

LETTRE du COLLÈGE

COLLÈGE DES ÉCONOMISTES DE LA SANTÉ

LES MALADIES RARES

LE MOT DE LA PRÉSIDENTE

Problème complexe s'il en est, le champ des maladies rares exige une réflexion approfondie, et même une remise en cause des méthodes d'évaluation et des références habituelles pour éclairer la décision publique. Comment raisonner quand une pathologie ne concerne qu'une personne sur 2000 ? Quelle règle de décision appliquer ? 80% de ces pathologies ont une origine génétique. Les technologies de diagnostic sont en pleine évolution, ce qui pose des questions lourdes d'organisation, de financement, mais aussi des questions éthiques. Les papiers qui vous sont proposés dans cette lettre retracent les débats qui se sont tenus lors de la matinée thématique du 18 juin dernier sur ce thème, et ouvrent des pistes de recherche très stimulantes.

Avec la prochaine matinée thématique du 19 novembre 2015, le CES vous invite à renouer avec l'analyse d'une profession de santé particulière, les soins dentaires : quels accès pour les patients ? quelles places des assurances obligatoires et complémentaires ? quelles évolutions du métier ? Comme à l'accoutumée, nous invitons chercheurs et professionnels à s'inscrire dans un dialogue fructueux.

Les partenaires du CES pour le cycle des Matinées thématiques répondent présents à nos nouvelles propositions et je tiens à les remercier de leur soutien et de leur participation active.

En septembre dernier, nous avons eu le plaisir d'accueillir les deuxièmes rencontres européennes des doctorants, directeurs de thèse et jeunes chercheurs à Paris. Je crois pouvoir dire que ce fut un vrai succès. Les doctorants étaient heureux de se rencontrer et de nouer des liens avec leurs collègues d'autres pays européens. Les sessions ont été passionnantes, les soirées très agréables, sur la Seine puis au Musée d'Orsay. Les membres du CES ont été nombreux à se mobiliser attestant de la qualité de notre recherche. Je tiens à féliciter et remercier les intervenants et les discutants. Je tiens également à remercier les organisateurs, en particulier Florence Jusot, qui représente le CES à l'association européenne

EuHEA (European Health Economics Association) et a coordonné ces rencontres, Brigitte Dormont, la Chaire Santé et le LEGOS qui nous ont accueilli à Dauphine, toute l'équipe du CES et, last but not least, nos partenaires de l'EuHEA.

J'aurais grand plaisir à ouvrir les prochaines Journées des économistes de la santé français (JESF) qui se tiendront les 3 et 4 décembre 2015. Dix ans après la reprise des JESF par le CES avec une première édition en décembre 2006, nous revenons à Dijon. Ce sera donc un anniversaire et nous pourrions constater la belle évolution qu'ont connues les journées, ouvertes aux seniors comme aux juniors, elles réunissent des intervenants toujours plus nombreux, des sessions aux thématiques renouvelées qui intéressent de plus en plus, non

seulement les chercheurs, mais aussi les professionnels membres du CES. Merci à tous ceux qui s'investissent pour ces JESF, les membres du comité scientifique et Carine Franc qui ont concocté le programme, ainsi Frédéric Bonne-maison et l'équipe dijonnaise, qui nous préparent un accueil chaleureux.

Au moment où je rédige cet édit, nous sommes tous ébranlés par les nouveaux attentats qui viennent de toucher notre pays. Les valeurs de dialogue et d'échanges, de construction du savoir et du progrès, sont celles du Collège, celles de notre pays. Elles ont été attaquées et nous devons plus que jamais continuer à les défendre, au sein du Collège comme ailleurs.

Sophie BÉJEAN

Présidente du Collège des
Economistes de la Santé

ÉDITORIAL :

Maladies rares : comment évaluer et financer les innovations technologiques ?

Bien que chacune ne concerne qu'au plus une personne sur 2 000, les maladies rares constituent un véritable enjeu de santé publique, puisqu'on estime qu'elles touchent au total près de 3 millions de personnes, soit environ 7% de la population. Le contexte est complexe car - dans ce domaine - les connaissances médicales sont en pleine évolution et les politiques peinent à suivre ces dernières. L'errance diagnostique continue d'être un problème essentiel, bien que le développement du séquençage à haut débit puisse permettre de rechercher de manière beaucoup plus fiable et plus rapide les causes génétiques à l'origine de plus de

80% des maladies rares. La question du financement des nouveaux traitements de ces dernières n'a pas été résolue par la reconnaissance du statut de médicaments orphelins. Dans ce domaine, tout concourt à rendre la décision publique difficile et celle-ci a du mal à s'appuyer sur les méthodes standardisées d'évaluation économique des nouvelles technologies qui trouvent ici quelques limites. Comment apprécier en effet la valeur d'un test diagnostique lorsque ce dernier ne débouche pas sur une thérapie efficace ? Quels seuils d'efficacité retenir pour évaluer des thérapies au développement coûteux et au retour sur investissement limité par

la taille des populations-cibles ? Comment prendre en compte l'impact de la pathologie sur les différents aspects de la vie des patients, de leur famille et de leur entourage ? Comment prendre en compte les enjeux éthiques ou d'équité ?

Ce ne sont là que quelques-unes des questions que posent les maladies rares à l'économiste, au professionnel de santé, à l'industriel comme au décideur. Plus généralement, dans un article récent, deux économistes anglais (Drummond et Towse, 2014) ont proposé quelques pistes pour répondre aux besoins dans ce domaine. Leur démarche associe une réflexion globale sur la question des valeurs portées par nos sociétés, des propositions pour une refonte des politiques de remboursement et de prix pour les

médicaments orphelins (et les technologies diagnostiques associées), une meilleure définition des priorités en matière de recherche et une approche globale des maladies rares et des financements qui leurs sont consacrés. Il y a là, matière à échanges et réflexions qui trouve une place naturelle dans le cadre des matinées thématiques du CES.

Les articles qui suivent sont les transcriptions, revues par leurs auteurs, de quatre des sept interventions de cette conférence qui s'est tenue le 18 juin 2015 à l'Université Paris Dauphine.

L'ÉVALUATION DES TRAITEMENTS DES MALADIES RARES PAR LA HAS

Jean-Patrick SALES
Directeur de l'évaluation médicale, HAS

La HAS a, vis-à-vis des produits destinés aux maladies rares et des médicaments orphelins en particulier, les mêmes approches que pour le reste des évaluations de produits de santé. Celles-ci reposent sur deux commissions : la Commission de la transparence (CT) et la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), et finalement, trois instruments de dialogue, avec les autorités de régulation et les financeurs :

- le premier est la définition d'un service médical rendu (SMR), qui est l'aptitude d'un produit à bénéficier d'un financement par la collectivité ;
- le second est l'amélioration du service médical rendu (ASMR), qui désigne, le niveau de progrès thérapeutique apporté par les médicaments ;
- le troisième, et le plus récent, est l'avis d'efficacité, qui qualifie la rigueur, la robustesse et les limites d'une analyse coût-efficacité ou coût-utilité produite par un industriel, sans pour autant aller jusqu'à situer un produit par rapport à une fourchette ou un seuil d'acceptabilité.

La question qu'on peut se poser est la reconnaissance effective des singularités éventuelles d'un médicament orphelin au travers des outils, finalement, génériques d'évaluation des produits de santé.

Si on considère le SMR, les critères explicites qui sont imposés à la CT par voie réglementaire, sont :

- qu'elle doit considérer la gravité de la maladie, et en règle générale, les maladies rares sont des maladies graves ;
- qu'elle doit considérer la place dans la stratégie thérapeutique – et par « place dans la stratégie thérapeutique », on entend l'existence d'alternatives de prise en charge, qu'elles soient médicamenteuses ou non médicamenteuses, et là encore, normalement, un orphelin est logiquement dépourvu d'alternatives autres que des soins de support ;

- le troisième élément qui, là encore, est imposé, est la prise en compte de l'intérêt de santé publique. La HAS a travaillé sur une définition, et une caractérisation plus robuste de l'intérêt de santé publique qu'elle réalise pour certains produits. Un des critères que l'on peut retenir, qui est assez simple, est l'intégration de l'affection dans un des nombreux plans de santé publique qui existent dans notre pays.

Donc avant même d'évoquer l'efficacité ou la tolérance du principe actif, les singularités des maladies rares ou du médicament orphelin sont reconnues dans trois critères sur cinq au sein du SMR. Ce premier outil est donc très favorable à l'évaluation des médicaments orphelins.

L'analyse de l'efficacité et de la tolérance réalisée par la HAS se distingue du rapport bénéfice-risque, (qui concourt à l'obtention d'une Autorisation de mise sur le marché AMM) par évaluation d'un bénéfice par rapport aux bénéfices apportés par les autres prises en charge, et sur une tolérance par rapport à la tolérance des autres prises en charge. L'absence de prise en charge de référence autre que les soins de support est donc par construction un élément de contexte très favorable à une évaluation très positive d'un nouveau traitement.

Pour autant, en regard de cette situation apparemment très favorable aux médicaments orphelins les avis de la CT sont souvent très en deçà des revendications des industriels. Les SMR (service médical rendu) sont fréquemment faibles ou modérés, ce qui peut sembler étonnant car en primo inscription, c'est-à-dire la première fois qu'un produit innovant postule pour être éligible au remboursement, la CT attribue un SMR important dans 85 % des cas. Les ASMR, pour une bonne partie des orphelins (mais pas tous) sont des ASMR mineures c'est-à-dire de niveau 4.

On peut s'interroger sur les messages que la Commission de la transparence veut porter au travers de ces évaluations. Le sens d'un SMR faible ou modéré est que l'efficacité est faible ou que sa démonstration est peu robuste – les données probantes étant rares – ou bien les deux ensemble. Les médicaments orphelins

ainsi qualifiés, seraient totalement écartés du champ de remboursement s'il n'y avait pas les éléments contextuels qui vont se cristalliser sur les trois critères du SMR cités plus haut (la gravité de la maladie, l'absence de couverture du besoin et l'intérêt de santé publique). Mais ces trois critères s'ils permettent de « remonter », la « note » du produit ne parviennent pas à faire atteindre un SMR important. Historiquement la gravité de la maladie était, une variable déterminante de la prise en charge d'un produit par la collectivité. Au fil des vingt dernières années, il y a eu un glissement vers une logique, visant à considérer de façon prépondérante la quantité d'effet clinique, qu'amène un produit sur les critères « durs » (morbi-mortalité). A la lumière de cette évolution de la doctrine de la CT, certains des médicaments orphelins peuvent se trouver en difficulté, et ne sont, alors en quelque sorte « rattrapés » que par des critères de nature plus collective, comme l'absence de couverture du besoin. L'information essentielle apportée par la CT quand elle vote, un SMR modéré ou un SMR faible, est que le produit a une activité faible ; une quantité d'effets modeste, et qu'il ne faut illusionner ni les praticiens, ni les patients. En revanche, elle a la possibilité de l'inscrire au remboursement – certes, avec un taux faible mais quasiment toujours sans impact réel sur le reste à charge pour le patient dans le cadre d'une affection relevant des ALD (Affections de longue durée).

L'ASMR-4 signale quant à lui le fait qu'il existe une amélioration mineure ou potentielle mais permet aussi la mise en œuvre d'une négociation de prix entre le CEPS et l'industriel. En effet, dans le cas d'une ASMR 5 (absence d'amélioration du service médical rendu) l'inscription au remboursement est conditionnée à une économie dans le coût du traitement médicamenteux (article R163-5, 2°), du Code de la Sécurité Sociale).

L'évaluation de la CT est donc déterminante et la question s'est posée d'inclure ou non les médicaments orphelins dans le champ de l'évaluation médico-économique lors de la mise en œuvre de celle-ci en 2012. L'argumentaire en faveur d'une exclusion reposait sur l'idée de favoriser par cette mesure (parmi d'autres incitations déjà existantes) l'accès au marché des médicaments orphelins et aussi de ne pas mettre en évidence de vraisemblables ratio différentiels coût-résultat (RDCR) particulièrement élevés, qui pourraient interroger par rapport aux autres produits, aux autres pathologies, et soulever des questions en termes d'équité. L'argumentaire pour l'inclusion dans le champ de l'évaluation était de respecter l'esprit du texte législatif qui privilégiait une approche sélective reposant sur l'appréciation d'un impact du nouveau produit sur la prise en charge des malades, sur l'organisation des soins ou sur les pratiques professionnelles et sur les dépenses d'assurance maladie. Il était donc difficile de soutenir que le nouveau traitement d'une maladie

orpheline n'avait pas d'impact sur la prise en charge des malades, les pratiques professionnelles, voire même l'organisation des soins. Les orphelins étaient donc de plein droit, dans le champ d'évaluation médico-économique, dès lors que leur chiffre d'affaire prévisionnel dépassait la valeur pivot fixée par la HAS pour tous les produits (vingt millions d'euros en année pleine), qui n'était pas systématiquement atteinte compte tenu de la taille des populations cibles. Sur les 25 premiers avis rendus par la CEESP, il y avait trois médicaments orphelins.

Pour autant l'évaluation médico-économique est fortement tributaire, de la qualité de l'évaluation clinique et, les incertitudes dans l'efficacité clinique d'un produit, vont fortement obérer la robustesse des hypothèses qui sont introduites dans un modèle. Ainsi sur les trois avis d'efficacité rendus au Comité économique des Produits de Santé (CEPS) qui va les intégrer dans sa négociation de prix – deux font l'objet de réserves majeures, c'est-à-dire que par rapport au Guide méthodologique, publié par l'HAS il y a maintenant quatre ans, les conditions minimales ne sont pas remplies pour qu'on puisse même conseiller aux décideurs de lire l'évaluation économique réalisée par l'industriel.

L'évaluation économique, aujourd'hui, en France ne sert au CEPS qu'à négocier le prix ; c'est un élément additionnel dans une négociation qui s'appuie sur trois ou quatre paramètres dont l'ASMR délivré par la CT. C'est-à-dire qu'il n'y a pas de RDCR suffisamment élevé qu'il puisse compromettre l'accès au remboursement, seul l'échec de la négociation de prix peut à ce stade du processus d'inscription faire qu'un produit n'accède pas au remboursement.

Toutefois la production d'avis d'efficacité de plus en plus nombreux va faire émerger de fait un questionnement sur la valeur relative de ces RDCR et justifie que soit conduite et organisée une réflexion sur les valeurs de référence.

Certains avis d'efficacité ont déjà dans leur conclusions qualifié d'excessifs des RDCR particulièrement élevés ce qui montre que l'on ne peut s'extraire de références même seulement implicites au travers de la connaissance des décisions d'autres pays ou concernant d'autres pathologies. Elle doit s'appuyer également sur une plus grande transparence afin que les estimations des dépenses consenties par la collectivité ne soient pas perturbées par des remises non quantifiables. L'enjeu pour la HAS est d'appuyer cette réflexion non seulement dans le champ des maladies rares mais pour l'ensemble des affections et de favoriser la meilleure appropriation possible des avis d'efficacité par les différents acteurs en faisant évoluer leur diffusion et leur présentation.

Jean-Patrick SALES

DU PROCESSUS DÉCISIONNEL SUR LES DÉVELOPPEMENTS D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE TAILLE INTERMÉDIAIRE, SPÉCIALISÉ DANS LES MALADIES RARES, LE LFB, ET DES PISTES À EN TIRER POUR LA PRISE EN CHARGE DES INNOVATIONS DANS LE CHAMP DES MALADIES RARES

Guillaume BOLOGNA
Directeur Général Délégué
de LFB Biotechnologies

Le LFB, une entreprise singulière :

Créé en 1994, le LFB est un groupe biopharmaceutique dont l'identité forte repose sur plusieurs particularités qui font de l'entreprise, un laboratoire pas tout à fait comme les autres dans le monde de la pharmacie.

En effet, la première particularité du LFB est de développer, fabriquer et commercialiser uniquement des médicaments issus du vivant (médicaments dérivés du plasma fabriqués notamment à partir des dons des français, protéines recombinantes et thérapies cellulaires). C'est un vrai savoir-faire et un positionnement unique dans l'industrie pharmaceutique française aujourd'hui. La deuxième caractéristique du LFB est également unique et tient à la nature de son actionnaire, c'est-à-dire l'Etat français.

La troisième spécificité est la spécialisation du LFB dans les maladies rares qui représentent plus de 60% de ses médicaments. Ces médicaments, prescrits essentiellement à l'hôpital, sont indiqués dans le domaine de l'immunologie, l'hémostase, les soins intensifs ou encore dans celui de la périnatalité dans le cadre de pathologies où le pronostic vital est souvent engagé.

Dernière particularité, avec 2 000 collaborateurs dans le monde, dont 1600 en France, et 500 millions d'euros de chiffre d'affaires dont 28% à l'international, le LFB est une ETI¹ dans un monde de géants.

Avec ces singularités, le LFB se développe dans un secteur très concurrentiel en France et à l'international. Aujourd'hui, 6^{ème} dans le monde pour les médicaments dérivés du plasma (derrière des entreprises multinationales comme Baxter ou CSL), le LFB est également un des acteurs européens les plus innovants dans le domaine des biotechnologies.

Au cours de ces dix dernières années, l'entreprise a, chaque année, investi de 15 à 20% de son chiffre d'affaires dans la R&D. Avec quatre médicaments en fin de développement ou en cours d'enregistrement à l'EMA et à la FDA, ces efforts portent leurs fruits et offrent des perspectives très importantes de développement international au cours des dix prochaines années.

De la prise de décision interne à l'entreprise, sur les choix de développement en maladies rares :

Nous pensons que pour améliorer la prise en charge de l'innovation dans les maladies rares il est important de prendre en considération les problématiques auxquelles sont confrontés les laboratoires pharmaceutiques dans la sélection des projets de nouveaux médicaments à développer et la façon dont ils conduisent ces développements. Cette approche

s'applique tout particulièrement aux innovations que l'on peut considérer comme les plus ambitieuses, à savoir la mise au point de nouvelles entités moléculaires, spécialement biotechnologiques ou biologiques, qui peuvent en outre viser de nouveaux mécanismes d'actions. Cette précision est essentielle dans les analyses qui suivent.

Le point le plus sensible à considérer, particulièrement dans le cas des maladies rares, est la prévisibilité de l'évolution des modalités de prise en charge de ces maladies.

Car maladie rare ne veut pas nécessairement dire développement court. Que la maladie soit rare ou non, dans le type d'innovation dont nous parlons ici, il faut en tout état de cause 'd'abord' développer la nouvelle protéine, ce que l'on appelle développement bio-pharmaceutique, dont les exigences de rigueur sont indépendantes de la maladie ciblée. Sur cette partie du développement donc, pas d'allègement de peine pour les maladies rares et ceci malgré la réglementation sur les médicaments orphelins. Pas plus d'ailleurs que sur les investissements industriels qui seront nécessaires pour la production de la molécule, la taille des usines venant certes moduler cette remarque, mais plus ou moins marginalement. De même pour le développement non-clinique, qui comporte des étapes obligatoires, mais dont la complexité dépend surtout de la nature de la pathologie, du mécanisme d'action visé, de la connaissance acquise, de l'existence de modèles.... Si la rareté de la maladie peut influencer négativement sur le niveau de connaissance scientifique préexistant, la disponibilité ou non de modèles précliniques pertinents, l'ensemble des autres facteurs qui font la complexité et donc la lourdeur et la longueur du développement préclinique, en sont a priori décorrélés. Et par ailleurs l'absence de modèle pertinent, qui peut se traduire par un développement préclinique plus court, se payera par un risque plus élevé au niveau clinique. Vient alors justement le développement clinique et ses phases 1, 2, et 3, normées, plus ou moins incontournables, selon les pathologies, leur rareté, l'absence de solution thérapeutique, leur gravité, et les types de protéines développées. Indéniablement, la rareté de la pathologie conduit à des tailles d'échantillons pour les essais cliniques plus réduits, parfois de très petite taille (quelques dizaines) : mais pour autant, cela se traduit-il nécessairement par un développement clinique plus court ? En réalité comme ces patients sont parfois extrêmement rares, difficiles à identifier, à diagnostiquer, difficiles d'accès... et donc à recruter, si le gain en coût est assez directement lié à la taille de l'essai, le gain de temps

1 ETI : entreprise de taille intermédiaire.

n'est pas toujours au rendez-vous, ou beaucoup moins important qu'on ne pourrait l'espérer.

A titre d'exemple le LFB déposera l'année prochaine un dossier d'AMM à la FDA pour une nouvelle protéine recombinante, sur un mécanisme d'action connu : cette protéine nous aura demandé onze ans de développement. Et cela pourtant dans une indication extrêmement rare. Ainsi, la décision de lancer le développement d'un nouveau médicament dans une maladie rare nécessite-t-elle autant d'anticipation et quasiment de prise de risque, que pour une pathologie plus répandue.

En matière de prévisibilité, trois éléments sont importants pour la prise de décision : le prix espéré dans, disons 8 à 12 ans (comme le développement est long), les exigences réglementaires à remplir pour obtenir l'AMM et passer la barrière de l'*health technology assessment* (HTA), et ceci dans un environnement thérapeutique susceptible d'évoluer dans ce laps de temps. Un triple pari à long terme donc...

Evidemment la prise de décision de lancer un développement repose, notamment, sur une analyse de type business case, avec études de sensibilité, incluant une multitude de paramètres au degré d'incertitude très variable tels que le coût prévisionnel du développement, les coûts d'investissement industriel, le 'time to market', l'état de la concurrence au moment du futur lancement, bien entendu le tarif espéré de remboursement, et bien d'autres paramètres. Le prix joue un rôle tout particulier, en général, mais encore plus dans le cas des maladies rares car les volumes de production dépendent directement de la pathologie et de la dose thérapeutique plus ou moins incertaine au stade de cette prise de décision. Plus la maladie est rare, plus il est difficile d'activer les effets d'échelle et de taille critique de l'outil industriel, qui permettraient de faire baisser le prix de revient de la protéine². Or, pour ne prendre que le cas de la France, il y a quelque temps un président du CEPS considérait que le prix maximal d'un traitement dans une maladie rare, ne devrait pas excéder 50 000 euros. Qu'en sera-t-il dans dix ans ? Nul ne le sait ; cela pourrait être moins, mais des exceptions seraient-elles possibles ? Ainsi donc l'incertitude sur le prix est particulièrement pénalisante sur la prise de décision pour des maladies rares.

Une des stratégies possibles de réduction de ce risque consiste à viser plusieurs indications, avec la même protéine quand cela est envisageable (dès le début), qui vont certes d'abord augmenter les coûts de développement et étaler dans le temps l'effort de développement. Et cela possiblement dans des indications non rares ! Et comme les chemins de développement des deux types d'indications sont presque aussi longs, comme nous l'avons vu plus haut, les surcoûts relatifs de développement de l'indication la plus large sont proportionnellement plus rapidement compensés par un marché plus large. La pression à la priorisation de l'indication non rare peut devenir telle qu'elle conduise à différer dans le temps le développement de l'indication rare, une fois le risque

industriel amorti par la première indication. Cette mécanique n'est pas certaine en raison de contextes spécifiques aux deux indications, mais elle est probable dans ce contexte, car nous parlons ici d'innovations majeures : nouvelles entités moléculaires et possiblement nouveau mécanisme d'action... pour lesquels les risques sont plus élevés et ne peuvent donc être justifiés que par des perspectives de gains plus élevées également, selon l'adage « high risk, high return ».

Le LFB a vécu très récemment une situation de ce type, avec d'un côté une indication extrêmement rare (2000 patients au maximum, dans le monde par an, très en dessous du seuil de définition d'une maladie rare), avec une issue fatale pour tous les patients à un an approximativement, sans solution thérapeutique, face à une indication de type 'block buster'. Du fait d'un contexte très particulier au LFB, nous avons maintenu la priorité sur la maladie rare dans notre stratégie de développement, mais il n'est pas certain que ce choix eut été le même dans un laboratoire pharmaceutique de plus grande taille.

Autre composante majeure de la prévisibilité : l'évolution, toujours à la hausse, des exigences réglementaires pour obtenir l'AMM, ainsi que de celles nécessaires au passage devant les agences de HTA. Si cette problématique n'est pas propre aux maladies rares, ses impacts sont relativement plus sensibles dans ces indications. En effet, les obligations, en général, liées au développement et à la commercialisation des médicaments, et donc leurs coûts, sont d'autant plus difficiles à amortir que l'indication est rare, surtout dans une logique où les prix (ou le Chiffre d'Affaires lui-même) seraient capés par principe (cf. positions du CEPS par exemple en France). Au-delà de cet impact économique, l'augmentation des exigences de preuve en général, par exemple développement contre comparateur et non plus seulement contre placebo, ne risque-t-elle pas dans certains cas de freiner l'innovation, de la même manière que trop d'impôt, tue l'impôt ?

Le LFB développe une protéine recombinante très innovante dans une indication dans laquelle est déjà enregistré un traitement satisfaisant, en particulier en termes d'efficacité, mais d'origine plasmatisque très particulière, qui de ce fait ne garantit pas une sécurité d'approvisionnement totale et qui d'ailleurs en restreint l'accès dans, et à certains pays. D'une efficacité comparable a priori, notre produit apporterait, de par son caractère recombinant, à la fois la sécurité d'approvisionnement, l'accès au plus grand nombre (production sans limite), et une sécurité biologique incontestable. En France par exemple il est très probable qu'un tel produit aurait aujourd'hui un ASMR 5, malgré un intérêt de santé publique certain : avant même de commencer, le bilan HTA n'est donc pas très

² Du fait de la prédominance de la chimie dans l'histoire pharmaceutique où le principe actif peut parfois 'quasiment ne rien coûter', il nous semble que les autorités ont encore du mal à appréhender dans leur pratique, l'importance relative plus grande du prix de revient industriel (PRI) dans les produits biologiques et biotechnologiques.

encourageant... Quid des exigences réglementaires pour l'AMM ? Dans le cas d'une efficacité comparable, les *guidelines* de développement réglementaire, conduisent à des essais dits de « non infériorité » contre un comparateur enregistré dans l'indication. Dans notre cas, cela conduirait à des effectifs cliniques de phase 3 de plusieurs dizaines de milliers... alors que les produits plasmatiques ont été enregistrés et sont enregistrables dans cette même indication, sans bras comparateur, avec un échantillon d'environ 300 patients ! Les discussions avec les agences sont en cours et progressent dans le bon sens même si à ce stade, nous pourrions être amenés à produire environ dix fois plus de données que nos concurrents et si un bras historique, comme comparateur, n'était pas retenu, nous serions alors amenés à générer sur le produit de notre concurrent, dans notre bras comparateur, beaucoup plus de données que lui-même n'en a soumis pour obtenir son AMM, dans son étude pivotale !

Il se trouve que le LFB est le seul à développer une alternative dans cette indication, certes grâce à une innovation technique clé, mais est-ce bien la seule raison au regard de ces contraintes? Sans parler de l'équité concurrentielle questionnable de cette situation, comment, dans ce cas précis, l'intérêt des patients est-il favorisé par le système?

A l'évidence, les exigences réglementaires – qui répondent à une logique parfaitement compréhensible d'accroissement de la sécurité et/ou de la qualité de la preuve - ont cependant un coût qui ne peut que se retrouver in fine dans le prix final du médicament, si le système se veut durable, et/ou dans le temps d'accès au marché (cas du règlement pédiatrique en Europe, par exemple, qui conduit à une obtention plus tardive de l'AMM en Europe qu'aux USA). Or la dynamique de ces dernières années est caractérisée par un effet ciseau entre la pression à la baisse des tarifs de remboursement et l'augmentation des exigences réglementaires de toutes natures. L'élévation constante du mur des exigences (pour ne pas dire barrières) réglementaires de toutes sortes (sur le développement, la production, la commercialisation etc.), motivée par la protection accrue des patients, peut finir par se retourner contre leur intérêt, par le prix très élevé des traitements qu'il favorise, et la cascade des contre-mesures qu'il entraîne éventuellement, telles la restriction des prescriptions, la limitation des indications, voire l'accès au remboursement et in fine, quand la perspective de prise en charge par le système est trop incertaine, par la décision du laboratoire de 'ne pas y aller' ! Le cas des antibiotiques est un bon exemple de ce risque.

Autre effet pervers qu'il faut noter, de l'effet ciseau décrit ci-dessus, même si c'est un autre débat : il favorise évidemment les grands face aux petits, et les mouvements de concentration massifs, déjà anciens du secteur pharmaceutique, en sont le marqueur évident, comme une contre-réaction naturelle qui conduira payeurs publics et privés à faire face à des

oligopoles de géants, spécialisés par grandes aires thérapeutiques, dans le but de restaurer un certain équilibre des pouvoirs...

Dans ce contexte, comment un « petit » laboratoire peut-il « tirer son épingle du jeu » en maintenant un focus stratégique fort sur les maladies rares ? Tenant compte des observations ci-dessus, comment améliorer le système global de prise en charge pour rendre possible cet objectif particulier, qui contribue à la diversité de l'offre pour les patients mais aussi aux bénéfices économiques d'une concurrence nombreuse ?

Quelles pistes en déduire pour une meilleure prise en charge des maladies rares ?

D'abord favoriser l'innovation thérapeutique par tous les moyens possibles, tant au niveau de la recherche publique qu'au sein des entreprises, et les passages de l'une à l'autre. Elle est intrinsèquement un catalyseur de gains partagés entre les patients (mieux soignés), les laboratoires (en chiffre d'affaires, part de marché...) et les payeurs (en qualité de service rendu au citoyen, en économie de coûts potentiels...) pour autant que l'équilibre soit bien trouvé dans la juste satisfaction des besoins de chacun, ce que visent à quantifier les évaluations de médico-économie.

La viabilité de l'alignement spontané entre l'intérêt du patient et celui des laboratoires, assuré par l'innovation thérapeutique, reposait jusqu'à présent sur un modèle économique aujourd'hui contesté, de fait, celui de l'inférence suivante : « plus d'innovation justifie plus de prix ». Le payeur public à tout le moins, y trouvant aussi un intérêt : soutenir le moteur du progrès thérapeutique qui est sa mission première vis-à-vis des citoyens. Les déficits chroniques incoercibles de l'assurance maladie, et d'une manière plus générale la part croissante dans le PIB des dépenses de santé, mettent et mettront de plus en plus à mal ce modèle. C'est pourquoi le LFB, outre une stratégie d'innovation forte qui lui permet aujourd'hui, malgré sa taille, d'avoir 5 NMEs (nouvelles entités moléculaires) dans son pipeline de développement, a pris en plus comme orientation stratégique très forte, l'objectif de miser sur l'innovation en bioproduction, avec une logique de « design-to-cost » des nouvelles molécules développées, dès la recherche. Ceci avec la volonté certes un peu disruptive mais claire de 'soulager' le modèle classique rappelé ci-dessus : en un mot notre stratégie est d'amener l'innovation si possible au même prix que les médicaments de la génération précédente. Ce qui implique de faire un énorme effort dans la conception du produit lui-même et de sa production. C'est notamment ce qui a conduit le LFB à un investir dans une technologie de lacto-recombinaison, qui vise à produire avec des rendements plus élevés, de plusieurs facteurs, les protéines recombinantes par rapport à la technologie actuelle dominante de culture cellulaire. Elle permet en outre de synthétiser plus aisément des molécules plus grosses et plus complexes, et de 'copier' à peu près n'importe quelle protéine existante. A côté de cet investissement dans

un système d'expression des protéines (dit « up-stream ») plus performant, le LFB investit aussi dans des technologies d'extraction / purification (dites « down-stream ») aux perspectives de rendement et de pureté sans égal à ce jour.

Selon nous, la solution, par les entreprises, passe donc par la mise au point d'innovations doubles, thérapeutiques et économiques, en même temps. Elles permettent en effet des demandes de prix modérés tout en garantissant le modèle économique des entreprises de ce secteur : i.e. des marges nécessairement élevées, car essentiellement induites par le niveau de risque très élevé de l'activité, qui lui ne change pas a priori (les échecs, nombreux, doivent être financés par les succès, rares à cause du risque élevé). Cette contribution vertueuse au 'soulagement' de l'équation économique précitée, mérite, dans un système équilibré et durable, d'être encouragée par les autres acteurs, en particulier le payeur public qui en est le premier bénéficiaire et qui est aussi celui qui fixe en grande partie les règles du jeu du secteur. Dans cette perspective, quelles pourraient être des contreparties équilibrées dans des évolutions du système de prise en charge ou dans les réglementations diverses du secteur ?

Eu égard aux points exposés plus haut, la première piste à explorer réside dans le maquis touffu des exigences réglementaires de toutes natures qui encadre nos activités.

En la matière on pense d'abord au potentiel des biosimilaires. Ils n'ont pas encore convaincu, à ce jour, de leur capacité à apporter les mêmes gains que les génériques. On peut le comprendre en raison même de la nature des médicaments concernés : des protéines synthétisées par des systèmes biologiques. En effet, outre l'extrême sensibilité de ces procédés de fabrication, en changeant le système d'expression, si la séquence de la protéine est bien conservée, il est très probable que les modifications post-traductionnelles qui enrobent la protéine ne soient plus ou moins affectées, dans des proportions dont il est très difficile d'établir a priori quelles pourraient en être les impacts cliniques. Et selon la nature des modifications, les agences seraient-elles prêtes à prendre le risque de baser l'acceptation du produit sur la seule comparabilité non-clinique ? Dans la négative, on serait dès lors plus proche d'un 'bio-like' que d'un biosimilaire de type générique... et donc d'un développement plus lourd a priori. Ainsi, à moins d'un strict copié-collé du procédé initial de bout en bout, mais aux perspectives économiques dès lors plus limitées, il semble illusoire d'espérer des gains comparables à ce qui a pu être accompli dans le domaine chimique.

Fondamentalement, toutes les exigences réglementaires (de développement, commercialisation, fabrication, transparence...) visent à parer un risque, à tout le moins perçu par le régulateur (sous toutes ses formes), mais à la gravité et à la probabilité d'occurrence plus ou moins établies. La prévention de ces risques ayant un coût généralement subi par la partie prenante objet de la

mesure de régulation correspondante. Dès lors si l'on souhaite vraiment réduire la charge réglementaire, cela ne peut que passer par une analyse holistique de ces risques, en gravité et probabilité d'occurrence, pour que l'Etat réexamine l'absolue nécessité ou pas et la proportionnalité, de chacune des mesures de réduction de risque (i.e. de régulation 'soft' ou 'hard') accumulées au fil des ans par les régulateurs, sans vision d'ensemble de leur impact cumulé.

A titre d'exemple, et tout particulièrement dans le cas des maladies orphelines ou rares, des mesures d'approbations conditionnelles plus attractives et plus rapides que celles existantes, pourraient sans doute être imaginées, permettant un accès au marché plus rapide pour le patient et plus favorable pour le laboratoire, mais plus exigeant post-AMM pour confirmer le bénéfice/risque du produit – ce qui est plus acceptable car le laboratoire commence à amortir ses coûts plus tôt. De même, le développement contre comparateur pourrait ne pas être un dogme incontournable (cf. les USA), d'autant qu'il crée une barrière économique à l'entrée de produits concurrents (si leur développement n'est pas concomitant au premier de la classe) car il augmente évidemment la prise de risque vs un développement contre placebo... Ce faisant que perdraient le patient et le payeur, en réalité? Il y a là matière à réflexion à tout le moins... Les études comparatives entre les différents produits enregistrés pourraient-elles être financées par des fonds publics et conduites par des entités indépendantes, les laboratoires pouvant fournir gratuitement les produits ?

Un autre moyen, également disruptif, de soulager l'équation économique pré-citée, pourrait résider dans une logique de partenariat ou de contrat entre Agences réglementaires/HTA et laboratoires, sur le développement de médicaments pour maladies rares notamment. Ce serait un moyen de responsabiliser les agences réglementaires et d'évaluation, devant les citoyens / gouvernements, sur l'approvisionnement du marché en innovations thérapeutiques. Autrement dit, si elles n'étaient plus seulement juges mais aussi responsables d'assurer l'alimentation en solutions thérapeutiques du marché là où les besoins sont non ou mal satisfaits, cela ne changerait-il pas, positivement, la nature du dialogue entre industriels et régulateurs ? En clair, on pourrait structurer les étapes réciproquement engageantes d'un dialogue laboratoires – Agences, pendant tout le développement, pour réduire le risque pris par le laboratoire, et ainsi inciter ou faciliter le cas échéant la prise de décision de lancer un développement. Par exemple, très en amont, sous contrat de confidentialité et présentation d'études non cliniques exploratoires convaincantes, s'accorder sur une stratégie de développement non clinique et clinique, notamment la nature des phases III, selon les hypothèses d'efficacité... et surtout s'accorder sur un prix de vente à terme, sous réserve d'obtention de l'objectif de bénéfice/risque attendu. Et ensuite, à chaque étape majeure du développement, des points réguliers viseraient à adapter les plans en bonne intelligence, autant que nécessaire, avec le principe fondamental suivant : pas de révision du prix si le cadre initial est respecté... C'est plus de transparence et probablement

moins de liberté d'action imposées au laboratoire contre un engagement de market access imposé aux agences, avec des incertitudes pour les deux, mais réduites, et aussi une meilleure anticipation de l'arrivée des innovations sur le marché par les payeurs qui auraient une connaissance plus intime de l'innovation...

Actuellement les agences peuvent être régulièrement consultées, mais leurs positions ne sont pas formellement engageantes et la question du prix n'est abordée qu'à la toute fin du processus de développement, après que le laboratoire ait pris tous les risques, ce qui le rend nécessairement revendicatif... Dans un processus de quasi codéveloppement, on peut penser que le risque d'échec est réduit, à tout le moins la visibilité pour le laboratoire est-elle considérablement améliorée, dans un modèle où un peu de prix a été troqué contre un peu plus de sécurité/visibilité. Or le coût des échecs, du risque, est porté en réalité par le système de soins, car si à chaque fois qu'un laboratoire échoue, il en porte l'impact seul, celui-ci se retrouve nécessairement dans le prix qu'il demandera demain pour les médicaments qu'il aura réussis. Donc c'est l'intérêt collectif de faire en sorte de réduire l'incertitude, le taux d'échec des développements... L'argument de l'annualité budgétaire, qui pourrait rendre impossible l'engagement sur un prix dans dix ans par exemple, ne suffit pas à rendre impossible une telle démarche

dans la mesure où l'Etat a déjà montré qu'il s'avait s'engager sur le long terme avec des partenaires privés, dans le cadre des PPP (partenariats publics privés).

Au final, c'est d'abord en comprenant les mécanismes qui guident les acteurs privés dans le développement des médicaments et ensuite en acceptant de réexaminer la politique de réduction des risques, par les régulateurs, que des pistes prometteuses pourraient être trouvées pour améliorer non seulement l'offre thérapeutique en maladies rares, mais aussi et c'est lié, la prise en charge des innovations dans ce secteur, et plus largement sans doute. Chez les laboratoires comme chez les régulateurs, si l'on souhaite changer la donne, des efforts ou des sacrifices devront être consentis : droit de regard accru des agences dans les stratégies de développement vs engagement de prix; demande de prix volontairement modérées grâce au design-to-cost vs allègement de certaines exigences de régulation (i.e. prise de risque plus grande pour les régulateurs)... Ces amorces de pistes relèvent sans doute plus du changement de paradigme que de mesures d'ajustement, et nécessitent donc évidemment d'être passées au filtre douloureux de la faisabilité et de la volonté réciproque des parties prenantes de changer.

Guillaume BOLOGNA

L'ARRIVÉE DU SÉQUENÇAGE HAUT DÉBIT DANS LE DIAGNOSTIC DES MALADIES RARES

Laurence FAIVRE

Professeur en génétique, CHU de Dijon et université de Bourgogne, responsable de la fédération hospitalo-universitaire TRANSLAD, coordinatrice de la filière de santé AnDDI-Rares

Le séquençage haut débit est considéré comme une énorme révolution dans différents domaines de la médecine, et en particulier pour les maladies rares. En effet, il permet de répondre à des années d'errance diagnostique, et évite tous les examens cumulés sur plusieurs années, qui n'apportaient un diagnostic que dans 50 % des cas. Dans une enquête portée par Eurordis, qui représente les maladies rares en Europe, 25 % des patients ont attendu plus de trente ans pour avoir un diagnostic, et 40 % des patients avaient un diagnostic initial erroné. Dans les maladies du développement, il est maintenant admis que l'examen clinique apporte une réponse diagnostique dans près 30 % des cas, la CGH-array dans 15 à 20 % des cas supplémentaires. L'arrivée du séquençage haut débit permet au moins 25% de diagnostic supplémentaires, représentant donc une avancée très significative. Dans les maladies rares, encore trop peu accessibles à un traitement mais étant responsables parfois de lourds handicaps, faire un diagnostic permet de donner des

réponses aux familles concernées, leur donner des orientations de prise en charge et un conseil génétique, c'est-à-dire savoir s'il existe un risque de récurrence pour d'autres personnes de la famille.

Cette innovation technologique bouleverse la pratique de la médecine. Auparavant, il était nécessaire d'avoir une orientation clinique pour demander le séquençage d'un gène, si la recherche de variations chromosomiques était négative en CGH-array. Il était nécessaire de tester les gènes un à un, et on en comparait la lecture à la séquence de référence. Le séquençage nouvelle génération permet de poursuivre l'enquête diagnostique même sans hypothèse clinique ou lorsque les hypothèses cliniques ont pu être exclues ; ou peut être utilisé lorsqu'il existe des hypothèses mais un nombre de gènes candidats très important, qui ne rend pas réaliste une analyse un à un. Il existe plusieurs solutions, le séquençage d'un panel de gènes orienté par la clinique, le séquençage de l'exome, qui représente les 1 % de séquences codantes de notre génome, où sont situées la large majorité des mutations, et enfin le séquençage du génome. Chaque option a ses avantages et ses inconvénients : les panels de gènes ne permettent pas de relecture au fur et à mesure des nouvelles avancées scientifiques, l'exome comprend certaines parties codantes non séquencées

compte tenu de limitations techniques, le génome induit de gros problèmes de stockage. L'expérience acquise ces dernières années montre que les nouveaux gènes identifiés correspondent de moins en moins à des maladies déjà décrites, et que l'on peut aussi identifier des gènes connus dans des tableaux cliniques atypiques, appuyant l'approche pangénomique non biaisée.

Si cette technologie est utilisée en recherche par de très nombreux chercheurs dans le domaine des maladies rares en France, l'organisation dans le diagnostic a pris un retard considérable, comparativement à nos voisins étrangers qui se sont emparés de cette technologie. Cela a été le cas de l'Angleterre avec un programme annoncé par le Premier Ministre. Pourtant, une analyse unique de tous les gènes du génome, et réanalysable au fur et à mesure des avancées scientifiques, présente de gros avantages. Il est beaucoup argumenté le coût de cet examen, bien que le coût d'un exome revient à peu près au coût de séquencer trois gènes, démarche qui n'est pas du tout exceptionnelle dans les situations d'errance diagnostique. Le rationnel médico-économique de l'exome dans le diagnostic des maladies rares a été retenu dans certains pays basé sur le nombre cumulé de tests réalisés chez les patients, mais ces études présentent des biais. Des études médico-économiques avec une méthodologie sérieuse sont attendues. Doit-on choisir l'approche moins couteuse moins efficace ou plus couteuse plus efficace ? Avec l'obligation de moyen, si on opte pour les analyses de panels, il sera nécessaire de compléter les analyses par une analyse pangénomique à l'avenir en cas de résultat négatif. A noter que la baisse du coût du séquençage du génome évolue très rapidement. En 2003, des chercheurs ont annoncé pour la 1^{ère} fois le séquençage du génome complet, treize ans avaient été nécessaires, et un coût de trois milliards de dollars. En 2013, 15 jours seulement sont nécessaires pour séquencer un génome individuel, et 3 000 et 5 000 dollars. En 2015, l'objectif du one-thousand-dollar genome a été atteint, et trois jours seulement sont nécessaires pour séquencer un génome individuel. Les prévisions pour 2015 sont une heure et cent dollars. Il est urgent de s'organiser autour de cette innovation qui va avoir une place majeure en médecine à l'avenir.

Un autre frein à l'utilisation de l'exome est la crainte de certains praticiens d'avoir à gérer des données secondaires, c'est-à-dire des variations sans lien avec la pathologie initiale, mais qui pourraient avoir un impact sur la santé, ce qui est à peu près évalué à 1 % des cas. Citons principalement des prédispositions génétiques au cancer ou aux troubles du rythme

cardiaque. Quand on regarde toute la littérature à ce sujet, essentiellement menée aux USA, les patients sont très demandeurs de connaître leurs résultats, au-delà de la pathologie, pour bénéficier des préventions nécessaires. Il est convenu que le choix doit être donné au patient en amont du test, bien que se pose la question de l'information, qui reste trop succincte pour que le patient puisse prendre une vraie décision éclairée. Des études sont en cours en France pour essayer de connaître les attentes et représentations des Français.

Ces nouvelles technologies bouleverse l'organisation des soins car de nouveaux métiers sont nécessaires, et en particulier les bio-informaticiens. En effet, on part au départ de 20 000 variations par exome, et il est donc nécessaire d'appliquer des filtres. Par exemple, dans les maladies du développement, les bioinformaticiens vont filtrer les données pour ne garder que les variations rares, qui sont présentes chez moins de 1 % de la population, soulignant l'importance du partage des données et de la mise en commun des données. On arrive à une liste d'environ 80 variations, et une interprétation clinico-biologique va retenir un petit nombre de variations, compatible avec le tableau clinique, qui va être vérifié par une autre technique. Ces nouvelles technologies entraînent également une inquiétude des généticiens cliniciens qui craignent de voir leur expertise disparaître. Pourtant, les généticiens cliniciens vont garder un rôle majeur, que ce soit dans la phase initiale pour reconnaître les pathologies qui ne pourront être diagnostiquées par ces analyses d'exome (pathologies par empreinte parentale, pathologies par expansion de triplets par exemple), orienter les analyses, transmettre les explications aux consultants, ou dans la phase post-test, avec un rôle majeur dans l'interprétation clinico-biologique des données, mais surtout dans l'explication des conséquences des résultats. Les généticiens cliniciens vont devoir aussi apprendre à gérer plus d'incertitude, car il sera nécessaire d'être vigilant sur l'utilisation des résultats. Seuls ceux qui seront complètement validés scientifiquement pourront être actionnables. Pour les autres, il sera nécessaire d'attendre plus d'évidence scientifique, maintenant plus rapidement acquis avec le partage actif des données.

En conclusion, l'arrivée du séquençage haut débit en génétique doit ouvrir vers un travail transdisciplinaire, et les économistes de la santé auront un rôle majeur dans cette dynamique.

Laurence FAIVRE

MALADIES RARES ET INNOVATION, IMAGINE - INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Guillaume HUART
Co-secrétaire général IHU Imagine

Le programme Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) du Programme Investissements d'Avenir a été lancé en 2010 afin de financer des projets de recherche thématique d'excellence et de soins innovants, sélectionnés par un jury international et à fort potentiel de création de richesse.

Dix-neuf dossiers ont été déposés, six ont été retenus en 2011 par le Premier ministre. Il y a trois IHU en Ile-de-France : Imagine sur les maladies génétiques, sur le campus Necker-Enfants malades, et deux à La Pitié-Salpêtrière, ICAN sur les maladies cardiométaboliques et la nutrition et A-ICM, sur les maladies du système nerveux. L'IHU de Strasbourg est labellisé dans le domaine de la chirurgie guidée par l'image, Méditerranée Infection, à Marseille, sur les maladies infectieuses et Lyric, à Bordeaux, sur la rythmologie et la modélisation cardiaque.

Ces IHU bénéficient d'un financement conséquent dans le Programme Investissements d'Avenir, puisqu'une enveloppe de 800 millions d'euros est allouée au programme IHU. Les produits financiers du placement de cette somme et une part consomptible de la dotation sont distribués aux IHU par l'Agence nationale de la recherche, dans le cadre d'un contrat pluriannuel.

Cette dimension pluriannuelle est essentielle pour permettre la mise en œuvre des programmes de recherche et de soins innovants sur le fondement desquels les IHU ont été labellisés. Ce programme pluriannuel court jusqu'en 2020, à charge pour les six IHU de prouver que le modèle économique sur lequel ils ont été établis peut perdurer au-delà de 2020.

L'IHU n'est pas une entité juridique, c'est un label abrité par les fondations de coopération scientifique. Ces fondations de coopération scientifique avaient été créées en 2006 dans le cadre du Pacte pour la recherche de François GOULARD. Imagine a été créé en juin 2007 sous forme de fondation de coopération scientifique dans le cadre du programme CTRS, Centre Thématique de Recherche et de Soins sur les maladies génétiques, à l'hôpital Necker – Enfants malades. Depuis 2007, nos six membres fondateurs nous accompagnent sur la montée en charge du projet. Les trois partenaires publics du quotidien sont l'Assistance publique -Hôpitaux de Paris, l'INSERM et l'Université Paris-Descartes, nous bénéficions également du soutien de deux grandes œuvres caritatives, l'AFM-Téléthon et la Fondation Hôpitaux de Paris - Hôpitaux de France et du Département de Paris.

Le but d'une fondation de coopération scientifique est de faire travailler ensemble les chercheurs académiques et les laboratoires pharmaceutiques. Pour l'anecdote, nous avons modifié nos statuts en 2011, suite à l'attribution du label IHU, puisqu'en 2007 nous avons expressément renoncé à toute propriété intellectuelle au profit de nos membres fondateurs. Nous avons élargi le périmètre de nos

actions, non seulement au soutien à la recherche, aux soins innovants et à l'enseignement, mais aussi au transfert de technologie, créateur de richesse.

Par transfert de technologie, j'entends la valorisation des inventions des chercheurs académiques auprès des partenaires industriels et la vente de licences d'exploitation des brevets tout en préservant les intérêts des partenaires publics. L'objectif est de mettre définitivement fin à la tentation de piller le vivier des découvertes promues par les académiques. Notre équipe interne transfert de technologie et partenariats industriels a conduit un important travail d'acculturation des chercheurs. La publication doit nécessairement suivre la protection de l'invention lorsqu'il y a invention par un dépôt de brevet, en lien avec les offices de transfert de technologie de nos partenaires publics OTT&PI pour l'AP-HP et INSERM Transfert pour l'INSERM

Qu'est-ce qu'Imagine aujourd'hui ? C'est un Institut d'envergure scientifique internationale dans le domaine des maladies génétiques, dirigé par Alain FISCHER, composé de 24 laboratoires signataires de 450 publications annuelles dans les meilleures revues scientifiques internationales. C'est également un bâtiment de 19 000 mètres carrés, implanté au 24 boulevard du Montparnasse. Un bâtiment dessiné par Jean NOUVEL et Bernard VALERO inauguré il y a un an, jour pour jour.

La dynamique Imagine est issue de la longue tradition des médecins et chercheurs de l'Hôpital universitaire Necker – Enfants malades d'interaction entre la recherche et les soins au service des enfants et des adultes, avec le soutien très conséquent de l'INSERM, de l'Université Paris Descartes et de l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris. L'idée fondatrice de Claude GRISCELLI, Président d'Imagine, est de renforcer les moyens mis à disposition des chercheurs et des médecins pour leur permettre de mettre plus rapidement les moyens diagnostiques et thérapeutiques à disposition des patients.

Ce bâtiment accueille 24 laboratoires de recherche financés par l'Inserm, l'Université Paris Descartes, le CNRS et la fondation Imagine ainsi que les plateformes technologiques indispensables à leur bon fonctionnement. L'Institut accueille également la consultation maladies génétiques de l'hôpital universitaire Necker - Enfants malades. Arnold MUNNICH, chef du service de génétique médicale, m'a indiqué que cette consultation avait accueilli, en 2014, près de 20 000 patients qui ont bénéficié, pour un tiers d'entre eux, d'un diagnostic dès la consultation avec le médecin. Le deuxième tiers des patients ont bénéficié d'un diagnostic grâce aux plateformes technologiques de recherche, sur lesquelles les gènes défectueux ont pu être identifiés. Pour le dernier tiers, les connaissances en matière de recherche et de soins ne permettaient pas en 2014 de poser le diagnostic sur la maladie dont souffrent ces enfants.

La notion d'errance diagnostique est une

préoccupation majeure pour les médecins et les chercheurs de l'Institut. On parlait de traitement dans la table ronde précédente. Dans le domaine des maladies rares, il ne faut pas oublier que beaucoup de patients ne bénéficient tout simplement pas d'un diagnostic, donc du nom de la maladie dont ils souffrent. Je me suis dit qu'il était intéressant d'évoquer, comme Céline HUBERT l'a fait pour la Fondation Maladies Rares, les perspectives de collaboration que l'IHU entend mettre en place dans le domaine de l'économie de la santé.

Quand nous avons répondu à l'appel à projets IHU en 2010, avec Alain FISCHER, il fallait indiquer en quoi le projet d'institut hospitalier universitaire des maladies génétiques allait avoir un impact sur la société. Et de cet impact, de cette première réflexion que l'on avait préparé avec Alain, nous avons décidé de structurer un « work package » un programme de travail au sein de notre projet scientifique, sur les sciences humaines et sociales, avec une première task sur l'économie de la santé.

Alain FISCHER est le premier médecin au monde à avoir réussi à guérir des enfants atteints d'une immunodéficience sévère combinée, avec Marina CAVAZZANA et Salima HACEIN-BEY-ABINA. La thérapie génique, cela a été évoqué tout à l'heure, commence à porter ses premiers fruits. Marina a fait une communication importante le week-end dernier à Vienne, sur le premier essai de thérapie génique dans le domaine de la drépanocytose ; la thérapie génique commence à sortir du domaine confidentiel des maladies rares pour traiter des maladies plus fréquentes, et elles permettent des rémissions complètes. La dimension « coût » de la thérapie génique doit être prise en considération. Les coûts sont souvent proches pour un patient de 2 à 3 millions d'euros. Notre IHU souhaite financer des thèses en économie de la santé pour alimenter la réflexion collective sur la prise en charge des maladies rares. Nous accueillerons en septembre notre première doctorante sous la direction de Lise ROCHAIX, directrice du laboratoire Hospinnomics. Un travail de thèse de trois ans ne permettra de révolutionner la réflexion sur les traitements traditionnels et innovants. Au-delà de la seule approche en recherche biomédicale développée à l'Institut, l'Institut est un formidable reflet des parcours de vie des patients, avec un réseau européen, américain et international structuré dans le domaine des maladies génétiques. Cet environnement doit profiter aux sciences humaines et sociales pour qu'elles développent les connaissances au-delà de la seule recherche biomédicale.

Le développement des thérapies innovantes, thérapies cellulaires et géniques, est à placer en regard du coût des thérapeutiques traditionnelles. Est-ce que la société accepte qu'un patient drépanocytaire ait une transfusion deux fois par mois toute sa vie durant, avec toutes les conséquences que cela implique sur son incapacité à développer une activité professionnelle classique, ou est-ce que l'on va vers le choix de thérapies innovantes très coûteuses mais qui permettent une rémission ?

Un autre sujet sur lequel les équipes de l'Institut travaillent aujourd'hui, c'est le développement de

l'aide au diagnostic des maladies génétiques. J'évoquais tout à l'heure cette errance diagnostique qui se vit au quotidien au sein de l'institut quand des patients, accompagnés de leurs parents, sont parfois âgés de cinq, dix, quinze ans, et qui n'ont toujours pas le nom de la maladie dont ils souffrent.

Cette dimension propre aux maladies rares m'avait frappé quand j'étais en charge de la labellisation et du financement des centres de référence maladies rares, au ministère de la santé, dans le premier Plan national maladies rares. L'absence de diagnostic est un écueil, un mur pour les patients et les familles. Un exemple très frappant m'avait été donné par la présidente de l'Association sur la fièvre méditerranéenne familiale. Son enfant avait été opéré de l'appendicite alors qu'il n'avait pas appendicite. Il souffrait d'une fièvre méditerranéenne familiale qui déclenche de fortes douleurs abdominales. Son enfant n'a été diagnostiqué qu'à l'âge de cinq ans.

L'aide au diagnostic est un engagement de l'IHU. Les nouvelles méthodes de séquençage permettent aujourd'hui d'aller plus vite, de façon certaine et moins coûteuse dans l'identification du gène défaillant, responsable d'une maladie. Le séquençage à haut débit peut être réalisé sur l'ensemble du génome, sur une zone ciblée appelée exome ou sur un ensemble de gènes identifiés comme responsables de maladies similaires, l'approche par panels de gènes, développée au sein des laboratoires Imagine. Les chercheurs et les médecins choisissent dix, vingt, deux ou trois cents gènes identifiés dans les épilepsies, la surdité ou les malformations de la crête neurale. Les panels sont une aide précieuse au diagnostic pour les médecins et les biologistes. Ils leur permettent d'avoir la certitude que c'est bien tel gène qui doit être cherché pour le vérifier ensuite dans le laboratoire de diagnostic hospitalier par la méthode classique du séquençage gène par gène.

En attendant que les réponses aux problèmes éthiques soulevés par le séquençage du génome entier soient tranchées, je pense que Laurence FAIVRE va traiter cet aspect, nous avons choisi de développer cette méthode d'approche par panels. Nous travaillons sur le format juridique qui va nous permettre de développer cette approche avec l'Hôpital universitaire Necker – Enfants maladies pour apporter les réponses diagnostiques dues aux patients et aux familles.

Voilà, les quelques éléments que je voulais vous donner sur l'Institut des maladies génétiques. L'IHU sera évalué en fin d'année, à mi-parcours de son programme pluriannuel, par l'Agence nationale de la recherche, pour établir si ce modèle de développement et de soutien à la recherche biomédicale doit être ou non reconduit. Nous sommes convaincus que oui, mais c'est évidemment une réflexion qui doit être menée avec le Commissariat général à l'investissement et les pouvoirs publics.

Guillaume HUART

Investissements d'Avenir, Imagine (Institut des maladies génétiques), ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière), ICAN, IHU de Strasbourg, Méditerranée Infection, Liryc (L'Institut de Rythmologie et Modélisation Cardiaque)



COLLÈGE DES ÉCONOMISTES DE LA SANTÉ

Cette Matinée thématique a reçu le soutien financier des laboratoires Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb et de Malakoff Médéric. Elles ont été accueillies par le LEGOS, Université Paris-Dauphine.

Les Coordonnées du Collège

Si vous souhaitez joindre le Collège des Économistes de la Santé, adressez votre courrier au :
CES - Site CNRS - Bâtiment E - 7, rue Guy Môquet – 94802 Villejuif
Tél : 06 07 75 14 90

E-mail : ces@ces-asso.org
Site internet : <http://www.ces-asso.org>

La Lettre du Collège :

Directeur de rédaction : Sophie Béjean, assistée de Nora Ferdjaoui Moumjid et Julien Mousquès
Secrétariat de rédaction : Frédéric Bonnemaïson
Réalisation : Louyot.
ISSN : 1953-6755