

Table ronde

DITEP 2016

Vendredi 9 décembre

 #DITEP2016

ACTES

SOUS LE HAUT PATRONAGE DE

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS



DITEP 
Drug Development Department

TABLE RONDE DITEP 2016

“EXECUTIVE SUMMARY”

La quatrième édition de la Table Ronde DITEP s’est tenue le 9 décembre 2016 dans les salons de l’hôtel Marriott Rive Gauche. L’objectif de cette journée était de rassembler tous les acteurs de l’innovation thérapeutique (autorités de tutelle, agences réglementaires et de moyens, médecins et chercheurs académiques et industriels, associations de patients) et de la recherche clinique précoce pour :

- Développer les atouts et les freins à l’innovation en cancérologie;
- Inscrire les enjeux dans un contexte international;
- Faire partager les critères clés de l’attractivité de la recherche clinique française

SYNTHÈSE DES PRÉSENTATIONS ORALES

La recherche clinique précoce fait désormais partie intégrante des soins en cancérologie.

Les institutions et départements médicaux dédiés doivent posséder la masse critique nécessaire à la gestion de ces études complexes dans un contexte international extrêmement concurrentiel. Il apparaît ainsi indispensable de préserver le financement public aux essais précoces pour que l’attractivité internationale de la France soit préservée en regard de contraintes réglementaires actuellement renforcées.

Intervention : Mr Eggermont (Gustave Roussy)

La vision internationale : Les essais précoces, en constante augmentation au niveau mondial, sont les moteurs de l’innovation thérapeutique.

Il est nécessaire de garantir la qualité des données générées dans les essais précoces pour assurer un bon développement des nouvelles molécules, réduire les taux d’attrition et contenir des coûts croissants de R&D. L’expertise médico-scientifique, la standardisation des procédures, le déploiement de ressources opérationnelles adaptées et l’intégration/partage des données sont des éléments clé de réussite, quel que soit le modèle de structure, public ou privé. Les études translationnelles pharmacodynamiques adossées aux essais précoces et l’identification de biomarqueurs personnalisés sont indispensables pour apporter des preuves de concepts au bénéfice des patients. La structuration des centres essais précoces en réseau nationaux et internationaux doit être favorisée en incluant des collaborations avec les industriels et en développant des partenariats public-privé stratégiques et opérationnels.

Interventions : Mrs Tolcher (USA), Voest (Pays-Bas), Rodon (Espagne), Friberg (USA)

L’environnement réglementaire et industriel : les évolutions réglementaires récentes constituent un risque de baisse d’attractivité de la recherche clinique française.

L’ANSM relève un accroissement important du nombre de demandes d’essais (447 en 2013, 450 en 2014, 512 en 2015) et d’amendements (1023 en 2014, 1291 en 2015) dont 80% en oncologie. Les essais de phase I représentent 15-20% des dossiers (61 en 2016 à novembre) avec un délai moyen de réponse de 77 jours (max 194 jrs), délais considérés comme « non acceptables » et devant faire l’objet d’un ajustement des ressources allouées à la recevabilité et l’évaluation des études. En matière d’accès à l’innovation, les demandes d’ATU nominatives ont explosé (3944 en 2013, 4958 en 2015, 4519 à novembre 2016) sur 10 nouvelles molécules. En ce qui concerne les AMM conditionnelles, l’ANSM envisage une convergence avec le modèle américain plus souple.

La Loi Jardé et son ordonnance de juin 2016 confie à l’HAS une nouvelle mission d’évaluation sur certains types d’essais cliniques en concertation avec l’ANSM avec un engagement de respect du délai de 60 jours. Un soutien à l’innovation est attendu grâce aux

rencontres précoces nationales, aux évaluations concomitantes (DM/Médts/Actes) et aux travaux intercommissions. Un dispositif de remboursement temporaire entre la fin de l'ATU et le remboursement régulier est actuellement proposé par l'HAS, sous conditions strictes avec notamment collecte de données de vie réelle. Les délais moyens d'instruction des dossiers par la Commission de Transparence restent élevés (100 jours en moyenne), et souvent largement dépassés, du fait de nombreux allers et retours avec les industriels, dans un contexte de renforcement très strict de l'indépendance de l'expertise médicale et sanitaire. Reste que les innovations « de rupture » ne sont pas si fréquentes et que l'évaluation de l'innovation est un processus complexe dont la responsabilité incombe au régulateur.

Dans le cadre de la recherche appliquée, la DGOS abrite cinq programmes et huit appels à projets (en 2016, 155 projets - PHRC/PRME/PREPS/PHRIP - financés à hauteur de 130 M€, enveloppe stable depuis 2014). Le soutien à la diffusion de l'innovation comprenant trois piliers (ATU, forfait innovation et référentiels des actes innovants) est encadré par des conditions d'éligibilité (par décret depuis février 2015) : technologies nouvelles; pas de prise en charge publique des projets ; données scientifiques permettant de caractériser la sécurité du produit pour le patient et pour le professionnel; bénéfice attendu en termes cliniques ou de maîtrise des dépenses de santé substantielle. La campagne de recueil « PIRAMIG » 2016 (pilote des rapports d'activité des missions d'intérêt général) est en cours pour l'évaluation de la réalisation des missions et de la pertinence des dotations allouées (DRCI, CRC, CIC, SIRIC notamment).

La qualité de l'attractivité scientifique et économique et la compétitivité de l'administration ne peuvent pas être dissociées de l'encouragement à l'investissement industriel en France. Pour les industriels du médicament (LEEM), l'innovation en cancérologie est portée par des investissements en recherche, tant publique qu'industrielle. Elle est soutenue par plusieurs éléments majeurs : émergence, il y a plus de 10 ans déjà, des biotechnologies et des succès thérapeutiques apportés par les anticorps monoclonaux, dont l'enjeu aujourd'hui est de savoir les combiner aux autres thérapies anti-tumorales; démemberment moléculaire des cancers conduisant à un processus d'extension d'indications successives basé sur des biomarqueurs définis; complexité accrue du développement des nouvelles molécules. Pour aller plus loin, les freins évoqués consistent en une complexification notable du dispositif d'évaluation des ATU/AMM, désormais contrôlé par l'Etat via le PFLSS et requérant de repenser le développement des études de données en vie réelle. La perte d'attractivité de la France s'observe vis-à-vis de pays où l'accès au marché est plus fluide.

Interventions : Mme Buzyn (HAS), Mrs Moreau (ANSM), Cauterman (DGOS), Errard (LEEM)

La dynamique des essais précoces en France : une expertise reconnue,

des initiatives structurantes à pérenniser, mais une menace sur la compétitivité internationale.

Le transfert des innovations aux patients a bénéficié des initiatives dérivées des recommandations des Plans Cancers successifs pilotées et coordonnées par l'INCa. La dotation globale de 95,5 M€ en 2015 a été affectée à 54% aux financements de projets (projets libres), 27% aux initiatives stratégiques et programmes thématiques, 14% aux fonds de structuration (plateformes, infrastructures), 5% à la valorisation (formation, soutien aux jeunes équipes). L'activité nationale de recherche précoce a bénéficié: du PHRC-K (54 essais phase I/II financés sur 2007-2015), de la labellisation de 16 CLIP² (adultes dont 6 à activités pédiatriques) répartis sur le territoire, de la collaboration avec le NCI-CTEP et avec 10 industriels du médicament (17 études sélectionnées). Cette dynamique a été facilitée par la création de 28 plateformes de génétique moléculaire pour favoriser le développement de la médecine « personnalisée » (NGS), ainsi que par la labellisation de 8 sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC) pour garantir le continuum entre recherche fondamentale et clinique, mais dont le renouvellement est sujet d'interrogations. Les programmes AcSé ont permis de mettre à disposition des thérapies innovantes aux patients en dehors des indications approuvées.

Egalican-2 : 44% des patients bénéficient d'un essai précoce en première ou deuxième ligne de traitement d'un cancer avancé. Cette étude, dont les résultats préliminaires étaient rapportés pour la première fois, a pour objectif d'étudier l'égalité d'accès aux essais précoces sur le territoire national, via les centres CLIP², ainsi que les conditions socio-économiques des patients. Les résultats seront interprétés à l'échelon individuel, institutionnel et relationnel. La répartition des âges en fonction du sexe correspond aux données générales sur le cancer, la répartition des différentes professions et conditions socio-économiques (PCS) varie en fonction des centres avec une surreprésentation des PCS les plus favorisés et une mobilité importante des patients selon le maillage des CLIP². L'étude décrira les trajectoires de soins et d'inclusion, l'appréciation de la connaissance des essais, ainsi que le profil d'adressage des patients sur les centres. Le taux d'inclusion au DITEP, dont l'activité essais précoces est la plus importante en France, dépend de l'augmentation de la file active des médecins référents et de leur spécialisation et connaissance des essais ouverts (DITEP > Intra-Gustave Roussy > Extra-Gustave Roussy). Les résultats finaux seront disponibles courant 2017.

Interventions : Mrs Ifrah (INCa), Besle (SIRIC Socrate)

SYNTHÈSE DES DÉBATS ET RECOMMANDATIONS

(TABLES RONDES ET INTERACTIONS AVEC L'AUDIENCE)

Le maintien de notre compétitivité nécessite l'amélioration de l'ensemble de l'écosystème de recherche clinique précoce : priorité stratégique des institutions avec équipes et structures dédiées en interaction étroite avec les structures de recherche d'amont (SIRIC), interactions dynamiques entre tous les acteurs (académiques, agences réglementaire et de moyens, industriels), facilitation de l'accès au marché pour les innovations thérapeutiques les plus bénéfiques aux patients.

Les recommandations visent à renforcer la coordination nationale et l'attractivité de la recherche clinique, à améliorer son organisation opérationnelle, et à favoriser l'équité d'accès à l'innovation.

Coordination nationale et attractivité

- **Saisir le délégué ministériel à l'innovation en santé pour organiser une coordination régulière entre tous les acteurs (HAS, ANSM, DGOS, Académiques et Industriels) pour mieux anticiper et accompagner l'arrivée des innovations sur le marché.**
- Ouvrir des passerelles d'accueil de médecins académiques au sein des agences réglementaires (ANSM, HAS).
- Simplifier les procédures de déclaration d'intérêt et établir une distinction claire entre liens et conflits d'intérêt afin de préserver la qualité des expertises médicales et sanitaires.
- Rétablir des possibilités d'interactions directes entre les promoteurs/investigateurs d'essais précoces complexes et les autorités réglementaires (ANSM, CPP tirés au sort) pour un meilleur respect des délais d'autorisation d'études.
- Clarifier et simplifier le dispositif de transition entre ATU et AMM et réduire les délais d'accès au marché pour les thérapies les plus innovantes (AMM conditionnelles).

Organisation opérationnelle

- **Rendre possible l'ouverture d'une ATU, et subséquente AMM, dans une autre indication pour une molécule venant l'obtenir une première AMM.**
- Organiser et promouvoir les études de données de vraie vie concernant les médicaments innovants faisant l'objet d'ATU/AMM, en particulier concernant la collecte des données de sécurité et d'efficacité des nouvelles immunothérapies.
- Mettre en place un groupe de travail pour harmoniser les pratiques et recommandations de prise en charge des toxicités des thérapies innovantes (INCa, HAS, académiques et industriels).
- Référencer les Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) « Moléculaire » pour l'orientation thérapeutique personnalisée des patients et les RCP « Toxicités » pour la révision des cas cliniques (base de données de pharmacovigilance).
- Mesurer l'impact des innovations sur l'organisation des parcours de soins et promouvoir les études médico-économiques.

Equité d'accès à l'innovation et démocratie sanitaire

- **Maintenir la part de financement assurance maladie sur les essais cliniques dans leur dimension de soins aux patients : clarifier les règles de financements des coûts par rapport aux surcoûts liés spécifiquement aux essais.**
- Mettre fin à la disparité et harmoniser les pratiques des caisses primaires d'assurance maladie pour le remboursement des prises en charge des patients en essais thérapeutiques.
- Améliorer la diffusion de l'information sur les essais cliniques ouverts et rendre accessible les résultats des essais grâce aux outils numériques et l'accès aux bases de données.
- Valoriser le patient « acteur » dans la recherche clinique et le rôle des associations de patients : « open data » et « intelligence distribuée ».
- Promouvoir les programmes AcSé et les RTU dans des indications hors AMM où le rapport bénéfice/risque du médicament est démontré favorable.

- SOMMAIRE -

PROGRAMME	p. 7
INTRODUCTION	p. 8
SESSIONS DE LA MATINÉE	
SESSION 1 • ESSAIS PRÉCOCES, MOTEURS DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE	p. 10
SESSION 2 • L'ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE ET INDUSTRIEL DANS LE DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ET L'ACCÈS À L'INNOVATION	p. 15
SESSION 3 • LA DYNAMIQUE ESSAIS PRÉCOCES EN FRANCE	p. 24
SESSIONS DE L'APRÈS-MIDI	
TABLE RONDE 1 • COMPÉTITIVITÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE PRÉCOCE DANS LE CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE FRANÇAIS ET EUROPÉEN	p. 32
TABLE RONDE 2 • IMPACTS DE L'ÉMERGENCE DE L'IMMUNO-ONCOLOGIE	p. 37
TABLE RONDE 3 • ENJEUX DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE DANS LES SYSTÈMES DE SANTÉ	p. 43
CLÔTURE	p. 48
DITEP 2016 EN QUELQUES CHIFFRES	p. 49



PROGRAMME

8h30-9h00	WELCOME AND INTRODUCTION Alexander Eggermont (<i>Gustave Roussy, Villejuif</i>)
9h00 – 13h00	MATINÉE / MORNING SESSIONS (présentations orales 20 min)
9h00 - 10h20	SESSION 1: « ESSAIS PRÉCOCES, MOTEURS DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE / EARLY CLINICAL TRIALS, DRIVERS OF THE THERAPEUTIC INNOVATION ». Modérateur : Jean-Charles Soria (<i>Gustave Roussy, Villejuif</i>)
09H00	Anthony W. Tolcher (<i>START, San Antonio, TX</i>) Overview of early clinical trial designs and landscape of today's and future's early drug development.
09H20	Emile Voest (<i>NKI, Amsterdam, Netherlands</i>) Global organization of early clinical trials in Netherlands: strengths and opportunities.
09H40	Jordi Rodon (<i>VHIO, Barcelone, Spain</i>) Global organization of early clinical trials in Spain: strengths and opportunities.
10H00	Greg Friberg (<i>Amgen, Thousand Oaks, CA</i>) International benchmark of metrics for early clinical trials (France vs rest of EU vs rest of the world): Key parameters of the attractiveness/competitiveness of early clinical trials centers.
10h40-12h00	SESSION 2 : « L'ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE ET INDUSTRIEL DANS LE DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ET L'ACCÈS À L'INNOVATION » Modérateur : Gilles Vassal (<i>Gustave Roussy, Villejuif</i>)
10H40	Agnès Buzyn (<i>Haute Autorité de Santé/HAS</i>) Rôle et missions de l'HAS dans l'accès à l'innovation thérapeutique
11H00	Alexandre Moreau (<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament/ANSM</i>) Essais précoces en cancérologie : rôle et missions de l'ANSM dans l'accès à l'innovation.
11H20	Maxime Cauterman (<i>Direction Générale de l'Offre de Soins/DGOS</i>) Rôle et missions de la DGOS dans l'accès à l'innovation face aux enjeux de santé.
11H40	Patrick Errard (<i>Les Industries du Médicament/LEEM</i>) L'innovation thérapeutique et les industries de santé : les enjeux de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique en France.
12h00-13h00	SESSION 3 : « LA DYNAMIQUE ESSAIS PRÉCOCES EN FRANCE » Modérateur : Eric Angevin (<i>Gustave Roussy, Villejuif</i>)
12H00	Norbert Ifrah (<i>Institut National du Cancer/INCa</i>) Les axes du Plan Cancer 2014-2019 : les actions de l'INCa en matière d'essais précoces et d'accès à l'innovation.
12H20	Sylvain Besle (<i>Siric Socrate, Villejuif</i>) Étude Egalican 2 et résultats préliminaires.
12H40	Table Ronde : « Développement des centres essais précoces : les exemples de Lyon, Bordeaux, Paris et Villejuif ». Jean-Yves Blay (<i>Centre Léon Bérard, Lyon</i>), Antoine Italiano (<i>Institut Bergonié, Bordeaux</i>), Christophe Le Tourneau (<i>Institut Curie, Paris</i>), Jean-Charles Soria (<i>Gustave Roussy, Villejuif</i>)
14h00 – 17h30	APRÈS-MIDI / AFTERNOON SESSIONS Animation des tables rondes-débat par Guillaume Labbez (<i>Cabinet Boury, Tallon & Associés</i>)
14h15 - 15h00	TABLE RONDE 1 : « COMPÉTITIVITÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE PRÉCOCE DANS LE CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE FRANÇAIS ET EUROPÉEN » Pilotes et préparation : Jean-Charles Soria (<i>GR</i>) / Jean-Yves Blay (<i>CLB</i>) Participants invités : Alexander Eggermont (<i>GR</i>), Thomas Borel (<i>LEEM</i>), Norbert Ifrah (<i>INCA</i>), Alexandre Moreau (<i>ANSM</i>), Dominique Stoppa-Lyonnet (<i>Institut Curie</i>).
15h00 - 15h45	TABLE RONDE 2 : « IMPACTS DE L'ÉMERGENCE DE L'IMMUNO-ONCOLOGIE » Pilotes et préparation : Aurélien Marabelle (<i>GR</i>) / Nathalie Varoqueaux (<i>AstraZeneca</i>) Participants invités : Marielle Chiron (<i>Sanofi</i>), Michael Lukasiewicz (<i>Roche</i>), Nathalie Mesnard (<i>BMS</i>), Frédérique Nowak (<i>INCa</i>), Jacques Raynaud (<i>Fondation ARC</i>).
16h00 - 16h45	TABLE RONDE 3 : « ENJEUX DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE DANS LES SYSTÈMES DE SANTÉ » Pilotes et préparation : Gilles Vassal (<i>GR</i>) / Chantal Belorgey (<i>HAS</i>) Participants invités : Jocelyne Berille (<i>DGRI</i>), Hélène Coulonjou (<i>DGOS</i>), Olivier Lecomte (<i>Patient</i>), Cyril Schiever (<i>MSD</i>), Philippe Tcheng (<i>Sanofi</i>).
	CLÔTURE

- INTRODUCTION -

Éric ANGEVIN, Alliance Manager, Gustave Roussy

Je suis particulièrement heureux de voir une assistance aussi importante. Je ferai juste un survol sur le programme. Je dois excuser les absences de Martine Faure, députée de la Gironde et présidente du groupe d'études Cancer de l'Assemblée nationale, et également celle d'Anne-Marie Armanteras de Saxcé, directrice générale de l'offre de soins au ministère de la Santé, qui sera remplacée par son directeur de cabinet Maxime Cauterman. Je tiens particulièrement à remercier nos collègues américains, anglais, espagnols et hollandais de nous avoir rejoints ce matin.

Je remercie pareillement les intervenants qui vont prendre part à ces échanges, les responsables de l'HAS, de l'AMSN, du Leem, de l'INCa, du Siric Socrate, ainsi que les responsables des centres précoces français invités.

Mes remerciements vont également aux partenaires qui nous ont soutenus : l'INCa, le Siric Socrate, ainsi que nos partenaires industriels.

Nous sommes heureux d'avoir obtenu le haut patronage du ministère de la Santé, il s'agit évidemment d'un soutien institutionnel important.

Pr Alexander EGGERMONT, directeur général, Gustave Roussy

Bonjour à toutes et à tous. Je remercie Jean-Charles Soria et Éric Angevin d'avoir pris l'initiative de cette journée. Depuis 2010, c'est la quatrième fois qu'une telle discussion se tient. C'est la preuve du dynamisme de la recherche sur le médicament. Comme l'illustre en France, la décision de l'INCa de créer 16 Clip en vue de donner un accès aux essais précoces dans toutes les régions. La France était déjà réputée en Europe comme un paradis pour les phases III. C'est là que s'est écrite l'histoire en matière de côlon et colorectal. Reste que nous savons que les essais précoces ouvrent sur un autre monde et requièrent des infrastructures beaucoup plus développées. Je pense à des laboratoires de recherche dédiés, qui doivent entourer les programmes de recherche clinique. Il ne s'agit plus, en effet, en phase précoce de déterminer la toxicité d'une chimiothérapie donnée. Il s'agit au contraire de conduire des projets bio-médicaux en lien étroit avec des laboratoires eux-mêmes dédiés.

Cela revient à souligner que les essais en phase précoce doivent être intégrés dans le soin. Ce point mérite d'être discuté dans le fond. Je ne suis pas certain, par exemple, que notre système administratif ait pris la pleine mesure des opportunités que représentent, pour les patients, les essais de phase précoce en deuxième ligne de leur parcours. Ces essais sont encore considérés comme relevant de la 4^e ou de la 5^e ligne, et cela intervient bien tard. Or, en mélanome, par exemple, nous réalisons des essais en phase I d'emblée inscrits en 2^e ligne. Souvent, nous réalisons des essais phases I étendues à des cohortes étendues à l'aide d'infrastructures, des bio-marqueurs, des essais. Tout cet ensemble complexe requiert des institutions dédiées à ce type de recherche. Dans cette discussion, il convient à présent de considérer que la participation dans les phases I représente une étape de soin.

S'agissant de la discussion sur les modes de financement, il apparaît évident que la composante soin doit simplement être remboursée par le système de santé. C'est la meilleure opportunité pour le patient d'avoir accès à l'innovation ou à un traitement ciblé. Il n'est plus permis d'y voir de l'expérimentation pure sans intérêt direct pour le patient. Un partage des frais s'impose et ce point nourrira sans doute une belle discussion avec la Cnam. Nous aurons la chance d'en discuter avec le président de l'INCa, Norbert Ifrah, et également Agnès Buzyn présidente du collège de l'HAS. L'occasion est également donnée d'évoquer la tendance qu'a l'administration d'ajouter régulièrement des petites couches supplémentaires de réglementation, qui alourdissent et complexifient les procédures. Or, nous sommes au contraire plus attachés à trouver des raccourcis. La France occupe une position avancée, et son système est envié dans le monde. Afin de profiter de cette avance, l'administration doit faciliter l'accès à l'innovation. Les interventions de nos collègues des Pays-Bas, d'Espagne et des États-Unis reviendront sur ce point et l'illustreront.

Par ailleurs, la dynamique est telle dans les essais phase précoce que la question de la masse critique se pose. À Gustave-Roussy, il a été facile de se convaincre de l'utilité de créer un département d'Innovation Thérapeutique et des Essais Précoces pour fluidifier les processus et optimiser nos performances. Dans cet élan, nous avons été en mesure d'augmenter régulièrement notre programme. Nous avons, du même coup, été en mesure de créer un flux de masse critique en direction des laboratoires dédiés.

Des exemples précis confirment cet effet important de masse critique. Une table ronde nous permettra d'échanger sur ce point avec Antoine Italiano, Jean-Yves Blay, Christophe Le Tourneau et Jean-Charles Soria.

Les points que nous allons aborder iront au-delà de l'analyse des impacts de la réglementation (*regulatory effects*). Il s'agit d'inscrire ce point dans un questionnement plus large, qui est de savoir comment la France peut s'adapter de manière agile pour ne pas prolonger encore les procédures.

Enfin, nous entrons dans la phase prévue des désignations par tirage au sort. Des comités de non-experts vont être habilités à se prononcer sur des protocoles très spécifiques, et même destinés à la fraction la plus experte des experts. Il s'agit d'un danger qui va pareillement ralentir les procédures. Il nous appartient toutefois de faire en sorte que ce système réussisse.

Dans le même sens, le contrat unique a ses avantages et ses limites. Il nous oblige à nous adapter à une situation nouvelle. Il est important que nous échangions entre nous pour y entrer rapidement.

Les thématiques des sessions ont été bien posées. Je m'attends en conséquence à une journée très intéressante. Je vous invite à participer activement à ces échanges.

Merci de votre participation.

- SESSION 1 -

ESSAIS PRÉCOCES, MOTEURS DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

Jean-Charles SORIA, Gustave Roussy, Villejuif

Je tiens à remercier très vivement Claire Caumont, Julie Florance et l'ensemble du service communication de Gustave Roussy, ainsi que les partenaires pharmaceutiques et institutionnels de cet événement, parmi lesquels l'INCa et le ministère de la Santé.

Nous allons à présent entendre des interventions qui portent une vision de la France au regard de la compétition européenne et internationale. Comment la France se situe-t-elle au sujet de la compétitivité au sein de l'Europe ? Comment un industriel tel que Amgen analyse-t-il la position de la France par rapport aux autres pays du monde en termes d'encouragement des essais cliniques.

J'accueille le professeur Anthony Tolcher, souvent présenté comme le grand expert de la phase I. Il a longtemps exercé comme professeur à San Antonio et il est un grand connaisseur du réseau mondial des essais de phase I.

Anthony W. TOLCHER, START, San Antonio TX

Merci de votre invitation. J'aimerais vous brosser un panorama des essais cliniques précoces et un état des lieux des développements actuels et à venir en matière de médicaments. Comme Jean-Charles Soria l'a rappelé, j'ai quitté l'université à un moment où le nouveau directeur du centre de cancer, ne comprenant pas d'où étaient issus les nouveaux médicaments, a préconisé d'arrêter les essais cliniques de phase I, ainsi que les études en pharmacologie et en bio-technologie. Un groupe de collègues investis dans ces questions et moi-même avons envisagé de poursuivre notre travail différemment. Notre programme Start a ainsi été lancé en 2007. Il s'appuie aujourd'hui sur six centres dans le monde et accueille 800 patients en phase I et mène des études cliniques.

L'une des questions fondamentales qui se posent d'emblée est la suivante : pourquoi mener des essais cliniques précoces ? Nous devons déterminer le niveau de sécurité d'un nouveau médicament ou d'une combinaison de médicaments. Nous devons comprendre la dynamique d'un nouvel agent, et finalement déterminer les doses recommandées pour la phase II, mais pas nécessairement la dose finale parce que cela s'avère simplement impossible à faire.

À tort, il est souvent considéré que les progrès en essais de phase I ne requièrent qu'une combinaison de méthodes différentes incluant de nouvelles techniques de tests et autres apports. Les méthodes classiques centrées sur les doses ont été appliquées pendant 60 ans. De nouvelles méthodes statistiques sont apparues sans qu'il soit possible de dire si elles ont permis d'améliorer les résultats. Il est également crucial de comprendre que les professionnels qui mènent des essais de phase I travaillent très intensément sur beaucoup de médicaments qui n'obtiendront jamais d'autorisation de mise sur le marché.

Il nous faut reformuler la question et nous demander quels sont les principaux enjeux.

Quels sont les principaux facteurs qui retardent les essais de phase I ? La première caractéristique de notre système d'essai précoce est d'être fragmenté. Chaque centre relève de différentes procédures, de différents engagements. Le processus d'essai est pareillement coupé, et la notion de deadline est perdue de vue. De même, les technologies d'informations utilisées ne sont plus adaptées. Beaucoup de centres perdent de l'argent et manquent de moyens pour financer leurs études. Ce qui se traduit par des carences en personnel, le manque de données de qualité. En cause également, le mauvais fléchage des aides publiques. Les délais de réaction des gouvernements sont également inadaptés, et les autorisations administratives trop lentes. Il nous faut aussi distinguer les populations de volontaires sains pour lesquels un effet négatif du médicament est source immédiate de problème de celles des patients en phase terminale qui attendent une meilleure thérapie.

Qu'en est-il de la situation aux États-Unis ? Les études de phase I ont été largement transférées vers de nouvelles agences privées telles que Star, Sarah Cannon, Pinnacle, etc. Elles ne sont plus confinées dans les seuls centres académiques. Les délais ont été accélérés. Et cette fluidité a grandement rejailli sur la compétitivité de nos partenaires industriels qui s'est améliorée.

L'étude de phase I sur l'inhibiteur PD-1 (PD 1 Inhibitor Pembrolizumab) donne bien la mesure de cette nouvelle réalité concurrentielle. Nous avons été les premiers à être approuvés aux États-Unis. Le temps est fini où un médicament était du domaine d'une seule organisation sans aucun concurrent autour.

Venons-en au dilemme académique. Je l'ai expérimenté moi-même à l'université. Comment arbitrer quand on obtient des fonds publics entre l'investissement dans des études bio-technologiques ou le financement d'études précoces ? De même, des fonds publics doivent-ils servir des centres, dont on sait que 90 % des essais n'obtiendront jamais d'autorisation ?

Dans bien des cas, les centres académiques ne budgètent pas correctement leur activité. Des sous-évaluations conduisent à des recrutements inefficaces ou insuffisants, et globalement, à une baisse du niveau de la qualité des études.

Nous sommes également confrontés à un fossé dans l'innovation. Les ressources allouées aux essais de phases I ne vont pas toujours à l'amélioration du programme de phase I, mais aux autres sphères des centres de cancérologie. Mécaniquement, le manque de ressources débouche sur moins d'innovation. La capacité d'innovation est enfin paralysée par les couches bureaucratiques. Pourtant, des outils et des méthodes existent, qui permettent de gagner en performance et de réduire les coûts de la recherche. La solution logicielle développée par la société française Median Technology spécialisée dans l'imagerie médicale avancée illustre les avancées dont nous avons décidé de nous saisir. Nous avons équipé tous nos centres, excepté Start Asie. Cette solution logicielle nous permet d'obtenir de manière automatique une très grande précision des données recueillies au cours des essais.

Pourquoi est-il si important d'avoir des données et des réponses exactes en phase I ? D'abord, parce que beaucoup de décisions reposent sur ces données. A contrario, le coût engendré par les données incorrectes peut être colossal. Deux exemples l'illustrent. Celui sur le Figitumumab (Pfizer) et plus récemment l'essai EGFR (Clovis). Le coût de ces erreurs de développement des médicaments est considérable, et se répercute nécessairement sur le prix des autres médicaments. Pouvoir résoudre ces erreurs au moyen des nouvelles technologies est en conséquence décisif.

Nous devons avoir en tête que les essais de phase I interviennent dans un environnement très concurrentiel. Des priorités doivent être définies. Nous devons savoir si nous voulons orienter la recherche tantôt vers la recherche ou vers les études pharmacologiques. Nous avons coutume de dire aux États-Unis que Fedex a rendu la poste meilleure. Cette compétition et la réactivité stimulent en effet la qualité.

Enfin, les institutions ont besoin de souplesse et d'autonomie pour accueillir les innovations. Les centres de phase I doivent disposer des ressources pour décider des dépenses qu'elles veulent engager.

Jean-Charles SORIA

J'invite à présent Emile Voest, président de l'Institut national du cancer à Amsterdam, membre du réseau européen et partenaire de l'Institut Gustave Roussy. Il va nous présenter l'organisation globale des essais cliniques précoces aux Pays-Bas, ses forces et ses opportunités.

Emile VOEST, NKI, Amsterdam, Netherlands

Comment les essais précoces sont-ils organisés aux Pays-Bas ? Nous possédons huit centres académiques, un centre de conformité et tous les centres académiques disposent d'un centre d'essais de phase I. Pour autant, une chose est de pratiquer des essais de phase I, une autre est de disposer d'un système intégré à l'hôpital et capable de répondre en même temps aux exigences académiques.

L'unité de d'essais cliniques précoces comprend quatorze lits. Elle est spécialisée en pharmacocinétique et en soutien pharmacodynamique aux essais. Nous avons la chance de compter 25 étudiants qui travaillent sur tous les aspects des essais précoces et traduisent les concepts du NKI à la clinique. Nous sommes également pourvus d'un manager de la qualité et de neuf datamanagers qui veillent à la mise à jour hebdomadaire des données des patients et des essais. Comme vous le constatez, nous avons une approche très extensive des essais cliniques.

Nous développons également nos propres médicaments en lien avec des industries qui développent des formules que nous testons.

Nous en avons deux nouvelles en phase de préparation. Nous travaillons sur des projets très en pointe comme la génomique et l'immuno-oncologie, mais aussi sur des aspects plus simples comme l'absorption, la distribution, l'excrétion ou le métabolisme, pour lesquels nous nous appuyons sur des données robustes. J'en profite pour souligner à mon tour à quel point cet environnement est concurrentiel.

Quels types d'essais conduisons-nous ? La liste en est longue, elle comprend des preuves de concept, des recherches translationnelles, des études de bioéquivalence, des essais de phase I, quelques essais de phase II, etc. Le nombre d'essais pharmacologiques et de phase I a augmenté de façon exponentielle au cours des cinq dernières années, mais le nombre de patients inclus par essai n'a pas autant progressé : c'est dû à la difficulté de les trouver. Actuellement, 67 essais sont en cours dans lesquels 34 industriels sont investis, ce qui présente un ratio équilibré, avec 50 % d'essais sponsorisés.

Reste un challenge qui demande à être relevé : comment constituer une population cible pertinente ? Comment trouver ces patients et les inclure dans ces nouveaux essais ? Nous misons sur deux leviers pour y parvenir. D'abord, le travail sur l'éducation de la communauté médicale et oncologique. Ensuite, la constitution d'un réservoir de patients susceptibles d'être inclus dans les essais. Nous y œuvrons au moyen d'un consortium d'hôpitaux qui intègre déjà la moitié des établissements des Pays-Bas et devrait les inclure tous à la fin de l'année 2017.

Comment cela fonctionne-t-il ? Tous les patients atteints de métastases ont accès à deux biopsies gratuites, lesquelles seront versées à un établissement national d'examen de la séquence du génome. Le premier intérêt réside dans la possibilité de collecter beaucoup d'informations sur une large population de patients individuels, ce qui doit permettre en premier lieu d'identifier de nouvelles cibles potentielles. Ensuite, cette grande base de données autorise des études de corrélation entre les profils génétiques et les effets des médicaments. Nous ne nous limitons pas à l'ADN, mais nous intégrons aussi l'ARN et bientôt les études en imagerie. À ce jour, la base est alimentée au rythme de 120 patients par mois, ce qui nous offre un corpus important et précieux de données susceptibles d'être connectées également aux programmes d'éducation ; cela nous permet également de documenter des études futures.

Nous avons opté pour une agence nationale pour la séquence du génome. Les Pays-Bas présentent l'avantage d'être un petit pays de 17 millions d'habitants où tout peut être connecté et relié. Pour ne pas en faire une agence politique, nous avons retenu une entité basée dans le parc scientifique d'Amsterdam, extérieure aux centres académiques, pour délivrer la base de données, les séquences et les données cliniques et les mettre au service de la recherche. L'ensemble est financé par la philanthropie et nous travaillons à assurer sa pérennité. Cela a donné une formidable impulsion aux recherches cliniques.

Au sein de ce dispositif, nous promouvons également l'usage de la double biopsie. Officiellement, nous avons choisi de cibler les troubles métastatiques, mais nous devons également comprendre la résistance des patients, et la double biopsie nous permet de collecter ce type d'informations.

Je vous ai apporté une diapositive qui montre comment ce programme aide au développement de nouveaux concepts. Tous les hôpitaux sont déjà au point pour les données relatives BRAF, en revanche les données de patients n'existent pas s'agissant des MAP kinase variants. Autrement dit, collecter ces données requiert énormément de temps, d'où l'intérêt de pouvoir cibler préalablement ces patients. La démonstration est complexe mais elle me permet surtout d'insister sur l'importance du contexte et pas seulement sur le contenu de la tumeur.

Notre action prend aussi place dans un environnement international. Nous sommes en lien avec beaucoup d'institutions partenaires. L'accès à ce type de technologie de collecte d'information sur les patients est très variable au sein des pays européens, d'où l'intérêt de partager les données et d'éduquer l'ensemble de la communauté médicale sur la nécessité d'identifier les patients.

Le programme de partage de données de notre nouvelle d'agence d'essais cliniques doit mobiliser des plateformes et multiplier les collaborations. Nous devons pouvoir nous reposer sur une large population de patients et sélectionner sur ces patients des données qui faciliteront les recherches ultérieures avec tous les nouveaux traitements.

Jean-Charles SORIA

À présent, le docteur Jordi Rodon va nous présenter le schéma global d'organisation des essais précoces en Espagne.

À ce stade, je n'ai plus à vous convaincre de la nécessité de développer les essais de phase I. Je me concentrerai sur la façon dont nous procédons en Espagne, en détaillant le contexte et le chemin parcouru avant de m'arrêter sur les facteurs principaux qui expliquent ce développement.

En Espagne, nous enregistrons une participation soutenue aux essais précoces de phase I et phase II, qui regroupent 44 % des études effectuées. La durée du processus d'enclenchement est toutefois assez longue : 217 jours, soit 44 jours de plus que la durée moyenne observée dans l'Union européenne.

Le contexte est marqué par la confiance accordée par les patients aux scientifiques et aux industriels qui ne sont pas perçus comme des opérateurs qui s'enrichissent avec leur santé. Les autorités de régulation sont également intéressées dans le développement précoce qu'elles tiennent pour un stimulant de l'innovation dans le pays.

Certes, l'Espagne est marquée par une grande fragmentation géographique, bien des ressources sont investies dans le système de santé, mais pas tant dans l'innovation. Il résulte de cette situation une forte dépendance du régulateur à des collaborateurs extérieurs et les fonds manquent pour l'investissement dans les essais cliniques précoces. Nous nous trouvons dans un système public qui ne dispose pas d'une claire intégration de ses composantes. L'hôpital universitaire Vall d'Hebron de Barcelone est le principal établissement du pays. Le département d'oncologie médicale est intégré à un hôpital général. La recherche du service d'oncologie médicale est organisée à travers la fondation VHIO. C'est une institution mixte publique/privée. 48 médecins travaillent actuellement dans ce programme. Les recherches cliniques sont abritées dans chaque établissement.

La progression du nombre des essais cliniques et des patients inclus est notable. De plus, les essais de phase I et II concernent 60 % des patients que nous traitons dans nos établissements. Il est à noter également que la hausse du nombre de patients inclus ne s'est pas traduite par une hausse équivalente des recrutements dans le système de santé. Les médecins sont répartis en différents groupes dont un est composé des intervenants sur les essais de phase I. Notre programme s'appuie pareillement sur un grand nombre de collaborations entre départements.

Comment sommes-nous parvenus à ces résultats en dépit de la faiblesse des ressources disponibles et du contexte de crise économique sévère que nous avons traversé en Espagne ? La première réponse a été de se concentrer sur un axe prioritaire. En l'occurrence, la taille modeste de nos institutions nous a incités à cibler les recherches translationnelles, ce qui nous a permis de définir les marges de progression et surtout de les transmettre aux laboratoires. De cette manière, les scientifiques furent aidés dans le développement de nouveaux biomarqueurs et la propulsion des médicaments de la phase I aux phases II et III.

Nous avons identifié en particulier trois domaines stratégiques : les essais complexes en matière de développement précoce des médicaments, la médecine génomique dans le développement précoce des médicaments et l'immunothérapie. Nous avons également été guidés par la conviction que les recherches cliniques constituent un levier efficace pour conduire les recherches classiques. L'évaluation du programme nous permet déjà de vérifier qu'il bénéficie à toutes les composantes de notre système.

Le second levier qui a permis ces avancées renvoie à notre statut public. Nous avons à convaincre les directions de l'avantage que notre dispositif représente pour l'ensemble du système de soin. Je vous invite à considérer l'écart dans la répartition des effectifs rétribués par le système de santé d'un côté et par les activités des essais cliniques de l'autre. Ce delta marque également les investissements en technologies de support aux recherches cliniques qui, heureusement, peuvent compter sur la contribution des fondations et profitent ainsi à beaucoup d'établissements. Enfin, cela a permis à notre service d'oncologie de retirer beaucoup de considération de la part de nos partenaires scientifiques et des patients et de se hisser à un très haut niveau de réputation.

Enfin, le troisième élément clé touche aux réductions de coûts que notre dispositif a permis de générer. Dans le contexte de crise que j'évoquais, cela a bien sûr été un argument décisif qui a convaincu les autorités de la nécessité d'investir dans notre système.

Cette dynamique est également riche de nouvelles opportunités pour l'ensemble du système de santé. Cela se traduit par la conclusion de nombreux partenariats comme celui que nous avons engagé avec Gustave Roussy et d'autres institutions académiques en oncologie. Cela sort également du cadre de la recherche clinique et nous inscrit dans un réseau européen de recherche translationnelle dont nous sommes cofondateur avec l'institut Curie.

Jean-Charles SORIA

J'accueille à présent notre dernier intervenant, notre collègue le docteur Greg Friberg, directeur du développement des médicaments en oncologie. Il va nous exposer le résultat d'un benchmark international des essais cliniques et nous livrer ses éclairages sur la position de la France comparée à celle des autres pays de l'Union européenne et au reste du monde.

Greg FRIBERG, Amgen, Thousand Oaks, CA

Bonjour, je suis très honoré par votre invitation. Anthony Tolcher a déjà bien introduit le propos que je vais essayer de développer devant vous.

En me plaçant du point de vue d'un sponsor, j'aimerais rappeler brièvement les phases de développement des agences en oncologie, la part prise par la France dans ces processus au cours des cinq dernières années ainsi qu'une comparaison chiffrée de sa position parmi quelques pays proches.

Les développements en oncologie s'inscrivent dans une histoire déjà longue. Je vous invite tout d'abord à considérer combien le développement des médicaments pour les pathologies graves est disputé et les taux de succès faibles. En oncologie et immunologie, les projets sont parmi les plus nombreux, mais le taux de réussite sont horriblement faibles.

Si nous analysons les développements par phase, nous observons de plus qu'en phase III le taux d'attrition n'a cessé d'augmenter. Cela révèle que le coût en termes de temps et de d'argent dépensés dans les ressources de santé a beaucoup progressé. Nous dépensons davantage dans le développement des médicaments. Dans ce sens, les programmes précoces et bien priorisés sont essentiels à une meilleure maîtrise des ressources.

Un autre point a déjà été relevé par les intervenants : l'importance de nouer des partenariats de qualité et de s'inscrire dans des dynamiques scientifiques d'excellence. Il en va aussi de la capacité à susciter le plein engagement des patients dans leur parcours de soin.

Voyons à présent quelle a été la contribution différentielle de la France aux essais de phase I conduits en lien avec AMGEN. La France est investie dans ces projets depuis 10 ans. L'Allemagne et l'Australie également. Un effort particulier a été relevé en 2013

L'étude du cycle éthique et réglementaire pour la période montre que de 2010 à 2016 la France a participé à 7 des 28 essais. La durée des cycles la concernant est relativement plus longue et s'étale sur 17,36 semaines.

En matière d'essais de phase I, nous cherchons vraiment des partenaires capables de conduire une sélection des patients et qui soient en mesure de procéder à des sélections de sous catégories précoces en cours de phase I.

Je tiens à souligner l'importance de connecter les expertises en matière de recherche, de développement et de science bio moléculaire. Ces liens ont été facilités et nous y contribuons certainement comme partenaire. De bonnes performances en métrique sont également attendues d'un partenaire idéal.

- SESSION 2 -

L'ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE ET INDUSTRIEL DANS LE DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ET L'ACCÈS À L'INNOVATION

Gilles VASSAL, Gustave Roussy

Dans la présente session, nous allons aborder l'environnement réglementaire et industriel à propos du développement des nouveaux médicaments, ainsi que l'accès à l'innovation. J'accueille immédiatement Agnès Buzyn, ex-présidente de l'Institut national du cancer et maintenant présidente de la haute autorité de santé (HAS).

Agnès BUZYN, Haute Autorité de santé (HAS)

Merci de votre accueil. Je suis très heureuse de discuter avec vous un sujet très important. Commençons par rappeler les missions de l'HAS, que tous ne connaissent pas forcément, contrairement à l'évaluation des produits de santé, médicaments, dispositifs médicaux et actes. De fait, nous menons d'autres missions pour améliorer la qualité et la sécurité des soins, la certification des établissements de santé, l'accréditation des professionnels à risques, ainsi qu'une mission d'harmonisation des pratiques pour les professionnels de santé, qu'ils soient médecins ou non.

En matière de développement industriel des médicaments, nous n'avons pas de mission sur la recherche clinique ni sur l'octroi des AMM. Sur ce dernier point toutefois, c'est en train de changer. La loi Jardé et ses décrets d'application nous confèrent un rôle pour certains types d'essais cliniques, notamment lorsque les médicaments, les dispositifs médicaux et les actes qui doivent être utilisés n'ont pas d'AMM.

L'HAS intervient dans l'évaluation médicale et économique. Il s'agit de deux types d'évaluations menées en parallèle pour les médicaments, les actes, les dispositifs médicaux et les technologies de santé. À des fins d'efficacité, les évaluations médicales et économiques sont souvent conduites dans la même séquence. Contrairement à l'ANSM, la HAS n'évalue pas le bénéfice risque du médicament, nous intervenons après les régulations du MSM, mais sur la valeur ajoutée des produits de santé.

Les commissions chargées de ces évaluations sont réglementées. Elles sont indépendantes. Leurs membres sont nommés par décret. Toutefois, dans les semaines à venir, il n'est pas exclu que l'ordonnance qui modifie la gouvernance de l'HAS me permette de bâtir des interconnexions c'était un souhait de façon à recueillir des avis communs s'agissant de l'évaluation économique. Cela peut être utile s'agissant de statuer sur certains médicaments innovants. C'est une des raisons pour lesquelles, par exemple, le Pr Jean-Luc Harousseau avait obtenu, par exemple, que l'examen des anti-PD1, qui sont particulièrement innovants, relèvent du collège de l'HAS, et non des commissions. Ces interconnexions nous permettraient d'être aussi plus réactifs dans l'évaluation de certaines innovations de rupture.

Comme vous le savez, nous évaluons à l'aune du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu. Les équivalents du SMR et de l'ASMR sont appelés respectivement le service acte rendu et l'amélioration du service attendu. Le SMR permet de définir le panier de soins remboursable. Son évaluation répond à la question de savoir si le médicament est suffisamment intéressant pour être pris en charge par la solidarité nationale. Cinq critères sont retenus : le caractère curatif, préventif, symptomatique, voire palliatif du médicament.

Ces définitions sont anciennes. Nous aimerions les faire évoluer, notamment en ce qui concerne l'intérêt de la santé publique et les aspects palliatifs, peu de médicaments étant, au sens fort, curatifs. Ce qui a de quoi troubler les industriels. Ces critères n'ont pas tous le même poids. L'intérêt de la santé publique est souvent difficile à définir.

Au terme de l'évaluation, le taux de remboursement sera établi. Les médicaments dont le critère de service rendu est faible seront remboursés à 15 %. La demande de suppression de ce taux a été faite, mais elle n'a pas abouti. Il s'agit clairement d'un choix politique : la suppression aurait pour effet de réduire la largeur du panier de soins.

Rappelons, par ailleurs, que l'évaluation s'effectue à un moment donné du temps. Le service médical et l'évaluation étant susceptibles d'évoluer, ils font l'objet d'une réévaluation tous les cinq ans. En Europe, toutes les agences de *technology assessment* ne le font pas. C'est ce qui explique, par exemple, des distorsions dans les remboursements pratiqués.

L'évaluation du SMR répond ensuite à la question de la valeur ajoutée : est-elle suffisante en comparaison avec un médicament existant au point de justifier un prix élevé ? Tandis que le SMR permet de définir le panier de soins et le taux de remboursement, l'ASMR doit permettre la négociation par le CEPS. L'amélioration est évaluée en cinq niveaux : majeur, important, modéré, mineur, absence de progrès. Nous voudrions les ramener à quatre, tant il est difficile de trancher entre les niveaux 4 et 5.

La difficulté que nous pose la définition de la valeur ajoutée tient à ce que nous devons recourir à un comparateur, qui, souvent, fait défaut quand il s'agit de médicaments mis précocement sur le marché.

L'évaluation médico-économique n'est pas systématique. Elle est réservée aux médicaments qui ont un ASMR de 1 à 3, c'est-à-dire majeur, important ou modéré, et dont l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie est d'au moins 20 millions. Cela se rencontre peu, car cela concerne très peu de malades.

L'évaluation de l'efficacité par la commission médico-économique n'influence que le niveau de prix. Elle ne le fait qu'à la marge puisque les produits ayant un ASMR de 1 à 3 bénéficient de ce que nous appelons le corridor européen, à savoir un niveau de prix garanti au sein des cinq grands pays de l'Union européenne.

Autrement dit, si nous évaluons que l'efficacité n'est pas au rendez-vous, le CEPS a très peu de marge de manœuvre par rapport au prix européen. L'évaluation d'efficacité enrichit notre approche des médicaments, mais ne pèse que peu dans la négociation.

Plusieurs axes sont définis pour soutenir l'innovation. En premier lieu, nous avons besoin d'améliorer la qualité des données et de veiller à ce qu'elles ne soient pas trop précoces, ni insuffisamment.

En vue d'accélérer les innovations technologiques, nous sommes favorables à un accès précoce aux innovations présumées, bien que pour certaines la question du financement se pose.

Dans le même sens, nous favorisons les rencontres précoces avec les industriels au niveau national ou international. Nous les menons parfois avec l'EMA et en lien avec les agences européennes. Pour favoriser l'accès au marché d'un dispositif médical qui ne bénéficie pas d'un régime de type ATU, nous avons mis en place un forfait innovation. Celui-ci vise à faire supporter, le plus tôt possible, un dispositif médical par la solidarité nationale. À condition que cette prise en charge permette un essai clinique, qui apportera les données nécessaires à son évaluation.

Nous procédons à des évaluations concomitantes quand un dispositif médical, un médicament ou un acte sont liés. Cette méthode permet de gagner du temps pour la prise en charge. Étant entendu qu'après l'avis de l'HAS s'ouvrent la phase de négociation du prix du CEPS, puis celle de l'intervention de la Cnam.

S'agissant d'accélérer les évaluations technologiques, je rappelle qu'en dépit des lenteurs que les industriels nous reprochent, en France, tout le monde a accès aux innovations de rupture majeures grâce aux ATU. Nous travaillons également à l'introduction d'évaluations et de prises en charge temporaires, pour autant que les industriels soient capables de produire des données en vie réelle. À ce jour, ce mécanisme n'a pas été retenu. Mais nous pensons qu'il répond à un véritable besoin. Sans cette procédure, nous serions en grande difficulté pour évaluer les innovations qui nous sont soumises de plus en plus tôt.

Les rencontres précoces visent à orienter les industriels pour la construction de leur essai clinique afin de leur préciser les *end points* auxquels nous sommes sensibles. Nous veillons à ce que ces points soient communs avec ceux du bénéfice risque de l'EMA. Nous en définissons d'autres lorsque les *end points* de l'EMA pour les bénéfices risques ne suffisent manifestement pas.

Nous allons accélérer ces rencontres précoces désormais prévues par la loi, notamment au sein de ce que nous appelons les *early dialogs*. Nous travaillons actuellement à des concertations européennes de façon que dans chaque pays, nous disposions des mêmes *end points* pour les essais cliniques.

Le forfait innovation a été mis en place pour une prise en charge partielle ou totale. Il est conditionné à la réalisation d'un essai clinique. Nous constatons un afflux de plus en plus important de dossiers industriels candidats. L'ambition est proprement d'aider les industriels, qui, parce qu'ils sont issus du monde technologique, bien souvent, ne connaissent pas l'univers médical ni les essais cliniques et ne savent pas à qui s'adresser.

Comme je l'ai précisé, nous sommes vigilants quant aux délais des évaluations concomitantes. Nous veillons à ce que jamais, ils n'impactent l'arrivée d'un médicament ou d'un dispositif. Je dois insister sur le soin particulier que nous apportons à cette question des délais. Personnellement, j'ai exercé assez longtemps pour y être sensible s'agissant de l'accès à l'innovation comme de la prise en charge.

Par ailleurs, j'indique que nous avons introduit un mécanisme qui autorise le dépôt des dossiers simultanément à l'HAS et à l'EMA. Il s'agit encore de gagner du temps. Cela fait particulièrement sens pour les innovations de rupture. Cela nous dispense d'attendre l'AMM pour enclencher les évaluations concomitantes. Nous ne nous prononçons pas sur l'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) ; en revanche, nous intervenons pour les prises en charge post-ATU.

Plusieurs mois s'écoulent souvent entre le moment où l'AMM est donnée et la phase de négociation. L'objectif est que les patients dans cet intervalle puissent bénéficier d'un traitement. L'HAS délivre un avis prévu par la loi. En l'absence d'alternative thérapeutique, la prise en charge par la solidarité nationale continue. Malheureusement, si nous parvenons à déterminer l'existence d'une alternative, la prise en charge s'arrête.

Au total, la proposition portée par l'HAS consiste en un dispositif de remboursement temporaire soumis à des conditions, lesquelles reposeraient essentiellement sur des données en vie réelle qui pourraient ultérieurement documenter une évaluation à distance plus robuste. Toute la difficulté réside dans ce que nous appelons les conditions en vie réelle. À ce jour, ces données sont extrêmement variables. Un travail d'harmonisation s'impose. Au niveau national, un groupe de travail s'y emploie. Au niveau international également, une concertation européenne des agences HTA (Health Technology Assessment) vise à s'accorder sur la définition de données robustes en vie réelle.

En France, nous nous heurtons à une difficulté spécifique qui vaut d'être signalée aux médecins. Nous sommes à la fois très peu sensibles au problème de pharmaco-vigilance et peu portés à fournir les données lors des ATU. Ces tâches sont assimilées à de la paperasse supplémentaire et à une perte de temps. Pourtant, tant que cette contribution essentielle restera lacunaire, les agences d'évaluation butteront sur les mêmes difficultés. Un vrai travail d'acculturation reste à mener auprès des médecins français en termes de renseignement de ces données et de compte-rendu.

Je reviens sur la question des délais pour lesquels nous sommes souvent critiqués. Nous rendons 800 avis par an sur le médicament et 200 sur les dispositifs médicaux. Nous sommes dans des délais moyens de 100 jours. Certains sont largement dépassés en raison, le plus souvent, des nombreux allers et retours entre les industriels et nous et ne sont pas imputables à une lenteur particulière de l'HAS. Mais de fait, les innovations de rupture ne sont pas si fréquentes.

Et contre le reproche de lenteur qui nous est souvent fait, je dois encore dire qu'aucun patient français n'accède pas à l'innovation, que ce soit pour des raisons de coût ou de délai. Les patients français ont tous accès à l'innovation dès lors qu'elle est prise en charge par la solidarité nationale, ils ont de même tous accès à une ATU quand le médicament est innovant. Le marché français n'est pas le pire des marchés pour l'industrie pharmaceutique. Reste que nous devons composer avec plusieurs contraintes. Certaines ont déjà été évoquées. La robustesse des données qui nous sont apportées, qui conditionnent la bonne évaluation des médicaments. Beaucoup de données sont trop précoces et parcellaires. Cela concerne notamment les essais cliniques qui s'arrêtent en phase 2 et causent des difficultés dans la détermination de l'ASMR.

Nous avons des difficultés à positionner les stratégies thérapeutiques. Nous avons dans ce sens besoin d'une recherche académique de haut niveau qui nous aide à définir les stratégies. Cet appui est décisif pour l'HAS. Dans nos avis, nous avons besoin de déterminer la place de la molécule dans les stratégies.

Enfin, nous avons également beaucoup de difficulté avec la charte de l'expertise sanitaire. Il nous faut des experts compétents et indépendants. Je ne vous cache pas que c'est parfois antinomique. Mais c'est une donnée constante et très actuelle, qui n'est pas près de changer. Je fais tout mon possible pour valoriser l'expertise dans les carrières universitaires et chez les jeunes médecins. En lien avec les CNU et les universités, je plaide pour que les médecins soient autant valorisés quand ils font de l'expertise sanitaire au sein des agences, quand ils sont capables de garder une certaine indépendance. Aussi, aidez-nous à faire en sorte que les jeunes gardent leur indépendance. Pour ma part, je me fais fort de valoriser les carrières qui conservent une indépendance au moins pour quelques années. Nous ne pourrions ignorer la loi, laquelle en l'espèce est très stricte.

L'HAS s'est vu confier une nouvelle mission concernant les essais cliniques par l'ordonnance du 16 juin 2016, qui modifie la loi Jardé de 2012. En vertu de celle-ci, il nous faut à présent rendre un avis en vue de la prise en charge des médicaments, des dispositifs et des actes lorsqu'ils sont étudiés ou utilisés dans le cadre de certaines recherches académiques sur la personne humaine. Dans mon expérience précédente, j'ai bien vu que certaines recherches académiques ne pouvaient pas être financées en raison tantôt du prix élevé des médicaments non supportés par l'industriel, et qui entraient dans le coût de l'évaluation, tantôt dans le cadre d'essais de stratégie que l'assurance maladie ne voulait pas prendre en charge. Je constate que cette demande que j'avais formulée à la Cnam et au ministère a pris place dans la loi Jardé. Cette mesure va stimuler la recherche académique. L'afflux abondant de nouveaux dossiers est même préoccupant quand on sait que l'HAS doit remettre des avis non pas consultatifs, mais des avis conformes qui valident la prise en charge. Dans le même temps, la Cnam est également chargée de remettre un avis conforme. Un travail de mise en cohérence s'imposera pour concilier ces deux avis de même rang. Les équipes de l'HAS sont à pied d'œuvre pour finaliser la procédure dès janvier, la loi étant déjà applicable. J'ai veillé et insisté auprès des équipes pour qu'en aucun cas cela ne retarde la recherche clinique française. Le délai de remise sera de deux mois, concomitamment avec l'accord de l'ANSM. Je me porte garante que cette nouvelle procédure de la loi Jardé ne ralentira pas l'accès des patients à la recherche clinique.

Enfin, qu'en est-il des perspectives internationales ? Nous sommes membres d'un réseau international d'agences HTA. En Europe, il existe 76 institutions dédiées à l'évaluation technologique. Cela va du modeste bureau ministériel employant deux personnes au Nice, au Royaume-Uni, avec ses 500 permanents. Du fait de la diversité des approches, il est très difficile d'harmoniser les pratiques d'évaluation technologiques en Europe. L'HAS est sans doute la plus grosse agence européenne après le Nice, qui risque de disparaître de l'Europe en cas de Brexit. Nous sommes les deux seules agences à procéder à des évaluations médico-économiques. Nous avons un rôle moteur dans l'harmonisation des pratiques en Europe.

L'évaluation économique procède en deux étapes. L'*assessment* est la capacité à attester la valeur d'une étude et son niveau de preuve. Elle ne soulève pas de difficultés particulières. En revanche, l'étape suivante, *appraisal* est beaucoup plus subjective. Dans un contexte donné, certains dispositifs médicaux sont perçus comme très utiles dans des pays, et pas du tout dans d'autres. Pensons, par exemple, au statut du dispositif pour l'apnée du sommeil aux États-Unis et en France, où cette maladie est déjà totalement appareillée et prise en charge. Les contextes sont donc fortement fonction de l'organisation de chaque pays. Ces différences rendent l'harmonisation particulièrement difficile. Ce que nous pouvons mettre en commun en Europe relève de l'*assessment*. L'*appraisal* restant du ressort des États et de leur capacité de remboursement.

La Commission européenne veut que nous aboutissions en 2019 à une procédure commune. À cette fin, elle préconise cinq scénarios, qui vont de l'absence d'harmonisation à la création d'une agence unique européenne. Les États sont, bien sûr, très partagés. Les petits pays sont favorables à une quasi-harmonisation complète, qui leur permettrait de se décharger. Les pays plus importants, que sont l'Allemagne et la France, sont plus prudents. Ils tiennent à des *assessments* de qualité. Or, en France, nous ne pouvons pas déléguer aujourd'hui l'*assessment* à des petits pays, qui ne sont pas en capacité de garantir notre niveau élevé d'exigence.

Ce sujet est sur la table des négociations européennes. La Commission veut avancer rapidement et a programmé une prise de position à la fin de l'année 2017.

En guise de conclusion, j'aimerais dire un mot encore de l'innovation. Le sujet est complexe, et les définitions nombreuses. D'aucuns appellent innovations de rupture ce que d'autres tiennent pour des innovations incrémentales. La position où poser le curseur entre ces deux pôles doit faire accord. Le processus est complexe parce qu'il doit prendre en compte le contexte réglementaire, organisationnel et culturel de chaque pays. Les visions des pathologies et du besoin des malades sont parfois très différentes.

De nombreux dispositifs existent et la Commission européenne encourage à aller vite, à stimuler les innovations et à faire en sorte que cela coûte moins cher aux industriels, en empêchant la segmentation des dossiers. La France est certainement plus exigeante encore. La réglementation en France n'est pas près de s'alléger sur les dispositifs médicaux.

J'en termine en rappelant l'ambivalence forte qui caractérise notre société. Les patients attendent de l'innovation, mais ils ne pardonnent pas un scandale sanitaire et demandent énormément de sécurité. Une agence d'évaluation doit avoir toujours présente à l'esprit cette tension entre accélération et impératif de sécurité. Je rappelle enfin qu'en cas de scandale sanitaire, la responsabilité incombe au régulateur. En conséquence, nous ne pouvons pas diminuer notre niveau d'exigence.

Gilles VASSAL

L'environnement réglementaire change. Gageons que cela nous permettra d'accélérer. Je suis très heureux d'accueillir Alexandre Moreau, qui va aborder le thème des essais précoces en cancérologie et les missions de l'ANSM dans l'accès à l'innovation.

Merci de votre invitation. Mon propos pourrait presque se limiter aux éléments de conclusion formulés par Agnès Buzyn, avec lesquels nous sommes totalement d'accord. Sans doute, faut-il limiter les couches bureaucratiques. Reste que la mission des agences telles que l'HAS et la nôtre demeure la sécurité du patient. Je précise également d'emblée que je n'ai aucun lien d'intérêt.

L'ANSM aborde l'innovation sur plusieurs niveaux. Plusieurs outils sont à la disposition des prescripteurs et des patients, qui leur permettent d'être traités par un médicament innovant. Mentionnons le médicament, les essais cliniques en phase précoce, les ATU nominatives, les ATU de cohorte, les RTU, les avis scientifiques, et plus généralement, les discussions entre les intervenants et les agences de santé.

L'organisation a été refondue au cours des quatre dernières années. Elle repose sur des directions produit, chacune traitant de toute la vie des médicaments depuis les essais précoces jusqu'à la publicité. Nous avons récemment fusionné avec la direction des médicaments biologiques au terme de laquelle nous avons retrouvé notre compétence en matière de médicaments de thérapies cellulaires. Cela complexifie quelque peu la lisibilité des relations avec l'ANSM, puisque les thérapies géniques vont relever de la direction des anti-infectieux.

L'évaluation globale à laquelle nos directions procèdent comprend les essais cliniques, le bénéfice risque, la qualité de nos cliniques, la RTU, la surveillance et la publicité.

En dépit de nombreux retards dans l'évaluation, je peux communiquer quelques données chiffrées concernant l'activité annuelle de l'ANSM. Nous procédons à 40 essais cliniques par mois. Les pics d'activité se traduisent par l'augmentation de 50 % des essais au cours des mois de juin, juillet, août et décembre. Ils incluent les essais des phases 1 à 4 et des essais cliniques hors produits de santé. Annuellement, nous sommes passés de 447 demandes en 2013 à 512 en 2015. Environ 15 à 20 % des demandes concernent les phases 1. Nos essais en oncologie sont enfin très impactés par les amendements. Notre direction est impactée par environ 80 % des amendements des essais cliniques totaux en France. Autrement dit, l'oncologie contribue à 80 % des amendements. Il en résulte que nos directions doivent évaluer au total 40 essais cliniques plus une centaine d'amendements tous les mois et dans les délais impartis. En 2016, le nombre d'essais a baissé du fait que dans notre nouvelle organisation, nous n'avons plus en charge d'une majeure partie des évaluations en produits de santé. En revanche, le volume en produits de santé est toujours croissant.

Qu'en est-il des retards ? En dépit de leur limite, les moyennes confirment la difficulté que nous avons avec les phases I pour lesquelles les délais sont de 77 jours, bien au-delà des 60 jours réglementaires. Ces délais diminuent ensuite à 65 jours les phases II, à 55 jours pour les phases III, et à 56 pour les phases IV. Les données sur les écarts traduisent mieux la réalité. L'écart maximal peut atteindre plus de 200 jours pour une phase I, 167 jours pour une phase II, 106 jours en phase III, et 86 jours pour une phase IV.

Nous considérons que ces délais ne sont pas acceptables. L'ANSM a fait de leur réduction un chantier prioritaire. Nous faisons pleinement confiance à la direction générale pour nous doter des moyens propres à pallier aux excès de phase I. Dans quelque temps, nous proposerons un nouveau système capable d'évaluer dans les meilleures conditions et d'atteindre cet objectif.

S'agissant des essais cliniques, il faut mentionner les effets attendus du règlement européen. Dans ce domaine, la méthodologie des essais clinique est un enjeu important. Le problème principal que nous rencontrons ne porte pas sur l'évaluation des essais cliniques en tant que telle. Nous passons beaucoup de temps à l'examen de la recevabilité des dossiers. Cela peut prendre jusqu'à 30 jours avant que les évaluateurs reçoivent le dossier validé.

Nous devons évidemment être plus efficaces. Mais les torts sont partagés. En effet, un tiers des dossiers sont jugés non recevables. Ce qui enclenche des navettes répétées entre les promoteurs et l'agence et génère une grande perte de temps.

En ce qui concerne les aides au développement au niveau des essais cliniques, la règle d'or qui doit demeurer notre référence est le dialogue. Nous avons beaucoup échangé avec Gilles Vassal, et nous convenons que, dès lors qu'un essai clinique est identifié comme sensible par certaines équipes, nous devons tenir des réunions de présoumission afin d'aider au dépôt et permettre son évaluation la plus pratique. De même, nous encourageons à nous soumettre les dossiers en cours de façon à élaborer un précalendrier de dépôt.

Les autorisations temporaires d'utilisation restent indéniablement un procédé exceptionnel et souvent envié à l'étranger. Je rappelle que les ATU sont possibles 7j/7j et 24h/24h.

Notre direction en traite un nombre très conséquent : 4 500 demandes d'ATU sont traitées par an. 10 % d'entre elles sont refusées et 20 % déclenchent les discussions entre l'ANSMR et le demandeur. L'afflux de ce type de demande est en hausse. Il est passé de 4 000 demandes en 2013, à 4 800 en 2015.

J'attire votre attention sur le fait que notre objectif, quand nous sommes arrivés à la tête de cette direction, a été de mettre un terme à ces ATU nominatives pour les faire passer en ATU de cohorte et nous focaliser davantage sur les thérapies innovantes. Je vous livre une courbe qui montre que l'augmentation des demandes coïncide avec l'arrivée de thérapies innovantes en 2014 et 2015.

S'agissant des innovations, il est clair que les ATU nominatives sont source d'innovations et d'accès aux médicaments innovants. Je rappelle ainsi que le Campath est retourné dans les ATU nominatives après que la firme en charge de son développement eut décidé de stopper son développement en hématologie. Nous avons connu un afflux de 300 demandes d'ATU nominatives pour du Campath aujourd'hui ramené à 150.

S'agissant des ATU de cohorte, je rappelle que notre objectif est de vider les ATU nominatives afin de nous concentrer sur les médicaments innovants. Dans ce domaine, nous peinons encore à convaincre les firmes de passer par les AMM ou de rejoindre les ateliers de cohorte. Je souligne également l'une de nos difficultés spécifiques. L'HAS, comme l'a rappelé Agnès Buzyn, traite de considérations financières, et notre agence, du bénéfice risque. Le problème est de recevoir des demandes d'ATU de cohorte quelques jours ou quelques heures avant un avis positif du CHMP (comité des médicaments à usage humains). Cela nous oblige à empiéter sur des missions qui, normalement, ne sont pas de notre ressort et encomrent le bon fonctionnement de nos procédures.

De même, nous expliquons qu'en matière d'AMM, l'Europe ne dispose pas du tout des mêmes règles que les États-Unis. Ainsi, les industriels formulent souvent des demandes d'AMM conditionnelles en pensant qu'elles sont un moyen d'accélérer l'innovation.

Dans notre culture de vigilance, nous tenons au contraire l'AMM conditionnelle pour une voie sanction puisque les conditions dont elle est assortie sont beaucoup plus exigeantes qu'une demande d'AMM classique ou *full AMM*. Depuis peu, un aménagement a été proposé de façon à parvenir à un certain rapprochement avec le modèle américain basé, dans le système dit Prime, sur une évaluation progressive au fil de l'eau des données et des avis scientifiques fournis.

Enfin, j'indique que l'ANSM s'est donné trois axes stratégiques, dont les anti-infectieux. Cela revient à dire que la direction générale s'engagera à mettre les moyens nécessaires pour favoriser l'émergence de produits innovants en oncologie hématologie. Au sein de l'Europe, nous savons cibler en qualité de rapporteurs des produits de premier plan (*first in class*). J'insiste également sur l'intérêt de se lancer dans les avis scientifiques, qui, bien souvent, permettent d'avoir une vision européenne et très globale. Ces avis sont de plus en plus proposés et joints à l'HTA et aux autorités de santé comme la nôtre. De plus, les avis scientifiques permettent d'accélérer les rencontres et les dialogues.

Enfin, mon avis personnel sur les recommandations temporaires d'utilisation est qu'il s'agit d'un échec. Nous avons très peu de moyens pour nous consacrer au RTU. En quatre ans, nous n'avons été en mesure que d'instruire trois ou quatre demandes de RTU.

Maxime CAUTERMAN, direction générale de l'offre de soins (DGOS)

Je vous remercie de votre invitation à vous présenter le rôle de la DGOS dans l'accès à l'innovation face aux enjeux de santé.

En préambule, je rappellerai quelques-uns de nos axes stratégiques dans ces domaines : le soutien à la recherche appliquée, la promotion du digital, et en particulier, de la télémédecine et de manière plus générale, la promotion des expérimentations et le soutien aux déploiements. Plusieurs valeurs fortes orientent nos actions. L'accessibilité, qui a pour corollaire le souci de permettre un accès équitable, la sécurité, la pertinence et les questions de soutenabilité.

Quelques mots tout d'abord sur le soutien de la DGOS à la recherche appliquée. Un premier champ comprend les technologies de santé, les produits de santé, les dispositifs basés sur la recherche translationnelle et la recherche médico-économique. Le deuxième champ englobe l'organisation des soins notamment précoces, et enfin, un troisième concerne le développement de la recherche en soins infirmiers et paramédicaux. Ce périmètre large vise autant les technologies de santé que la recherche en organisation et en lien avec la stratégie nationale de santé et l'optimisation des parcours de soins. Il embrasse également les nouveaux métiers et les nouvelles modalités de financement.

La DGOS abrite cinq programmes et huit appels à projets tels que le PHRCT, PRME, le Preps et le Phrip. Notre organisation pilote également certains dispositifs, et depuis peu, une nouvelle instance le gouvernement scientifique qui a en charge le suivi du financement des projets acceptés.

Le programme de recherche médico-économique PRME prépare la diffusion de l'innovation. Il esquisse le modèle économique futur d'une nouveauté en traitant de son efficience. La recherche clinique Saga sur l'arrêt des statines chez les plus de 75 ans fait ainsi l'objet de plusieurs évaluations médico-économiques telle celle des parcours de soins pour la prise en charge des cancers ou les diagnostics des patients atteints de déficiences intellectuelles, etc.

Le programme de recherche sur la performance du système de soins Preps auquel nous sommes très attachés renvoie à un champ académique émergeant bien connu des équipes de Gustave-Roussy. Son objet est d'étudier les organisations au moyen de davantage de méthodologies qualitatives comme l'illustrent, par exemple, une évaluation récente sur le retour à domicile de patients atteints de cancer, une étude pilote sur les nouveaux métiers, et l'organisation de suivis à long terme des patients. Il s'agit de sujets, qui ont un impact sur la qualité des soins, qui ne relèvent pas du PHRC, mais sont désormais finançables. Il est important de pouvoir s'intéresser aux questions de recherche car nous savons à quel point l'organisation peut tantôt faciliter, tantôt freiner la diffusion des innovations.

Comment évolue le volume des projets ?

En 2016, 155 projets sont financés à hauteur de 130 millions (recherches translationnelles non comprises). La liste complète des projets retenus a été validée par la directrice générale et est publiée sur le site DGOS.fr. Ce niveau demeure relativement stable au fil des exercices. La recherche clinique est la plus financée devant les Preps portant sur la performance du système de soins.

Le soutien à la diffusion de l'innovation relève d'une séquence qui se situe autour de l'octroi des AMM. Trois dispositifs y pourvoient. Ils sont tous encadrés par les mêmes conditions d'éligibilité telles que posées dans le décret de février 2015. Les technologies doivent être nouvelles et ne pas se limiter à de simples évolutions techniques ; les projets ne doivent pas avoir fait l'objet d'une prise en charge publique ; des données scientifiques doivent permettre de caractériser la sécurité du produit pour le patient et pour le professionnel qui le manipule ; enfin, le bénéfice attendu en termes cliniques ou en termes de maîtrise des dépenses de santé doit être substantiel. Si ces quatre conditions sont réunies, une prise en charge dérogatoire (en amont de la tarification) précoce est enclenchée. En contrepartie, les professionnels doivent s'engager à alimenter un recueil de données en vie réelle. Il est également prévu la continuité de la prise en charge jusqu'à la décision de financement, ainsi qu'une articulation avec les dispositifs de recherche appliquée dont les programmes sont susceptibles de puiser dans le recueil de données. Ces trois dispositifs financent des projets dont les plus importants concernent les cancers et atteindront plusieurs centaines de millions d'euros en 2016. Le forfait innovation concerne les actes et les interventions telles que les prothèses rétiniennes et les procédures de restriction prostatique par ultrasons. L'enveloppe budgétaire est bien plus modeste et culmine à 30 millions d'euros.

Le Rihn est le 3^e dispositif et vise notamment à la prise en charge des examens de biologie avec un budget de 380 millions d'euros en 2016. Il intéresse beaucoup certaines de vos disciplines telles que l'onco-génétique, la recherche moléculaire dans le cancer du sein, etc.

D'autres barrières encadrent l'accès à l'innovation, celles qui touchent à la sécurité ont déjà été évoquées par les autres intervenants. La loi instaure un dispositif qui permet pour des raisons de santé publique ou de dépenses injustifiées d'édifier de nouvelles barrières encadrées par des bonnes pratiques touchant soit à la formation des professionnels, soit au fonctionnement des structures. Ces dispositifs d'accès précoces à l'innovation entraînent plusieurs autres conséquences telles que l'engagement d'inscription et d'évaluation rapide des actes.

D'autres leviers de promotion et de diffusion de l'innovation méritent quelques mots de conclusion. En matière de digital, tout d'abord, la DGOS a lancé des expérimentations en télémedecine, téléconsultation et téléexpertise et télésuivi.

Par ailleurs, nous lançons de nouveaux appels à projets dans le but de soutenir les innovations organisationnelles. Ainsi, des projets en chirurgie ambulatoire en oncologie, des hôtels hospitaliers ou de la prise en charge de l'obésité pédiatrique.

Nous œuvrons également pour l'innovation en matière de financement : en font partie le financement à la qualité, et les financements modulables des hôpitaux de proximité adaptés aux caractéristiques des territoires et des populations.

L'identification des expertises est un autre levier d'action, qui s'appuie sur la labellisation des centres ressources, qui perçoivent un financement ad hoc.

Nous travaillons enfin à faciliter l'accès aux essais cliniques au moyen d'actions sur l'organisation de la recherche pour les établissements publics de santé et les futurs groupements hospitaliers du territoire.

Au total, les innovations mènent de plus en plus souvent à un produit ou à un service digital et interrogent les modalités d'évaluation. Cela justifie, comme le rappelait Agnès Buzyn, le travail en intercommission. Des aspects méthodologiques relèvent davantage de votre propre compétence : définitions des nouveaux end points, design d'étude, etc.

Nous partageons toutefois le souci de continuer à diffuser l'accès précoce à de nouvelles molécules de plus en plus coûteuses. Quelles sont nos capacités de régulation ? La responsabilité des professionnels en matière de production de données en vie réelle, en matière de sécurité et de sensibilité au prix est également l'un des enjeux clés. La responsabilité des professionnels englobe enfin la question de la prévention des conflits d'intérêts. Sur tous ces points, nous pouvons appeler à un débat public.

Patrick ERRARD, Les industries du médicament (Leem)

Merci de votre accueil. Mes messages seront simples. D'abord, nous devons ces débats aux progrès qui tous ne sont pas liés uniquement aux médicaments. Nous les devons aux formidables investissements effectués par la recherche publique, qui, en partenariat avec les laboratoires, comprend mieux les mécanismes des maladies. Nous les devons aux investissements consentis par les industriels du médicament il y a dix ans.

Je crois également à l'engagement des patients, qui militent pour le progrès et l'arrivée de ces innovations. Je suis d'accord avec Agnès Buzyn pour dire que définir l'innovation n'est pas une chose simple. Pour autant, je dirai que, par définition, toute innovation est incrémentale. Nous n'en mesurons le caractère de rupture qu'a posteriori.

Toute la difficulté de la recherche réside dans ces deux temps. Celui de l'appréciation a priori et celui de la réalité de la pratique médicale seule en mesure à quelques exceptions près, dont celle du traitement de l'hépatite C de dire si telle innovation est ou non de rupture. Reste qu'en oncologie, je tiens l'innovation pour étant par définition incrémentale.

En quoi notre recherche a-t-elle profondément changé ? Un premier basculement s'est opéré en dix ans s'agissant de la recherche biologique et des produits issus du vivant qui fournissent une bonne partie des anticorps monoclonaux. Cela a produit plusieurs effets sur la recherche. L'anticorps monoclonal induit un travail sur le récepteur et l'identification du profilage de la cellule afin de connaître si les patients sont adaptables et répondent à cette thérapie. Une combinaison s'opère ici entre l'identification, le marquage et la thérapie. Mais ces marqueurs ont plusieurs voies d'expression, ce qui complexifie immédiatement l'analyse. Puisque la particularité des anticorps monoclonaux est de bloquer une de ces voies, mais pas nécessairement les autres. D'où l'intérêt perçu de faire un usage séquentiel ou en combinaison de ces anticorps avec d'autres protocoles chimiothérapiques. C'est ce qui se fait en général après l'AMM. Et pour revenir au propos d'Agnès Buzyn, nous pointons la difficulté d'apprécier a priori le potentiel de ces molécules. Ce fait a considérablement modifié la conception des recherches. Le protocole classique de type molécule X contre placebo ou contre référent atteint très vite ses limites.

Le deuxième élément de la mutation tient au fait que, comprenant mieux l'origine de la maladie et les marqueurs de la multiplication de ces cellules, au lieu de faire de la recherche par pathologie typique telle que le cancer du rein ou de la vessie, par exemple, nous entrons directement par le marqueur et la cible cellulaire. Nous étendons ensuite les applicatifs aux tumeurs solides qui peuvent rencontrer les mêmes marqueurs. Cela explique que bon nombre des molécules mises sur le marché obéissent à un processus d'extension d'indications progressives assez naturel. Ce fait complexifie sans surprise le travail d'évaluation de ces molécules par l'HAS. Puisque celles-ci ne sont plus appréhendées dans l'absolu, mais dans le cadre de pathologies précises.

La troisième évolution majeure tient à une recherche certes de plus en plus ciblée, mais dont les cohortes utiles au développement des produits sont devenues plus étroites et les seuils de significativité plus longs à atteindre. D'où il résulte une recherche bien plus complexe. C'est parce que ce modèle a été adapté que nous voyons à présent le retour de ces innovations.

Quels leviers devons-nous à présent activer pour aller plus loin pour le bénéfice des patients ?

Le premier axe renvoie à l'accès au marché précoce et à son dispositif enviable et envié qu'est l'ATU, mais dont je précise qu'il existe aussi dans d'autres pays.

Dans le PLFSS de cette année, l'État a décidé que le coût de ces ATU sera contrôlé, notamment par rapport au prix qui sera octroyé au produit à l'issue de son évaluation. Cela ne pose pas de difficulté aux industriels. Ce qui a été payé devra être égal à ce qui sera payé après, et des remboursements ou des compensations interviendront pour rétablir cette équation.

C'était sans compter avec la grande complexité dans laquelle nous entraîne parfois le législateur. Au point que je ne suis pas sûr que le nouveau dispositif mis en place n'obère pas un peu la motivation des industriels à y prendre part. Il sera probablement à revisiter tant il risque d'aggraver le problème au lieu de le faciliter.

L'évaluation est le second volet à repenser. Il nous faudra savoir comment anticiper la place de ces nouvelles innovations dont j'ai décrit les caractéristiques fortes en commençant. L'évaluation ne peut plus s'effectuer en valeur absolue. Elle ne peut porter sur un médicament A mesuré par rapport à son comparateur. L'enjeu est de trouver une ASMR incitative assortie d'une preuve en vie réelle fournie par les professionnels. Ce qui requiert de penser le développement du secteur d'étude en vie réelle à l'heure du big data et de l'ouverture attendue des données.

Le troisième point à retravailler renvoie à tout ce qui touche à l'administration des études cliniques en France. La plupart des protocoles que nous déposons ne sont pas franco-français, mais européens, voire mondiaux.

En valeur relative, si nous comparons ce que nous, industriels, faisons sur le territoire français par rapport aux pays voisins, nous constatons une perte d'attractivité flagrante de la France. Cette baisse se fait au profit de pays qui sont administrativement plus fluides, qui montrent plus de compétitivité s'agissant de l'accès au marché, et qui jouissent d'une attractivité scientifique et économique.

La qualité de notre attractivité scientifique et économique et la compétitivité de notre administration ne peuvent pas être dissociées de la possibilité d'encourager l'investissement en France. Ces deux dimensions sont liées.

Enfin, s'agissant des données en vie réelle, nous devons résoudre la grande question des associations thérapeutiques, dont j'ai donné un exemple avec les anticorps monoclonaux. La puissance de l'innovation à venir est plurielle. Elle repose sur des molécules anciennes et des molécules nouvelles. La question se pose de l'actualisation de l'état de l'art sur ces associations thérapeutiques.

Il s'agit d'analyser en permanence ces associations, notamment pour déceler dans quelle mesure ces innovations prennent le statut d'innovations de rupture du fait de notre meilleure compréhension de la façon de les utiliser, et d'exploiter leur potentiel au moyen d'un juste usage de puissance. Cela nous oblige à entrer dans un processus dynamique d'évaluation des produits. Les industriels y prendront toute leur part et amélioreront au fil de l'eau les éléments qui permettent de pister cette connaissance et d'aboutir à ce que les médicaments soient mieux évalués et justement rétribués. Il est clair que le prix de ces innovations est un sujet sur lequel nous souhaitons échanger avec les pouvoirs publics.

- SESSION 3 -

LA DYNAMIQUE ESSAIS PRÉCOCES EN FRANCE

Éric ANGEVIN, Gustave Roussy

Nous allons aborder la dynamique essais précoces en France. Pour cela, j'invite tout d'abord Norbert Ifrah à nous présenter les missions de l'INCa et les mesures découlant des Plans Cancer.

Norbert IFRAH, INCa

Les missions de l'Institut National du Cancer visent prioritairement à intégrer l'ensemble des facettes des luttes contre le cancer, qu'il s'agisse du soin ou de la recherche. En extraire une partie seulement requiert parfois des contorsions sémantiques pour lesquelles je vous demande par avance de m'excuser.

La recherche telle que nous la décrivons dans ses missions aborde le financement du projet, la structuration et la valorisation. Nous procédons de plus en plus par des appels à projets. Nous avons commencé par des actions volontaires avant de passer à des modèles un peu plus classiques. Reste que les actions hors appels à projets coexistent et n'ont pas vocation à disparaître.

Une autre manière de considérer la recherche est de voir comment se répartissent ses éléments d'ordre financier. Il est possible d'avoir une mission d'intégration très importante et un goût très marqué pour le financement de la recherche, qui, je le rappelle, représente largement les deux tiers du budget de l'Institut du cancer. Nous sommes ainsi sous la double tutelle de la DGRI et de la DGS.

Piloter et coordonner les actions et les acteurs revient à accélérer le transfert de l'innovation pour les patients, à travailler sur les structures, sur les outils et sur les acteurs de la coordination.

S'agissant des essais de phase précoce, nous allons naturellement décliner le programme national hospitalier de recherche clinique sur le cancer (PHRC_K), dans lequel, je rappelle que l'Institut du cancer ne fait qu'assurer la sélection qui est sous financement de la DGOS. Cela comprend les centres d'essais précoces, le programme AcSé, les Siric, pour lesquels la culpabilité de l'Institut du cancer me semble beaucoup plus difficile à éluder.

Un tiers environ des essais du programme hospitalier ont été des essais de phase précoce. Les coopérations que nous avons bâties en matière d'essais en phase précoce méritent d'être rappelées. Ainsi du partenariat public-privé mené avec le NCI (National Cancer Institute) dès le deuxième plan cancer, et qui demeure au cœur des missions que nous nous sommes données.

Pour conduire ce volet, nous avons dû procéder à la labellisation de centres d'innovation précoce – CLIP². Il en existe 16, qui couvrent assez bien le territoire, dont 6 ont une valence pédiatrique. Ce qui est un fait nouveau, espéré et attendu. Ces centres doivent travailler entre eux, l'une de nos missions collectives à l'Institut étant de lutter contre les inégalités. Pour faire écho à la présentation précédente, je dois dire que dès qu'elle a trait au médicament, toute cette recherche ne peut pas être sectorielle. Elle ne doit pas non plus être captive de concepts anciens, et il lui faut mobiliser nos coopérations.

Tous ces travaux ont mobilisé des fondations, des acteurs publics, des industriels du médicament, et bien entendu, les établissements de soin les plus versés dans les essais précoces. Pour autant, dès qu'il s'agit de médicaments innovants, il convient de mentionner des pans qui nous permettent, au-delà de la survie, de commencer à mieux dessiner les cibles, à mieux les repérer, et à le faire un peu plus tôt.

Les plateformes de génétique constitutionnelle, qui ont été un grand succès de l'Institut, en donnent une illustration. Elles ont préfiguré le grand plan Génomique 2020-2025 couplé à un centre d'analyse mathématique, qui s'annonce comme sans équivalent dans le monde. Au nombre de 28, ces plateformes de génétique moléculaire sont réparties sur tout le territoire. Elles ont permis à tous les malades d'accéder en temps réel à un diagnostic moléculaire de leur maladie gratuitement.

Faut-il pareillement parler du programme AcSé ? Sans le nommer, tous les intervenants y ont fait référence. Comme l'a souligné Patrick Errard, il consiste à donner accès à un médicament par la voie moléculaire qu'il cible plutôt que par les organes. C'est un point important. Les maladies monogéniques dans le cancer étant exceptionnelles, nous allons de nouveau faire preuve d'intelligence et cesser de penser qu'un médicament n'est efficace qu'à la dose à laquelle il est le plus toxique.

En conséquence, nous allons avancer vers ces associations médicamenteuses. J'en profite pour souligner que les médicaments ont une vie après leur AMM, et que la stratégie autour de leur association a du sens. Dans mon domaine de compétence, j'en veux pour preuve qu'en 50 ans, avec les deux mêmes médicaments, nous sommes passés de 5 % à environ 50 % de malades guéris. Une bonne stratégie, une meilleure maîtrise des effets secondaires et de leur association... les progrès accomplis dans les autres champs disciplinaires ont permis une telle avancée.

La recherche clinique française, dans certains de ces éléments, est, certes, moins immédiatement attractive que celle d'autres pays plus rapides ou plus réactifs. Toutefois, je rappelle que sur les cinq essais qui ont donné lieu à communication plénière à la société américaine des pathologies, deux étaient français et consistaient dans la revisite stratégique de médicaments déjà un peu anciens. Nous ne sommes donc jamais à l'abri d'un succès. Bref, le programme AcSé est un succès, son ouverture à la pédiatrie est une avancée considérable, et nous partons sur un acquis extrêmement fort.

Pour conclure, soulignons aussi l'impact décisif qu'a eu l'instauration des Siric (site de recherche intégrée sur le cancer), qui ont fait changer de dimension les établissements qui en ont été porteurs. Je le précise d'autant plus que j'y ai d'abord vu, et à tort, nombre de menaces d'aggravation des inégalités entre les territoires. L'INCa et la DGOS font leur possible pour aller vers un renouvellement des projets Siric en partant d'un programme ouvert et en profitant des grands succès et des petits échecs que nous avons rencontrés. L'objectif est de voir s'il est possible de les rendre encore plus structurants. Dans une période budgétaire très contrainte, nous avons souhaité assurer la jonction entre les deux premiers projets qui ont été labellisés. Il s'agit de leur assurer une continuité de financement jusqu'à ce que nous lancions cette nouvelle labellisation. Les centres qui ont été intégrés souhaitent à l'évidence que nous poursuivions.

Modérateur : J'invite à présent Sylvain Besle, chercheur en SHS, qui va nous présenter les résultats préliminaires de l'étude Eglican 2.

Sylvain BESLE, Siric Socrate, Villejuif

Je rappelle d'emblée que cette étude a été précédée d'un projet Eglican 1. Il cherchait à savoir en quoi les essais précoces constituaient un objet particulier en termes d'accès aux innovations des essais thérapeutiques. Il s'agissait d'identifier à quel niveau la question de l'accessibilité se posait. Cela a permis d'établir la nécessité de prendre en compte le niveau individuel et le cadre institutionnel pour comprendre l'accessibilité. La deuxième enquête élargit le focus pour comprendre comment les patients étaient amenés à participer à ces essais développés. Les éléments que je livre aujourd'hui sont issus des résultats préliminaires qui, bien qu'incomplets, donnent déjà un bon aperçu de ce qu'il se passe.

Trois dimensions sont à considérer pour traiter de l'accessibilité aux essais précoces.

La dimension individuelle des patients, tout d'abord, qui englobe leur condition biologique, leurs facteurs socio-démographiques et leur avis personnel sur la recherche clinique. La même approche individuelle porte également sur les médecins, qui jouent un rôle essentiel dans l'accessibilité. La dimension institutionnelle et organisationnelle ensuite doit être abordée notamment à l'échelon des unités de recherche clinique. Ces deux composantes peuvent être traitées séparément, mais l'étude gagne surtout à les saisir dans leurs interactions. Sans surprise, la répartition socio-économique des patients inclus dans l'étude montre une surreprésentation des catégories socio-professionnelles les plus favorisées. La répartition par âge et par sexe correspond, par ailleurs, aux données générales que nous avons sur les populations atteintes de cancer à l'exception des classes les plus jeunes (- de 20 ans) puisque nous n'avons pas inclus les patients des essais pédiatriques. De même, nous observons la faible présence des plus de 80 ans : on sait que cette tranche d'âge est la moins impliquée dans la recherche clinique.

S'agissant des pathologies, il est intéressant de relever qu'au moment de leur inclusion 44 % d'entre des patients sont à la première ou à la deuxième ligne thérapeutique, ce qui traduit une évolution majeure, les essais précoces étant manifestement proposés de plus en plus tôt dans la trajectoire des patients.

Les données prennent aussi leur signification quand elles sont analysées en fonction de chaque centre.

Selon l'implantation des centres, il apparaît clairement que les caractéristiques socio-démographiques des patients inclus dans les essais ne sont pas les mêmes. Cela vaut pareillement pour les variables sexe et âge. Ce qui révèle que les centres n'ont pas les mêmes recrutements. Ce dont nous nous doutions puisqu'il est, par ailleurs, établi que les centres ne traitent pas non plus des mêmes pathologies. D'où il résulte une sorte de spécialisation à l'œuvre parmi ces Clip, et ce fait est majeur pour éclairer la question de l'accessibilité.

La cartographie, même provisoire, de l'étude atteste d'une réelle implantation de centres capables de recruter dans la région qui les concerne.

La forte mobilité des patients est un autre point notable. Ceux-ci sont prêts à parcourir plusieurs centaines de kilomètres pour participer à des essais précoces.

L'étude du processus d'inclusion dans les essais montre, par ailleurs, qu'entre la première consultation d'un centre pour le cancer et la première présentation de l'essai, des différences importantes apparaissent d'un centre à l'autre.

Autrement dit, l'essai va être présenté dans des conditions différentes en fonction des contextes institutionnels. Certains patients intégreront un centre uniquement pour participer à l'essai, tandis que dans d'autres centres, un historique de la maladie préexiste.

S'agissant des délais d'inclusion, nous observons aussi que le délai compris entre le temps de présentation de l'essai et la signature du consentement est nul. Une lecture éthique pourrait y trouver matière à interrogation, mais cela traduit aussi des problématiques d'organisation et l'intérêt des patients d'intégrer rapidement ce processus de recherche.

En cherchant à savoir si les patients avaient déjà reçu des soins à l'extérieur, nous observons également que les patients venus de l'extérieur signent plus rapidement encore que les patients qui sont déjà pris en charge dans l'hôpital. Ces patients sont aussi plus nombreux à être en situation d'échec de screening.

Qu'en est-il de la façon dont les patients ont eu connaissance des essais précoces ? Pour l'essentiel, l'information passe par le médecin, qu'il soit dans l'hôpital en question, dans un autre hôpital ou médecin de ville. Les médecins sont clairement les relais essentiels de connaissance et d'inclusion vers les essais précoces.

À la lumière des données de l'étude, un focus sur le DITEP aide toutefois à montrer que la compréhension du rôle de ces médecins n'est pas simple. Le DITEP est parvenu à opérer un maillage national de ces médecins. Et de fait, nous observons que l'évolution constante du nombre de médecins qui orientent vers les centres est fortement corrélée à l'évolution de l'activité du DITEP mesurée par le niveau des inclusions dans les essais. La part des nouveaux médecins qui orientent pour la première fois également est, elle aussi, en progression constante. La demande des patients est aussi en augmentation.

La majorité des médecins n'envoient qu'un ou deux patients. Les données révèlent l'existence de clusters dans lesquels nous trouvons quelques médecins qui envoient un grand nombre de patients de manière régulière. À l'analyse, nous pouvons établir que tous les patients orientés ne sont pas forcément inclus. La corrélation entre nombre de patients envoyés et inclusion n'est que de 0,1. Cet écart s'éclaire par ce que nous appelons la proximité institutionnelle. Les médecins dont les patients sont les plus fréquemment inclus sont des médecins du DITEP et ils représentent 1/10e des médecins prescripteurs.

En revanche, le fait pour un médecin d'être investigateur d'essais cliniques n'a pas d'incidence sur le taux d'inclusion.

Le médecin et son appartenance institutionnelle sont au final les facteurs qui contribuent le plus fortement à l'inclusion des patients. Le patient, dont le médecin est issu de l'IGR, mais ne travaille pas directement au DITEP, a 4,7 fois moins de chances d'être inclus dans un essai. Les patients, dont les médecins sont à l'extérieur, ont 8,5 fois moins de chance d'être inclus. Ce qui interroge sur la façon dont ces patients peuvent accéder à ces innovations.

Au total, il convient de rappeler les réelles spécificités des essais cliniques précoces dans l'accès aux traitements. D'abord, en raison de la difficulté à disposer depuis l'extérieur des unités de recherche de la connaissance des places d'essais ouvertes.

Par ailleurs, le développement des centres Clip reflète assez bien l'importance croissante qu'ont prise les essais précoces de même que l'apparition d'une offre locale et une complémentarité entre des spécialisations à l'œuvre parmi les centres.

D'où une question que je soumets au débat : les Clip peuvent-ils servir de relais à l'inclusion et pallier les difficultés que rencontrent les médecins à assurer ce rôle ? Une voie serait d'organiser la temporalité du screening et de la coordonner avec la trajectoire du patient. Il reviendrait également de considérer les nouveaux outils à mettre en œuvre dans cette organisation.

J'en termine avec quelques paroles de patients qui illustrent bien leur souci de la temporalité et le fait qu'ils sont pleinement acteurs de leur maladie et consentent à se déplacer parfois loin pour participer aux essais. Il en ressort qu'ils ont besoin d'être entourés d'institutions et de personnels capables de les soutenir.

Éric ANGEVIN

Quand les résultats de l'étude seront-ils accessibles ?

Sylvain BESLE

Nous espérons être en mesure de publier des résultats quasi complets au cours du premier trimestre 2017.

- TABLE RONDE DE LA SESSION 3 -

DÉVELOPPEMENT DES CENTRES ESSAIS PRÉCOCES : LES EXEMPLES DE LYON, BORDEAUX, PARIS ET VILLEJUIF

Antoine ITALIANO, Institut Bergonié, Bordeaux

Le développement des phases précoces dans notre institut a été érigé comme une priorité institutionnelle depuis 2010. Cela a nécessité la mobilisation de beaucoup de ressources. Nous constatons une augmentation exponentielle tant des essais que des patients inclus dans les études. Tous les départements de l'hôpital sont impliqués. Cela induit aussi beaucoup de modifications dans les pratiques. En terme de spécificité, nous nous sommes focalisés sur l'innovation thérapeutique dans le domaine des tumeurs rares. Nous orientons l'essentiel de nos essais académiques dans ces indications. Autant que possible, nous orientons également, en lien avec les industriels, les essais de phase I en essayant de promouvoir l'inclusion de ces patients atteints de cancers rares qui représentent un patient sur quatre en France.

Christophe LE TOURNEAU, Institut Curie, Paris

J'aimerais, pour ma part, combattre deux idées reçues concernant l'Institut Curie. Je rappelle tout d'abord que nous ne traitons pas que les cancers du sein. 80 % de nos patients sont atteints d'autres types de cancer.

Par ailleurs, les 1 200 chercheurs qui animent notre centre de recherche ne font pas uniquement de la recherche fondamentale. Leur contribution aux essais précoces représente au contraire une part majeure de leur travail.

Cela comprend ainsi les plateformes technologiques à haut débit, qui ont pu être utilisées pour les essais précoces. Autour des plateformes sont affairés également les informaticiens capables de filtrer les données et les compétences et les expertises utiles pour interpréter ces données. Il s'agit de composantes essentielles de notre médecine de précision, et aujourd'hui, de notre RCP moléculaire. Laquelle nous permet d'inclure des patients dans des essais sur les altérations pour lesquels certains industriels sont venus nous solliciter.

Nombre de molécules qui nous ont été confiées en phase I ont été développées en partie avec le centre de recherche. Au total, la philosophie de l'Institut Curie, qui est un centre de taille moyenne, est vraiment de favoriser ces liens entre la recherche et la clinique. L'avantage de disposer des deux équipes sur le même site est précisément de faciliter ces indispensables allers et retours.

Jean-Yves BLAY, Centre Léon Bérard, Lyon

Le centre d'essais précoces est une priorité institutionnelle. Trois composantes éclairent le développement que nous avons organisé. L'historique ancien, qui a servi de socle, tout d'abord. Il a été relancé par deux composantes clés. Le développement du centre de recherche de cancérologie de Lyon riche de nombreux chercheurs en contact avec les cliniciens, d'une part. Et d'autre part, côté médical, la présence sur le site d'investigateurs fortement impliqués du fait de leur spécialisation dans les tumeurs rares, gynécologiques et autres.

Le développement a été favorisé par d'autres éléments de nature différente. Le Clip et surtout le Siric ont été des déclencheurs majeurs. Ils nous ont permis d'accueillir les nouveaux médicaments et de transférer les médicaments. Cette continuité a été très importante. Il nous faut remercier l'Institut national du cancer sur ce point. La conjonction du financement et des autres financeurs caritatifs a grandement favorisé notre essor. Nous devons à présent veiller à une intégration de cette plateforme au sein du centre. Les interactions sont facilitées. Et la diversité de provenance et le nombre des acteurs impliqués dans cette plateforme spécialisée seront les facteurs décisifs dans notre développement à venir et notre capacité à atteindre nos objectifs.

Jean-Charles SORIA, Gustave Roussy, Villejuif

Notre propos, aujourd'hui, est bien de tenter de revigorer le microenvironnement de la recherche clinique en France. Il s'agit d'un enjeu majeur. Mais cela devient de plus en plus difficile. Certes, chaque acteur institutionnel nous fait état de la complexité qu'il gère lui-même en interne. Or, il nous faut maintenir et améliorer l'ensemble de l'écosystème si l'on veut devenir un pays attractif.

Comment les essais précoces se sont-ils développés à Gustave-Roussy ? Il s'agit d'une priorité stratégique décidée en 2006 concomitamment avec la création du centre des essais d'innovations thérapeutiques et des essais précoces. Ce choix fondateur a été renforcé par la décision d'Alexander Eggermont de transformer le service d'innovation thérapeutique essais précoces en un département intégré. Ces choix ont permis d'allouer des moyens significatifs à la création du département, qui emploie aujourd'hui environ 125 ETP. Le développement a été favorisé par des opportunités majeures. Les financements Clip, dont je dois redire à quel point le premier a été décisif et moteur. À ce titre, je remercie l'ACA et son président ici présent. De même, le maillage des centres des essais précoces, puis la mise en place des Siric ont été des atouts précieux. Je rejoins, en effet, Jean-Yves Blay pour dire que les Siric nous donnent une visibilité scientifique, qui ne fait qu'augmenter l'attractivité des centres d'essais précoces. Nous espérons à ce propos que le ministère nous donnera enfin sa lignée pour acter le financement de l'impact n°2 des Siric. Il en va de l'attractivité clinique de beaucoup de centres. Les industriels étant particulièrement sensibles et attirés par la dualité de compétences cliniques et scientifiques qui les caractérise.

Éric ANGEVIN

Quelle est votre vision concernant la baisse d'attractivité de la France évoquée par Patrick Errard ?

Jean-Yves BLAY

Nous sommes également inquiets, tout le monde est dans le même camp. Nous travaillons tous au développement de la recherche clinique du pays. Des initiatives comme celle d'aujourd'hui vont dans ce sens. Pour autant, tous les paramètres qui permettraient d'aller plus vite ne sont pas réunis. Plusieurs freins, dont les effets en termes de bénéfices aux patients mériteraient d'être analysés et reconsidérés. Nous avons besoin de nous réunir et poser ce qui n'est plus soutenable. Cela vaut pour le développement. Ainsi, interrogeons finement l'impact et l'utilité attendue des études en vraie vie. Le dialogue doit porter sur l'ensemble du dispositif et pas seulement sur une seule de ses composantes. Plusieurs dispositions législatives voulaient aller dans le bon sens, mais se traduisent par davantage de freins.

Christophe LE TOURNEAU

J'ajouterai qu'à côté de l'impact des nouveaux essais sur les patients, qui est à considérer, il en va dans ce domaine de la visibilité de la France. Au sein de la compétition internationale que vous connaissez dans l'inclusion des essais. Les retards pris diminuent le nombre de patients que nous incluons, et cela nuit à notre visibilité.

Antoine ITALIANO

Je constate le retard pris sur les États-Unis. Et je vois dans ces difficultés la marque d'une philosophie de la législation française faite pour protéger le patient de la recherche, qui est pourtant bénéfique.

Jean-Yves BLAY

Nous faisons beaucoup d'études visant à veiller à ce que des actions ne soient pas trop chères, mais nous ne faisons pas le même type d'étude sur les impacts réels, authentiques, au service du patient, de l'apport d'une nouvelle loi.

Jean-Charles SORIA

Il est temps en effet d'aborder des solutions concrètes. J'entends ce que M. Moreau nous dit en qualité de représentant de l'ANSM. Sans doute que nous, en tant que centre Clip, nous devrions engager à identifier systématiquement tous les ans une personne compétente en oncologie et veiller à ce qu'elle aille passer deux ans à l'ANSM. Un des freins à l'évaluation de l'ANSM tenant au fait qu'elle ne dispose pas des experts sur place, ou qu'elle ne parvienne pas à les recruter. Il nous revient peut-être de l'aider à s'entourer des ressources recherchées, qui apportent les conditions d'indépendance requises et qui pourraient conférer à l'ANSM une expérience intéressante.

Jean-Yves BLAY

Je partage cette initiative. Cela repose la question des experts et de leur rôle. Je suis toutefois attristé comme vous de voir qu'il est plus facile de prodiguer des expertises dans des pays voisins qu'en France, où, personnellement, je suis rétribué par le contribuable. La sacralisation des conflits d'intérêts doit être reconsidérée. Nous devons travailler sur les médicaments en partenariat avec les industriels. Il est inconcevable de faire autrement. Mais si cela doit nous disqualifier sur les avis que nous donnons sur les produits que nous avons aidé à développer, le dispositif perd tout son sens.

Jacques RAYNAUD, Fondation ARC

Comment faire en sorte que la culture anglo-saxonne de la philanthropie soit importée en France ?

Antoine ITALIANO

Vous soulevez un problème majeur.

La plupart des essais sont basés sur des critères de biologie moléculaire, qui ne sont plus pris en charge par les industriels. Certes, quelques centres ont développé ces spécialités, qui sont totalement financées par la philanthropie, mais cette solution n'est pas viable tant les ressources en question sont limitées.

DE LA SALLE

Permettez-moi de rappeler que 50 % des inclusions dans le réseau européen pour les essais précoces dans lequel s'inscrit l'INCa se font en France. C'est dire le dynamisme qui prévaut en France sur ce sujet. Et il est bon de souligner à quel point nous sommes performants et attractifs sur ce sujet.

Jean-Charles SORIA

J'aimerais revenir à la question des conflits d'intérêts. Certes, des excès comme le Mediator, etc. ont eu lieu. Mais je dois rappeler qu'aucun d'entre nous ne peut donner d'avis à l'ANSM ni être responsable de Clip. Rien que pour ma reconduction au sein de l'INCa, j'ai dû remplir un formulaire de déclaration de 128 pages entrant dans des détails proches de l'absurde. Il nous faudra avoir une discussion un peu plus poussée sur ce que sont les vrais conflits d'intérêts, et ne pas nous borner à collectionner l'ensemble des interactions que l'on peut avoir avec un industriel. Je suis frappé, par exemple, de voir que je ne rencontre pas du tout ce niveau de difficulté quand je me rends en Grande-Bretagne, en Italie ou en Espagne. En France, la déclaration est non seulement incomparablement plus longue et elle doit être mise à jour tous les six mois ! Nous ne pouvons pas vivre dans un pays où les meilleurs experts sont mis à l'index parce qu'ils interagissent trop avec l'industrie auprès de laquelle ils acquièrent leur expertise.



- TABLE RONDE 1 -

COMPÉTITIVITÉ DE LA RECHERCHE CLINIQUE PRÉCOCE DANS LE CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE FRANÇAIS ET EUROPÉEN

Jean-Charles SORIA, Gustave Roussy

Nous traiterons de sujets concrets relatifs à la réglementation actuelle et l'environnement de la recherche clinique. D'après la directrice générale de l'organisation des soins, l'ANSM décidera in fine de l'affectation des essais précoces, tandis que les CPP ne conserveront qu'un avis consultatif. Alexandre Moreau, comment réduire les délais de phase 1 ? Et que penser de cette nouvelle position de l'ANSM ?

Alexandre MOREAU, ANSM

Il est difficile de justifier des retards injustifiables. Comme d'autres, notre agence a dû gérer cette année les turbulences suscitées par certains essais de phase 1. Ils nous ont poussés à déstructurer l'évaluation et à prioriser davantage. Mais certains délais dépassent de quinze jours les délais réglementaires, chose inacceptable.

Dans l'objectif d'instaurer une évaluation correcte des phases 1, le directeur général a lancé une phase de réflexion très poussée sur leur possible réorganisation, afin de garantir à la fois la sécurité des patients et de les accepter dans des délais raisonnables. L'évaluation suit des critères médico-scientifiques précis et respecte également la sécurité des patients. Les premiers mois de l'année 2017 devraient voir apparaître un autre type d'organisation en ce sens.

Concernant le tirage au sort des CPP, je comprends les inquiétudes nées d'une éventuelle déspecialisation des centres médicaux, mais je ne dispose d'aucune information.

Jean-Yves BLAY, CLB

L'intérêt de telles rencontres réside dans les questionnements exprimés et la mesure d'organisations mises en place. Qui souhaiterait commenter l'impact de la mise en place des essais cliniques sur l'attractivité de la France ?

Thomas BOREL, LEEM

D'après l'enquête que nous venons de mener sur l'attractivité de la recherche clinique à promotion industrielle, 50 % des études à promotion industrielle sont réalisées ou évaluées par 10 CPP en France. 30 autres CPP évaluent peu d'essais, voire aucun en oncologie.

Un décret a désormais acté le tirage au sort des CPP. Le ministère de la Santé devra maintenant faciliter les délais d'évaluation, ainsi que les expertises en leur sein. Par ailleurs, il me semble que la partie évaluation méthodologique sera conduite par les CPP pendant la phase intermédiaire à savoir jusqu'à la mise en œuvre du règlement européen en 2018 –, puis transférée à l'agence. Les deux prochaines années se révéleront donc particulièrement cruciales, non seulement pour l'agence qui organisera ces évaluations méthodologiques, mais aussi pour les CPP, qui devront assurer des délais inférieurs à 60 jours.

Jean-Charles SORIA

Norbert IFRAH, quelles démarches effectuera l'INCa, dans son dialogue permanent avec la DGOS, pour répondre aux inquiétudes du secteur médical en cancérologie ?

Norbert IFRAH, INCa

En raison de la parution du décret, il me semble que notre premier devoir concerne la formation des CPP en recherche précoce en général, et en recherche précoce en cancérologie en particulier. En effet, les CPP tirés au sort auront plus ou moins d'expérience en matière d'essais thérapeutiques, ce qui pourrait engendrer des situations risquées. Il convient donc de les inciter et de les motiver, sans occulter toutefois certains sujets. En effet, n'oublions pas que la grève très suivie des CPP en 2014 tirait son origine de leur attachement à leur statut et à leur liberté de parole. L'avenir pourrait donc s'avérer difficile.

Guillaume LABBEZ, Boury, Tallon & Associés

Je cède la parole à un directeur de CPP présent dans la salle.

De la salle, M. David SIMHON, Président du CPP IdF3

Jusqu'à la mise en place du règlement européen, la réglementation sur le médicament ne subira aucune modification. Les deux autorisations actuelles seront toujours nécessaires, à savoir celle de l'ANSM et celle des CPP. Les CPP conservent donc pendant deux ans leur avis conforme.

Personnellement, je n'étais pas favorable au tirage au sort, de crainte que certains hôpitaux spécialisés dans les essais cliniques perdent à l'avenir cette vision spécifique. Mais il s'agit d'une volonté politique de mettre en œuvre ce dispositif le plus rapidement possible. Je suppose que les promoteurs de cette mesure feront preuve de la pédagogie nécessaire pour expliquer leur point de vue au personnel soignant et les raisons qui les poussent à ne pas respecter les phases 1, 2, et 3 habituelles. En revanche, n'espérez pas nous imposer des formations trop longues. Les membres des CPP ne pourront y participer, faute de temps. Incluez plutôt un aspect pédagogique dans vos protocoles.

Alexander EGGERMONT, Gustave Roussy

J'ai écrit de nombreux protocoles. Lors d'une session orale, je peux vous expliquer en 20 à 25 minutes de quoi il retourne. En notre époque de télémédecine et de développement du numérique, nous pouvons raccourcir les procédures explicatives au profit d'une discussion directe pour éclaircir la plupart des questionnements. En effet, les essais précoces en oncologie se distinguent totalement de ceux réalisés en cardiovasculaire, par exemple.

Jean-Charles SORIA, Gustave Roussy

Dominique Stoppa-Lyonnet, pourriez-vous expliciter les enjeux relatifs au triage moléculaire et à la génétique dans les essais précoces ?

Dominique STOPPA-LYONNET, Institut Curie

Bonjour à tous. Je vous remercie de votre invitation. La recherche clinique se compose de deux parties. La première, non interventionnelle, consiste en l'identification de nouveaux marqueurs (diagnostics, pronostics, prédispositions). La seconde, dans les essais cliniques, caractérise les tumeurs. Elle se compose d'un diagnostic, mais aussi de recherche, puisque la quantité de caractéristiques tumorales accumulées se trouveront à la source de recherches complémentaires.

Les grands défis à venir concernent l'interprétation des données moléculaires, et la signification biologique de tel ou tel variant, de tel ou tel gène altéré. Nous travaillons désormais à partir de bases de données supranationales, à la gestion de plus en plus complexe. Mais de quelle liberté disposons-nous en matière d'envoi des données ? Il s'agit d'un sujet majeur, sur lequel travaillent plusieurs instances, dont le comité éthique de l'Inserm.

Du consentement des personnes dépendent les études non interventionnelles. Mais nous conservons une vision restrictive et verticale du consentement, alors que nos interrogations sont toujours les mêmes en cancérologie, quelle que soit la localisation de la tumeur. Il s'agit toujours de déterminer les marqueurs. Ainsi, avec l'objectif de raccourcir les délais, tout en restant loyaux à l'égard du patient, et en conservant un devoir de confidentialité, nous pourrions lui demander une sorte de consentement a priori ou générique.

Au sujet des recherches menées sur les personnes décédées, nous attendons toujours les décrets d'application de la loi Jardé.

Le plan France médecine génomique 2025 dispose d'un volet éthique, que doivent compléter des aspects déontologiques et législatifs. J'espère que toutes les questions posées nous permettront d'avancer rapidement.

Jean-Yves BLAY

Nous vivons en effet une complexification des essais précoces autour de l'analyse moléculaire, qui devient partie intégrante du protocole lui-même. Les essais se révèlent donc beaucoup plus complexes qu'auparavant, alors que les experts concernés ne participeront pas forcément à leur évaluation. Ainsi, l'historique des conflits d'intérêts engendre des conséquences toxiques sur les délais et l'application rigide du principe de précaution. Norbert Ifrah, quel équilibre trouver sur ce point ?

Norbert IFRAH

Nous devons nous montrer pragmatiques, à l'image des Américains. Ils exigent, y compris pour les publications, une déclaration exhaustive des liens d'intérêts, ce qui ne les empêche pas d'employer les chercheurs. Il ne faut pas nous priver des plus grandes compétences. Plus nous approchons de sujets pointus, plus l'expertise se raréfie. Nous ne pouvons déléguer l'expertise à des personnes ignorant tout du sujet. De même, les questions qui remontent des CPP s'avèrent très stéréotypées. Deux ou trois pages de glossaire et d'explications suffiraient à répondre aux trois quarts d'entre elles. Par ailleurs, les CPP demeureront inflexibles sur le consentement éclairé du patient, qui doit être clair, et ne pas prendre la forme d'un document préassurantiel pour l'investigateur principal. Par ailleurs, ce document ne saurait comprendre des investigations interdites en France.

Jean-Charles SORIA

Hélène Coulonjou, certaines incitations financières de la DGOS avaient été mises en place pour promouvoir la recherche clinique, des partenariats entre la DGOS et les industries du médicament, des financements des DRCI et des CRC (centres de recherche clinique). Quelle est la pérennité de ces financements ?

Hélène COULONJOU, DGOS

La synergie entre l'enseignement, les soins et la recherche, qui est le propre des CHU et des grands CLCC français, est une matrice indispensable. Les programmes de recherche appliquée ministériels s'appuient sur des structures et dispositifs d'appui propres aux établissements de santé. Nous allons, au titre de la dotation nationale des financements des Migac, attribuer 150 millions d'euros, dans le cadre de l'Ondam, aux établissements de santé, et à ces différents dispositifs d'appui dont font partie les DRCI, les centres d'investigation clinique ou centres de recherche clinique, ainsi que les Siric. Aucune inquiétude particulière ne doit porter sur la pérennité de ces financements.

Alexander EGGERMONT

Les phases 1 actuelles diffèrent considérablement des phases 1 d'il y a quinze ou vingt ans. Par exemple, de nombreux patients souffrant d'un mélanome métastatique recevront comme premier traitement un anti-PD1. Mais dans certaines phases 1 très courtes, nous ajoutons à ces anti-PD1 un autre produit, et nous entrons ainsi dans une phase 2 randomisée. Nous effectuons ainsi à la fois le soin du patient – par un accès à l'innovation précoce – et l'expérimentation biomédicale. Il conviendrait que le soin soit pris en charge dans ce cadre par l'assurance maladie, et la recherche biomédicale par l'industrie, mais nous nous heurtons à la Cnam, qui nous oppose un refus incompréhensible. Pourtant, si nous ne suivons pas cette direction, nous courons le risque de voir ce genre d'essai quitter la France au profit de pays plus accueillants.

Hélène COULONJOU

Ce sujet intéresse plus particulièrement la Sécurité sociale. Ce point a émergé par l'intermédiaire de la fédération Unicancer à l'occasion de la réflexion que nous avons menée, et qui a abouti au texte réglementaire d'application de la convention unique pour les recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine. Nous avons eu l'occasion, dans le décret du Conseil d'État du 16 novembre 2016, qui applique la loi du 26 janvier 2016 sur cette convention unique, de définir pour la première fois une notion de coût et une notion de surcoût attribuables au promoteur industriel. La première étape consistait, en effet, à définir cette limite qui sépare très justement ce qui relève du coût imputable à la recherche de ce qui relève des soins. Mais la question n'est pas résolue pour autant. Des réunions ont lieu sur ce point, et votre questionnement pourrait entrer dans un prochain ordre du jour. La Cnam régule un ensemble de Cnam, qui disposent d'une relative autonomie, et ce sujet fait l'objet d'interprétations diverses par les inspecteurs de l'assurance maladie. À l'avenir, il conviendra de réduire leur marge d'interprétation et de séparer clairement les deux activités.

Thomas BOREL

Dans l'ensemble de la recherche clinique à promotion industrielle, nous constatons que la France est reconnue et appréciée dans le domaine de l'onco-hématologie. La moitié des études à promotion industrielle, ainsi que 90 % des études de phase 1 dans ce secteur sont réalisées sur notre territoire. Notre organisation s'avère donc louée par les industriels.

L'onco-hématologie reste très performante en nombre de patients recrutés, puisqu'elle atteint la moyenne européenne, toutes phases confondues. Néanmoins, les délais de recrutement posent problème. Ils passent par la convention unique, et les délais de signature des contrats hospitaliers sont plus longs que dans les autres ères thérapeutiques. En effet, la mise en place du contrat unique était davantage localisée dans les centres hospitaliers non concernés par la lutte contre le cancer. Les textes réglementaires relatifs à la convention unique, ainsi que l'organisation des coûts et surcoûts se révéleront majeurs pour sa diffusion dans les centres de cancérologie.

- DÉBATS -

Jacques ROUX, directeur des opérations cliniques, Glaxosmithkline

Pourquoi ne pas proposer aux experts de participer pleinement aux débats de l'ANSM sans pouvoir prendre part au vote ? Cette méthode permettrait à la fois de bénéficier des jugements des personnes compétentes, et d'éviter tout soupçon de conflit d'intérêts.

Le tirage au sort des CPP nous pose problème en raison des délais de préparation des dossiers. Il conviendrait d'harmoniser rapidement les méthodes de travail des CPP, encore trop disparates, pour nous éviter un retard de deux à trois semaines dans le dépôt des dossiers, une fois le CPP connu.

Sophie BEAUPERE, directrice générale adjointe, centre Léon Bérard

Il manque une harmonisation nationale sur le financement par l'assurance maladie des essais précoces. Cette instabilité complique la gestion financière des établissements, qui cherchent à la fois à anticiper les coûts et à conserver des marges de manœuvre en développement. De notre point de vue, il s'agit d'une urgence et d'une priorité.

Alexandre MOREAU

En groupe de travail ou en commission, nous ne prenons pas mille décisions par mois, mais seulement deux ou trois sur les points les plus sensibles (ATU de cohorte, AMM particulières). La réintégration des experts n'aurait donc sans doute qu'une portée assez limitée.

Par ailleurs, nous progressons quotidiennement pour ne pas solliciter les experts à tout moment. Nous avons appris à distinguer les principaux critères d'évaluation.

Cependant, nous devons conserver notre vivier d'experts et les solliciter pour des points extrêmement techniques. Nous ne disposons d'aucun pouvoir sur la gestion des conflits d'intérêts, mais je reconnais qu'il nous est plus difficile de recruter qu'autrefois.

De la salle

Concernant la prise en charge des essais précoces par l'assurance maladie, cette table ronde pourrait-elle émettre une proposition et lancer une initiative nationale pour mettre fin à la disparité régionale ?

Jean-Charles SORIA

Je souscris tout à fait à cette excellente proposition. Néanmoins, la décision en revient à la directrice de l'organisation des soins qui, en collaboration avec le patron de la Cnam, doit publier une circulaire d'orientation un peu directive en direction des CPAM, clarifiant ce qui relève du coût et du surcoût.

Jean-Yves BLAY

Il s'agit d'une très bonne idée, d'autant plus que ce qui nous paraît évident ne l'est pas forcément aux yeux de nos dirigeants politiques. En particulier, un article de synthèse de cette journée, publié au-delà de nos instances et à destination des politiques, permettrait peut-être de faire évoluer la situation favorablement.

Amina TALEB, oncologue, Hôpital Saint-Antoine

Toutes les contraintes évoquées existent depuis quatre ou cinq ans. À cette époque, plusieurs propositions avaient été émises, visiblement sans résultat. Il faudrait donc songer à une plus grande continuité entre vos propositions et l'évolution du contexte général.

Jean-Charles SORIA

Nous avons cherché à professionnaliser cette table ronde, en nous appuyant sur un cabinet de conseil. Des actes seront aussi publiés, dont les diapositives montrées à l'écran. Nous sortons aussi des communiqués de presse et tentons d'opérationnaliser sous forme de recommandations précises un certain nombre de voies d'amélioration. Pour y parvenir, nous croyons en la bonne foi des interlocuteurs et en l'avenir de notre pays.

- TABLE RONDE 2 -

IMPACTS DE L'ÉMERGENCE DE L'IMMUNO-ONCOLOGIE

Aurélien MARABELLE, Gustave Roussy

Bonjour à tous. L'immuno-oncologie connaît un fort développement grâce à l'émergence de nouveaux médicaments de rupture, qui nous montrent, notamment, que le problème du cancer ne réside pas dans la cellule cancéreuse, mais dans sa tolérance par le système immunitaire. Le cibler apporte des réponses globales sur le patient, qui gagne en temps de survie. Cependant, leurs AMM ne sortent que très lentement, contrairement à celles des États-Unis, qui paraissent un mois après la phase 3 positive. En Europe, nous devons patienter un an pour obtenir une autorisation européenne, puis six mois supplémentaires pour l'autorisation nationale. Michael Lukasiewicz, quel est votre sentiment sur ce point ?

Michael LUKASIEWICZ, Roche

En moyenne, les AMM européennes suivent de six mois l'AMM américaine, en raison, d'une part, des *clock stops*, d'autre part, d'une procédure administrative de 90 jours qui correspond au temps nécessaire à la Commission européenne pour entériner l'AMM. Nous pourrions sans doute réduire cette durée.

Les démarches européennes et françaises demeurent toutefois vertueuses. L'ATU nous permet un accès au marché précoce, et il reste possible de déployer certains médicaments de façon anticipée. Toutefois, ces autorisations ne portent pas à conséquence sur le délai final de l'AMM. La proposition de l'HAS de remboursement temporaire m'intéresse particulièrement.

Certaines initiatives européennes telles que le programme Prime et les *adaptive pathways* méritent d'être reconnues. Le principe du premier est d'instaurer un dialogue précoce avec tous les intervenants, avec l'objectif de définir en amont une base commune d'évidences. Nous rencontrons effectivement des difficultés sur des enregistrements de phases précoces, puisque des demandes d'études complémentaires arrivent ultérieurement en vue du remboursement, ce qui rallonge les délais. Nous regrettons donc le hiatus existant entre ces enregistrements précoces, et la phase de remboursement dont le critère d'évaluation reste assez conservateur. Les ASMR sont souvent mineures, ce qui pourrait décourager les industriels, puisqu'elles impactent le prix du médicament et leur capacité à investir durablement dans la recherche.

Avec l'immunothérapie se pose la question de la deuxième, troisième et quatrième indication. Nous ne bénéficions plus d'ATU pour ces sujets, tandis que le mécanisme de RTU ne répond pas vraiment aux besoins.

Aurélien MARABELLE

Dans certains cas, je ne peux pas prescrire le médicament nécessaire hors AMM à mon patient pour des raisons d'équilibre budgétaire de ma structure d'accueil, alors que, dans d'autres CHU au budget moins serré, cette prescription sera rendue. Cette situation crée donc des inégalités au niveau du territoire.

Une autre possibilité consiste à demander à l'industriel un accès compassionnel au médicament. Nathalie Varoqueaux, qu'en pensez-vous ?

Nathalie VAROQUEAUX, AstraZeneca

Il s'agit d'une vraie problématique, avec des positions distinctes selon les entreprises. Chez AstraZeneca, nous gardons une position conservatrice. En dehors du compassionnel de l'AMM, nous ne délivrons aucun médicament.

Nathalie MESNARD, BMS

Effectivement, je reçois tous les jours une ou deux demandes compassionnelles et affronte l'agressivité de certains médecins, qui s'irritent de notre refus, alors que nous ne disposons parfois d'aucune donnée sur les pathologies. Actuellement, nous ne proposons aucune solution.

Aurélien MARABELLE

L'obtention de l'AMM déclenche automatiquement la suppression de l'ATU, ce qui pose problème pour les anti-PD1 et les anti-PDL1. En effet, l'AMM supprime l'autorisation du médicament pour les indications différentes de celles officiellement prévues, alors que nous connaissons l'ampleur possible de sa prescription. Que pensez-vous des RTU pour pallier ce problème ?

Nathalie VAROQUEAUX

L'expérience des RTU reste très limitée. Son processus demeure illisible et mériterait une réflexion commune. Autant le processus d'AMM s'avère simple, autant leur extension nous cause de nombreuses difficultés.

Michael LUKASIEWICZ

Tout comme pour une première indication, il nous faut déposer un dossier complet en vue d'obtenir une deuxième indication. Nous ne disposons d'aucun mécanisme spécifique, alors que l'indication supplémentaire peut s'avérer plus innovante et plus bénéfique pour le patient que la première.

Aurélien MARABELLE

Frédérique Nowak, dans quelle mesure les essais cliniques nous permettront-ils d'accéder aux anti-PD1 et à l'immunothérapie ?

Frédérique NOWAK, INCa

Les essais cliniques permettent, en effet, un accès à ces molécules, notamment, dans des indications qui demeurent sans réponse. Le programme AcSé se concentrera sur des essais cliniques en immunothérapie dans les cancers rares. Il permettra de collecter des données et de donner accès au patient à l'innovation dans un cadre sécurisé. Quant au programme Clip, il permettra également, dans le cadre de partenariats public/privé, de monter des essais cliniques, le plus souvent en combinaison.

Aurélien MARABELLE

Le programme PHRC souffre d'une réactivité trop lente par rapport aux enjeux actuels, puisque les essais ne commencent que deux ans après le projet. Or, l'immunothérapie progresse rapidement, et ne peut souffrir ce délai en terme de compétitivité. Par ailleurs, les budgets alloués au PHRC ne permettent pas de prendre en charge le transport des patients dans les essais académiques, alors que nous y sommes contraints. Plusieurs sujets menacent ainsi notre capacité à mener des essais académiques innovants. La majeure partie des essais d'immunothérapie sont des essais à promotion industrielle.

En tant que filiales françaises de grandes entreprises, devez-vous mettre en valeur l'attractivité de notre pays pour attirer les essais cliniques ?

Nathalie MESNARD

Je travaille dans une filiale d'une entreprise américaine, et mon quotidien consiste à discuter avec la maison mère afin d'obtenir un maximum de centres français pour chaque essai clinique. Mais les délais aléatoires d'autorisation des essais nous rendent la tâche ardue par rapport à d'autres pays plus réactifs. Par ailleurs, les campagnes de presse françaises contre les industriels, dont les Américains ont connaissance, ajoutent encore de la confusion.

Michael LUKASIEWICZ

L'expertise et l'excellence françaises dans le domaine de l'immunothérapie sont reconnues. Notre laboratoire a signé trois alliances en France, ce qui place notre pays en deuxième position après les États-Unis. Il s'agit de trouver le bon équilibre, de travailler ensemble sur tous les sujets et de continuer à valoriser cette excellence académique à la fois en translationnel et en clinique.

Aurélien MARABELLE

Les différents acteurs français gagneraient à communiquer davantage. Nous avons tous les mêmes objectifs, mais nous parlons peu. Ne pourrions-nous pas nous réunir tous les ans pour avancer, résoudre certains problèmes et émettre certaines propositions communes aux industriels, aux chercheurs et aux agences au législateur ?

La toxicité des immunothérapies est aussi nouvelle, de nature auto-immune chez les patients. Elle pose de réels problèmes faute d'expérience de la part des médecins, et cause parfois des décès dans les centres non formés à cette toxicité. C'est le risque d'une prescription large des immunothérapies dans des centres d'oncologie inexpérimentés en la matière. Certains hôpitaux ont mis en place des règlements intérieurs, mais il faut l'encourager à grande échelle. Comment agissez-vous sur ce point ?

Nathalie MESNARD

Proactivement, nous pouvons communiquer sur la toxicité, mais nous ne pouvons former les médecins non prescripteurs.

Généralement, nous demeurons frileux sur l'intelligence collective et tous les moyens disponibles, en particulier pour communiquer et améliorer la connaissance des médicaments.

Michael LUKASIEWICZ

4 % des patients ont participé à des essais en immunothérapie. Il faut désormais mieux comprendre le profil de tolérance de ces médicaments en vie réelle. Les événements négatifs sont peu fréquents, très ubiquitaires. Ils obéissent à une certaine cinétique qui varie d'un élément à l'autre. D'autres questions sont fondamentales. L'immunothérapie mobilise le système immunitaire, ce qui pose la question de la tolérance à long terme après l'arrêt des traitements. D'où l'importance des données de vie réelle. Il conviendra aussi d'évaluer les interventions.

Plus les effets secondaires auto-immuns sont identifiés précocement, meilleurs sont leurs pronostics. Cela renvoie à la formation de l'ensemble du personnel soignant, mais aussi à l'implication des patients. Nous devons nous appuyer sur les outils digitaux, et sur l'intelligence artificielle. Nous développons en ce sens des applications puissantes sur les patients pour leur faciliter la gestion des effets secondaires.

Aurélien MARABELLE

Dans quelle mesure l'INCa peut-il nous aider ?

Frédérique NOWAK

L'INCa vient de publier un appel à experts pour mettre en place un groupe de travail pour établir des recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables liés à l'immunothérapie. Des réflexions sont aussi en cours en vue d'obtenir des données en vie réelle, en particulier dans le mélanome.

Norbert IFRAH

L'AMM de la FDA diffère de celle de l'Europe et la France dans la mesure où elle donne l'autorisation au malade d'aller négocier avec son assurance et son médecin la prescription du médicament, mais à aucun moment elle ne s'accompagne d'une autorisation de remboursement à l'instar de nos pays. Ainsi, la véritable question est celle de la liste en sus.

Il y a plusieurs années, un directeur de laboratoire m'a expliqué que les respirateurs allaient devenir obsolètes du fait de l'existence de son médicament. En réalité, chacun sait qu'ils servent encore. Il importe donc de discuter et de filtrer les discours des industriels. En particulier, je suis profondément hostile à l'accès direct des industriels aux malades. Je crains que leurs discours demeurent chimériques aux yeux des patients, et il me semble que notre rôle consiste au contraire à les défendre.

Aurélien MARABELLE

L'industriel n'intervient pas dans les RCP. Selon moi, nous avons besoin de ces réunions. Nous les organisons depuis un an à l'hôpital Gustave-Roussy, et je constate l'enrichissement mutuel qu'apporte le dialogue entre collègues. L'INCa pourra nous aider dans cette direction.

Il serait nécessaire de disposer de biomarqueurs pour identifier les patients qui souffrent de toxicités. En effet, un patient ne subit qu'une seule toxicité auto-immune, sans doute en lien avec sa susceptibilité individuelle. Des recherches poussées, notamment en collaboration avec l'INCa, nous permettraient de progresser sur ce point. En effet, il existe un réel enjeu à identifier les patients à même de recevoir de l'immunothérapie. Quel serait aussi l'effort des industriels en ce sens ?

Marielle CHIRON, Sanofi

Les industriels se sont organisés depuis longtemps, au moyen d'unités de recherche translationnelles, aussi bien aux étapes de recherche qu'en développement. L'objectif était d'améliorer la probabilité de succès dans les phases précoces de développement. Cet effort, déployé au moment des thérapies ciblées, demeure conséquent avec l'émergence des immunothérapies. Dès l'identification d'une cible thérapeutique, nous nous attachons non seulement à développer un médicament, mais aussi à instaurer un codéveloppement entre ce médicament et, éventuellement, un test de biomarqueur. Nous travaillons dans cette direction en concertation avec tous les centres académiques. En effet, nous avons besoin aussi du jugement des experts, qui nous permettent de réaliser des implémentations de nos tests biomarqueurs de façon très précoce.

Nathalie VAROQUEAUX

Nous menons notre recherche interne, et collaborons aussi largement avec des partenaires extérieurs. Microbiote a fait l'objet de partenariats portés via le RHU ou de partenariats public/privé. Le gouvernement a investi sur ce projet neuf millions d'euros, et plusieurs industriels présents ce jour sont partenaires.

Michael LUKASIEWICZ

Nous ne vivons que le début de l'histoire de l'immunothérapie et des biomarqueurs, et devons rester méfiants sur l'analogie avec les thérapies ciblées. L'histoire est très complexe, le partenariat public/privé et la recherche sur les biomarqueurs seront essentiels pour comprendre cette spécificité de l'onco-immunologie par rapport aux thérapies ciblées.

Aurélien MARABELLE

L'essentiel des essais cliniques en France sont des essais à promotion industrielle, si bien que la recherche académique n'a pas accès aux échantillons (sang, tumeur, etc.). Or, il ne sera possible de progresser sur les biomarqueurs que dans le cadre d'essais académiques. Le financement de cette recherche se pose donc à nouveau au sujet des biomarqueurs. Jacques Raynaud, l'ARC pourrait-elle nous aider dans cette démarche ?

Jacques RAYNAUD, Fondation ARC

C'est déjà fait. Après avoir soutenu la recherche fondamentale sur les biomarqueurs, nous nous étions engagés il y a quatre ans à appuyer la médecine de précision et l'immuno-oncologie. Notre action se déploie à travers des financements et des partenariats.

De nombreuses données sont acquises par les études ancillaires. Nous participons ainsi à un projet de recherche de l'hôpital Gustave-Roussy, qui a pour objectif de détecter certains biomarqueurs et de comparer les tumeurs solides et liquides. Plus les données sont pertinentes, plus les biomarqueurs pourront être détectés de façon utile.

- DÉBATS -

De la salle

L'immunothérapie s'étend sur plusieurs indications. Mais je pense que la prudence reste de mise quant à son utilisation. Non seulement, ses toxicités demeurent encore méconnues de la part des praticiens, mais nous constatons aussi que nous n'apprenons à connaître ses molécules que peu à peu, en vie réelle.

Les durées de l'immunothérapie restent aussi très vagues (doses optimales, durée de prescription). Dans quelle mesure les progressions observées en sont-elles vraiment ?

Aurélien MARABELLE

Nous disposons actuellement d'un certain nombre de données grâce à l'historique du mélanome, notamment sur la sécurité et l'absence d'impact de la quantité de doses administrées d'anti-PD1 et d'anti-PDL1 sur l'efficacité et la toxicité du médicament. Mais je vous rejoins sur le fait que nous avons besoin de davantage de recul pour progresser.

Éric ANGEVIN

L'immunothérapie constitue indubitablement une vague extrêmement puissante, disruptive des schémas classiques, et, bien sûr, l'objet d'une compétition internationale majeure. À l'avenir, elle sera probablement associée à d'autres thérapies telles que la chimiothérapie.

Toute cette recherche, à l'évolution très rapide, nécessite des investissements colossaux, pour une rentabilité à terme non garantie sur le plan des approbations. Par ailleurs, le modèle de développement du médicament se modifie considérablement. Quel est donc votre sentiment sur l'impact du développement de ces nouvelles drogues dans vos organisations et vos objectifs d'atteinte du marché ?

De la salle

J'ai l'impression que les essais pensés en amont dans les maisons mères des industriels ne correspondent pas aux possibilités du terrain. Comment prenez-vous en considération tous les facteurs liés au terrain ?

Jessica GOBBO, responsable scientifique de l'unité de phase précoce, Centre Georges-François Leclerc

Les industriels ont-ils conscience des effets de réactivation des maladies infectieuses suite aux traitements PD1 et PDL1 ? Y ont-ils réfléchi ?

Jacques RAYNAUD

J'insiste sur l'importance des 28 plateformes génétiques de l'INCa. Par analogie, elles devraient être étendues à l'immunologie et à l'histologie, associées à des données cliniques et biologiques. Nous ne pouvons pas faire l'économie de ces plateformes, pour faire entrer davantage les patients dans les essais et mieux analyser nos résultats.

Michael LUKASIEWICZ

Les médecins doivent absolument déclarer tous les effets secondaires, surtout dans les périodes de lancement des médicaments.

Au sujet de la concurrence, il existe actuellement cinq PD1 et PDL1 avec des autorisations ou en développement. Selon moi, la science fera la différence à partir de nos approches scientifiques divergentes.

Aurélien MARABELLE

Il existe une base de données de pharmaco-vigilance dédiée aux toxicités à l'hôpital Gustave-Roussy, très facilement accessible (Reisamic). À partir d'un message que vous lui envoyez, nous enregistrons vos cas dans l'objectif de gagner en expertise.

Les plateformes sont un sujet majeur et nous nous inquiétons sur le financement des SIRIC.

Nous n'avons pas parlé des aspects médico-économiques des immunothérapies. Ces médicaments transforment le système puisqu'ils s'administrent par voie intraveineuse en 30 minutes, la plupart du temps sans effet secondaire. Ils ont un impact sur la logistique de la pharmacie et l'hôpital de jour. Toute une évaluation de coût serait à réaliser par rapport à l'historique de la chimiothérapie. Actuellement, cette évaluation reste médiocre car non globale. Nous devons dialoguer davantage entre acteurs et mener des actions concrètes suite à nos rencontres de ce jour pour faire évoluer collectivement le système.

Nathalie VAROQUEAUX

Nous avons besoin d'une approche intégrée. Nous accumulons de nombreuses connaissances, que nous devons condenser et partager. Les outils digitaux nous seront précieux dans le domaine de l'immuno-oncologie.

- TABLE RONDE 3 -

ENJEUX DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE DANS LES SYSTÈMES DE SANTÉ

Gilles VASSAL, Gustave-Roussy

Les enjeux de l'innovation thérapeutique dans les systèmes de santé représentent un sujet extrêmement important et vaste. À l'heure actuelle, nous observons une explosion de ces innovations. La question est de savoir comment la société peut garantir aux patients l'accès de façon pérenne à des innovations thérapeutiques validées. Nous vous proposons que Chantal BELORGEY rappelle les enjeux, et qu'Olivier LECOMTE partage sa vision et la voix des patients. Ensuite, nous aborderons la notion d'ATU, concernée par de nombreuses évolutions et par l'évaluation de l'efficacité de l'innovation dans le système de soins, dans l'organisation, au-delà du prix du médicament.

Chantal BELORGEY, directrice de l'évaluation médicale, économique et de santé publique, HAS

Nous constatons une dynamique très inédite en termes de connaissances et de recherches. 30 % du pipeline mondial correspondent à des molécules en cancérologie. 25 % des AMM sont centralisés, ce qui traduit une véritable reconnaissance de cette dynamique. Nous observons l'arrivée d'innovations de rupture, telles que les immunothérapies, la médecine de précision, les vaccins ou les Carticel. Il faudra ainsi déterminer comment gérer ces évolutions. Il apparaît également de nombreux questionnements en matière de régulation face à des développements très courts, des AMM précoces, la fragmentation des cancers et des modèles médicaux économiques, et à des niches qui s'élargissent à des populations bien plus larges. De plus, la prise en charge thérapeutique évolue avec le virage ambulatoire et de possibles conséquences pour notre organisation. La régulation concerne aussi la chronicité de la maladie et la médecine de précision. Comment l'organiser en France ? Il s'agit d'un enjeu majeur, un plan national sera d'ailleurs mis en œuvre. Enfin, la régulation comprend l'augmentation rapide des prix qui questionne la soutenabilité de notre système.

Je distingue plusieurs enjeux afin de promouvoir l'accès rapide à l'innovation thérapeutique, qui constitue une des caractéristiques de la France. Tout d'abord, il s'agit de la promotion de la recherche. Deuxièmement, il faut permettre cette mise à disposition notamment dans les situations de besoins non couverts, avec les ATU, les essais cliniques particuliers et les RTU. En matière d'enregistrement et d'évaluation des prix, il faudra aborder le sujet. Ensuite, je distingue les enjeux organisationnels, économiques et l'implication des patients.

Gilles VASSAL

Olivier LECOMTE, quels sont les enjeux majeurs pour les patients ?

Olivier LECOMTE, patient

Je précise tout d'abord que je ne représente pas les patients. Face à des maladies aussi terrifiantes que les cancers, n'importe quel patient pense à sa survie. Il pense donc à l'accès à un traitement qui lui permettra de mieux vivre. Nous sommes ainsi tous en veille, avec les moyens actuels dont nous disposons, à propos des évolutions actuelles. Dans ce cadre, l'interface avec l'oncologue apparaît tout à fait essentielle. Nous l'avons constaté pendant les exposés de ce matin, 90 % des patients qui participent à ces cliniques sont orientés par un médecin. Le rôle du médecin demeure donc important. Je pense, cependant, que l'une des caractéristiques de notre époque est d'évoluer dans une période d'intelligence distribuée. Nous l'avons constaté avec l'essor d'Internet, chacun peut contribuer et participer à l'élaboration d'une intelligence. Cela signifie que l'information peut circuler à travers de multiples canaux sans intermédiaire. Il me semble important d'organiser ce mouvement, qui est de toute façon inarrêtable. Un exemple de cette intelligence distribuée est l'initiative du Cancer Moonshot d'Obama et la mise en place du site www.clinicaltrials.gov. L'objectif est d'augmenter la quantité d'informations fournies par les gestionnaires d'essais cliniques et de permettre aux patients, qui renseignent un certain nombre de critères, l'accès à des listes d'essais cliniques. Depuis septembre, une API permet même à des groupes de patients de taper directement dans les bases de données du NIH. Ils peuvent y trouver les descriptions des essais, ainsi que les résultats anonymisés. Il existe donc cette possibilité d'utiliser plus directement l'intelligence des

patients. Ensuite, face à ces évolutions technologiques et sociétales, nous constatons que les cadres législatifs possèdent un temps de retard. Les pouvoirs publics doivent donc fournir un effort supplémentaire pour accélérer le partage de l'information.

Enfin, au sujet de la promotion des essais cliniques, je pense qu'il serait intéressant qu'une organisation comme l'IGR donne les listes d'essais accompagnées d'une petite vidéo pour présenter chaque essai.

Gilles VASSAL

L'accès à l'information sur l'innovation, en particulier en recherche clinique, représente effectivement un enjeu majeur. En France, le site de l'INCa héberge un annuaire avec tous les essais ouverts, comme d'autres institutions.

Olivier LECOMTE

Oui, mais il s'agit d'aller plus loin en donnant l'accès aux résultats et la possibilité de taper directement dans les bases de données. Cela permettra éventuellement à quelqu'un de concevoir une application à laquelle ni l'INCa ni l'État n'ont pensé, et qui permettra de fournir aux patients une meilleure qualité d'information.

Gilles VASSAL

J'évoquais tout à l'heure la notion de patient partenaire, dans ce cas il s'agit même d'un patient acteur. Nous observons qu'en matière d'accès à l'innovation, deux domaines se distinguent. Il y a d'abord le moment où la molécule va bientôt disposer de son AMM avec l'enjeu des ATU. Et ensuite, il y a la mise en œuvre de la notion de remboursement et d'introduction dans la prise en charge au quotidien, quand la molécule possède son AMM. Je vous propose d'évoquer la première approche. Cyril SCHIEVER, quelle est votre vision des évolutions liées aux ATU, notamment dans le cadre de la loi de finances ?

Cyril SCHIEVER, MSD

Ce sujet des ATU et de l'accès aux innovations est en lien avec vos propos. Nous observons des patients de plus en plus acteurs de leur santé, plus informés sur les avancées de la recherche et qui se posent des questions. Ils vont s'en poser davantage s'ils constatent qu'une molécule est disponible dans un pays limitrophe et pas en France. Les ATU ont animé le débat, et je comprends les pouvoirs publics qui souhaitent, dans le cadre de la loi de finances, disposer d'une prévisibilité et d'une lisibilité concernant leur coût. En revanche, nous avons plus de difficulté à comprendre le mécanisme proposé, qui semble compliqué. À l'origine, l'idée était de dire que l'industriel allait attacher une indemnité, un prix à l'innovation. Au terme de l'ATU et quand le prix final est fixé avec le CEPS, l'industriel devrait rembourser s'il a reçu davantage d'argent. C'est complètement logique selon moi, et c'est d'ailleurs ce que font déjà plusieurs laboratoires. Nous avons beaucoup de chance de disposer de ce système d'ATU, mais nous ne pouvons pas croire qu'il sera éternellement le meilleur. Un des grands enjeux de ce système est qu'il est possible de posséder une ATU avant la première AMM. Quand cette AMM a été obtenue, les prochaines indications ne peuvent plus faire l'objet d'une ATU. Par conséquent, nous disposons de données sur certaines cliniques et indications, qui montrent un bénéfice parfois énorme pour la prise en charge du patient. Or, ces patients vont attendre typiquement neuf à douze mois avant de bénéficier du produit, alors que cette durée est de quelques semaines dans les pays voisins. Il faut ouvrir le débat et trouver une solution pérenne pour notre système de santé, qui donne la priorité au bénéfice du patient. Il ne faut peut-être pas aborder la question d'abord du point de vue économique. Je pense que nous sommes assez intelligents pour trouver les mécanismes. Du fait d'un certain nombre d'ATU, nous avons tout de suite suggéré un problème économique. Je crois qu'il faut revenir aux principes déterminés pour des patients par rapport à des innovations de rupture, là où il n'existait pas d'alternative thérapeutique.

Chantal BELORGEY

En effet, le système d'ATU a été conçu pour permettre aux patients en impasse thérapeutique de pouvoir être traités contre les maladies graves ou rares. Historiquement, les produits étaient gratuits. Les prix sont aujourd'hui de plus en plus élevés et libres, ce qui n'est pas le cas des nouveaux dispositifs mis en place par exemple par le Royaume-Uni. En France, n'importe quel patient pourra être traité et remboursé à 100 % ; au Royaume-Uni, il n'y a pratiquement aucun patient dans les ATU des anti-PD1. Le système des ATU est donc déjà centré sur les patients. Je pense que la véritable question concerne les deuxième indications. Il existe en France le dispositif des RTU qui, j'ignore pourquoi, ne fonctionne pas. Il implique pourtant une prise en charge prévue dans la réglementation.

Cyril SCHIEVER

Oui, mais dans le cas de produits possédant une AMM, le RTU ne fonctionne pas.

Gilles VASSAL

Est-ce que cela signifie qu'il n'existe actuellement pas de dispositif efficace pour assurer un accès rapide dans une indication nouvelle d'un médicament enregistré ? Faut-il donc travailler sur une nouvelle proposition ? C'est un problème dès lors qu'un produit est enregistré, et que les patients n'y ont pas accès dans une deuxième indication.

Hélène COULONJOU

Le dispositif des ATU a été finalisé en 2012. Il a été complété par le dispositif post-ATU, c'est-à-dire au-delà de l'AMM et avant la fixation du prix. Ce dispositif a été financé au titre d'une mission d'intérêt général et a coûté 23 millions d'euros en 2013, 69 millions d'euros en 2015 et 53 millions d'euros pour le seul mois de juillet 2016. Nous sommes face à un problème comptable, que résout la proposition adoptée dans la loi de financement de la Sécurité sociale de 2017. La solvabilité a été organisée afin que cette disposition précoce, dérogatoire et conditionnelle puisse être mise en œuvre pour tous les patients. Je pense que nous devons nous interroger sur le cadre et la pertinence de la prescription. Il n'existe aucun frein à la prescription des molécules sous ATU, y compris pour les anti-PD1. Nous le constatons, nous finançons une centaine d'établissements pour rembourser leurs prescriptions de molécules sous ATU et post-ATU. Aujourd'hui, nous en finançons presque 400. Cette question peut donc se poser d'un point de vue médical et scientifique.

Gilles VASSAL

Le deuxième sujet que nous abordons est que lorsque le médicament dispose de l'AMM, il entre dans le système de santé. Comment évaluer cette innovation dans le contexte de l'organisation et du système de santé ? Jocelyne BERILLE, comment le CEPS aborde une innovation pour l'introduire dans le système de santé ?

Jocelyne BERILLE, DGRI

Ce n'est pas simple. Le CEPS est un comité extrêmement régulé. Tous les ans, et depuis quatre ou cinq ans, nous devons diminuer le coût total du remboursement de tous les médicaments d'environ un milliard d'euros. Nous faisons donc baisser le prix des médicaments génériques et entrer les innovations au prix demandé de manière compliquée. Nous sommes très limités. Nous ne disposons d'aucun regard scientifique, et nous nous basons sur l'amélioration du service médical rendu défini par la HAS, les comparateurs également établis par la commission de transparence, les volumes et la population cible. Nous disposons également de la lettre de cadrage envoyée par les ministères de la Santé, de l'Économie au président du CEPS. La dernière lettre de cadrage a été publiée en août 2016 et précise que le CEPS doit prendre en compte l'innovation thérapeutique et les investissements déployés en France. Le troisième cadrage dépend de l'accord-cadre, une convention signée avec les industriels de la santé, qui indique qu'il est possible d'aller vite à condition de s'accorder sur le prix. C'est un moyen pour le CEPS d'accélérer les négociations afin que les médicaments soient rapidement mis sur le marché. Les extensions d'AMM nous posent de nombreuses difficultés. Depuis 2011, le nombre de médicaments anticancéreux déposés a évolué de six à dix-sept, mais le nombre d'innovations répondant à la définition de la CT demeure quatre ou cinq.

Gilles VASSAL

Quand le CEPS aboutit à une conclusion, peut-il prendre en compte les évolutions induites par l'innovation dans la prise en charge, les hospitalisations et le parcours de soins ?

Jocelyne BERILLE

La réponse est négative. Cette dimension n'est mentionnée ni dans la loi ni dans la lettre de cadrage. Nous disposons de l'avis de la commission médico-économique au sujet du prix et de l'intérêt du produit dans l'environnement. Si le CEPS considère comme non recevable la méthodologie présentée par l'industriel dans le dossier, il n'est pas possible de tenir compte de l'alignement sur les prix européens. Le CEPS est pourtant cadré sur cet aspect. Le prix est cranté par le prix des ATU.

Gilles VASSAL

Philippe TCHENG, comment appréhender l'efficience d'une innovation dans le système de soins ?

Philippe TCHENG, Sanofi

Je souhaite d'abord apporter un complément aux propos de Jocelyne BERILLE. Dans l'article 18 de l'accord-cadre qu'il a signé en janvier avec les industriels, le CEPS possède une marge de manœuvre pour assurer une certaine stabilité de prix lorsqu'il y a eu des investissements productifs ou en R&D sur le territoire français ou européen. Il s'agit d'une nouveauté. Il existe donc une incitation à un travail sur le territoire national qui doit se refléter dans la politique de tarification. Nous souhaitons ainsi que ce principe soit mis en œuvre régulièrement.

Jocelyne BERILLE

Dans cet article, le CEPS « peut » et non pas « doit » tenir compte.

Philippe TCHENG

Quand on veut, on peut !

Au sujet de l'impact sur l'organisation, je rappelle le rôle du comité stratégique des industries de santé et du comité de filière industrie et technologie de santé. La septième réunion du CSIS a eu lieu le 11 avril dernier à Matignon. Il a été créé en 2004 et a résisté à toutes les formes d'alternance politique. De nouvelles instances vont voir le jour dans le domaine de la recherche clinique. Je reviens sur trois des quatorze mesures qui ont été prises. Premièrement, il faut noter la création du poste de délégué ministériel à l'innovation en santé. Auparavant, il existait plusieurs services qui s'intéressaient à la question. Jean-Yves Fagon, praticien hospitalier, occupe désormais ce poste au sein du ministère de la Santé. Il réfléchit à la manière d'optimiser un certain nombre de process pour accélérer l'accès à l'innovation en santé. Je vous invite à le solliciter et à lui faire part de vos propositions. La deuxième mesure implique la volonté partagée de prendre en compte, dans la tarification des produits de santé, l'impact sur l'organisation des soins, sur l'ensemble du parcours de soins. Cela nécessite la mise en œuvre de méthodologies de mesure. Il s'agit d'un affichage fort du gouvernement et des industriels de l'intention de les mettre en œuvre rapidement. L'objectif est de montrer qu'au-delà du coup immédiat, les impacts peuvent être positifs à moyen ou à long terme sur l'organisation des soins.

Chantal BELORGEY

J'imagine qu'Agnès BUZYN a cité tout à l'heure deux idées principales. La première, du côté HTA, est de savoir comment accélérer l'innovation. Il existe un véritable projet de mettre en place une accélération de cette évaluation, en mutualisant les travaux avec d'autres pays. Cela se traduit par une évaluation commune des dossiers transmis à l'HAS et à ses homologues européens. Nous avons créé un réseau et une action européenne, Joint Action 3. L'HAS est fortement porteuse de ce projet et souhaite encore davantage s'investir politiquement.

La deuxième idée concerne l'accompagnement des industries afin d'accélérer l'innovation avec l'aide de conseils scientifiques précoces, qui vont commencer à s'eupéaniser. De plus, ils vont également travailler davantage en lien avec le régulateur. Il s'agit d'un début, mais l'objectif est de simplifier et d'accélérer l'arrivée des produits sur le marché.

Ensuite, pour faire face aux développements précoces avec des données pas assez robustes, l'HAS propose un dispositif de remboursement temporaire. Il s'agirait d'une forme d'*adaptive pathway*, qui aujourd'hui est avant tout pensée pour l'AMM, mais qui pourrait agir de la même manière pour les évaluations HTA. Ce serait possible sous réserve de conditions, puisque l'idée n'est pas de tout rembourser, mais de réévaluer à heure fixe les produits, avec les données dont nous avons besoin.

Enfin, la question des multiples indications se pose également. Elles ne possèdent pas forcément le même niveau et la même valeur, que ce soit sur le SMR, l'ASMR ou l'efficacité. Cela soulève la question de la détermination des prix différenciés par indication, qui nous permettrait d'affronter ces difficultés financières.

Gilles VASSAL

Au sujet de l'impact sur l'organisation de soins, comment l'HAS va-t-elle s'organiser ?

Chantal BELORGEY

Cet impact peut aujourd'hui être pris en compte dans les avis d'efficacité. Tous les produits ne font pas l'objet de ces avis par la HAS, mais seulement ceux pour lesquels le laboratoire demande une ASMR 1, 2 ou 3, et qui auraient un impact significatif sur l'organisation des soins et sur les finances.

Gilles VASSAL

Cette mesure du CSIS signifie-t-elle que les industries de santé et l'État vont intégrer des ressources dans ce domaine ? Faudra-t-il créer des programmes dans des partenariats public-privé entre les industriels et les académiques, soutenus par des financements de l'État ?

Philippe TCHENG

Plus que des programmes, il s'agit de définir des méthodologies éprouvées, qui peuvent effectivement être européennes. Je donne un exemple qui ne concerne pas l'oncologie. Le Leem a fait réaliser une étude sur l'impact de l'introduction des anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, sur les dépenses de santé. Cela s'est traduit en Allemagne par une économie de plusieurs dizaines de millions d'euros, avec un traitement complexe qui est devenu purement ambulatoire. En France, je pense que personne n'est parvenu à mesurer l'impact sur le parcours de soins, en termes d'économie. Certaines innovations peuvent donc posséder un coût initial, mais vont apporter de l'efficacité par le développement de la médecine ambulatoire dans le système de santé.

Gilles VASSAL

Il faudra donc mettre en place des programmes pour mesurer prospectivement les effets dans la vie réelle. Hélène COULONJOU, il existe déjà des initiatives ?

Hélène COULONJOU

Le docteur CAUTERMAN vous a présenté ce matin le programme de recherche sur la performance du système de soins. Il s'agit d'un programme d'évaluation de l'innovation organisationnelle. Il vous a cité trois exemples. À mon sens, il demeure deux sujets. Il y a, d'une part, l'impact organisationnel de l'innovation technologique. Il faut, en effet, être capable de le mesurer et de l'anticiper, mais surtout d'en assurer la mise en œuvre effective et de réaliser ces substitutions possibles. D'autre part, il y a les innovations organisationnelles elles-mêmes. Faut-il encore des conditions de réussite. Nous mesurons les écarts considérables de ce type de recours aux soins ou d'hospitalisations évitables. La question est donc bien celle de la mise en œuvre, car les programmes existent.

Chantal BELORGEY

Au sujet de la participation des patients et des usagers, je voudrais avoir votre avis. Comment envisagez-vous cette contribution à l'évaluation des produits de santé et des médicaments ?

Olivier LECOMTE

Tout d'abord, le patient peut clairement nous apprendre des choses. Mais comment ? Je reviens sur l'idée d'une époque avec une information diffuse et une intelligence distribuée. Je suis persuadé qu'avec des processus d'open data et la capacité de collecter des informations présentes sur Internet, nous pourrions récupérer de la matière. Par exemple, nous connaissons plus rapidement l'émergence d'une épidémie via Google qu'à travers un réseau de médecins. De la même manière, nous pouvons constater l'émergence des effets secondaires d'un produit par les requêtes renseignées sur un moteur de recherche. Je pense donc que la contribution peut se matérialiser de façon formelle dans les organisations institutionnelles, mais aussi de plus en plus à travers l'infosphère. La question est ainsi de savoir comment les institutions vont apprendre à la fois à mettre à disposition de l'information et à en collecter.

Gilles VASSAL

Merci à tous. Je retiens quelques points. Le premier est l'existence d'un délégué à l'innovation en santé. Le deuxième est la mesure du CSIS impliquant l'analyse de l'impact des innovations sur l'organisation. Le troisième est le message très fort de l'intelligence distribuée, de l'accès à l'innovation avec un patient partenaire et acteur, afin de mesurer réellement le bénéfice de ces innovations. Le CEPS réalise un travail difficile, mais nous avons compris que, parfois, l'accès pouvait être rapide.

Guillaume LABBEZ

J'invite le professeur SORIA à conclure cet après-midi de travail.

- CLÔTURE -

Jean-Charles SORIA

Je tiens à remercier tous les participants, et plus particulièrement Éric ANGEVIN, Gilles VASSAL, M&M Conseil avec Hugo RONSIN et Guillaume LABBEZ, Claire CAUMONT et Julie FLORANCE, ainsi que nos collègues des centres d'essais précoces de Bordeaux, de Curie, de Lyon.

Peut-être devrions-nous changer le nom de cet événement pour montrer que l'enjeu est national, et pas seulement résumé à l'échelle de notre institution.

Merci aux représentants de l'INCa, à la présidente de l'HAS, aux représentants de l'ANSM, à Hélène COULONJOU pour la DGOS, à Jocelyne BERILLE pour la DGRI et à l'ensemble des partenaires pharmaceutiques qui ont soutenu financièrement cet événement.

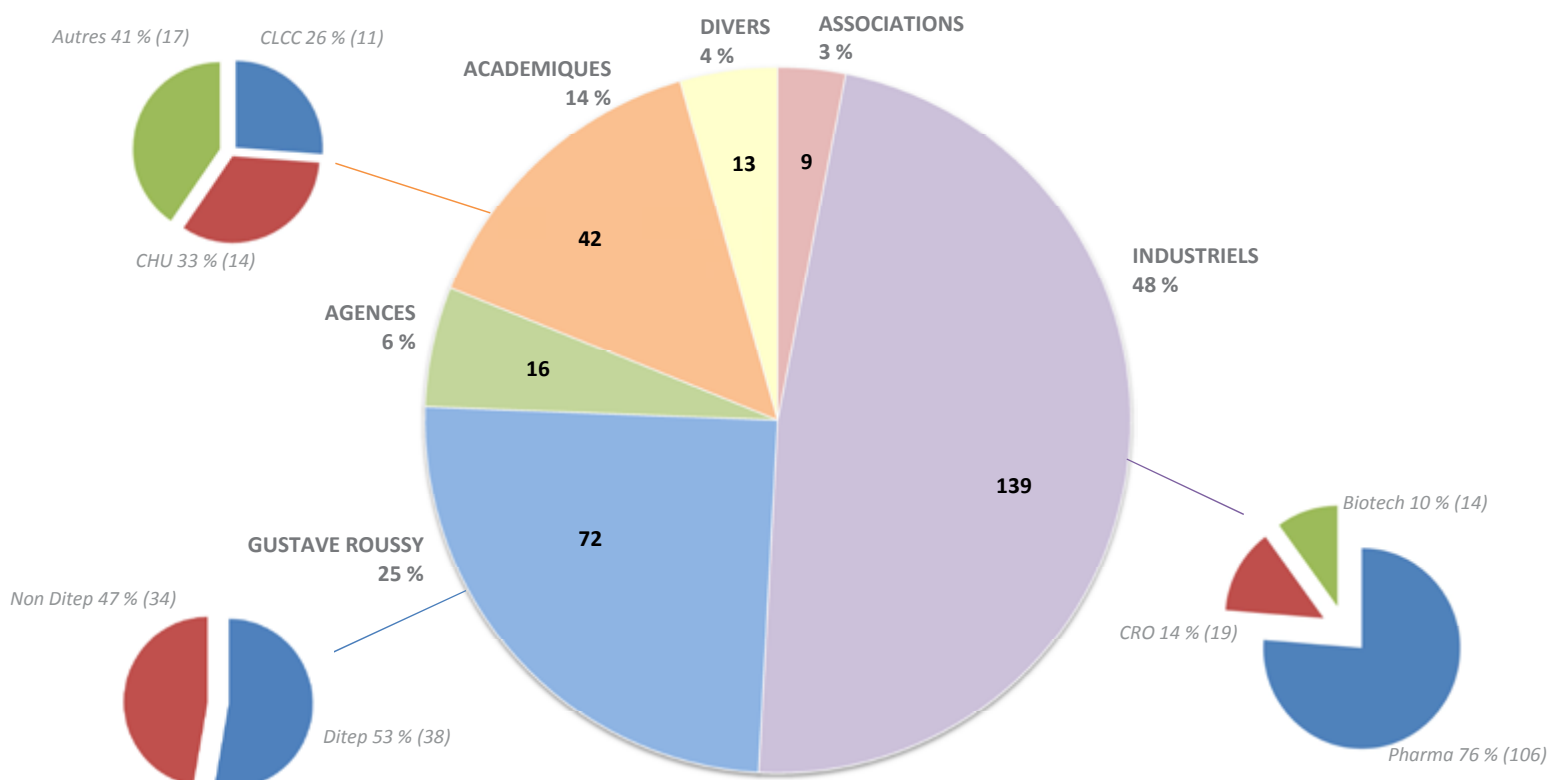
Des actes seront mis à disposition et nous allons formuler des propositions concrètes aux politiques, aux décideurs, pour apporter des améliorations.

Nous avons abordé plusieurs sujets, dont la normalisation des directives et du comportement des inspecteurs des Cpm vis-à-vis des essais cliniques, la nécessité de trouver un mécanisme de régulation ou d'accès à l'innovation. Quand un produit est en ATU, et qu'une AMM survient, il ne peut pas être donné en ATU pour une autre indication. Il s'agit de situations qui ne peuvent pas perdurer, tout comme les délais des ANSM et des CPP. Nous pensons qu'avec de la volonté, notre pays va continuer de jouer un rôle clé dans la recherche clinique.

DITEP 2016 EN QUELQUES CHIFFRES

Plus de 300 participants

Répartition des participants à la Table Ronde DITEP 2016

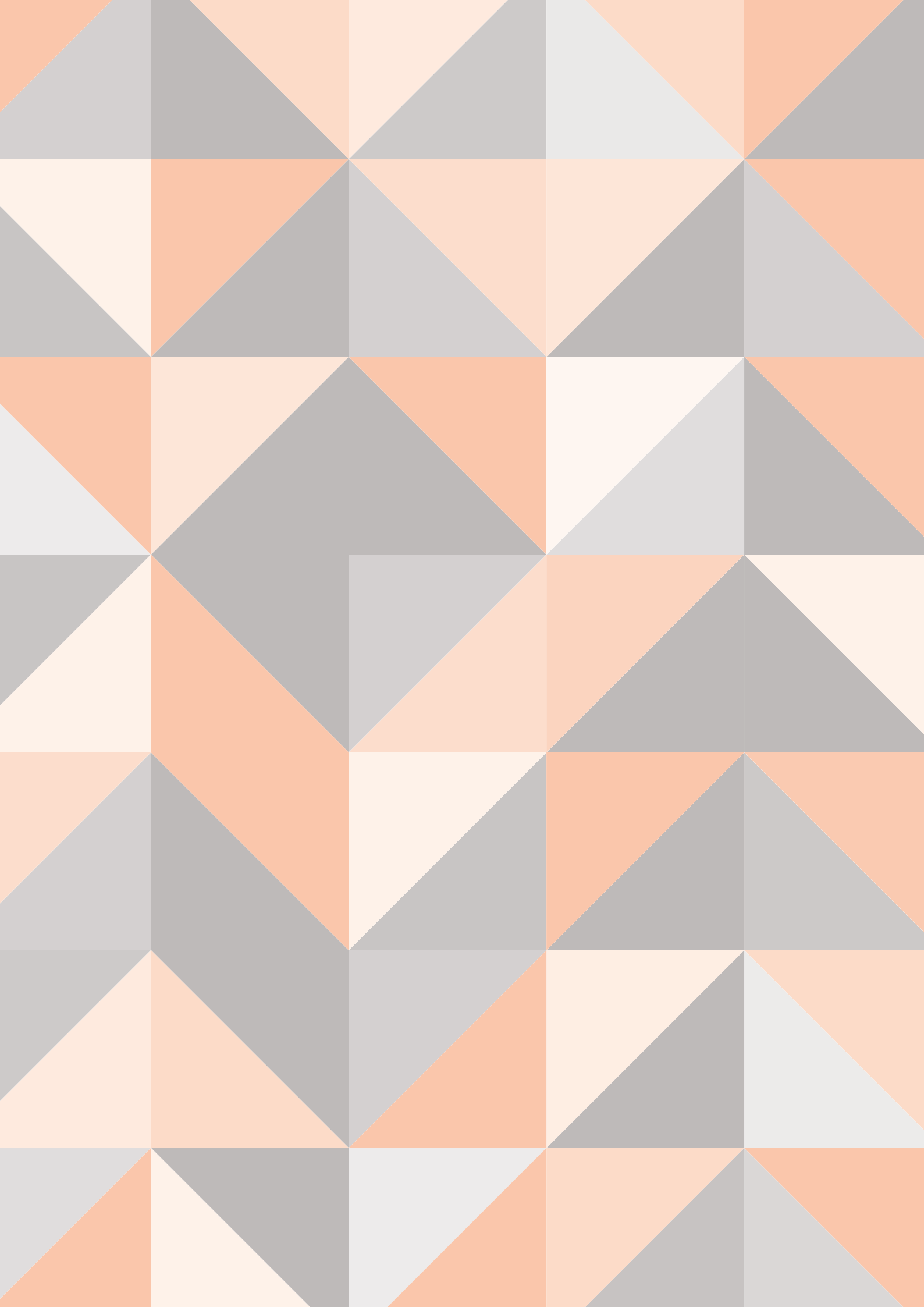


STATISTIQUES D'AUDIENCE DU HASHTAG #DITEP2016

104 comptes twitter ont tweeté avec le hashtag #DITEP2016
 90 286 personnes ont vu au moins 1 tweet avec le hashtag #DITEP2016

Retrouver la vidéo de l'événement en cliquant ici :









114, rue Edouard-Vaillant
94805 Villejuif Cedex
France
www.gustaveroussy.fr

RETRANSCRIPTION RÉALISÉE PAR
M & M CONSEIL