



Sous le parrainage
d'Agnès Buzyn,
Ministre des Solidarités
et de la Santé

“Accès à l'innovation en santé :
vers une nouvelle
approche
de l'évaluation ?”

PROGRAMME

Mercredi 8 Novembre 2017

Amphithéâtre Deloitte
185, avenue Charles de Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine

Édito

Repenser l'évaluation pour mieux accompagner l'innovation ?

La recherche permanente d'amélioration des performances des médicaments modernes dans un système de santé hyper-régulé et une société elle-même à la recherche de toujours plus de performance, a conduit à la mise en œuvre de moyens perfectionnés d'évaluation des médicaments qui en régissent strictement à la fois les indications, le prix et les conditions d'usage. Alors que la médecine traditionnelle avait recouru à une pharmacopée dont la connaissance était le simple produit de l'observation et de l'expérience, la médecine moderne, en utilisant des principes actifs isolés puis synthétisés, a été en mesure de créer son propre référentiel afin d'évaluer le risque d'induction d'effets secondaires pour les mettre en balance avec leurs effets positifs. C'est dans ce contexte de balance bénéfique/risque que s'est épanouie l'industrie du médicament et, avec elle, une approche moderne de la médecine : l'Evidence Based Medicine (EBM). Une approche qui caractérise et classe la maladie pour apporter, en réponse, un traitement préalablement évalué sur la base d'une randomisation en double aveugle dont les résultats statistiques permettent de définir la molécule ou le groupe de molécules, constituant la meilleure réponse à chaque maladie.

Cette méthodologie hypothético-déductive, qui est née et a prévalu dans la société industrielle du XX^{ème} siècle, semble aujourd'hui avoir atteint ses limites dans un contexte d'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques et d'une métamorphose globale de la société, accélérée par sa digitalisation. La première limite est sans doute d'ordre conceptuel, la finalité du processus étant ici de soigner la maladie et non le malade. Un principe aujourd'hui remis en cause par le développement de la démocratie sanitaire et la participation croissante du patient, non seulement à son processus de soins mais encore à la prévention des maladies. Une deuxième limite est associée à la tendance à la personnalisation des traitements, notamment grâce aux progrès de la génomique, de moins en moins compatible avec une évaluation pensée en termes de populations et basée sur des grandes cohortes. Une troisième enfin, tient sans doute au vieillissement de la population et à son corollaire en termes de développement de polypathologies chroniques dont l'approche s'accommode, elle non plus et de moins en moins, d'une recherche clinique organisée en silos.

C'est dans ce contexte, déjà complexe, qu'un nombre impressionnant de nouveaux traitements, porteur d'autant de nouvelles approches du soin comme de la prévention, font leur apparition. Des innovations qui questionnent sans relâche les modèles actuels d'évaluation et les institutions qui en ont la charge, jusqu'au législateur qui doit aujourd'hui imaginer un cadre qui, à minima, n'obère pas la capacité d'innovation du secteur ni nos chances de faire émerger de nouveaux traitements.

Un questionnement auquel la réponse ne sera, et de toute évidence, ni simple, ni unique. C'est l'ambition de ces 5^{èmes} Assises de l'Innovation Thérapeutique, en réunissant des experts, des médecins, des représentants des institutions de santé et des parlementaires, que de contribuer à faire émerger des pistes de solutions et des propositions de mesures qui permettront de faire de l'innovation en santé une chance pour tous.

Jacques Marceau

Président d'Aromates

Expert santé à la Fondation Concorde



La différence qui fait toute la différence.

www.deloitte.fr

ilumens



mieux former pour mieux soigner



- 3 centres en Ile-de-France
- 7000+ personnes formées
- 80+ formateurs
- 22 spécialités enseignées

- Simulation sur mannequins
- Simulation en 3D
- Patients « acteurs »
- Jeux sérieux
- MOOC's

Laboratoire Universitaire Médical d'Enseignement Numérique en Santé multidisciplinaire, iLumens réinvente les approches de formation en Santé tout au long de la vie.

Service Partagé de l'université Sorbonne Paris Cité, iLumens est spécialisé dans la pédagogie innovante en santé grâce aux technologies numériques et à la simulation.

Quatre objectifs guident l'ensemble des travaux d'iLumens:

- Formation initiale des étudiants en médecine et des disciplines paramédicales
- Développement des formations continues innovantes pour les professionnels de santé
- Participation à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins
- Développement de programmes de recherche autour de l'apprentissage et des pratiques

Grâce à sa stratégie de valorisation et aux nombreux partenariats noués avec des startups innovantes et des grands groupes industriels, iLumens attire aujourd'hui des écosystèmes entrepreneuriaux. Son expérience et ses compétences de référence dans le monde de la simulation en santé lui permettent d'exporter son savoir-faire en dehors du cadre de l'université à la faveur de nombreuses collaborations internationales.

www.ilumens.org



Un nouveau
continuum de soins
de l'hôpital au domicile

Découvrez l'un des plus importants
écosystèmes de santé connectés au monde



IL Y A FORCÉMENT UNE PÉPITE DANS VOS DONNÉES

Cabinet de conseil en valorisation de données dans le domaine de la santé, Quinten améliore le rendement informationnel de vos données et vous accompagne dans le ciblage de vos actions. **Parce que vos données sont précieuses, et méritent d'être exploitées, Quinten vous aide à en tirer le meilleur parti, de manière originale et approfondie.**



Une expertise unique, des savoir-faire pointus

Une technologie d'intelligence artificielle propre et déposée :
le Q-finder[®], permettant d'extraire des enseignements clés de tout type de données.

Quinten favorise notamment l'accélération de vos programmes d'optimisation de molécules, l'amélioration des taux de succès en phases cliniques avancées, l'anticipation de problèmes de sécurité du médicament et l'identification de nouvelles combinaisons de biomarqueurs ciblés.

UNE OFFRE SOUPLE ET SUR-MESURE, UNE TECHNOLOGIE D'AVANT-GARDE ET UNE ÉTHIQUE RIGOUREUSE

ILS NOUS FONT CONFIANCE : SANOFI, IPSEN, NOVARTIS, ROCHE, NOVAGALI, BAYER,
TRANSGENE, AMGEN, ABBOTT, IGR, SERVIER, STALLERGENES, ASTRAZENECA...

quinten[®]

En savoir plus : quinten-healthcare.com / Contact : Alexandre Templier : a.templier@quinten-france.com



Programme

8h00-9h00 - Petit déjeuner networking

9h00 - Allocution d'ouverture

Olivia GRÉGOIRE, députée de Paris

9h10 - « La place de la statistique en médecine »

Olivier REY, mathématicien, professeur de philosophie à l'Université Paris I, auteur de « Quand le monde s'est fait nombre »

9h25 - « Recherche clinique et évaluation : état des lieux des nouvelles approches en France et dans le monde »

Professeur Philippe RAVAUD, Professeur d'épidémiologie à l'Université Paris Descartes et Adjunct Professor à Columbia University (Mailman School of Public Health), directeur de l'équipe de recherche INSERM « Méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques » (METHODS)

9h40 - Table ronde 1 : « Nouvelles méthodes d'évaluation à l'ère du big data et de l'internet des objets »

Introduction et modération :

Docteur Yannick PLETAN, directeur général, ULTRACE Development Partner

Intervenants :

- **Jean-Pierre ARMAND**, senior consultant oncology, Early Drug Therapeutic Innovation Department (DITEP), Gustave Roussy ;
VP CSMO, Cancer Campus Grand Paris
- **Denis COMET**, président de l'AFCRO
- **Alexandre TEMPLIER**, cofondateur et président, Quinten France

10h40 - Table ronde 2 : « Vers de nouveaux modèles de prix et de prise en charge ? »

Introduction et modération :

Thomas CROISIER, *partner, Monitor Deloitte*

Intervenants :

- **Professeur Gérard FRIEDLANDER**, *PU-PH en physiologie, Doyen de la Faculté de médecine Paris Descartes*
- **Tamara KRCMAR**, *directeur produit international en charge de Deprexis, Servier*
- **Clémence THEBAUT**, *Maitre de Conférences - Economie de la santé, Université de Limoges*
- **Catherine TONLORENZI**, *Directeur e-Health Management Programs, BNP Paribas Cardif*
- **Jean-Patrick SALES**, *vice-président du CEPS (section du médicament)*

11h40 - « De nouvelles approches de l'évaluation des innovations pour des prises de décision plus efficaces »

Professeur Jean-Yves FAGON, *délégué ministériel à l'Innovation en Santé*

11h55 - Table ronde 3 : « Quelle politique et quel cadre pour accompagner la transformation de la recherche ? »

Introduction et modération :

Jacques MARCEAU, *président d'Aromates, expert santé à la Fondation Concorde*

Intervenants :

- **Béatrice FALISE-MIRAT**, *déléguée générale, Medicen Paris Région*
- **Thierry LAUGEL**, *managing partner, Kurma Partners*
- **Damien SALAUZE**, *directeur des opérations, Projet Findmed, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Hôpital Pitié-Salpêtrière*
- **Professeur Antoine TESNIÈRE**, *directeur général, Illumens*

12h55 – Allocution de clôture



Avertissement : Copyright

Tous les textes, images, éléments graphiques, et leur disposition sur le présent document sont couverts par le droit d'auteur et autres protections applicables en matière de propriété intellectuelle ou de concurrence déloyale.

Ces objets ne peuvent pas être copiés à des fins commerciales ou de diffusion, ni être modifiés ou utilisés sans l'autorisation de Aromates.

L'utilisateur de cette synthèse, s'engage à n'en révéler aucune partie et à n'en faire aucun autre usage contraire aux pratiques honnêtes en matière commerciale.

Aromates
169, RUE D'AGUESSEAU
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT - FRANCE
Aromates 2017 ©. Tous droits réservés.

Sommaire détaillé

1. Introduction

Jacques MARCEAU, président d'Aromates, expert Santé à la Fondation Concorde

2. Allocution d'ouverture

Olivia GREGOIRE, députée de Paris

2.1. L'innovation est au cœur du futur de la médecine

2.2. L'accès à l'innovation par les patients

2.2.1. La formation des médecins

2.2.2. La personnalisation des traitements

2.2.3. Le financement de la télémédecine

2.2.4. Big data

2.3. L'accès à l'innovation porté par le gouvernement

2.3.1. Le Grand Plan d'Investissement

2.3.2. PLFSS 2018 : 3 mesures phares

3. La place de la statistique en médecine

Olivier REY, mathématicien, professeur de philosophie à l'Université Paris I, auteur de « Quand le monde s'est fait nombre »

3.1. Au commencement de la statistique (fin 17^e s.)

3.2. Le débat sur l'inoculation de la variole

3.3. Premières études statistiques en médecine (début 18^e s.)

3.4. Les adversaires des « méthodes numériques » (milieu 19^e s.)

3.4.1. Les tenants de la médecine comme art

3.4.2. Les partisans intransigeants de l'analyse causale

3.5. De la statistique, mais pas que de la statistique !

4. Recherche clinique et évaluation : état des lieux des nouvelles approches en France et dans le monde

Professeur Philippe RAVAUD, Pr d'épidémiologie à l'Université Paris Descartes et Adjunct Professor à Columbia University (Mailman School of Public Health), directeur de l'équipe de recherche INSERM

4.1. Un système au bord de l'explosion

4.2. Le futur de la recherche clinique

4.3. Comment simplifier les essais cliniques ?

4.4. Les nouvelles technologies transforment les essais cliniques

4.5. Penser la recherche clinique différemment : les études observationnelles

4.6. Bases de données cliniques : de grands avantages

4.7. Intégrer des essais cliniques dans des cohortes ou registres existants

4.8. Projet ComPaRe, une communauté de patients pour la recherche

5. Table ronde 1 – Nouvelles méthodes d'évaluation à l'ère du big data et de l'internet des objets

5.1. Introduction et modération

Docteur Yannick PLETAN, directeur général, ULTRACE Development Partner

5.2. Cancérologie : le rôle du médecin dans l'évaluation des médicaments

Jean-Pierre ARMAND, senior consultant oncology, Early Drug Therapeutic Innovation Department (DITEP), Gustave Roussy ; VP CSMO, Cancer Campus Grand Paris

5.2.1. La valeur des essais précoces

5.2.2. Le déclin des études de phase III

- 5.2.3. La médecine de précision
- 5.3. **Apprentissage automatique : l'appréhension de l'hétérogénéité**
Alexandre TEMPLIER, cofondateur et président, Quinten France
- 5.4. **Vers des études hybrides**
Denis COMET, président de l'AFCRO
 - 5.4.1. Diminuer le coût de la recherche
 - 5.4.2. Bases de données et études ad hoc
 - 5.4.3. La méthodologie en question
- 5.5. **Les angles morts de la représentativité**
 - 5.5.1. Machine learning : un changement de culture
 - 5.5.2. Détecter les sous-populations
 - 5.5.3. La médecine traditionnelle chinoise à l'épreuve du big data
 - 5.5.4. L'immunothérapie
 - 5.5.5. L'évolution méthodologique
 - 5.5.6. L'évaluation réglementaire directe
- 6. Table ronde 2 – **Vers de nouveaux modèles de prix et de prise en charge ?**
 - 6.1. **Introduction et modération**
Thomas CROISIER, partner, Monitor Deloitte
 - 6.2. **Hôpital : repenser le périmètre des établissements**
Professeur Gérard FRIEDLANDER, PU-PH en physiologie, Doyen de la Faculté de médecine Paris Descartes
 - 6.2.1. AP-HP : des ensembles cloisonnés
 - 6.2.2. Le groupe hospitalier Paris Descartes
 - 6.3. **Prévention : les assureurs innovent**
Catherine TONLORENZI, directrice e-Health Management Programs, BNP Paribas Cardif
 - 6.3.1. Un rôle de prévention
 - 6.3.2. Des objets connectés pour prévenir la fragilité
 - 6.3.3. Un modèle d'offre payant
 - 6.4. **Laboratoires : une thérapie numérique contre la dépression**
Tamara KRCMAR, directrice produit international en charge de Deprexis, Servier
 - 6.4.1. Une approche de soins centrée sur les patients
 - 6.4.2. deprexis® : un outil complémentaire innovant
 - 6.5. **Économie de la santé : l'évaluation des nouveaux services**
Clémence THEBAUT, maître de conférences Economie de la santé, Université de Limoges
 - 6.5.1. Le risque d'inégalités sociales
 - 6.5.2. La complexité des dispositifs multi-technologiques
 - 6.5.3. Croiser les méthodes avec d'autres disciplines
 - 6.6. **Le bénéfice individuel direct immédiat**
 - 6.7. **Fixation des prix des médicaments : les angles morts**
Jean-Patrick SALES, vice-président du Comité économique des produits de santé (CEPS - section du médicament)
 - 6.7.1. Les fondamentaux de la décision
 - 6.7.2. L'évaluation médico-économique
 - 6.7.3. L'ASMR IV

- 6.7.4. L'ASMR V
- 6.7.5. L'observance
- 6.7.6. Les données de vie réelle
- 6.7.7. Les contrats de performance

6.8. Facultés de médecine : les missions évoluent

- 6.8.1. Un entrepôt de données unique en région parisienne
- 6.8.2. L'éducation des médecins

6.9. Remboursement et prévention

7. De nouvelles approches de l'évaluation des innovations pour des prises de décision plus efficaces

Professeur Jean-Yves FAGON, délégué ministériel à l'Innovation en Santé

- 7.1. **Accès au marché : 3 principes de base en santé**
- 7.2. **La complexité de l'innovation**
- 7.3. **La coordination des acteurs**
- 7.4. **Évaluation : trois axes de progrès**
- 7.5. **Co-construire le projet innovant en 4 phases**

8. Table ronde 3 – Quelle politique et quel cadre pour accompagner la transformation de la recherche ?

8.1. Introduction et modération

Jacques MARCEAU

8.2. Par la formation

Antoine TESNIERE, directeur général, Ilumens, conseiller santé auprès de la ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

8.3. Par la transdisciplinarité

Béatrice FALISE-MIRAT, déléguée générale, Medicen Paris Région

8.4. La filière industrielle du médicament (FINDMED)

Damien SALAUZE, directeur des opérations, Projet FINDMED, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), Hôpital Pitié-Salpêtrière

8.4.1. Présentation de la FINDMED

8.4.2. Partenariat : trouver la bonne idée

8.4.3. Deux facteurs limitants

8.4.4. Le profil idéal du directeur de recherche

8.5. Kurma : investisseur et créateur d'entreprise

Thierry LAUGEL, managing partner, Kurma Partners

8.6. Une course contre le temps

8.6.1. Le temps de la réflexion

8.6.2. Allonger la durée de vie des brevets ?

8.6.3. La fenêtre de tir des investisseurs : le modèle Kurma

8.7. Le cadre réglementaire : frein ou facteur de dynamisme et d'attractivité ?

1. Introduction

Jacques Marceau, président d'Aromates, expert Santé à la Fondation Concorde

La complexification est dans l'air du temps. Le débat que nous allons aborder n'a pas encore de réponse. Les usagers de la santé, les patients, la poussée formidable des technologies... Tout cela exige de la part des autorités de santé et des institutions un effort d'adaptation sans précédent.

Les thérapies sont entrées dans une nouvelle phase de leur évolution. Il n'y a plus que le médicament. C'est au milieu du XX^{ème} siècle que s'est conjuguée la capacité à protéger un brevet, une formule, avec l'avènement de molécules dont on pouvait tirer une rente. La chimie fine a profité de cette conjonction et un système s'est installé. Alors que la médecine traditionnelle avait recours à une pharmacopée, dont la connaissance était le simple produit de l'observation et de l'expérience, la médecine moderne, en utilisant des principes actifs isolés puis synthétisés, a été en mesure de créer son propre référentiel, afin d'évaluer le risque d'induction d'effets secondaires pour les mettre en balance avec leurs effets positifs.

Parallèlement à cette formule bénéfices-risques bien gérable, on a abandonné la plante médicinale, dont l'action thérapeutique procède de sa globalité – le totum – qui rend impossible la mesure de son efficacité.

Paradoxalement, la méthodologie bénéfices-risques semble aujourd'hui avoir atteint ses limites dans un contexte multi-technologique lié à l'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques et d'une métamorphose globale de la société accélérée par sa digitalisation. En effet, une molécule, un dispositif, des usages, des applications... sont devenus extrêmement compliqués à évaluer.

Quelles sont les solutions ? C'est ce que nous allons voir aujourd'hui avec des professionnels de santé, des représentants de l'industrie pharmaceutique et des représentants des institutions. Les parlementaires qui s'intéressent aux questions de santé sont précieux. Je remercie en particulier Olivia Gregoire, députée de Paris, qui a travaillé avec nous et nos amis du cabinet Deloitte à la préparation de ces Assises.

« Accès à l'innovation en santé : vers une nouvelle approche de l'évaluation ? » C'est volontairement que le sujet de ces Assises a inversé le rapport du market access. Comment le patient et le médecin vont-ils pouvoir accéder à cette innovation aujourd'hui ? Jamais nous n'avons eu autant d'innovations. Face à ce tsunami scientifique et technologique, il faut non seulement réussir à séparer le bon grain de l'ivraie, mais en plus parvenir à dégager les solutions efficaces en priorité.

2. Allocution d'ouverture

Olivia GREGOIRE, députée de Paris

Auparavant je dirigeais une entreprise qui accompagnait les PME et TPE, dont un grand nombre dans le domaine de l'innovation en santé. Aussi le thème de ces Assises me tient particulièrement à cœur.

2.1 L'innovation est au cœur du futur de la médecine, de notre système de santé. Et nous ne sommes pas les seuls à le penser. Selon un sondage Harris (avril 2017) :

Pour la majorité des Français, la réduction du déficit de la sécurité sociale passe :

- Par une meilleure organisation du système de santé : 89 %,
- Par un plus grand développement des actions de prévention : 83 %,
- Par le développement de la santé numérique (télémédecine, consultations à distance, dossier médical partagé...) : 56 %.

Organisationnelles, médicales, technologiques ou numériques, les évolutions sont constantes, exigeantes, importantes. Et les obstacles, juridiques, financiers, réglementaires, le sont tout autant. Pourtant les besoins d'innovation et d'accompagnement dans le domaine de la santé n'ont jamais été aussi nombreux. Il nous faut agir, tous : médecins, experts, politiques, scientifiques.

2.2 L'accès à l'innovation par les patients

Concernant l'organisation de l'offre de soins, nous sommes en train de passer d'un rapport vertical à une relation horizontale, alors que nous tendons vers une ubérisation de la médecine, c'est-à-dire vers une plus grande autonomie du patient dans la gestion de sa santé, avec la surinformation dont il bénéficie via internet par exemple. Oui la technologie va modifier les conditions de l'offre et de sa distribution et arriver à une grande autonomie du patient dans la gestion de sa santé.

2.2.1 La formation des médecins

Au-delà des lois et décrets, il faut également prévoir l'évolution des mentalités via la formation : préparer nos étudiants en médecine à développer une relation différente avec leurs patients, surtout quand certains peuvent faire pression sur leur médecin et ce dernier se sentir dépossédé de sa fonction.

Peut-être qu'il faut désormais considérer qu'un nouveau rôle du médecin est d'aider à faire le tri des informations collectées. Le patient sera d'autant plus impliqué dans les soins qu'il s'intéresse de près à sa maladie. Cette confiance est importante, la qualité de la relation médecin/patient faisant partie intégrante du soin et représentant une véritable aide à la guérison.

2.2.2 La personnalisation des traitements

D'après Orange Healthcare, les données de santé devraient être multipliées par 50 d'ici 2020, par le biais notamment des développements de la génomique, des équipements médicaux connectés, de l'informatisation des dossiers patients, ainsi que de l'utilisation des applications mobiles santé et des capteurs d'activité.

Comme dirait mon collègue député de l'Essonne Cedric Villani « la santé, c'est l'affaire de tous, et aussi celle des mathématiciens ! ». Oui les données sont importantes et je salue l'intervention d'Olivier Rey sur ce sujet.

2.2.3 Le financement de la télémédecine

Les outils numériques dans la e-santé ont une fonction éducative. Ils induisent en effet une meilleure responsabilisation des patients qui peuvent suivre en temps réel leurs indicateurs clés.

La télémédecine exploitant ces outils représente ainsi une chance formidable pour le suivi de certains patients chroniques nécessitant un suivi constant.

Nouvelle stratégie nationale de santé, Grand plan d'investissement et PLFSS : le développement de la télémédecine va d'ailleurs enfin être au cœur des politiques publiques de santé et illustre une prise de conscience salutaire. Cantonnée jusqu'à présent et depuis trop longtemps au périmètre d'expérimentations locales, la télémédecine a peiné à se développer, écrasée de toute part par des réglementations, l'absence de rémunération des actes de télémédecine, le retard pris par la publication des décrets l'an passé, tout cela a contribué à limiter sa croissance.

La France souffre d'un retard coupable, par excès de précaution. L'article 36 voté au PLFSS 2018, et que j'ai défendu, prévoit le financement des actes de télé-expertise et de téléconsultation par la voie conventionnelle et institue un nouveau cadre expérimental d'une durée de 4 ans pour la télésurveillance médicale.

2.2.4 Big data

En abolissant les frontières entre disciplines, métiers, recherches et pratiques, le Big data devrait permettre d'exploiter intelligemment des données qui ne le sont pas jusqu'à présent.

Les vrais leviers de développement du Big data sont tout autant politiques et juridiques que technologiques et économiques. Ainsi nous accompagnerons cette évolution comme nous l'avons déjà fait au sein du PLFSS et du Grand Plan d'Investissement.

Cependant, je rappelle que ces données collectées ne sont pas utilisées à d'autres fins que l'amélioration du soin. Je laisse la première table ronde sur ce sujet en discuter.

2.3 L'accès à l'innovation porté par le gouvernement

2.3.1 Grand Plan d'Investissement

Au sein du Grand Plan d'Investissement présenté en septembre par le Premier ministre, **5 milliards € seront fléchés vers les technologies numériques de santé** pour faire de la France un des leaders économiques dans le secteur de la e-santé, dont :

- La numérisation du système de santé : 1 Milliard € sur le quinquennat ;
- Le développement des maisons de santé et des centres de santé : 0,4 Milliard € sur le quinquennat ;
- L'investissement dans la recherche médicale : 0,5 Milliard € issus du Programme d'Investissement d'Avenir ;
- La modernisation et le renouvellement des équipements techniques et immobiliers hospitaliers : 3 Milliards €.

2.3.2 PLFSS 2018 : 3 mesures phares

Le PLFSS 2018 porte en lui une ambition forte en matière d'innovation, avec notamment :

- Les innovations du système de santé,
- Le déploiement généralisé et financé de la télémédecine,
- L'accélération de l'inscription des nouveaux actes de remboursement.

Comme je vous le disais : la France souffre d'un retard coupable par excès de précaution, alors même que nous disposons de l'excellence technologique, industrielle et bien évidemment médicale. Alors même que la France a tout pour être un champion en la matière !

Nous avons posé une première pierre avec ce PLFSS, mais nous avons besoin de vous pour faire de l'innovation en santé une chance pour tous. Je compte donc sur vous aujourd'hui, grâce à la superbe organisation de Jacques Marceau, son équipe et Deloitte, pour discuter, échanger et ...proposer.

3. La place de la statistique en médecine

Olivier REY, mathématicien, professeur de philosophie à l'Université Paris I, auteur de « Quand le monde s'est fait nombre »

Dans le travail sur la statistique qui m'a occupé ces dernières années, je suis parti du constat que nous vivons dans un monde où la statistique est partout. Mais comment expliquer ce fait ? La réponse est moins immédiate.

Aujourd'hui que la statistique donne son nom à une branche des mathématiques, on imagine volontiers que le développement des statistiques numériques trouve son origine dans la démarche scientifique moderne qui, dans sa défiance à l'égard des sensations, n'envisage le réel qu'à travers ce qui s'en mesure. Au fil de ces avancées, deux démarches en seraient donc venues à s'annexer : l'étude et la gestion des sociétés humaines dans tous leurs aspects. Cette vision simple est en grande partie fausse.

3.1 Au commencement de la statistique (fin 17^e s.)

D'un point de vue historique, on s'aperçoit que c'est dans les champs politique, économique et social que la statistique a déployé son essor à partir de la fin du 17^e siècle. Ses premières utilisations dans les sciences de la nature arrivent seulement au cours de la deuxième moitié du 19^e siècle. Sa constitution en discipline mathématique n'est intervenue que dans les premières décennies du 20^e siècle.

La référence première de la statistique répond à des préoccupations étatiques. Au commencement, il s'agissait de renseigner les princes et les gouvernants sur les caractéristiques et la situation des territoires et des peuples sur lesquels ils régnaient.

Très vite, les données recueillies se sont révélées utiles à d'autres fins.

- . Les registres des naissances et décès par exemple :
- Ils informaient les gouvernants sur la taille de leur population

- Ils permettaient d'évaluer l'espérance de vie d'une population donnée, d'où se déduisait ensuite le juste montant des viagers et des pensions
- Ils pouvaient jouer un rôle de veille sanitaire. Dès la fin du 17^e siècle, dans la région de Londres, on se mit à examiner très soigneusement ces registres afin de pouvoir déceler une éventuelle épidémie de peste dès ses premières manifestations, comme celle qui survint en 1665. Aujourd'hui, une épidémie se décèle d'après le nombre de requêtes sur le moteur Google.

3.2 Le débat sur l'inoculation de la variole

L'usage de la statistique dans l'examen d'une question de santé publique se produisit au début du 18^e siècle à propos de la variole, alors la 1^{ère} cause de mortalité en Europe.

Pour s'en prémunir, l'Asie connaissait la technique de l'inoculation qui fut introduite aux États-Unis et en Angleterre dans les années 1720. À Londres en 1721, on inocula six condamnés à mort auxquels le roi avait accordé sa grâce. La méthode fut promue, bien que les critiques et oppositions ne manquaient pas. L'opération n'étant pas sans risque : 1 décès pour 200 inoculations.

James Jurin, médecin londonien, a justifié la variolisation en comparant, d'après les statistiques disponibles, les dangers que celle-ci faisait courir au nombre de décès que la maladie occasionnait. Le débat sur l'inoculation de la variole était très vif en France. En 1760, le mathématicien suisse Daniel Bernoulli étudia cette question en tenant compte de l'incidence de la maladie, son taux de létalité et des risques liés à la variolisation. À l'époque, il évalua à 3 ans le gain en espérance de vie à la naissance qu'aurait procuré une inoculation généralisée (de 26 ans et 7 mois à 29 ans et 7 mois).

Ses résultats furent aussitôt contestés. D'Alembert lui reprocha notamment de ne pas tenir compte de la position subjective des personnes envers les risques de l'inoculation et de réduire le problème à un calcul d'utilité du point de vue de l'état.

Je note que ce débat au milieu du 18^e siècle est tout à fait similaire au nôtre actuellement sur la vaccination.

3.3 Premières études statistiques en médecine (début 18^e s.)

La question variolique a été relancée quand Edward Jenner remarqua que les femmes qui traiaient les vaches étaient très peu sujettes à la variole. Il attribua cette immunité au fait qu'au contact de vaches souffrant de la vaccine, une maladie infectieuse touchant les bovidés et les chevaux, elles avaient elles-mêmes contracté cette maladie, apparentée à la variole mais beaucoup moins dangereuse. Il en conclut qu'on pouvait immuniser contre la variole en contaminant les sujets non plus avec une souche variolique peu virulente comme auparavant, mais avec la vaccine, un phénomène d'immunité croisée. Des essais furent entrepris entre 1799 et 1806. Le fait remarquable est que ceux-ci ne furent plus effectués sur des prisonniers, mais dans les hôpitaux de Londres, Paris, Vienne et Boston, sur des centaines de personnes, ce qui permit une évaluation quantitative des résultats, et le développement d'analyses statistiques et probabilistes.

Le mathématicien Emmanuel-Etienne Duvillard souligna à l'époque : « *Avec la seule connaissance positive du nombre des morts de petite vérole à chaque âge, des morts d'autres maladies et des naissances qui ont fourni ces décès, données qui sont dans les registres de l'état civil, on peut, à l'aide de l'analyse mathématique, parvenir à la connaissance de la loi de mortalité dans l'état naturel et dans l'état non variolique, c'est-à-dire avec vaccination.* »

Quelques années plus tard, le grand mathématicien Laplace vanta les mérites de l'approche statistique en médecine : « Pour reconnaître le meilleur des traitements en usage dans la guérison d'une maladie, il suffit d'éprouver chacun d'eux sur un même nombre de malades, en rendant toutes les circonstances parfaitement semblables. La supériorité du traitement le plus avantageux se manifestera de plus en plus à mesure que ce nombre s'accroîtra, et le calcul fera connaître la probabilité correspondante de son avantage et du rapport suivant lequel il est supérieur aux autres. »

Pour la première fois, on énonça une méthode d'évaluation statistique des traitements.

3.4 Les adversaires des « méthodes numériques » (milieu 19^e s.)

Au cours des décennies suivantes, des médecins épousèrent ce point de vue. En France, Pierre Charles Alexandre Louis se fit l'ardent défenseur de la « méthode numérique ». Casimir Broussais soutint pour la chaire de pathologie interne de la Faculté de médecine de Paris une thèse intitulée « De la statistique appliquée à la pathologie ».

À l'époque, les détracteurs étaient légion. Ils étaient de 2 sortes :

3.4.1 Les tenants de la médecine comme art :

Farouchement hostiles à toute intrusion mathématique dans le domaine de la médecine, pour eux, chaque malade était unique, chaque diagnostic et chaque traitement résultaient d'un colloque singulier entre le médecin et son patient. Il leur apparaissait inconcevable et funeste de s'en remettre à la statistique qui par leur nature même obligeait à amalgamer des cas tous différents.

Lors du grand débat qui eut lieu à l'Académie de médecine, en 1837, au sujet de la statistique médicale, Benigno Risueno d'Amador, professeur à la Faculté de Montpellier et figure de proue des opposants aux méthodes numériques, fit valoir qu'en médecine les situations étaient trop variées et les éléments à prendre en considération trop nombreux pour se laisser mettre en tableaux, que l'approche statistique faisait de la maladie une entité séparée des malades, ignorait les histoires particulières, déshumanisait les patients et privait les médecins de leur jugement.

En regard, les partisans de la statistique faisaient valoir qu'il ne s'agissait pas de remplacer la médecine par les décomptes et le calcul, mais de lui adjoindre une méthode indispensable pour trancher certaines questions.

Il est vrai que les défenseurs des méthodes numériques n'avaient pas toujours cette sagesse. Lors du débat sur l'utilisation des statistiques à l'Académie de médecine, Jacques-André Rochoux a conclu ainsi son intervention : « *La statistique est plus forte qu'une Faculté, qu'une Académie et que toutes les Académies du monde : en un mot, la statistique médicale est vraie ; cela répond à tout.* »

3.4.2 Les partisans intransigeants de l'analyse causale :

Claude Bernard s'en fit le champion à partir des années 1840. Pour lui, l'approche statistique différait de la science comme l'empirisme du rationalisme, et ne pouvait représenter, au mieux, qu'un élément transitoire destiné à s'effacer dans la science constituée. « *Jamais la statistique n'a rien appris ni ne peut rien apprendre sur la nature des phénomènes.* » Or c'était cette nature qu'il appartenait selon lui à la science de comprendre afin d'indiquer ensuite au médecin la marche à suivre.

Aussi bien du point de vue des tenants de la médecine comme art que des tenants de la médecine expérimentale à la Claude Bernard, il ne s'agissait pas de soigner « en moyenne », en assimilant un patient à un cas général, mais de cerner un cas singulier – pour les premiers, à travers une appréciation personnelle du cas, éclairée par le savoir et l'expérience, pour les seconds à travers l'identification précise de la chaîne causale physiologique responsable des troubles ou de la maladie.

Les uns comme les autres avaient tendance à surestimer l'intelligence que, chacun à leur manière, ils prétendaient obtenir du malade ou de la maladie. Face aux résistances que le réel oppose souvent à une telle intelligence, le recours à l'analyse statistique, en dépit de ses limites, s'avère fécond : il n'a pas régressé avec les progrès de la médecine, mais au contraire augmenté.

3.5 De la statistique, mais pas que de la statistique !

Nous voyons que tous les termes de cette question sont présents dans le débat au 19^e siècle. Les objections des uns et des autres à l'application de la méthode statistique en médecine n'étaient pas infondées. Le risque, en accordant trop de place à la statistique, est de réduire la médecine à des procédures qui ignorent les personnes.

Cette tendance à s'en tenir strictement à des protocoles est accentuée par la contractualisation et la judiciarisation des rapports entre médecins et malades. On peut se réfugier derrière l'application d'un protocole.

Par ailleurs, il se trouve des gens aujourd'hui pour considérer que la science telle qu'elle s'est pratiquée depuis quelques siècles a fait son temps. Elle va bientôt pouvoir être avantageusement remplacée par la seule analyse statistique de données massives.

Ce n'est pas le lieu d'exposer ici pourquoi une telle idée est erronée, mais plutôt de signaler pourquoi la médecine, plus qu'une autre discipline scientifique, pourrait se laisser attirer par un tel mirage.

Dans bien des cas, l'impossibilité de dénouer l'écheveau des causes rend le recours à la statistique en médecine indispensable. De là à se confier entièrement à elle, il n'y a qu'un pas. Ce pas, il serait désastreux de le franchir, car ce serait à la fois résorber les personnes dans un tableau d'indicateurs et faire déchoir la médecine dans un pur empirisme. La médecine ancienne, dans son inefficacité, avait au moins pour elle de considérer chaque patient et de donner un sens à sa maladie. La quête de l'efficacité ne doit pas faire oublier ces vertus.

De la statistique donc, mais pas que de la statistique ! Je le reconnais, cette conclusion est d'une banalité confondante. Mais n'est-ce pas Jean-Jacques Rousseau qui en son temps a remarqué que la recherche de l'originalité peut amener à proférer beaucoup de sottises : « *Les premiers philosophes se firent une grande réputation en enseignant aux hommes la pratique de leurs devoirs et les principes de la vertu. Mais bientôt ces préceptes étant devenus communs, il fallut se distinguer en frayant des routes contraires. Telle est l'origine des systèmes absurdes [...].* » À défaut d'aboutir à une conclusion originale, j'ai donc essayé d'en délivrer une qui ne fut pas totalement absurde.

_ **Jacques MARCEAU** : On constate que dans ce tsunami d'innovations qui nous déborde aujourd'hui, il y a des constantes. 1837 : je note que les tenants de la médecine comme art considèrent que chaque malade est unique, il leur apparait inconcevable et funeste de s'en remettre à la statistique. Dans notre post-modernité, on continue à se poser ces mêmes questions.

4. Recherche clinique et évaluation : état des lieux des nouvelles approches en France et dans le monde

Professeur Philippe RAVAUD, Pr d'épidémiologie à l'Université Paris Descartes et Adjunct Professor à Columbia University (Mailman School of Public Health), directeur de l'équipe de recherche INSERM

4.1 Un système au bord de l'explosion

Actuellement, on se pose beaucoup de questions sur l'évaluation des traitements et des innovations.

Dans un système où quelques dizaines de médicaments nouveaux arrivent par an, auxquels s'ajoutent des dizaines de milliers de nouvelles applications, de nouveaux capteurs, de nouvelles interventions de toutes sortes, beaucoup de gens pensent qu'il faut repenser l'innovation thérapeutique et réinventer complètement les essais cliniques, parce que :

- **C'est un processus long et coûteux.** Dans les meilleures équipes internationales, il faut 10 ans entre une idée de recherche et la publication, estime le National Institute of Health Research (NIHR).

- **Ce système ne permet pas d'arriver à des conclusions de bonne qualité. Il y a un décalage entre l'arrivée des preuves et les recommandations.** Actuellement, environ 25 000 essais randomisés sont publiés par an. Malgré cela, le pourcentage des recommandations basées sur ces essais randomisés est extrêmement faible (moins de 10%). ce niveau n'augmente pas avec le temps.

. **Exemple avec la fibrillation auriculaire** publiée récemment : entre le niveau de preuve des recommandations 2014 par rapport à celui de 2001, il n'y a aucune modification.

Francis Collins (National Institutes of Health) estime qu'aujourd'hui, la plupart des études cliniques commencent de zéro et nécessitent des années pour terminer leur recrutement. La plupart n'y arrive jamais. Cette approche ponctuelle (*one-off*), qui nécessite la construction et la reconstruction permanente du système de recherche clinique, n'est pas la meilleure manière de fonctionner.

D'ailleurs, les États-Unis modifient complètement la manière de financer leurs essais cliniques. Ils cessent de les financer un par un et vont financer des réseaux.

4.2 Le futur de la recherche clinique

À l'avenir, on va :

- Simplifier les essais cliniques
- Utiliser de nouvelles technologies comme vecteurs de transformation des essais cliniques
- Utiliser de manière massive les études observationnelles qui pour l'instant ont été relativement négligées
- embarquer des essais cliniques au sein de cohorte ou de registres existants

4.3 Comment simplifier les essais cliniques ?

Les essais cliniques se complexifient depuis quelques années. 1 seul essai peut coûter plusieurs centaines de millions d'euros. Pourtant les seuls facteurs importants sont la randomisation (la randomisation en ligne ne coûte rien) et l'intervention. Tout le reste de l'étude pourrait être simplifié. Comment réduire leur complexité de manière drastique ?

- **En obtenant des critères de jugement d'une manière un peu différente.** Des dizaines de visites et de critères de jugement ne sont probablement pas utiles. On a besoin d'un bon critère de jugement recueilli chez la plupart des malades. On veut que ces critères de jugement soient importants pour le patient. On peut les collecter en routine dans le cadre du soin. En Angleterre, le système va permettre de recueillir des données cliniques en permanence chez le malade, ce qui permettra de faire l'évaluation de l'efficacité des traitements.

- **En utilisant des données issues de bases de données médico-administratives.** Par exemple, pour des traitements dans le domaine cardio-vasculaire, si le critère de jugement est le décès, vous n'aurez pas besoin de mettre en place toute une organisation pour recueillir cette information.

- **En utilisant des données générées en permanence par les patients** via des applications ou des capteurs. Elles permettront d'obtenir à très faible coût des informations sur les patients.

- **En utilisant** des « *patient-reported outcome* », dont le recueil a un coût extrêmement faible.

4.4 Les nouvelles technologies transforment les essais cliniques

- **Les essais « *direct-to-participant* »** : ils suppriment les centres de recrutement des malades. Un seul centre coordinateur sert à l'ensemble des essais pour tout réaliser, à distance, au domicile du malade : le recrutement, l'évaluation de l'éligibilité, la signature des consentements, l'information du malade (un petit dessin animé raconte l'essai), les examens biologiques (envoi d'une infirmière à domicile), l'envoi du médicament, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance. Pour un certain nombre d'essais, c'est possible. Plusieurs sociétés se sont déjà lancées.

- **Les essais « *bring your own device* »** : le smartphone des malades est utilisé pour récupérer un certain nombre de données dans le cadre des essais.

4.5 Penser la recherche clinique différemment : les études observationnelles

Aujourd'hui, on dépense une énergie folle pour recueillir des données. Or les sources de données se sont multipliées : registres, cohortes, données hospitalières collectées en routine, données médico-administratives, données issues des outils connectés... On pourrait mieux les utiliser pour faire de l'évaluation, des innovations et des traitements.

. **Exemple sur la pharmaco-vigilance** : certaines sociétés l'abordent en analysant tout ce qui est communiqué par les patients sur internet, des milliards de post sur tous les réseaux sociaux, pour évaluer la tolérance des médicaments. Cela permet notamment d'avoir une bonne vision sur les motifs de plaintes des malades. C'est réalisé en routine et accessible très facilement.

. **Exemple sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA)** : la revue de l'Académie des Sciences Américaine PNAS (*Proceedings of the National Academy of Sciences*) publie un article sur l'utilisation potentielle du lithium dans la SLA, avec un effet classique de médecine expérimentale, quelques souris traitées donnant de bons résultats, un ou deux malades traités et une conclusion disant que le lithium pourrait avoir un intérêt dans le cadre de la SLA. Ce médicament est disponible

sur le marché pour d'autres indications. Immédiatement les malades atteints du SLA en discutent et certains prennent ce médicament. « *PatientsLikeMe* », un Facebook destiné à mettre en réseau les malades (600 000 patients aujourd'hui), met alors en place des questionnaires sur la SLA et obtient des données qui lui permettent de comparer, avec des méthodes statistiques sophistiquées, quelques centaines de malades qui ont pris du lithium versus quelques centaines qui n'en ont pas pris. Il démontre que l'utilisation du lithium ne révolutionnera pas le traitement de la SLA. Ils ont été capables de rendre cet avis avant que le NIH n'ait financé le premier essai sur le lithium dans la SLA. Cet essai sera lancé et arrêté un an plus tard en raison de l'absence de résultats positifs. À ce sujet, « *Nature Biotechnology* » a considéré qu'on pouvait accélérer la recherche clinique avec l'utilisation de ce type de données.

4.6 Bases de données cliniques : de grands avantages

Il y a donc un rationnel extrêmement fort pour utiliser les données observationnelles dans le cadre d'une recherche d'efficacité comparée des médicaments (*Comparative Effectiveness Research – CER*).

Ces bases de données cliniques présentent de grands avantages :

- Prise en compte de tous les utilisateurs et peu de biais de sélection
- L'effectif est en général potentiellement énorme
- Un suivi à beaucoup plus long terme que dans un essai classique
- Richesse des données, en termes de gravité de la maladie, existence de multi-morbidité, etc
- C'est le reflet d'utilisation de médicaments en vie réelle
- Elles sont disponibles immédiatement

Partout dans le monde, on voit se construire de grands consortiums qui vont mettre en commun des données.

. **Exemple de SUPREME-DM1** : cette base de données américaine compte 1,2 millions de patients diabétiques. Qui des quelques centaines de patients dans les essais randomisés, ou des millions de malades dans les bases de données des différentes HMO américaines (*Health Maintenance Organizations*), va pouvoir me renseigner au mieux sur la metformine ?

4.7 Intégrer des essais cliniques dans les cohortes ou registres existants

De plus en plus, on fait des essais embarqués dans une cohorte, des essais TwiCs « *trials within cohorts* ». En Suède, ils ont un registre dans le domaine de l'infarctus du myocarde qui enregistre en routine toutes les procédures. Il couvre 100% des hôpitaux, 80% des malades, et permet d'avoir accès à 20 000 infarctus par an, toutes procédures effectuées incluses.

Une petite randomisation et un consentement des malades ont été ajoutés à ce système. En quelques mois, l'essai TASTE a pu être réalisé sur la base d'un recrutement de 20 000 malades pour comparer 2 procédures différentes pour l'aspiration du thrombus.

Le coût de cet essai était de 300 000 \$ (50 \$ par patient) pour un nombre de malades inclus 10 fois supérieur à l'essai précédent dans ce domaine.

Un éditorial du *New England* s'est même demandé si c'est la prochaine disruption dans la recherche clinique.

On possède des registres et des cohortes dans beaucoup de domaines. Le recrutement est accéléré puisque les malades sont déjà recrutés, et le coût est moindre puisque le coût de la cohorte ou du registre est déjà pris en charge.

4.8 Projet ComPaRe2, une communauté de patients pour la recherche

L'étape suivante consiste à créer nous-mêmes une cohorte pour faire une plateforme qui servira à :

- Accélérer le recrutement dans d'autres essais

¹ SUPREME-DM (*Surveillance, prevention, and management of diabetes mellitus*). www.supreme-dm.org

² <https://compare.aphp.fr>

- Faire des essais embarqués

- Sur les maladies chroniques en général (et non plus sur une maladie donnée). Environ 70% des patients atteints d'une maladie chronique ont une 2ème, voire une 3ème maladie chronique. Et 80% des diabétiques présentent une multi-morbidité (avec 2,9 maladies chroniques en moyenne chez les moins de 65 ans et plus de 6 maladies chroniques chez les + 65 ans.)

. Un modèle de recherche collaborative :

Le Projet ComPaRe cherche à réinventer la recherche clinique en créant une grande e-cohorte de malades chroniques.

Porté par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, ce projet est ouvert à toute équipe de recherche publique hospitalière, universitaire ou institutionnelle.

L'ambition est de passer d'une myriade d'études indépendantes, de taille modeste, et nécessitant un financement des données spécifiques utilisées qu'une fois, à un modèle de recherche collaborative :

- Les informations de sources multiples proviennent des patients ;

- Ces informations peuvent être liées aux données de routine collectées dans le cadre du soin et aux bases de données médico-administratives ;

- Elles seront combinées, organisées et partagées pour répondre à de multiples questions de recherche et pour permettre de faire des essais embarqués dans cette cohorte.

Pour l'instant, nous n'en sommes qu'au début, 3000 malades sont recrutés. Cette communauté de patients va donner du temps pour la recherche. Les données sont recueillies à leur domicile (« *patient-reported outcome* » et « *patient-reported experience measures* »).

Cette cohorte sera enrichie avec des données autres. Elle servira de plateforme pour répondre à de multiples questions, et aussi faire des essais d'interventions embarquées dans la cohorte.

. Les patients deviennent des actants :

En participant à la gouvernance, ils décident de certaines des questions de recherche et ils influent sur ces questions.

Les participants répondent régulièrement à des questionnaires concernant leurs maladies, leurs symptômes, leurs traitements, leurs relations aux soignants ...

Ils peuvent devenir ambassadeurs en aidant à recruter d'autres malades.

_ **Jacques MARCEAU** : Une partie de la valeur procède de l'observation. À l'instar de booking.com qui capte la relation, il est permis de penser que les GAFAs parviendront à capter une partie de cette valeur.

5. Table ronde 1 — Nouvelles méthodes d'évaluation à l'ère du big data et de l'internet des objets

5.1 Introduction et modération

Docteur Yannick PLETAN, directeur général, ULTRACE Development Partner

J'ai un passé hospitalier, suivi de quelques dizaines d'années dans l'industrie pharmaceutique, principalement en recherche clinique. Le terme « Accès » a été prononcé. Mais qui accède, à quoi, pourquoi et par où ?

- L'industriel pense à l'accès de son médicament à un marché

- Le patient pense à la possibilité d'accéder au médicament

- Pour le médecin, c'est la possibilité de le prescrire

- Pour l'économiste de la santé, c'est la possibilité de prise en charge

L'accès tourne autour de deux notions : utilisation et évaluation. Auparavant, on passait de l'utilisation à l'évaluation, en « raffinant » éventuellement l'objet pour le rendre de plus en plus utile.

Pour les solutions de santé, les populations sont exposées, et donc on a tendance à faire précéder par l'évaluation la diffusion large. Miracle de la démocratie, cette fonction d'évaluation est dévolue à des autorités qui décident de donner, ou pas, l'accès large des médecins et des patients aux traitements, aux solutions thérapeutiques, ainsi que l'accès à la prise en charge économique.

Ces solutions sont de plus en plus multi-technologiques : médicaments, dispositifs, objets connectés, processus de la chirurgie ou du diagnostic.

L'évaluation va-t-elle évoluer elle aussi, en intégrant d'autres dimensions sociétale, technologique ou médicale ?

Pour y répondre, chaque praticien va apporter son éclairage. Ils viennent de mondes qui sont malheureusement aujourd'hui parallèles. Tôt ou tard, ils devront s'interpénétrer. Mais c'est justement le passage de l'évaluation qui pose problème. On a appris en quelques dizaines d'années à passer d'une médecine empirique au monde de la statistique. Dans les années 1920, un médicament était bon pour usage si le rapport de médecins experts avait validé une étude sur 20 malades ! Il y a encore 20 à 30 ans, la Food and Drug Administration (FDA) ne reconnaissait que des tests statistiques extrêmement basiques tels qu'on les pratiquait déjà au 18^e siècle. Une analyse de variance n'avait pas grâce à leurs yeux !

D'un côté, les systèmes ont évolué, de l'évaluation du malade à l'évaluation de la maladie, par des méthodes qui font des moyennes et qui rassemblent. De l'autre, les approches sont atomisées, provenant de sources multiples, elles doivent pouvoir apporter une connaissance utilisable et supporter des décisions de santé.

Sauf qu'aujourd'hui, on ne sait pas comment faire. Pourtant les payeurs, qui sont toujours les plus pragmatiques, s'y intéressent. Par contre, les autorités d'enregistrement sont très frileuses à les regarder.

Jean-Pierre ARMAND, quel est votre point de vue de praticien sur l'évaluation ?

5.2 Cancérologie : le rôle du médecin dans l'évaluation des médicaments

Jean-Pierre ARMAND, senior consultant oncology, Early Drug Therapeutic Innovation Department (DITEP), Gustave Roussy ; VP CSMO, Cancer Campus Grand Paris

Cancérologue, médecin, je suis un peu l'excuse des 19 et 20^e siècles. J'interviens dans un domaine de maladies beaucoup plus dur que le diabète ou les maladies coronariennes. En cancérologie, les sanctions sont beaucoup plus rapides, à la fois de la maladie ou du médicament quand il est en rupture et qu'il amène un mieux. Dans ce domaine, vous avez le système classique des phases III, que l'on retrouve en cardiologie. Et vous avez la phase I, un domaine très particulier.

5.2.1 La valeur des essais précoces

En tant que responsable d'une unité de développement, je gère les études de phase I, c'est-à-dire la proposition des molécules après la dernière souris aux premiers 100 malades. C'est le moment où le malade est exposé à un médicament souvent toxique, après une pré-clinique relativement courte, avec une toxicologie limitée. Il s'agit de voir, à partir de 100 malades, quel est le risque toxique – c'est le premier objectif – et maintenant le début d'efficacité du médicament.

J'ai l'ambition de croire qu'avec les 100 malades, on va tout connaître sur un médicament, lui prédire son avenir et prétendre ensuite, avec des essais randomisés, convaincre les sceptiques et les régulateurs de son intérêt.

Si les données concernant les 100 premiers malades sont gérées par des personnes qui connaissent bien la maladie, qui les intègrent tous eux-mêmes, on sera capable de connaître le résultat de la phase III.

5.2.2 L'enregistrement en période probatoire

On l'a fait. Au XX^e siècle, la France a ainsi enregistré trois médicaments en s'arrêtant aux phases II, c'est-à-dire sans essais comparatifs, et elle s'est engagée en mettant les médicaments en probatoire, avant le financement de la sécurité sociale qui a servi à construire les phases III. Ces médicaments sont

devenus des blockbusters, parce qu'ils ont convaincu le monde en phase III de l'efficacité d'une molécule qui avait été enregistrée en phase II.

Le pays servait de territoire de développement et d'opportunité financière à des molécules. Aujourd'hui on n'est peut-être plus aussi dynamique. C'est un point faible. Les Américains font du probatoire actuellement, quand l'Europe ne le fait plus. On attend que la preuve soit faite avant de développer le médicament et de le reconnaître.

5.2.3 Le déclin des études de phase III

Au niveau de l'essai précoce, on peut donc donner de la valeur à un médicament, parce que l'on recherche un médicament en rupture. Actuellement, le nombre de molécules semblables (*me too*) est énorme sur le marché, et désespérant. Or un *me too*, c'est quelque chose qu'on ne peut pas bien sentir au niveau de l'essai clinique, parce que l'on ne voit pas sa rupture. Par contre, la phase III va vous dire, à pile ou face, si le médicament est bon ou moins bon.

. En cancérologie, 80% des études de phase III sont négatives actuellement.

Ce domaine s'effondre petit à petit. On se lance dans ces études en investissant beaucoup d'argent et en espérant ne pas avoir à les reproduire quand elles sont positives.

5.2.4 La médecine de précision

Au même moment, les biomarqueurs permettent de sélectionner une population très pointue qui a l'anomalie correspondant au médicament. Les taux de réponse sont très impressionnants, mais la réponse n'est pas tout. L'exigence en cancérologie, ce n'est pas qu'une tumeur diminue, c'est que le malade vive plus longtemps. La médecine de précision crée une nouvelle dynamique ; très tôt, on a une connaissance de la molécule, beaucoup plus importante qu'elle ne l'était au XX^e siècle. C'est un grand avantage.

_ **Yannick PLETAN** : Si l'on pense au malade, on pense à l'individu et donc à s'écarter de la moyenne pour revenir vers le singulier. Alexandre TEMPLIER, avez-vous des pistes pour venir en aide à la recherche classique ?

5.3 Apprentissage automatique : l'appréhension de l'hétérogénéité

Alexandre TEMPLIER, cofondateur et président, Quinten France

Depuis 10 ans, Quinten travaille dans la data science pour valoriser la donnée, en particulier dans le domaine pharmaceutique.

La phrase de Claude Bernard est intéressante. On sait très bien que le cerveau humain d'un médecin fait des choses que la machine ne peut pas faire. La machine qui cherche à mimer le cerveau dans le processus d'apprentissage n'égale pas le cerveau humain, ne serait-ce que par tous les signaux perçus pas l'humain qui ne sont pas stockés dans les données.

Là où la statistique cherche à établir une vérité sur une efficacité, une sécurité, etc., avec des données plus ou moins volumineuses, riches, le cerveau humain va chercher à comprendre la nature des phénomènes.

Cependant, la capacité de la machine de détection systématique de motifs fréquents est supérieure à celle de l'humain. Nous mettons beaucoup plus de temps à conscientiser ce qui commence par être une intuition, puis donne lieu à une vérification, pour quelquefois devenir une connaissance.

. C'est ainsi qu'une étude clinique concluant à une valeur moyenne d'efficacité peut cacher des profils de patients pour lesquels un traitement est extrêmement efficace, et dans la même base, des profils de patients pour lesquels le traitement a un effet délétère. Nous l'avons constaté. C'est quasi systématique.

Comment détecter ces profils ?

La statistique n'aime pas tellement l'hétérogénéité, or c'est précisément l'hétérogénéité des échantillons qui met un frein aux comparaisons ; qui rend les modèles prédictifs globaux difficilement généralisables.

Les nouvelles méthodes de machine learning ne sont-elles pas une opportunité pour la médecine ? En couplant le meilleur des mondes du côté de la machine et du cerveau humain, on augmente la portée de la conscience humaine, en apportant des enseignements ou des perceptions qui n'ont pas encore été rendus conscients par l'expérience individuelle.

Yannick PLETAN : Denis COMET, vous êtes la voix canonique de l'essai clinique. Toute votre vie s'est organisée autour de ces fameuses preuves. Peut-on croiser les deux méthodes ? Big data et machine learning peuvent-ils s'inscrire dans l'univers des essais cliniques ? Ont-ils des impacts sur la réalisation, l'acquisition et l'exploitation des données, voire sur leur économie ?

5.4 Vers des études hybrides

Denis COMET, président de l'AFCRO

5.4.1 Diminuer le coût de la recherche

L'AFCRO représente les entreprises de la recherche clinique. Le coût de la recherche a explosé. La contrainte économique est très forte : il faut diminuer le coût de la recherche. Les nouvelles technologies de transmission de l'information vont le permettre, que ce soit par exemple grâce :

- **A l'ouverture du Système national des données de santé (SNDS)**³,

- **Aux données des objets connectés** : demain il sera absurde de demander à un médecin de mesurer la tension artérielle d'un patient. Les objets connectés seront probablement au domicile du patient. Les données viendront des patients et non plus des médecins. Le Pr Ravaud a donné plein d'exemples. Demain, on s'attachera plus à l'impact sur le patient qu'à la vision du médecin.

De plus en plus d'agences y sont sensibles. On va aller de plus en plus vers les patients.

5.4.2 Bases de données et études ad hoc

Les nouvelles technologies et les grandes bases de données vont changer la nature de certaines études. L'avenir appartient aux études hybrides qui combinent les bases de données et les études ad hoc. On aura besoin de faire des études ad hoc, avec recrutement de centres, de patients... Mais la représentativité sera validée en interrogeant simplement la base de données du SNIIRAM⁴, qui pourra également servir à faire des redressements nécessaires.

Au-delà du coût, c'est une question d'accès aux traitements. Lorsque l'on diminue les coûts de la recherche, la mise à disposition du traitement est également plus rapide.

5.4.3 La méthodologie en question

Des masses de données importantes peuvent s'avérer extrêmement utiles. Cet exemple devrait plaire au Pr Ravaud. Il y a plusieurs années, un épidémiologiste israélien a présenté une étude extrêmement intéressante à l'AFCRO sur les cancers du colon et hémoglobine. Ils avaient la chance d'avoir un hôpital où la population régionale était captive depuis 20 ans. Donc des données de masse. La numération formule sanguine (NFS) était systématique. En modélisant une cassure à un moment de la courbe de l'hémoglobine dans l'examen, il était possible de détecter la survenue des cancers du colon par rapport aux méthodes classiques d'évaluation des patients.

Quand on a des données disponibles et qu'on peut les exploiter correctement, on obtient des résultats très intéressants.

Par contre on ne sait pas quelles vont être les bonnes méthodes pour exploiter ces grandes masses de données.

³ La loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé instaure, en son article 193, le Système national des données de santé (SNDS) et revoit le circuit pour accéder aux données. <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/acces-aux-donnees-de-sante/mise-en-oeuvre-du-systeme-national-des-donnees-de-sante-et-nouveau-cadre-d/article/mise-en-oeuvre-du-systeme-national-des-donnees-de-sante-et-nouveau-cadre-d>

⁴ SNIIRAM : Système national d'information inter régimes de l'Assurance maladie.

5.5 Les angles morts de la représentativité

_ **Yannick PLETAN** : Le canon de l'évaluation, ce sont des méthodes qui consistent à répondre par oui ou non à des questions, avec un seuil de sécurité pour affirmer que rien n'est dit au hasard. Ces méthodes reposent sur des analyses de moyennes, de pourcentages, de différences entre une population exposée à une solution thérapeutique et une population qui ne l'est pas. Tout le système d'évaluation est bâti là-dessus. Chaque expérience est une sorte d'échantillon de population à qui on ne pose pas toujours exactement la même question et l'on obtient une réponse.

L'autorité a l'obligation et le privilège régalien de décider de l'AMM. Ce point est extrêmement fort.

Ces méthodes permettent-elles réellement de décider ? Plus scientifiquement, permettent-elles de répondre à la question posée ? Comme l'a montré Alexandre Templier, certains produits sont stoppés en cours de développement à cause d'un ou deux essais négatifs, mais on peut s'apercevoir que le produit n'est pas toujours inefficace. L'évaluation du produit est-elle en cause ou c'est l'échantillon qui n'était pas bien représentatif ? L'approche big data se heurte à des critiques méthodologiques, parce que les risques de découvrir une différence par hasard (risques de première espèce) sont très grands du fait des dizaines de milliers de comparaisons.

5.5.1 Machine learning : un changement de culture

_ **Alexandre TEMPLIER** : Les technologies existent déjà, mais les habitudes persistent. Aujourd'hui on utilise toutes ces techniques pour répondre à une question fermée oui/non. En réalité, le machine learning se compose d'un très grand nombre de méthodes. Certaines d'entre elles vont permettre de répondre à des questions ouvertes, pour aller vers une découverte de « la nature des phénomènes » (Claude Bernard).

Une difficulté se pose : il faut accepter que les hypothèses peuvent être générées, ou complétées, par de la data, des machines qui explorent de la donnée. Pour les experts qui ont l'habitude de générer des hypothèses suite à des dizaines d'années d'expérience, ce n'est pas rien.

Avant même d'évoquer le big data et les objets connectés, les données existantes offrent déjà de nombreuses opportunités de le faire.

5.5.2 Détecter les sous-populations

_ **Alexandre TEMPLIER** : Nos approches de machine learning consistent à rechercher des sous-groupes qui montrent des caractéristiques intéressantes pour la question posée (réponse à un traitement, sécurité d'un traitement...), afin de générer des hypothèses et les valider sur d'autres données indépendantes. Pour aller vers une validation ultime de ces hypothèses, on peut alors le faire en prospectif random.

Il est frappant de constater la position de tous les experts sur cette question. Lorsqu'on leur demande : « Sur des millions de patients qui ont telle pathologie dans le monde, y a-t-il un ou plusieurs profils de répondeurs à votre traitement ? » La réponse est invariable : « ces populations de répondeurs ont à peu près la même taille. » C'est faux, certaines sont plus petites que d'autres. Qui sont-elles ? Comment les caractériser ? « On ne sait pas, mais on va constituer un échantillon de 1000 patients – ce qui est déjà une belle étude – soi-disant représentatifs de la population-mère, avec des variables définies préalablement, arbitrairement. » En creux, on ne verra pas l'absence de certaines populations de répondeurs. On va considérer que les populations de répondeurs sont toutes présentes dans cet échantillon, dans des proportions comparables à celles de la population-mère.

La solution magique n'existe pas pour constituer un échantillon représentatif. Mais en allant à la recherche de ces sous-groupes qui potentiellement montrent un signal inattendu, qu'on ne peut pas trouver avec de la statistique, on se donne une chance : tiens, entre deux-trois variables, il se passe des chose, vérifions si cela se passe dans d'autres échantillons.

À partir du moment où il y aura une prise de conscience, les découvertes vont s'accélérer.

_ **Yannick PLETAN** : Peut-on rater des études ?

_ **Jean-Pierre ARMAND** : Oui. Je partage totalement cet avis, en particulier avec l'apparition des biomarqueurs, qui permettent de sélectionner ces sous-populations et de reconstruire une phase III à partir d'une donnée d'une phase III négative.

Je viens de créer une société dont l'objectif est de récupérer les molécules perdues en phase I. Actuellement, 80% des molécules sont mortes à la fin de la phase I. Or on se base sur 100 malades, la part d'erreur est colossale. Le but est de relancer ces molécules à partir des données très cliniques dont on dispose sur ces molécules et que le clinicien sait analyser.

5.5.3 La médecine traditionnelle chinoise à l'épreuve du big data

_ **Jean-Pierre ARMAND** : Actuellement, les Chinois prennent le chemin du big data pour exporter leur médecine traditionnelle. Ils importent au prix fort tous nos médicaments qui marchent remarquablement bien après les phases III. Mais sur place, ils ont une utilisation locale extraordinaire de la médecine traditionnelle chinoise (TCM), avec un retour sur investissement prodigieux. Pour convaincre les autorités réglementaires de l'exporter en Europe et en France en particulier, ils vont les soumettre à l'épreuve du big data. Ils disposent pour cela de 3 000 ans de données concernant l'acupuncture ou certaines thérapeutiques non prouvées. Et il se trouve qu'au sein de leur population de près de 1,4 milliard d'habitants, les personnes âgées de 80 ans ont quasiment toutes un smartphone qui fonctionne. Les dames de 80 ans l'utilisent pour payer des légumes ou louer un vélo. Plutôt que de passer par des phases III, ils ont l'intention de développer cette approche big data pour aller identifier les populations qui peuvent bénéficier de l'acupuncture pour le traitement de la douleur ou de certaines pathologies neurologiques (schizophrénie, etc.). Ces pathologies sont difficiles à gérer au plan méthodologique, il n'y a pas de modèle prédéfini et parfois ces molécules ne sont pas forcément bien homologuées au plan pharmacologique (mélange de plusieurs plantes). Mais ils ont des interprétations physiopathologiques chinoises et ils vont soumettre l'enregistrement de ces molécules aux autorités réglementaires sur la base du big data.

5.5.4 L'immunothérapie

_ **Jean-Pierre ARMAND** : Nous avons un second exemple avec l'immunothérapie qui a failli ne pas voir le jour. Sur 100 malades, seulement 10 malades répondaient et en bénéficiaient. Parmi ces 10 malades, 7 étaient guéris. Il fallait attendre 3 à 4 ans après arrêt du traitement pour savoir qu'ils étaient guéris. Actuellement, nous devons faire face à une rupture complète. Les études qui annonçaient la survie sans aggravation (progression-free survival), c'est-à-dire le moment où la maladie repart, n'étaient pas significatives. Il fallait attendre la survie pour voir que ces 10 malades impactaient un examen de phase III...

Toute une série d'éléments vont dans le sens de la gestion et l'utilisation des big data pour détecter les sous-groupes. Par contre, pour les nouveaux médicaments, on ne dispose pas de big data.

5.5.5 L'évolution méthodologique

_ **Yannick PLETAN** : Au bout de 3 ans, on s'aperçoit que 10% des patients ont répondu. Pour aller vers une 2ème étude, il faudra prendre des patients qui répondent à un certain nombre de caractéristiques que l'on va ré-exposer pendant 2 ou 3 ans. C'est long. Peut-on faire des essais cliniques fiction un instant ? Ne peut-on pas plutôt piloter des études par une hypothèse qu'on avance au fur et à mesure, et qui sera enrichie dans son recrutement ultérieur par ces sous-populations existantes, de façon à aller vers une population tout de suite beaucoup plus conclusive ?

_ **Alexandre TEMPLIER** : Au-delà de cette accumulation qui permet de valider les hypothèses que vous avez formulées initialement, les données peuvent générer d'autres hypothèses. En chemin, n'oubliez pas d'apprendre des données. Les outils existent. Ils permettent de suivre le chemin de l'hypothèse initiale en temps réel, de l'enrichir, voire de la préciser. C'est un premier enjeu de cette évolution méthodologique. Sur les nouvelles molécules sans donnée existantes, on n'y échappera pas. Et sur les molécules existantes, il existe déjà plein de données.

Pour conclure, je voudrais dire que le volume des données n'est pas la panacée. Avec l'intelligence artificielle et l'apprentissage automatique, certaines données toutes petites ont beaucoup de valeur, quand d'autres, qui sont massives, n'ont absolument aucune valeur en fonction des mêmes objectifs.

5.5.6 L'évaluation réglementaire directe

_ **Yannick PLETAN** : Dans l'évaluation, il est des frontières qu'on ne franchit pas actuellement. Comme de changer de méthode en cours d'essai, ou d'obtenir directement, d'analyser et d'utiliser réglementairement les données des patients. Jean-Pierre ARMAND nous a mis l'eau à la bouche avec ces centaines de millions de patients chinois et ces milliers d'années d'empirisme de la médecine traditionnelle chinoise. Peut-on imaginer des essais sans médecin, dans un rapport direct entre patients, méthodologistes et rapporteurs ?

_ **Denis COMET** : C'est le futur. Par contre, il y a une certaine angoisse à utiliser d'autres méthodes et à conclure. On a peur de prendre une mauvaise décision. Dans le schéma classique, la donnée patient est souvent plus relevante. J'en suis persuadé.

Les associations de patients sont présentes depuis peu dans les instances réglementaires. Il faut plusieurs voix pour refaire une vérité. Et ensuite casser certains tabous très rassurants d'une méthodologie datant du 19^e siècle.

_ **Jean-Pierre ARMAND** : La sérendipité est l'un des éléments critiques de la découverte en médecine. Nombre de molécules ont été découvertes par hasard chez nous. Mais on n'aime pas le dire. On préfère rester sur l'idée de découvertes rationnelles et parfaitement construites. Mais je crois que la sérendipité, que nous avons tous utilisée dans le développement de nos médicaments, sera révélée sans doute par le big data et le croisement d'associations utiles à soulever au moins des hypothèses, et peut-être beaucoup plus.

6. Table ronde 2 — Vers de nouveaux modèles de prix et de prise en charge ?

6.1 Introduction et modération

Thomas CROISIER, partner, Monitor Deloitte

On parle beaucoup de l'amélioration de la qualité de l'offre de soins, au meilleur prix, et récemment surtout avec une emphase particulière sur le médicament. Toutefois cette recherche d'efficacité semble aller bien au-delà et commencer en amont, par exemple au niveau de l'hôpital, avec de vraies opportunités à considérer. Professeur FRIEDLANDER, pouvez-vous nous en dire un peu plus dans le contexte de Paris Descartes ?

6.2 Hôpital : repenser le périmètre des établissements

Professeur Gérard FRIEDLANDER, PU-PH en physiologie, Doyen de la Faculté de médecine Paris Descartes

J'ai retenu trois choses dans une déclaration récente de notre ministre de la santé : on devrait pouvoir arriver à faire mieux avec autant ou à faire aussi bien avec un peu moins ; on devrait réussir à mieux maîtriser l'excès de dépenses, et enfin, la tarification à l'activité (T2A) n'est peut-être pas la réponse à tout.

6.2.1 AP-HP : des ensembles cloisonnés

La Faculté de médecine Paris Descartes compte 4 grands hôpitaux publics de l'AP-HP : Hôpital Cochin, Hôpital Necker-Enfants malades, Hôpital européen Georges Pompidou et l'Hôtel-Dieu, en lien avec l'hôpital Sainte-Anne dédié aux neurosciences et à la psychiatrie.

Des médecins y travaillent, dont des médecins hospitalo-universitaires rattachés à la Faculté de médecine Paris Descartes.

Derrière cette façade ripolinée du plus bel ensemble hospitalo-universitaire de France, il y a du patriotisme de site, c'est-à-dire que les groupes hospitaliers se tirent la bourre pour de l'activité. C'est la course à l'échalote.

- Je fais plus, et au final, c'est la sécurité sociale et les patients indirectement qui paient.

- J'ai intérêt à garder dans mon territoire le maximum de lits. Dans ces conditions, que devient le virage ambulatoire ?

- C'est « ta T2A », c'est « ma T2A », et je vais faire en sorte qu'elle reste la mienne et qu'elle augmente, parce que c'est là-dessus que je suis évalué pour avoir le maximum de chars et de divisions.

- L'impact sur la recherche et l'innovation est négatif. Les cohortes ne sont pas fusionnées, chacun fait sa recherche dans son coin, etc.

Nous sommes loin de l'*outcome measurement*, l'évaluation des résultats de la performance globale des systèmes de santé, qu'ils viennent des patients, des cliniciens ou de tout autre professionnel de santé.

6.2.2 Le groupe hospitalier Paris Descartes

À l'Université Paris Descartes, j'ai essayé de raisonner en termes de périmètre, et non plus de territoire. Il y a 100 000 salariés à l'AP-HP, c'est dur à manoeuvrer.

Et si l'on fabriquait le groupe hospitalier Paris Descartes ?

En raisonnant à l'échelle d'une Faculté, à taille humaine, nous aurons un ensemble qui n'est plus cloisonné, et l'on sera en mesure de remodeler « notre » ensemble. De cette manière, l'offre de soins sera plus efficace (je déteste le mot « efficience ») le cas échéant « au meilleur prix ».

J'ai fait cette proposition au Directeur général de l'AP-HP. Après 3 ans, Martin Hirsch a donné son feu vert. Le chantier vient de commencer en juillet 2017.

Une réforme n'est pas uniquement top-down. Il faut que cette logique percole, que les acteurs adhèrent. Pour avoir un vrai bénéfice, il est indispensable que l'ensemble des acteurs entrent dans cette logique.

Thomas CROISIER : Après l'hôpital, concentrons-nous sur la prévention. Madame TONLORENZI, vous êtes en train de développer des vrais services de santé innovants. Pouvez-vous nous en dire plus sur le besoin que vous adressez et le pourquoi de votre démarche, y compris au niveau des modèles de financement par les particuliers ?

6.3 Prévention : les assureurs innovent

Catherine TONLORENZI, directrice e-Health Management Programs, BNP Paribas Cardif

6.3.1 Un rôle de prévention

En tant qu'assureur, le rôle de BNP Paribas Cardif est de faire de la prévention. On ne le sait pas toujours, mais c'est l'assureur qui vend et qui opère beaucoup des solutions de téléalarmes pour protéger votre domicile ou des solutions de téléassistance, pour détecter des chutes chez des personnes âgées et prendre les premières mesures par exemple.

Aujourd'hui, dans le domaine de la santé, l'assureur remplit très peu son rôle de prévention.

6.3.2 Des objets connectés pour prévenir la fragilité

Nos clients vieillissent. Les personnes de plus de 75 ans représentent 10% de la population en France. Leurs besoins de santé augmentent. Il faut leur proposer des offres.

Nous avons constitué un pool de gériatres et de médecins pour qu'ils nous aident à adresser ces besoins.

Là où les laboratoires vont adresser des pathologies qui conduisent à des diagnostics, nous avons plutôt ciblé la fragilité, un syndrome, ou un état, qui regroupe un ou plusieurs symptômes :

- L'épuisement que peut ressentir une personne âgée,
- Une marche ralentie,
- Une forte sédentarité,
- La diminution de la préhension,
- Une perte de poids involontaire.

D'après les gériatres, la fragilité n'est pas une fatalité. La prévention peut aider le patient à devenir plus robuste.

Dans un premier temps, nous avons développé un système de prévention à l'aide des objets connectés.

Nous terminons actuellement une première étude d'acceptabilité de patients chez qui on a installé une tablette connectée à différents objets : balance, tensiomètre, podomètre et thermomètre.

Avec un système d'algorithme auquel on a ajouté des données qualitatives (réponses de questionnaires, dossier patient), on peut générer :

- Des systèmes de notifications et d'encouragement sur la tablette à la personne âgée
- Des systèmes de notifications par SMS à l'aidant
- Un système d'alerte aux médecins si la santé se dégrade. Le médecin traitant ou une plateforme médicale peut gérer cette alerte

Les premiers résultats montrent des patients satisfaits.

6.3.3 Un modèle d'offre payant

C'est très difficile de trouver un modèle économique en prévention. C'est sans doute ce qui explique qu'en France, on préfère soigner la maladie au moment où elle arrive.

Notre parti pris a été de repousser la démonstration médico-économique à plus tard.

De notre point de vue, cette offre répond à un besoin du patient et il est prêt à la payer en partie. Nous allons donc commencer par commercialiser cette offre.

Par le passé, le patient a commencé à payer des médecines alternatives (ostéopathes et autres) avant qu'ils soient remboursés par des mutuelles. Aujourd'hui il est prêt à payer des programmes autour du bien-être (massages, course à pied...) ou de la téléassistance.

Notre modèle est simple : le patient va payer pour la solution de prévention. Au fil du temps, il va démontrer la pertinence du modèle.

Nous avons confiance. Nous savons notamment qu'un patient plus robuste sera moins hospitalisé, les risques de chute vont diminuer. D'autre part, le bien-vieillir à domicile est un souhait très fort dans la société.

Thomas CROISIER : On a parlé de services supportés par les particuliers ou patients. D'autres modèles se développent, y compris dans d'autres pays européens. Madame KRCMAR, voulez-vous partager avec nous l'expérience de Servier à ce niveau, y compris sur le modèle d'évaluation et de financement ?

6.4 Deprexix : produit numérique contre la dépression

Tamara KRCMAR, directrice produit international en charge de Deprexix, Servier

6.4.1 Une approche de soins centrée sur les patients

Les thérapies cognitivo-comportementales, les psychothérapies, ne sont pas au même niveau de reconnaissance que dans d'autres pays européens. La dépression n'est pas reconnue comme une maladie.

L'industrie pharmaceutique doit le comprendre et envisager un modèle de prise en charge.

En juillet 2015, Servier a obtenu pour le marché allemand la licence de deprexix®, développé par GAIA, pionnier mondial des thérapies numériques.

Ce dispositif médical utilisant Internet est principalement un traitement d'appoint pour les patients qui reçoivent un traitement pharmacologique ou psychothérapeutique, mais il peut éventuellement fournir une solution utile aux patients qui ne consultent pas spontanément un thérapeute ou qui n'y ont pas accès.

Ce dispositif est disponible pour les patients en Allemagne sous la marque deprexix24® et bénéficie du double marquage CE et FDA.

En février 2017, un accord a étendu les droits de commercialisation exclusifs de Servier à tous les pays, hors États-Unis et Japon. Les autres pays lanceront des versions en langues locales au cours des prochains mois.

Cet accord correspond parfaitement à notre approche de soins centrée sur les patients. Nous sommes tout à fait disposés à compléter notre portefeuille pharmacologique de médicaments psychotropes, par des solutions thérapeutiques innovantes, pour le bénéfice des patients.

6.4.2 deprexis® : un outil complémentaire innovant

Ce programme offre à l'utilisateur un soutien thérapeutique sur mesure par la simulation d'interventions de thérapie cognitivo-comportementale efficaces, modernes et personnalisées.

Cette avancée médicale propose une interface utilisateur conviviale associée à un logiciel d'intelligence artificielle qui garantit un ajustement permanent aux réponses du patient aux questions posées, permettant de s'adapter à ses besoins et de stimuler son intérêt.

L'efficacité du programme à réduire les symptômes de dépression a été montrée par 8 essais cliniques randomisés et contrôlés incluant plus de 2 000 patients. Ce programme a fait l'objet d'une évaluation par des pairs de renommée internationale dans le domaine des thérapies cognitivo-comportementales.⁵

Thomas CROISIER : De l'offre de soins, passons maintenant à son évaluation. Madame THEBAUT, quand on vous parle évaluation d'offre de soins et non de médicament, pensez-vous que nous sommes équipés, du point de vue de l'économie de la santé, pour évaluer correctement ces interventions et nouveaux services ? Quelles sont les limites ou les complications que cela peut créer ?

6.5 Économie de la santé : l'évaluation des nouveaux services

Clémence THEBAUT, maître de conférences Economie de la santé, Université de Limoges

L'évaluation de l'efficacité de ces nouveaux services ou solutions multi-technologiques ne pose a priori pas de problème particulier. Les méthodes utilisées pour mesurer le Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR) sont en effet identiques quelle que soit la nature de l'intervention. Il existe toutefois des difficultés en matière d'accès au remboursement, en raison des structures institutionnelles actuelles. Ces difficultés peuvent soulever des problèmes de justice sociale si elles freinent le remboursement de solutions efficaces et crée par conséquent des situations de pertes de chance, source d'inégalités sociales de santé.

L'évaluation de l'efficacité de ces solutions multi-technologiques va poser davantage problème à l'économiste à mesure qu'elles se complexifient :

- Soit parce qu'elles impliquent un nombre important de composantes (ex. une application, associé à un service d'accueil téléphonique, associé à de séances de coaching, etc.)
- Soit parce que au lieu d'être appliquée de façon standard à un groupe de patients (ex. population de l'indication), elles sont adaptées aux caractéristiques biologiques et socio-économiques du patient et de son environnement.

Il sera alors nécessaire de mesurer l'efficacité de chaque composante, voire de chaque combinaison de composante, ainsi que l'impact des caractéristiques des patients sur les résultats obtenus afin de traquer les « poches d'inefficacité ». Ces « poches d'inefficacités » sont en effet problématiques car elles font échouer l'objectif de maximisation de la production de gain en santé sous contrainte budgétaire. Or il n'est pas possible d'évaluer l'efficacité de chaque composante au moyen de RTC si elles sont trop nombreuses : il faudrait autant de bras que de composantes, voire autant de bras que de combinaisons.

Il semblerait intéressant d'aller chercher dans des disciplines extra-médicales (sciences ingénieriques, sciences sociales) des méthodes d'évaluation scientifiques, complémentaires aux RTC.

Une étroite collaboration entre les économistes et les cliniciens serait intéressante pour intégrer ces résultats d'études dans des modèles coût-efficacité. Là aussi, nous pouvons mobiliser les analyses probabilistes pour nous aider à définir le niveau d'incertitude acceptable avec lequel on peut continuer à prendre des décisions, voire même utiliser ces modèles coût-efficacité pour guider des décisions à un niveau individuel et laisser une marge de manœuvre aux cliniciens dans le choix des composantes.

⁵

Lire le communiqué complet de Servier-GAIA, février 2017 : <http://www.servier.fr/actualites/servier-et-gaia-tendent-leur-partenariat-pour-proposer-aux-patients-de-nombreux-pays>

6.6 Le bénéfice individuel direct immédiat

_ **Jean-Patrick SALES, vice-président du CEPS (section du médicament)** : Il y a deux voies d'accès dans la diffusion des solutions de santé :

- **Soit on considère que le patient est solvable**, directement sur ses propres deniers ou indirectement en souscrivant à une assurance complémentaire, et donc il a la possibilité de satisfaire ce type de besoin dès lorsqu'un produit est autorisé, je pense au marquage CE. Certaines expériences ont longtemps tourné dans ce modèle commercial classique.

- **La voix d'accès au remboursement** est certainement la plus longue. À partir du moment où l'on prétend à un remboursement, on rentre dans une évaluation exigeante qui peut devenir complexe. La quantité d'informations à apporter au décideur est beaucoup plus lourde pour qu'il fasse son choix. Les payeurs et les assureurs vont devoir chercher à mesurer chaque composante en termes de dépenses et de bénéfices.

_ **Professeur Gérard FRIEDLANDER** : Plusieurs centaines de milliers d'applications santé sont disponibles à travers le monde. ils représentent une manne de data. La durée moyenne d'adhésion du consommateur à une application est comprise entre 15 jours et 3 semaines.

Une application gratuite ou très peu chère ne pose pas de problème. Par contre, quand elle s'inscrit dans un programme, le client ou le patient est-il prêt à payer pour cela ? Il me semble que le consommateur souhaite un bénéfice individuel direct immédiat. Quand il va chez l'ostéopathe, le chiropracteur ou l'acupuncteur, c'est pour avoir un résultat immédiat.

Si vous lui proposez de stocker demain ses cellules souches, pour une utilisation hypothétique dans 10, 15 ans ou plus, quand vous en aurez besoin, quand vous serez en aplasie au cours d'une leucémie, ou quand on pourra utiliser des cellules souches dans le cadre de thérapies géniques qui n'existent pas encore aujourd'hui, alors le patient répond : on verra plus tard.

Je suis très sceptique par rapport aux modèles économiques d'applications de santé dont le bénéfice individuel direct n'est pas immédiat.

_ **Thomas CROISIER** : Restons sur nos modèles d'évaluation, et cette fois-ci au niveau de la fixation des prix des médicaments en France. Monsieur SALES, le cadre juridique et réglementaire définit le « modèle à la française ». Avec votre expérience, quels sont les « angles morts » qu'il serait intéressant de considérer pour continuer à améliorer ce modèle ?

6.7 Fixation des prix des médicaments : les angles morts

Jean-Patrick SALES, vice-président du Comité économique des produits de santé (CEPS - section du médicament)

Pour ceux qui ne connaissent pas, le CEPS est taxé d'opacité. Pour ceux qui connaissent, tout cela est relativement transparent. Le mécanisme de fixation des prix est prévisible. Aujourd'hui cette démarche est encadrée juridiquement et réglementairement.

6.7.1 Les fondamentaux de la décision

Les fondamentaux sont en place pour assez longtemps.

- La décision du prix est séparée de l'évaluation. Nous fixons des prix, nous n'évaluons pas. L'évaluation technologique est confiée à une autorité indépendante, la HAS, avec la commission de la transparence (CT) et pour l'évaluation économique la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Pour fixer un prix, le CEPS ne va jamais se saisir d'une donnée qui n'a pas été remastérisée, expertisée, travaillée par une commission scientifique indépendante. Cette césure est extrêmement forte et nous la respectons.

- On décide d'abord si l'on va rembourser, et ensuite on s'intéresse au prix. Notre pays est assez singulier. Dans la majorité des pays, on va d'abord décider du prix avant de réfléchir au remboursement.

- La décision repose sur 4 arguments :

- L'amélioration du service médical rendu du produit (ASMR),

- La population cible, c'est-à-dire les conditions d'utilisation,
- L'existant : quels sont les comparateurs, quel est aujourd'hui leur prix, quelles dépenses représentent-ils ?
- Et éventuellement l'évaluation médico-économique.

Ce cadre est extrêmement rigide. Il peut difficilement prendre en compte quelque chose d'autre, qui ne figure pas dans la liste des variables retenues. Et comme en plus c'est généralement assez difficilement évalué par la HAS, ce ne sera pas pris en compte aujourd'hui dans la détermination du prix. On nous parle beaucoup de qualité de vie. Mais pour avoir travaillé à la HAS, les données de qualité de vie étaient très rarement mentionnées dans les dossiers de soumission au remboursement. Si elles n'existaient pas dans les avis scientifiques en amont, il ne fallait pas s'étonner que personne ne s'en saisisse en aval.

La trame étant posée, quels sont nos principaux angles morts ?

6.7.2 L'évaluation médico-économique

Le CEPS se sert très peu de la mission d'évaluation médico-économique confiée à la HAS.

Quand cette mission a été introduite en France, cela a été de façon très contenue.. Elle s'est cantonnée à une approche méthodologique qui a fait la joie de tous les acteurs. Les industriels n'avaient pas à répondre du niveau du ratio différentiel coût-résultat, et la HAS qui voyait arriver cette nouvelle mission en 2012 a pris le temps d'enrichir le contexte méthodologique (rédaction d'un guide et avis, avec une approche académique de la commission...).

En Grande-Bretagne, l'évaluation médico-économique a été introduite au NICE (National Institute for Health and Care Excellence) dans des missions fondamentales en 1999, quand en France, on introduisait le SMR et l'ASMR, les deux principales variables de l'efficacité ou de l'intérêt d'un médicament.

Il y a une schizophrénie des industriels. Ils font valoir que leurs produits font économiser des transports, des dialyses, des transplantations, etc., mais ils ne souhaitent pas que l'on se fonde sur l'évaluation médico-économique, alors que les critères actuels ne permettent pas une prise en compte des économies induites.

Et quand ils font des évaluations médico-économiques, on constate que si on appliquait la grille de lecture du NICE, ces interventions ne seraient même pas éligibles au remboursement, parce que les ratios différentiels coût-résultat sont extrêmement élevés : ils vont globalement de 40 000 à 1,6 millions euros par QALY ! A ce niveau on peut s'interroger sur la pertinence d'une prise en charge comme le mentionne quelque fois la commission d'évaluation économique.

6.7.3 L'ASMR IV

L'ASMR historique a une granularité assez rustique. Elle a 5 cases, mais en réalité 3 : c'est très nouveau pour les niveaux I à III, pas du tout nouveau pour le niveau V, et entre les deux, il y a le niveau IV (mineur), une case extrêmement vaste qui contient un peu de tout :

- Des produits certes nouveaux, mais qui n'apportent pas grand-chose,
- Des produits nouveaux, mais qui n'ont pas fini de démontrer ce dont ils étaient capables (en situation d'incertitude, l'évaluateur peut supposer qu'il y a mieux),
- Des produits totalement baroques en terme d'évaluation : par exemple les traitements de certaines maladies rares pour lesquels la HAS évalue un Service Médical Rendu faible. Ce n'est pas un critère de prix, mais cela signifie que la démonstration est légère, que la quantité d'effets produite est extrêmement légère. L'ASMR IV nous dit qu'il y a une lumière dans la nuit, par rapport à rien puisque c'est une maladie orpheline. Dans ces conditions, fixer un prix à un produit qui n'a pas bien démontré son efficacité, dont la quantité d'effets est faible, par rapport à aucun autre produit médicamenteux, c'est difficile. Les montages tarifaires et les accords qu'ils supposent sont dès lors très complexes.

6.7.4 L'ASMR V

Le critère principal d'évaluation étant aujourd'hui l'efficacité d'un traitement, il est évident que si vous démontrez une efficacité égale, vous aurez une ASMR V. Ssi vous faites une démonstration de non-infériorité, ce qui est le cas pour les ASMR V, cela signifie que potentiellement vous êtes moins efficace.

Toutefois, on peut être moins efficace et apporter une amélioration : par exemple 1 comprimé au lieu de 2, un comprimé plus petit, du sous-cutané à la place de l'intraveineuse, etc. Mais dans le cadre réglementaire français, cela ne justifiera pas une meilleure ASMR. On considère que lorsque l'intervention de santé est plus pratique, elle a de fait un avantage concurrentiel et elle va capter le marché. Il n'y a aucune raison de la valoriser en plus par un niveau de prix supérieur.

6.7.5 L'observance

C'était la même chose pour l'observance, un élément qui est très souvent mis en avant dans les dispositifs d'accompagnement des traitements (appels, smartphone, application...). Fort bien, mais la majorité de l'évaluation est faite sur des essais cliniques contrôlés, où l'observance est déjà contrôlée et à son meilleur niveau. Améliorer l'observance signifie en fait qu'on va revenir dans la vraie vie dans la situation d'un essai clinique qui a servi à déterminer la valeur du produit. Donc là encore, pas de survaleur ni de revendication recevable.

Il faudrait que l'amélioration de l'observance ou du comportement individuel se traduise et se démontre comme une amélioration en santé, et pas seulement comme une amélioration sur l'observance.

6.7.6 Les données de vie réelle

Les données de vie réelle son utiles. Mais le sont-elles pour la fixation du prix ? On en revient à notre position initiale : que va faire le tarificateur s'il n'est pas capable de les critiquer de manière sérieuse ? Il faut que ces données de vie réelle nourrissent des réévaluations, et qu'on se saisisse de l'avis issu de la réévaluation pour modifier le prix, à la hausse, ou le plus souvent à la baisse, étant donné qu'en règle générale, ça se passe moins bien dans la vie réelle. Il y a des exceptions. Récemment 2 médicaments ont vu remonter leur ASMR.

6.7.7 Les contrats de performance

L'équipe en place du CEPS n'a conclu aucun contrat de performance et n'est pas prête à en conclure.

Pour nous, les contrats de performance marchent mal. Je parle des contrats qui poussent l'Etat à signer le prix demandé par l'industriel pour qu'il obtienne un prix européen acceptable pour entrer sur le marché français, comme il le fait dans des pays où l'accès se fait à prix libre.

Dans tous les cas que nous avons eu à connaître ce contrat n'a pas été rempli à la clause de revoyure. Le différentiel est tel entre la valeur du produit initialement octroyée et la valeur aujourd'hui constatée, que généralement on n'arrive pas à observer la clause de remboursement, ou de retour à la vraie valeur, qui a été introduite dans le contrat.

Un contrat de performance peut marcher quand il s'agit simplement de moduler une remise ou un prix sur un résultat clinique (le nombre de décès à un an dans une chimiothérapie par exemple) et qu'on le corrige tous les ans.

Mais dans ce cas, il faut se demander combien coûte cette donnée. Elle n'est pas toujours dans le SNIIRAM ou les cohortes existantes. Les industriels sont parfois obligés de mettre en place des études ad hoc dont le résultat est finalement prévisible. Le taux d'échec dans les essais, on le retrouve peu ou prou dans la vraie vie.

En définitive, l'industriel doit faire un choix : soit il signe tout de suite une remise, dont on peut discuter sur la base de l'expérience actuelle du produit, soit il choisit une option ex-post sur le constat réel de l'efficacité.

_ **Catherine TONLORENZI** : Tous ces angles morts, on peut les intégrer dans la modélisation, pour peu que l'on ait les données. Il suffit d'avoir les bons outils statistiques pour pouvoir les intégrer dans les modèles : la qualité de vie, les conséquences à long terme, l'impact de l'observance sur l'efficacité, etc. Reste la question de l'interprétation du résultat de ce modèle. Pour cela, il nous faut des valeurs de référence.

6.8 Facultés de médecine : les missions évoluent

_ **Pr Gérard FRIEDLANDER** :

L'irruption des données en vie réelle suppose des changements en termes d'adaptation.

6.8.1 Un entrepôt de données unique en région parisienne

Tout a été dit sur les entrepôts de données interopérables, en particulier le caractère limité de certains, le défaut d'interopérabilité qui est assez général. Cela pose une question d'application immédiate. La réforme des groupements hospitaliers de territoires vise à faire de la recherche ensemble. Encore faut-il une interopérabilité des entrepôts de données. C'est pourquoi les hôpitaux de la région parisienne ont la volonté de faire un entrepôt de données unique, ce qui n'empêchera pas les expériences pilotes pour l'alimenter.

6.8.2 L'éducation des médecins

Ces données en vie réelle supposent également un changement de comportement et d'éducation. Je rappelle que dans une université de médecine privée américaine, les droits d'inscription sont entre 40 000 et 60 000 US \$ par an, environ 20 000 \$CA par an dans une université publique canadienne, 9 000 £ dans une université publique anglaise, 240 € en France. En France, nous payons pour l'éducation de ceux qui nous soigneront demain. Ce droit d'inscription est le même pour tous les diplômes nationaux.

Les hospitalo-universitaires ont une triple mission de formation, de soins et de recherche. Les Facultés de médecine doivent prendre en compte, à court, moyen et long terme, cette modification de la prise en charge, celle des sujets sains sur la prévention et celle des patients dans le soin.

- En adaptant dans les programmes ces notions d'évaluation qui aujourd'hui sont insuffisantes,
- En sortant de la situation sinistrée de la pharmacologie en France. Comment redonner de l'appétit pour la pharmacologie et la thérapeutique dans les Facultés de médecine ?

L'université Paris Descartes pousse certaines de ces missions :

- Création d'une Chaire, en partenariat avec des industriels, sur l'évaluation de la performance des systèmes de santé. Le tabou de l'argent perd son sens à partir du moment où ce n'est pas l'Etat qui fabrique des devices et des médicaments.

- Ouverture aux patients, à travers des « controverses » sur des sujets difficiles tels que « Nutrition et cancer ». Les Facultés doivent s'ouvrir à des associations de patients, des agoras, pour permettre à des professionnels de santé, à de jeunes étudiants, de dialoguer ensemble.

6.9 Remboursement et prévention

_ **Un intervenant** : On sait que l'exercice physique est une mesure sanitaire qui augmente l'espérance de vie, notamment grâce aux études INSERM ⁶. Pourquoi ce n'est pas pris en compte dans le remboursement ?

_ **Pr Gérard FRIEDLANDER** : C'est vrai, des mesures d'hygiène individuelle ont un impact aujourd'hui démontré, même pour les plus sceptiques, en matière de prévention primaire ou secondaire. Mais pour faire de l'exercice physique, il suffit d'une paire de chaussures et de se lever le matin. Que vient faire le remboursement sur ordonnance ?

⁶ Activité physique: contextes et effets sur la santé. Expertise collective, INSERM 2008.
<http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/97>

_ **Jean-Patrick SALES** : Et la ceinture de sécurité n'est pas remboursée non plus. Ne confondons pas remboursement et prévention. Si nous ne considérons la prévention qu'à l'aune du remboursement, notre survie va s'abrèger. Nous avons beaucoup de comportements pour lesquels nos choix individuels n'ont rien à voir avec la prise en charge collective. Restons dans le champ des interventions de santé qui peuvent avoir un intérêt pour la collectivité.

_ **Catherine TONLORENZI** : Le remboursement serait effectivement l'idéal. Mais il y a une autre étape : la recommandation du médecin traitant. Il peut faire changer les comportements, en particulier chez les personnes âgées, en conseillant d'utiliser certaines applications. Elles lui permettront d'ajuster certains traitements. Pour cela, il faut changer la culture du médecin traitant pour qu'il soit prêt à faire de la prescription non remboursée en prévention.

7. De nouvelles approches de l'évaluation des innovations pour des prises de décision plus efficaces

Professeur Jean-Yves FAGON, délégué ministériel à l'innovation en santé

7.1 Accès au marché : 3 principes de base en santé

Le maintien du statu quo est une impasse. La stratégie nationale de santé a l'ambition de promouvoir l'innovation. Parmi les principes qui guident l'entrée de l'innovation sur le marché, citons :

- La sécurité, pour un patient, une population, ou l'environnement d'un patient. Dans la santé, la sécurité n'a pas la même valeur que dans d'autres secteurs économiques. Elle justifie une partie de la complexité de notre système. Ce principe essentiel participe de l'incompréhension de bon nombre d'auteurs qui s'étonnent que certaines innovations soient si longues à s'implémenter.

- L'égalité d'accès : l'inégalité d'accès (territoriale ou sociale) est croissante depuis 7 à 8 ans. L'innovation peut être un facteur aggravant. L'objectif est de lutter contre cette inégalité d'accès.

- Le décloisonnement. Ce système a un défaut majeur : la réflexion en silo. Nous venons d'en avoir l'illustration à propos du financement du médicament. Le CEPS est dans une boîte close. Parmi nos marges de manœuvre, nous devons donner de la souplesse à l'ensemble de ce système.

7.2 La complexité de l'innovation

Ce monde est complexe pour plusieurs raisons.

- Il y a de plus en plus d'innovations. Chaque semaine, nous voyons arriver des innovations. Nous ne sommes pas adaptés à cette diversité. Le Doyen l'a rappelé : les professionnels de santé et tout le monde doivent pouvoir s'adapter à cette nouvelle cadence et à ce nouveau rapport continu que nous devons avoir avec les innovations.

- La complexité va aller croissante dans les années à venir. La médecine personnalisée va arriver, autour de la génomique, mais aussi d'autres facteurs comme l'imagerie par exemple. Cela va compromettre toutes les réflexions sur la tarification d'une simple boîte de médicaments.

- La technologie innovante, de plus en plus complexe, nécessite une formation au bon usage de ces innovations, mais aussi de la diversité, avec des objectifs très différents des uns et des autres. Il est très difficile à des stades précoces de développement d'identifier ce qu'est une innovation en santé. Il existe pléthore de nouveautés, des choses intéressantes, mais qui ne sont pas de vraies innovations. Beaucoup de nouveautés ont une durée de vie entre 3 et 6 mois. Quels sont les critères d'une innovation ? Classiquement on définit une innovation par un produit qui a un accès au marché et que l'on accepte de payer.

7.3 La coordination des acteurs

Les acteurs qui travaillent sur l'innovation sont dispersés et ne communiquent pas ou peu. Une coordination doit être mise en place entre les principaux acteurs qui vont travailler sur l'innovation pour faire des économies, coordonner les efforts, et promouvoir des innovations qui vont vraiment apporter une plus-value considérable. De cette façon, on accordera un peu plus de temps aux nouveautés à la limite de l'innovation et dont les impacts sont moins immédiatement appréciables.

7.4 Évaluation : trois axes de progrès

Aujourd'hui, l'évaluation des innovations est faite à la HAS (pour les médicaments, les dispositifs médicaux et certains actes), et par des quantités de structures qui revendiquent le fait qu'ils sont en train d'évaluer une nouveauté. C'est gênant : l'auto-évaluation finit généralement par des résultats positifs. Nous devons définir un mode d'évaluation fiable

Dans notre système, l'évaluation n'a pas pour objectif d'améliorer le niveau de la science. L'évaluation n'a qu'un objectif qui consiste à aider à la prise de décision des décideurs : accès au marché et remboursement d'une innovation.

Pour être performante, cette décision doit disposer du maximum d'informations. C'est pourquoi plus on disposera de bases de données, plus la décision sera pertinente si ces données sont correctement traitées.

La DieS a commencé un travail basique sur la manière de faire évoluer l'évaluation. Le consensus est assez général entre les industriels, les académiques et les pouvoirs publics pour reconnaître que le système actuel est très lourd, pesant.

1. Il est possible de modifier le système existant et gagner en vitesse pour une efficacité au moins égale. C'est l'affaire des méthodologistes.

2. Il faut créer des évaluations pour des champs qui ne sont pas explorés aujourd'hui : une bonne partie du numérique ou de l'organisationnel par exemple.

3. Il faut compléter le plus possible l'évaluation avec une vraie mesure des impacts, et non plus se contenter du résultat d'un essai contrôlé randomisé. C'est un discours qui perdure depuis des années. Cela a été dit : la HAS a commencé à faire des évaluations médico-économiques qui n'ont pas été utilisées dans la prise de décision de la tarification⁷. Il faut mettre en place les outils pour s'adapter.

Si l'on s'en tient à ces 3 propositions, cette évaluation qui deviendrait multi-dimensionnelle peut parfaitement être construite au fil de l'eau.

7.5 Co-construire le projet innovant en 4 phases :

Pendant longtemps, les industriels n'avaient pas accès au ministère de la santé. Les choses ont évolué. On doit se parler, et le plus tôt possible. C'est une condition nécessaire. Nous devons fabriquer une structure de co-construction des projets innovants en plusieurs phases :

- **Phase 1 : l'ambition du projet.** La DieS a déjà rencontré plus de 150 porteurs de projets. Après un entretien initial, on peut avoir une évaluation très raisonnable de l'ambition d'un projet. Parfois, la meilleure des solutions serait que les porteurs de projet qui ont les mêmes idées s'allient et coordonnent leurs efforts. Les projets présentés sont d'une ampleur et d'un intérêt très variables.

- **Phase 2 : accumuler des données et les interpréter correctement.** La co-construction doit permettre d'accumuler des informations sur l'innovation, un produit de santé, une technologie ou tout autre projet. Cette étape n'existe pas aujourd'hui. Ces données peuvent permettre de rentrer dans une mécanique de prise en charge dérogatoire, comme le forfait innovation par exemple.

- **Phase 3 : sur la base de ces données, les structures ayant le pouvoir de décision (HAS) seront en capacité de donner leurs avis sur la suite des événements.**

- **Phase 4 : le suivi des innovations.** En dehors de quelques maladies rares, aujourd'hui on ne fait rien ou très peu après l'accès au marché. Or un suivi de ces innovations est indispensable pour les évaluer dans la vraie vie. De plus, l'innovation n'est pas éternelle. Il y a quelque chose de gênant lorsqu'on constate que 17 ans après son entrée sur le marché, une innovation est toujours considérée comme telle ! Ce n'est pas raisonnable. Il faut savoir prendre en compte l'arrivée des concurrents et être capable de prendre en compte le « statut » revisité.

Aujourd'hui on a peur de ne pas maîtriser le futur. Plus on clarifiera l'évaluation, plus on s'éloignera de cette crainte généralisée. J'espère que dans les prochains mois, des signaux seront envoyés par l'ensemble des pouvoirs publics, ministères et agences concernés, pour transformer significativement les modalités d'évaluation des innovations.

⁷

Jean-Patrick SALES (CEPS) > 6.7.2 L'évaluation médico-économique

8. Table ronde 3 – Quelle politique et quel cadre pour accompagner la transformation de la recherche ?

8.1 Introduction et modération

Jacques MARCEAU, président d'Aromates, expert santé à la Fondation Concorde

Nous avons vu combien il était difficile d'adapter les dispositifs de soutien à l'innovation et à la recherche partenariale pour mieux stimuler la création de solutions thérapeutiques innovantes. La coordination de tous les acteurs et une nécessaire coopération sont devenues d'une évidence absolue entre le public et le privé, l'industriel et le médecin. Plus globalement, les approches de transdisciplinarité sont indispensables pour élaborer une solution thérapeutique, de surcroît lorsqu'elle est innovante.

8.2 Par la formation

Antoine TESNIERE, directeur général, Ilumens, conseiller santé auprès de la ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

La formation est à la fois un pilier de la transformation et se trouve elle-même transformée par les technologies numérique. Un pilier car il ne faudrait pas que les nouveaux usages issus des technologies numériques soient délaissés par les professionnels de santé faute de formation ou, pire, qu'ils deviennent un risque pour cause de mésusage. Chez Ilumens, qui est un département de l'université Paris-Descartes, nous travaillons tant à la formation initiale qu'à la formation continue des professionnels de santé grâce à des outils et plateformes de simulation numériques. Notre métier est donc aussi transformé par le numérique.

8.3 Par la transdisciplinarité

Béatrice FALISE-MIRAT, déléguée générale, Medicen Paris Région

La transdisciplinarité est l'ADN de Medicen, sa raison d'être.

Mais ce n'est pas un exercice facile car les cycles d'innovation ne sont pas les mêmes pour tous : les MedTech les cycles se mesurent en années, le numérique en mois. De plus l'innovation doit adresser un marché international car un seul marché national n'est plus suffisant pour la rendre viable.

L'autre défi est de faire travailler ensemble des PME et des grands groupes ce qui est aussi une forme de transdisciplinarité.

_ **Jacques MARCEAU** : Une PME n'a pas les mêmes enjeux et impératifs qu'un grand groupe et il en est de même pour les relations public-privé : Les cultures sont différentes, avec un rapport au temps et à l'économie différents. Comment un pôle de compétitivité comme Medicen arrive à organiser cette rencontre, qui plus est dans une dimension internationale ?

_ **Béatrice FALISE-MIRAT** : Nous constatons de cette rencontre public-privé fonctionne de mieux en mieux sans doute parce qu'elle se professionnalise : il y a de plus en plus d'appels à manifestation d'intérêt de la part du secteur public et le niveau d'expertise, notamment concernant les financements a évolué. La commande publique est un moteur puissant pour l'innovation.

8.4 La filière industrielle du médicament (FINDMED)

Damien SALAUZE, directeur des opérations, Projet FINDMED, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), Hôpital Pitié-Salpêtrière

8.4.1 Présentation de FINDMED

FINDMED est un consortium de 12 instituts Carnot dont l'objet est de soutenir la compétitivité des entreprises de la filière, notamment les PME, par la mise en œuvre de partenariats de recherche entre ces entreprises et les plateformes ou expertises du consortium.

Il réunit des acteurs de premier plan, du domaine biomédical (Pasteur, Curie...) ou de domaines connexes (Ecole des Mines, INRIA, CEA,...).

Notre ambition est d'aller à terme au-delà des instituts Carnot du consortium, et de favoriser les interactions de recherche entre les PME et toutes les expertises académiques françaises, ainsi que toutes les expertises industrielles présentes chez les prestataires de service qui sont nombreux et de qualité en France. D'ailleurs, et contrairement à ce que craignent certains, il y a très peu de concurrence entre les laboratoires académiques et les prestataires de service industriels. En effet, une entreprise ne s'adresse pas indifféremment à un prestataire ou à un laboratoire académique pour répondre au même type de question. Un prestataire est plus performant qu'un laboratoire académique pour mettre en œuvre une expérimentation bien normée, avec tous les contrôles requis par les autorités d'enregistrement, notamment grâce à des données historiques nombreuses, et ce dans des conditions de prix souvent bien inférieures à ce que pourrait proposer un laboratoire académique (à condition qu'il prenne bien en compte l'ensemble de ses coûts). A l'inverse, une structure académique est surtout intéressée par ce qui est exploratoire, et par ce qui cherche à expliquer l'inconnu ou l'incompréhensible.

8.4.2 Partenariat : trouver la bonne idée

Pour qu'un partenariat de recherche s'engage dans de bonnes conditions, il est impératif que les motivations des uns et des autres soient alignées. Le chercheur doit avant tout être animé par l'envie de creuser la question qui lui est posée. L'objectif de l'industriel est d'être le premier dans un domaine qui a de l'avenir. Typiquement, un bon partenariat commence par poser à l'expert chercheur une question du type : « dans votre domaine, que faudrait-il explorer pour tenter de résoudre tel ou tel problème, ou vaincre telle ou telle maladie ? » Répondre à ce type de question demande plusieurs rencontres entre l'industriel et l'expert. Toute la difficulté est donc de trouver un sujet ou une question qui va permettre à l'industriel de mettre le doigt avant les autres sur quelque chose qui va déboucher sur un médicament. Le problème du financement est souvent secondaire, la difficulté est de trouver la bonne idée.

. Les écueils les plus fréquents se présentent lorsque le chercheur imagine que l'industriel est un potentiel financeur de la recherche académique que l'on pourrait solliciter pour financer des programmes qui ont été refusés lors des appels à projet académiques, ou bien lorsque l'expert ne propose à l'industriel que de s'attaquer à des questions purement académiques, sans essayer de « sortir du cadre ».

8.4.3 Deux facteurs limitants

On observe que le plus difficile est de faire travailler ensemble un académique et un industriel pour la première fois. Une fois que le courant passe au travers d'un premier partenariat, les idées viennent très rapidement pour la mise en œuvre d'un deuxième partenariat.

Il y a 2 facteurs limitants :

- **Les moyens matériels :** pour un chercheur académique, ce sera souvent difficile de trouver rapidement des surfaces de laboratoire disponibles pour développer et creuser une idée.

- **Les ressources humaines :** les personnes qui peuvent être placées sur un projet de ce type doivent déjà disposer d'une certaine expérience, et ne pas avoir besoin de publier à court terme. Ceci exclut d'emblée les doctorants, et les post-doctorants dont l'intention est de postuler à un poste dans la fonction publique puisque les critères de sélection sont essentiellement les publications dans ce cas-là.

8.4.4 Le profil idéal du directeur de recherche

L'équipe idéale est donc composée d'un leader d'opinion, déjà directeur de recherche, déjà ou proche de la classe exceptionnelle, dont le laboratoire produit suffisamment pour lui assurer un flux de

publications quoi qu'il arrive, et qui souhaite consacrer une partie de son temps à un autre type de recherche, souvent à titre de défi personnel, voire pour donner un autre sens à sa carrière, auquel se joignent des chercheurs déjà un peu expérimentés (post-doctorants) et en quête d'un sujet qui soit motivant pour eux (la motivation ici étant de contribuer à guérir des patients).

Nos retours d'expérience sont très positifs. En effet, au-delà de la satisfaction des deux partenaires, c'est aussi l'occasion pour un directeur de recherche de découvrir le fonctionnement des experts du privé, et surtout d'appréhender des types d'expertises dont il ne soupçonnait jusqu'alors pas l'existence et des ressorts et logiques qui sont complètement différents des siennes.

_ **Jacques MARCEAU** : Kurma Partners est un acteur majeur du financement de la santé et des biotechnologies. Vous investissez à divers stades de maturité, de la création jusqu'au capital développement. Finalement, vous êtes les carburant de ces start-up et PME qui font l'innovation.

8.5 Kurma : investisseur et créateur d'entreprises

Thierry LAUGEL, managing partner, Kurma Partners

Kurma finance l'innovation spécialisée dans le domaine de la santé exclusivement : produits de santé, médicaments, nouveaux matériels médicaux, nouveaux tests diagnostic, santé digitale.

Pour des raisons économiques et financières, nous n'apportons du carburant qu'à des sociétés à très fort potentiel, capables d'apporter des innovations de rupture, des innovations majeures, et rarement des innovations marginales.

Souvent le fort potentiel est lié à un risque assez important.

Comment gère-t-on ce risque ? Par la diversification.

Kurma investit dans 2 types de projets :

- **Des entreprises existantes**, avec des équipes managériales, souvent expérimentées, qui ont non seulement identifié une invention, mais qui ont déjà apporté certaines étapes de développement du produit. L'évaluation est relativement facile entre celle du projet, des hommes et du business plan. Nous avons un rôle actif post-investissement dans le conseil d'administration et en association avec tous les acteurs de l'écosystème pour apporter le meilleur futur possible à cette entreprise.

- **La création d'entreprises**. Cette seconde facette de notre métier d'investisseur est de plus en plus importante : elle représente entre 30 et 50% de notre investissement. Kurma est peut-être un acteur majeur en Europe sur ce domaine.

Au-delà de cette fonction d'investisseur, nous devenons créateur d'entreprises, souvent très proches des commandes de sociétés en démarrage. L'objectif est de créer tout l'écosystème et les process qui vont permettre toute la chaîne de création de valeur, de l'invention à 15 ans après.

8.6 Une course contre le temps

_ **Jacques MARCEAU** : Le temps n'est pas le même pour tout le monde. On comprend aisément que le temps de l'investisseur, du financier, n'est pas celui de l'industriel, ni celui du chercheur qui raisonne à 10 ans. Le patient est impatient. Pour lui, le temps, c'est de la survie, de l'espérance de vie. Cette incompatibilité se heurte au temps de la régulation : sécurité et efficacité. Le rattrapage du cadre de l'administration et de la régulation est nécessaire pour ne pas priver le patient de sa chance.

8.6.1 Le temps de la réflexion

_ **Antoine TESNIERE** :

Le développement des partenariats public-privé a conduit à une simplification de l'accès aux outils numériques. Mais cette dernière ne suffit pas car il faut adapter continuellement le cadre réglementaire et se laisser le temps de la réflexion.

_ Béatrice FALISE-MIRAT :

Nous devons faire face à une échelle de temps qui n'est pas celle de la survie du patient. L'accompagnement des start-up et PME est pour nous un enjeu central car elles doivent pouvoir survivre au temps de la recherche de financements.

8.6.2 Allonger la durée de vie des brevets ?

_ Damien SALAUZE : le développement d'un produit est une course contre la montre, et elle dure de 10 à 15 ans. Le chronomètre démarre au moment du dépôt du brevet. Or, il n'est pas rare que pour des raisons diverses et variées, le développement ne débute que quelques années après le dépôt du brevet, surtout si le brevet a été déposé par un tiers académique. Ceci fait que des pistes pourtant prometteuses ne sont jamais poursuivies faute de protection brevetaire suffisante dans la durée, et que lorsqu'un médicament innovant est mis sur le marché, son prix est nécessairement très élevé pour pouvoir amortir sur un temps devenu très court les frais de R&D qu'il a fallu engager. .

Comme d'autres avant moi, je propose comme piste de réflexion d'allonger la durée de vie des brevets (la protection de certaines œuvres artistiques durant parfois 50 voire 99 ans), ce qui aurait pour effets de (i) éviter que certaines pistes prometteuses soient abandonnées, (ii) baisser significativement le prix des médicaments qui atteignent parfois des prix insupportables pour les systèmes de santé.

8.6.3 La fenêtre de tir des investisseurs : le modèle Kurma

_ Thierry LAUGEL : Le temps dicte nos actes. Nous sommes obligés de trouver des idées sous contrainte pour améliorer et trouver des effets de levier. Cette problématique se pose surtout au niveau de la création d'entreprises... Souvent on capte les innovations avant même la publication ou la rédaction d'un brevet... Dans le domaine des médicaments, on va parler d'une nouvelle cible... Ces 2 dernières années, on a ainsi créé 4 entreprises sur des inventions détectées dans des laboratoires français et européens.

De la cible au médicament, on est plutôt sur une échelle de 20 ans. Nous l'avons intégré dans notre réflexion d'investisseur. Et aujourd'hui le modèle d'investissement de Kurma fonctionne correctement dans le médicament. Nous mettons véritablement l'argent au travail en incubant les projets avant de créer les sociétés.

Voici comment fonctionne le modèle Kurma. Quand on détecte une invention, on va établir la relation, commencer à travailler avec les chercheurs, les motiver à la valorisation, ce qui est souvent un parcours de longue haleine. Et très rapidement, nous allons chercher, sur un mode collaboratif, à intéresser un industriel qui va nous aider à « dérisquer » le projet avant même la création d'entreprise.

Nous recherchons un industriel pour tester le marché et vérifier le potentiel de l'invention détectée. L'industriel va nous apporter son savoir-faire, c'est-à-dire apporter en nature une technologie médicament qui peut être de la chimie, des plateformes d'anticorps monoclonaux, d'oligonucléotides ou de thérapie génique dans le cœur de métier.

Évidemment, nous allons nous adresser aux industriels qui nous paraissent les plus compétents pour nous accompagner dans ces projets. Ces partenariats se nouent avec des acteurs internationaux, parfois des CRO, de très grands groupes ou des groupes de taille intermédiaire.

Nous avons ainsi créé *ImCheck Therapeutics* sur les anticorps, *Dynacure* qui développe des oligonucléotides antisense pour des myopathies rares (*Centronuclear Myopathies*). Nous avons travaillé avec *Ionis Pharmaceuticals* à San Diego, le leader de ces technologies dans le monde... Pour les petites molécules, nous avons préféré travailler avec des CRO de taille moyenne en Europe spécialisés en chimie médicamenteuse. Nous avons créé *Step Pharma* avec Alain Fischer (hôpital Necker). Nous avons travaillé avec *Analyticon*, une CRO allemande.

8.7 Le cadre réglementaire : frein ou facteur de dynamisme et d'attractivité ?

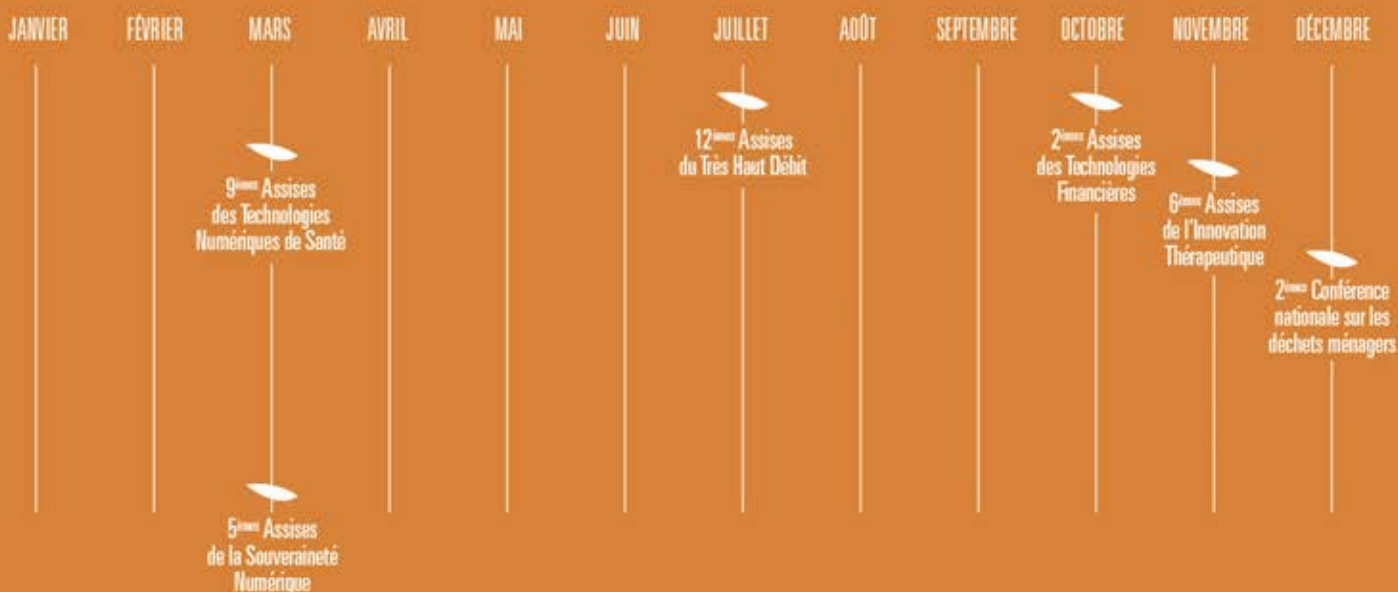
_ **Jacques MARCEAU** : J'ai le sentiment que le dynamisme que l'on observe aujourd'hui est lié à nos dispositifs qui sont très performants et qui rendent la France et ses territoires extrêmement attractifs pour la recherche : Crédit d'Impôt Recherche ou les instituts Carnot par exemple, un dispositif de recherche partenariale qui labellise des laboratoires de recherche publique en professionnalisant la recherche entre des chercheurs du public et du privé dans des domaines très variés : sciences de la vie, automobile, aéronautique, mécanique, environnement, luxe... Le label est donné par le ministère de la recherche. Par contre, le jury qui propose l'attribution du label est essentiellement composé de personnalités issues du monde industriel.

_ **Béatrice FALISE-MIRAT** : C'est à la fois un frein et un facteur de dynamisme et d'attractivité. Nous avons beaucoup de visites d'internationaux qui viennent rencontrer l'écosystème. Nos PME sont très attractives.

_ **Yannick PLETAN** : Tout n'est pas blanc. J'aide des microstructures, et quand je vois l'énergie que ces gens dépensent pour trouver la bonne information, le bon interlocuteur, être entendu et être reçu... Ils ne sont pas aidés. Le parcours n'est pas fléché. Des bonnes idées peuvent se perdre comme cela.

_ **Béatrice FALISE-MIRAT** : Le métier d'un cluster est justement de mettre les gens en relation.

_ **Jacques MARCEAU** : Le dispositif Carnot est une porte d'entrée privilégiée car souvent les PME sont très isolées.



Aromates Rencontres et Débats en chiffres :

- 12 années
- 80 colloques
- 240 débats
- 12 000 participants
- 1 500 intervenants

Contact :

Laurent Tordjman, responsable des événements et partenariats
 ltordjman@aromates.fr / 01 46 99 10 86

Aromates
 RENCONTRES & DÉBATS

169, rue d'Aguesseau - 92100 Boulogne

TEL : +33 (0)1 46 99 10 80

www.aromates.fr

Partenaires



Aromates remercie Madame Agnès Buzyn, Ministre des Solidarités et de la Santé pour son parrainage, Madame Olivia Grégoire, députée de Paris, ainsi que tous les intervenants pour leur participation.

Deloitte.

ilumens 
mieux former pour mieux soigner

