



RECOMMANDATIONS

« *Innovation Thérapeutique* »

*Recommandations développées par les conférenciers
lors du colloque « l'Innovation Thérapeutique »*

*organisé conjointement par l'Académie des Sciences, l'Académie nationale de Pharmacie et
l'Académie des technologies le 11 juin 2013*

*Sous le haut patronage du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
et du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé*

L'innovation thérapeutique fut pendant longtemps le fruit d'une approche empirique où l'observation de l'effet pharmacologique ou toxicologique d'un grand nombre de substances précédait la compréhension éventuelle de leur mécanisme d'action. L'irruption d'une médecine moléculaire a permis de concevoir et de sélectionner de nouveaux médicaments à partir de la compréhension des mécanismes physiopathologiques. Cette approche s'est révélée très fructueuse dans les cas où l'on a ciblé une pathologie à mécanisme unique et bien déterminé. Cette vision « réductionniste » atteint vite ses limites dès lors que l'on s'adresse à des maladies plus complexes. On connaît mal la physiopathologie de ces maladies et les cibles cellulaires ou les modèles animaux dont on dispose sont de faible prédictivité vis-à-vis des maladies humaines.

Dans ce contexte il est recommandé, **sur le plan scientifique et médical**, de :

- développer une description fine et intégrative des conséquences moléculaires, cellulaires et physiologiques de ces pathologies ;
- exploiter au mieux aux plans épidémiologiques, pathologiques et thérapeutiques les données générées par le séquençage à haut débit et à bas coût en développant des plateformes de bioinformatique et les compétences associées ;
- déterminer un ensemble de biomarqueurs pour ces maladies ;
- privilégier le développement d'une **médecine personnalisée** grâce à une connaissance plus complète de la physiopathologie de la maladie dans le cadre de centres translationnels, en remplaçant le malade (y compris les associations) au cœur du dispositif d'innovation thérapeutique. Le dispositif national de recherche clinique permet déjà de faire apparaître **les groupes hospitaliers comme des acteurs majeurs de la recherche biomédicale** avec par exemple les Centres d'Investigation Clinique (CIC). Une organisation par pathologie est la condition essentielle à l'établissement de nouveaux modèles prédictifs et de nouveaux biomarqueurs. Un aspect particulier concerne l'étude des « maladies rares » ou de certaines « pathologies négligées » dont la compréhension moléculaire peut déboucher sur des applications thérapeutiques plus larges ;
- encourager ce type de recherches dans le cadre de **réseaux pluridisciplinaires interactifs**, avec un retour permanent à la Science et une collaboration étroite entre équipes aussi bien au sein de la recherche publique qu'entre les équipes académiques et industrielles, avec comme objectif de permettre de passer du traitement des symptômes au traitement des causes ;

- considérer tous les outils de l'arsenal thérapeutique actuel, des agents chimiques traditionnels aux agents thérapeutiques biologiques (protéines, acides nucléiques, gènes, cellules souches...), en utilisant au mieux les méthodes modernes de vectorisation des médicaments ;
- insister sur le **rôle toujours éminent de la chimie** dans la conception et la mise au point de nouvelles molécules et le renouvellement de l' « héritage thérapeutique », en dépit du poids croissant des biomolécules ;
- mobiliser les talents des chercheurs et des moyens financiers tenant compte de la réalité économique et sociale, sur la recherche de nouveaux médicaments, efficaces, au profil de sécurité optimal et **disponibles à un prix accessible au plus grand nombre**, un défi majeur pour les deux prochaines décennies ;
- favoriser la recherche de traitements efficaces pour les maladies neuro-dégénératives (Alzheimer, Parkinson, ...), pour ne citer que ces exemples de maladies liées au vieillissement des populations, un enjeu majeur de la recherche pharmaceutique dans les années à venir.

Par ailleurs,

considérant qu'au delà des aspects purement scientifiques **l'environnement réglementaire** du médicament est un facteur important de frein à l'innovation thérapeutique,

considérant les exigences d'une société sécuritaire encore accentuées par la judiciarisation de la médecine ainsi que la médiatisation de tous les incidents ou les difficultés relatives à l'usage du médicament,

considérant les contraintes économiques des systèmes de protection sociale face au coût croissant des dépenses de santé en général et du prix du médicament innovant en particulier (conséquence naturelle des investissements importants dont il est le résultat), considérant les contraintes industrielles et la nécessité de développer au niveau national et international des entreprises innovantes pérennes,

les recommandations complémentaires sont formulées :

- ✓ **au niveau de la recherche européenne dans le prochain programme (HP Healthy People 2020, 2014-2020) :**
 - reconduire et développer les expériences pilotes IMI (Innovative Medicines Initiative) et EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trial Partnerships) ;
 - créer le noyau d'un "NIH" (National Institute for Health) pour l'Europe, en reliant les réseaux européens à un « Bureau européen pour la recherche en santé », lié au Centre européen des maladies (www.ecdc.europa.eu) ;
 - cartographier les besoins d'innovation thérapeutique et de médicaments "prioritaires" pour la santé publique ;
 - promouvoir la diffusion des résultats des recherches non compétitives tout en respectant les informations propres aux entreprises dans le but de promouvoir la fertilisation croisée de la recherche ;
- ✓ **sur le plan réglementaire**
 - développer en France et en Europe une véritable « science réglementaire » (regulatory science), de la même manière qu'elle l'est aux Etats-Unis (projet central clairement identifié comme tel par la FDA), en développant les outils permettant la transposition des éléments novateurs du progrès scientifique dans des lignes directrices, en évitant la poursuite de la superposition stérile et coûteuse des exigences ;
 - transformer l'avis scientifique fourni par l'EMA (European Medicines Agency) en autorisation clinique de type "IND" (Investigational New Drug application) pour l'Europe, avec des liens forts vers IMI & EDCTP et en associant les patients ;
 - encourager un dialogue précoce des industriels avec l'EMA en particulier par l'intermédiaire de la procédure « Assistance au protocole », et développer les échanges d'information, dans le respect des responsabilités respectives ;
 - faciliter une évaluation flexible et continue grâce à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) progressive (« adaptive licencing ») en s'appuyant sur des mises sur le marché

conditionnelles et un élargissement progressif des populations de malades concernés, relativisant ainsi l'étape de l'AMM classique et son aspect couperet ;

- renforcer la collecte des données tout au long du cycle du médicament aussi bien lors du développement qu'à l'occasion d'utilisations compassionnelles, en post-AMM, et le cas échéant hors AMM ;
 - développer cette approche en commençant par les maladies sévères sans alternative thérapeutique et les maladies rares, répondant ainsi à des objectifs de santé publique et économiques. La démonstration de l'intérêt de cette approche permettra de l'étendre secondairement à des pathologies plus communes ou portant sur des populations plus larges ;
 - former les experts à cette nouvelle approche, aussi bien ceux participant au développement du médicament que ceux chargés de l'évaluation, pour une prise en compte optimisée de l'évolution de ces techniques d'évaluation mais aussi pour les faire participer à leur développement et en faciliter les progrès ;
 - améliorer la transparence, en particulier l'accès au public, des informations sur les essais cliniques en cours et leurs résultats, de l'ensemble des données de l'EMA, non seulement celles relatives à l'AMM elle-même mais aussi toutes les informations post-AMM et en particulier celles relatives à la pharmacovigilance ;
 - mettre en place systématiquement un dialogue précoce entre l'EMA et le réseau européen d'évaluation des technologies de santé (EUnetHTA, European Union net Health Technology Assessment), en passant de l'expérimentation à la règle ;
 - valoriser la génération de données relatives à l'amélioration de la qualité de vie des patients et permettant une évaluation de l'efficacité relative d'un nouveau médicament par rapport à un autre ou à une stratégie thérapeutique alternative ;
 - encourager au niveau européen, malgré les responsabilités nationales des organismes de protection sociale, une approche coordonnée de l'évaluation de la valeur relative (incluant les données sur la qualité de vie), des conditions de l'accès effectif au marché, y compris les échanges sur la négociation des prix ;
- ✓ **sur le plan international**
- encourager une soumission simultanée des demandes d'AMM à l'EMA et à la FDA, avec publication des évaluations et comparaison des résultats ;
 - développer la coopération entre l'EMA et la FDA pour un classement mondial de l'innovation thérapeutique et un bilan régulier et public des divergences de décisions entre les deux agences notamment dans l'analyse des risques ;
 - rendre le processus ICH (International Conference on Harmonisation) d'harmonisation plus transparent, et interactif avec la société civile ;
 - favoriser grâce à un rôle plus effectif de l'OMS la dissémination de ces lignes directrices en prenant en compte leur adéquation avec les réalités locales dans les pays en développement ;
- ✓ **sur le plan des relations avec la société civile**
- élargir la contribution des patients au processus de développement et d'évaluation ? permettant d'intégrer une dimension supplémentaire à toutes les étapes et conduisant à une mise sur le marché optimisée des innovations ;
 - développer un processus de sélection impliquant les patients eux-mêmes et une formation adaptée en amont, pour rendre leur participation encore plus pertinente ainsi qu'une intégration plus aisée au processus ;
 - soumettre les représentants des patients aux règles relatives aux potentiels conflits d'intérêt au même titre que les autres experts,

pour le développement :

- prendre en compte les besoins réels du patient dans la définition des critères d'évaluation,
- garantir la prise en compte des critères éthiques dans la réalisation des essais et l'acceptabilité des examens complémentaires spécifiques au regard de leur utilité et de leur pénibilité éventuelle,
- améliorer la définition des populations concernées,
- optimiser la réalisation des essais avec inclusion plus rapide des patients avec aussi comme objectif la réduction du nombre des perdus de vue et l'amélioration de l'observance, facteurs de puissance du résultat des essais ;

pour l'évaluation :

- prendre en compte l'expertise patient comme un élément central de l'évaluation, en complément des critères objectifs habituels,
- définir le degré d'acceptabilité en relativisant le risque d'un nouveau médicament au regard de son efficacité ;

✓ ***Sur le plan juridique dans le but de limiter les poursuites***

- privilégier tous les aspects portant sur la transparence des décisions, les informations sur les données ayant conduit à ces décisions, y compris en particulier sur celles concernant la sécurité ;
- rendre les plus complètes possibles les informations sur l'utilisation du médicament en particulier sur ses risques réels ou potentiels, les précautions d'emploi, les contre-indications, tout en reconnaissant que leur caractère exhaustif n'est pas de nature à faciliter leur compréhension et l'observance du traitement ;
- faire mieux connaître les processus permettant une indemnisation, aussi bien sur le plan assuranciel que suite à la mise en place de l'ONIAM (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux) ;
- étudier avec attention l'intérêt et les limites des actions de groupes, leurs conditions éventuelles de mise en œuvre ;
- mettre en perspective la mise en application du principe de précaution ;

✓ ***Sur le plan industriel et économique***

- optimiser les décisions stratégiques en matière de développement, plus particulièrement en phase I et lors du passage des essais à des larges populations après la détermination de la dose minimale efficace (fin de phase II, début de phase III). Développer à ces stades-clés les interfaces avec les instances d'évaluation ;
- faciliter l'existence et le développement d'entreprises innovantes de taille moyenne en leur permettant de maintenir leur existence au delà d'un environnement purement capitalistique, conduisant à leur rachat par des sociétés de plus grande taille en impliquant la Banque Publique d'Investissement dans cette problématique ;
- prolonger les mécanismes de crédits d'impôt ou de remise de cotisations sociales tout au long du développement jusqu'à la mise sur le marché effective des nouveaux médicaments.

Ces différentes recommandations développées par les intervenants à l'occasion de la séance commune sont pratiques et précises. Les trois Académies s'attacheront dans la mesure de leurs attributions respectives à faciliter leur diffusion.

Novembre 2013

* *
*