ailleurs rares au plan mondial. Ceci résulte de la complexité et du nombre des facteurs faisant le succès d'une thérapie, que les nouvelles connaissances médicales et notre capacité à recueillir des données nombreuses commencent à révéler.

Réciproquement, des thérapies prometteuses peinent à démontrer leur valeur au travers des essais cliniques conçus pour les médicaments « traditionnels ».

En particulier, le cadre français d'évaluation des médicaments est mal adapté aux biothérapies ciblées.

Certains pays font bouger les lignes pour tenir compte du nouveau modèle thérapeutique :

¹³ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2795276/fr/apres-le-succes-de-l-experimentation-sur-la-contribution-des-patients-a-l-evaluation-des-produits-de-sante-la-has-perennise-et-ajuste-le-dispositif

¹⁴ <http://www.bmsystems.net/download/Publication-Selective-Publication-of-Antidepressant-nejmsa065779.pdf>

- Les agences américaine (*Food and Drug Administration*) et européenne (*European Medicines Agency*) assouplissent leurs procédures pour délivrer des Autorisations de Mises sur le Marché (AMM) dès la phase 2 des essais cliniques (essais réalisés sur un plus petit nombre de patients)
- Au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence a mis en œuvre depuis le 1^{er} avril 2016 la possibilité d'octroyer à une thérapie anti-cancéreuse un remboursement provisoire pour une durée qui peut aller jusqu'à deux ans, le temps que puissent être fournies des données cliniques suffisamment robustes.

En revanche, la Haute Autorité de Santé (HAS) maintient des règles de remboursement fondées sur des critères pensés à l'époque des blockbusters du médicament chimique.

Dans ces conditions, les thérapies innovantes, notamment les bio thérapies ciblées, ont du mal à accéder au remboursement et donc au marché français alors même qu'elles ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

L'enjeu pour les laboratoires est d'obtenir une forme de remboursement, même partiel et provisoire, pour avoir le temps de démontrer, par l'exploitation des données des patients traités, les bénéfices de leurs thérapies.

Par exemple, le laboratoire Roche explore cette approche à ses frais (ordre de grandeur : 2 M€ par an pour collecter et exploiter des données et rechercher ainsi un nouveau modèle de modulation du prix d'un médicament).

Le remboursement personnalisé des médicaments. *Le laboratoire Roche propose un **modèle de remboursement personnalisé (PRM) de ses traitements**. Cette approche consiste à collecter des données préexistantes dans les établissements de soins, sur l'utilisation et l'efficacité de certains médicaments, pour en tirer des conséquences en termes de modulation du prix du traitement en fonction de sa valeur. Une première approche a été menée sur le cancer du sein avec plusieurs établissements de soins et en lien avec les différents acteurs (pharmaciens, oncologues, directeurs informatiques et directeurs d'établissements...). Le projet rassemble aujourd'hui plus de 100 établissements de santé. Les premières extractions confirment que ces données de vraie vie sur la prise en charge du cancer du sein en France permettent bien d'envisager la mise en œuvre de modèles de prix différenciés. C'est ce qu'ont reconnu les pouvoirs publics dans un rapport sur l'évaluation du médicament, précisant que « ce projet pourrait nourrir une réflexion sur de nouvelles modalités de financement des produits, plus spécifiquement lié à leur usage (indication, durée de traitement, association, population traitée), voire à leur performance (réponse au traitement par exemple) ». Une des virtualités du Big Data est donc d'appuyer des mécanismes plus précis de remboursement permettant une utilisation plus rationnelle du budget de l'Assurance maladie.*

Ainsi la mission recommande que ce type d'expérimentations, consistant à exploiter des données en vie réelle pour démontrer le bénéfice d'un médicament ou d'une indication, soient étudiées et soutenues, le cas échéant élargies, pour évaluer l'intérêt d'assouplir le cadre réglementaire d'accès au remboursement et les conditions associées.

Recommandation n° 3.

Evaluation des thérapies innovantes : Confier à la structure permanente recommandée dans ce rapport (recommandation 7), ou à défaut au délégué à l'innovation en santé, le recensement des initiatives visant la démonstration de valeur des thérapies par le résultat. Proposer une aide au financement de celles qui sont les plus avancées (via le Fonds d'innovation Santé, pour 2 M€) pour favoriser les évaluations de ce type et accélérer le déploiement des thérapies innovantes.

De telles études sont actuellement réalisées par des industriels pour démontrer, à partir de nouveaux éléments de preuves en vie réelle, l'intérêt de mettre en place des aménagements ou dérogations au cadre d'évaluation des thérapies qui permettraient d'ouvrir le marché français -- même provisoirement et sous conditions -- aux thérapies innovantes.

3.3.2 Une difficulté sera d'évaluer globalement le parcours de soins et non plus individuellement chaque étape qu'il déroule.

L'évaluation globale d'une prise en charge (prévention incluse) suppose de pouvoir consolider divers épisodes en et hors l'hôpital. La maîtrise de ces échanges, la capacité à collecter de façon fiable et en continu un certain nombre de données et de les consolider restent des obstacles importants à cette évolution.

3.3.3 Le patient et son comportement sont aussi des inconnues du système

Spécifiquement, les données du patient collectées à domicile relativement à sa santé supposent sa contribution, potentiellement celle de l'entourage, et celle de professionnels aux diverses compétences. Ceci explique l'engagement constaté des Big Pharma auprès des associations de patients, d'autant que ces dernières se dotent parfois elles-mêmes d'outils de collecte de ces données.

3.4 La valorisation des nouvelles solutions thérapeutiques nécessite de changer les usages et les rôles

Le rapport OPECST de 2014 sur la « médecine de précision »¹⁵ souligne que « *le facteur humain conditionne la réalisation des bénéfices cliniques et de la valeur économique annoncés. Or l'appropriation de cette nouvelle approche par les professionnels, leur maîtrise des techniques associées, ne va pas de soi comme la lenteur de pénétration du numérique en santé l'a montré. De plus, l'impact de cette nouvelle médecine sur la relation au patient auquel est révélé sa différence constitue un changement plus profond que la diffusion de la culture de l'Internet : la représentation de la maladie dans le corps social en sera fortement affectée* ».

3.4.1 Les professionnels et les structures de soins sont fortement impactés

3.4.1.1 Maîtriser les nouvelles thérapies pose des défis techniques et de système d'information

C'est aux équipes médicales qu'incombe la tâche de définir la meilleure combinaison thérapeutique, compte tenu de l'état de santé du patient, de ses diverses pathologies, souvent plurielles avec l'âge, et des traitements qu'il a reçus, ainsi que de son engagement ; mais cette décision doit aussi prendre en compte non seulement la compatibilité médicale pour éviter les effets iatrogènes, mais aussi la compatibilité technique des composantes de la solution disponibles sur le marché

Il apparaît nécessaire d'identifier ou de mettre en place une initiative - projet de santé, politique de santé ou structure pilote - pour favoriser la capitalisation des connaissances sur ces

¹⁵ Rapport « Les progrès de la génétique : vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée ». par MM. Alain CLAEYS et Jean-Sébastien VIALATTE, députés, 22 janvier 2014

combinaisons complexes et le choix, pour chaque patient, de la meilleure solution. Une telle initiative doit nécessairement s'appuyer sur un système d'information. Nous reviendrons sur cet aspect par la suite.

3.4.1.2 Les nouvelles thérapies posent aussi des questions structurelles, de rémunération et d'organisation

- Le virage vers l'ambulatorio et la médecine de ville s'impose pour des raisons économiques mais peine à devenir la norme. Parmi les obstacles, on peut citer : la nécessité de tracer les produits dangereux, de développer les échanges d'information entre la ville et l'hôpital, la possibilité de rémunérer certaines professions en dehors du budget hospitalier
- Les bio-médicaments révolutionnent aussi la prise en charge de nombreux malades¹⁶ et s'inscrivent au cœur d'une révolution médicale, orientée vers la médecine personnalisée. Désormais, le médecin ne traite plus une maladie, mais c'est tout une équipe soignante qui prend en charge un patient.
- L'usage de tests préalablement au diagnostic ou au dosage du médicament est freiné par le monopole des laboratoires d'analyse médicale. Il est techniquement possible de réaliser des prélèvements au lit du malade (y compris chez lui), grâce à des outils miniaturisés. Mais pour être intéressante, cette pratique nécessite que les médecins aient le droit de pratiquer les tests avant d'administrer le traitement sans passage supplémentaire par les laboratoires d'analyse médical. Cette évolution est ainsi freinée par le monopole réservé à ces derniers pour ce type d'examen.
- Certains dispositifs médicaux (ex : outils miniaturisés d'échographie) permettent de réduire le coût global mais empiètent sur le savoir-faire du praticien : leur usage n'émergera que par une politique volontariste en matière de ressources humaines. La miniaturisation et la baisse des coûts de l'imagerie médicale interpellent les spécialistes actuels de ces technologies ; de même, la miniaturisation d'outils d'intervention s'accompagne du développement de la chirurgie mini invasive ce qui bouscule également la profession de chirurgien. Non anticipée, non accompagnée, ces changements peuvent être boudés par les praticiens et interdire le développement des marchés correspondants.

Ces considérations appellent des réflexions et études sur les transformations structurelles, organisationnelles, de rémunération nécessaires à l'accueil des nouvelles thérapies, à conduire en lien étroit avec le monde industriel porteur des nouvelles solutions. Les exemples étrangers suggèrent la mise en place de forfaits de type « nouvelle organisation des soins » pour accompagner la mise sur le marché d'innovations en phase de remboursement temporaire, accordés sur la base d'un cahier des charges¹⁷.

3.4.1.3 Ces évolutions passent par une information et une formation des professionnels à la définition de nouveaux métiers.

La question de la formation et de l'information concerne tous les acteurs : patients, professionnels de santé, personnels employés dans l'industrie. De nouvelles professions apparaissent : biostatisticiens, analystes de données de santé... Facilitée par le numérique, la formation doit aussi intégrer une compréhension mutuelle des réalités des uns et des autres et des contraintes associées. Les avis ne convergent pas sur le niveau d'information et d'adhésion des professionnels vis-à-vis des solutions nouvelles. La légitimité des acteurs qui assureront leur formation est une question

¹⁶ LabEx MabImprove - Les biomédicaments - 2013, sur : <https://www.youtube.com/watch?v=GZk30keAywk>

¹⁷ Cf. Rapport « Innover c'est bon pour la santé », Institut de l'Entreprise, Juin 2017

L'enjeu de la formation est capital. Il concerne l'ensemble des acteurs de santé et au-delà. En amont, les acteurs de la R&D et de la production. En aval le personnel de santé et également les patients. La reconnaissance du savoir du patient émerge, avec la création des premières « Universités de patients »¹⁸, en France et dans le monde.

La clé est de bien cerner les besoins dans ce domaine et d'élaborer les programmes de formation adaptés. Peu de formations correspondent aux besoins réels qui sont à la fois d'ordre scientifique et technologique mais également organisationnels. Le champ des sciences humaines et sociales doit être mis à contribution.

3.4.2 Le patient chronique devient un enjeu de la création de valeur

Les liens à l'utilisateur et la relation de service

L'arrivée des bio-médicaments injectables a engendré un besoin d'éducation thérapeutique des patients, pour les accompagner dans la prise en charge de leur maladie et de leur traitement afin d'améliorer leur qualité de vie. Les patients diabétiques par exemple, traités quotidiennement par des injections d'insuline, doivent apprendre à suivre leur glycémie en cours de journée tout en adaptant les doses d'insuline à injecter. Pour leur sécurité et leur bien-être, ces patients doivent apprendre à réagir en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Parallèlement la connaissance du savoir propre du patient dans la gestion de sa maladie va devenir incontournable. Des patients-experts formés et reconnus commencent à apporter leur contribution dans ces domaines.

La conception/l'évaluation participative

Le rôle de l'industrie dans l'« encapacitation » et la formation du citoyen et du patient, son engagement dans la conception et l'évaluation des solutions et le suivi des usages pour une valeur élevée et pérenne des solutions thérapeutiques reste à clarifier, avec à la clé une évolution réglementaire le cas échéant. Les Universités de patients, déjà citées, contribuent spécifiquement à ces réflexions. Le rôle et les responsabilités des professionnels qui l'accompagnent en première ligne de soins sont aussi concernés.

Les Living labs en santé et autonomie qui se développent dans la santé peuvent contribuer à relever le défi de la conception et de l'évaluation de solution thérapeutiques polymorphes, en lien avec les structures hospitalières, notamment les CIC-IT.

Ces expériences gagneraient probablement à être fédérées et mobilisées dans le cadre du « forfait organisation » suggéré en 3.4.1.2.

3.5 Une multitude d'acteurs économiques apparaît, soulevant ainsi la question de la cohérence des produits de santé

3.5.1 Le virage des biotechnologies et le foisonnement des dispositifs médicaux font émerger des start-ups, PME et TPE à très forte expertise technologique

Les grands acteurs de la pharmacie investissent historiquement dans une recherche systématique visant à mettre sur le marché des produits à large spectre (*blockbusters*).

Ils ne sont pas armés pour conduire des investigations sur des marchés de niche et dans des champs pointus réclamant une très forte expertise technologique.

¹⁸ <http://www.universitedespateurs.org/>

Les petits laboratoires, startups, spin off issus de centres de recherche peuvent en revanche y trouver des possibilités de développement.

La stratégie des gros laboratoires est alors de préempter ceux qui réussissent et d'enrichir leur portefeuille en procédant à des acquisitions.

Les biotechnologies utilisées en santé se diversifient et requièrent des compétences pointues. Les grands industriels du secteur pharmaceutique français n'ont pas pris à temps ce virage mais la recherche française y est présente. Les pôles de compétitivité en santé, mais aussi certains pôles non spécialisés santé, ou encore des structures régionales comme les CRITT (cf. Chapitre 5), témoignent d'un foisonnement de projets qu'ils contribuent à accompagner aux plans réglementaire, du financement, de la mise en place de nouveaux procédés industriels, avec un engagement significatif de la Banque Publique d'Investissement, mais aussi de fonds privés.

Dans le domaine des dispositifs médicaux, l'innovation est souvent incrémentale et relève de plusieurs types : innovation thérapeutique mais aussi nouvelle expérience patient (amélioration de l'ergonomie, de la tolérance, et du suivi du traitement associé) ou nouveaux modes d'organisation des acteurs de la santé et du patient lui-même autour du traitement. Elle nécessite la rencontre entre des petites équipes techniques de différentes disciplines, des industriels et professionnels de la santé, des patients.

Les dispositifs médicaux sont susceptibles de générer beaucoup de données, et une réflexion reste à mener sur les conditions de leur traitement et de valorisation des résultats.

3.5.2 La compatibilité des différentes composantes de la solution thérapeutique requiert une forme d'intégration

Les progrès de la médecine conduisent à prévenir, cibler, suivre les maladies et les populations, au travers de segmentations très précises, voire au plan individuel. Cet accompagnement dans le temps d'individus ou de petits effectifs requiert des solutions thérapeutiques à plusieurs composantes dont la combinaison fait l'efficacité.

Se posent alors la question de l'interopérabilité des composantes de la solution thérapeutique et celle du partage équitable des risques et des bénéfices entre les différentes parties prenantes.

En effet, pour qu'une molécule biologique puisse atteindre sa cible, il faut que son dispositif d'administration et, le cas échéant, son vecteur aient été conçus pour fonctionner ensemble avec cette molécule.

Par analogie avec ce qui se passe dans d'autres secteurs industriels, on peut alors se demander s'il est possible de définir des normes permettant aux différents types de composantes les respectant d'inter-fonctionner correctement, ou si l'un des industriels fournissant les composantes ou un intégrateur tiers « prendra la main » et imposera aux autres les contraintes à respecter pour le bon fonctionnement de l'ensemble, ou encore si, de fait, les solutions thérapeutiques qui réussissent seront celles dont toutes les composantes seront développées par le même industriel.

Plusieurs initiatives existent pour coordonner la conception de solutions thérapeutiques multi-composantes (actions des pôles de compétitivité, programme Territoire de Soins Numériques, Institut Européen d'Innovation EIT Health ...). Mais elles ne visent pas cette convergence.

Il faut donc raisonner plus globalement en termes de régulation. Les formes institutionnelles de la régulation ont, en effet, de fortes conséquences sur les processus économiques de l'innovation à

l'œuvre. Cette position rejoint celle du Haut Conseil de l'Assurance Maladie, dans son rapport 2016 « Innovation et système de santé » qui présente la régulation en ces termes :

« Le but du système de régulation est de faire en sorte de maximiser le bien-être social, considéré globalement, c'est-à-dire permettre que les innovations se diffusent de façon adéquate, sans excès (surinvestissement / sous-investissement) et pour cela mettre en place les mécanismes de surveillance de marché pertinents, organiser les conditions de la concurrence (capacités d'engagement de long terme mais en même temps relance régulière de la compétition pour limiter les asymétries d'information, maintien de l'équilibre de la structure de marché), délivrer les bonnes incitations (par le canal des prix et des tarifs notamment), limiter les rentes, le cas échéant compenser des charges spécifiques (de service public) de façon transparente ».

Par ailleurs, le développement d'une solution thérapeutique à plusieurs composantes fait collaborer de nombreuses parties prenantes – laboratoires, entreprises des dispositifs médicaux, patients ... – entre lesquels les risques et les bénéfices doivent être équitablement partagés, en fonction d'une contribution à mesurer sur la base de données objectives, selon des règles à contractualiser.

En Italie par exemple, l'agence du médicament et les agences régionales de santé ont, dès 2006, développé des mécanismes de prise en charge conditionnels de nouveaux médicaments. Afin de contrôler le prix croissant des médicaments innovants, l'Italie a mis en place différentes formes de contrats de partage des risques qui s'appuient sur des registres permettant le suivi des patients et la collecte des données nécessaires à la réalisation des clauses de performance.

Recommandation n° 4. **Régulation transversale :** mettre en place dès 2018 une mission de préfiguration d'une instance de régulation (financée par le Fonds d'innovation Santé) chargée de définir le cadre d'interactions entre acteurs industriels, en précisant notamment les modèles économiques associés aux nouvelles solutions thérapeutiques composites et en favorisant un partage plus équitable de l'accès aux données. L'enjeu est de faire émerger les modes d'intégration les plus efficaces pour le patient et portant le plus de valeur pour l'industrie.

3.6 On observe une ruée vers les données de santé

3.6.1 Recherche de médicaments : en quête de données pour sélectionner les molécules les plus prometteuses

Sur dix molécules candidates pour lesquelles démarrent les études cliniques, une seule obtient une Autorisation de Mise sur le Marché, soit un taux d'échec de 90 %.

Compte tenu des coûts que représentent les études cliniques, plusieurs approches sont explorées, consistant à rechercher de nouvelles indications pour des médicaments existants ou à mieux sélectionner les molécules candidates à devenir de nouveaux médicaments, avec l'idée de capitaliser sur les études déjà réalisées.

A titre d'exemple, une des promesses de l'outil Watson d'IBM est d'aider les chercheurs à identifier de nouvelles cibles de médicaments ou de nouvelles indications pour les médicaments existants, via

l'analyse de toutes les données déjà disponibles : articles scientifiques, brevets, publications d'essais cliniques, rapports d'analyse toxicologique¹⁹ ...

Mais un des problèmes auxquels cette démarche est confrontée est la **piètte qualité des données publiées**. En effet, selon l'université de Stanford, 85 % des dépenses réalisées dans les études cliniques sont inutiles²⁰. Beaucoup de leurs résultats ne répondent pas un vrai problème ou traitent d'un problème déjà résolu, ou sont erronées, biaisés ou simplement non reproductibles ...

C'est pourquoi Stanford a créé METRICS dont l'objectif est de promouvoir une meilleure qualité des publications.

3.6.2 Etudes et investigations cliniques : des données pour caractériser les profils candidats et faciliter le recrutement des patients

Les études cliniques industrielles (phases I à III), qui ont pour objet de tester des solutions thérapeutiques en vue d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché, doivent affronter les problèmes suivants :

- 80% des études cliniques sont retardées principalement pour des problèmes de recrutement de patients ;
- 60% des études changent de protocole en cours de route ;
- 48% des études n'atteignent pas le nombre de patients escomptés.

Les investigations cliniques, qui en sont l'équivalent dans le champ des DM, rencontrent des difficultés similaires dès lors que les critères d'inclusion sont exigeants et les populations visées, ciblées.

Les défis sont de trouver un design d'étude clinique suffisamment souple pour maîtriser les risques et minimiser les coûts et retards associés à un changement de protocole, de caractériser au mieux les profils de patients qui répondront, de recruter les patients, d'identifier les sites les plus propices à l'étude.²¹

Le fait de pouvoir capitaliser sur des bases de connaissance constitue un **avantage incontestable**.

C'est ainsi que la CRO Quintiles a récemment fusionné avec IMS Health, société de conseil aux industriels de la santé, pour bénéficier de ses données.

La société IMS Health revendique en effet plus de 15 Petabytes de données collectées (ordonnances, demandes de remboursements, traitements, santé électronique...) qui concernent 90% des ventes de médicaments, 100 000 fournisseurs, 1,4 millions de produits, 14 millions de professionnels et organisations, 500 millions d'enregistrements relatifs à des patients anonymes²² ...

¹⁹ <https://www.ibm.com/watson/health/life-sciences/drug-discovery/>

²⁰ Prof. John Ioannidis on research inefficiencies <https://www.youtube.com/watch?v=yhCteJer8SA> et John Ioannidis - Why most clinical research is not useful https://www.youtube.com/watch?v=Uok-7NPFn4k&index=1&list=PLPdZt8YjI_fBBdx26z1pW8INzOVmtQ4b0

²¹ <https://www.quintilesims.com/-/media/quintilesims/pdfs/qi-clinical-development-solutions-aag-web.pdf>

²² <http://www.imshealth.com/en/solution-areas/healthcare-market-insights>

3.6.3 En vie réelle : des bases de connaissance pour l'aide au diagnostic, l'amélioration continue des traitements, la pharmaco- et la matériovigilance, l'épidémiologie

Un défi des études et investigations cliniques est de refléter des conditions de vie réelle. Cela leur est de plus en plus reproché et constitue un des huit critères de qualité des études cliniques définis par METRICS (cf. paragraphe 3.4.1).

« Plus puissantes que les essais cliniques, les études en vie réelle permettent d'évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments sur le très long cours et sur une large population. Les laboratoires doivent dorénavant faire la preuve de l'efficacité de leurs produits tout au long de leur vie, via des études post-inscription. »²³

Dans ce contexte, la **pharmacovigilance** (études cliniques phase IV) et la **matériovigilance** (investigations cliniques post marquage CE) prennent de plus en plus d'importance.

L'observation des patients en vie réelle et la constitution de bases d'information associées est facilitée par la multiplication des outils et la digitalisation des mesures.

Ainsi, les observations (radio, électrocardiogramme, pression artérielle, surveillances diverses ...) qui étaient il y a 15 ans réalisées le plus souvent par des appareils analogiques ou non connectés le sont aujourd'hui par des appareils numériques et connectés.

Les types d'informations associées au patient sont toujours plus nombreux, avec notamment le développement des techniques de séquençage qui permet d'ajouter aux caractéristiques du patient des parties de son ADN.

Les informations collectées peuvent être déchargées dans des bases de données pour constituer au fil de l'eau de précieuses **bases d'informations sur les patients**, dans le respect des réglementations actuelles et à venir (Règlement Général de Protection des Données qui rentrera en vigueur en mai 2018) : principe de finalité (information préalable sur l'objet des traitements de données envisagés), droit de propriété des données, portabilité des données personnelles, disposition propres aux personnes mineures ...

Ces bases de connaissance soutiennent **l'aide au diagnostic** de nouveaux patients et **l'adaptation continue du traitement** des patients existants.

Par exemple, la société *cardiologs*²⁴ propose une interprétation automatique de l'électrocardiogramme d'un patient. Pour cela, elle a mis au point un algorithme d'apprentissage supervisé qui s'inspire de codes en *open source* de reconnaissance d'image de Facebook et a été entraîné sur la base d'électrocardiogrammes accompagnés de leur interprétation.

A partir de prélèvements de tumeurs, la société *OncoDNA*²⁵ fournit une liste de traitements qui conviennent aux caractéristiques spécifiques du cancer du patient. En phase de suivi de la maladie, elle propose également des tests de surveillance non invasifs qui permettent de mesurer l'évolution de la tumeur et l'efficacité du traitement.

Dans les deux exemples cités, le diagnostic ou la prescription sont posés sur la base d'une observation (l'électrocardiogramme) ou d'un prélèvement (la biopsie).

²³ <http://www.adès-dauphine.fr/les-etudes-en-vie-reelle-vers-une-evaluation-continue-du-medicament-2/>

²⁴ <https://cardiologs.com/>

²⁵ <http://www.oncodna.com/>

Mais il reste vraisemblablement un champ considérable dans l'analyse de données patient issues d'observations de natures différentes et qui s'étalent dans le temps. Avec le défi de pouvoir constituer des bases qui suivent le malade tout au long de son parcours entre l'hôpital, les médecins de ville, les laboratoires d'analyses médicales et autres acteurs.

C'est pourquoi des unités de recherche lancent des **cohortes épidémiologiques**²⁶ – cohorte de malades ou cohorte en population générale – pour disposer de bases d'observations organisées et plus systématiquement renseignées, qui peuvent leur permettre d'étudier les facteurs de risques des maladies ou prouver les effets des solutions thérapeutiques sur le long terme et sur une large population...

Une des cohortes les plus anciennes est la cohorte *Framingham* (du nom de la banlieue de Boston où ont été recrutés ses 5000 sujets), lancée en 1948. Elle a permis de mettre en évidence la plupart des facteurs de risques cardio-vasculaires reconnus aujourd'hui.

En France, on peut citer les cohortes *Constances*, lancée en 2012, riche aujourd'hui de 136 000 personnes et qui a un objectif de recruter 200 000 personnes adultes en population générale, ou *E3N* (100 000 femmes de l'éducation nationale, adhérentes à la MGEN, recrutées en 1990) et *E4N* (*E3N* complétées par des enfants des femmes *E3N* et des pères de ces enfants, pour monter à 200 000 personnes) ou encore *Hepather*, lancée en 2012 avec un objectif de recruter 25 000 personnes traitées pour une hépatite B ou C ...

Google, à travers sa filière santé Verily, vient de lancer le recrutement d'une cohorte de 10 000 volontaires, qui peut être vue comme un ballon d'essai pour une démarche beaucoup plus ambitieuse²⁷.

Le *Portail Epidémiologie France*²⁸ donne accès à un catalogue de bases de données en santé de sources françaises : bases administratives pertinentes pour la santé, registres de morbidité, cohortes, et différents types d'études.

Le *Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)* de la *Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS)*, constitue une source d'informations inégalée dans le monde, au regard du nombre de personnes concernées et de la richesse des données disponibles. Par exemple, depuis 2009, le système établit le chainage entre données de villes et données hospitalières. Mais il a été conçu pour le pilotage des dépenses de santé et son exploitation à des fins épidémiologiques, très complexe et très coûteuse, ne fait que démarrer²⁹.

L'Institut National des Données de santé (INDS) a désormais le rôle d'accorder, au cas par cas des demandes et en fonction de leur justification, l'accès aux données du SNIIRAM et plus généralement

²⁶ Les traitements de ces données de santé, réalisés dans le cadre de recherches, sont encadrées par les méthodologies de recherche dites MR-001 et MR-003 selon que le recueil du consentement exprès ou écrit, libre et éclairé, du patient ou celui de ses représentants légaux est exigé, ou que le patient est simplement informé.

²⁷ Santé : Pourquoi Google lance sa cohorte, *Les Echos*, Mardi 2 mai 2017

²⁸ <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/>

²⁹ Rapport de la Cour des Comptes, mars 2016, <https://www.ccomptes.fr/Accueil/Publications/Publications/Les-donnees-personnelles-de-sante-gerees-par-l-assurance-maladie>

aux données de santé, au Système National des Données de Santé (**SNDS**) dont le périmètre part du SNIIRAM et s'enrichit progressivement : PMSI, Causes médicales de décès, Handicap et Médico-social, Complémentaires Santé ...

En résumé, on voit se constituer un certain nombre de **bases de données, cliniques ou administratives, plus ou moins publiques ou complètement privées**, dont les règles de collecte et d'utilisation, et les ambitions de partage et d'exploitation se précisent très progressivement, compte tenu de la complexité et de la multiplicité des usages possibles et des intérêts en présence.

Cette clarification est nécessaire pour éviter que seuls les acteurs économiques puissants aient accès à des bases de connaissance suffisantes leur permettant de faire progresser leurs propres recherches en épidémiologie, le développement de nouveaux outils de diagnostic et d'aide au traitement des maladies, ou encore de vendre des services à d'autres acteurs.

Et alors que les données en vie réelle vont devenir essentielles à chaque fournisseur pour démontrer la valeur d'une thérapie et lui donner ainsi accès au remboursement et au marché, les petits acteurs qui n'auront pas les moyens de collecter les données associées à la performance de leur composante thérapeutique auront un accès de plus en plus difficile au marché.

Ainsi nous proposons des recommandations sur la mise en place d'une fonction de réflexion stratégique d'une part, de régulation d'autre part, distinctes, pour faire avancer ces sujets (Recommandations 7 p. 44 et 4 p. 35, respectivement)

4 REALITE TERRITORIALE ET ATTRACTIVITE

4.1 Une évolution des critères d'attractivité

4.1.1 Attractivité pour qui, pour quoi ?

4.1.1.1 Maintien d'activité, transformation, création de nouvelles activités de production

Selon les filières, la question de l'attractivité ou du maintien d'emplois sur le territoire prend différentes formes :

- La production chimique est soumise à une compétition internationale des pays consommateurs à faible coût de main d'œuvre. A cet égard, la France est dans une situation favorable par rapport à ses compétiteurs européens. Mais les témoignages recueillis révèlent que le défi de l'Europe, notamment pour les unités portées par des groupes internationaux et qui veulent se maintenir est celui d'une productivité accrue avec une qualité supérieure, qui passe par une **modernisation radicale de la production** et la conversion d'une partie du personnel vers ces nouveaux processus.

- « Aspen, premier groupe pharmaceutique africain, a racheté à GSK l'usine de Notre-Dame-de-Bondeville qui fabrique des médicaments anti-thrombotiques. Cette unité a été rachetée par le groupe sud-africain parce qu'elle « dispose d'un véritable savoir-faire industriel dans les produits injectables stériles, pas forcément lié à un domaine thérapeutique »³⁰.

- La production biologique, notamment de synthèse, requiert des procédés industriels nouveaux, très réglementés, dont la mise au point demande une **recherche-intensive** (modèles de simulation de process de production pour le passage à l'échelle, procédés à haut débit...), et du personnel qualifié. Mettre en place des outils, instruments, plateformes à proximité des équipes de recherche pour réussir cette conversion apparaît comme un moyen d'ancrer la production biologique future sur le territoire. En effet, comme on l'a vu au §3.2.2.3, si les plateformes de production partent à l'étranger en phase de R&D, la production industrielle y restera. Le cas du Génopole d'Evry apparaît prometteur, avec 167 M€ de CA pour 40 entreprises en 2015 et 2396 emplois directs. Les sièges de pôles sont des candidats naturels. Mais ils ne sont pas tous créés, et **d'autres localisations**³¹ **justifieraient des investissements comparables pour rendre plus globalement la France attractive**

Recommandation n° 5. Plateformes de simulation des procédés de production : flécher une partie du PIA 3 santé vers le financement de nouvelles plateformes, à l'exemple de celles d'Evry et Strasbourg, aptes à faciliter et accélérer la mise en production pour les PME des médicaments biologiques et des dispositifs médicaux, avec un effet d'ancrage territorial : campus, outils de simulation et de préfiguration des procédés industriels, salles blanches stériles. (20 M€ par plateforme).

³⁰ <http://www.usinenouvelle.com/article/gsk-cede-le-site-de-notre-dame-de-bondeville-a-son-partenaire-sud-africain.N199616>

³¹ Selon les sites repérés dans <https://archives.entreprises.gouv.fr/2012/www.industrie.gouv.fr/portail/chiffres/produits-sante-bio2010.pdf>

Ces plateformes comporteront dans les sites ou cela se justifie des composantes visant l'accélération de la modernisation industrielle de la production chimique (traçabilité, automatisation, etc.). Cette action devrait s'accompagner d'un bilan des quatre démonstrateurs de procédés industriels en biotechnologies en santé financés dans le cadre du PIA 2 (20 M€ chacun).

Cette action d'ordre financier doit être conduite en cohérence avec la politique industrielle d'intégration évoquée précédemment, de sorte que les actifs constitués contribuent durablement au maintien de l'activité économique dans ces nouveaux secteurs.

Plusieurs témoignages en provenance de grands groupes pharmaceutiques convergent par ailleurs sur le manque de visibilité sur les formations de la filière biologique aux divers niveaux utiles aux unités de production. Ceci est à rapprocher de la faiblesse générale de l'industrie française en biologie : 11000 salariés (hors pharma) contre 37000 en Allemagne, 30 000 au Royaume-Uni, 20 000 en Suisse, 15 000 en Belgique³² ; pour la France, on rappelle que 60% des emplois industriels de l'industrie pharmaceutique se concentrent sur la fabrication de produits chimiques, essentiellement des produits matures.

Recommandation n° 6. Filières de formation en biologie : pour que les usines de production de médicaments biologiques puissent recruter, construire au niveau national des filières de formation en biologie visibles et adaptées à l'ensemble des besoins, notamment celles concernant les procédés de production. Ce point de vue est défendu par les grands industriels (Sanofi, Roche...) et par certains pôles santé, comme Alsace Biovalley. Lancer à cette fin une mission parlementaire, avec le soutien par exemple de la conférence des grandes écoles, sur une évaluation des besoins et un programme de mise à niveau qualitative et quantitative.

- La production de DM est aussi diverse que les secteurs dont ils sont issus. **La présence sur le territoire d'activités dans le secteur d'où provient la technologie du DM** (textile, matériaux, électronique...) est un critère fort. Il permet des mobilités de personnels et assure le renouvellement des compétences et le développement des effectifs.

4.1.1.2 Enjeu de l'accès au marché

Pour les médicaments, chimiques ou biologiques, la **question des prix** est mise en avant par les syndicats industriels qui soulignent que la politique de prix bas de la France serait un frein à l'implantation de la production dans notre pays. En réalité la question du prix est complexe :

³² "Site selection for Life Sciences Companies in Europe", KPMG, Juin 2016. Kpmg.ch

1. Les prix réellement négociés entre Assurance Maladie et laboratoires ne sont pas connus ; en effet, si on connaît le prix facial, on ne connaît pas les remises faites par les laboratoires à l'Assurance Maladie³³.
2. Au-delà de l'écart entre prix facial et prix réel, les prix sont difficilement comparables d'un pays à l'autre ; même si on se base sur les prix fabricants hors taxes (PFHT) faciaux, certains médicaments peuvent avoir plusieurs prix au sein d'un même pays (prix régionaux, prix négociés...) ou ne pas couvrir le même périmètre (pour les génériques, remise aux distributeurs en France mais pas en Allemagne ni au Royaume-Uni)³⁴.
3. Le prix facial en France est néanmoins important car il conditionne le prix dans des petits pays d'Europe centrale et orientale. Il semble que la négociation du prix facial dépende des remises consenties, de la localisation de la production et probablement d'autres facteurs...

L'environnement réglementaire est également souvent évoqué mais l'attente majeure est celle d'une garantie de stabilité.

Ainsi, les services du Trésor, dans une note communiquée à la mission, résument les enjeux de la production de la façon suivante : « Le choix de localisation d'unités de production est, lui, fonction des critères classiques de l'industrie : qualité de la main d'œuvre et des infrastructures, contrôle des risques, fiscalité... »

Par ailleurs, une production locale est souvent perçue comme une bonne façon de promouvoir le médicament dans le pays correspondant... à condition que ce médicament reçoive l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM, niveau européen) et **l'accès au marché**, qui passe, pour les thérapies innovantes, par un **remboursement, même partiel (niveau national) et la possibilité d'en négocier le prix au vu des résultats cliniques obtenus**.

Or les thérapies innovantes reconnues en Europe n'accèdent pas nécessairement au marché français.

De grands laboratoires essuient des refus de remboursement de la part de la Haute Autorité de Santé pour des médicaments disposant d'une AMM et par ailleurs commercialisés dans d'autres pays.

Cette incertitude sur la possibilité même de pouvoir commercialiser en France ne joue pas en faveur de son attractivité. En particulier, elle ne favorise pas une production en local.

En résumé, si le prix du médicament reste important, c'est l'accès au marché qui est devenu le premier enjeu stratégique, avec la nécessité de pouvoir utiliser les données cliniques en vie réel pour négocier le niveau de remboursement.

Une recommandation pour faciliter l'évaluation de thérapies innovantes a été proposée au § 3.5.2.2.

4.1.1.3 Enjeux des essais et investigations cliniques

La question de l'évolution à la baisse du nombre d'essais cliniques en France apparaît de façon récurrente dans les rapports nationaux.

En relation avec le développement économique et la création d'emploi, l'impact de cette localisation est de plusieurs natures :

³³ « Le médicament : A quel prix ? », rapport d'information du Sénat, paragraphes II B 2 et 3, <http://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-7391.pdf>

³⁴ Comparaison internationale des prix du médicament, rapport d'activité 2014 /2015 du CEPS, annexe 8, http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_2014_final_v2_01102015.pdf

- **Pour le pays d'accueil**, les essais sont en soi une activité économique, ce qu'atteste l'existence de sociétés spécialisées, de plus en plus intégrées et mondialisées – les CRO. Ils sont également associés à une question d'image : un pays dans lequel on a une bonne recherche clinique attire les chercheurs de haut niveau.
- **Pour l'industriel**, les essais cliniques ont un impact très positif sur la commercialisation du produit car ils en constituent un moyen de promotion : les leaders d'opinion (forts en France) relaient le produit, des patients ont déjà été traités avec ce produit, les médecins ont déjà une expérience sur ce produit.

4.1.1.4 *Comment favoriser les essais cliniques en France et lesquels ?*

La recherche clinique garde une excellente réputation en France : ce point de vue est défendu tant par les industriels que par les CRO internationaux présents en France.

La France peine cependant sur les questions logistiques :

- Délais de réponse aux demandes d'autorisations administratives ;
- Vitesse de recrutement des candidats ;
- Cohérence avec les objectifs de recrutement.

Ces sujets sont connus et le Leem produit chaque année une enquête pour mesurer l'attractivité de la France en recherche clinique et sa progression³⁵.

Les dispositifs médicaux sont dans une situation particulière : au-delà des difficultés mentionnées ci-dessous, ils ont de vrais problèmes d'accès à l'information, à l'accompagnement, à la compétence.

Des propositions d'accompagnement ont été décrites (cf. § 3.2.2.2.)

4.1.1.5 *Construire dès à présent une vision transverse et à long terme de l'innovation*

La comparaison des thématiques portées par les structures de concertation CSF et même CSIS avec celles des grands cabinets internationaux montre que le champ des problématiques stratégiques est incomplètement couvert dans ces structures nationales. Elles se concentrent essentiellement sur les besoins de clarification dans la politique de santé qui pourraient à court terme stimuler les ventes de produits. Ce constat a été rapporté par plusieurs personnes auditionnées et est présenté comme une dérive à rectifier. Le CSIS devrait être effectivement délesté des questions à court terme (prix et procédure) par le CSF, conformément à la vocation initiale de ces deux instances.

Parallèlement, le PLFSS introduit de son côté deux structures nouvelles, un comité technique et un conseil stratégique, placées auprès du Ministère des affaires sociales et de la santé, qui n'ont pas vocation à intégrer les compétences techniques et industrielles.

Les rapporteurs soulignent le risque de doublonnage et de tension porté par cette multiplication d'instances en charge de l'innovation. Elle propose qu'à minima une délégation permanente et pluridisciplinaire en assure le soutien. Ils recommandent de renforcer le caractère interministériel du CSIS en lui attribuant le rôle prévu pour le « Conseil stratégique » du PLFSS.

³⁵ <http://www.leem.org/enquete-attractivite-2016-du-leem-positionnement-de-france-dans-recherche-clinique-internationale>

Recommandation n° 7. Comité interministériel et Délégation pluridisciplinaire permanente de l'innovation en santé : Conforter le CSIS dans son rôle de Comité interministériel en établissant un lien formel avec le rôle de Conseil stratégique prévu dans le PLFSS, autour du délégué à l'innovation en santé. Ce Comité revisité aurait entre autres missions celle du développement et de la gouvernance de l'innovation en santé, chargée d'anticiper et de préparer les transformations à long terme du secteur, avec l'impulsion de représentants de l'Etat au plus haut niveau. Le secrétariat du Comité et du Conseil stratégique et du Comité technique également prévu au PLFSS serait assuré par une délégation permanente pluridisciplinaire unique (santé, recherche, politique industrielle).

Cette délégation, multidisciplinaire (secteurs primaires, médico-social,...) du fait du caractère de plus en plus multidimensionnel des innovations, élargirait les attributions actuelles du **délégué à l'innovation en santé** en étant dotée des compétences nécessaires en stratégie industrielle et de recherche. La veille sera notamment alimentée par les structures territoriales d'appui à l'innovation dans leur diversité (Cf. ci-après). Elle doit s'accompagner d'une communication publique adaptée aux entreprises de santé et financeurs internationaux, en partant des structures en réseau, et en faisant remonter des informations objectives, complémentaires à celle des grands industriels. Ceci inclut la connaissance des moyens de production grâce une mobilisation coordonnée de ces structures.

4.1.1.6 Financer les jeunes entreprises de santé

La Réglementation Européenne a défini pour l'exercice 2014-2020 les catégories d'aides compatibles avec le marché intérieur, via le texte UE 651/2014 du 17 juin 2014, et en a exclu toute « entreprise en difficulté » au sens de la définition portée par le texte UE 2014/C 249/01.

La notion d' « entreprise en difficulté » renvoie à une équation qui place dans la catégorie des « entreprises en difficulté » toute PME qui a au moins 3 ans et dont « le total des réserves, diminué des pertes accumulées, présente un solde négatif qui excède plus de la moitié du capital souscrit, primes d'émission comprises ».

Bpifrance a traduit cette Réglementation Européenne par l'instruction 2015/0119, émise le 25 novembre 2015. Celle-ci reprend la définition d' « entreprise en difficulté » (UE 651/2014) et prive toute entreprise rentrant dans cette catégorie des facilités de financements offertes par Bpifrance :

- intervention en garantie
- financement adossé à un fond de garantie géré par Bpifrance
- aide aux projets de recherche, développement et innovation

En référence à cette même Réglementation Européenne, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) s'interdit d'attribuer des aides aux entreprises rentrant dans la catégorie d' « entreprise en difficulté ».

La Banque de France a retenu elle aussi les critères associés à cette définition d' « entreprise en difficulté » pour octroyer des prêts.

Or, dans le domaine de la santé en particulier, pour des raisons essentiellement réglementaires développées dans ce rapport, les cycles de R&D, démonstration de la valeur, production, mise sur le marché des entreprises sont extrêmement longs. Il en résulte que la majorité des TPE/PMEs de

santé qui ont plus de 3 ans se retrouvent dans la catégorie des « entreprises en difficulté ». Elles se voient donc fermer les portes des financements publics et des banques du secteur privé qui financent les entreprises innovantes contre garantie de Bpifrance.

En France, la Direction Générale des Entreprises (DGE) et Bpifrance se sont mobilisées pour corriger cette situation. Elles ont notamment répondu à la consultation publique de 2016 visant à la révision du RGEC UE 651/2014 du 17 juin 2014. D'autres pays, comme l'Autriche par exemple, ont eu la même attitude.

Suite à cette consultation publique, une ouverture partielle a été apportée par le RGEC 2017/1084 du 14 juin 2017 : dans l'article premier, paragraphe 4, au c) les « jeunes pousses » (« petites entreprises non cotées, enregistrées depuis un maximum de cinq ans, qui n'ont pas encore distribué de bénéfices et qui ne sont pas issues d'une concentration ») sont réintroduites parmi les entreprises pouvant bénéficier des aides, même si elles rentrent dans la catégorie des « entreprises en difficulté ».

Cependant cette révision ne s'est pas traduite, à ce jour, par une mise à jour de l'instruction de Bpifrance ni de celle de l'ANR.

La mission recommande donc 2 types d'actions :

- A court terme, demander à Bpifrance et aux autres organismes publics de mettre en application la révision UE 2017/1084 du 14 juin 2017 au RGEC UE 651/2014 du 17 juin 2014, réintégrant ainsi certaines « entreprises en difficulté » – celles qui rentrent dans la catégorie des jeunes pousses – parmi celles qui peuvent bénéficier des aides d'État.
- A moyen terme, organiser une remontée d'informations fournie et objective, démontrant les effets délétères de cette réglementation pour les entreprises du secteur de la santé. Cette mobilisation, tant de la Puissance publique que du tissu industriel, vers la Commission Européenne, est indispensable pour obtenir au prochain exercice, à partir de 2020, une Réglementation Européenne plus équitable pour le secteur de la santé, et devra s'appuyer sur toutes les instances disponibles (syndicats professionnels, pôles, DIRECCTEs ...)

Recommandation n° 8. Financement des jeunes entreprises : Confier à la DGE deux actions : 1. Demander à Bpifrance et aux autres organismes publics de prendre en compte au plus vite la révision de la Réglementation Européenne sur les catégories d'aides compatibles avec le marché intérieur, pour permettre à plusieurs dizaines de « jeunes pousses » de bénéficier des aides d'État ; 2. Construire un argumentaire à destination de la Commission Européenne d'ici 2020, pour obtenir, sur le prochain exercice, une Réglementation plus favorable à l'émergence des start-ups de la santé.

4.1.2 Un contexte européen limitant mais plus lisible

4.1.2.1 Un marché européen moins dynamique

Le tassement du marché européen a été évoqué précédemment. Mais ceci concerne avant tout le médicament chimique, et la France reste le 2ème marché européen, intrinsèquement attractif à ce niveau. Les marchés des bio-médicaments, des DM et de l'e-Santé sont en hausse.

Le maintien de la Production en France, en concurrence avec les autres pays européens, repose sur une forte maîtrise des processus de production (cf. recommandation au § 4.1.1.1).

4.1.2.2 *La loi « Jardé », une spécificité nationale qui doit servir le marché français*

Seule l'éthique n'est pas harmonisée au plan européen, du fait à la fois des différences culturelles et entre les instances mises en place pour cette question. La loi française dite « Jardé », qui redéfinit le champ et modalité de passage dans les divers comités des dossiers des essais cliniques (« investigations cliniques » s'agissant de DM), spécifiquement le comité de protection des personnes – CPP – s'inscrit dans ce contexte.

S'agissant des essais et investigations « non interventionnels », le passage en CPP est présenté parfois comme un obstacle supplémentaire, source de délais dans la conception des solutions et sans valeur ajoutée. Le décret du 10 mai 2017, en excluant du champ de la recherche « impliquant la personne humaine » et nécessitant un passage en CPP les enquêtes de satisfaction et les expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé a calmé les esprits. Mais des interprétations restrictives restent possibles. La mission propose les mesures opérationnelles suivantes :

- Développement de l'expertise des CPP dans les domaines nouveaux qui leur échoit dans le cadre de la loi serait souhaitable (cf. recommandation au § 3.2.2.2) Un ajustement des effectifs des CPP devra être réalisé (ressources ANSM), leur permettant d'assumer l'attribution désormais aléatoire des dossiers.
- Sensibilisation, formation des membres de ces commissions aux protocoles d'évaluation des usages en complément des protocoles cliniques classiques, permettant une lisibilité des exigences des CPP et une qualification des dossiers argumentée, à valeur ajoutée pour les porteurs de projets.

4.1.3 Une image nationale à redresser

L'enquête et les échanges réalisés lors de la mission conduisent aux réflexions (provisaires) suivantes émanant des grandes sociétés (les missionnaires ne portent pas de jugement sur ces assertions) :

- **sont vus positivement** : les compétences en recherche, en clinique (soins, investigations), en ingénierie ; le CIR est plébiscité, notamment en ce qu'il compense et au-delà le coût du travail dans le champ de la recherche.
- **sont vus négativement** : le climat social, la suspicion du public vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique, la lisibilité insuffisante des nouvelles compétences (en biologie notamment), une certaine difficulté à y accéder du coup, une taille critique non atteinte dans des bassins pourtant riches mais dans lesquelles **l'expérience pluridisciplinaire et de fertilisation croisée de filières est perçue comme insuffisante**.
- **La communication vers l'étranger est parfois encore éloignée des standards internationaux** : Pitch, langue anglaise, compétition préalable aux contacts pour les PME. Ceci ne permet pas de redresser les préjugés évoqués plus haut. (cf. EIT Health, paragraphe 4.3)

4.2 Un environnement territorial riche mais complexe et mal connu

4.2.1 Un écosystème d'aide à l'innovation complexe, dont les pôles ne sont qu'une composante

Les politiques publiques d'innovation **valorisent les pôles**, chargés spécifiquement de favoriser le développement des projets collaboratifs. Mais il n'y a pas de pôles partout, et ils sont très hétérogènes dans leurs modalités de fonctionnement, leur offre de service et la typologie de leurs membres. Ils coopèrent avec des **structures territoriales autres**, qui préexistaient parfois : Technopôles, Critt, Satt, ou des nouvelles comme les CIC-IT (investigations cliniques) ou les Living Labs santé (co-conception et évaluation des usages). Cette coopération est parfois interrégionale, sans être formalisée ni soutenue.

4.2.2 Une aide à la compétitivité par une offre diversifiées auprès des entreprises, au-delà des projets collaboratifs

Les pôles assurent une activité de mise en réseau des acteurs de la recherche et de l'industrie autour de projets collaboratifs et de leur labellisation. Ceci sert la compétitivité des entreprises qui s'y engagent. Mais il existe d'autres leviers, portés par les pôles mais aussi d'autres acteurs de l'écosystème de soutien à l'innovation sous la forme de **services variés visant la compétitivité des entreprises et leur installation/développement/maintien sur les territoires**, tels que : accompagnement individualisé (avec le concours parfois d'experts extérieurs), conseil réglementaire et réalisation de dossiers, mise à dispositions de ressources (plateaux techniques, environnements de formation ou de nouvelles formes de production ; compétences scientifiques), recherche de financements (régionaux, nationaux, internationaux).

4.2.3 Une connaissance fine de l'écosystème par des soutiens de proximité sans représentation nationale

Selon l'intensité des activités de soutien, certaines de ces structures acquièrent une **connaissance fine du tissu industriel qu'elles contribuent à structurer**, en lien avec les collectivités territoriales, mais aussi entre elles au niveau régional. Les entreprises n'adhèrent pas toutes, mais avec le temps, les relations se développent y compris avec les non adhérents, et des logiques collectives sont perçues.

La complexité de l'écosystème de soutien aux entreprises et sa diversité s'explique par des histoires et des caractéristiques économiques différentes. Il ne faut donc pas l'uniformiser ; mais des **optimisations de ressources sont sans doute possibles et opportunes** dans le contexte notamment de la mise en place des **grandes régions**.

Par ailleurs la proximité de ces structures avec les entreprises, notamment les petites sociétés, justifieraient qu'elles soient **présentes dans les instances de réflexion nationale** afin que les décisions intègrent davantage le potentiel des PME et start-up, qui y sont très mal défendues aujourd'hui.

Ces structures devraient être mobilisées de façon coordonnée (par exemple par la nouvelle délégation à l'innovation ou par la DGE) dans un travail permanent de cartographie des moyens de production.

4.2.4 Des exemples de fédérations nationales d'acteurs locaux : le réseau Tech4Health et le Forum des Living labs en santé et autonomie

Une nouvelle forme de collaboration pluridisciplinaire s'est développée ces dernières années, en aval de la recherche, en amont de la mise sur le marché. Elle associe l'ensemble des parties prenantes (patients, professionnels, fournisseurs, experts techniques et scientifiques) à la conception et à l'évaluation des solutions. Nommée co-conception, cette pratique est parfois portée par de grands groupes industriels, soit par des structures dédiées (Living Labs) appuyées sur des établissements hospitaliers, des laboratoires de recherche, mais aussi des clusters industriels ou des territoires. D'origine diverses, ils ont souvent une forme associative, mais on trouve aussi des sociétés privées, un GIS, voire une absence de structure juridique. Les Living Labs santé sont constitués depuis quatre ans en un réseau également associatif tout en tissant localement des liens avec certains pôles et CRITT, ainsi qu'avec le réseau national des CIC-IT (centres d'investigation clinique pour les DM, labellisés par le Ministère de la santé) et le réseau européen EIT Health. Le partenariat en cours de réalisation entre le Forum LLSA et le réseau des CIC-IT pourrait ainsi inspirer une nouvelle forme d'animation de structures hétérogènes à vocation territoriale.

4.2.5 Synthèse et recommandation

Chacune des structures territoriales de soutien à l'innovation et à la valorisation industrielle en santé, à l'écoute de son écosystème territorial, est la mieux placée pour le structurer et offrir les services les plus adaptés. Il conviendrait que celles représentant le plus fort potentiel soient soutenues et développent des approches exemplaires ; dans le même temps les échanges entre ces structures devrait être renforcés en particulier au sein des grandes régions, avec la mise en place de ressources mutualisées (compétences scientifiques, réglementaires, accès au marché de la santé). L'appel à manifestation d'intérêt « Territoire d'innovation de grande ambition » lancé par le CGI dans le cadre du PIA 3 pourrait fort opportunément soutenir cette proposition. En effet, bien qu'il ne soit pas spécifiquement orienté « santé », cet AMI vise le développement de « territoires d'innovation » pour relever les défis des transitions numériques, démographiques et sociales. « Se soigner » y est cité comme un besoin fondamental des habitants. Sur les 10 territoires cibles, et au vu du poids exceptionnel des produits de santé dans notre économie et à l'export, il serait judicieux que 3 territoires au moins comportent une forte orientation santé.

Recommandation n° 9. Fléchage des « Territoires d'innovation » : Flécher dans le processus de recrutement des territoires de l'AMI « Territoire d'innovation de grande ambition »³⁶ (PIA 3) le développement de structures territoriales d'appui à l'innovation en santé pour au moins 3 territoires (50 M€ par territoire). Ceci permettra d'y renforcer et soutenir les services fournis aux entreprises du secteur santé par les pôles de compétitivité et les centres d'innovation technologique concernés, ainsi que les centres d'investigation cliniques – Innovation technologique (CIC-IT) et les Living Labs santé et autonomie : mutualisation, animation, partage de bonnes pratiques.

³⁶http://www.caissedesdepots.fr/sites/default/files/medias/pia/cahier_des_charges_ami_territoire_dinnovation_grande_ambition.pdf

Il conviendra également d'organiser le partage et le retour d'expérience entre ces structures « pilotes » et celles des autres territoires pour comprendre comment s'exerce l'activité de soutien vis-à-vis des entreprises de santé des différents sous segments (médicaments chimiques, biologiques, DM, e-Santé) et comment diffuser les bonnes pratiques. Ce travail pourrait être animé par une équipe dédiée au sein de la Délégation proposée, en lien avec les Régions.

4.3 Une source d'inspiration : l'institut européen EIT Health

4.3.1 Un consortium européen intégrateur

Au plan européen, l'Institut européen d'innovation en santé EIT Health³⁷, financé par l'Europe dans le cadre du programme « Horizon 2020 », mais aussi par ses membres « partenaires », réunit un nombre important des structures publiques et privées, souvent de grande taille : 473 entreprises, 184 instituts de formation supérieure, 123 centres de recherche et 60 régions et collectivités. Il s'inscrit dans le modèle « KIC » - Knowledge & Innovation Communities - communautés ayant vocation à développer le « triangle de la connaissance » : formation à haut niveau, recherche et business au service de l'innovation et de l'emploi. Les KIC développe un grand nombre d'activités sur l'ensemble du processus d'innovation, y compris des programmes de formation, des projets innovants, l'accompagnement de création d'entreprises. On notera qu'en phase de lancement (actuellement) les acteurs français du KIC sont recrutés exclusivement dans les régions Ile de France et Rhône-Alpes, une extension étant envisagée par la suite.

4.3.2 Un objectif conjuguant explicitement la compétitivité et l'amélioration de la santé.

L'objectif de l'Institut est de « contribuer à accroître la compétitivité de l'industrie européenne » tout en soutenant des objectifs de santé selon trois axes : « Promouvoir la vie en bonne santé », « Soutenir un vieillissement actif » et « Améliorer le système de santé ». Les actions financées par l'institut le sont sous condition explicite qu'elles s'inscrivent dans ces axes. On notera que, même si des Big Pharma sont présents dans la communauté, **le marché visé et celui des DM et de l'e-Santé** : il exclut celui du médicament en tant que tel.

4.3.3 Des actions concrètes favorisant la pluridisciplinarité au service de la performance

Les actions de l'institut s'inscrivent dans trois « piliers », selon le modèle européen des KIC : un volet « projets » (innovation), un volet « Business Accelerator » (création d'entreprises), et un volet « Campus » (formation). Le volet « accélérateur » qui mobilise entre autres explicitement les Living Labs santé, vise l'accès au marché d'offres intégrées à un niveau multinational, dans les champs retenus. **Les actions du volet « accélérateur », très axées vers le développement européen des PME et startups, par des concours, des formations à la communication internationales (Pitch), l'exploitation de besoins exprimés par les usagers, etc. pourraient contribuer à nourrir un élargissement de l'offre actuelle des acteurs territoriaux français de soutien à l'innovation, notamment dans des régions ou sur des marchés non couverts par le KIC santé.** Du reste, certains pôles de compétitivité en santé ont récemment adhéré à l'EIT Health. C'est aussi le cas du Forum LLSA des Living Labs en santé et autonomie.

³⁷ www.eithealth.eu

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de mission

LE MINISTRE DE L'ECONOMIE
ET DES FINANCES

LE SECRETAIRE D'ETAT
CHARGE DE L'INDUSTRIE

Paris, le 27 JAN. 2017

à

**Monsieur Luc ROUSSEAU,
Vice-président du Conseil général de l'Economie**

Objet : mission sur la compétitivité française en matière de produits et services de santé

L'industrie pharmaceutique mondiale doit relever d'ambitieux défis : moins de nouvelles molécules, coût et durée plus élevés des essais cliniques, développement d'une médecine personnalisée qui limite les opportunités de nouveau « blockbuster » à large diffusion, contraintes sur les finances publiques, etc. Dans le même temps les thérapies évoluent grâce aux avancées en génomique, en bactériologie et en biologie de synthèse. Des traitements plus complexes et plus ciblés apparaissent, des molécules connues sont utilisées et combinées pour de nouvelles applications, les méthodes de diagnostics sont plus efficaces et de nouveaux modes d'administration se développent. Ces différents éléments conduisent les acteurs du secteur à mobiliser et intégrer des technologies nouvelles (microélectronique, micro-optique, biomécanique...), de nouveaux modes de production, avec l'opportunité d'émergence de nouveaux marchés et acteurs.

Parallèlement, le « produit » thérapeutique, évolue vers des solutions plus intégrées à forte valeur ajoutée : elles associent molécules chimiques, composants biologiques, instruments de dispensation (micro dispenseurs, piluliers communicants) parfois complexes du fait du prix et de la dangerosité des molécules (comme en oncologie ambulatoire), suivi personnalisé de l'observance et adaptation de la prescription à des données continues en vie réelle. Ceci est susceptible de générer de nouveaux marchés pour l'industrie, potentiellement assorties d'emplois moins exposés que ceux de la production de médicaments classiques. Des opportunités et emplois sont par ailleurs susceptibles d'émerger dans d'autres secteurs, notamment ceux issus des technologies de l'information et de la communication, grâce à l'exploitation des données de santé et le suivi personnalisé des patients.

Dans ce contexte, la recherche française reste active et continue d'être encouragée et valorisée. Il est important qu'elle continue à déboucher sur des investissements permettant la réalisation d'unités de production nationales et la création d'emplois, alors que l'âge moyen des molécules produites en France augmente. Nous souhaitons que le Conseil général de l'économie conduise une mission pour déterminer un plan d'action en faveur de la compétitivité de notre territoire dans ce secteur.

COURRIER ARRIVEE LE

30 JAN. 2017

VP/CGE

N° CGE1ET/2017/01/7513

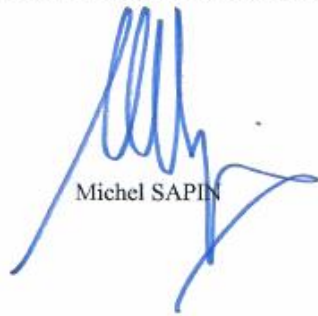
.../...

Vous étudierez les questions suivantes :

- Quels sont les améliorations souhaitables de l'attractivité du site France en matière de conception, développement et production de produits et services de santé pour redevenir un des pays européens les plus attractifs ? Vous veillerez à cet effet à distinguer les éléments déterminants de la localisation de la valeur ajoutée (réglementation, modes de fabrication ou de transport, capacité d'intégration, valeur d'une proximité avec le marché final, par exemple).
- Dans quelle mesure les pouvoirs publics peuvent-ils favoriser les nouvelles approches thérapeutiques et l'articulation entre fabrication de médicaments « classiques », médicaments biologiques, dispositifs médicaux innovants et services associés au traitement, compte tenu des évolutions de l'approche des entreprises en matière d'investissement ? Vous appuierez vos propositions sur une analyse chiffrée concernant à la fois les investissements réalisés et les emplois créés, leur répartition géographique et leur évolution récente dans les pays les plus performants.

Vous vous appuierez sur les travaux existants, notamment réalisés par la DGE et Business France ainsi que ceux des entreprises concernées, de leurs fédérations professionnelles ou de leurs conseils privés. Vous formulerez un plan d'action pour améliorer rapidement notre attractivité et notre compétitivité. Ce plan d'action comportera des propositions opérationnelles et chiffrées y compris sur les effets attendus.

Nous souhaitons pouvoir disposer des grandes lignes du plan d'action avant mi-mars. Vous rendrez vos conclusions définitives sous quatre mois.



Michel SAPIN



Christophe SIRUGUE

Annexe 2 : Liste des acronymes utilisés

AEM	Agence Européenne des Médicaments
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
BSMTI	BS Medical Tech Industry
CEA	Commissariat à l’Energie Atomique et aux énergies alternatives
CGE	Conseil général de l’Economie
CGI	Commissariat Général à l’Investissement
CIC-IT	Centre d’Investigation Clinique – Innovation technologique
CNAMTS	Caisse Nationale de l’Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNEDiMTS	Commission Nationale d’Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRITT	Centre Régional d’Innovation et de Transfert de Technologie
CRO	Clinical Research Organization
CSF	Comité Stratégique de Filière
CSIS	Conseil Stratégique des Industries de Santé
DM	Dispositifs Médicaux
FABS	Fonds Accélération Biologies Santé
Féfis	Fédération Française des Industries de Santé
G5	G5 Santé, Association de 7 entreprises du secteur santé
HCAAM	Haut Conseil pour l’Avenir de l’Assurance Maladie
INDS	Institut National des Données de Santé
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
KIC	Knowledge and Innovation Communities
Leem	Les Entreprises du Médicament
LLSA	Living Lab Santé et Autonomie
LNE/GMED	Laboratoire National de métrologie et d’Essais/
ONERA	Office National d’Etudes et de Recherches Aérospatiales
OPCEST,	Office Parlementaire d’Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques,
OPCST	Office Parlementaire d’Evaluation des Choix Scientifiques et Techniques
PIA	Programme d’Investissements d’Avenir
PIPAME	Pôle Interministériel de Prospective et d’Anticipation des Mutations Economiques
PRM	Personalised Reimbursement Models
SATT	Société d’Accélération du Transfert de Technologies
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SNITEM	Syndicat National de l’Industrie des Technologies Médicales
UNAASS	Union Nationale des Associations Agréées d’Usagers du Système de Santé

Annexe 3 : Liste des personnes rencontrées ou interrogées

Organismes publics et parapublics

Premier Ministre : CGI (Jean-Christophe Dantonel, Bénédicte Garbil)
 Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie :
 - Direction Générale des Entreprises (Benjamin Leperchey, Gaëtan Poncelin de Roncourt)
 - Direction Générale des Entreprises (Marie Lauzanne et Rémi Lataste)
 - Direction du Trésor (Guy Lalanne, Léo Roesch)
 Ministère de la Santé (Jean-Yves Fagon)
 ANSM (Jean-Claude Ghislain)
 INDS (Yvanie Caillé)
 Génopole (Denis Gauvreau)
 Medicen (Christian Lajoux, François Ballet, Béatrice Falise-Mirat)
 System@tic (Jacques Guichard)
 Alsace Biovalley (Guillaume Facchi, Mouhamadou Diop)
 Eurobiomed (Daniel Laune)
 CRITT Bretagne - ID2Santé (Anne-Claude Thébaudin, Hélène Le Pocher)
 Yvanie Caillé, INDS
 Laure Reihhart, Bpifrance

Organisations professionnelles

FEFIS (Jean-Luc Bélingard)
 FEHAP (Anne-Charlotte de Vasselot)
 FHF (David Gruson, délégué général de la Fédération Hospitalière de France)
 G5 (Sylvie Abbadie, *Pierre Fabre* ; Dr Marie-Noëlle Banzet, *Servier* ; Dr Mazen Elzaabi, *LFB*) avec Isabelle Giri, consultante
 SNITEM (Éric Le Roy & Aurélie Graciet, *SNITEM* ; Philippe Chêne, *WinnCare* ; Stéphane Regnault, *Vygon* ; Jean-Luc Budillon, *LivaNova* ; Denis Hansjacob, *St Jude Medical* ; Pierre Reboul, *EDAP TMS* ; Didier Gerbaud, *B. Braun Medical* ; François Marchal, *Tetra Medical*)

Entreprises

Biomérieux (Jean-Luc Bélingard)
 BSMTI (Raymond et Bertrand Basch)
 Dosisoft (Hanna Kafrouni et Marc Usynski)
 EASE (Constance Perrot)
 Merck Millipore (Damien Tuleu)
 MSD (Romain Finas)
 Quintiles (Nicolas Schaltenbrandt)
 ResMed (Lucile Blaise)
 Roche (Laurence Samelson)
 Sanofi (Philippe Luscan, Philippe Maugendre, Jean-Yves Moreau)

Professionnels

Nora Benhabiles (CEA)
Anne-Marie Benoit (UMR PACTE, CNRS)
Frédérique Berbille (Kyomed)
Yves Charpak (YesWeKnow)
Manuel Gea (BMSystems)
Bruno Salgues (Institut Mines Telecom)
André Ulmann (CEMAG Consulting)
Daniel Vasmant (Agence Nationale de la Recherche)

Associations de Patients

Alain Olympie (Association François Aupetit)
Yvanie Caillé (Renaloo)
Bernadette Devictor (France Assos Santé)

Annexe 4 : Résultats de l'enquête conduite dans le cadre de la mission

ENQUETE MISSION COMPETITIVITE FRANCAISE PRODUITS ET SERVICES DE SANTE

Synthèse de l'enquête

1. PRESENTATION

Le problème posé, celui de la compétitivité des entreprises d'un secteur en forte transformation, est complexe, récurrent, porteur de fortes tensions. Les objectifs de délai contenus dans la lettre de mission, l'ampleur du sujet à traiter, ont conduit la mission à ne pas limiter son investigation à la méthode usuelle d'entretiens face à face et de lecture de contributions écrites.

2. METHODE

Une enquête a donc été conduite, avec le soutien de Bruno Salgues, enseignant chercheur de l'Institut Mines Telecom. Un questionnaire de dix-huit questions a été élaboré autour de questions d'actualité en lien avec la lettre de mission. Le domaine des médicaments a fait l'objet de questions plus nombreuses. Bien que ne constituant qu'un des aspects de la mission, sa complexité et son importance économique ont pesé pour qu'il en soit ainsi. D'autres questions permettaient une ouverture aux autres thérapeutiques, et aux problèmes de l'écosystème.

Dans un premier temps, 320 questionnaires ont été diffusés auprès des acteurs du secteur dans leur diversité (Big Pharma, PME pharma, des DM, acteurs de la santé, associations de patients, syndicats...). Trente-cinq réponses, qualitativement représentatives, dont une part collectives (syndicats pro, Fédérations hospitalières) ont été recueillies.

3. RESULTATS (SYNTHESE)

Les commentaires ont été nombreux, sur des sujets diversifiés. Le dépouillement a pris la forme de synthèses thématiques, structurées par regroupement des éléments de contenu traitant de sujets voisins. Ces synthèses ont été soumises à nouveau pour avis aux répondants et quelques interlocuteurs clés, constituant une deuxième vague. Celle-ci a produit onze réponses.

Le résultat final est présenté ci-après. Il a nourri plusieurs des réflexions du rapport. Le plan de restitution est conforme au plan suivant :

1. Il y a une vraie nécessité d'évolutions radicales et conjointes du système de santé, d'un côté, de l'outil industriel de l'autre.
2. Les solutions de santé de demain seront portées par une analyse économique faisant une place aux conditions de développement des PME innovantes.
3. La question du risque médical requiert une attention particulière.
4. La politique publique en santé comprend des normes exigeantes mais doit aussi exprimer des intentions justifiant la mobilisation d'expertises et de l'écosystème.
5. Les solutions thérapeutiques de demain seront pluridisciplinaires. Ceci requiert une transformation des modes de production, une révision des méthodes de fixation des prix, des alliances et compétences nouvelles.
6. Les nouvelles approches thérapeutiques ne verront leurs promesses réalisées qu'au prix d'efforts importants, soutenus par des modèles économiques à construire.

7. L'industrie du médicament est en quête de nouveaux modèles de développement. Une attention particulière est à porter aux PME.
8. Les nouvelles thérapies issues des nouvelles connaissances de la protéinique, de la génétique sont porteuses de nombreux problèmes qui nécessitent de repenser l'écosystème.
9. Demain, l'impact des solutions fera l'objet d'un suivi qui mobilisera tous les acteurs. Cette perspective inquiète et met en tension l'accès aux données, les changements de pratiques, l'éthique.
10. L'information devient surabondante et partagée. Les données sont porteuses de nouvelles valorisations, tant au niveau du soin que de l'organisation de l'écosystème.
11. L'implication active des patients, l'information et la formation de tous sont une nécessité.
12. Les nouvelles connaissances médicales sont au cœur de transformations du système de santé. Aucun sujet ne doit être laissé pour compte.
13. Des perspectives consensuelles existent en santé, qu'il convient de mobiliser : réhabilitation de molécules, nouveaux modes d'administration, vaccins.
14. Certains types de médicaments font l'objet de conjectures : indispensables et donc solvables, ou au contraire générateurs de problèmes de financement.

Pour chacune de ces rubriques, on trouvera un résumé des opinions exprimées lors de la première vague, une répartition des répondants de la seconde vague selon leur degré d'adhésion avec la formulation proposée, et enfin, leurs commentaires. Ceux-ci sont restitués tels quels, à quelques nuances visant à les rendre anonymes et pour quelques rares cas, à en aménager la forme pour des questions de lisibilité dans le contexte.

Parmi les éléments remarquables, nous voudrions mentionner les aspects suivants :

- Les répondants se sont largement écartés du focus initial sur les médicaments, pour aborder globalement les questions de politique publique, de stratégie industrielle globale, d'enjeux de la numérisation, de la participation des professionnels et des patients.
- Un accord très large est à noter avec la formulation proposée à l'issue de la première vague : plus de la moitié des synthèses ne contient aucun commentaire de désaccord, et les répondants, « plutôt pas d'accord », sont au nombre de 1 ou 2 (sur 11 répondants)
- Deux synthèses totalisent 10 réponses « tout à fait d'accord », reproduites ci-dessous :
 - **« Les enjeux de la santé ne se réduisent pas à l'avenir de l'industrie du médicament.** Avec le médicament, on ne maîtrise pas tout. Quelques pathologies sont sans solutions médicamenteuse. Mais la santé, plus encore le bien-vivre mobiliseront sans doute des innovations plus complexes où d'autres industries (dont les GAFA), d'autres acteurs auront aussi leur part. Attention à ne pas se tromper de cible ».
 - **« Une contribution performante de l'ensemble filières industrielles de la santé à la santé publique nécessite que les priorités de cette dernière soient plus explicites, la mobilisation de toutes les formes d'expertises utiles et que les atouts nationaux de l'écosystème de recherche et des clusters industriels soit mieux reconnus et soutenus ».**
- Les synthèses suivantes les plus soutenues (7 avis « tout à fait d'accord ») sont :
 - **Le couplage produit-service apparaît comme une évolution inéluctable, créatrice de valeur et qui mobilise l'industrie et le patient dont l'accès aux soins et le suivi sont facilités (« e-santé »).** L'accès au marché et l'exploitation des données générées sont à préciser. Les grossistes répartiteurs se sont également engagés dans cette

transformation. Des inquiétudes se manifestent chez les acteurs de terrain sur leur rôle, celui des industriels, les risques technologiques et éthiques. »

- **L'impact des nouvelles connaissances médicales est potentiellement élevé mais elles sont sous-exploitées et pas assez en lien avec les chimiothèques et les données de la clinique ou issues du public.**

Encore convient-il de remarquer que les éléments de moindre adhésion portent sur la deuxième partie de ces assertions : la question des grossistes répartiteurs et celle des chimiothèques.

RESULTATS DETAILLES : Voir pages suivantes

SOMMAIRE

Table des matières

SYNTHESE	8
TABLE DES RECOMMANDATIONS	11
1 Introduction.....	13
1.1 Le Ministère de l'Economie et le Secrétariat d'Etat à l'industrie ont confié au CGE une mission sur la compétitivité française en matière de produits et services de santé.....	13
1.2 La méthodologie adoptée associe la lecture des rapports existants, l'audition des différents acteurs et une enquête plus large et pluridisciplinaire au sein du secteur	13
2 Une situation française préoccupante dans un marché mondial incertain	15
2.1 Analyse sectorielle de l'industrie de la santé.....	15
2.1.1 L'industrie de la santé est marquée par des essais cliniques longs et coûteux et des chiffres d'affaires nationaux sous contrainte	17
2.1.2 A côté des Big Pharma, PME, TPE et start-ups se développent	18
2.2 Les rapports internationaux dressent une vision de l'avenir contrastée : une demande croissante, mais plus difficile à satisfaire.....	18
2.3 Les rapports français décrivent une situation dégradée, mais font peu référence aux tendances internationales et aux évolutions structurelles du secteur	19
2.4 Les résultats de l'enquête font écho aux rapports internationaux et suggèrent une situation complexe avec un certain nombre de blocages	20
3 Le secteur de la santé est en pleine mutation et en quête d'un nouveau modèle	22
3.1 Enjeux et limites de la « médecine du futur »	22
3.1.1 Les fondements de la médecine du futur renvoient autant à l'essoufflement de la médecine actuelle qu'au développement de connaissances nouvelles	22
3.1.2 La médecine du futur : décryptage	22
3.2 Conséquence : La chaîne de valeur de la solution thérapeutique se segmente	23
3.2.1 Les composantes de la solution thérapeutique n'ont pas les mêmes sources de création de valeur ni les mêmes perspectives	23
3.2.2 Les chaînes de valeur des composantes thérapeutiques déroulent les mêmes étapes mais les déclinent différemment.....	25
3.3 La valeur globale des solutions reste elle-même largement méconnue	29
3.3.1 La mesure de valeur résultant des essais cliniques du médicament est contestée.....	29
3.3.2 Une difficulté sera d'évaluer globalement le parcours de soins et non plus individuellement chaque étape qu'il déroule.	31
3.3.3 Le patient et son comportement sont aussi des inconnues du système	31

3.4 La valorisation des nouvelles solutions thérapeutiques nécessite de changer les usages et les rôles	31
3.4.1 Les professionnels et les structures de soins sont fortement impactés	31
3.4.2 Le patient chronique devient un enjeu de la création de valeur	33
3.5 Une multitude d'acteurs économiques apparaît, soulevant ainsi la question de la cohérence des produits de santé	33
3.5.1 Le virage des biotechnologies et le foisonnement des dispositifs médicaux font émerger des start-ups, PME et TPE à très forte expertise technologique	33
3.5.2 La compatibilité des différentes composantes de la solution thérapeutique requiert une forme d'intégration	34
3.6 On observe une ruée vers les données de santé	35
3.6.1 Recherche de médicaments : en quête de données pour sélectionner les molécules les plus prometteuses	35
3.6.2 Etudes et investigations cliniques : des données pour caractériser les profils candidats et faciliter le recrutement des patients	36
3.6.3 En vie réelle : des bases de connaissance pour l'aide au diagnostic, l'amélioration continue des traitements, la pharmaco- et la matériovigilance, l'épidémiologie	37
4 Réalité territoriale et attractivité	40
4.1 Une évolution des critères d'attractivité	40
4.1.1 Attractivité pour qui, pour quoi ?	40
4.1.2 Un contexte européen limitant mais plus lisible	45
4.1.3 Une image nationale à redresser	46
4.2 Un environnement territorial riche mais complexe et mal connu	47
4.2.1 Un écosystème d'aide à l'innovation complexe, dont les pôles ne sont qu'une composante	47
4.2.2 Une aide à la compétitivité par une offre diversifiées auprès des entreprises, au-delà des projets collaboratifs	47
4.2.3 Une connaissance fine de l'écosystème par des soutiens de proximité sans représentation nationale	47
4.2.4 Des exemples de fédérations nationales d'acteurs locaux : le réseau Tech4Health et le Forum des Living labs en santé et autonomie	48
4.2.5 Synthèse et recommandation	48
4.3 Une source d'inspiration : l'institut européen EIT Health	49
4.3.1 Un consortium européen intégrateur	49
4.3.2 Un objectif conjuguant explicitement la compétitivité et l'amélioration de la santé	49
4.3.3 Des actions concrètes favorisant la pluridisciplinarité au service de la performance	49
ANNEXES	50
Annexe 1 : Lettre de mission	51
Annexe 2 : Liste des acronymes utilisés	53
Annexe 3 : Liste des personnes rencontrées ou interrogées	54
Annexe 4 : Résultats de l'enquête conduite dans le cadre de la mission	56

1. Présentation	56
2. Méthode.....	56
3. Résultats (Synthèse).....	56
Résultats détaillés :	58
1. Il y a une vraie nécessité d'évolutions radicales et conjointes du système de santé, d'un côté, de l'outil industriel de l'autre	63
Champ couvert par la santé.....	63
Aspect sociétal	64
Aspect géopolitique.....	65
2. Les solutions de santé de demain seront portées par une analyse économique faisant une place aux conditions de développement des PME innovantes.	66
Investissement, Coûts.....	66
Nécessité d'une réflexion en termes d'économie de santé	67
3. La question du risque médical requiert une attention particulière	69
Risque médical.....	69
4. La politique publique en santé comprend des normes exigeantes mais doit aussi exprimer des intentions justifiant la mobilisation d'expertises et de l'écosystème	70
Normes	70
Politique publique (santé publique)	72
5. Les solutions thérapeutiques de demain seront pluridisciplinaires. Ceci requiert une transformation des modes de production, une révision des méthodes de fixation des prix, des alliances et compétences nouvelles	75
Filières prometteuses	75
Changement dans les modes de production	76
6. Les nouvelles approches thérapeutiques ne verront leurs promesses réalisées qu'au prix d'efforts importants, soutenus par des modèles économiques à construire.	77
Tests compagnons	77
Généralité sur les nouveaux médicaments	78
7. L'industrie du médicament est en quête de nouveaux modèles de développement. Une attention particulière est à porter aux PME.....	80
Etat de l'industrie du médicament	80
Constat sur l'industrie du médicament	80
8. Les nouvelles thérapies sont porteuses de nombreux problèmes qui nécessitent de repenser l'écosystème.....	81
Nouveaux médicaments issus des nouvelles connaissances de la protéinique, de la génétique... ..	81
Thérapies ciblées	82

9. Demain, l'impact des solutions fera l'objet d'un suivi qui mobilisera tous les acteurs. Cette perspective inquiète et met en tension l'accès aux données, les changements de pratiques, l'éthique.	83
Couple Produits-services (traitement)	83
Evolution du suivi des solutions thérapeutiques.....	85
10.L'information devient surabondante et partagée. Les données sont porteuses de nouvelles valorisations, tant au niveau du soin que de l'organisation de l'écosystème.	86
Evolution des échanges d'information	86
Le numérique, l'information et le soin	87
11.L'implication active des patients, l'information et la formation de tous sont une nécessité.	88
Action des et vers les Organisations Non Gouvernementales, les Associations de malades.....	88
Formation, information, participation.....	89
12.Les nouvelles connaissances médicales sont au cœur de transformations du système de santé. Aucun sujet ne doit être laissé pour compte.....	90
Impact des connaissances médicales	90
Sujets restant à traiter	91
13.Des perspectives consensuelles existent en santé, qu'il convient de mobiliser : réhabilitation de molécules, nouveaux modes d'administration, vaccins.....	92
Réutilisation de molécules anciennes	92
Vaccins et vaccination	92
Changement de mode d'administration	93
14.Certains types de médicaments font l'objet de conjectures : indispensables et donc solvables ou au contraire générateurs de problèmes de financement.....	94
Nouveaux « médicaments » issus de la virologie et de l'immunologie.....	94
Médicaments qui résolvent des problèmes liés aux opérations chirurgicales.....	94
Annexe : Questionnaire Compétitivité Santé	95
Questions.....	95

1. IL Y A UNE VRAIE NECESSITE D'EVOLUTIONS RADICALES ET CONJOINTES DU SYSTEME DE SANTE, D'UN COTE, DE L'OUTIL INDUSTRIEL DE L'AUTRE

Champ couvert par la santé

Les enjeux de la santé ne se réduisent pas à l'avenir de l'industrie du médicament.

Avec le médicament, on ne maîtrise pas tout. Quelques pathologies sont sans solutions médicamenteuse. Mais la santé, plus encore le bien-vivre mobiliseront sans doute des innovations plus complexes où d'autres industries (dont les GAFA), d'autres acteurs auront aussi leur part. Attention à ne pas se tromper de cible.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
10	1			

Commentaires :

Il est aujourd'hui très important de réfléchir à l'intégration de compétences transversales dans le développement de nouvelles solutions dans la santé. Je pense à l'aéronautique, l'automobile, l'aérospatiale, le big data etc. pour leur connaissance dans les matériaux, l'ingénierie, leur capacité d'analyse – calcul et surtout leurs moyens financiers. Ils sont en mesure de proposer des solutions innovantes et ont les reins solides financièrement pour les porter à termes ou en collaboration.

Les campagnes de prévention devraient aussi mobiliser les innovations en imagerie : Radiomique et Big Data

Bien évidemment les médicaments ne sont pas le seul segment d'intérêt pour répondre aux enjeux de santé de demain. Les technologies numériques, portées par les GAFA (entre autres) auront leur part bien sûr, mais les technologies médicales, doivent être aussi largement considérées.

Au-delà, l'enjeu de prévention sera probablement un enjeu majeur des années à venir. Les avancées du diagnostic médical mais aussi les connaissances pronostiques devraient amener de profond changement dans la prise en charge des patients, notamment en corrélant ces avancées au recueil de données patients et nos futures capacités d'analyse de ces datas.

L'ensemble du système de santé ne peut effectivement pas s'organiser uniquement autour de l'industrie du médicament.

Cette industrie ne peut s'étudier séparément de l'ensemble des autres acteurs (malades, professionnels de santé, pouvoirs publiques, assureurs entre autres) de la chaîne de valeur

En dehors de situations aiguës (urgences, anesthésie, pathologies aiguës) le médicament, est un élément parmi d'autre du traitement qui se doit d'être plus global notamment dans les pathologies chroniques. Le médicament dans la majorité des cas ne peut plus être envisagé isolément. Il résume rarement la totalité du traitement mais s'inscrit dans un ensemble de mesures thérapeutiques (par exemple éducation thérapeutique, réduire sédentarité, excès de poids, sevrage tabagique, etc.).

Selon qu'il est ou non associé à d'autres éléments par exemple la reprise d'une activité physique le service médical rendu sera très différent pour un même médicament.

Le ciblage des indications et de l'accompagnement du traitement médicamenteux sera de plus en plus personnalisé.

Effectivement le secteur de la santé est beaucoup plus large :

- Volet prévention : e-santé, éducation nutritionnelle (lien avec la nutrition santé...) ;
- Volet diagnostic (avec les DM, DM/DIV) ;

- Volet prise en charge/accompagnement : solutions de e-santé, solutions combinées DM/médicaments ;
- Transformations organisationnelles (télémédecine..., nouveaux métiers...) ;
- Enjeu des Big data ;
- Economie sociale et solidaire (etc...)

Il y a incontestablement des complémentarités entre les tests diagnostiques, les biomarqueurs, les dispositifs médicaux, l'imagerie...

Aspect sociétal

Il est une exigence de solidarité, en vue d'évolutions radicales mais idéalement conjointes du système de santé, d'un côté, de l'outil industriel de l'autre : ces tendances requièrent des stratégies, des changements, des réformes.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
6	5			

Commentaires :

Cela pose les questions de remboursements qui pour un grand groupe se gèrent plutôt bien en interne et ont la possibilité d'arrêter le développement si le prix proposer ne leur permet pas de recouvrer leurs investissements ou de ne le mettre que sur des marchés spécifiques. Ce qui pour une petite entreprise innovante peut causer sa fin. Il est important de changer ces dimensions afin de l'adapter aux besoins du marché actuel et de la façon dont les solutions arrivent des petits et non plus des grands groupes.

La seconde est de permettre l'accès aux données de santé à l'échelle nationale pour permettre l'émergence de nouvelles solutions.

L'évolution de la médecine, ses progrès et ses succès ont conduit à la définition d'une « médecine multifactorielle » prenant en compte les différents facteurs associés à une pathologie donnée (présence éventuelle d'agents pathogènes, terrain héréditaire, conditions de vie du patient et facteurs environnementaux). L'exercice d'une telle médecine nécessite la mise en œuvre de plusieurs technologies et pratiques complémentaires dans un parcours de soins multidisciplinaire, coordonnant notamment diagnostic, thérapie, prévention et surveillance.

Il conviendrait de redéfinir en profondeur notre politique de santé publique et la structure de notre système de santé. Cette réforme structurelle, favorable à l'innovation, doit être conduite et assumée au plus haut niveau de l'État, par un rassemblement de tous les acteurs de santé – en particulier, les patients, le corps médical et les industriels. C'est sur cette base qu'il sera possible de concilier maîtrise des dépenses de santé et qualité optimale des soins, garantes d'un système de santé de haut niveau.

Il est faux de dire qu'il manque à l'occident la culture de la prévention et de la solidarité collective en santé.

Il existe en effet une exigence de solidarité et nécessité d'évolutions radicales.

Le terme système de santé n'englobe-t-il pas l'ensemble des acteurs, ressources et moyens donc l'outil industriel ? La présentation duale système de santé/outil industriel mérite peut-être d'être resituée dans l'ensemble de la chaîne de valeurs.

Le secteur santé est un secteur économique « à part » :

- secteur contraint et normé, exigence de solidarité et de services au patient ;
- importance de la co-construction avec les professionnels de santé/ médico-social et patients.

Exigence d'une chaîne, du soin jusqu'au social, dans l'accompagnement

Le problème, c'est qu'on se focalise beaucoup sur les scandales sanitaires : de ce fait, à chaque fois, on promulgue des lois, des règlements, ce qui alimente les médias. On finit presque par oublier que les médicaments servent aussi et surtout à soulager les malades et à sauver des vies. Le médicament est porteur de bienfait. Une enquête récente a montré que « les français aiment les médicaments, mais ils n'aiment pas l'industrie pharmaceutique ».

Aspect géopolitique

C'est en dehors de l'Europe que sont les perspectives de développement les plus intéressantes. Mais en tenant compte d'une compétition qui joue avec les prix et le jeu réglementaire des états. La France n'intègre pas ses avantages spécifiques (image, langue, information)

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
3	5	2		1

Commentaires :

La France prend de plus en plus conscience de ses atouts et souhaite devenir un terreau favorable à l'émergence de nouvelles solutions et la création de nouvelles entreprises. Elle fait encore face à un problème récurrent qui est la visibilité réglementaire (commune à l'Europe), le millefeuille administratif et surtout le manque de financement en haut de bilan pour soutenir les acteurs dans leur développement et arriver sur le marché. Cette recherche de fonds explique le fait que les pépites françaises s'expatrient vers les USA notamment pour trouver les fonds nécessaires à leur croissance. Des solutions sont en réflexion dans le désordre au niveau des territoires il serait intéressant d'avoir une politique commune et flexible à l'échelle nationale.

La France est sans conteste un grand pays de santé publique. Mais, s'il est un secteur industriel méconnu, c'est bien celui des Industries de la Santé opérant sur son territoire. Ce secteur est le 3ème secteur exportateur français. Le montant très élevé des exportations réalisées (près de 34 milliards d'euros) reflète la reconnaissance internationale des industries de santé opérant en France et leur contribution forte à la santé mondiale. C'est, pour notre pays, tant la marque d'un certain degré d'indépendance sanitaire qu'un outil pour conforter son image et son rayonnement sur la scène internationale. C'est aussi une remarquable source de dynamisme économique ; la demande mondiale en produits de santé augmente en effet plus rapidement que la croissance économique.

Les perspectives de développement des industries de santé se joueront en dehors de l'Europe. Pour la France, les perspectives du marché africain, et au-delà du marché, les besoins médicaux du continent devraient être considérés comme prioritaires du fait d'une possible capacité de notre pays à se positionner en partenaire de ce continent.

Parmi les avantages spécifiques de la France peut-être faudrait-il aussi citer les talents ?

Effectivement le marché est mondial (DM, médicaments...). Cependant, certaines solutions sont développées plus localement (proximité avec les patients/ associations/ autorités...).

La mise sur le marché peut être plus facile/ rapide dans d'autres pays. La France peut avoir des contraintes réglementaires et un état d'esprit plus contraignant que dans d'autres pays (ex recherche clinique, accès aux marchés/remboursements). Beaucoup de PME innovantes mettent sur le marché leur innovation d'abord dans d'autres pays avant la France.

La France est un pays qui dispose d'une industrie de santé : peu de pays en ont. C'est un atout économique, industriel, sociétal. Or, on fait comme si ce n'était pas le cas. On parle d'aéronautique, d'automobile, d'énergie, de chimie, mais pas du médicament.

2. LES SOLUTIONS DE SANTE DE DEMAIN SERONT PORTEES PAR UNE ANALYSE ECONOMIQUE FAISANT UNE PLACE AUX CONDITIONS DE DEVELOPPEMENT DES PME INNOVANTES.

Investissement, Coûts

Les coûts totaux de développement de nouvelles solutions thérapeutiques sont jugés élevés, inaccessibles aux PME et justifient l'engagement de l'Etat

Les coûts de développement de nouvelles solutions thérapeutiques sont jugés élevés : si dans les DM, l'innovation incrémentales est plus facilement finançable, les coûts très élevés représentés par les essais cliniques, indispensables, sont vus comme inaccessibles aux PME quel que soit le type de solution. L'achat de molécules au prix fort par les Big Pharma se substitue à la R&D interne sans effet positif sur le coût des nouvelles solutions. Les modes de financements vont sans doute se diversifier avec un moindre engagement de l'état, et une posture de la Puissance Publique orientée vers la valeur créée, abstraction faite des coûts. Des plateformes technologiques innovantes devraient faire l'objet d'un financement en partenariat public-privé.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
3	7	1		

Commentaires :

D'accord avec cette analyse de la réalité dans la méthode de développement des solutions de santé. L'idée que « *Des plateformes technologiques innovantes devraient faire l'objet d'un financement en partenariat public-privé* » devrait être précisée.

La rareté de la ressource publique impose une juste valorisation de l'innovation, d'un point de vue médical (intégrant en particulier les enjeux de santé publique), économique et organisationnel.

Il conviendrait de prendre en charge de façon rapide et optimisée l'innovation via la création de mécanismes simples, basés notamment sur la capacité du produit à tenir ses promesses dans la vraie vie. Les industriels sont prêts à s'engager pour que les indicateurs « Qualité » soient précisément mesurés afin de les comparer en temps utile aux résultats attendus.

Actuellement, la mise sur le marché proprement dite coûte autant que la R&D. Cela est lié pour les DM à l'augmentation des contraintes réglementaires.

Les PME ne peuvent effectivement assurer seules, en générale la conduite des essais cliniques. Le soutien au financement de ces phases est un enjeu (cf. le succès des financements européens proposés pour financer ces phases cliniques, malheureusement insuffisants à ce jour).

A l'issue de ces phases cliniques, se pose toujours la question de la capacité des PME à nouer des partenariats solides avec l'industrie permettant la production ou la commercialisation des produits. *

Il existe un réel enjeu sur la bio-production en France qui mériterait que l'Etat se penche sur le soutien à proposer aux PME qui souhaiteraient poursuivre leurs développements jusqu'aux phases de bio-production ; à ce jour, ce soutien est quasiment inexistant.

Les solutions de santé d'avenir reposent sur des innovations qui peuvent être disruptives et aller ainsi contre l'intérêt de grands groupes industriels.

Il faut aider et protéger les PME et les très petites entreprises innovantes.

Le soutien de l'Etat est essentiel :

- Dans la poursuite de l'accompagnement des PME innovantes avec des dispositifs financiers adaptés ;
- Une attente de simplification notamment sur l'accès au marché ;
- Un soutien financier pour mener les études cliniques notamment sur les DM (au-delà du forfait innovation qui est encore peu fonctionnel !).

Quelques remarques :

- Importance d'avancer sur les méthodologies d'évaluation (cliniques, médico-économiques) pour les solutions de « e-santé », et les modes de financements adaptés ;
- L'innovation incrémentale des DM n'est pas bien remboursée : souvent les DM améliorés sont remboursés au même tarif que les produits standards ;
- Le modèle d'Open innovation des Big pharma qui achètent l'innovation à des entreprises Biotech/ à la recherche publique (avec la nécessité d'un retour sur investissement des différentes parties) expliquent bien pourquoi les innovations sont au final onéreuses.

D'accord sur l'importance d'ouvrir les plates formes technologiques au privé, voire développer des partenariats Public/Privé. Pour l'instant les modèles économiques/ solutions proposées sont loin d'être optimales.

Cette problématique ne concerne pas seulement les DM mais également les DMDIV (DM de diagnostic In vitro). A ce jour, l'innovation incrémentale n'est pas considérée par la puissance publique. Malgré les évolutions de ces tests, il n'y a jamais de révision positive pour prendre en compte ces évolutions.

Les propos concernant les Big pharma sont très généralistes et ne reflètent pas la réalité de toutes les entreprises. Le 1er investisseur au monde de la pharma en R&D y consacre 20% de son CA. Plus généralement l'industrie pharmaceutique et biotechnologique est le premier investisseur en R&D tous domaines confondus (en moyenne 14,4 % du CA), devant l'industrie informatique/software : 10.4 %).

Les partenariats public/privé sont un élément important pour permettre le développement de l'Innovation. L'industrie pharmaceutique développe de très nombreuses collaborations de recherche avec le monde académique.

On parle toujours des PME. C'est vrai qu'elles sont importantes. Mais il existe de la recherche et de la production dans les grands groupes. Elle existe, et elle est considérable. Le budget de la recherche clinique est supérieur au budget de l'Île de France.

Nécessité d'une réflexion en termes d'économie de santé

La réflexion économique, et pas seulement budgétaire, est nécessaire en santé. Elle a un impact sur l'investissement en France, pays parfois perçu comme peu attractif aujourd'hui, mais aussi sur les choix de développement des solutions thérapeutiques nouvelles par l'industrie. Cette réflexion pourrait s'assortir d'une clarification de la gouvernance.

Le potentiel de croissance n'est peut-être plus en Europe, et la France est un marché perçu comme particulièrement peu attractif. L'impôt, les niveaux de prix pratiqués, parmi les plus bas du continent, sont des facteurs clairement identifiés. L'industrie choisira des développements conduisant à des produits solvables. Il peut en résulter une focalisation de la recherche et l'abandon de domaines vus comme non rentables, bien qu'éventuellement porteurs d'enjeux de santé publique. Ce phénomène peut s'aggraver si les grands acteurs industriels en compétition font les mêmes choix, poussés en ce sens par la valorisation boursière. Les conséquences en seraient une survalorisation des acquisitions des start-up de ces domaines et des prix élevés pour les solutions innovantes. De son côté, la Puissance Publique devrait prendre en compte l'ensemble des éléments de valeur créés (économies réalisées par les vaccins, par exemple) pour fixer le montant d'un remboursement. Quand la valeur de la solution thérapeutique varie selon l'indication ou le patient, l'exercice est difficile. Les décisions de remboursement pourront prendre en compte ou non les investissements industriels réalisés. Les organes de régulation sont parfois critiqués à cet égard. Ce point ne fait pas consensus.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
3	5	2		1

Commentaires :

Il serait temps de changer de modèle si nous voulons que la France continue d'attirer la création de valeur dans le développement de solution de santé.

Alors même que les industries de santé sont porteuses de progrès médicaux considérables et d'attentes fortes des patients, il faut cesser de les considérer comme la variable d'ajustement budgétaire de la politique de santé. Les pouvoirs publics doivent désormais appliquer la mesure N° 4 du CSIS (Conseil Stratégique des Industries de Santé, placé sous l'égide du Premier Ministre) d'avril 2016 : « les économies générées par les produits de santé et solutions innovantes seront prises en compte lors de leur tarification ».

Il serait nécessaire de :

1/ Sortir d'une évaluation *en silo* des innovations par la prise en compte d'une vision globale du système de santé, alimentant *in fine* le cercle vertueux reliant l'innovation à la prospérité sociale et économique ;

2/ Piloter sur une base pluriannuelle les dépenses de santé. Une telle démarche est cohérente avec les cycles longs de l'industrie de santé tant pour le développement de nouveaux produits qu'en ce qui concerne leur durée de vie. Elle est également parfaitement adaptée au temps des soins parfois longs des patients. Un plan quinquennal de financement de la santé devrait être mis en place à cet effet.

Il est inutile de développer des médicaments dont le système d'assurance maladie n'est pas en capacité de permettre aux médecins de les prescrire et d'en absorber le coût.

La mise en réseau généralisé qui articule les activités de la R&D interne des entreprises pharmaceutiques intégrées (les groupes pharmaceutiques) avec celles des Start-Up spécialisées soit sur les phases amont (jusqu'à la « preuve du concept » située en phase 2a) soit sur le développement de nouveaux outils de recherche doit devenir une réalité et une obligation.

Il faut définitivement séparer la question industrielle de la santé de la question de la santé en tant que telle et donc refondre toutes les autorités de régulation en fonction de cette séparation (en particulier le CEPS). Il y a santé publique et activité économique de l'industrie de la France.

Les décisions de remboursement doivent être prises sur la base du bénéfice pour le patient et la société.

Le paiement à la performance, sans être l'outil miracle, a le mérite de rendre nécessaire cette réflexion économique dès l'origine ainsi que sa poursuite tout au long de la vie du produit ou du service. Cet outil peut, dans une certaine mesure, éviter la focalisation exclusive sur des cibles très étroites mais rentables et l'abandon de domaines impactant de façon beaucoup plus large la santé publique.

Effectivement,

- Le marché français est peu attractif (médicaments, DM...) : impôts, réglementation multicouche, niveaux de prix...
- Cependant, pour le marché des solutions de « e-santé » et sur les nouveaux modèles de prise en charge, le potentiel de croissance peut être encore imaginé en France. Il faudrait que la France agisse sur cet enjeu !
- D'accord avec le point de vigilance évoqué sur les choix opérés par les acteurs économiques.
- Complètement d'accord sur le fait de revoir les modèles de remboursement/prises en charge à partir d'une analyse économique globale et du service au patient.

Les niveaux de remboursement sont plutôt proposés sur une base de marchés de masse (échanges CNEDIMTS et entreprises) alors que les développements se font de plus en plus sur des produits sur

mesure (médecine personnalisée) pour lesquels les entreprises ne peuvent pas donc faire d'économie d'échelle. Ce point doit être pris en compte dès le début des discussions entre les acteurs économiques et les autorités.

Le DMDIV est un facteur d'efficacité dans le système de soins. 70% des décisions médicales dépendent d'un test diagnostic alors qu'ils ne représentent que 4% des dépenses totales. La prise en compte du DMDIV pourrait donc être cruciale pour l'efficacité du système de soins.

Des initiatives existent pour permettre de valoriser une innovation thérapeutique en fonction du bénéfice réel apporté à différents types de patients. Une approche basée sur la collecte de données préexistantes dans les établissements de soins permettrait la mise en œuvre de modulations du prix du traitement en fonction de sa valeur. L'enjeu est de maintenir un accès rapide à l'innovation pour tous les patients, tout en maîtrisant les dépenses de santé.

C'est ce qu'ont reconnu les pouvoirs publics dans un rapport sur l'évaluation du médicament, précisant que « le projet PRM³⁸ (Personalized Reimbursement model) pourrait nourrir une réflexion sur de nouvelles modalités de financement des produits, plus spécifiquement lié à leur usage (indication, durée de traitement, association, population traitée), voire à leur performance (réponse au traitement par exemple) ». [Polton, D. et al. (2015), "Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments"].

La notion d'investissements industriels reste à préciser : en France ou dans le monde ?

La réflexion ne doit pas être que budgétaire. Il est besoin d'investir, pour cela il faut de l'argent : et l'argent, il y en a. Le problème, c'est que ça ne va pas dans les projets innovants. On a peur du risque. Il y a des réglementations qui résultent des scandales, et une réticence à investir dans les industries de santé. C'est un mystère. Sans doute que les investisseurs, globalement, connaissent mal ce secteur ?

3. LA QUESTION DU RISQUE MEDICAL REQUIERT UNE ATTENTION PARTICULIERE

Risque médical

La nature des risques en santé évolue en même temps que se développent les moyens technologiques de mieux les appréhender. Les aspects de falsification des médicaments, de rupture d'approvisionnement, méritent une attention particulière. Une mise en œuvre inadaptée de la réglementation peut freiner cette évolution et pénaliser la France.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
3	7	1		

Commentaires :

Ces propos seraient à nuancer. On n'observe pas une généralisation de la falsification des médicaments et l'augmentation des risques avec la technologie. Tout médicament est un poison par définition.

D'accord avec cette analyse de l'émergence de nouveaux risques. Il convient néanmoins de considérer que de tels risques sont également engendrés par la dégradation de l'indépendance sanitaire de la France : La situation d'indépendance sanitaire de la France se dégrade. Alors que la mise sur le marché de 130 médicaments a été autorisée par l'Agence européenne du médicament

³⁸ Porté par le laboratoire Roche

entre 2012 et 2014, 8 seulement seront produits en France (contre 32 en Allemagne et 28 au Royaume-Uni).

Or, 92 % des Français considèrent les industries de santé sur le territoire national comme une priorité stratégique en ce qui concerne l'indépendance sanitaire de la France et ce, dans un contexte où :

- 80 % des principes actifs contenus dans les médicaments (notamment génériques) sont importés, cette dépendance concernant d'ailleurs toute l'Europe ;
- La falsification des médicaments (pourtant vendus légalement mais ne contenant pas le dosage ou le principe actif attendus) s'intensifie en Europe.

Les contraintes budgétaires auxquelles doivent faire face les systèmes de santé imposent le contrôle et la maîtrise des flux d'approvisionnement en produits de santé, en volume comme en valeur.

La réglementation peut toujours constituer un frein à une avancée technologique quelle qu'elle soit.

L'indispensable sécurité sanitaire nécessite une coordination de l'action des organismes intervenant dans ce domaine de façon trop cloisonnée. La multiplication des agences sanitaires n'est pas garante d'efficacité. Une coordination d'ensemble est vivement souhaitable avec éventuel regroupement de certaines agences.

D'accord avec cette analyse. Mais il conviendrait de préciser l'idée de « mise en œuvre inadaptée » de la réglementation.

Qu'en est-il de la qualité de l'évaluation des médicaments génériques ?

Le risque médical conduit à une mobilisation constante du principe de précaution. C'est un phénomène qui s'est généralisé. La totalité des activités médicales est habitée de ce principe. Il faut faire du « bénéfice-risque » dans la décision médicale. Il faut prendre en compte la perte de chance. Le risque doit être pesé au regard de la perte de chance. Cette notion n'est pas suffisamment intégrée. La presse grand public véhicule aussi parfois des clichés : « l'immobilier spéculé », « les politiques sont corrompus », « l'industrie pharmaceutique est peuplée de gens peu scrupuleux ».

4. LA POLITIQUE PUBLIQUE EN SANTE COMPREND DES NORMES EXIGEANTES MAIS DOIT AUSSI EXPRIMER DES INTENTIONS JUSTIFIANT LA MOBILISATION D'EXPERTISES ET DE L'ECOSYSTEME

Normes

Des normes complexes, plus exigeantes qu'ailleurs, perçues comme servant d'abord la réduction des dépenses de santé au détriment de l'outil industriel voire de l'ensemble de l'écosystème.

Le poids des normes est perçu comme toujours plus contraignant. Le principe de précaution est bon en soi, mais son application est parfois excessive et freine l'innovation. Les normes sont vues comme nécessaires mais contestées dans les modalités d'élaboration et de mise en œuvre. Elles sont parfois perçues comme des barrières à l'entrée par l'industrie, comme des empêchements à l'exercice de leur art par les professionnels de santé, comme un instrument de politique publique ambivalent par tous. En France, elles sont plus exigeantes que ce que demande l'Europe, génèrent des coûts non pris en charge et sont vues comme d'abord au service de la réduction des dépenses publiques. Or la dynamique technologique réclame une nouvelle approche du réglementaire (droit souple), plus proche du fonctionnement de l'écosystème global et plus réaliste et transparente dans sa mise en œuvre pour permettre l'innovation.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
5	3	2		1

Commentaires :

Le propos devrait être nuancé. La réglementation est obligatoire et permet de protéger le patient et le personnel soignant. D'un autre côté l'idée de créer une réglementation commune qui couvre la totalité des solutions de santé est illusoire et devient une contrainte. Il faudrait un cadrage plus souple/adaptatif.

D'accord avec cette analyse de la complexité de l'environnement réglementaire.

Dans ce contexte, et au-delà de sa nécessaire évolution vers davantage de souplesse et de transparence, il serait souhaitable de parvenir aussi à une certaine stabilité de cet environnement :

Cela implique la définition d'un pacte pluriannuel apportant aux industriels la visibilité dans la réglementation et la stabilité dans les engagements dont ils ont besoin.

La multiplication des normes crée un différentiel en défaveur de l'industrie française par rapport à d'autres pays d'Europe, et également entre PME et grande entreprise.

La décision médicale relèvera plus de décisions collégiales et en concertation effective avec la personne malade (RCP).

Compte tenu de l'ampleur du travail d'adaptation réglementaire (MDR) à accomplir, et des délais, des ressources du LNE/G-MED, on observe en effet un retard de certification et de mise sur le marché.

Un nouvel effort supplémentaire est demandé pour les DM.

Certes, les normes sont complexes et parfois très trop contraignantes. Cependant, la norme est co-produite essentiellement par les gros acteurs d'une industrie ; concernant l'industrie de santé, l'absence des PME dans l'élaboration des normes et la faiblesse de l'influence de ces dernières dans le processus d'élaboration est probablement un frein à la mise sur le marché d'innovations issues des plus petites entreprises.

Sur l'affirmation suivante : « Or la dynamique technologique réclame une nouvelle approche du réglementaire (droit souple), plus proche du fonctionnement de l'écosystème global et plus réaliste et transparente dans sa mise en œuvre pour permettre l'innovation », on peut être plus nuancé, les questions éthiques, sociales et sociétales amenées par les innovations technologiques méritent que du temps soit consacré à la réflexion collective et éventuellement leur encadrement.

Les normes sont nécessaires mais pour ne pas paralyser l'innovation elles doivent être minimales et non à priori maximales. Il serait plus efficace de mettre en place les outils permettant une évaluation de l'impact de l'innovation dès l'origine et de façon continue dans le temps (étude en vie réelle) que de multiplier les normes.

Les champs d'application des normes sont définis de façon beaucoup trop générale. Les termes « santé et numérique » couvrent, même quand ils sont associés, un très vaste domaine et les mêmes normes ont souvent du mal à s'adapter à des réalités très diverses. L'inverse est vrai également : la réalité a du mal à s'adapter aux normes.

L'empilement de normes disparates, parfois redondantes sur le fond mais pas sur la forme ce qui multiplie les délais, est incompatible avec l'innovation.

Il serait actuellement impossible d'inventer la transplantation rénale en France.

Ainsi l'application stricte des recommandations de l'ASIP, devenues ou qui ont vocation à devenir opposables, rend théoriquement pratiquement impossible l'utilisation d'un ordinateur ou d'un téléphone mobile par les professionnels de santé en dehors d'une utilisation très solitaire.

Les délais imposés pour obtenir les autorisations CNIL ne participent pas du même espace-temps que l'innovation.

Espérons qu'à l'avenir l'innovation ne conduise pas à utiliser le dark web parce qu'elle s'apparentera de plus en plus à une activité délictueuse au fur à mesure que les nombreux organismes normatifs remplissent avec zèle leur rôle ?

Par ailleurs, un guichet unique qui servirait également de guide serait bienvenu pour affronter le labyrinthe normatif. Enfin une harmonisation des normes nationales et européennes serait souhaitable

D'accord sur le poids contraignant des normes et des réglementations, surtout quand il y a des surcouches (ex national/européen) et des différences notables entre les Etats.

Il serait effectivement intéressant de creuser le droit souple par rapport à l'innovation.

Selon nous, c'est le principe de précaution poussé à l'extrême qui est à l'origine de cette réglementation (plus qu'une volonté de réduction des dépenses publiques).

Politique publique (santé publique)

Une contribution performante de l'ensemble filières industrielles de la santé à la santé publique nécessite que les priorités de cette dernière soient plus explicites, la mobilisation de toutes les formes d'expertises utiles et que les atouts nationaux de l'écosystème de recherche et des clusters industriels soit mieux reconnus et soutenus.

Les enjeux des médicaments, dispositifs médicaux et autres produits de santé en termes de santé publique ne sont pas suffisamment explicités ni stables dans le temps. Ceci vaut notamment pour la prévention, les cibles populationnelles, les bénéfices escomptés (y compris budgétairement). Ceci nécessite de l'expertise, ou qu'elle soit, et la prise en compte des retours de terrain (évaluation en vie réelle), ce qui a un coût. L'innovation non technologique ou d'usage/organisationnelle en santé apparaît, à cet égard, aussi importante que l'innovation technologique. Il serait également nécessaire de considérer les avantages d'un outil industriel performant, avec des acteurs industriels partenaires, aptes à collaborer entre eux dans la diversité de leurs métiers (clusters, pôles) et avec les autorités publiques. D'autres régions du globe montrent qu'un tel environnement favorise l'investissement en R&D, qui ne sera pas nécessairement plus coûteuse (partage de données, de bio-banques...), et l'émergence de solutions nouvelles. La valeur de la prévention, des DM comme contributeurs utiles à la santé publique méritent plus d'attention et de soutien.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
10	1			

Commentaires :

La collaboration est mère d'innovation et en sera le terreau. On peut penser que sera le seul moyen d'attirer des capitaux (R&D performant, innovation, forte valeur ajoutée...).

Il est souhaitable qu'une politique de santé durable et cohérente soit mise en place pour répondre efficacement aux préoccupations des Français et stopper le risque de dégradation de notre système de santé.

Pour cela, il faut aujourd'hui prendre en compte la dimension industrielle dans la définition de la politique de santé. L'État doit se fixer comme priorité de moderniser durablement notre système de santé, en reconnaissant toute la valeur ajoutée des industries de cette filière. Ce sera là, sans conteste, une chance pour notre pays.

Il convient de reconnaître que les industries de santé sont, par nature, à la croisée de mondes extrêmement complémentaires : la santé, l'innovation, l'industrie, l'économie, le commerce extérieur, l'enseignement supérieur, les finances et la recherche. Elles ont besoin d'une gouvernance partagée, multidisciplinaire et pilotée par les différents ministères de tutelle. Cela nécessite l'institutionnalisation d'une coopération plus étroite et plus régulière entre le CSIS et le CSF-ITS

(Comité Stratégique de la Filière des Industries et Technologies de Santé). Cela implique aussi la définition d'un pacte pluriannuel apportant aux industriels la visibilité dans la réglementation et la stabilité dans les engagements dont ils ont besoin. Cela signifie également de redéfinir la composition de certains organismes de réglementation de façon à asseoir de façon durable et équitable la voix des industriels opérant en France.

L'action des industriels de santé s'inscrit dans une logique prioritairement éthique, humaniste, internationale et de long terme. Plus que d'autres, ces industries ont besoin d'engagements lisibles et durables et de relations de confiance fortes. C'est dans ce contexte de transparence particulier que l'État et les industriels doivent collaborer et unir leurs forces.

- Le Crédit Impôt Recherche (CIR) représente un atout clé dans l'attractivité de la France en matière d'innovation. Il doit être maintenu.
- Il faut aussi aller au-delà et soutenir le financement des sociétés innovantes en santé par des solutions nouvelles, en particulier de capital-développement.
- Il convient sans doute également de favoriser les apports de la recherche publique à l'innovation dans l'industrie, comme cela peut être fait aux États-Unis ou au Royaume-Uni. Ce n'est que par une démarche entrepreneuriale forte, à travers des partenariats publics-privés effectifs et formalisés, que les recherches amont deviendront les solutions médicales innovantes de demain au service de l'efficacité du système de santé.
- Cela suppose également de faciliter les modèles « d'open innovation » pour décloisonner la recherche privée : la complexité et la multidisciplinarité des travaux de R&D conduisent inéluctablement à de nouvelles démarches partenariales et entrepreneuriales qu'il faut inciter, favoriser et rendre possibles.

Concernant les dépenses liées à la R&D, il est possible de lister différents facteurs qui impacteront ces dépenses. La R&D Big Data a tendance de démontrer, en identifiant des traitements inappropriés, une évolution à la baisse des dépenses ;

Les facteurs de hausse des dépenses liées à la R&D : augmentation de la durée, du nombre de patients requis et du taux échec dans les études cliniques dans les aires de recherche actuelles (SNC par exemple) et testés. Au-delà des études cliniques, pas d'évolution à la hausse.

La réflexion ne peut être envisagée qu'en prenant en compte le financement de la filière en termes d'économie de santé. Il est en effet inutile de développer des médicaments, si le système d'assurance maladie n'est pas en capacité de permettre aux médecins de les prescrire et d'en absorber le coût. Le problème est que la décision du remboursement est ultérieure au développement

Il convient d'encourager l'innovation non technologique ou d'usage/organisationnelle en santé qui apparaît aussi importante que l'innovation technologique pour répondre aux défis des changements majeurs de la prise en charge médicale qui résulteront du développement de la médecine personnalisée, du développement des technologies médicales en particulier l'e-santé, des objets connectés et du développement de la prévention. Les gains attendus du point de vue médico-économique peuvent être considérables et démontrables.

En dépit de la politique des pôles de compétitivité, la logique de cluster dans le secteur de la santé n'est pas suffisamment poussée et supportée. On sait aujourd'hui que la logique d'écosystème et de cluster est la clé de la réussite de grands territoires que ce soit Boston, Medicon valley, ou en Asie. Il est clair que le renforcement des interactions publics/privés, innovateurs/investisseurs, entreprises/autorités de santé et établissement est un facteur clé de succès. Aujourd'hui, les pôles de compétitivité français collaborent entre eux pour essayer de générer un écosystème français vertueux et collaboratif. Force est de constater qu'ils ne sont aujourd'hui pas suffisamment reconnus ni présents dans la plupart des instances nationales décisionnaires (CSIS, CSF etc..).

Tout à fait d'accord. **Quelques remarques cependant :**

- Parmi l'expertise nécessaire « où qu'elle soit » une approche de type capital-risque est effectivement intéressante. Le retour sur investissement serait valorisé, y compris budgétairement, en termes de santé publique plutôt que d'entrée en bourse mais le raisonnement est le même.
- Les allocations de ressources publiques se font souvent par des jurys trop homogènes (« chercheurs », scientifiques, académiques, + /- 1 économiste de santé, etc..) et de façon assez peu transparente sans motivation des choix. Il serait intéressant de réfléchir aux moyens à mettre en œuvre pour responsabiliser les jurys sur le résultat de leurs choix. Par exemple : prime en cas de retour sur investissement ?
- Il existe parfois un amalgame entre choix des priorités de santé publique et moyens à mettre en œuvre pour satisfaire ces priorités. Ce ne sont pas aux mêmes jurys de répondre aux deux aspects.
Les autorités publiques doivent assurer les choix. Les filières industrielles sont ensuite sollicitées par des procédures de type appel d'offre.
- Les gros acteurs industriels sont malheureusement parfois plus intéressés par les investissements publics eux-mêmes (dont ils captent la plus grosse part au détriment de structures plus petites mais plus agiles et innovantes) que par les résultats en termes de santé publique, sauf si ces résultats coïncident avec une source de profits supplémentaires pour eux.

D'accord,

- Pour pousser l'évaluation en vie réelle, et pour développer une vision globale (innovation technologique, solution organisationnelle et prévention).
- Sur l'importance des clusters publics-privés dans les régions – proximité du terrain (ex. : pôles de compétitivité et clusters tels que I-Care, ID2Santé...).

Sur l'importance des expertises et des collaborations publiques/privées et retour terrain, mais avec des règles de fonctionnement à définir.

Nous avons un problème d'accès à l'expertise. Le système est bordé, ce qui est légitime en soi. C'est un secteur lourd, et des experts peuvent influencer les cabinets ministériels intervenir auprès de députés. Mais pour proposer des choses utiles, faire des choix, il faut des compétences. Depuis la série de scandales, la Puissance Publique a voulu se protéger. Mais la barre pour éviter les conflits d'intérêts a été placée très haut. Certains ont pu dire : « Un expert sans conflit d'intérêt est un expert sans intérêt »... Le problème maintenant est de trouver les experts.

Nous avons des atouts nationaux, avec les clusters et un très bon écosystème. La France a de bons médecins, de bons hôpitaux, de bons ingénieurs. Les malades sont plutôt instruits. Le pays fait de la recherche biomédicale de qualité. Mais cela ne se transfère pas dans le milieu industriel. Il y a des regroupements géographiques, comme en Rhône-Alpes, avec des réussites.

En Ile de France, c'est plus compliqué. L'enjeu apparaît plus comme un enjeu régional, plutôt que national. On trouve de l'excellence par thème et par région.

5. LES SOLUTIONS THERAPEUTIQUES DE DEMAIN SERONT PLURIDISCIPLINAIRES. CECI REQUIERT UNE TRANSFORMATION DES MODES DE PRODUCTION, UNE REVISION DES METHODES DE FIXATION DES PRIX, DES ALLIANCES ET COMPETENCES NOUVELLES

Filières prometteuses

Les médicaments bio sont vus comme la filière la plus prometteuse. Mais d'autres filières sont candidates : certains princeps, des nouveaux antibiotiques, demain des thérapies cellulaires, sans oublier les dispositifs médicaux. Conditions : des prix ajustés et une information complète.

Les filières des médicaments biologiques et des bio-similaires font consensus en termes de promesse – même si celle des bio-similaires est vue par certains comme « détournée » par un niveau de prix trop élevé (d'autres considérant ce niveau de prix justifié en phase de lancement). Mais la concurrence est très mondialisée. Mais d'autres filières sont citées : nouveaux antibiotiques, et plus tard, thérapie cellulaire, sans oublier les dispositifs médicaux. La promesse des princeps relève de l'impact médical : maladies chroniques, cancer, prévention. Mais pas de promesse tenue sans un tarif convenable et sans la confiance du public et des professionnels formés et informés, ce qui signifie : transparence et information.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
4	3	1		3

Commentaires :

Il convient de noter que la valeur des traitements du futur ne repose plus qu'uniquement sur la vente des produits en soi mais les services qui leurs sont associés (d'où l'importance de « pas de promesse tenue sans un tarif convenable et sans la confiance du public et des professionnels formés et informés, ce qui signifie : transparence et information »).

La diversité des industries de santé en France est sans contexte l'un de ses atouts majeurs :

- **La richesse et la diversité de leurs produits, solutions et services** sont essentielles à l'amélioration de la santé de la population et de la prise en charge du patient, en accompagnant les professionnels dans leur démarche thérapeutique. Cette contribution s'exprime tout au long du parcours de soins et permet un suivi médical personnalisé, décloisonné, partagé et fluidifié entre professionnels de spécialités différentes, mais complémentaires : c'est là une source d'efficacité incontournable pour l'ensemble de notre système de santé.
- **Les filières biologiques et bio-similaires** sont sans conteste des filières les plus prometteuses pour mettre à disposition des patients de nouvelles thérapies dans des pathologies lourdes et complexes. Or à ce jour, le développement des biosimilaires en France reste limité par rapport à nos voisins européens. Parmi les 21 bio-similaires autorisés en France l'on peut citer par exemple les cas des biosimilaires de Remicade (Inflectra et Remsima), qui atteignent environ 25% de parts de marché (contre 30 à 95 % dans les autres pays européens), ou encore celui du biosimilaire de l'insuline Lantus (Abasaglar) qui atteint seulement 1 % de part de marché en France après 9 mois de commercialisation. Le changement récent de la position de l'ANSM devrait permettre une utilisation plus large.
- **Les médicaments bio-similaires** permettent de proposer des traitements de sécurité et d'efficacité équivalents aux produits d'origine à des prix inférieurs de 20 % à 30 % en moyenne. Ces prix inférieurs permettent de garantir une réduction significative des dépenses de santé : le potentiel d'économies pourrait atteindre pour 2017 entre 120 et 240 millions en France. Ces économies proviennent non seulement du prix moins cher des bio-similaires, mais également du cercle vertueux qu'ils engagent en poussant à la baisse le prix des médicaments biologiques princeps.

Le développement de l'utilisation des bio-similaires peut également à terme amener les entreprises spécialisées du secteur à s'implanter en France.

Ces économies peuvent être intégralement réinvesties dans le système de santé, que cela soit par exemple au service de l'innovation médicale ou du bon fonctionnement des établissements hospitaliers.

Par ailleurs, le développement de l'utilisation des bio-similaires entraîne une diversification des sources d'approvisionnement pour des traitements dont la fabrication délicate pourrait entraîner des ruptures d'approvisionnement.

Nous avons donc besoin d'une politique volontariste en faveur des bio-similaires, qui passe notamment par la mise en place d'objectifs spécifiques de prescriptions dans le cadre des mécanismes déjà existants (Rémunération sur Objectif de Santé Publique – ROSP – pour les médecins libéraux, et objectifs de prescription par classe pour les médecins hospitaliers).

Par ailleurs, il est essentiel que les médecins continuent de jouer un rôle majeur dans l'information délivrée aux patients lors de la prescription afin de créer la confiance nécessaire pour obtenir l'adhésion au traitement et sa traçabilité.

- **Les filières biotechnologiques**, incluant la thérapie cellulaire bien sûr, est clé en France. La filière du dispositif médical est toujours à la pointe de l'innovation, mais les difficultés récurrentes à lancer les essais cliniques en France font porter un risque évident et à court terme sur cette filière, comme celle du diagnostic médical et des biotech.

- **Sur la transparence et l'information** ce sont évidemment des principes de base.

Le paiement à la performance laisse plus de latitude dans la fixation du prix initial puisqu'il est possible d'envisager des rattrapages dans un sens ou dans l'autre en fonction de la performance réelle qui sera mesurée objectivement et non supputée au départ sur la base d'hypothèses.

Oui sur la diversité des filières prometteuses et la complémentarité entre elles/solutions globales : prévention, theranostic, biomédicaments, biosimilaires, DM communicants...

Un changement d'approche est nécessaire : transparence, prix ajustés, information et formation des usagers.

- **D'accord pour le développement des thérapies pluridisciplinaires**. Mais il faut considérer différents niveaux. En R&D, il faut chercher des alliances, développer la recherche partenariale avec différentes disciplines. Pour la fixation des prix : il fut une époque, celle de la création de la CEPS, où le raisonnement était : un prix pour une usine ! C'est la raison pour laquelle la production chimique s'est bien développée. Pour la production, elle se développe souvent à l'endroit de la découverte, où ont été conduits les essais cliniques. On a plus de chance de voir s'installer la production. Depuis cette époque, le CIR a eu un vrai succès, avec une attractivité du coût des chercheurs.

Si on invente dans un pays (au niveau académique) celui-ci a des chances de devenir un lieu d'innovation, de développement de preuve de concept, de développement clinique. Il serait intéressant de faire un index pour pondérer, dans cette chaîne, ce qui est « français » ou plutôt « européen ». Cela permettrait d'identifier une légitimité à aider l'installation d'une production en France. Peut-être faut-il le faire au niveau des régions ?

Changement dans les modes de production

Le changement des modes de production représente un enjeu majeur, technologique et industriel avant tout. La France est en retard dans cette reconversion, la constitution d'alliances, le développement de compétences pluridisciplinaires que cela requiert.

La production, tout en conservant la filière chimique, a entamé une révolution qui n'en est qu'à ses débuts et pose des problèmes multiples. Les motifs de transformation concernent à la fois les produits fabriqués (toujours plus de bio), les procédés de fabrication (miniaturisation, accroissement des débits, informatisation), le contrôle qualité (techno-dépendant et de plus en plus

exigeant), l'intégration (couplage de technologies et de métiers différents). Certains cycles de vie sont plus courts nécessitant une agilité en la matière. La biologie requiert des compétences pointues et la France n'a pas pris à temps ce virage car les problèmes de reconversion sont complexes. Elle pourrait encore se positionner et attirer la biologie en favorisant l'investissement, par exemple en mobilisant le CIR pour les lots cliniques. Une condition est d'amplifier le développement et la mise en réseau des compétences, leur coopération, et la croissance des effectifs correspondants.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
5	3			3

Commentaires :

Les produits de santé sont des produits stratégiques en termes géopolitiques et économiques, mais aussi sanitaires et sociaux. La production des produits de santé et de leurs composants en France permet de conserver des savoir-faire industriels majeurs sur notre territoire et de bâtir ainsi des barrières technologiques de long terme protégeant nos industries et nos emplois.

A ce titre, il serait souhaitable que soit mise en place une nouvelle gouvernance des industries de santé : les industries de santé sont, par nature, à la croisée de mondes extrêmement complémentaires : la santé, l'innovation, l'industrie, l'économie, le commerce extérieur, l'enseignement supérieur, les finances et la recherche. Elles ont besoin d'une gouvernance partagée, multidisciplinaire et pilotée par les différents ministères de tutelle.

La « relance » de la bio-production en France est un enjeu majeur et partagé par tous les acteurs.

Les formations existent, il pourrait être reconsidéré effectivement des aides fiscales liées à l'implantation de zones de bio-production. Egalement à noter que dans le cadre des programmes « usines du futur », la bio-production n'a été que peu pris en considération.

L'intégration est essentielle notamment l'intégration des bases de données indispensables sources de connaissances pour générer des algorithmes sous tendant l'intelligence artificielle.

D'accord avec l'analyse sur le retard en production/bio-production, l'importance de redresser la barre (là où c'est encore possible) et de soutenir les initiatives qui vont dans ce sens

On observe une évolution forte du chimique vers le générique. La question est celle de la façon de s'y prendre pour garder les usines en France et en Europe. Les usines sont vendues à des façonniers, et il n'est pas simple de les empêcher de migrer en Inde pour réduire drastiquement leurs coûts. On notera par ailleurs qu'il existe quand même encore de nouveaux médicaments chimiques, comme celui pour l'Hépatite C.

Concernant les biotech, on n'en fait pas assez. Il faut une infrastructure de bio-production. On l'avait, mais à l'époque, il n'y avait pas de commande ! Car c'est la R&D qui génère la production. Il faut être en phase sur ces deux dimensions. Il nous faut combler le retard. Sur le bio-similaire, il y a du travail à faire.

6. LES NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES NE VERRONT LEURS PROMESSES REALISEES QU'AU PRIX D'EFFORTS IMPORTANTS, SOUTENUS PAR DES MODELES ECONOMIQUES A CONSTRUIRE.

Tests compagnons

Le marché français du test compagnon n'a pas de modèle économique et rencontre en France des contraintes professionnelles spécifiques.

La logique des tests compagnons, qui valident a priori ou a posteriori la pertinence d'un traitement, est bien partagée. **Trois problèmes majeurs** : le financement de ces tests, qui ne prennent de valeur qu'avec le traitement (provenant le plus souvent d'un autre industriel) ; le problème de leur évaluation de ce fait et le monopole de l'acte biologique qui bride dans certains pays, dont la France, l'usage des tests hors laboratoires d'analyse.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
2	4	1		4

Commentaires :

Il convient de sortir d'une évaluation en silo des innovations par la prise en compte d'une vision globale du système de santé. Le modèle économique du test compagnon n'est pas encore stabilisé. Aujourd'hui, le couplage du test à la thérapeutique induit souvent un partenariat fort entre les industriels pharmaceutiques et diagnostiques et pose donc la question de l'évaluation certes mais aussi de l'accès au marché.

L'usage des tests hors laboratoires en France ne peut pas être considéré comme monopolistique avec une ouverture en cours.

Il serait nécessaire d'impliquer d'avantage l'assurance maladie (obligatoire et complémentaire) dans l'évaluation y compris son financement ? Elle rembourse les tests et les traitements et peut faire le lien entre les deux. Ces tests compagnons peuvent être source de « gain de productivité » non négligeable pour les assureurs et il serait logique qu'ils contribuent financièrement.

D'accord avec l'analyse et les 3 problèmes évoqués (notamment remboursement d'une solution qui implique plusieurs industriels).

On peut aussi évoquer la raison suivante : les grands comptes peuvent aujourd'hui être réticents à ce que des tests soient développés montrant que leur molécule n'a pas un effet sur toutes les cibles de patients mais uniquement sur certaines, sauf bien-sûr à ce que les coûts du traitement soient adaptés à cet enjeu de médecine personnalisée (traitement donné qu'à la cible mais coût plus important car efficacité attendue et marché moins important).

Parmi les problèmes rencontrés, on peut noter :

- La synchronisation du financement du test avec celui de la molécule associée.
- L'opportunité pour l'industriel du diagnostic de demander lui-même le remboursement d'un test.
- L'usage d'un produit marqué CE dans un environnement accrédité versus un test maison : l'utilité clinique d'un test compagnon nécessite la mise en œuvre d'un test marqué CE dans un cadre accrédité pour une garantie du résultat. Les tests dits « maison » sont à proscrire si un test commercial validé existe sur le marché.
- La prise en compte d'une évolution incrémentale.
- La définition d'un statut test compagnon et les prérogatives associées doit être abordée et finalisée.

Généralité sur les nouveaux médicaments

La promesse des nouveaux médicaments reste à confirmer et ne sera tenue qu'au prix d'efforts significatifs de la recherche et de l'industrie ; les dispositifs médicaux en sont potentiellement les partenaires et les compétiteurs.

Les biotechnologies et la génomique semblent prometteuses, mais cette médecine du futur n'a pas fait ses preuves. Les conditions pour qu'elle puisse un jour déboucher sont exigeantes : de restructurer la R&D pharma autour de ces domaines, d'y intégrer le numérique, d'être « branché » sur les résultats scientifiques mondiaux et de travailler l'évaluation de ces nouvelles solutions.

La grande industrie, peu présente dans l'ensemble, est aussi concernée. Concomitamment, les dispositifs médicaux évoluent, le plus souvent selon des processus d'innovation incrémentale, et sont également porteurs de promesses, soit en tant que tels, soit couplés à des médicaments.

Les nouvelles thérapies seront plus chères, c'est inéluctable. Il faut s'y préparer. Si on fait de l'innovation, c'est qu'on propose des solutions nouvelles à la place de celles qui existent. Cela bouscule le système, la prise en charge, dans un contexte de réduction des lits. Le problème est de mettre des progrès en morbi-mortalité au crédit de l'innovation. Par exemple, d'avoir trouvé un médicament pour guérir l'hépatite C : cela veut dire moins de malades à soigner, moins de cancer du foie, etc. Il faut être capable d'intégrer tous ces effets. On en est incapable.

Les britanniques sont plus avancés : ils payent pour la performance. On paye pour un malade sur qui le traitement a un effet. Dans ce modèle, on accepte un prix élevé, mais il y a un affichage économique : si les résultats sont là, on continue, si ce n'est pas le cas, l'industriel doit rendre l'argent.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
5	3	2		1

Commentaires :

Nous avons de plus en plus d'évidences sur les preuves d'efficacité des nouveaux médicaments.

L'innovation est en bonne partie imprévisible. Cependant la médecine du futur démontre déjà que certains traitements sont inutiles ou inappropriés. Une collaboration juste et honnête de la clinique doit permettre d'éviter de se « faire avoir » par des innovations impromptues.

Il faut nuancer le propos sur l'absence de preuve de cette médecine du futur.

L'immunologie en est un exemple, il y a 10 ans, c'était une promesse aujourd'hui une réalité.

- Le Big data va jouer (et joue déjà) un rôle essentiel dans le domaine des biotechnologies et de la génomique.

La propriété de ces Big data pose question en matière de santé par l'avantage décisif que confère cette propriété.

Par le passé les autorités de santé au niveau mondial se sont consensuellement opposées à un brevetage du génome.

La question de la propriété industrielle des Big data et des algorithmes, qui en sont issus, mérite d'être posée.

- Les DM, comme les médicaments, s'inscrivent dans un « package » de mesures thérapeutiques associées même quand ils en sont l'élément principal.

Cette « médecine du futur » (même si certaines approches existent, comme l'immunothérapie...) est effectivement plus longue et plus complexe que prévu, pour son développement et sa mise en œuvre.

D'accord avec les remarques sur les efforts importants à déployer pour les avancées dans ce domaine et les restructurations à prévoir.

Le DM n'est pas en « compétition » avec les médicaments. Il faut regarder ce que l'un et l'autre produisent en termes de santé publique. C'est un sujet difficile à gérer entre le CSIS et le CSF. La question est de flécher les fonds ? Oui pour les Med Tech, mais il en faut aussi pour les médicaments biologiques.

7. L'INDUSTRIE DU MEDICAMENT EST EN QUETE DE NOUVEAUX MODELES DE DEVELOPPEMENT. UNE ATTENTION PARTICULIERE EST A PORTER AUX PME.

Etat de l'industrie du médicament

Incertitudes, mutation, une croissance sans doute mais quid dans l'hexagone ?

La France bénéficie d'atouts reconnus par l'industrie : dynamisme de la recherche, partenariats public/privé. Mais les coûts d'entrée sont élevés, la compétition est vive et mobilise les Etats. La grande industrie pharmaceutique, dont l'âge d'or est révolu, est soupçonnée de tirer la couverture à elle, avec le soutien des pouvoirs publics, sensibles au risque de suppressions d'emplois. Cette grande industrie porte l'effort vers les médicaments les plus lucratifs ou vers les non remboursés, moins contrôlés. Les promesses des start-up ne sont pas toujours tenues. Or en cette période d'incertitude sur l'avenir, de complexification accélérée des solutions thérapeutiques, il conviendrait de conjuguer nos forces autour de solutions différenciantes et aptes à valoriser l'ensemble de l'écosystème.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
4	4	1		2

Commentaires :

Les start-up ne peuvent tenir leurs promesses que si elles arrivent à passer les différentes étapes de validation réglementaire. Pour ce faire, ils ont besoin de fonds qu'ils ne les trouvent pas souvent en France. Et pourtant la R&D et l'innovation sont devenues leur rôle.

Les atouts français sont indéniables Il s'agirait de renforcer le passage des innovations du public au privé. Si des efforts peuvent encore être faits, le soutien aux PME via les mécanismes fiscaux est une réussite. Il faudrait renforcer par des mesures permettant à ces PME de poursuivre des développements plus avant.

L'industrie pharmaceutique ne peut plus évoluer pour et par elle-même en autonomie dans son propre monde.

Culturellement, elle n'a pas encore vraiment accepté de tisser de vrais partenariats. Elle sous-traite et externalise des fonctions essentielles comme la recherche et développement et/ou elle se contente de phagocyter les start-up les plus avancées dans le développement de molécules prometteuses. Elle est confrontée à la concurrence et à la puissance des GAFA et de leur équivalent chinois.

Nostalgique de sa puissance passée, elle n'est pas proactive dans la recherche de vraies stratégies d'intégration ou d'alliance en symbiose avec l'écosystème.

D'accord avec le constat : il conviendrait d'élaborer le plan d'actions correspondant.

Constat sur l'industrie du médicament

Des PME petites ou fragiles, des Big Pharma qui installent ailleurs leurs nouvelles unités de production innovantes, un marché français perçu comme plus difficile d'accès qu'ailleurs.

Le rendement de la R&D pharmaceutique décroît et inquiète, celle des biotech ne convertit pas l'essai industriel. Les Big Pharma installent ailleurs leurs nouvelles productions. Les PME des DM trouvent des créneaux de développement, celles des médicaments restent fragiles faute de financement, mais aussi de temps de R&D qui reste aussi long, tandis que les exigences

réglementaires croissent. Et si le Brexit déstabilisait l'EMA, quelles opportunités pour la France (création d'emplois, développement des compétences, par exemple...) ?

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
3	4	1		3

Commentaires :

Le Brexit est un autre sujet... Le siège de l'EMA ne changera pas grand-chose au constat.

Parmi les « évolutions » majeures sont perceptibles : 4P, Digitalisation, Biotechnologies et génomiques, ne pas oublier la Radiomique : analyse quantitative de l'imagerie.

Si de nombreuses PME françaises sont dans le domaine du médicament soit en tant que CRO support de la R&D, soit en tant qu'entité de recherche et développement de nouvelles molécules, certaines PME proposent aussi le produit fini.

Le Brexit peut effectivement être l'occasion de créer un environnement réglementaire (et fiscal ?) français favorable pour rattraper le retard et même prendre de l'avance en favorisant une immigration vers la France des importantes ressources dans le domaine du médicament actuellement localisées en Grande Bretagne. La concurrence d'autres pays européens pour capter à leur profit cette immigration ne doit pas être sous-évaluée.

D'accord avec le constat sur les entreprises pharma/Biotech : des contraintes réglementaires fortes en France, le manque d'attractivité de la France pour les études cliniques et la bio-production.

Pour les entreprises de DM high tech (implantables, communicants) : la France est peut-être attractive sur la R&D, mais les contraintes réglementaires de marquage CE... et de marché freinent énormément (ex. : Supersonic Imaging, MaunaKéa, Imascope se développent sur la marché US et trouvent le marché français plus difficile !).

8. LES NOUVELLES THERAPIES SONT PORTEUSES DE NOMBREUX PROBLEMES QUI NECESSITENT DE REPENSER L'ECOSYSTEME.

Nouveaux médicaments issus des nouvelles connaissances de la protéinique, de la génétique...

La portée, l'horizon de valorisation de ces solutions sont incertains, tandis que des opportunités réelles ont été manquées faute d'écosystèmes adaptés.

Les opportunités issues de la protéinique, de la génétique, concernent d'abord des pathologies qui résistent aux approches classiques, et pas seulement le cancer. Les marchés sont plus restreints qu'avec la médication classique (sous-populations) et s'étendent moins vite que prévu. On est loin d'une utilisation en routine. Des opportunités ont été manquées que des lignes directrices claires, des écosystèmes favorables, l'utilisation de banques de tissus biologiques, permettraient de mieux gérer.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
3	5			3

Commentaires :

Une autre opportunité est aussi l'analyse de données de grande masse « Big data ».

Il convient de prendre en charge de façon rapide et optimisée l'innovation via la création de mécanismes simples. Il s'agit de permettre, pour les patients, un accès à l'innovation en France dans

les mêmes délais que dans les autres pays européens, en accélérant l’instruction des dossiers (recevabilité, évaluation, autorisation). En France, plus de 550 essais cliniques de médicaments sont en cours. Il est temps d’appliquer la mesure 10 du CSIS d’avril 2016 « Agir sur les délais ».

L’importance du rôle de la génétique est associée au Big Data. Si le suivi théorique demandé pour suivre les patients est de 15 ans, le traitement des cohortes en rétrospectives doit permettre de réduire ce délai. La génomique a fait depuis le séquençage du premier génome humain d’immenses progrès, rendant ainsi cette analyse compatible avec une pratique médicale courante dans certains domaines, surtout que le coût est devenu accessible.

La santé publique doit être prioritaire à la protection des personnes

La propriété des données médicales (en France cette propriété est au patient) et l’accès des médecins à la donnée brute et non pas à un résultat envoyé depuis un algorithme non contrôlé (aussi valide soit-il) par une société ou laboratoire est une donnée critique : il faut rendre (ou conserver) le pouvoir de décision au médecin et au patient. Les lois doivent être revues en ce sens.

L’optimisation de la collecte des données biologiques et l’exploitation des banques de données biologiques et leur accès sont clairement à améliorer et sont une des conditions de la compétitivité des PME françaises et de l’attractivité de notre pays pour les essais cliniques.

D’accord sur l’importance d’accompagner ces technologies innovantes, exploiter les savoir-faire des écosystèmes et soutenir le financement/l’accès au marché de ces solutions sur des marchés plus restreints (sous-population).

Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont une perspective intéressante, à un terme à préciser, d’autant qu’elles sont porteuses de restrictions de toutes natures, médicales, professionnelles, industrielles, économiques et de régulation.

Un consensus se dégage pour une vision prospective positive de cette approche (Médecine du futur ?), avec une utilisation efficace des médicaments par une prescription adéquate. Mais la pratique révèle de nombreux problèmes : champ d’application encore très étroit, succès conditionné par une transformation des pratiques soignantes, problèmes économiques (on ne pourra pas tout se payer, les marchés individuels sont limités), problèmes déontologiques (iniquité, inégalité des chances), problèmes de recherche médicale (nouveaux effets secondaires, phénomènes d’échappement), problèmes de production (unitaire ou en série limitée et à proximité), multiplication des AMM pour une même molécule. De plus notre système de santé n’est pas crédité d’une agilité suffisante pour opérer ces transformations rapidement.

<i>Tout à fait d’accord</i>	<i>Plutôt d’accord</i>	<i>Plutôt pas d’accord</i>	<i>Pas du tout d’accord</i>	<i>Pas d’avis</i>
4	5			2

Commentaires :

D’accord avec la vision d’une transformation de la Médecine, vers la Médecine des 4P : l’innovation en santé n’est pas une option : au-delà d’une réalité, c’est un impératif. Grâce au progrès médical, la médecine devient préventive, prédictive, personnalisée et participative (4P). Cette nouvelle médecine devrait permettre d’améliorer la prise en charge des patients, de prescrire plus efficacement des traitements, plus ciblés, aux effets secondaires ou indésirables moins graves. L’exercice d’une telle médecine devrait permettre d’atteindre le double objectif d’une amélioration de la santé des patients et d’une optimisation des coûts de santé.

A propos des nouvelles thérapies ciblées et coûteuses, Il est à savoir que la prise en charge actuelle repose sur des protocoles influencés par les Big pharma avec des traitements coûteux prescrits d'une manière systématique sans être dans la certitude de leur apport pour le patient.

Tout à fait d'accord sur le manque d'agilité de notre système de santé.

Les thérapies ciblées ont montré leur intérêt pour le cancer. Mais qu'en sera-t-il pour d'autres pathologies ? Ce n'est pas évident. Il faut que la notion de ciblage ait un sens, qu'il y ait un modèle physiopathologique pour le définir, et un biomarqueur. Ce n'est pas toujours le cas. Mais via les Big Data, on pourra mieux comprendre, on connaîtra les populations qui ont bien répondu, sans effet secondaire. Mais on n'en est pas là. On a surestimé la médecine de précision. Il y a des domaines où on ne parvient pas à trouver le traitement. Par contre, il y a des domaines où on parvient à mieux cibler les traitements : les statines pour le cholestérol, par exemple : mais pas pour la prévention du risque cardio-vasculaire.

9. DEMAIN, L'IMPACT DES SOLUTIONS FERA L'OBJET D'UN SUIVI QUI MOBILISERA TOUS LES ACTEURS. CETTE PERSPECTIVE INQUIETE ET MET EN TENSION L'ACCES AUX DONNEES, LES CHANGEMENTS DE PRATIQUES, L'ETHIQUE.

Couple Produits-services (traitement)

Le couplage produit-service apparaît comme une évolution inéluctable, créatrice de valeur et qui mobilise l'industrie et le patient dont l'accès aux soins et le suivi sont facilités (« e-santé »). L'accès au marché et l'exploitation des données générées sont à préciser. Les grossistes répartiteurs se sont également engagés dans cette transformation. Des inquiétudes se manifestent chez les acteurs de terrain sur leur rôle, celui des industriels, les risques technologiques et éthiques.

Le médicament n'est qu'une composante du traitement. Non seulement il sera associé à un objet connecté mais de ce fait à des services nouveaux conjuguant logistique et échange d'informations. C'est le champ de la « e-santé », domaine particulièrement porteur, mais en attente de conditions claires d'accès au marché et d'exploitation des données générées. Ceci est source de nouvelles connaissances, compétences, acteurs économiques, emplois... La question du rôle - légitime - de chaque type d'acteur dans cet assemblage est posée. Le patient acteur de sa santé est actif dans la relation de service en même temps que l'information qu'il fournit et reçoit font de lui un enjeu, d'où la nécessité d'un encadrement qui reste à définir. L'industrie se positionne (« beyond the pill »), et devra anticiper les incidents d'un nouveau genre susceptible d'impacter cette nouvelle donne. Les grossistes répartiteurs, disposant d'un maillage territorial fin, sont également engagés dans cette transformation du marché, mais pourraient être pénalisés par la baisse de prix des médicaments et leurs obligations réglementaires. Il sera nécessaire d'évaluer ces solutions selon des méthodologies nouvelles et de former les professionnels dont les pratiques seront transformées.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
7	3			1

Commentaires :

Il est nécessaire d'accompagner le virage du numérique, élément essentiel pour personnaliser les traitements et adapter le parcours de soins à chaque patient, mieux coordonner et responsabiliser les acteurs, et, in fine, maîtriser les dépenses.

Il faut sans conteste déployer des parcours de soins permettant une vraie flexibilité dans la prise en charge des patients en associant étroitement médecine de ville et hôpitaux. Cette nouvelle forme de collaboration sera rendue possible par le déploiement de nouveaux outils et services numériques ainsi que de dispositifs connectés permettant de partager, en temps réel et en toute confidentialité, les informations médicales des patients utiles à la prise de décision thérapeutique, et ce, dans une nouvelle gouvernance « médecine de ville – hôpital ».

Le succès d'une telle évolution impose la mise en place de mesures d'incitation économique pour encourager les professionnels de santé à réaliser les investissements nécessaires.

Il faut aussi s'attacher à mobiliser et rassembler les atouts compétitifs très nombreux de la France dans ce domaine : bases de données complètes du fait de la structuration du système de soins, qualité de la recherche en mathématiques et en informatique, industries de pointe dans le domaine du numérique, des systèmes d'informations et du logiciel. Cela passera sans doute aussi par l'ouverture du monde de la santé à de nouveaux acteurs industriels.

Ce virage doit prendre en considération toutes les conséquences induites, notamment en ce qui concerne la protection, la propriété et la confidentialité des données et des informations médicales.

Le développement du couple produit-service est majeur. Il peut s'agir de marchés considérables. Les PME françaises ne doivent pas « rater » l'opportunité offertes par les activités de logiciel, data management, etc. Elles auront besoin du soutien à tous les niveaux.

Toute évolution est imaginable, la question clé est qui fait quoi dans ce couple (ou ce trio...), avec quelle légitimité et quel expertise (ou compétence) ; pour toute situation le qui fait quoi peut être différent.

Il existe des problèmes éthiques de la protection des données personnelles pour les prestations à distance via les objets connectés, dont il faut tenir compte, mais pas plus que ne le fait la concurrence internationale, Facebook et les autres.

Les points évoqués ici sont essentiels. Il faut intégrer les dispositifs médicaux, les objets connectés, etc...

Le couplage produit-service nécessite l'implication des professionnels de santé en plus de celle indispensable des malades au minimum pour l'élaboration des services, à partir des usages.

Ce n'est pas aux industriels seuls de concevoir les services.

La question de l'exploitation des données (non nominatives) est primordiale elle devrait profiter à l'ensemble des acteurs. Actuellement cet accès est réservé aux propriétaires des bases de données (GAFA et autres) ou restreinte pour les autres à des catégories étroites. A qui appartiennent les données anonymisées de l'assurance maladie obligatoire ?

- Nouveaux métiers et importance de la formation des acteurs ;
- Méthodologies nouvelles d'évaluation ;
- Rôle du patient et data.

Il est important également de proposer des modèles économiques viables pour ces solutions.

Demain, l'accès aux Data va changer les pratiques. Avoir une mesure d'impact, c'est fondamental. Aujourd'hui, l'humain vit plus longtemps : mais personne ne sait pourquoi.

On n'a pas su mesurer l'impact de ce qu'on a fait pour la santé : le périnatal, la nutrition, le médicament, les antibiotiques. Pour les nouveaux traitements, on pense mesurer les effets en population réelle. Il faut mettre en place un suivi plus précis. Il faudrait des données, sur la personne, son environnement, les facteurs de risque, la médication, etc.

Evolution du suivi des solutions thérapeutiques

Le suivi des solutions thérapeutiques sur le marché devient une exigence économique. Il requiert des technologies nouvelles, une implication du patient, une clarification du rôle de l'industrie dans ce domaine et une réglementation adaptée.

Le suivi des solutions sera de plus en plus exigeant pour s'assurer des conditions de mise en œuvre des traitements, de leurs effets positifs ou indésirables et améliorer ainsi les connaissances cliniques et du service rendu (qui peut avoir un impact tarifaire). Cette évolution repose à la fois sur les technologies d'information et de communication, mais aussi la contribution active et compétente des patients, accompagnés dans le sens d'une sécurité et d'une qualité des traitements. Le rôle de l'industrie sur ce dernier point reste à clarifier, avec à la clé une évolution réglementaire le cas échéant. Une conséquence est une implication accrue des patients dans l'évaluation des solutions, et un suivi des usages. La première ligne de soins est aussi concernée. Les précautions réglementaires associées (CPP, accès aux données), insuffisamment réfléchies, peuvent stériliser toute avancée en la matière.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
4	6			1

Commentaires :

Il est nécessaire de mettre en place à destination de chacun une communication efficace permettant de devenir acteur de sa propre santé :

- Politique de prévention effective et d'éducation sanitaire pour que chacun puisse protéger et améliorer sa propre santé ;
- Programmes d'information des malades relatifs à l'efficacité des traitements proposés et à la qualité des soins de façon à leur permettre d'être associés au choix de leur prise en charge.

Une question est celle de la prise en compte de la qualité de vie dans l'évaluation. Pour l'oncologie et les démences, il y a les logiciels basés sur l'imagerie, dits « Follow UP » avec des critères précis.

En matière de suivi des solutions thérapeutiques, il faut développer le suivi et le coaching réalisés en ligne sur téléphone portable (ou objets connectés).

L'information, dont la création des contenus et le suivi des supports et vecteurs de diffusions (établissements, praticiens, etc.) sera assuré par un réseau identifié, renforcera toutes actions de suivi et d'évolution des solutions thérapeutiques « haute autorité de l'information des usagers de la santé C'est opérationnel en radiothérapie depuis les accidents d'Epinal. Différent mais similaire.

Sans data, il n'y a pas de suivi possible.

Il faut souligner l'importance de la pharmacovigilance, suivi post market, matériovigilance, transparence des informations. Travail avec le privé à renforcer mais dans des conditions à définir.

Liens à faire avec les 2 plates-formes de pharmacovigilance PEPS et Drugsafe, et notamment leur ouverture aux partenaires privés ?

On dit que le patient a un rôle accru, qu'il doit être impliqué dans l'évaluation. C'est vrai, mais le système n'est pas organisé pour cela. Il faut savoir ce que l'on recherche.

10. L'INFORMATION DEVIENT SURABONDANTE ET PARTAGEE. LES DONNEES SONT PORTEUSES DE NOUVELLES VALORISATIONS, TANT AU NIVEAU DU SOIN QUE DE L'ORGANISATION DE L'ECOSYSTEME.

Evolution des échanges d'information

Les échanges d'informations se développent entre les acteurs de l'écosystème. L'industrie, notamment la Pharma, en perçoit d'ores et déjà les enjeux. Les conditions de création de valeur sont la réactivité de l'écosystème et de la logistique, d'où des changements au plan de l'organisation, et des règles claires d'accès aux données. Cette évolution pose des questions nouvelles de gestion de la sécurité. Qui tirera l'essentiel de ce bénéfice n'est pas écrit.

Les échanges d'informations ne concernent pas que la relation de service non plus que les industries de santé. La maîtrise de la relation-patient est un enjeu stratégique pour tous les acteurs de l'écosystème. L'information récoltée a de nombreuses utilités tant pour l'industrie, qui s'assure de l'adéquation de son offre, que pour les responsables de la santé publique qui s'assurent du service rendu et des bénéfices effectifs, ce peut s'assortir de changements organisationnels. Cette information conduit à des choix économiques majeurs, tant du côté de l'offre que de la demande publique, et nécessite une approche interdisciplinaire au service de l'innovation thérapeutique visée. Des exigences de réactivité, tant des outils industriels qui doivent être conçus à cette fin, que de l'administration et des professionnels qui devront être formés en ce sens, ainsi que les patients, sont associées à cette évolution. Il en est de même de la performance des circuits logistiques. Il reste à définir qui la financera (les montants en jeu sont d'un ordre de grandeur inférieur à ceux des médicaments), qui en aura la maîtrise, notamment au travers de l'accès aux données générées, et comment les aspects sécuritaires (sécurité sanitaire, contrefaçon, sécurité d'approvisionnement) seront pris en compte...

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
5	3			3

Commentaires :

La réglementation sur l'accès aux données de santé reste un point d'attention. Il faut par ailleurs clarifier le rôle des acteurs publics (ARS, CGS, etc...)

Ces observations mériteraient d'être précisées et clarifiées.

Il faut préparer le personnel soignant à ces innovations et notamment à leur utilisation dans la pratique médicale courante. Un nouveau parcours de formation devra permettre au personnel soignant d'appréhender les changements organisationnels des soins, de développer des synergies entre spécialités, de comprendre l'évolution de la relation soignant-soigné et de remplir pleinement sa mission de santé publique.

Pour que les études nécessaires à l'évaluation des impacts soient réalisables par des PME/TPE du dispositif médical, il est impératif qu'elles puissent s'appuyer sur des données médico-administratives, auxquelles elles doivent donc avoir accès de manière sécurisée, rapide et simple, surtout pour toutes les innovations Big Data.

Le travail de réflexion en cours au sein du CSF sur l'accès aux données médico-administratives doit ainsi pouvoir déboucher dans les plus brefs délais sur une mise en œuvre opérationnelle, pour éviter le retard aux US.

Le secteur de DM doit s'appuyer sur des projets collaboratifs incluant la clinique pour disposer des données utiles, y compris pour les innovations à fort impact organisationnel pour s'assurer en amont

que les solutions innovantes vont correspondre aux besoins de notre système et s'intégrer de façon fluide dans l'organisation des soins.

Tous les acteurs y compris administration, professionnels de santé et assureurs doivent bénéficier des échanges d'information permettant une évaluation transparente du bénéfice-risque et de l'efficacité des innovations thérapeutiques et organisationnelles.

La maîtrise de l'information qui est un des éléments essentiels du pouvoir sera liée au financement. Si le financement est totalement industriel les autres acteurs se contenteront du rôle que voudra bien leur laisser le financeur.

Pour compléter, il semble qu'il y a des enjeux majeurs :

- L'accès aux données : le patient, doit rester le propriétaire et y avoir un accès facilité.
- Certaines données sont très peu ou pas exploitées alors qu'elles ont un intérêt scientifique majeur : aujourd'hui, par exemple, la majorité des données collectées dans le cadre d'essais cliniques non positifs sont perdues alors que l'intérêt, d'un point de vue scientifique, est essentiel.
- Il faut faire évoluer le débat sur l'accès aux données de santé, pour donner tout autant d'importance aux bénéfices attendus qu'aux risques potentiels. Trop souvent le débat tourne uniquement autour des risques et ne permet pas d'entrevoir le revers positif de la médaille.

La question est : qui accède aux données, et pour donner quoi en échange ? En face, il y a l'assurance maladie, avec le SNIIRAM. Mais cette base est faite pour le remboursement, pas pour le suivi des pathologies. On voudrait connaître les antécédents d'une maladie. On n'a pas de codification de la raison de l'évolution observée de la maladie. C'est donc incomplet. Les pathologies, les symptômes, il faudrait que cette information soit disponible.

Le numérique, l'information et le soin

L'information descriptive du corps humain, des maladies, des traitements et de leur mode d'action devient de plus en plus riche et accessible grâce au numérique et représente un potentiel considérable. Le numérique transforme également la chaîne de valeur des industries de santé et du médicament. Les industriels du numérique, non européens, se positionnent dans la santé, ce qui pourrait justifier une initiative européenne.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
6	4			1

Commentaires :

Certains géants de l'industrie européenne (téléphonie et automobile) s'intéressent aussi fortement au secteur Wellness et Health.

Les avancées techniques, scientifiques, numériques et médicales récentes enrichissent ainsi considérablement l'offre de soins. Ce progrès s'exprime tout au long de la chaîne médicale.

Il faut aussi s'attacher à mobiliser et rassembler les atouts compétitifs très nombreux de la France dans ce domaine : bases de données complètes du fait de la structuration du système de soins, qualité de la recherche en mathématiques et en informatique, industries de pointe dans le domaine du numérique, des systèmes d'informations et du logiciel. Cela passera sans doute aussi par l'ouverture du monde de la santé à de nouveaux acteurs industriels.

Les PME peuvent être efficaces dans l'émergence du numérique dans la grande industrie pharmaceutique. L'Etat doit encourager cette collaboration.

La stratégie numérique se décline sous de nombreux volets : objets connectés, digitalisation des processus ce qui conduit à une approche nouvelle concernant notamment les données de santé

(Big data) et leur « Valorisation », approche globale et intégrée et non plus silotée par « pathologie » ou « gamme de produits », mais aussi : dépistage, diagnostic, choix du traitement, évaluation de la réponse au traitement et suivi longitudinal, etc.

Les techniques de l'information et de la communication (TIC) vont obligatoirement changer les recommandations et la pratique médicale, ce qui va modifier significativement les parcours de soin. Face aux recherches d'information par le patient sur internet les remboursements doivent pouvoir cadrer et limiter l'automédication. L'informatique doit pouvoir dépasser la tension entre confidentialité et accessibilité des données de santé, nécessaire au développement du Big Data dans ce secteur. Le rapport de force dans la chaîne de valeur du médicament (et du diagnostic médical) pourrait **très rapidement** basculer de l'industrie pharmaceutique vers les « GAFA » qui investissent massivement dans le secteur de la santé. Les sociétés maîtrisant aujourd'hui les bases de données sont quasiment toutes Nord-Américaines : en même temps, les consortiums académiques cliniques PME et entreprise plus importantes se manifestent. Il faut les soutenir et les aider. La bataille n'est pas encore perdue si l'Europe de la santé est en capacité de monter un projet de « Big Data Santé » européen, mais il ne faut pas perdre de temps.

L'expression « l'information est un soin » est trop souvent utilisée pour la protection du fournisseur et non pour l'efficacité du patient.

La mobilisation sur le numérique en santé devient urgent. Pourquoi la France ne serait-elle pas moteur dans cette initiative européenne du numérique en santé. Le retard pris au niveau français et européen est considérable mais peut être rattrapé si la question est envisagée de façon offensive (développement industriel) et non uniquement défensive sous l'angle normatif et juridico-réglementaire ce type de défense étant parfaitement stérile et illusoire en la matière.

Il faudrait s'intéresser au programme européen Fiware Future Internet Public-Private Partnership (FI-PPP) project of the European Union.

11. L'IMPLICATION ACTIVE DES PATIENTS, L'INFORMATION ET LA FORMATION DE TOUS SONT UNE NECESSITE.

Action des et vers les Organisations Non Gouvernementales, les Associations de malades

Il serait nécessaire d'associer les représentants des malades à la conception des dispositifs de régulation très en amont

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
4	5			2

Commentaires :

Il est possible de consulter les patients sur les questions réglementaires. Mais leur vraie plus-value réside dans la conception des solutions en soi. Qui mieux qu'eux peuvent donner des indications sur la meilleure façon de les prendre en charge

Une réforme structurelle, favorable à l'innovation, doit être conduite et assumée au plus haut niveau de l'État, par un rassemblement de tous les acteurs de santé – en particulier, les patients, le corps médical et les industriels. C'est sur cette base qu'il sera possible de concilier maîtrise des dépenses de santé et qualité optimale des soins, garantes d'un système de santé de haut niveau.

Il ne faut pas oublier d'associer également les professionnels de santé (notamment ceux qui sont réellement sur le terrain et pas seulement ceux des Agences ou les académiques) ce qui actuellement n'est pas toujours une réalité.

Il est extrêmement important de favoriser la co-construction avec les usagers (professionnels du soin et patients) et l'éducation thérapeutique/ patients experts.

Il faudrait aussi s'intéresser aux modèles nouveaux de type « Bionico Hand » (participation du patient à la fabrication de sa propre prothèse en fab-lab. Cela bouscule les démarches classiques d'industrialisation de prothèses).

Formation, information, participation

La formation, l'information, participatives, constituent un enjeu dans le déploiement de solutions nouvelles. La reconversion des visiteurs médicaux reste à cet égard un problème et une possible solution.

La question de la formation et de l'information concerne tous les acteurs : patients, professionnels de santé, personnels employés dans l'industrie. Facilitée par le numérique, elle doit aussi intégrer une compréhension mutuelle des réalités des uns et des autres et des contraintes associées. Les avis ne convergent pas sur le niveau d'information et d'adhésion des professionnels vis-à-vis des solutions nouvelles. La légitimité des acteurs qui assureront leur formation est une question. Ainsi, les visiteurs médicaux, moins nombreux, restent soumis à des exigences commerciales plus qu'informationnelles, alors que le besoin d'information est élevé. En ce qui concerne le patient, son information est désormais participative, et il contribue aussi à l'élaboration de connaissances nouvelles. Mais aujourd'hui, il manque encore des solutions de santé adaptées à ses besoins.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
6	2	1		2

Commentaires :

Aujourd'hui le patient « subit » son traitement. Nous ne nous intéressons à eux que dans le cadre de l'apparition d'effets secondaires. Leur implication active dans la prise en charge peut être une source d'opportunité et d'économie pour le système.

L'information est un problème central mais je ne pense pas que la solution soit dans la reconversion des visiteurs médicaux

Il convient de développer des programmes d'information à destination des patients.

Le Patient connecté informé est devenu personne consommatrice de soins mais sans avoir accès finalement à des connaissances sur les médicaments et les traitements malgré le web et les réseaux sociaux.

L'information est indispensable.

Il ne faut pas surestimer le rôle de la formation.

Les acteurs concernés et notamment les malades et les professionnels de santé se sont par le passé toujours assez facilement et rapidement adaptés aux innovations à partir du moment où ils en constatent l'intérêt pour et dans leur vécu quotidien.

D'accord pour un nouvel encadrement à condition qu'il se substitue et non se surajoute aux encadrements déjà existants et qui sont sclérosants et parfois inadaptés...

Il existe des enjeux forts dans les domaines de la formation, de l'information des parties prenantes et de la création de nouveaux métiers.

Il est nécessaire de briser les frontières médical/ social/ paramédical/ patient.

Tout à fait d'accord avec le point de vue exprimé. Les français n'ont pas assez de connaissances en biomédical. Les malades sont ignorants. Il faudrait revoir l'enseignement des sciences naturelles. Il faudrait dispenser un enseignement pour donner des rudiments de connaissances sur les maladies,

les conduites à risque, la prévention, les alertes. Il faudrait une véritable formation tout au long de la vie.

La participation du patient est un point important. Il faut que le médecin descende de son piédestal.

12. LES NOUVELLES CONNAISSANCES MEDICALES SONT AU CŒUR DE TRANSFORMATIONS DU SYSTEME DE SANTE. AUCUN SUJET NE DOIT ETRE LAISSE POUR COMPTE.

Impact des connaissances médicales

L'impact des nouvelles connaissances médicales est potentiellement élevé mais elles sont sous-exploitées et pas assez en lien avec les chimiothèques et les données de la clinique ou issues du public.

Les technologies nouvelles issues de la biologie, de la microélectronique, de l'informatique de puissance, des algorithmes ouvrent des perspectives formidables en matière de connaissances nouvelles. La modélisation biologique permet aussi le repositionnement de certains médicaments, grâce à des méthodes de « criblage virtuel » (sélection d'un nombre limité de molécules) et à l'exploitation des chimiothèques de grande taille, constituées par l'industrie. Ces connaissances sont difficiles à exploiter, et aujourd'hui insuffisamment valorisées. Elles devront également être enrichies par l'exploitation de données issues de la clinique et du patient dans la vraie vie (Big Data). Ce potentiel reste pour l'essentiel à exploiter par une mise en réseau des acteurs et un partage des sources de connaissances.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
7	1	1		2

Commentaires :

Les SATT et les pôles ont un rôle déterminant à jouer.

Il n'est pas certain que l'exploitation des grandes chimiothèques soit particulièrement intéressante pour le futur

Il faut déployer les solutions de nouveaux modes de collaborations publiques-privées et d'open innovation.

Il est possible qu'une analyse du code génétique des clients soit offerte demain en France par des sociétés étrangères spécialisées.

L'essentiel des données est aujourd'hui recueilli par le public, or les établissements de soins ne disposent pas des moyens adéquats pour assurer ces missions à forte valeur ajoutée est potentiellement créatrices de richesses pour le système hospitalier. Une réflexion devrait s'ouvrir.

Une part importante des connaissances médicales mais également la façon de les appliquer à chaque individu de façon stratifiée plutôt que collectivement va reposer sur l'intelligence artificielle elle-même issue des big data. Il est essentiel que les professionnels de santé et les autorités publiques conservent le contrôle des algorithmes constituant l'intelligence artificielle. Sinon si ces algorithmes sont couverts par la propriété industrielle les professionnels de santé seront au service des robots et les autorités réduites au rôle d'allocataire aveugle de ressources dont ils ne contrôleront ni les choix ni l'évaluation du résultat. Pour garder un pouvoir d'analyse critique il faut un minimum d'information partagée.

Il faut encourager les démarches e-sciences (avec la définition d'Environnements Virtuels de Recherche et le partage des informations entre les acteurs concernés)

Le sujet de l'enrichissement des données est critique. Aujourd'hui il est très difficile d'enrichir les données pour des questions réglementaires. Les bases sont le plus souvent antonymes, ce qui ne permet pas de les relier entre elles.

Or l'enrichissement des données est à la base d'une réflexion scientifique : on évolue dans son raisonnement avec de nouvelles données qui apporte un regard différent, de nouvelles informations capable d'affiner la compréhension d'un phénomène complexe.

Il est par ailleurs nécessaire de définir des règles d'utilisation et de financement ad hoc plus souples (Un exemple : Fondation Medicine (FMI) : En cancérologie, proposition sur la base des altérations génomiques identifiées, d'utiliser des molécules potentiellement en dehors des indications validées par leurs AMM => cela pose la question de la faisabilité au niveau français : financement du test et changement de position des Autorités de santé par rapport à l'usage hors AMM des médicaments)

C'est vrai que la médecine évolue très vite. Pendant ses études de médecine, l'étudiant médecin apprend des choses fausses. En 5 ans, un tiers à un quart des connaissances acquises deviennent caduques. (Exemple du traitement prescrit aux femmes enceintes hypertendues, recommandé un temps, et jugé dangereux 3 ans plus tard). Il faudrait re-certifier régulièrement les acteurs du système de soin, voire même envisager des sanctions pour ceux qui ne se forment pas en continu.

Sujets restant à traiter

Les questions de l'enquête ont omis des sujets qu'il faudrait prendre en compte : l'antibiorésistance, les produits dérivés du sang, les nanotechnologies (bio, informatique et sciences cognitives)

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
2	5	1		3

Commentaires :

On aurait pu développer la question des méthodes d'administrations.

Il est désormais plus que nécessaire d'associer durablement les industriels à la mise en œuvre de la politique de santé publique du futur. Néanmoins, dans le respect du principe de subsidiarité, c'est à chacune des organisations professionnelles de définir les enjeux de santé publique qu'il conviendrait d'adresser prioritairement.

Tout ne peut être traité.

L'antibio résistance est certes un sujet en soi mais au même titre qu'une multitude d'autres. Elle ne mérite pas une place particulière dans le cadre de ce travail à mon avis sauf à citer tous les autres sujets du même ordre ce qui est impossible...

Les produits d'origine humaine au sens large (embryon, etc.) soulèvent des questions morales, sociétales et éthiques non dénuées d'intérêt ni d'impact en termes de compétitivité mais qui semblent hors sujet dans le cadre de ce travail.

Les nanotechnologies sont certes prometteuses et méritent d'être citées au même titre que les bio thérapies mais, à ce stade, ne paraissent pas mériter un développement différencié dans le cadre de l'ensemble des questions évoquées dans ce travail qui s'appliquent également à elles.

Parmi les questions qu'il serait utile de développer, on peut noter les suivantes :

- Greffes
- Substituts sanguins
- DM implantables, communicants

- Marché humain et vétérinaire
- Nouveaux métiers en santé
- Living labs
- Environnement et santé
- Relance de la recherche clinique en France

Modèles économiques et remboursements des nouvelles solutions intégrées/ combinées.

Il y a un grand nombre de nouveaux sujets : la question des OGM, avec des drames végétaux, et leur impact possible sur l'humain. Il y a la maîtrise des thérapies cellulaires, avec des cellules génétiquement modifiées. La question des cellules souches, qui permettent la régénération des tissus, avec derrière des questions éthiques au plan sociétal, le risque de retard à l'accès aux innovations si le sujet n'est pas vu assez tôt.

13. DES PERSPECTIVES CONSENSUELLES EXISTENT EN SANTE, QU'IL CONVIENT DE MOBILISER : REHABILITATION DE MOLECULES, NOUVEAUX MODES D'ADMINISTRATION, VACCINS.

Réutilisation de molécules anciennes

Réutiliser les molécules anciennes : une opportunité.

La réutilisation des molécules ancienne semble faire consensus, notamment mais pas seulement pour les antibiotiques ; c'est à la fois une opportunité sanitaire et une opportunité industrielle, bien qu'apparemment non prioritaire (rentabilité). Il convient seulement de trouver un équilibre économique pour garder une activité industrielle pérenne en France, ce qui suppose des mesures incitatives des Pouvoirs Publics.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
1	2	2		5

Commentaires :

La priorité devrait être mise sur les traitements de demain (forte valeur ajoutée).

Il n'est pas certain que la réutilisation des molécules anciennes soit particulièrement utile pour le futur.

La question est de savoir s'il convient de favoriser le repositionnement plutôt que le développement de nouvelles molécules ; il faut soutenir l'innovation thérapeutique d'où qu'elle vienne.

L'industrie du générique devrait avoir des obligations réglementaires en matière de réutilisation des molécules anciennes.

Vaccins et vaccination

Vaccins et vaccination : un domaine porteur grevé par une défiance nationale.

Le domaine des vaccins est foisonnant, en pleine évolution, et la recherche a un rôle important à jouer. Les pays en voie de développement sont demandeurs nets. Mais le contexte français est lourdement pénalisé par la perte de confiance du public dans les bienfaits de cette démarche et les soupçons concernant les marges de la grande industrie dans ce domaine. Les capacités de production

sont souvent contraintes et des problèmes de disponibilité de produits apparaissent. La Puissance Publique a un rôle à jouer : restaurer cette confiance, former, développer une véritable stratégie en la matière.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
3	4			4

Commentaires :

Il revient également aux industriels de proposer de nouvelles formulations avec moins d'excipients à effet notoire.

Plutôt d'accord sur le diagnostic mais pas vraiment d'accord sur le rôle envisagé pour la Puissance Publique pour restaurer la confiance.

En matière de vaccins et vaccination la puissance publique a contribué à alimenter la défiance nationale (vaccination grippe H1N1) et n'est peut-être pas la plus crédible actuellement pour communiquer seule sur le sujet ni proposer seule de nouvelles stratégies.

Il y a la question du consensus social : l'Etat manque de courage. C'est le cas pour la politique de vaccination. Et s'il n'y a pas consensus, il faut documenter le problème, apporter des éléments scientifiques. C'est la même chose pour le tabac, dont on connaît depuis plus de 15 ans les effets. Il faudrait que l'administration soit consensuelle, et si ce n'est pas le cas, documenter les enjeux. Ensuite, il faudrait que les médecins mettent effectivement en œuvre ce qu'on leur demande de faire.

Changement de mode d'administration

Changement de mode d'administration : une opportunité consensuelle pour la santé et l'industrie qui reste à saisir.

Le changement de modes d'administration est un thème consensuel chez les répondants qui l'ont abordé : les bénéfices cliniques (faciliter l'évolution vers l'ambulatoire, réduire les effets secondaires, faciliter l'observance...) rejoignent l'intérêt industriel (nouvelles recherches pour de nouveaux débouchés commerciaux). Mais les impacts peuvent être considérables, tant au niveau de l'outil industriel qu'au niveau de la gestion des ressources et de l'organisation au sein du système de santé. Ils ne sont pas bien appréhendés et sont parfois difficiles à évaluer.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>Plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
4	4			3

Commentaires :

La recherche de nouveaux modes d'administration est couramment pratiquée.

Il faut encourager le suivi du patient par les objets connectés.

Il faut penser également aux formulations pédiatriques qui sont à développer.

Le mode de financement actuel des établissements de santé freine ces évolutions : il est plus rentable de faire de l'intra-hospitalier et du flux que de passer en ambulatoire.

Par ailleurs l'impact organisationnel est très peu pris en compte dans l'évaluation des innovations thérapeutiques ou technologiques.

Les exemples de manquent pas.

L'évolution vers l'ambulatoire qui va dans le sens de l'amélioration de la qualité de vie des malades conduira effectivement à une nécessaire restructuration de l'offre de soins hospitalière. Les ressources humaines et financières que cette restructuration permet d'envisager seront

utilement redistribuées dans une nouvelle organisation plus proche de l'écosystème usuel des personnes.

14. CERTAINS TYPES DE MEDICAMENTS FONT L'OBJET DE CONJECTURES : INDISPENSABLES ET DONC SOLVABLES OU AU CONTRAIRE GENERATEURS DE PROBLEMES DE FINANCEMENT.

Nouveaux « médicaments » issus de la virologie et de l'immunologie

L'immunothérapie fait l'objet d'un bilan contrasté. Elle offre des perspectives brillantes pour beaucoup, mais mobilisée sans précaution, elle est potentiellement génératrice de coûts additionnels, et la présence française dans ce domaine n'est plus ce qu'elle était.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
2	1			8

Médicaments qui résolvent des problèmes liés aux opérations chirurgicales

Les avis divergent sur le devenir de la filière des médicaments chirurgicaux.

Le devenir de cette filière est controversé : pour les uns, ils ont rendu de précieux services mais sont coûteux et porteurs d'effets secondaires ; l'évolution de la chirurgie pourrait s'accompagner de leur disparition. Pour d'autres, ils restent un enjeu, représentent un marché en croissance qu'il s'agit de mieux gérer : maîtrise de la toxicité et des coûts, information du patient.

<i>Tout à fait d'accord</i>	<i>Plutôt d'accord</i>	<i>plutôt pas d'accord</i>	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'avis</i>
1				10

ANNEXE : QUESTIONNAIRE COMPETITIVITE SANTE

Le présent document formule 18 questions ouvertes dont les réponses contribueront à nourrir les réflexions de la mission sur la compétitivité française en matière de produits et services de santé. (cf. Lettre de mission)

Nous vous rappelons qu'il vous est possible de ne pas répondre à la totalité des questions. En revanche, si une question importante vous semble manquer, vous êtes invités à nous la faire connaître avec vos éléments de réponse.

Certaines questions paraissent générales et relativement éloignées de la thématique proposée. Elles visent en réalité à ouvrir le champ tout en appelant des réponses qui s'inscrivent dans l'objet de la mission.

Questions

1. Comment jugez-vous la situation actuelle de l'industrie du médicament ?
2. Comment évoluent les normes en matière de santé, de maladie, de thérapie médicamenteuse ?
3. Certains médicaments résolvent des problèmes consécutifs à des interventions médicales ou chirurgicales (exemple : traitement immunosuppresseur après une greffe).
Quelles sont les perspectives à cet égard ?
4. Les tests « compagnons » identifient la pertinence d'une thérapie pour un patient donné.
→ Comment financer l'usage de ces tests ?
→ Peut-on financer les nouvelles thérapeutiques associées en maintenant les modes actuels de mise sur le marché des médicaments, l'usage des protocoles validés et les contraintes réglementaires des dispositifs médicaux certifiés ? (Directive européenne à venir sur les DM)
5. Quelles perspectives voyez-vous dans la réutilisation de molécules associées à des médicaments aujourd'hui délaissés ?
→ Exemple : antibiotiques abandonnés dont les souches non résistantes réapparaissent
6. Quelles sont les perspectives des nouveaux médicaments issus des nouvelles connaissances de la protéinique, de la génétique,... ?
7. Qu'en est-il des nouveaux « médicaments » issus de la virologie et de l'immunologie ?
8. Comment voyez-vous l'évolution des vaccins et de la vaccination ?

9. Quelles sont les conséquences d'un changement du mode d'administration de certaines classes d'usage ?
→ Exemple : administration des médicaments pour lesquels la voie buccale est inadaptée
10. Quelle sera l'évolution de la production des bases médicamenteuses de l'industrie pharmaceutique du fait notamment du développement des thérapies biologiques et génétiques ?
11. Comment va évoluer le suivi des solutions thérapeutiques (médicaments, dispositifs médicaux - associés ou non) après leur mise en service ?
12. Quel niveau d'investissement sera requis en 2025 pour lancer un nouveau médicament ?
Selon quelles hypothèses ?
13. Quel sera l'impact des connaissances médicales accumulées dans le champ des thérapies chimiques sur la diffusion des médicaments et le réemploi des molécules
→ Exemple des chimiothèques ?
14. Quelles seront les conséquences du développement de thérapies ciblées sur les institutions, les essais, la production et l'administration des médicaments ?
15. Comment voyez-vous l'évolution des produits de santé vers un couple produit-service (formation, information, suivi de l'état et du comportement du patient...) sur l'industrie et sur l'emploi ?
16. Comment vont évoluer les échanges d'informations entre la production et l'administration des médicaments (rapidité, fiabilité, spécificités...) ?
Quels sont les impacts éventuels de ces changements sur les structures de production et de distribution ?
17. Selon vous, quels sont les filières médicamenteuses les plus prometteuses (médicaments princeps, génériques et bio-similaires, bio-médicaments, médicaments probiotiques) ?
18. Quelles autres problématiques vous semble-t-il nécessaire d'aborder dans une réflexion prospective sur le devenir de l'industrie des médicaments ?