

Monsieur le Directeur général de l'ANSM, Dominique Martin
Madame la présidente du Conseil d'administration de l'ANSM, Agnès Jeannet
Madame la présidente du Conseil scientifique de l'ANSM, Annick Alpérovitch,
Mesdames et Messieurs,
Chers Collègues,

L'ANSM a aujourd'hui pour ambition de mener une réflexion sur le parcours de l'innovation, depuis la veille scientifique jusqu'à la valorisation du médicament.

Cette question de l'innovation en santé est bien sûr centrale, et je ne prétends pas épuiser un thème aussi vaste en l'espace d'une courte conférence.

Aussi est-ce plutôt une réflexion sur **les conditions de l'innovation** en santé que j'aimerais mener avec vous ce matin.

- **Tout d'abord, il me paraît important de s'entendre sur les mots.**

i) Il n'existe pas une définition unique de l'innovation, mais plusieurs modèles et leviers de l'innovation. L'innovation est définie comme la création de valeur économique via des produits ou des services à partir d'une **rupture**. Pour l'innovation technologique, par exemple, la rupture relève d'une technologie ou d'une connaissance en se matérialisant par une invention.

Dans le domaine que nous traitons, je suis bien incapable de vous dire aujourd'hui combien, parmi les milliers d'articles scientifiques qui paraissent chaque jour, donneront dans 5, 10 ou 20 ans représenteront une authentique « rupture » et une innovation majeure en santé humaine. L'innovation n'est pas planifiable.

Une politique de l'innovation en santé doit donc **passer par la reconnaissance de la complexité et de l'autonomie de l'innovation**, à l'interface entre la recherche, le progrès attendu et le développement et/ou le coût économique.

ii) Par ailleurs, il n'existe pas de rapport linéaire et nécessaire entre la R&D en amont qui produit l'innovation en aval. Les situations réelles sont **multifactorielles** : il faut **un ensemble de conditions favorables** (scientifique, technologique, juridique, marketing et financière) **pour qu'émerge l'innovation.**

Un pays doté d'une politique R&D volontariste peut très bien ne retirer aucun bénéfice réel de l'innovation car celle-ci éclot ailleurs que chez lui.

Ainsi, dans le domaine de la santé, comme dans d'autres secteurs, **la confusion entre politique de R&D et innovation est problématique.** Il faut admettre qu'il n'y a pas de lien mécanique entre l'investissement dans la R&D et une efficacité en terme de retombées innovantes et d'impact économique ou sur la santé.

Ce qui signifie **une part de risque** qu'il faut accepter, mais aussi **savoir financer** à un moment de la chaîne de l'innovation.

Je fais référence ici aux **mécanismes d'évaluation et d'estimation du prix de l'innovation** en santé, puis de son **accès**. Dans ce processus intervient l'ensemble des acteurs impliqués dans la politique du médicament (HAS/Commission de la transparence, puis Comité Economique des Produits de Santé), ANSM, pouvoirs publics, usagers de santé, etc.

L'évaluation de l'innovation apportée par un médicament peut être un sujet de crispation fort avec les industriels. J'y reviendrai avec l'exemple des médicaments anti-VHC dans un instant. Il est évidemment nécessaire de garantir un équilibre entre les économies à court terme pour l'assurance-maladie d'une part, les impacts sociaux et la reconnaissance de l'innovation, du progrès lié à un nouveau médicament d'autre part. Cela dans un contexte international de compétition entre les grandes nations, où la France doit attirer et maintenir sur leur territoire la R&D des industries de santé et les investissements de recherche.

iii) Dernière confusion que j'aimerais dissiper : l'innovation n'est **pas non plus la recherche appliquée ou finalisée, ni l'association systématique d'un partenaire académique et d'un partenaire industriel** dans un même projet.

On a parfois tendance à tirer au maximum la recherche vers son volet finalisé, alors qu'il faut surtout **financer une bonne recherche d'une part, créer de bonnes conditions d'innovation et donc de valorisation d'autre part.** A essayer de mêler les deux, on risque de sacrifier des recherches de rupture à plus long terme, sans pour autant créer les vrais leviers pour innover à court terme.

En clair, quel que soit l'inventivité et la créativité de la recherche, quel que soit l'investissement dans cette recherche, si l'ensemble de la chaîne et des dispositifs ne sont pas mis en place, cette inventivité ne se transformera pas en progrès réels en santé.

En conclusion, une politique en faveur de l'innovation doit donc être globale et cohérente.

**

- **Le tableau général dans lequel se déroule cette innovation est connu. Je vais néanmoins en rappeler rapidement quelques traits généraux, pour poser le contexte de nos discussions.**

Tout d'abord le contexte général des politiques mises en place dans le domaine de la santé pour favoriser l'innovation, j'aborderai ensuite le contexte scientifique

i) Le contexte général :

Plusieurs outils de financements de l'innovation ont été mis en place ces dernières années :

- Les Investissements d'avenir dont plus de 10 % des 35 milliards d'euros que représentent globalement ces investissements bénéficieront au secteur de la santé, crédit d'impôt recherche, OSEO...);
- La présence de Pôles de compétitivité en santé ;
- la création d'organismes de transfert d'innovation (SATT) ;
- le renforcement de la recherche au sein des universités et via les IHU ;
- la relance du CSIS et du CSF santé en 2013 impliquant les industriels, le gouvernement et les organismes de recherche.

Au niveau des organismes de recherche, la simplification du paysage par la **création d'Aviesan** (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) dès 2009, est une avancée significative afin de définir une stratégie de recherche partagée et un partenariat industriel notamment avec **l'ARIIS** (Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé).

L'Inserm et Aviesan ont apporté leur contribution aux stratégies nationales de recherche et de santé. En particulier, **l'ITMO Technologies pour la santé** mène une action sur le transfert des connaissances vers les patients, qui passe par une stratégie de valorisation économique et industrielle. Et à travers **Inserm Transfert**, l'Inserm dispose d'une filiale dédiée à la valorisation des découvertes biomédicales issues de ses laboratoires.

À titre d'exemple, Aviesan a développé des **consortiums, appelés domaines de valorisation stratégique**, accélérant l'innovation sur des domaines où nos laboratoires académiques et notre tissu industriel permettent l'émergence de projets de recherche à visées applicatives. Pour citer quelques domaines concernés, on mentionnera : **la vaccinologie, l'oncologie, les biomarqueurs et tests compagnons, les agents d'imagerie...**

Nous avons donc, à l'INSERM, une certaine expérience des processus concrets de l'innovation.

Quelle idée-clé faut-il en retenir ? **Nous vivons une révolution biomédicale sans précédent et, pour le progrès de la santé humaine comme pour le rang de la France en médecine et sciences de la vie, il est indispensable de ne pas « manquer » cette révolution.** Nous ne devons pas sous-estimer son ampleur et la manière dont la conception même de la santé va être bouleversée.

Vers quoi nous dirigeons-nous ?

- vers une **médecine de plus en plus individualisée**, par l'analyse des biomarqueurs à fin diagnostique, thérapeutique ou pronostique, et par le choix de traitements personnalisés en fonction des patients et des profils physiopathologiques ;
- vers une **médecine de plus en plus embarquée, téléportée et multilocalisée**, que l'on appelle parfois « e-médecine » et qui intègre les avancées du numérique et de la robotique (dossier médical numérisé, automédication avec dispositifs de contrôle, télémédecine à domicile, Internet des objets et des capteurs disséminés dans les milieux de vie, etc.) ;
- vers une **médecine de plus en plus prédictive**, en fonction de la connaissance des gènes, de l'environnement et de leur interaction, impliquant de nouvelles stratégies de prévention, mais aussi une nouvelle conception du risque ;
- vers une **médecine de plus en plus régénérative ou reconstructive**, grâce aux avancées dans le domaine des nanotechnologies, des implants et biomatériaux, des dispositifs médicaux, de la chirurgie assistée par modèles informatisés, des thérapies géniques et cellulaires ;
- vers une **médecine de plus en plus dépendante du Big Data**, qui est devenu le verrou n°1 pour l'exploitation utile des flux massifs d'acquisition d'information sur le vivant et la santé ;
- vers une **médecine de plus en plus alimentée par la recherche fondamentale, multidisciplinaire et translationnelle**, le biologiste et le clinicien faisant désormais appel aux apports de la physique, de la chimie, des mathématiques et de la bioinformatique, des sciences de l'ingénieur, des sciences humaines et sociales ;
- vers une **médecine de plus en plus partagée entre recherche académique et partenaires industriels**, sachant que le modèle économique du blockbuster n'existe plus et qu'un tissu industriel solide est absolument indispensable à la maturation de l'invention comme à sa mise sur le marché. De plus, l'innovation dans le domaine des nouvelles molécules est issue de plus en plus de petites biotechs ou start up, créées à partir de la recherche académique, et reprises par l'industrie. Un nouveau modèle économique est en passe de s'imposer, dû à la chute de brevets de molécules à fort potentiel et au développement des médicaments génériques. Ce nouveau modèle va « du laboratoire au lit du patient », et il inaugure une période de transition risquée pour les entreprises.
- **vers un médecine où l'offre de santé sera de plus en plus bouleversée par de nouveaux acteurs apparaissant aux marges**, capables de prises de risque et de ruptures plus

facilement que les industries établies. Ces jeunes entreprises innovantes peuvent propager viralemment des innovations, comme l'a montré CM Christensen (*The innovator's dilemma*). Certains de ces acteurs ne viendront pas forcément du secteur biomédical, ce que suggère par exemple l'intérêt croissant des entreprises numériques pour tout ce qui relève des technologies de suivi, test, mesure et contrôle liées à la santé dans la vie quotidienne.

**

Voilà pour le contexte général.

ii) Le contexte scientifique :

La question plus concrète qui se pose à nous, chercheurs et cliniciens, est : comment une découverte devient une innovation ?

Quel est le parcours et quels sont ses verrous ?

Pour éviter de rester dans le cadre général et donner des recettes, ce dont je serais bien incapable, je souhaiterais aborder ces questions en prenant des exemples concrets.

Prenons un premier exemple :

- En 1917, **Morgan** décrit une souche de drosophile mutante présentant des ailes encochées («notched») en raison d'une mutation dans un gène nommé alors **notch**. La voie de signalisation Notch a été conservée au cours de l'évolution et contrôle de nombreux processus tissulaires. Elle joue donc un rôle clé dans le développement de nombreux tissus en régulant la survie, la prolifération et la différenciation des cellules. On sait depuis longtemps que ses mutations entraînent des perturbations du développement. Cela intéresse la biologie à un niveau structural et fonctionnel, très fondamental.

Dans les années 1990, on met en évidence des mutations de Notch dans plus de 50 % des **leucémies** aiguës lymphoblastiques T (LAL-T), dans des leucémies lymphoïdes chroniques, ou encore certaines tumeurs solides comme le cancer du sein ou 20% des cancers de l'ovaire. Et du coup, rendre silencieuse l'expression du domaine Notch devient un enjeu thérapeutique très concret.

Que nous dit cet exemple ?

D'abord, **la division entre recherche fondamentale et appliquée est totalement artificielle**. C'est un débat tout à fait obsolète que l'on entend encore parfois en France, mais qui étonne nos collègues étrangers. Ce que nous devons réussir, c'est de mettre en place les conditions facilitant les connections entre la recherche fondamentale et le clinicien dans le domaine de la recherche sur le vivant normal ou pathologique. En raison de l'essor de la technologie et de la médecine fondée sur l'évidence scientifique, la dichotomie n'existe plus.

Ensuite, **la médecine translationnelle n'est pas un continuum linéaire qui va de la bonne idée abstraite en laboratoire à l'application concrète au lit du patient**. En réalité, le phénomène est **non-linéaire**, nous avons des aller-retour, des chemins de traverse, parfois aussi des impasses, ce qui pose le problème de la prise de risque nécessaire.

En effet, comme je le rappelais, **l'innovation est tout à fait imprédictible**. On ne travaillait pas sur Notch en ayant en tête les leucémies de l'enfant, et vice-versa.

Enfin, **est-on sûr que dans une période de budget contraint, le financement de l'étude de Notch dans le développement des ailes de la drosophile aurait passé la barre des agences de financement ?** Pourtant, on a là une vraie innovation avec enjeu fondamental : la mise au point de nouveaux traitements. Il faut toujours « **avoir l'esprit préparé** », comme disait Pasteur, c'est-à-dire voir le potentiel des découvertes et ne rater aucune étape nécessaire du circuit de l'innovation.

**

Prenons un autre exemple :

- nous avons eu un débat récent en France, jusqu'au Parlement, sur un **nouveau traitement de l'hépatite C**, les antirétroviraux d'action directe (AAD). Ces traitements nous donnent la possibilité d'éradiquer le virus avec un traitement médicamenteux. Il y a entre 200 000 et 300 000 patients atteints de l'hépatite C en France.

Les résultats montrent **chez 90 % des patients la disparition définitive du virus**. De plus, la durée nécessaire de traitement est raccourcie à douze semaines par rapport aux stratégies avec interféron, qui étaient mal tolérées et avec une efficacité moindre.

Le traitement sur 3 mois coûte plus de 50 000 € par patient et pourrait monter à 80 000 € en cas d'associations. L'argument du laboratoire est que la recherche-développement a représenté des milliards de dollars d'investissement. Dans le prix d'un médicament entrent en ligne de compte les coûts de recherche et développement (ceux-ci sont évalués de 8 % à 12 % du budget des laboratoires pharmaceutiques), les coûts de fabrication et de commercialisation.

En revanche, contrairement aux traitements de l'infection par le VIH qui sont prescrits à vie, **les AAD ne sont pris que pendant une durée limitée. Le retour sur investissement n'est donc pas le même pour les industriels.** La prescription des MD devrait être réservée dans un premier temps aux patients ayant un stade avancé de fibrose soit en pratique, un tiers des personnes vivant avec le VHC ce qui représente dans les dix-huit à vingt-quatre mois à venir, une dépense de 4,8 milliards d'euros au prix actuel en ATU.

Cependant il est vraisemblable, que comme pour le VIH, tous les malades chez qui le traitement est justifié doivent être traités. Le prix accordé aux AAD devrait donc être déterminé en fonction de cette nécessité. Un prix élevé pourrait donc nous placer dans une situation où l'innovation thérapeutique ne pourrait être assumée par notre pays.

Notre politique concernant les produits de santé - et les médicaments en particulier - doit répondre à plusieurs exigences :

- nous devons veiller au juste prix, au juste remboursement, au bon usage de ces produits,
- il nous faut aussi préserver la capacité d'innovation et de recherche en amont et garantir l'égalité d'accès aux progrès médicaux.

Car le médicament a un coût, mais c'est d'abord un produit qui soigne.

Ce genre de cas risque en fait de devenir une routine avec la médecine personnalisée, notamment dans le domaine du cancer. En effet, nous l'avons dit, on va traiter des sous-types de pathologies et

des sous-familles de maladies, en fonction des profils moléculaires. Donc on aura souvent des bénéfices restreints – parfois quelques mois d'espérance de vie – sur des populations restreintes. Pour mémoire, il y a aujourd'hui **plus de 900 thérapies contre le cancer** sont en phase d'évaluation.

Tout cela pose question. Comment assume-t-on les coûts de l'innovation jusqu'au terme de son parcours ? **Et qui décide du bénéfice ?** Le financeur de la recherche ? Le financeur du médicament mis sur le marché ? Le clinicien en charge du soin ? Connaît-on un gain récent d'espérance de vie de 10 ans qui ne soit pas passé au préalable par des gains intermédiaires de quelques mois ?

Il existe aussi des questions nouvelles sur l'organisation de la recherche clinique. **Comment organise-t-on des essais cliniques de phase III, qui se tiennent normalement sur des milliers de patients, si l'on adresse des cibles à très faible démographie que ce soit dans le cancer ou dans d'autres situations d'urgence par exemple ?**

Ici encore, la capacité d'innovation en recherche clinique avec **le nécessaire développement d'essais adaptatifs**, qui permettent de répondre à la question d'un bénéfice potentiel d'un nouveau traitement sans passer par le développement classique et successif de phase II puis III, doit être discuté avec les agences réglementaires dès l'amont.

**

Je vais prendre un troisième et dernier exemple issu de l'actualité la plus tragique :

- **l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest.**

Face à l'Ebola, nous sommes **très démunis** : pas de test diagnostique, peu d'information sur la variation des réponses individuelles à l'infection, évidemment pas de vaccin ni de traitement innovant. Au total, 8 molécules antivirales repertoriées et deux candidats vaccins jamais testés chez l'homme.

On semble avoir un profil de maladie où une recherche très fondamentale est encore nécessaire ; et pourtant c'est déjà une recherche appliquée, avec même un enjeu de santé terrible et immédiat : 60 % des patients infectés vont décéder. Les systèmes de santé de plusieurs pays africains se sont effondrés. Les conséquences sur l'activité économique et l'équilibre social iront très au-delà du seul problème sanitaire immédiat.

Face à l'urgence, il y a eu débat dans la communauté scientifique et médicale sur l'opportunité d'accélérer les essais cliniques et de tester sur des malades des traitements expérimentaux n'ayant pas suivi le parcours complet de contrôle validation. L'OMS et la FDA ont notamment approuvé la livraison de sérum expérimental au Liberia. On imagine la complexité dans les pays touchés, mais je n'imagine pas les discussions également dans notre pays, que susciterait l'administration de sérum de patients convalescents à des malades (**co-infection, sécurité, rationnel biologique ?**).

Dans ce cas extrême, **tout le système est compacté et il y a accélération extraordinaire en raison de l'urgence.**

Cela nous interroge : **si nous cherchons à accélérer ainsi l'innovation, pouvons-nous le faire aussi dans le temps plus long de la santé publique ?** Pour les patients et leurs familles, n'y a-t-il pas toujours une forme d'urgence quand la maladie est là ?

Par ailleurs, cela pose de manière aiguë la fait que **la santé est enjeu central de trop nombreux pays dans le monde qui n'ont pas accès aux soins** et restent à l'écart des progrès. Donc poser la question de **l'accès à l'innovation**.

L'accélération de la chaîne d'innovation est donc un vrai sujet à débattre.

**

Mesdames, Messieurs, Chers Collègues,

J'ai surtout évoqué ce matin les conditions de l'innovation. Pierre Demolis et Jacques Lewiner compléteront après moi le tableau en évoquant plus particulièrement les médicaments et dispositifs médicaux innovants. Les nouveaux enjeux de régulation et les nouveaux risques associés à ces progrès feront l'objet des travaux de la journée.

J'ai été bien long et pourtant, mon panorama n'a fait qu'esquisser à grands traits le parcours de l'innovation en science de la vie et de la santé, et les questions très aiguës que ce parcours nous pose lorsque l'on veut passer de la découverte fondamentale au progrès médical.

J'espère qu'ensemble nous apporterons quelques réponses aujourd'hui.

Je vous remercie.