

2017 > 2022

**Faire de la France un grand pays
des industries de santé**

Réformer, investir et innover
au service des patients



ÉDITO



Président du G5 Santé,
Vice-Président de l'EFPIA,
Vice-Président du Comité Stratégique de Filière
des Industries et Technologies de Santé

Les entreprises de santé sont bien placées pour savoir à quel point les années 2017-2022 verront une mutation profonde du système de santé. Les produits qu'elles développent, médicaments, tests de diagnostic, dispositifs médicaux, outils numériques, deviennent des solutions de santé multi-technologiques et provoquent des changements fondamentaux dans les pratiques médicales, l'organisation des soins et tout simplement dans la vie des patients, notamment des malades chroniques et des personnes âgées. L'impact de l'analyse des données sur l'évaluation des produits et des pratiques médicales, comme sur le pilotage du système de santé, sera aussi un moteur de changement incontournable.

Cette révolution médicale et digitale en cours impose de changer de perspective, de sortir de la vision cloisonnée et de court-terme actuelle pour aller vers une vision globale des parcours de soins, avec une appréhension des enjeux à long terme, de mener des réformes ambitieuses pour préserver la qualité, l'accessibilité et la pérennité de notre système de santé.

C'est aussi une opportunité de développer en France une filière d'importance stratégique, tant pour la santé des Français que pour l'économie nationale. Notre pays dispose d'une recherche et d'une médecine d'excellence et d'entreprises de santé performantes au plan mondial dans des secteurs diversifiés. Rares sont les États qui ont ainsi la chance de posséder tous les atouts pour innover, développer, produire sur leurs territoires les solutions de santé que les patients attendent, et ainsi créer des emplois, attirer les investissements en recherche et en production, développer les exportations et revitaliser le tissu industriel.

Pour être efficaces et pertinentes, pour concilier de nombreuses contraintes, notamment budgétaires, pour être comprises et préparer l'avenir, les réformes doivent être menées dans le dialogue avec tous les acteurs. Les entreprises de santé françaises sont des acteurs de santé publique, engagés au service des patients. Elles souhaitent être des partenaires constructifs des pouvoirs publics en leur proposant une Alliance pour les 5 ans à venir afin d'accroître la compétitivité du territoire national et le poids de la France dans la politique européenne de santé publique comme dans les échanges mondiaux. Le G5 Santé apporte donc au débat qui s'engage pour la préparation des échéances électorales de 2017 les 20 propositions détaillées dans cet ouvrage.

Marc de Garidel



SOMMAIRE

	Le G5 Santé, porte-voix des industries de santé françaises	p. 5
	Les 20 propositions du G5 Santé pour 2017	p. 9
1	Moderniser l'accès des produits de santé au marché	p. 17
	1.1 Le retour de l'innovation, une chance pour la santé des patients et pour l'économie française	p. 18
	1.2 Refonder l'évaluation des produits de santé	p. 23
	1.3 Préparer la perspective d'évolution vers une évaluation européenne de l'efficacité relative	p. 29
	1.4 Pour un prix responsable des innovations	p. 30
2	Remettre les industries de santé au cœur des secteurs stratégiques français	p. 33
	2.1 Pérenniser l'excellence de la R&D française et favoriser les synergies publiques-privées	p. 34
	2.2 Développer l'écosystème français des médicaments de thérapie innovante	p. 38
	2.3 Soutenir la production de produits de santé sur le territoire français : un enjeu sanitaire et économique	p. 45
	2.4 Pérenniser une balance commerciale positive en soutenant l'exportation des produits de santé	p. 56
3	Adopter une vision globale et de long terme pour financer l'innovation médicale, au service des patients et du système de santé	p. 61
	3.1 Anticiper les conséquences financières et industrielles de la révolution médicale en cours	p. 62
	3.2 Financer l'arrivée des innovations par des réformes structurelles	p. 62
	3.3 Organiser les parcours de soins pour les maladies bénignes : automédication et parcours pharmaceutiques	p. 67
	3.4 Pour une approche globale pluriannuelle des dépenses de santé	p. 70
4	Réformer la gouvernance : prendre en compte les dimensions sociales, économiques, industrielles et de santé publique du secteur dans la politique de régulation des produits de santé	p. 73
	Glossaire	p. 78

Le G5 Santé, porte-voix des industries de santé françaises

Le G5 Santé, porte-voix des industries de santé françaises, est un cercle de réflexion, présidé par Marc de Garidel, Président du groupe Ipsen, qui rassemble les dirigeants des principales entreprises françaises de santé et des sciences du vivant (bioMérieux, Guerbet, Ipsen, LFB, Pierre Fabre, Sanofi, Servier, Théa).

Celles-ci ont choisi la France comme plateforme de leur développement international et font de l'effort de R&D dans les médicaments, les biotechnologies, les diagnostics et les dispositifs médicaux, leur priorité. Avec leurs capacités d'innovation et de production, elles s'inscrivent au cœur des enjeux de santé publique et de développement industriel de la France.

De grands acteurs internationaux

Le G5 Santé rassemble des entreprises qui figurent parmi les leaders mondiaux de leur domaine.

En 2015, les membres du G5 Santé réalisent plus de 47 milliards d'euros de chiffre d'affaires dans le monde, emploient 165 000 personnes et dépensent plus de 6,7 milliards en R&D dont la moitié en France.

La France ne représente au total que 10 % de leur chiffre d'affaires mondial, mais les entreprises du G5 Santé gardent néanmoins un ancrage très important sur le territoire national.

Avec un ancrage important en France, les entreprises du G5 Santé sont un atout majeur pour l'économie française

Le G5 Santé est un acteur économique incontournable au niveau national comme dans les territoires où sont implantés ses membres sur plus de 100 sites. Les entreprises emploient plus de 47 000 personnes en France, dont 20 000 en production et investissent près de 700 millions d'euros par an. Avec une contribution de près de 9 milliards d'euros à l'excédent de la balance commerciale française en 2015, le G5 Santé joue un rôle clé dans l'économie nationale.

Avec 3,3 milliards d'euros dépensés en R&D en 2015 dans notre pays et plus de 11 000 emplois, les membres du G5 Santé occupent une place majeure dans la recherche biomédicale en France.

Grâce au maintien en France d'une infrastructure industrielle et de recherche performante, le G5 Santé génère une dynamique en matière d'enseignement et de recherche publique (comme des fondations ou chaires universitaires), qui permet aussi de maintenir sur le territoire la production des découvertes issues de la recherche française.

5 ambitions partagées

Le G5 Santé soutient une vision ambitieuse pour que la France maintienne son leadership parmi les pays producteurs de solutions de santé, garantissant alors des effets positifs tant en termes d'emplois et d'exportations, que d'accès au progrès pour les patients.

Le G5 Santé a pour mission de faire des études et des propositions selon 5 axes majeurs :



Le G5 Santé s'implique dans un dialogue constructif avec les pouvoirs publics

Les membres du G5 Santé ont pleinement conscience des difficultés économiques et financières actuelles de la France et de l'Europe, de la nécessité du redressement des comptes publics et sociaux. Mais cet objectif peut être atteint sans pénaliser la compétitivité des entreprises françaises, qui représentent une opportunité de croissance pour aujourd'hui et demain.

> Les Rencontres du G5 Santé

Chaque année, le G5 Santé organise des Rencontres sur un thème choisi au cœur des politiques publiques, afin de faciliter la compréhension des enjeux et le débat entre acteurs publics et privés. En 2013, le Ministre du Redressement productif, Monsieur Arnaud Montebourg a participé au débat sur l'innovation en production. En 2014, le thème « La recherche en santé, nouveaux modèles, nouveaux leviers ? » a permis d'accueillir la secrétaire d'État chargée de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, Madame Geneviève Fioraso. En 2015, le thème du développement de l'ambulatoire a rassemblé près de 300 acteurs¹.

> L'implication dans le CSIS et le CSF santé

Les membres du G5 Santé s'impliquent fortement au sein des instances de dialogue que sont le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS)² et le Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF Santé)³, dont le Vice-Président est Marc de Garidel, Président du G5 Santé. Des échanges constructifs entre industriels et pouvoirs publics sont indispensables à l'élaboration de mesures équilibrées, efficaces et immédiatement applicables. Par exemple, le développement à l'international de Clubs santé français, dans lesquels les entreprises du G5 Santé se sont fortement impliquées, a permis en collaboration avec le ministère des Affaires Étrangères et du Développement International (MAEDI), de promouvoir à l'international l'excellence de la France en matière d'offre en santé.

1. Lien vers le compte-rendu des dernières Rencontres G5 : <http://g5.asso.fr/category/rencontres/>

2. Créé en 2004, le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) est une instance de partage au plus haut niveau entre l'État (sous l'égide du Premier ministre) et les industriels de santé orienté autour des enjeux stratégiques de la France dans les sciences du vivant.

3. Le contrat du Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF santé) a été conclu en juillet 2013. Il affirme les ambitions de la filière et précise les engagements réciproques de l'État, des régions et de la filière sur 4 axes majeurs : attractivité de la France comme lieu de recherche et développement ; la sécurité des produits de santé et l'accès aux innovations médicales et technologiques ; la production des produits de santé en France ; internationalisation (<http://www.entreprises.gouv.fr/conseil-national-industrie>)

Les 20 propositions du G5 Santé pour 2017

Pour que la France maintienne sa position de leader comme grand pays doté d'une industrie de santé puissante et performante, le G5 Santé avance 20 propositions. Ces dernières constituent le socle d'un partenariat avec les pouvoirs publics afin de réformer, dans le dialogue et dans le cadre d'une approche globale de long terme, la gouvernance du système de santé.

Ces propositions visent à refonder l'accès des patients aux produits de santé, favoriser l'innovation médicale, soutenir la production sur le territoire national et contribuer à l'équilibre de la balance commerciale.

I. Moderniser l'accès des produits de santé au marché :

Refonder l'accès des produits de santé au marché, pour permettre aux patients de bénéficier le plus rapidement possible des traitements les plus innovants

Les procédures d'accès au marché doivent être adaptées aux innovations thérapeutiques, dans l'intérêt premier des patients et ce, dans la perspective de l'arrivée de l'Évaluation de l'Efficacité Relative au niveau européen.

L'accès au marché de nouveaux médicaments autorisés est déterminé en France par leur taux de remboursement et par leur niveau de prix. L'État fixe quasi unilatéralement le prix des médicaments. Le G5 Santé rappelle que les procédures suivies doivent être pertinentes et transparentes et s'inscrire dans le cadre conventionnel.

Depuis plusieurs années pour le médicament, la Commission de la Transparence à la Haute Autorité de Santé fonde l'évaluation du remboursement sur le critère "efficacité/sécurité", proche de l'évaluation du rapport "bénéfice/risque" des AMM. La gravité de la pathologie et le besoin thérapeutique ne sont que partiellement pris en considération et de nombreuses incohérences sont créées dans la prise en charge des médicaments d'une même classe thérapeutique, qui peuvent être remboursés à des taux différents.

1 Déterminer des prix responsables pour les produits de santé : prendre en compte lors de l'évaluation et dans la fixation du prix des innovations thérapeutiques toutes leurs conséquences, notamment de leur impact sur l'organisation des soins, de l'efficacité apportée au système de santé et des économies potentiellement générées dans toute la chaîne de soins.

→ PAGE 32

2 Fixer le taux de remboursement principalement selon la gravité de la pathologie ainsi qu'en fonction des priorités de santé publique et de la couverture du besoin thérapeutique.

→ PAGE 25

3 Adapter les modalités de prise en charge aux nouvelles spécificités des innovations, dans la perspective d'une évaluation européenne de la valeur ajoutée : prendre en compte les AMM conditionnelles dans le cadre de maladies rares ou des cancers pour l'évaluation de la valeur thérapeutique ajoutée en vue de la fixation d'un **prix conditionnel** dont l'intérêt serait de garantir l'accès au marché précoce de médicaments innovants, refondre le "forfait innovation" pour l'adapter à tous les produits de santé et notamment aux Solutions Multi-Technologiques (SMT).

→ PAGE 26

II. Remettre les industries de santé au cœur des secteurs stratégiques français

II.1 EN LIEN AVEC LA RECHERCHE PUBLIQUE, FAIRE DE LA R&D DES ENTREPRISES FRANÇAISES LE FER DE LANCE DE L'INNOVATION MÉDICALE

Alors que la France bénéficie d'une recherche académique et privée d'excellence en santé, la transformation des résultats scientifiques en innovations médicales accessibles aux patients se heurte à des obstacles. Il faut simplifier, accélérer notamment en exploitant mieux les données de santé, faciliter le dialogue entre tous les acteurs pour renforcer la compétitivité de la France tant en recherche fondamentale qu'en recherche appliquée.

4] **Afin d'accroître les partenariats, renforcer le dialogue entre acteurs publics et privés** de la recherche médicale, en s'appuyant particulièrement sur l'ARIIS et l'AVIESAN, et lancer un Plan national pour l'innovation, notamment pour développer les médicaments de thérapie innovante (MTI).

➔ PAGE 41

5] **Rétablir l'attractivité du territoire pour la recherche clinique en atteignant** l'objectif d'un délai compétitif de mise en place des essais cliniques par rapport aux autres pays d'Europe.

➔ PAGE 42

6] **Poursuivre la simplification** des structures et des procédures de la recherche publique, concentrer les moyens de l'État et rendre les modalités et les coûts d'accès aux brevets publics réalistes.

➔ PAGE 45

II.2 SOUTENIR LA PRODUCTION DE PRODUITS DE SANTÉ SUR LE TERRITOIRE FRANÇAIS : UN ENJEU SANITAIRE ET ÉCONOMIQUE

Afin de préserver notre indépendance sanitaire, nos emplois et de limiter les importations, il est particulièrement urgent de relancer la production de produits de santé sur le territoire français et de soutenir la modernisation de l'outil industriel. La poursuite de la mise en valeur des capacités de bioproduction, déjà nombreuses sur le territoire français correspondant à un potentiel thérapeutique majeur, doit être une priorité.

7 / **Appliquer pleinement l'accord-cadre**, en prenant en compte les investissements réalisés en France et dans l'Union européenne dans la fixation et la révision des conditions de prix du médicament.

Les externalités telles que la recherche, le développement, la production et la création d'emplois doivent être réellement prises en compte dans les conditions de mise et de maintien sur le marché des produits de santé, en termes de prix comme de délais. C'est un point majeur tant pour l'attractivité du territoire que pour la compétitivité des entreprises françaises.

➔ PAGE 52

8 / **Pérenniser une enveloppe d'avois sur remises au titre du CSIS**, et la fixer chaque année à 1 % de la dépense totale de médicaments remboursés, pour inciter aux investissements en R&D comme en production, sous forme d'avois sur remises ou d'abattement fiscal.

➔ PAGE 52

9 / **Mettre en œuvre le marquage "Made in Europe"** sur les boîtes de médicaments, incitatif pour maintenir la production en Europe et rassurer les patients, sachant que ce label facultatif serait une mesure de préservation de l'outil industriel existant.

➔ PAGE 53

10 / **Anticiper les évolutions des métiers et proposer des formations adéquates**, en promouvant un modèle ouvert d'interface entre professionnels de la santé, chercheurs et industriels, notamment autour des nouvelles solutions ou usages innovants comme la télémédecine ou la recherche à partir des bases de données, ainsi qu'autour des technologies de la bioproduction.

➔ PAGE 54

11 / **Éviter les sur-transpositions** de normes internationales et des directives européennes, afin d'assurer que leur application soit harmonisée avec les autres États membres de l'Union européenne.

➔ PAGE 55

II.3 PÉRENNISER UNE BALANCE COMMERCIALE POSITIVE EN SOUTENANT L'EXPORTATION DES PRODUITS DE SANTÉ

L'augmentation des exportations françaises de produits de santé est nécessaire afin d'améliorer le solde de leur balance commerciale et de préserver voire d'accroître les emplois en France.

12 / **Développer la politique de prix facial** pour les produits de santé largement exportés depuis la France, ce qui permet de préserver les installations industrielles sans surcoût pour l'Assurance Maladie, grâce au versement de remises produit "spécifiques export".

➔ PAGE 60

13 / **Maintenir le secteur de la santé et la famille "Mieux se soigner" parmi les priorités du ministère chargé du Commerce Extérieur** pour soutenir les exportations, et allouer les moyens budgétaires nécessaires, notamment pour favoriser les actions d'échanges internationaux des agences sanitaires.

➔ PAGE 56

14 / **Pérenniser et financer les Clubs Santé**, qui, dans les pays-cibles prioritaires, regroupent et coordonnent les acteurs français publics et privés ; mettre en place un label permettant une promotion renforcée de "l'Offre France" en santé.

➔ PAGE 58

III. Adopter une vision globale et de long terme pour financer l'innovation médicale, dans l'intérêt des patients et de l'Assurance Maladie.

Les innovations thérapeutiques sont porteuses d'espoirs pour de nombreux patients, mais aussi source d'inquiétudes pour les pouvoirs publics quant à leurs financements. Il faut changer de paradigme : l'innovation de rupture se traduit par des coûts immédiats importants, mais génère des économies à plus long terme. De plus, le recul sur un nombre croissant de produits désormais bien connus devrait permettre, comme cela existe déjà dans plusieurs pays européens de développer une automédication sécurisée avec le conseil du pharmacien.

Une vision globale de l'impact des innovations thérapeutiques sur les structures de soins et leurs évolutions à long terme est indispensable. Cette démarche, qui devrait être transversale aux différentes directions du ministère de la Santé (notamment DGOS, DGS et DSS) aurait pour objectif d'anticiper les évolutions prévisibles et d'en tirer des conséquences opérationnelles pour tous les acteurs publics.

15 / **Améliorer l'efficacité du système de santé** en prenant en compte les conséquences organisationnelles de l'arrivée des innovations de rupture, qui modifient les prises en charge : mieux utiliser les tests de diagnostic, adapter les parcours de soins, développer la médecine et la chirurgie ambulatoire.

➔ PAGE 66

16 / **Expérimenter un financement par parcours de soins** et développer une approche globale pluriannuelle des dépenses de santé, comme dans de nombreux pays de l'OCDE. Le système actuel d'enveloppes budgétaires rigides par type d'offre de soins ne permet pas de bénéficier rapidement de toutes les économies possibles.

➔ PAGE 72

17 / **Développer l'automédication et les parcours de soins pharmaceutiques** pour les pathologies les plus bénignes en lançant une expérimentation dès 2017. La connaissance sur le long terme de nombreux médicaments permet d'en développer l'utilisation en automédication, en toute sécurité, avec le conseil du pharmacien d'officine, afin d'apporter des économies substantielles. Ces économies permettent à la fois de financer l'innovation et de réduire le recours aux baisses de prix et leur ampleur dans la régulation des produits remboursés pour préserver l'emploi en France.

➔ PAGE 70

IV. Réformer la gouvernance : prendre en compte les dimensions sociales, économiques, industrielles et de santé publique du secteur dans la politique de régulation des produits de santé.

L'existence d'une industrie de santé innovante au service des patients est une priorité tant pour les industriels du secteur de la santé que pour les pouvoirs publics. La France dispose de nombreux atouts dans le domaine de la santé avec une recherche académique de très haut niveau, un réseau d'établissements de santé (publics et privés) de qualité, un système de prise en charge de la population qui garantit l'accès aux traitements les plus innovants. Le pays doit aussi se préoccuper de la situation des entreprises du secteur qui contribuent au développement de l'emploi, à l'essor des exportations et au rayonnement de notre pays dans ce domaine.

Au-delà du renouvellement de l'accord-cadre et des actions engagées sous l'égide du Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé et du CSIS, il est souhaitable que les relations entre industriels et pouvoirs publics soient davantage marquées par une confiance réciproque et une véritable capacité de dialogue.

18 / **Bâtir une Alliance pour les 5 prochaines années entre pouvoirs publics et industriels de santé français** afin d'accroître la compétitivité du territoire national et la représentation de la France dans la politique européenne de santé publique et dans les appels à projets européens, voire mondiaux.

➔ PAGE 74

19 / **Mettre en cohérence les politiques publiques** : préserver les mesures de soutien à l'innovation en amont, notamment grâce au Crédit d'Impôt Recherche, et ne pas en annuler les effets en aval avec une politique de maîtrise budgétaire qui restreint l'accès au marché des innovations ; définir un pacte de prévisibilité, avec des orientations politiques nationales programmées pour 5 ans, tout en veillant à la cohérence de l'application dans les diverses instances administratives impliquées.

➔ PAGE 75

20 / **Réformer le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)** : en faire une délégation interministérielle rattachée au Premier ministre, la Recherche et le Commerce Extérieur en étant membres à part entière, afin d'appliquer une politique plus équilibrée, avec des orientations stratégiques claires en faveur du soutien aux innovations, du développement industriel, des exportations et de l'emploi, tout en laissant une place sur le marché aux innovations, produits matures, biosimilaires et génériques, indispensables pour une prise en charge efficiente des patients.

➔ PAGE 76



1

Moderniser l'accès des produits de santé au marché

*Refonder l'accès des produits de santé au marché,
pour permettre aux patients de bénéficier
le plus rapidement possible des traitements
les plus innovants.*

1.1

Le retour de l'innovation, une chance pour la santé des patients et pour l'économie française

Sous l'effet des extraordinaires avancées scientifiques et technologiques de ces dernières années, la médecine est en train de vivre une révolution, pour devenir prédictive et personnalisée, et faire du patient un acteur de sa santé. De nouvelles perspectives thérapeutiques émergentes sont porteuses d'espoir pour les patients d'une part et susceptibles de donner naissance à de nouvelles activités d'industrie et de service d'autre part.

Les industries de santé vivent une mutation profonde, doivent s'adapter et collaborer pour offrir au patient des solutions globales de santé, alliant diagnostic, tests prédictifs, médicaments, imagerie, dispositifs médicaux communicants, e-santé ou encore éducation thérapeutique. Comme dans toute transition, il y a un risque d'effondrement, mais aussi un précieux potentiel de croissance, d'emplois de haute valeur et d'exportations.

Les industries de santé sont en effet considérées partout dans le monde comme un secteur majeur de développement économique pour répondre aux attentes des patients, non seulement dans le cadre de maladies chroniques et du vieillissement de la population, mais aussi des maladies rares.

L'enjeu pour la France est clair. Elle dispose de toutes les compétences scientifiques et techniques, d'une recherche publique performante, d'une médecine de pointe et d'une assise industrielle solide. Soit ces atouts permettront le développement d'un secteur industriel compétitif sur le territoire national, qui bénéficiera ainsi des emplois et des exportations, soit la France achètera ailleurs les solutions thérapeutiques dont ses patients auront besoin, avec les inconvénients de la distance, de la dépendance sanitaire, de l'affaiblissement de la recherche et de la médecine.

L'innovation est et restera le moteur du développement des industries de santé. Le principal levier de l'action publique doit être de créer un environnement favorable à l'innovation, avec la stabilité indispensable aux investissements de long terme et à l'intensification de la concurrence internationale entre les États pour attirer les entreprises innovantes.

En multipliant des partenariats avec la recherche publique, les entreprises du G5 Santé accumulent les succès.



bioMérieux lance en Europe la nouvelle version de son système d'hémoculture automatisé

BacT/ALERT® VIRTUO™, aux fonctionnalités encore enrichies. Ce nouvel automate a été récemment soumis à la FDA américaine pour une accréditation 510(k). Fidèle à son esprit de pionnier, bioMérieux a développé BacT/ALERT® VIRTUO™, dotant cet automate d'innovations majeures en matière d'automatisation. C'est le premier système d'hémoculture à offrir une surveillance en continu de la détection microbienne. Il réduit le temps de manipulation des flacons d'hémoculture à zéro pour une meilleure efficacité du laboratoire et fonctionne 24 heures sur 24, 7 jours sur 7.

Les nouveaux milieux de culture FAN Plus BacT/ALERT® utilisés par BacT/ALERT® VIRTUO™ reposent sur une technologie brevetée qui permet une meilleure neutralisation des antibiotiques, une bonne croissance des micro-organismes et un résultat plus rapide, alors que la majeure partie des échantillons reçus de patients hospitalisés contiennent beaucoup d'antibiotiques. Ils sont, en outre, résistants au choc, ce qui réduit fortement les biorisques.

Ce nouvel automate intègre ainsi l'ensemble des étapes de l'hémoculture afin d'aider les biologistes à fournir aux médecins des résultats plus rapides permettant la mise en place, dans les meilleurs délais, d'une antibiothérapie appropriée pour améliorer la prise en charge des patients atteints d'infections sanguines sévères.

L'hémoculture permet la détection d'une infection bactérienne ou fongique dans le sang qui peut évoluer vers le sepsis. Le sepsis, une condition médicale sérieuse due à une réponse aigüe du système immunitaire se défendant face à une infection sévère, reste un des premiers enjeux de la santé publique. Dans le monde, une personne meurt toutes les 3 à 4 secondes des suites des complications de sepsis⁴.



Ipsen moteur en oncologie.

L'engagement d'Ipsen en oncologie est illustré par son portefeuille croissant de traitements clés et innovants visant à améliorer la vie des patients souffrant de cancers de la prostate, de la vessie, de tumeurs neuroendocrines et d'autres pathologies oncologiques de niche. Dans le cadre de son investissement visant le développement des traitements de demain, Ipsen et son partenaire Elelixis développent Cabometyx™ (cabozantinib), traitement innovant du cancer du rein avancé de l'adulte ayant reçu au préalable une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Les résultats de METEOR, une vaste étude de phase 3 randomisée dont les résultats ont été publiés dans « The Lancet Oncology », ont démontré que Cabometyx™ (cabozantinib) est le premier et unique inhibiteur de tyrosines kinases multiples associé à des bénéfices cliniques établis sur les trois critères d'efficacité clés : la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective.



EMABling®: la plateforme technologique propriétaire du LFB.

La plateforme technologique EMABling® du LFB permet de développer et de produire des anticorps monoclonaux recombinants de très haute efficacité biologique et thérapeutique.

Les anticorps issus de cette technologie présentent un profil de fucosylation nettement amélioré, ce qui leur permet de se lier plus efficacement aux cellules effectrices. La technologie utilisée pour EMABling® apporte une réponse au problème des anticorps monoclonaux ayant une faible efficacité thérapeutique malgré leur haute spécificité pour les cellules cibles.

Cette technologie fait l'objet de nombreux brevets déposés dans le monde.

Trois anticorps monoclonaux issus de cette technologie sont en phase de développement clinique. L'anticorps "anti-D" (Roledumab), potentiellement indiqué dans la prévention de certaines situations d'allo-immunisation fœto-maternelle, est actuellement en développement clinique de phase II B en vue d'un enregistrement Européen. Ce médicament répond à un enjeu de santé publique pour des millions de femmes dans le monde.

Deux autres anticorps issus de la plateforme EMABling® sont en développement pour des indications potentielles en oncologie : un anticorps anti-CD20, développé en phase III par la société TGTX pour enregistrement aux États-Unis; et un anticorps potentiellement indiqué dans le cancer de l'ovaire, développé par la société GamaMabs Pharma, en phase II.

Les anticorps monoclonaux issus d'EMABling® sont fabriqués par culture cellulaire sur le site d'Alès (France), exploité par LFB BIOMANUFACTURING.



Guerbet développe une nouvelle entité chimique.

L'ambition de la recherche de Guerbet est de proposer aux professionnels de la radiologie et aux patients des produits de contraste sûrs et innovants qui répondent à leurs besoins.

En IRM, imagerie par résonance magnétique, Guerbet développe actuellement une nouvelle entité chimique (NCE), le P03277, produit de contraste à base de chélate de gadolinium, de 3^e génération, qui confirmera la position de leader du Groupe sur ce segment.

Le P03277 a passé avec succès les premiers tests précliniques, qui ont montré une bonne tolérance du produit et une efficacité supérieure aux produits de même classe, quel que soit le champ magnétique. Ces bons résultats ont permis un passage à la phase clinique (injection à l'homme) et cette étude de phase I/IIa a confirmé la bonne tolérance et l'efficacité du produit, non seulement chez des volontaires sains mais aussi chez des patients atteints de lésions du système nerveux central. Guerbet a donc pris la décision de poursuivre le développement du P03277 en lançant une étude clinique de phase IIb, dont le recrutement est en cours.

La forte relaxivité de cette NCE due à sa structure chimique, devrait permettre une efficacité du diagnostic supérieure tout en garantissant un haut niveau de sécurité.



Programme de Sanofi en immuno-oncologie, une approche thérapeutique visant à combattre les cancers via le système immunitaire.

Les recherches en immuno-oncologie portent notamment sur **le développement de vaccins anti-cancer et d'immunothérapies** destinées à renforcer le système immunitaire du patient afin de l'aider à prévenir l'apparition de cellules cancéreuses ou à les détruire. Dans cette perspective, **une nouvelle Chaire IMOCA, Immuno-Modulation et Cancer**, a été créée par Sanofi et Curie-Cancer, la structure qui conduit les activités de recherche partenariale industrielle de l'Institut Curie.

Soutenue par l'Agence Nationale de la Recherche pour une durée initiale de quatre ans, cette chaire a pour objectif de favoriser **le rapprochement entre le secteur académique et le secteur privé** afin de renforcer la valorisation de la recherche d'excellence française par des applications industrielles innovantes. La chaire IMOCA va permettre aux chercheurs de Sanofi et de l'Institut Curie de **travailler ensemble sur des projets de recherche à caractère fondamental et appliqué**, portant notamment sur l'analyse des mécanismes **moléculaires de l'immunité anti-cancéreuse**. L'accord de collaboration inclut notamment un volet de formation destiné au personnel de Sanofi et de l'Institut Curie.

Le lancement de cette chaire marque la première étape d'un programme de recherche plus large porté par Sanofi et Curie-Cancer dans les domaines de l'immuno-oncologie, des maladies infectieuses et des maladies inflammatoires.



Le laboratoire Pierre Fabre à la pointe de l'innovation thérapeutique et de la création de nouveaux écosystèmes.

Depuis sa création par Monsieur Pierre Fabre, le laboratoire poursuit sans cesse son effort pour développer des médicaments innovants. Plusieurs initiatives récentes peuvent être évoquées :

- Création d'un fonds pour l'innovation pour positionner le laboratoire comme un partenaire de choix dans l'écosystème de l'innovation. Ce fonds s'adresse à des sociétés biopharmaceutiques, à des start-ups et à des laboratoires de recherche (publics ou privés) spécialisés en oncologie ou en dermatologie. Le fonds pour l'innovation proposera diverses formes de collaboration : mise à disposition des compétences du laboratoire sur la totalité de la chaîne de valeur du médicament ou accord de licence.
- Engagement stratégique soutenu dans la médecine translationnelle pour accélérer le développement des thérapies ciblées afin de faire le pont entre les découvertes en laboratoire et la recherche clinique appliquée aux patients notamment dans le domaine de la cancérologie avec la mise en place de multiples partenariats complémentaires internationaux et nationaux dans ce domaine et création sur le site de l'Oncopole d'une chaire industrielle en médecine translationnelle en immuno-oncologie en étroite collaboration avec l'Inserm,
- Enregistrement en cours auprès de l'EMA de molécules de thérapies ciblées visant différents types de mélanomes,
- Lancement de l'initiative "Nature Open Library" afin de partager le patrimoine et l'expertise du groupe Pierre Fabre dans le domaine des substances naturelles avec les acteurs privés et publics porteurs de projets innovants, ciblant l'identification de nouvelles thérapies,
- Dynamiser l'écosystème d'innovation en partenariat avec le pôle Cancer Biosanté et le lancement d'initiatives telles que "Day One", une journée dédiée aux rencontres avec les PME travaillant des nouvelles solutions thérapeutiques, afin de dynamiser le tissu d'innovation à l'échelle régionale et nationale.



Les Laboratoires Servier, le Synchrotron Soleil (CEA, CNRS) et la société de biotechnologie Novalix ont créé sur le plateau de Saclay le laboratoire LBS3 pour mettre en commun leur savoir-faire au service du médicament.

Le laboratoire de Biologie Structurale permet d'étudier, de façon rapide et en configuration proche des conditions du réel, les interactions structurales entre une molécule et sa cible.

Grâce à des installations expérimentales qui figurent parmi les plus performantes au monde, ce laboratoire scientifique de très haut niveau contribue au développement d'une recherche efficace dans les domaines prioritaires du Groupe. En s'appuyant sur des techniques de pointe, les chimistes et pharmacologues des laboratoires Servier ont l'opportunité de trouver le candidat médicament le plus adapté et le plus spécifique possible de la cible visée, et ce, beaucoup plus rapidement et de façon plus pertinente qu'avec toutes les autres techniques.

Par leur association, Servier, Novalix et Synchrotron Soleil souhaitent, en utilisant un accélérateur de particules, décupler leur capacité d'élucidation des structures tridimensionnelles de protéines. Grâce à l'obtention d'informations sur les interactions entre un candidat médicament et une protéine d'intérêt thérapeutique au niveau atomique, le Groupe pourra sélectionner plus rapidement des molécules dont l'affinité et la sélectivité sur la cible seront optimales.

Ce partenariat public privé, qui met Servier au cœur d'un écosystème performant et interdisciplinaire, préfigure l'engagement que Servier a annoncé avec le projet de création d'un Institut de recherches dédié à l'innovation thérapeutique au cœur du pôle européen d'innovation scientifique et industriel de Paris-Saclay. Cet Institut de Recherches représentant un investissement de l'ordre de 240 millions d'euros, permettra de décloisonner les activités de recherche, de mutualiser les savoir-faire, et d'encourager le partage de bonnes pratiques et le développement de partenariats académiques et privés et ainsi réunir plus favorablement toutes les capacités qui favorisent la découverte de médicaments innovants.

Le partenariat de Servier avec le Synchrotron et Novalix, comme la création de ce nouvel Institut de Recherche Servier à Saclay répondent pleinement à la vocation du Groupe : Être engagé pour le progrès thérapeutique au bénéfice du patient.



Les laboratoires Théa développent une nouvelle entité chimique pour traiter l'hypertension oculaire et le glaucome

En moins de vingt ans, sous l'impulsion d'Henri et Jean-Frédéric Chibret qui dirigent cette société familiale spécialisée en ophtalmologie, les Laboratoires Théa ont multiplié les innovations thérapeutiques pour combattre les allergies, les maladies chroniques comme le glaucome ou la sécheresse oculaire. Parallèlement, ils ont mis au point de nouveaux systèmes de délivrance dans le domaine du "sans conservateur".

Après le lancement d'antibiotiques innovants, comme Azyter (un traitement court en trois jours) et AproKam, premier antibiotique par voie intra-caméculaire pour prévenir les endophtalmies, une complication grave de la chirurgie de la cataracte, les Laboratoires Théa ont apporté récemment de nouvelles solutions dans la sécheresse oculaire (Thealoz), le traitement du glaucome (Monoprost) et la chirurgie de la cataracte (Mydrane). Dernière innovation en cours, une nouvelle entité chimique pour traiter l'hypertension oculaire et le glaucome.

S'appuyant sur les récentes avancées en physiopathologie, biotechnologie et génétique, sur leur propre recherche et développement ou sur des partenariats avec dans des start-up, les Laboratoires Théa cultivent les innovations de rupture en ophtalmologie, notamment dans la rétine. Résolument tournés vers l'Open Innovation, ils sont ainsi en passe d'ouvrir la voie au développement de médicaments issus de la recherche française aux États-Unis.

1.2

Refonder l'évaluation des produits de santé

Les autorités de santé sont confrontées à un renouveau de l'innovation. En 2015, la FDA (Food & Drug Administration – États-Unis) a autorisé 45 nouvelles molécules contre une moyenne de 26 par an pendant la décennie précédente. Surtout, plus de 60 % d'entre elles sont des innovations qui ont fait l'objet de procédures accélérées en raison de leur intérêt majeur dans des pathologies avec un fort besoin médical.

Une dynamique internationale s'est enclenchée pour permettre un accès rapide des patients à ces innovations majeures. L'EMA, l'Agence européenne du médicament, a mis en place un dispositif d'AMM dit "*adaptive pathways*", avec une gestion itérative : la mise sur le marché est d'abord conditionnelle et parfois restreinte, autorisée sur des données cliniques préliminaires puis complétées par d'autres essais ou par des données en vie réelle, en collaboration avec les autorités nationales afin de confirmer voire d'étendre les indications initiales de l'AMM.

Le G5 Santé ne peut que se féliciter de cette évolution et des mesures qui permettent d'améliorer très significativement la prise en charge des patients et la qualité et l'efficacité des soins qui leurs sont procurés.

La réflexion sur les modalités d'évaluation des produits de santé doit tenir compte des évolutions profondes intervenues dans cet écosystème.

Remettre la gravité de la pathologie au centre du choix du taux de remboursement

Depuis le décret d'octobre 1999 et celui d'octobre 2012 (date de la dernière modification de la réglementation relative à l'évaluation des médicaments), le contexte a fortement évolué. Le G5 Santé souligne ainsi l'importance de la mise en place, par les pouvoirs publics, de phases consultatives entre les différents acteurs concernés lors de la préparation de nouveaux textes.

Outre l'arrivée d'innovations majeures, il faut relever les tendances suivantes :

- Les classes de médicaments destinés à des populations importantes comportent pour la plupart des génériques.
- Les nouveaux médicaments sont de plus en plus fréquemment des produits de niche visant des populations beaucoup plus faibles (médecine ciblée).

- Les dossiers d'AMM sont évalués au niveau européen par l'EMA avec un EPAR (European Public Assessment Report) détaillé et de plus en plus comparatif, par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes.
- La médecine personnalisée est une réalité depuis plusieurs années ; or l'évaluation conjointe pour permettre la prise en charge simultanée du test compagnon n'est toujours pas résolue et l'utilisation des tests diagnostiques compagnons en pratique clinique se heurte à de multiples difficultés en termes de réglementation, de critères d'évaluation et surtout de modalités d'accès au marché.
- Dans certaines pathologies, le progrès thérapeutique réside dans l'association de plusieurs molécules afin d'agir sur plusieurs voies simultanément. Or depuis 2003, la Commission de la Transparence a "bloqué" l'accès au marché de plusieurs associations fixes en invoquant des problèmes de mésusage à l'exception des trithérapies du HIV et de certaines spécialités dans l'hypertension artérielle déjà inscrites sur les listes de Remboursement Sécurité Sociale. La Commission a d'ailleurs édicté dans son règlement intérieur une doctrine pour limiter l'accès au marché des associations fixes. Mais, l'évaluation d'une molécule prise isolément n'a aucun sens dans certaines pathologies, par exemple quand la combinaison de molécules est déterminée par l'analyse de gènes exprimés dans la tumeur.
- Les futures solutions de santé seront de plus en plus multi-technologiques, associant médicament, diagnostic, dispositif médical, acte, télésanté... L'arrivée des médicaments de thérapie innovante (MTI) apporte de nouveaux bouleversements : dans le cas de la thérapie cellulaire ou de la thérapie génique, un geste médical ou chirurgical unique pourra remplacer un traitement à vie.

Il est nécessaire de prendre en compte ces évolutions pour repenser les objectifs et les modalités d'intervention de la Commission de la Transparence et plus généralement de la Haute Autorité de Santé (HAS), notamment pour favoriser la transversalité des évaluations par les différentes commissions.

Le Rapport Polton a montré les nombreuses difficultés du système existant d'évaluation des médicaments et a très justement analysé ses nombreux dysfonctionnements. Il a identifié la piste d'un remboursement temporaire, mais n'a qu'à peine effleuré les nouvelles caractéristiques des innovations récentes et les conséquences concrètes qu'il faudrait en tirer. Il est important aujourd'hui de faire un état des lieux et d'en tirer les conséquences concrètes.

Or, sans adaptation rapide de notre dispositif, l'accès au marché de ces innovations risque de poser des problèmes considérables, tant sanitaires que financiers : risque de pertes de chance pour les patients, faute de rapidité et d'équité d'accès aux traitements, alors même que certaines innovations sont susceptibles de modifier les parcours de soins, avec une meilleure organisation des soins ou des prises en charge en ambulatoire, autorisant des économies importantes.

Il est donc souhaitable de revenir aux principes de base du décret de 1999, avec un niveau de remboursement déterminé essentiellement par la gravité de la pathologie. Cette proposition figure d'ailleurs dans les scénarios envisagés par le rapport Polton.

Les critères réglementaires d'accès au remboursement – Service Médical Rendu (SMR) et Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) – n'ayant pas été conçus dans ce nouveau contexte, sont aujourd'hui mal adaptés, notamment à l'évaluation des médicaments innovants, comme ceux issus de la procédure "d'adaptive pathways" de l'EMA.

L'objectif de l'évaluation est d'éclairer les autorités publiques sur les deux questions majeures que sont l'**admission** et le **niveau de remboursement ainsi que le prix de la molécule**.

Comment considérer la gravité de la pathologie comme critère discriminant de prise en charge par l'Assurance Maladie ?

Le taux de remboursement relevant de choix politiques, la gravité de la pathologie pourrait être complétée par la prise en compte :

- **Des priorités de Santé Publique** (vaccin, lutte contre l'antibiorésistance, plans nationaux sur le cancer ou l'Alzheimer...)
- **De l'existence d'autres stratégies thérapeutiques.**

Ainsi, le système pourrait être considérablement simplifié, avec des listes de catégories de pathologies, comme c'est déjà le cas pour les ALD :

- Pathologie grave et chronique : 100 %
- Pathologie grave non chronique (infections...) ou chronique sans sévérité (hypertension artérielle modérée, asthme non sévère...), risque de santé publique (vaccins, addictions...) : 65 %
- Pathologie sans caractère de gravité (gastro-entérite banale, rhinite saisonnière...) : 30 % sur prescription médicale, ou prise en charge possible par les assurances complémentaires avec un parcours de soins pharmaceutiques, sans consultation médicale, pour les produits de prescription facultative
- Pathologie pouvant relever de l'automédication : 0 %, c'est-à-dire la possibilité de prise en charge ciblée par l'Assurance Maladie uniquement pour certaines catégories de patients, par exemple dans le cadre des protocoles ALD ou en pédiatrie et généralisation de "forfait automédication" par les assurances complémentaires.

Le ministère de la Santé définirait ces listes sur proposition de la HAS, **en fonction du niveau de gravité de la pathologie, des priorités de santé publique et de la couverture du besoin thérapeutique.**

Ce dispositif, centré sur le malade remboursé selon ses besoins, permettrait d'évoluer vers la prise en charge de parcours de soins où chacun des acteurs serait davantage responsabilisé. Il faciliterait l'orientation de certains médicaments efficaces et bien tolérés vers la médication officinale lorsque la pathologie peut en relever.



Fixer le taux de remboursement principalement selon la gravité de la pathologie ainsi qu'en fonction des priorités de santé publique et de la couverture du besoin thérapeutique.

Adapter les modalités de prise en charge de produits de santé : permettre une première prise en charge temporaire

S'il existe quelques exemples simples de médicaments innovants pour lesquels le bénéfice clinique a pu être parfaitement démontré, car évaluable à court terme, le bénéfice thérapeutique apporté par les produits innovants émergents est le plus souvent potentiel et doit être confirmé par des études cliniques complémentaires ou par des études en vie réelle.

Cette caractéristique inhérente à l'innovation provient soit du fait d'un développement clinique encore inachevé, mais dont les résultats sont si prometteurs qu'ils justifient la mise à disposition immédiate aux malades, soit en raison d'un impact à long terme impossible à évaluer lors de l'AMM, par exemple pour les thérapies géniques et cellulaires.

Par construction, les dossiers d'AMM de ces innovations sont donc "incomplets" au regard des critères d'évaluation de la Commission de la Transparence, notamment du fait de l'absence d'essais cliniques randomisés de phase III.

C'est ainsi que les deux premiers médicaments (MTI) de thérapie cellulaire et de thérapie génique, approuvés par l'EMA ne sont pas pris en charge en France.

Au même titre que l'EMA octroie des AMM conditionnelles dans l'attente de résultats complémentaires, la Commission de la Transparence pourrait attribuer un taux de remboursement et une ASMR conditionnels, qui déboucheraient sur un prix conditionnel et provisoire dont l'intérêt serait de garantir l'accès au marché de médicaments innovants aux Français.

Ce prix temporaire devra être "raisonnable" au regard des incertitudes sur la valeur réelle du produit, qui peut être retiré du marché si les espoirs ne sont pas confirmés, ou au contraire être conforté avec un meilleur prix si un apport thérapeutique majeur est confirmé par les études en vie réelle.

C'est l'esprit du "forfait innovation", qui permet une prise en charge temporaire, restreinte actuellement aux dispositifs médicaux. Il faudrait une nouvelle procédure pour une prise en charge temporaire et encadrée, adaptée aux innovations de rupture et aux solutions multi-technologiques de santé. Elle permettrait aussi de tester une nouvelle organisation des soins dans des conditions déterminées, sans risque financier.

Cette nouvelle procédure pourrait offrir une solution pour résoudre le problème de l'écart entre le niveau de connaissance du produit jugé suffisant pour sa mise sur le marché et le niveau exigé pour octroyer un SMR et une ASMR compatible avec les conditions du remboursement permettant l'accès au marché.

Adapter les modalités de prise en charge aux nouvelles spécificités des innovations, dans la perspective d'une évaluation européenne de la valeur ajoutée : prendre en compte les AMM conditionnelles dans le cadre de maladies rares ou des cancers pour l'évaluation de la valeur thérapeutique ajoutée en vue de la fixation d'un prix conditionnel dont l'intérêt serait de garantir l'accès au marché précoce de médicaments innovants, refondre le "forfait innovation" pour l'adapter à tous les produits de santé et notamment aux Solutions Multi-Technologiques (SMT).

Proposition



Réformer la "liste en sus"

Lors d'une hospitalisation, le coût des médicaments administrés aux patients est pris en charge par l'établissement de santé que l'Assurance Maladie rembourse dans le cadre d'un forfait.

Parfois, la prise en charge du patient nécessite la prescription d'un médicament très innovant et coûteux dont le bénéficiaire a été apprécié par la HAS. Si l'ASMR est jugée majeure, importante ou modérée, le médicament sera remboursé à 100 % à l'hôpital indépendamment du forfait hospitalier à chaque fois qu'un patient le recevra dans l'indication considérée. Cela garantit à l'établissement de santé de pouvoir administrer ce traitement sans imputation de son budget global. La liste des médicaments bénéficiant de ce financement dérogatoire s'appelle la "liste en sus", car il s'agit de traitements financés au-delà des séjours hospitaliers.

Suite à la publication des recommandations du Conseil d'hospitalisation de novembre 2010 et février 2015, la gestion dynamique de la liste en sus de la T2A (tarification à l'activité) a conduit les pouvoirs publics à exclure de la liste en sus les produits ne bénéficiant pas d'une ASMR au moins égale à III. Par conséquent, cette gestion strictement financière conduit à une perte de chance pour les patients et à une inégalité d'accès aux soins entre établissements publics et privés pour les produits à ASMR mineures (IV) ou inexistantes (V) en l'absence d'alternatives thérapeutiques inscrites sur la liste en sus. Ainsi, les produits radiés ne sont en pratique plus prescrits par les médecins dans les établissements de santé même s'ils sont toujours agréés aux collectivités, car les établissements hospitaliers sont obligés de les prendre en charge dans le cadre de leur forfait global, et non dans le cadre d'un financement spécifique.

Dans un souci d'intérêt de santé publique pour les patients, il serait souhaitable qu'une modification du décret du 24 mars 2016 (décret n° 2016-349 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription sur la liste dite "en sus" du code de la sécurité sociale) pour les médicaments sans alternative thérapeutique, lorsque la pathologie traitée engage le pronostic vital du patient, sans tenir compte du niveau d'ASMR, mais de la gravité de la pathologie et du besoin médical non couvert.

La médecine personnalisée et les tests compagnons

Les progrès scientifiques et technologiques aboutissent à de nouvelles perspectives pour des traitements thérapeutiques innovants et personnalisés : tout au long du parcours de soin, il est possible de prédire, de diagnostiquer, de traiter et de suivre une population de patients ayant les meilleures chances de répondre à ces traitements.

Dans cette perspective, des tests de diagnostic, dits tests compagnons, sont développés sur la base d'une collaboration étroite entre industriels du médicament et du diagnostic.

L'oncologie a été le premier domaine thérapeutique d'application avec déjà des résultats concrets. D'autres domaines seront prochainement concernés comme, les maladies cardiovasculaires, les maladies infectieuses et les maladies du système nerveux.

L'accès à ces tests innovants est un enjeu important pour le système de santé et son efficacité, car il permet de mieux cibler les patients répondeurs aux traitements.

Cependant, il n'existe pas de procédure coordonnée pour l'accès au marché des médicaments et de leurs tests associés, ni de modèle économique reflétant un partage de valeur équitable entre les médicaments et leurs tests compagnons.

Concernant les tests compagnons, le G5 Santé attire l'attention des pouvoirs publics sur l'importance de favoriser la mise en place d'une réglementation adaptée portant tant sur l'évaluation, la mise sur le marché que sur la prise en charge simultanée de ces tests diagnostics avec le médicament.

Prendre en compte l'impact organisationnel

Si l'impact sur le système de soins fait partie des éléments d'analyse de la Commission de la Transparence, il n'en est pas tenu compte dans les notes de SMR et d'ASMR qui conditionnent le devenir du médicament, l'accès au remboursement et en particulier l'admission sur la liste en sus de la T2A pour les médicaments onéreux administrés à l'hôpital.

L'impact sur l'organisation des soins et plus généralement les bénéfices non médicaux d'un médicament ne sont pas inclus par définition dans l'ASMR et ne sont presque pas pris en compte dans la fixation du prix. L'évaluation médico-économique par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) n'en tient que marginalement compte, alors qu'elle pourrait préciser par exemple les réformes nécessaires pour obtenir toutes les économies possibles et donc le meilleur niveau d'efficacité.

Ce mode de tarification n'est plus adapté aux innovations qui modifient considérablement l'organisation des soins, comme par exemple les molécules permettant une prise en charge ambulatoire. Une réflexion sur les critères, les circuits et les modalités d'évaluation de l'impact organisationnel s'impose, pour permettre aux industriels de faire valoir l'intérêt de leurs produits de santé et pour permettre aux pouvoirs publics d'engager les modifications nécessaires pour générer les économies rendues possibles.

Pour que le système de santé bénéficie effectivement des économies attendues, l'impact sur l'organisation des soins suppose d'être clairement identifié par la HAS, puis accompagné d'une mise en place volontariste des modifications nécessaires par la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) : réformes de structure, adaptation des parcours de soins, des tarifs hospitaliers et des actes. Il faudrait ensuite assurer le suivi des données pour mesurer l'efficacité des produits.

L'eupéanisation de l'évaluation de l'efficacité relative

Le G5 Santé, en accord avec la feuille de route validée en avril 2015 par l'EFPIA, la Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques, est favorable à une eupéanisation progressive, encadrée et facultative de la partie scientifique et clinique de l'évaluation de l'efficacité relative des produits de santé (définition en annexe). Cette évaluation commune devrait accélérer l'accès à toutes les innovations, tant au niveau européen que national.

Toutefois, et afin de garder une certaine souplesse dans le système, le G5 Santé recommande de :

- Limiter de façon raisonnable le temps de l'évaluation,
- La réserver aux nouveaux produits de santé innovants,
- Être à l'initiative exclusive du laboratoire et lui donner un caractère facultatif,
- La substituer à l'évaluation correspondante au niveau national et ne pas constituer une nouvelle étape dans l'accès au marché : les autorités compétentes s'engagent au respect de l'AMM et de l'évaluation clinique produite au niveau européen. Les conditions juridiques du respect de l'évaluation européenne par les autorités nationales doivent être précisées pour garantir la confiance des laboratoires dans la procédure européenne,
- La limiter aux aspects cliniques de l'évaluation HTA et être réalisée dans le strict respect de la compétence exclusive des États membres pour la fixation des prix et remboursements et l'appréciation des éléments de nature économique ainsi que les préférences sociétales et éthiques,
- La rendre prévisible, fondée sur des standards scientifiques élevés et des lignes directrices afin d'offrir les mêmes garanties procédurales que la directive sur la transparence des prix et remboursements (transparence, critères objectifs et vérifiables, mécanismes d'appel effectifs...),
- Garantir un dialogue précoce entre le laboratoire (avant la phase III et dès la 1^{ère} étape de l'évaluation) et les agences HTA et les autorités d'enregistrement (EMA) afin d'obtenir un avis scientifique engageant pour l'ensemble des parties prenantes,
- S'appuyer exclusivement sur les données fournies dans le dossier par le laboratoire,
- Assurer une flexibilité dans le choix du/des comparateurs et des populations qui bénéficieront du produit de santé, en accord avec le laboratoire et avec la possibilité d'inclure des comparaisons indirectes en l'absence de comparateur de référence,
- Inclure un large éventail de parties prenantes, particulièrement des experts cliniciens et des représentants de patients,
- Être réalisée en bonne articulation avec la procédure de délivrance de l'AMM centralisée, mais de manière distincte de l'EPAR,
- Publier un avis européen d'évaluation de l'efficacité relative en fonction des données cliniques d'efficacité relative, de la gravité de la pathologie et du besoin thérapeutique.

Définitions

- **Health Technology Assessment (HTA)** : évaluation de l'ensemble des effets cliniques, économiques et sociétaux de l'utilisation d'une technologie médicale. Font partie de l'HTA : les études cliniques comparatives et les études médico-économiques.

- **L'évaluation de l'efficacité relative (Relative Efficacy ou Effectiveness Assessment – REA)** ne comprend que les aspects cliniques de l'évaluation HTA et exclut toutes considérations économiques et/ou éthiques.

1.4 Pour un prix responsable des innovations

La prise en charge financière de l'innovation thérapeutique, porteuse d'espoirs pour les patients, est un nouvel enjeu sociétal pour les pouvoirs publics. Face à cet enjeu majeur, le G5 Santé soutient les pouvoirs publics dans la recherche et le déploiement de solutions pour une meilleure soutenabilité de notre système de santé et plaide pour un prix responsable des innovations thérapeutiques qui contribuent à l'essor industriel et économique de la France.

L'arrivée d'innovations thérapeutiques majeures et ses conséquences

En France, les patients bénéficient de l'arrivée massive d'innovations thérapeutiques, notamment dans les domaines de l'immuno-oncologie et bientôt de l'arrivée des thérapies géniques et cellulaires, regroupées sous le terme de médicaments de thérapie innovante (MTI).

Ces innovations sont à la fois porteuses d'espoirs pour de nombreux patients sans solution thérapeutique efficace, mais sont aussi source d'inquiétude pour les pouvoirs publics quant à leurs financements.

L'innovation c'est la rencontre d'une idée, d'un courage entrepreneurial et d'une prise de risque financier

L'innovation couvre un vaste champ allant de l'innovation incrémentale à l'innovation de rupture. C'est bien l'investissement des industriels au service de toute cette chaîne d'innovations qui doit être reconnu et équitablement valorisé.

L'investissement en R&D de l'industrie pharmaceutique s'opère sur des durées très longues (10-12 ans en moyenne) et correspond à une part importante de ses revenus annuels (plus de 14 % en moyenne pour les entreprises du G5 Santé). En outre, c'est un investissement à risque. En effet, on voit les produits de santé qui réussissent, mais pas ceux qui échouent. En oncologie, la moitié des molécules en phase 3 de développement échouent, juste avant leur arrivée sur le marché. Un autre exemple majeur est le taux d'attrition des biomarqueurs : pour 150 000 articles sur les biomarqueurs, seuls 100 biomarqueurs bénéficieront d'une utilisation clinique de routine.

Avec en moyenne 10 % de leur chiffre d'affaires consacré aux dépenses de R&D, l'industrie du diagnostic est confrontée aux mêmes enjeux d'innovation, dans un contexte concurrentiel tendu et dans un environnement réglementaire non stabilisé.

Pour financer cette prise de risques, l'entreprise doit avoir des capacités financières adaptées et souvent lever des fonds. Il est pour cela nécessaire qu'elle ait un taux de rentabilité suffisamment intéressant pour attirer les investisseurs sur des projets risqués.

Pour innover,
l'industriel a besoin
d'un prix responsable

Le prix doit permettre à l'industriel d'investir dans la recherche afin de continuer à produire du progrès thérapeutique. Les chiffres d'affaires et les bénéfices d'aujourd'hui financent l'innovation future.

Le prix doit aussi prendre en compte les exigences du respect par les industriels de normes de qualité et de sécurité de plus en plus contraignantes et bien plus importantes que dans n'importe quel autre secteur industriel.

L'innovation concerne donc aussi l'outil industriel qui se doit de pouvoir s'adapter aux exigences réglementaires et à l'innovation technologique.

Comme dans toutes les industries,
les produits les plus sophistiqués,
les plus sûrs et les plus efficaces
sont plus chers que ceux
qui ne le sont pas

Le prix rémunère le service rendu. Ceci est particulièrement légitime dans le domaine des produits de santé innovants, puisqu'il s'agit de vies prolongées, voire de vies sauvées, d'une meilleure prise en charge des patients ou d'une efficacité renforcée du système de santé.

Le prix de ces traitements doit être mis en perspective avec l'apport médical et thérapeutique majeur, mais également avec la sécurité qu'ils représentent.

Le prix doit alors être déterminé en fonction des stratégies thérapeutiques globales et en faisant en sorte de mieux corréliser la valeur d'un médicament à sa performance réelle.

De la même façon, le diagnostic *in vitro* (DIV) joue un rôle essentiel dans toute la chaîne de soins en permettant l'amélioration de la prise en charge du patient tout en participant à la maîtrise des coûts de santé : 60 % à 70 % des décisions médicales en médecine de ville et 80 % en médecine hospitalière s'appuient sur un test de diagnostic alors que le DIV ne représente que 2 à 3 % des dépenses de santé. La valeur médicale des tests est aussi variée qu'importante : prévenir, diagnostiquer, pronostiquer, surveiller et gérer une pathologie.

C'est bien cette valeur médicale apportée qu'il faut reconnaître lors de la fixation des prix du remboursement des actes biologiques, et non le coût additionnel que peut éventuellement représenter un test de diagnostic.

Le prix doit aussi prendre en
considération la soutenabilité
de notre système de
santé solidaire

Un prix qui rémunère uniquement le bénéfice individuel apporté au patient ne suffit pas. Le prix responsable doit tenir compte des contraintes financières pesant sur l'Assurance Maladie, et refléter aussi les économies que ce produit génère dans l'ensemble de l'organisation des soins. Les nouveaux traitements ciblés en oncologie vont par exemple modifier l'organisation des soins en favorisant une plus large prise en charge ambulatoire.

Le prix responsable doit refléter ce nouveau paradigme : l'innovation de rupture se traduit par des coûts immédiats potentiellement plus importants, mais des économies certaines à plus long terme.

Le prix responsable est un outil de promotion de l'essor industriel et économique de la France

Un prix responsable, pour une entreprise qui investit en France, contribue au développement des talents en R&D et de l'emploi qualifié dans le secteur industriel. Ce degré d'innovation participe de façon importante à l'efficacité du système de santé. C'est aussi une source de recettes pour l'Assurance Maladie ainsi qu'une opportunité pour la balance commerciale de notre pays qui souffre de plus en plus de l'importation de produits de santé innovants et chers.

Le G5 Santé souhaite donc que la décision du CEPS, relative aux prix, reflète la prise en compte des investissements en recherche et développement ainsi que les investissements industriels, conformément à l'article 18 de l'accord-cadre 2016-2018 entre le Leem et le CEPS.

Le prix responsable facilite le développement de l'écosystème de santé : l'entreprise investit en France, noue des partenariats de recherche, développe ses talents et crée de l'emploi de plus en plus qualifié.

 **Proposition**



Déterminer des prix responsables pour les produits de santé : prendre en compte lors de l'évaluation et dans la fixation du prix des innovations thérapeutiques toutes leurs conséquences, notamment de leur impact sur l'organisation des soins, de l'efficacité apportée au système de santé et des économies potentiellement générées dans toute la chaîne de soins.



2

Remettre les industries de santé au cœur des secteurs stratégiques français

Développer la filière des industries de santé sur notre territoire, c'est innover et produire en France et en Europe pour créer des emplois qualifiés, bénéficier des retombées économiques, améliorer la balance commerciale, sécuriser les approvisionnements, assurer l'indépendance sanitaire de la France et garantir un haut niveau de sécurité sanitaire au service des patients et de l'image de la France dans le monde.

En lien avec la recherche publique, la R&D des entreprises françaises doit être le fer de lance de l'innovation médicale. Afin de libérer la créativité et d'offrir des conditions propices au développement de l'innovation, le G5 Santé propose de renforcer le dialogue entre les acteurs de la recherche publique et privée française, particulièrement avec AVIESAN, de rétablir la compétitivité du territoire tant pour la recherche fondamentale que pour la recherche clinique, de simplifier les structures et les procédures.

Les entreprises du G5 Santé sont des acteurs essentiels de la recherche biomédicale française

Le G5 Santé tient à rappeler la place prééminente des entreprises dans l'innovation en santé : leurs compétences et leurs investissements sont indispensables pour transformer un progrès scientifique en progrès thérapeutique, au service des patients.

Avec 3,3 milliards d'euros dépensés en R&D en 2015 et plus de 11 000 emplois, les membres du G5 Santé sont des acteurs incontournables dans la recherche biomédicale en France. Ils emploient 80 % des effectifs de R&D en France⁴. Ils sont fiers de leur recherche et développement et de leur capacité à transformer leurs innovations en succès industriels et médicaux.

Parallèlement, le gouvernement a consacré près de 2,5 milliards d'euros à la recherche dans le domaine des sciences de la vie et de la santé en 2013, sur les 16 milliards d'euros d'investissements publics au total⁵ ; le budget de l'Inserm est d'environ 900 millions d'euros. Les montants investis grâce au Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) s'y ajoutent.

Renforcer les partenariats de recherche public-privé

L'excellence de sa recherche académique est un immense atout pour la France. Une industrie forte nécessite une recherche fondamentale forte. Mais elle repose aussi sur la qualité des partenariats public/privé, dont les membres du G5 Santé sont un acteur majeur en France : les unités mixtes de recherche avec les organismes publics comme le CEA, l'Inserm ou les grandes structures hospitalo-universitaires (Hospices Civils de Lyon [HCL], Assistance Publique - Hôpitaux de

Paris [AP-HP]...), les nombreuses collaborations avec des équipes françaises, notamment avec les Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) ou encore leur forte implication dans les pôles de compétitivité.

4. Bilan économique du Leem 2015

5. Discours de Geneviève Fioraso, Secrétaire d'État à l'Enseignement supérieur et à la Recherche, 3^e Rencontres du G5 Santé, 18 nov 2014 – <http://g5.asso.fr/actes-des-3e-rencontres-du-g5-la-recherche-en-sante-nouveaux-modeles-nouveaux-leviers/>

La recherche publique s'est organisée avec un bon réseau de structures et est en mesure de collaborer efficacement avec la recherche privée. C'est un atout encore fragile et perfectible. Par exemple, les petites entreprises rencontrent souvent des difficultés d'accès aux informations indispensables pour monter des partenariats. De ce fait, la France n'est pas suffisamment bien positionnée dans les appels à projets européens, contrairement à certains de ses voisins. En 2014, Geneviève Fioraso, alors Secrétaire d'État à l'Enseignement supérieur et à la Recherche, avait précisé dans ce sens : « *Si nous avions un retour égal à notre contribution, nous gagnerions non seulement 700 millions d'euros par an, mais aussi et surtout un réseau européen plus solide, une force plus importante en termes de préconisation, et une meilleure visibilité à l'international. Je souhaite donc que tous les acteurs publics et privés se mobilisent davantage pour l'Horizon 2020.* »⁶

En outre, le système français de recherche et de transfert vers l'industrie manque de flexibilité et de lisibilité. Les Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies (SATT)⁷ ont vocation à regrouper l'ensemble des équipes de valorisation des sites universitaires et à mettre fin au morcellement des structures. De ce fait, les 14 SATT existantes et très hétérogènes pourraient être coordonnées par une structure de tête.

Les entreprises du G5 Santé multiplient les partenariats avec la recherche publique



Au sein de la recherche à Lyon, **bioMérieux et Sanofi sont des membres actifs de Lyonbiopôle et de l'IRT BIOASTER** à la création desquels ils ont fortement contribué. Lyonbiopôle représente un écosystème unique au plan mondial de recherche associant recherche publique, champions mondiaux de la vaccination et du diagnostic, start-up et PME biotechs innovantes dans le domaine des maladies infectieuses. En lien avec Lyonbiopôle, **Sanofi** forme à Lyon le premier pôle mondial privé de recherche sur les maladies infectieuses et les vaccins, avec près de 1 000 collaborateurs en R&D. **bioMérieux, filiale de l'Institut Mérieux**, collabore résolument avec l'IRT BIOASTER pour développer conjointement de nouvelles solutions dans les domaines du diagnostic de la tuberculose, de la microbiologie ultra-rapide (sans culture bactérienne), de la métagénomique pour caractériser les flores complexes et des collections de souches bactériennes.



Ipsen et le CNRS ont créé un laboratoire commun Archi-Pex (Architectures peptidiques et formulations) en association avec le CEA et l'université de Rennes 1, fruit d'un partenariat public-privé noué en 1999. Archi-Pex, soutenu par l'Agence Nationale de la Recherche, a pour ambition d'offrir une approche pluridisciplinaire associant des équipes de recherche académique de physique et de biologie et le centre de développement pharmaceutique d'Ipsen à Dreux. L'objectif est d'innover dans le domaine de la formulation de peptides hormonaux et de réduire le temps de développement.

6. Discours de Geneviève Fioraso, Secrétaire d'État à l'Enseignement supérieur et à la Recherche, 3^e Rencontres du G5 Santé, 18 novembre 2014 – <http://g5.asso.fr/actes-des-3e-rencontres-du-g5-la-recherche-en-sante-nouveaux-modeles-nouveaux-leviers/>

7. Les SATT sont des Sociétés par Actions Simplifiées créées par plusieurs établissements de recherche publics dans le cadre du Programme des Investissements d'Avenir (PIA)



Dès sa création en 2010, **CELLforCURE (Groupe LFB)** a eu pour mission de coordonner un **consortium national, C4C**, soutenu par le gouvernement français. L'objectif de ce projet était d'industrialiser les thérapies cellulaires et géniques, afin de répondre aux besoins nationaux et européens, en s'adaptant à la nouvelle législation européenne sur les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI). Le consortium C4C, regroupant des institutions académiques et des PME, a permis d'implanter en France, aux Ulis, le premier plateau technique industriel dédié à la thérapie cellulaire et génique, exploité par CELLforCURE. Le consortium C4C réunit aux côtés des acteurs publics et privés, 7 établissements hospitaliers dont des centres universitaires, pour amener au marché cinq MTI.



Partenariat de Sanofi dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique, maladie sans solution pour les patients.

Dans une démarche d'innovation ouverte, Sanofi a signé un partenariat de recherche de deux ans avec l'ICAN, Institut de Cardiométabolisme et de Nutrition issu du programme d'Investissements d'Avenir. Ce programme repose sur l'utilisation de modèles cellulaires innovants faisant appel à des technologies de pointe pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans ces pathologies et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. **Plus de 50 chercheurs et cliniciens sont impliqués dans une approche translationnelle** qui part du patient (via une étude clinique de patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique d'origine génétique) et dans l'utilisation des modèles cellulaires innovants et des technologies de pointe. L'ingénierie génomique permet de **produire des cellules cardiaques porteuses de la mutation responsable de la maladie à partir de cellules de la peau**, puis de les étudier afin de mieux comprendre les mécanismes de cette maladie.

Cette maladie cardiovasculaire peut conduire à des troubles respiratoires, des troubles du rythme cardiaque, voire une insuffisance cardiaque. Elle touche 1 personne sur 500. C'est aujourd'hui **la cause la plus fréquente de mort subite** non accidentelle chez un adulte en **l'absence de traitement spécifique**.



Guerbet est à l'origine d'HECAM (HEpatocellular CArcinoma Multi-Technological).

Le projet HECAM est un Projet de recherche de 41 millions d'euros sur 5 ans, financé à hauteur de 18,2 millions d'euros par la BPI et soutenu par le pôle de compétitivité Medicen. Hecam a pour ambition de développer des outils de dépistage, diagnostic et traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC), autrement dit du cancer primitif du foie.

L'objectif du projet HECAM est de structurer une filière industrielle de santé pour proposer à la communauté médicale, à court terme, un ensemble de solutions intégrant de nouveaux tests diagnostiques (biomarqueurs, mesures physiques et imagerie) et des nouvelles thérapies interventionnelles efficaces. Piloté par GE Healthcare, ce consortium regroupe différentes sociétés dont Guerbet, et des partenaires académiques cliniques et de recherche.



Les Laboratoires Pierre Fabre Dermatologie ont développé en partenariat avec l'Université de Bordeaux Segalen et le CHU de Bordeaux. Un projet de R&D innovant sur un principe actif déjà connu (le propranolol) dans une indication pédiatrique orpheline et développé par un laboratoire français fortement implanté en France. Ce partenariat public-privé associe une découverte de portée mondiale réalisée par l'Université de Bordeaux et développée par un laboratoire pharmaceutique français. Une partie des ventes mondiales réalisées avec le médicament (Hemangirol® 3,75 mg/ml) sert à rétribuer le CHU et l'Université de Bordeaux à travers un accord de licence. Cette belle réussite de transfert de technologie a remporté les "Trophées Curie 2011".



Une biobanque d'échantillons biologiques humains pour un potentiel de découvertes considérable dans le diabète de type 2

La disponibilité et l'accès aux échantillons biologiques humains sont des besoins indispensables à l'avancée de la recherche biomédicale. En 2016, le Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, l'Université de Montpellier, la SATT AxLR et Servier ont signé un accord de partenariat public-privé pour créer une bioressource appelée COMET (COLlection de tissus METaboliques humains) pour faire progresser la recherche dans le domaine du diabète de type 2. Le projet COMET consiste à mettre en place d'une collection de tissus humains issue de patients obèses présentant des anomalies métaboliques afin d'identifier et de valider de nouveaux acteurs moléculaires associés au déclenchement du diabète de type 2 et à son aggravation. Ces travaux pourront conduire à la mise au point de tests diagnostiques visant à identifier des personnes à risque ou à mettre en œuvre des traitements plus personnalisés dans le diabète de type 2. Dès à présent, la collection de tissus COMET offre un potentiel considérable de découvertes directement transposables en clinique humaine.



Exemple de transversalité de la recherche, le programme BioIntelligence associe Dassault Systèmes, Ipsen, Pierre Fabre, Sanofi et Servier aux côtés de l'Inserm et de l'Inria pour développer des outils de modélisation et de simulation pour accélérer les processus de R&D.



Les Laboratoires Théa créent une antenne de recherche au sein de l'institut de la Vision

Les laboratoires Théa lancent un nouveau mode de coopération entre recherche publique et privée en créant une antenne de recherche au sein de l'Institut de la Vision. Installé à Paris dans le centre hospitalier des Quinze-Vingts, c'est l'un des plus grands centres de recherche intégrée en Europe sur les maladies de la vision. Conçu comme un lieu de rassemblement et d'échanges, il réunit sur un même site la recherche fondamentale, clinique et industrielle, favorisant ainsi le partage des concepts et des techniques, la "cross-fertilization" des compétences et l'émergence de nouvelles pistes de recherche. Son objectif est de trouver des réponses thérapeutiques aux pathologies sources de malvoyance, telles que la dégénérescence maculaire, le glaucome ou la rétinopathie diabétique.

Le développement des partenariats de recherche public-privé est l'un des axes prioritaires du Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF Santé), auquel le ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche participe activement. Les membres du G5 Santé ont pour objectif de nouer des alliances stratégiques plus nombreuses avec les laboratoires de recherche publics, les universités, les CHU et l'ensemble des réseaux de santé.

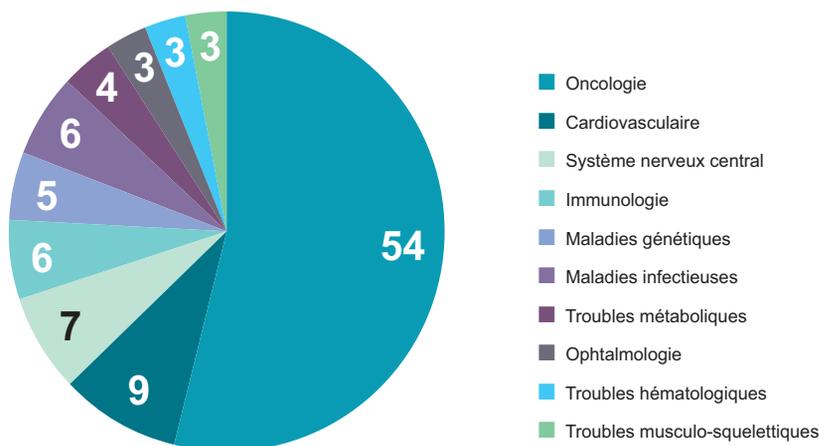
Le bilan de la coopération entre la recherche académique et les industries de santé est encourageant dans notre pays, comme en témoignent les succès des entreprises du G5 Santé grâce à leur expertise industrielle.

2.2

Développer l'écosystème français des médicaments de thérapie innovante

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) vont bouleverser la médecine de demain en révolutionnant le traitement de multiples pathologies. Ce terme recouvre les thérapies cellulaires et géniques, qui constituent aujourd'hui l'une des approches les plus prometteuses, en particulier dans les pathologies cancéreuses. Pour enrichir l'écosystème français des MTI, et donner un avantage compétitif à la France, le G5 Santé propose de les inscrire en tant que priorité de la Stratégie Nationale de Recherche. C'est aujourd'hui nécessaire autant qu'urgent, car certains de nos concurrents européens, le Royaume-Uni par exemple, l'ont déjà fait depuis plusieurs années.

Marché mondial des MTI : répartition des applications cliniques (en %)



Source : GlobalData, juin 2016

**L'innovation thérapeutique
grâce aux médicaments de
thérapie innovante (MTI)
est en marche**

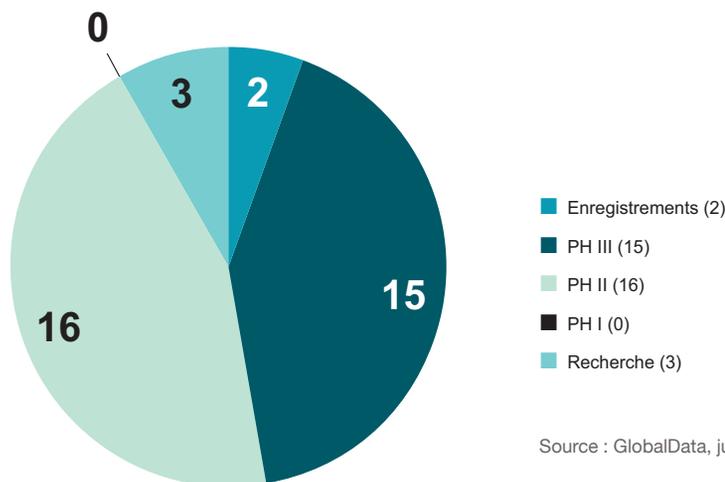
Ces médicaments MTI sont basés sur l'utilisation des cellules (thérapie cellulaire), de cellules génétiquement modifiées *ex vivo* (thérapie génique) ou de gènes (thérapie génique), ou sur l'utilisation des tissus modifiés *in vitro* (ingénierie tissulaire). Constituant un grand potentiel pour l'industrie, ils sont porteurs de nouveaux espoirs de guérison pour les patients.

Les médicaments de thérapie cellulaire et d'ingénierie tissulaire ouvrent la voie à une médecine dite régénérative, permettant de régénérer ou même de remplacer des tissus malades par des tissus sains produits artificiellement. De la guérison de plaies à la reconstitution d'organes, les applications sont aussi nombreuses que variées et les applications cliniques sont très encourageantes.

Les médicaments de thérapie génique permettront de soigner des maladies génétiques, mais également des cancers et certaines maladies auto-immunes sévères. Récemment, une startup française a réalisé des travaux d'ingénierie sur les cellules immunitaires CAR-T. Grâce à ces modifications, les cellules immunitaires ciblent et détruisent les cellules cancéreuses, offrant aux patients des taux de rémission spectaculaires par exemple dans le cas de certaines leucémies. Ces thérapies sont en voie de devenir l'une des approches les plus prometteuses dans la lutte contre le cancer.

Ces nouvelles thérapeutiques s'inscrivent en droite ligne d'une approche médicale personnalisée. Elles ont la particularité d'être ciblées et donc plus efficaces. Certaines pourront guérir définitivement les patients — c'est le cas de la thérapie génique dans le traitement de la drépanocytose, qui permet aux patients de produire de l'hémoglobine normale — ou guérir de façon provisoire sur un moyen long terme. Elles vont ainsi modifier les pratiques médicales et l'organisation des soins avec une réduction des consultations, des traitements et des hospitalisations. Elles permettront des réallocations effectives des ressources et favoriseront la soutenabilité du système de santé.

MTI en cours de développement et d'enregistrement en Europe



Source : GlobalData, juin 2016

L'écosystème MTI français, classé dans le Top 5 mondial⁹

L'écosystème MTI français est riche de ses chercheurs académiques, de ses startups et de ses industriels qui ont développé des expertises multiples : médicaments, nouvelles techniques de bioproduction, biologie des cellules, dispositifs médicaux, nouveaux matériaux... Cette offre globalisée doit être portée, notamment à l'étranger sur des marchés aujourd'hui globalisés, par les acteurs eux-mêmes, mais aussi par les pôles de compétitivité et par les pouvoirs publics.

En France, 13 entreprises pharmaceutiques sont spécialisées dans les MTI. Sur les 20 unités de production européennes, 6 sont localisées en France (CELLforCURE, Généthon bioproduction, Atlantique bio GMP, Bioelpida, Clean cells, Laboratoires Génévrier).

L'écosystème MTI à la recherche d'un mode de financement privé

Le financement public a largement contribué à l'effort d'innovation de la recherche académique et privée. Pour que le développement et la production de ces innovations puissent être créateurs d'emploi en France, il est désormais nécessaire de compléter ce financement par des **outils de financement privés, avec une fiscalité attractive**. Les modalités de financement devraient en outre être adaptées

à chacune des étapes de la R&D pour assurer à la France une place de leader dans ces médicaments de demain.

Pour cela les efforts doivent aussi porter sur la transformation des résultats de la recherche en activités industrielles (développement et production) sur le sol français. En effet, si la France est le premier pays européen en termes de nombre d'études menées sur les thérapies innovantes — actuellement, une trentaine d'essais cliniques sont menés par des entreprises françaises ou des académiques — elle est malheureusement absente des pays porteurs de produits finis disponibles.

Simplification de l'encadrement juridique

L'encadrement juridique de ces nouvelles technologies en lien avec les modifications sur le génome humain est nécessaire, mais ne doit pas freiner la recherche, car la bataille économique est déjà commencée avec les concurrents traditionnels,

ainsi qu'avec de nouveaux acteurs puissants comme la Chine et la Corée du Sud. La réglementation européenne visant à obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est favorable au développement des MTI. En revanche, les régimes d'autorisation français pour l'importation des matières premières, la production et la demande d'autorisation d'essai clinique sont complexes, peu clairs et longs. Ils pénalisent l'attractivité et la compétitivité des sociétés françaises.

L'accès au marché est encore balbutiant en France

Enfin, la question de l'accès au marché de ces médicaments – prix et remboursement – est fondamentale, car il n'existe pas, à ce jour, de modèle et de méthodologie éprouvés pour les évaluer. Si quelques MTI ont pu obtenir une AMM européenne, aucun à ce jour n'est commercialisé en France. Il est urgent

que les pouvoirs publics anticipent l'arrivée de ces innovations et se dotent de ressources techniques et humaines pour leur évaluation.

Les MTI peuvent donner un avantage compétitif à la France sous réserve qu'une stratégie nationale les inscrive dès à présent en tant que priorité.

Ce serait un atout pour :

- Les **équipes académiques** qui pourront trouver les financements adéquats pour leurs projets de recherche et alimenter les portefeuilles des industriels qui disposeront de produits à haute valeur ajoutée ;
- Le **système de santé** qui, grâce à la médecine personnalisée, y compris curative, pourrait potentiellement voir les coûts de prise en charge baisser ;
- L'**emploi qualifié en France**, en recherche, en développement, au niveau industriel et pour les équipes soignantes ;
- La **balance commerciale de notre pays** qui souffre de plus en plus de l'importation de produits de santé innovants et chers.

À l'instar des "plans cancer" français et de la "Nouvelle Stratégie pour l'Innovation" du président des États-Unis, le G5 Santé propose le lancement d'un Plan Innovation français incluant les MTI.

Ce plan trouverait un écho positif auprès de tous les acteurs impliqués comme de l'opinion publique et consoliderait un écosystème porteur d'innovations de rupture à forte valeur ajoutée et créateur d'emplois.

Proposition



Afin d'accroître les partenariats, renforcer le dialogue entre acteurs publics et privés de la recherche médicale, en s'appuyant particulièrement sur l'ARIIS et l'AVIESAN, et lancer un Plan national pour l'innovation, notamment pour développer les médicaments de thérapie innovante (MTI).

Rétablir l'attractivité du territoire pour la recherche clinique

Malgré la création de la convention unique hospitalière, les délais de mise en place des essais cliniques restent peu attractifs en France. Le G5 Santé demande une accélération de sa mise en œuvre pour atteindre l'objectif annoncé d'un mois de délai.

La 7^e enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale » réalisée par le Leem en 2014⁸ montre en effet une augmentation des délais d'approbation des Comités de Protection des Personnes (CPP), le délai médian passant de 54 jours en 2012 à 62 jours en 2014, soit une augmentation de 14,8 %.

De même, le délai médian entre la soumission du dossier de recherche clinique à l'ANSM et son autorisation est passé de 49 jours à 55 jours, soit une augmentation de 12,2 %. Plus inquiétant, les délais de signature du premier contrat hospitalier ont augmenté de 9,4 % entre 2012 et 2014, portant le délai médian à 122,5 jours. C'est un vrai retour en arrière en matière de délais de signature des contrats hospitaliers : la France est revenue aux chiffres de l'enquête 2008.

8. 7^e Enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale » accessible sur le site Internet du Leem : <http://www.leem.org/7e-enquete-attractivite-de-france-pour-recherche-clinique-internationale-leem-appelle-tous-les-acteurs>

En outre, la vitesse de recrutement, soit le nombre de patients recrutés par centre et par mois, qui est de 1 en France, reste au-dessus des moyennes Monde et Europe, qui sont de 0,9, ce qui démontre que lorsque la France est en mesure de démarrer un essai, elle est performante pour recruter des patients. Elle est surtout pénalisée par les délais avant le démarrage de l'essai.

La convention unique hospitalière : une avancée à concrétiser

Lorsque les recherches biomédicales à promotion industrielle se déroulent dans un établissement de santé (ES), elles mobilisent les compétences et les moyens de l'établissement pour leur mise en œuvre. Elles génèrent alors des coûts supplémentaires pour l'établissement de santé qui les facture, en tant que prestation de service, à l'industriel promoteur de la recherche.

Les mesures de simplification proposées par le ministère de la Santé doivent permettre maintenant d'accélérer significativement la contractualisation entre le promoteur de l'essai et chaque établissement de santé. La signature de la convention hospitalière en moins d'un mois est un objectif réaliste. Le G5 Santé demande au ministère de la Santé de mettre en place et de rendre public un indicateur de suivi des délais de signature des conventions uniques.



Proposition



Rétablir l'attractivité du territoire pour la recherche clinique en atteignant l'objectif d'un délai compétitif de mise en place des essais cliniques par rapport aux autres pays d'Europe.

Poursuivre l'accroissement des compétences et la simplification des procédures

La vocation des membres du G5 Santé est de permettre la transformation des progrès scientifiques, souvent issus de la recherche publique, en progrès thérapeutique, ce qui exige de longs travaux de recherche appliquée puis de développements pharmaceutique, clinique et industriel.

Or, les industriels sont confrontés à des difficultés pour travailler sur les innovations issues de la recherche académique pour en faire des produits de santé, conduisant à un retard dans la mise en œuvre du projet voire à l'abandon et à l'arrêt du partenariat.

Ces difficultés peuvent être source d'incompréhension de la part des équipes académiques et les discussions avec les industriels peuvent échouer, notamment du fait :

- De la durée de réalisation des travaux de recherche, trop longue, pouvant altérer la compétitivité,
- De la réalisation d'essais non documentés selon les standards réglementaires,
- De la production de lots ne répondant pas aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
- De la lenteur des négociations et du partage de la propriété intellectuelle (PI) ainsi que des sommes en jeu (paiements initiaux et royalties) au stade précoce de la recherche.

Ces exemples issus de l'expérience dans la conduite de partenariats publics-privés plaident pour :

- Une montée en compétences réglementaire et environnementale (intelligence concurrentielle) de l'accompagnement des équipes académiques,
- Une poursuite de la simplification des structures et des procédures de la recherche publique,
- Une concentration des moyens de l'État sur les projets ayant les chances de succès les plus élevées,
- Des modalités de transfert ou d'exploitation des brevets plus rapides à des coûts réalistes.

Transférer ou exploiter les brevets académiques plus rapidement

Malgré la mise en place d'Inserm Transfert et des SATT, les négociations sont souvent longues et infructueuses.

Proches des unités de la recherche publique, les SATT sont dédiées au transfert de technologies et à la maturation des inventions issues de ces unités de recherche. Le transfert de technologies est un processus qui consiste à utiliser un résultat de recherche et à le transformer en une offre (brique technologique, produit, savoir-faire) exploitable par une entreprise ou tout autre type d'acteur des marchés socio-économiques. Cette offre est valorisée sous forme d'accord ou de cession de licence.

Inserm Transfert est la filiale de l'Inserm dédiée à la valorisation des découvertes biomédicales issues de ses laboratoires. Elle détecte les savoir-faire et les inventions à fort potentiel industriel et met en œuvre les stratégies adéquates de maturation, de propriété intellectuelle et de transfert industriel, initiant ainsi le développement de produits de santé innovants.

Elle développe en outre une activité d'ingénierie et de gestion de projets de recherche, apportant à ses partenaires son expertise, son appui et ses conseils en montage de projets et en management d'alliances stratégiques de recherche, de consortiums de recherche internationaux ou de projets d'envergure en santé publique. Au service des chercheurs, Inserm Transfert crée de la valeur au cœur des mécanismes d'innovation, et contribue ainsi à la santé des patients, au progrès sociétal et à une dynamique de croissance économique.

Bien conçus, ces modèles sont insuffisamment déployés. La formation et/ou l'accompagnement des équipes académiques pour l'analyse de la propriété intellectuelle, l'évaluation du "Freedom to Operate" (FTO), l'évaluation de l'existence d'un marché, la rédaction d'un plan de développement intégrant les exigences réglementaires sont autant d'expertises que les SATT peuvent apporter aux chercheurs.

Financer différemment la recherche publique pour une meilleure attractivité

Pour qu'un projet académique puisse trouver acquéreur, son financement doit intégrer la preuve de concept préclinique ou clinique, ce qui implique un financement déterminé en fonction du stade d'avancement du projet. Dans le cas des projets académiques intégrant une phase clinique précoce, le coût de production de lots cliniques BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) est souvent hors de portée.

L'évaluation de la pertinence des projets et la concentration des financements sur ceux qui ont la plus forte valeur ajoutée permettront d'améliorer l'attractivité des projets académiques.

Proposer des coûts de transfert réalistes

L'évaluation des projets académiques ou privés (startups) par les industriels relève d'un processus lourd et coûteux, au travers de "due diligence". Ce processus peut durer de 6 à 12 mois. Or, le temps de la négociation impacte la date finale d'arrivée sur le marché et se répercute donc négativement sur la valeur du projet, en particulier lorsque la concurrence est intense (entre des produits au même stade de développement).

Dans leurs négociations avec les équipes de chercheurs, les industriels français sont souvent confrontés à une valorisation excessive (paiements initiaux et royalties) en particulier pour des projets de recherche précoces.

Un projet qui ne trouve pas d'acquéreur a déjà coûté à l'équipe de chercheurs et à l'industriel le temps de l'évaluation et donc le salaire des personnes qui y ont travaillé.

Des négociations plus rapides aboutissant à un prix de transfert plus réaliste offriront de meilleures garanties pour le financement des futurs projets de recherche et sont un gage de futures collaborations réussies.

Aux États-Unis, les NIH sont de véritables partenaires de recherche :

Le budget fédéral américain pour 2016, y compris les dotations pour la R&D des agences fédérales, atteindra 148,6 milliards de dollars.

Le gouvernement fédéral américain est un grand bailleur de fonds de la recherche aux USA, finançant 60 % de la recherche fondamentale et près de 20 % de la recherche appliquée. Les Instituts Nationaux de la Santé (NIH) dépendant du ministère américain de la Santé, ont pour objectif d'améliorer la santé, d'allonger la durée de vie, de faire reculer les maladies et les handicaps.

Dans cette perspective,

- Ils financent la recherche fondamentale dans les universités, la recherche appliquée étant généralement confiée aux sociétés privées.
- C'est le premier organisme de financement de la recherche biomédicale au monde avec un budget annuel d'environ 30 milliards de dollars. L'effet de levier est incomparable : tout dollar supplémentaire investi par les NIH permet d'augmenter la taille de l'industrie des biosciences d'au moins 1,70 dollar.
- L'écosystème des NIH est exceptionnel, soutenant le travail de 135 lauréats du Prix Nobel, comptant plus de 330 000 scientifiques et chercheurs et plus de 2 500 institutions de recherche implantées sur tout le territoire nord-américain. Basé sur le principe de l'externalité, cet écosystème est composé :
 - Des Universités de Recherche, qui servent de socle au développement par le secteur privé de technologies, de médicaments et de traitements nouveaux. Ces universités conduisent 56 % des travaux de recherche scientifique fondamentale aux États-Unis.
 - Des industries des Sciences de la vie, dont les technologies et médicaments sont utilisés par les NIH dans leurs travaux.
 - Des industries des biotechnologies et de la pharmacie qui, à partir des travaux financés par le NIH, développent les nouvelles générations de médicaments et de dispositifs médicaux pour traiter et guérir les maladies.
 - De Start-Ups et Spin-Offs universitaires à qui sont transférés des technologies et savoirs, amorçant ainsi la phase d'innovation qui permettra de les transformer en solutions médicales innovantes et de leur assurer un débouché commercial.



Proposition



Poursuivre la simplification des structures et des procédures de la recherche publique, concentrer les moyens de l'État et rendre les modalités et coûts d'accès aux brevets publics réalistes.

Préserver le Crédit d'Impôt Recherche (CIR)

Créé en 1983, le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) constitue le principal dispositif visant à soutenir l'effort de recherche et développement des entreprises. Il a été réformé et étendu à plusieurs reprises. Régulièrement évalué, le CIR a prouvé son efficacité. La plupart des pays de l'OCDE ayant mis en place des dispositifs comparables, c'est un outil indispensable dans la compétition internationale pour l'implantation des centres de R&D en France. Le secteur de la santé représente 12 % du CIR.

La préservation du CIR est indispensable pour les industries de santé, dont les investissements en R&D sont à haut risque et sur un temps particulièrement long.

2.3

Soutenir la production de produits de santé sur le territoire français : un enjeu sanitaire et économique

Afin de garantir les approvisionnements, de préserver notre indépendance sanitaire, de protéger nos emplois et de fabriquer en France des produits à forte valeur ajoutée, il est particulièrement urgent de relancer la production de produits de santé sur le territoire français et de soutenir la modernisation de l'outil industriel.

La poursuite de la mise en valeur des capacités de bioproduction, nombreuses sur le territoire français, est une priorité, ces produits correspondant à un potentiel médical majeur.

Or, face à l'attractivité des pays voisins européens, produire en France est un défi que les entreprises ne peuvent relever qu'avec le soutien des pouvoirs publics.

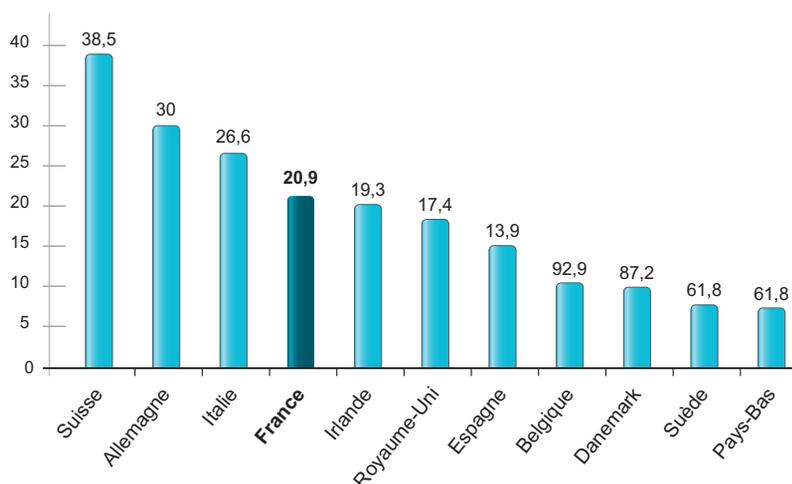
La France se désindustrialise depuis une quinzaine d'années

Contrairement à la situation allemande, la part de l'industrie manufacturière en France, tous domaines confondus, a considérablement baissé depuis 20 ans. Il est donc essentiel de préserver et développer les secteurs d'avenir, comme les industries de santé, pour lesquels le territoire national présente encore de nombreux points forts. C'est l'objectif de la politique de filière menée par le Conseil National de l'Industrie (CNI), présidé par le Premier ministre¹⁰ et de la création du Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF Santé) dès 2013.

La France a perdu sa place de leader européen de la production pharmaceutique

La France avait poursuivi dans les années 80 une politique incitative forte en faveur de l'implantation d'usines pharmaceutiques, ce qui lui a valu d'être longtemps le premier pays producteur de médicaments de l'UE, très loin devant l'Allemagne, et d'exporter plus de 40 % des médicaments qu'elle produisait. Elle est de plus en plus concurrencée par ses voisins dans le domaine de la production et se retrouve désormais à la **4^e place**, distancée par l'Italie, l'Allemagne et la Suisse, au coude à coude avec l'Irlande et le Royaume-Uni.

Principaux pays producteurs en Europe en 2014 (en milliards d'euros)



Source : EFPIA, 2014

Faute de politique adaptée, les nouvelles installations d'usines de production se font rares en France, au profit des pays qui imposent des productions locales ou de ceux qui proposent des mesures incitatives.

Selon une étude réalisée par le cabinet Roland Berger en 2014 pour le Leem, il s'avère que, malgré son savoir-faire historique et le tissu industriel existant, la France ne parvient pas à attirer la production des nouveaux médicaments et à assurer ainsi le renouvellement de son activité industrielle. En effet, sur les 130 nouvelles molécules (hors génériques) autorisées par l'Agence européenne du médicament (EMA) entre 2012 et juin 2014, 8 seulement sont produites sur un site français, alors que l'Allemagne en produit 32, le Royaume-Uni 28, l'Irlande et l'Italie 13 chacune.

En effet, les autres pays européens se positionnent en concurrents pour la production de produits de santé et ont mis en place des politiques incitatives volontaristes, dont l'efficacité est aujourd'hui démontrée.

Le plan d'action de Matteo Renzi pour l'Italie, 2^e exportateur mondial, lancé en janvier 2016, a pour objectif de rattraper l'Allemagne. Il protège l'outil industriel et mène une politique incitative de prix faciaux ("*undisclosed agreements*"). Les médicaments en oncologie sont en dehors du plafonnement budgétaire.

En Espagne, la mise en place du programme PROFARMA a eu un impact immédiat sur la production pharmaceutique qui a augmenté et un milliard d'euros d'investissements en production ont été réalisés en 2015. Le programme consiste principalement en une réduction des délais d'accès au marché pour les entreprises qui investissent en Espagne, assortie de facilités financières et d'avantages fiscaux.

Au Royaume-Uni, un plan sur 10 ans pour les sciences du vivant a été lancé en 2012, avec de nombreuses mesures incitatives pour les entreprises de santé, comme la "*patent box*", et un plan d'accès précoce aux innovations ("*early access scheme*").

En termes de fiscalité notamment, la France est le pays qui a le taux d'impôt global (imposition générale et imposition spécifique aux entreprises du médicament) le plus élevé. Elle doit faire face à des pays comme le Royaume-Uni ou l'Espagne qui ont notamment baissé leur taux d'imposition sur les sociétés¹¹.

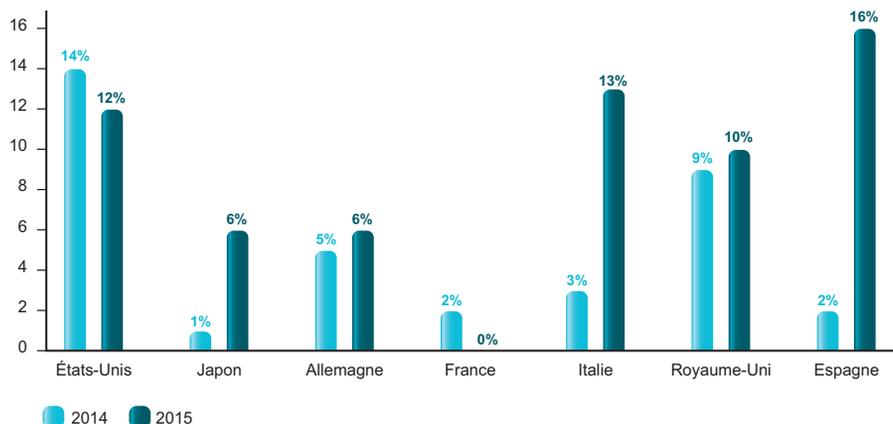
La régulation économique par les baisses de prix sans tenir compte du lieu de production entraîne un affaiblissement marqué de la France par rapport aux pays voisins

À l'inverse, la France est le seul pays européen dont le chiffre d'affaires du médicament en ville s'inscrit durablement en baisse (voir schéma ci-après).

En l'absence de toute mesure incitative ou protectrice, la poursuite de la politique actuelle de baisse de prix ne peut qu'entraîner la disparition progressive des usines existantes en France. C'est un phénomène lent donc peu visible, mais qui est déjà nettement enclenché.

La mise en place depuis 2004 de plans annuels de baisses de prix, a eu une incidence forte sur la croissance du chiffre d'affaires du médicament remboursable. Le taux de croissance annuel moyen s'établissait à 6,1 % sur la période 2000-2005 et à 1,5 % sur la période 2006-2011. Il est désormais de -1,9 % sur la période 2012-2015.

Évolution du chiffre d'affaires dans les principaux marchés mondiaux (en %)



Chiffre d'affaires total : chiffre d'affaires de ville remboursable et non remboursable et chiffre d'affaires hospitalier

Source : Bilan économique 2015 du Leem

Pour la seconde année consécutive, en 2016 la Loi a fixé un objectif de baisse de -1 % du chiffre d'affaires (net de remises) à l'industrie pharmaceutique pour les médicaments remboursés. Par ailleurs, l'objectif de 900 millions d'euros de baisse de prix des médicaments au budget 2016 a constitué un très mauvais signal pour l'investissement en France.

Sur les quatre ou cinq dernières années, le médicament supporte ainsi à lui tout seul près de la moitié des efforts pour contrôler la hausse des dépenses de santé, sans être accompagné de réformes structurelles, qui s'avèrent être indispensables pour améliorer l'efficacité du système.

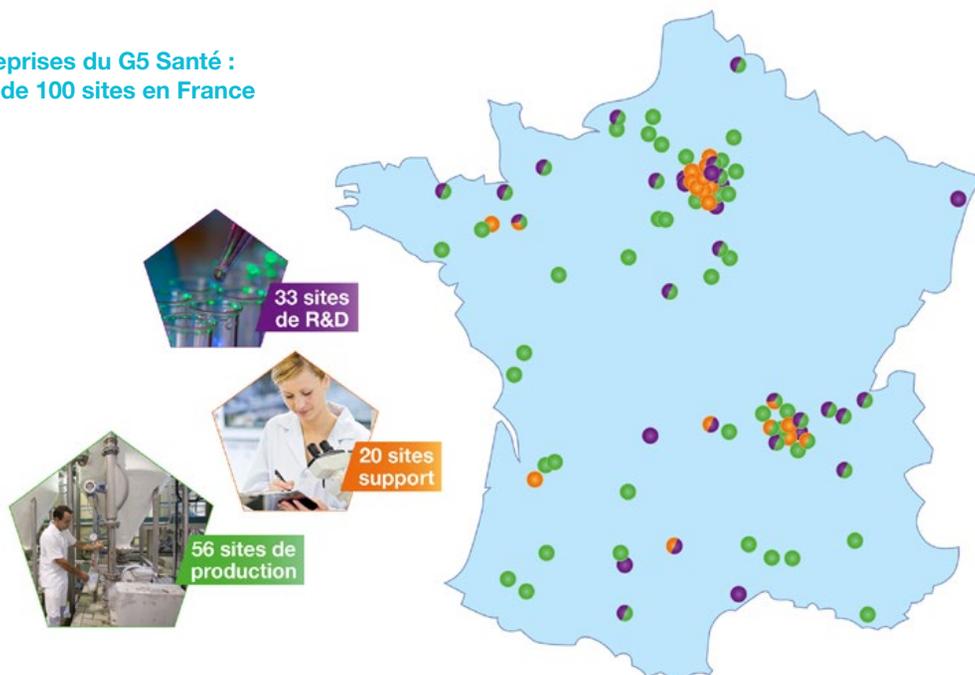
Le G5 Santé apporte une certaine stabilité en maintenant en France emplois et investissements

Le G5 Santé est un acteur économique majeur au niveau national, où ses membres sont implantés sur plus de 100 sites dans toutes les régions de France.

Sur les 98 800 personnes travaillant dans l'industrie pharmaceutique en France, les entreprises du G5 Santé emploient 47 000 personnes, soit près de la moitié des effectifs ; en production également, elles emploient 20 000 personnes sur les 42 700 recensées au niveau national dans ce domaine¹².

Les sites des entreprises du G5 Santé contribuent ainsi à l'activité économique de nombreux bassins d'emplois. Ils développent et fabriquent pour le marché mondial des solutions de santé couvrant l'ensemble des étapes de prise en charge des patients, prévention, diagnostic, traitement et suivi, avec un vaste spectre de technologies innovantes.

Entreprises du G5 Santé :
plus de 100 sites en France



Un exemple de leadership mondial de la France : l'industrie des vaccins

Les vaccins ont depuis longtemps contribué au rayonnement de la France dans les régions et pays en développement. La diffusion de la vaccination a été portée par les découvertes de Louis Pasteur. Les Instituts Pasteur ont joué un rôle de premier plan dans la diffusion des vaccins occidentaux et dans la construction de systèmes de santé publique locaux.

Aujourd'hui, le vaccin est un domaine d'activité stratégique où la France occupe le premier rang mondial tant sur le plan de la R&D que de la production.

Parmi les leaders mondiaux des vaccins humains, Sanofi Pasteur produit et investit massivement en France dans son outil industriel dont la capacité de production permet de mettre à disposition de plus d'un milliard de doses pour Sanofi Pasteur.

Sanofi Pasteur a investi 1,5 milliard d'euros en dix ans sur ses sites de Marcy L'Étoile, Val-de-Reuil et Neuville-sur-Saône.

Sanofi Pasteur représente 4 900 emplois industriels dans le domaine des vaccins en France.

Le site Sanofi Pasteur de Marcy L'Étoile présente par exemple la plus grande capacité au monde de production du vaccin polio inactivé (IPV). Le site Sanofi Pasteur de Val-de-Reuil est par ailleurs le premier centre de production au monde contre la grippe saisonnière et pandémique avec 140 millions de doses annuelles pour les deux hémisphères répondant ainsi aux besoins du monde entier. Et le site de Neuville-sur-Saône produit le premier vaccin contre la Dengue, déjà enregistré dans les zones endémiques notamment au Mexique, aux Philippines, au Brésil, au Salvador et au Paraguay.

**Produire en France
permet de mieux sécuriser
les approvisionnements**

Le gouvernement est à juste titre préoccupé par l'accroissement des ruptures de stocks de produits de santé. Ces difficultés d'approvisionnement sont d'origines diverses : fabrications de plus en plus complexes, ruptures de fourniture de composants rares ou difficiles à importer, diminution du nombre d'usines, commerce parallèle...

Disposer de capacité de production sur son territoire n'est pas une garantie absolue de continuité d'approvisionnement, les aléas notamment de la fabrication de produits biologiques ne peuvent être totalement maîtrisés. Mais c'est à l'évidence la meilleure voie pour sécuriser les approvisionnements.

En outre, en dehors de toute crise, la question de l'accès aux innovations risque de se poser en France en l'absence d'usines de production sur le territoire national, notamment pour les produits les plus innovants comme ceux de thérapie cellulaire, de thérapie génique ou de séquençage, si les capacités de production étrangères devaient ne pas être suffisantes pour répondre immédiatement à tous les besoins.

**L'indépendance sanitaire,
un enjeu géostratégique
croissant**

La filière des industries de santé est aussi un secteur stratégique pour l'indépendance sanitaire de la France. Notre pays achète et achètera toutes les solutions de santé nécessaires aux Français, avec le souci constant de l'égalité d'accès aux soins. Notre objectif est qu'une part significative soit issue de la recherche française, produite dans des usines

françaises. Au même titre que l'indépendance énergétique, l'indépendance sanitaire doit être une priorité des pouvoirs publics.

Le spectre d'une pandémie mondiale de grippe aviaire a mis en relief la question de l'indépendance sanitaire de la France, c'est-à-dire de sa capacité à répondre de façon autonome aux défis sanitaires qu'elle est susceptible de rencontrer, ainsi qu'à garantir la continuité des soins en cas de crise majeure, quelle qu'en soit l'origine.

Les maladies infectieuses (SIDA, grippe, hépatites, tuberculose, paludisme...) tuent 14 millions de personnes dans le monde chaque année. Certaines émergent (virus Zika), d'autres ré-émergent (tuberculose). En outre, la résistance aux antibiotiques et antiviraux les rendent plus difficiles à soigner. La France est néanmoins le berceau de la microbiologie, et compte certains champions mondiaux (Sanofi Pasteur, bioMérieux parmi les acteurs industriels). Ce savoir-faire, cette expertise et cette reconnaissance mondiale sont des atouts sans comparaison pour la surveillance lors d'épidémies, le diagnostic de maladies, le déploiement de traitements existants ou de nouvelles thérapies innovantes et la prévention (les vaccins notamment).

Dépendre d'un pays étranger pour la fourniture de médicaments indispensables expose à un risque de pénurie en cas de difficultés de la production locale, et met la France en position de faiblesse. Avec le poids croissant de certains pays émergents dans la production de principes actifs, ces enjeux géostratégiques prennent de plus en plus d'importance.

Interpellée par la résurgence des maladies émergentes, l'opinion commence à prendre conscience de la nécessité d'une réflexion dans ce domaine. Un sondage TNS Sofres effectué pour le G5 Santé en 2013 montre que les Français pensent à 92 % que les industries de santé doivent être considérées comme une priorité stratégique, pour garantir l'indépendance sanitaire de la France afin de ne pas dépendre des autres pays.

La diplomatie sanitaire, un axe à développer. L'industrie pharmaceutique française a la capacité d'être un outil d'influence efficace au service de la diplomatie française et de l'aide au développement (dons de médicaments, levier de négociations...), à destination de sa zone d'influence (Afrique, Amérique du Sud et Asie du Sud-Est), avec la mise en commun des moyens médicaux, pharmaceutiques, diagnostiques, militaires et diplomatiques pour développer des programmes de diplomatie sanitaire tels que ceux mis en œuvre par les États-Unis, mais aussi par la Suisse, l'Allemagne, ou le Japon.

Favoriser
l'investissement
dans la bioproduction

Les sites de production biologique ont bénéficié de 45 % des investissements de la production pharmaceutique¹³.

À la différence des médicaments issus de la chimie, la substance active d'un médicament biologique, ou biomédicament, est une substance biologique, c'est-à-dire produite ou extraite à partir d'une source biologique.

À l'avènement des biotechnologies durant les années 1970, l'industrie pharmaceutique est entrée dans la bioproduction, à savoir la mise au point de nouvelles générations de médicaments biologiques que sont les médicaments biotechnologiques (techniques de recombinaison génétique, anticorps monoclonaux...). Les produits biologiques présentent des structures très complexes et fragiles : les procédés de production et de purification sont donc très sensibles et techniquement complexes. Dans ce domaine, il est souvent dit que « c'est le procédé qui "fait" le produit ». Les contrôles qualité sont aussi bien plus complexes que pour les molécules issues de la chimie : caractérisation difficile du produit fini, stabilité fragile...

En 2010, plus d'une centaine de biomédicaments étaient disponibles et plus de 600 étaient en développement clinique au niveau mondial. Les biomédicaments représentaient environ 30 % du pipeline mondial des médicaments en développement. La bioproduction a représenté 10 milliards de dollars d'investissement entre 2008 et 2011. La compétition est acharnée entre l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Asie, pays qui s'organisent en clusters afin d'industrialiser cette activité marquée par une recherche permanente.

En France, la bioproduction a donc été identifiée en 2013 comme un des axes du Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF Santé). Il s'agit d'intégrer les évolutions de l'environnement des industries de santé en promouvant la filière de la bioproduction par des accords entre grandes entreprises, recherche académique et pouvoirs publics afin d'ancrer les futures productions de produits biologiques sur le territoire national.

13. Étude A.D. Little, 2014 « Observatoire des investissements productifs de l'industrie du médicament ».

Préserver et attirer la production de médicament en France : application pérenne de l'article 18 de l'accord-cadre

Le CEPS, qui fixe les prix et les conditions de mise sur le marché des produits de santé, est un acteur clé pour les industriels de la filière dont les produits sont pris en charge par l'Assurance Maladie. Or, depuis plusieurs années, il ne tient pas compte des conséquences de baisses de prix sur la production et la R&D. Certaines décisions peuvent avoir pour conséquence la fermeture

de plusieurs lignes de production françaises et de centres de recherche.

L'introduction dans l'accord-cadre d'un article 18, qui autorise à prendre en compte les investissements en Europe, est une avancée importante et le G5 Santé a salué cette prise de conscience du recul alarmant de la production française. Désormais, il faut veiller à sa mise en œuvre concrète, tant pour le lancement de nouveaux médicaments que pour la régulation des prix des produits existants.

Proposition



Appliquer pleinement l'accord-cadre, en prenant en compte les investissements réalisés en France et dans l'Union européenne dans la fixation et la révision des conditions de prix du médicament.
Les externalités telles que la recherche, le développement, la production et la création d'emplois doivent être réellement prises en compte dans les conditions de mise et de maintien sur le marché des produits de santé, en termes de prix comme de délais. C'est un point majeur tant pour l'attractivité du territoire que pour la compétitivité des entreprises françaises.

Pérenniser une enveloppe des avoirs sur remises au titre du CSIS

Alors que la fiscalité française est très incitative sur les activités de recherche grâce au Crédit d'Impôt Recherche (CIR), elle n'encourage pas particulièrement les investissements industriels puisqu'il n'existe pas d'équivalent "Crédit d'Impôt Production". La seule incitation spécifique pour la production est l'octroi des avoirs sur remises au titre du CSIS, qui sont déductibles de la clause de sauvegarde, mais leur pérennité est actuellement questionnée.

Proposition



Pérenniser une enveloppe d'avoirs sur remises au titre du CSIS, et la fixer chaque année à 1 % de la dépense totale de médicaments remboursés, pour inciter aux investissements en R&D comme en production, sous forme d'avoirs sur remises ou d'abattement fiscal.

**Mettre en œuvre
le marquage
“Made in Europe”**

Une mesure du CSF Santé de juillet 2013 prévoit, pour les entreprises qui le souhaitent, un marquage du lieu de production européen sur les emballages des médicaments. Le ministère de la Santé a envoyé son projet de décret à la Commission européenne en octobre 2015 pour vérifier sa compatibilité avec le droit communautaire (procédure de notification européenne “TRIS”).

Cette mesure aura pour objectif de lutter contre la distorsion de concurrence qui pénalise les usines françaises. En effet, ces dernières sont soumises à de nombreuses contraintes sociales et environnementales qui ne sont pas en vigueur dans d'autres pays et qui se multiplient chaque année. Par exemple, les eaux usées doivent être non seulement traitées, mais aussi refroidies. Quant aux centrales de traitement de l'air, elles doivent se faire de plus en plus silencieuses au point qu'il faut investir dans des caissons antibruit, ce qui est loin d'être la norme dans tous les pays du monde.

Concernant la fabrication et le contrôle des principes actifs, les citoyens européens font confiance aux autorités européennes pour réaliser les contrôles nécessaires, mais sont de plus en plus méfiants vis-à-vis des autorités de certains pays tiers d'où proviennent les principes actifs importés en France. Cette défiance de l'opinion publique peut s'exprimer au travers des réserves sur la qualité des médicaments, notamment les génériques, qui sont pourtant au centre des programmes d'économies de santé dans de nombreux pays européens. De plus, les ruptures d'approvisionnement de principes actifs sont un phénomène croissant. Certes, les productions extra-européennes ne sont pas les seules incriminées, mais elles y contribuent fortement, puisqu'aujourd'hui, on estime que 80 % des principes actifs consommés en Europe sont produits en dehors de ses frontières.

Même si la France accueille déjà 62 sites¹⁴ de production de principes actifs, le G5 Santé souhaite que l'Europe regagne son indépendance sanitaire en réintégrant la production des principes actifs.

Le patient qui est de plus en plus acteur de sa consommation de médicaments, en particulier avec les produits d'automédication, a besoin de transparence pour faire son choix. Cette transparence sur l'origine des produits se pratique déjà dans l'agroalimentaire et pour de nombreux produits de la vie quotidienne. Le médicament pourrait proposer cette information au patient.

Le déploiement du pictogramme permettra de fournir aux patients une indication relative au lieu de production des médicaments afin de répondre à une exigence croissante de traçabilité et de souligner l'engagement sociétal et environnemental caractérisant le respect des normes environnementales européennes.

Proposition



Mettre en œuvre le marquage “Made in Europe” sur les boîtes de médicaments, incitatif pour maintenir la production en Europe et rassurer les patients : ce label facultatif est une mesure de préservation de l'outil industriel existant.

Adapter la formation, au service d'une meilleure adéquation entre les opportunités de travail au sein des entreprises de santé et les compétences disponibles sur le marché français

Les entreprises du G5 Santé ont fait le choix de la France : le territoire français est d'une importance majeure dans leur stratégie de recherche, de production et d'expansion internationale.

Ces entreprises doivent néanmoins faire face à une inadéquation grandissante des ressources disponibles en France. Dans un marché mondialisé, ces difficultés pénalisent nos entreprises en termes d'innovation et de compétitivité et freinent leur déploiement.

Le G5 Santé est convaincu que des leviers d'action nationaux pourraient être mis en œuvre avec une vision responsable de long terme, dans l'optique de préparer durablement l'avenir de nos entreprises en France.

Il convient ici d'adopter une approche originale, fondée sur un modèle ouvert d'interface entre professionnels de la santé, chercheurs et industriels pour rapprocher sciences médicales, sciences humaines et sciences économiques au service des nouveaux domaines majeurs et transverses de la révolution médicale, comme la médecine personnalisée, le patient digital, ou le Big Data. bioMérieux et les Hospices Civils de Lyon collaborent au sein de laboratoires communs créés en 2002. Ce partenariat a été étendu à l'Université Claude Bernard de Lyon pour apporter au partenariat une dimension complémentaire en matière de recherche amont et développer l'accueil d'étudiants au sein de ces équipes.

Dans cette perspective, il semble important que les industriels puissent collaborer de façon plus étroite avec les universités de façon à associer monde académique, connaissance clinique et médicale et expertise industrielle. Cette collaboration pourrait être mise en œuvre de façon classique via des interventions d'industriels dans les parcours de formation ou plus originale au sein de collaborations publiques/privées et d'observatoires de métiers communs aux entreprises de santé et aux universités. Elle permettrait d'ajuster l'offre à la demande des entreprises, mais aussi d'adapter les programmes de formation à l'évolution des entreprises de santé, et d'inclure les innovations de la Médecine du Futur dans la formation du corps médical.

En effet, ces domaines porteurs d'efficience pour le système de santé et créateurs de valeur pour les patients dans la prise en charge de leur pathologie au quotidien, nécessitent des qualifications spécifiques, qui doivent être intégrées dans l'offre de formation.

54



Proposition



Anticiper les évolutions des métiers et proposer des formations adéquates, en promouvant un modèle ouvert d'interface entre professionnels de la santé, chercheurs et industriels, notamment autour des nouvelles solutions ou usages innovants comme la télémédecine ou la recherche à partir des bases de données, ainsi qu'autour des technologies de la bioproduction.

Tenir compte des enjeux de compétitivité de l'industrie française de la santé au moment de l'élaboration et de la mise en place des réglementations et éviter les sur-transpositions inutiles

Les entreprises de santé sont favorables à une réglementation forte, pour garantir la sécurité des patients, mais rencontrent des difficultés dans le domaine législatif et réglementaire du fait notamment :

- De l'instabilité de l'environnement réglementaire,
- Du nombre croissant de règles et normes,
- De réglementations nationales parfois plus contraignantes que celles définies au niveau européen, pour assurer la surveillance du marché et faire jouer la "clause de sauvegarde" en interdisant ou limitant l'utilisation ou imposant des mesures particulières pour certains dispositifs ou catégories de dispositifs.
- De la mise en œuvre complexe de certaines réglementations.

Par exemple, la loi du 8 août 2016 sur la Biodiversité illustre bien la tendance française à adopter des dispositions plus contraignantes et plus défavorables à ses entreprises que ses voisins européens. Cette loi, adoptée en application du protocole de Nagoya d'octobre 2010 sur l'exploitation des ressources biologiques, prévoit notamment (article 37 de la loi) que les entreprises exploitant une ressource génétique prélevée sur le territoire français auraient à reverser jusqu'à 5 % du chiffre d'affaires annuel mondial généré par les produits utilisant cette ressource. Les autres pays européens, comme l'Allemagne, permettent l'accès et l'utilisation sans pénalité financière à leurs ressources biologiques. Le Brésil, pays riche en ressources biologiques, prévoit une contribution plafonnée à 1 % du chiffre d'affaires. Un tel écart de situation juridique risque de détourner les entreprises de l'exploitation des ressources françaises.



Proposition



Éviter les sur-transpositions de normes internationales et des directives européennes, afin d'assurer que leur application soit harmonisée avec les autres États membres de l'Union européenne.

2.4

Pérenniser une balance commerciale positive en soutenant l'exportation des produits de santé

L'augmentation des exportations de produits de santé à partir des sites de fabrication français est nécessaire afin d'améliorer le solde de la balance commerciale tout en protégeant les emplois.

Les industries de santé, un secteur clé pour les exportations françaises

Les industries de santé figurent parmi les secteurs d'avenir stratégiques, définis comme prioritaires pour la France par les différents présidents de la République. Elles sont aussi au cœur des enjeux de l'axe "Mieux se soigner", retenu comme l'une des quatre priorités pour le commerce extérieur français.

La demande de solutions de santé progresse nettement plus vite que la croissance mondiale : cela s'explique, par exemple, par le vieillissement de la population et l'augmentation des maladies chroniques dans les pays développés, l'émergence et la réémergence de maladies infectieuses ainsi que le développement économique des pays émergents.

Or, peu de pays disposent des expertises et des savoir-faire leur permettant de jouer un rôle de premier plan dans la révolution médicale en cours, avec le développement de nouvelles solutions globales de santé personnalisées multi-technologiques et de nouvelles approches comme les thérapies géniques et cellulaires. La France appartient à ce cercle relativement restreint grâce à une recherche dynamique dans les sciences de la vie, tant publique que privée.

Les entreprises du G5 Santé se félicitent de la création de la famille "Mieux se soigner" et de la reconnaissance de son caractère stratégique par le ministère chargé du Commerce Extérieur. Elles soutiennent activement toutes les mesures prises par les pouvoirs publics en vue de son développement et de sa pérennité.

 **Proposition**



Maintenir le secteur de la santé et la famille "Mieux se soigner" parmi les priorités du ministère chargé du Commerce Extérieur pour soutenir les exportations, et allouer les moyens budgétaires nécessaires, notamment pour favoriser les actions d'échanges internationaux des agences sanitaires.

Les entreprises du G5 Santé ont choisi la France comme socle de leur expansion mondiale

Sur leurs 33 sites de R&D et leurs 56 sites de production situés dans de nombreuses régions françaises, les entreprises du G5 Santé découvrent, développent et produisent des solutions de santé pour le marché mondial.

Les exportations des entreprises du G5 Santé s'élèvent à 16,5 milliards d'euros et contribuent positivement à la balance commerciale à hauteur de 9,1 milliards d'euros en 2015.

Les domaines d'activité du G5 Santé couvrent l'ensemble des étapes de la prise en charge des patients (prévention, diagnostic, thérapeutique) et un large spectre de technologies innovantes (biologie moléculaire, chimie, biotechnologies, imagerie, dispositifs médicaux...) pour la plupart des grandes pathologies (maladies cardiovasculaires et métaboliques, cancers, maladies infectieuses et neurologiques, vieillissement cérébral...)

La diversité de ces domaines d'activité, la capacité d'innovation de ces entreprises, leur forte présence à l'international permettent à la France d'être un exportateur actif de solutions de santé. Le G5 Santé contribue ainsi au rayonnement de la médecine française dans le monde et peut se positionner comme un acteur clé de la diplomatie sanitaire de notre pays.

Le développement à l'international est un formidable levier pour assurer la pérennité et l'essor des entreprises françaises de santé.

La France est le 5^e marché pharmaceutique mondial. Une grande partie des activités de recherche, de développement, de production de médicaments en France ainsi que leur exportation est le fait d'entreprises pharmaceutiques françaises et tout particulièrement de celles qui sont membres du G5 Santé.

Les entreprises du G5 Santé, fédérateurs et animateurs des Clubs Santé pour une meilleure visibilité à l'international

Sous l'impulsion du G5 Santé et dans le cadre du Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé, près d'une dizaine de "clubs santé français" ont été lancés depuis 2013 dans des pays à forte croissance en demande en santé.

Avec le soutien des autorités locales françaises, des services économiques des ambassades, et de BusinessFrance, ces clubs rassemblent de très nombreuses entreprises françaises de toute taille de la filière (pharmaceutique, mais aussi diagnostic, dispositif médical, offre hospitalière, e-santé...) et deviennent des acteurs particulièrement dynamiques pour la promotion de l'offre française en santé à l'international.

Huit clubs existent déjà (Chine, Russie, Italie, Brésil, Corée du Sud, Mexique, Turquie et Algérie) et deux autres sont en cours de création (Arabie Saoudite et Tunisie). Une brochure et un site internet permettront prochainement aux acteurs publics et privés de mieux assurer la promotion des produits, des services et du savoir-faire français dans le domaine de la santé.

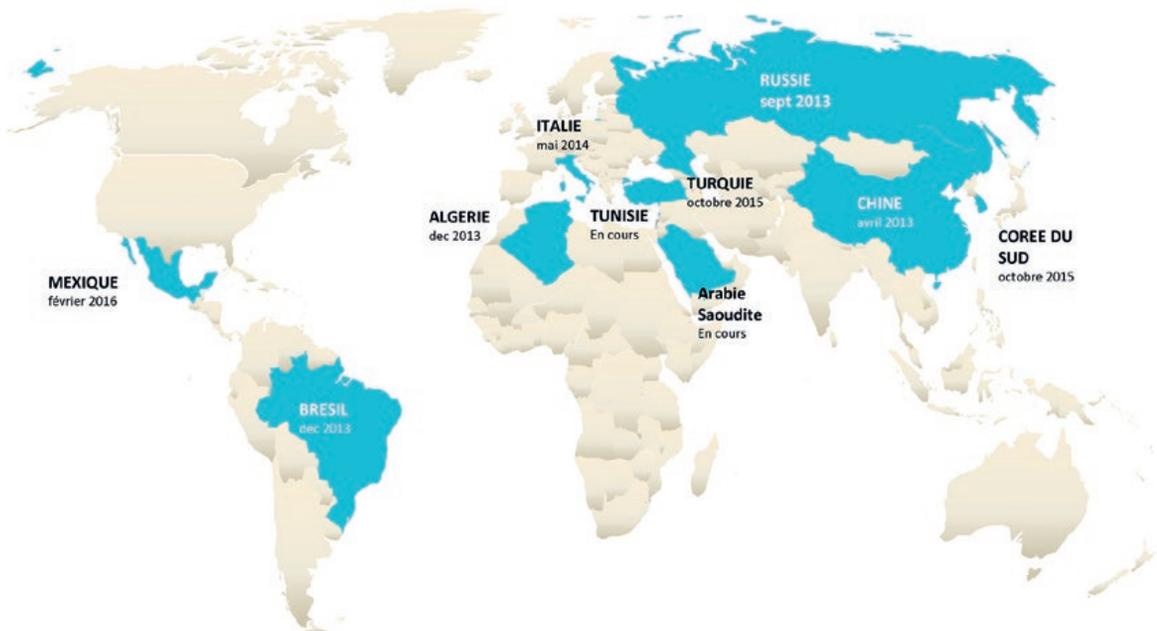


Proposition



Pérenniser et financer les Clubs Santé, qui, dans les pays-cibles prioritaires, regroupent et coordonnent les acteurs français publics et privés ; mettre en place un label permettant une promotion renforcée de "l'Offre France" en santé.

Implantation des Clubs Santé dans le monde



La contribution du G5 Santé aux exportations de la filière est majeure

Les industries de santé font face aujourd'hui à de profondes mutations scientifiques et techniques, mais aussi à une régulation économique toujours plus lourde. Alors que le marché est en nette croissance dans les pays voisins, les plans d'économies de l'Assurance Maladie mis en œuvre en France depuis quelques années

entraînent un déclin progressif et quasi programmé du chiffre d'affaires des entreprises pharmaceutiques en France, du fait de baisses de prix répétées.

Ces politiques de maîtrise des dépenses de santé sont en partie la cause du fort recul des exportations françaises de la filière (- 5 %) constaté en 2014, soit 1,3 milliard d'euros de moins qu'en 2013. Or, d'autres pays de la zone euro en bénéficient : la part des exportations françaises de produits pharmaceutiques et médicaux dans les exportations de la zone euro a baissé de 8,3 % entre 2013 et 2014, alors qu'elle était stable depuis 2011¹⁵. De 20,2 % en 1999, la part de la France est tombée à 12,7 % en 2014.

15. Source Leem, statistiques douanières.

16. Sources Eurostat, étude Coe-Rexecode « La compétitivité française en 2014 », janvier 2015.

Alors que les exportations de médicaments étaient en croissance régulière depuis 1990, la France perd désormais du terrain. La légère amélioration observée en 2015 ne compense pas le recul de 2014, et il est à craindre que le dynamisme des entreprises du G5 Santé à l'international ne suffise pas à pallier les effets négatifs de la politique menée en France.

Dans ce contexte, la contribution des entreprises du G5 Santé revêt une importance particulière. Le G5 Santé en tant qu'acteur économique majeur sur le territoire (20 000 personnes en production en France) et dont les entreprises sont présentes sur tous les continents, contribue pour 9,1 milliards d'euros à l'excédent de la balance commerciale en 2015.

Les baisses de prix en France menacent les exportations des entreprises pharmaceutiques françaises

Les baisses itératives des prix français ont des répercussions sur les prix à l'international et donc sur les exportations à partir des usines implantées en France, ceci par deux mécanismes :

- les nombreux pays suiveurs s'appuient sur le prix France pour fixer le leur ;
- les exportations parallèles.

En effet, beaucoup de pays ont mis en place des systèmes de "prix de référence internationaux", mécanismes destinés à fixer ou à réguler les prix des médicaments en se référant aux prix pratiqués dans d'autres États. L'objectif est généralement de s'aligner sur les prix les plus bas des pays de référence. C'est ainsi que les prix français sont aujourd'hui utilisés comme prix de référence directe ou indirecte par plus de 40 pays sur tous les continents et sont une référence directe pour 15 pays.

En outre, la France est prise comme référence en tant que pays d'origine de la fabrication pharmaceutique, gage par ailleurs de qualité pharmaceutique des produits. C'est pourquoi toute baisse de prix en France a des répercussions importantes à l'international. Par effet de comparaison et d'alignement, les baisses de prix France se répercutent d'un pays à l'autre avec un véritable effet domino et dans des délais très courts. Ceci est d'autant plus vrai pour un laboratoire français, puisqu'il s'agit du pays d'origine du produit.

Or, les prix fixés par la France sont déjà parmi les plus bas, comme le montre une étude comparative récemment mise en ligne sur le site du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) ainsi que dans l'annexe 8 du rapport d'activité du CEPS publié en septembre 2015¹⁷.

Une analyse interne réalisée par une des entreprises du G5 Santé à l'occasion d'une baisse de prix sur deux produits fortement exportés, a permis de quantifier l'impact sur l'international. Cet impact a néanmoins été sous-évalué, ne tenant compte que des répercussions directes dans une quinzaine de pays utilisant directement le prix France comme prix de référence et non de celles de seconde ligne (pays utilisant les pays de la première liste comme référence). Le résultat montre que, chaque fois que le laboratoire perd 1 € en France du fait d'une baisse de prix, il perd 1 € supplémentaire à l'international.

Par ailleurs, les baisses de prix facilitent le développement d'exportations parallèles à partir de la France. Certains grossistes français n'hésitent pas à profiter des écarts de prix sur certains produits pour les exporter et les vendre directement sur les marchés où le prix est plus élevé, ce qui ne profite ni aux patients ni aux systèmes d'Assurance Maladie. C'est aussi un risque accru de ruptures d'approvisionnement en France, les stocks fabriqués pour le marché français étant ainsi détournés, et donc un risque non négligeable pour la santé des patients.

Comment pallier les effets délétères des baisses de prix en France sur les capacités d'exportation des laboratoires ?

Les conséquences de ces plans d'économies sur le maintien en France d'un outil industriel sont inévitables. Pour éviter la contagion de la baisse des prix français sur les prix à l'international, les entreprises pharmaceutiques peuvent décider d'abandonner volontairement le marché français en retirant le produit du marché national afin de préserver les ventes à l'international.

Les filiales peuvent alors choisir de changer de source d'approvisionnement et d'abandonner la France comme pays de production.

Ce mécanisme pourrait impacter le chiffre d'affaires et les capacités financières d'investissement en production et en R&D des entreprises du G5 Santé qui produisent encore majoritairement en France et leur contribution à l'excédent de la balance commerciale française pourrait alors décroître nettement.

Si l'on veut préserver les marchés à l'export pour les laboratoires nationaux et donc l'outil de production en France, il est fondamental que les prix "officiels" en France restent compétitifs pour nos entreprises à l'international. Une solution, déjà utilisée par le CEPS comme par d'autres pays, consiste à recourir à un prix dit "facial". Les économies imposées à un laboratoire se font dans ce cas, non pas sous forme d'une baisse de prix, mais, en accord avec le CEPS, sous forme d'une remise reversée à l'Assurance Maladie pour un montant d'économies équivalent à la baisse de prix. De ce fait, le prix français publié au Journal Officiel est préservé, et reste le prix de référence pour les autorités des autres pays à l'international.

Proposition



Développer la politique de prix facial pour les produits de santé largement exportés depuis la France, ce qui permet de préserver les installations industrielles sans surcoût pour l'Assurance Maladie grâce au versement de remises produit "spécifiques export".

3

Adopter une vision globale et de long terme pour financer l'innovation médicale, au service des patients et du système de santé

La part des produits de santé dans les dépenses d'Assurance Maladie est faible, de l'ordre de 21 % en 2014¹⁸.

Dans la grande vague d'innovations qui arrivent, beaucoup seront génératrices d'économies pour le système de santé, à condition d'engager des réformes structurelles. En effet, certaines d'entre elles vont demander une adaptation des parcours de soins, voire de l'organisation et du financement pour bénéficier effectivement des gains d'efficience.

En ce qui concerne les pathologies les plus bénignes, le long recul accumulé sur les médicaments dits "matures" permet d'en développer l'utilisation en automédication, en toute sécurité, avec le conseil du pharmacien d'officine.

Conscients des contraintes financières et de la nécessité d'améliorer l'efficience du système de santé, le G5 Santé s'efforce donc de faciliter l'avancée des réflexions puis des réformes nécessaires pour concrétiser ces économies substantielles.

Le G5 Santé souhaite particulièrement l'expérimentation rapide de parcours de soins pharmaceutiques sur 2 ou 3 pathologies afin d'apporter des économies majeures au système de santé, permettant ainsi de financer l'innovation et d'éviter les baisses de prix menaçant l'emploi et la sécurité sanitaire de la France.

En 2000, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) affirmait que la France “*offrait les meilleurs soins de santé généraux*” et que son système de santé était le meilleur au monde. Quinze ans après, l'OCDE, dans son “panorama de la santé 2015”, dresse un bilan plus mitigé et alerte sur la prévention et la qualité des soins en France.

3.1 **Anticiper les conséquences financières et industrielles de la révolution médicale en cours**

L'arrivée d'une nouvelle vague d'innovations qui bouleversent la médecine impose une remise à plat et une refonte de l'ensemble du système de santé pour pouvoir bénéficier des économies qu'elle peut générer et pour permettre à la France de maintenir une place de leader parmi les pays producteurs de solutions de santé.

En effet, de nombreuses innovations guérissent ou remplacent des traitements chroniques (traitement de l'hépatite C et traitements immunologiques du cancer, mais aussi cœur artificiel ou thérapies cellulaires), préviennent ou atténuent des pathologies ou encore permettent de développer la médecine ambulatoire en réduisant le temps d'hospitalisation : nouvelles chimiothérapies, radiologie interventionnelle, chirurgie mini-invasive, télésurveillance...

Cependant, le système de régulation actuel, qui fonctionne sur une base budgétaire annuelle, en silos étanches (actes médicaux, médicaments, dispositifs, hôpitaux) et sans vision globale ni prospective, n'est plus adapté. Il ne permet pas d'anticiper, de réorganiser les soins, d'investir pour guérir ou prévenir aujourd'hui et dépenser moins demain. Par exemple, la contribution créée (taux W) pour les traitements innovants contre l'hépatite C dans la LFSS 2015, ne peut être qu'un système transitoire. Il n'est pas imaginable à long terme de multiplier ainsi des contributions spécifiques pour des classes ciblées de médicaments pour gérer toutes les pathologies dont les traitements s'améliorent.

3.2 **Financer l'arrivée des innovations par des réformes structurelles**

Jusqu'à présent, l'arrivée des innovations, y compris celles dont le coût peut paraître élevé, a été financée par les économies permises sur d'autres produits, soit grâce à l'arrivée de médicaments génériques et aux mesures destinées à en favoriser l'utilisation, soit par des baisses de prix imposées.

Il est certes encore possible de réaliser des économies :

- Dans le développement des génériques : un plan a été préparé en ce sens par le ministère de la Santé.
- Dans l'arrivée des médicaments biosimilaires : faute de concertation avec les acteurs et de compréhension des enjeux, le dispositif voté dans la LFSS 2014 n'est pas applicable et à la mi-2016, les industriels prêts à développer des biosimilaires sont toujours dans l'attente de la nouvelle doctrine des pouvoirs publics.

Mais ces approches atteignent aujourd'hui clairement une limite et ne suffiront pas à financer les progrès médicaux.

En revanche, l'arrivée de nombreuses innovations permet de réformer, de moderniser le système de santé et ainsi d'en améliorer l'efficacité.

Accélérer le virage
ambulatoire, une nécessité
pour la soutenabilité du
système de santé

Les progrès thérapeutiques en matière de produits de santé ont permis, pour un certain nombre de pathologies, un transfert des soins de l'hôpital vers des professionnels de ville appelé aussi "virage ambulatoire". Ils constituent un véritable bénéfice pour les patients, en les dispensant d'hospitalisation, au profit d'un suivi "hors les murs".

Cette innovation, portée par l'industrie des produits de santé, est porteuse d'économies significatives dans le système de santé. À titre exemple, les nouveaux traitements du cancer de la prostate pourraient générer près de 400 millions d'euros d'économies dans les 10 prochaines années grâce à une diminution du nombre des hospitalisations¹⁹.

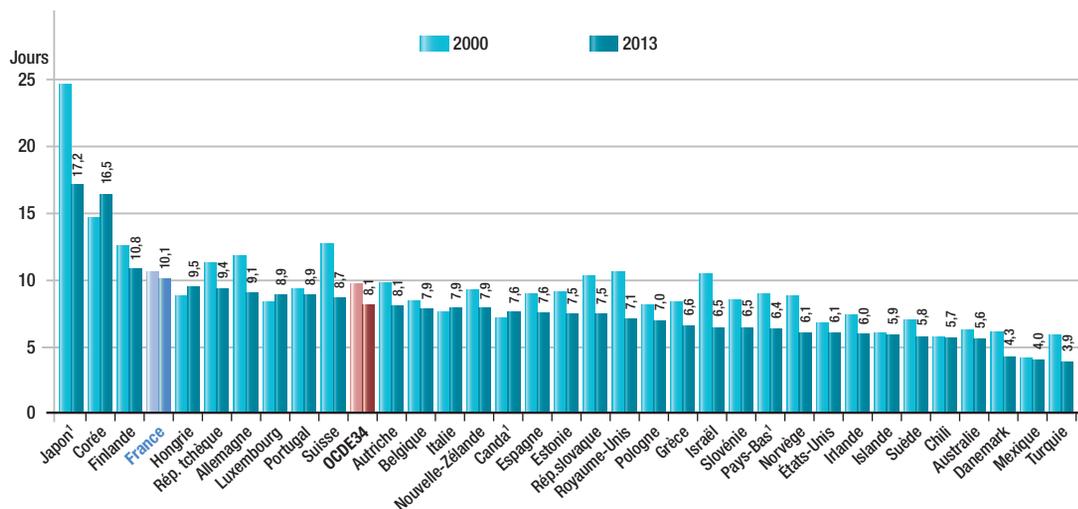
Dans ce cadre, les industriels offrent souvent un "service patient" afin d'accompagner le patient dans son parcours de soins (matériel d'éducation thérapeutique, applis mobiles...). Ces efforts, consentis par les industriels, et qui génèrent des économies dans le système de santé, doivent maintenant être encouragés et récompensés par les pouvoirs publics.

En France, la médecine ambulatoire dispose de plusieurs structures d'accueil et de suivi des patients :

- Hôpital de jour
- Maisons de santé
- Centres de santé
- Pôles de santé
- Hospitalisation à domicile
- Structures de soins infirmiers et de maintien à domicile

Malgré la variété et la qualité de l'offre, la France reste le pays de "l'hospitalo-centrisme". Une analyse comparée de la répartition sectorielle des dépenses réalisée par l'OCDE en 2011 montre que la France est le pays où les dépenses hospitalières représentent la plus forte proportion.

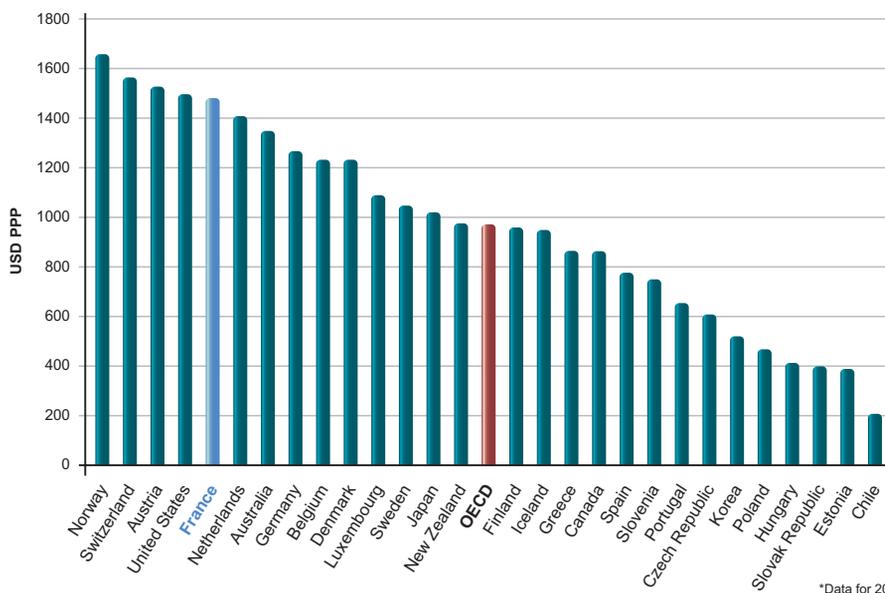
Durée moyenne de séjour à l'hôpital, 2000 et 2013 (ou année la plus proche)



¹ Les données correspondent à la durée moyenne de séjour en soins curatifs (aigus) (d'où une sous-estimation)
 Source : Statistiques de l'OCDE sur la santé 2015, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data.fr>

Le recours plus fréquent à l'hospitalisation s'accompagne aussi d'un coût d'hospitalisation *per capita* élevé.

Coût d'hospitalisation *per capita* en 2011



*Data for 2010

Source : OCDE Health Statistics, 2013

Avec 6,3 lits pour 1 000 habitants, la France est aussi confrontée à la sous-occupation des lits. En moyenne, dans les pays de l'OCDE, plus de deux tiers des lits d'hôpitaux sont affectés aux soins curatifs alors qu'ils ne représentent que 53 % en France, ce qui indique qu'il y aurait trop de lits "aigus" et pas assez de lits de moyen et long séjour²⁰. Par ailleurs, les recours aux urgences et à l'hospitalisation pourraient être réduits en améliorant la prise en charge des maladies chroniques à l'extérieur de l'hôpital.

Comme dans plusieurs autres pays, un des défis majeurs du système de santé en France est de mieux prendre en charge le nombre grandissant de personnes seniors avec une ou plusieurs maladies chroniques en limitant les hospitalisations évitables.

Selon l'OCDE²¹, la mesure et le suivi du vécu des patients responsabilisent les patients et le public, les impliquent dans les décisions sur la fourniture et la gouvernance des soins de santé, et permettent de savoir dans quelle proportion ils maîtrisent leurs problèmes de santé et les traitements qu'ils reçoivent. Dans les pays de l'OCDE, la majorité des patients déclarent des niveaux élevés de satisfaction pour ce qui est du temps passé avec le médecin, de la clarté des explications fournies, des possibilités de poser des questions ou d'exprimer ses inquiétudes et de la participation aux décisions portant sur les soins et le traitement.

Dans le domaine de l'hémo-cancérologie, deux alternatives sont offertes aux médecins hospitaliers : l'Hospitalisation à Domicile (HAD) et les réseaux de ville. L'Hospitalisation à Domicile assure des soins non réalisables en ville, car trop complexes, trop intenses ou trop techniques, pour des personnes qui ont besoin de continuité des soins et d'une équipe de coordination pluridisciplinaire et médicalisée. Le patient peut contacter à tout moment l'HAD en cas d'apparition d'effets indésirables ou pour toute question relative à sa maladie. Malgré le niveau d'expertise élevé de l'HAD, les chimiothérapies anticancéreuses ne représentent que 2,3 % de son activité en 2014.

Le Collège de la Médecine Générale a conduit une enquête auprès de médecins généralistes, permettant de mieux comprendre les freins à la réalisation à domicile des chimiothérapies orales : 64 % d'entre eux évoquent une réticence des médecins spécialistes à leur confier ce suivi, 46 % un manque d'information quant à la gestion des éventuels effets indésirables. Viennent ensuite un manque de compétence (38 %), un manque de temps (38 %), une valorisation insuffisante (38 %).

Pour développer les relations entre l'hôpital et la ville, il sera nécessaire de renforcer la confiance des médecins hospitaliers envers les professionnels de santé non-hospitaliers. La formation des acteurs de santé non-hospitaliers, la coordination des soins, et un système d'information partagé font partie des solutions pouvant renforcer de tels liens.

Enfin, les pouvoirs publics pourraient aussi accélérer la modulation de la **tarification à l'activité pour la rendre plus favorable à la prise en charge ambulatoire.**

20. Panorama de la santé 2015 - OCDE

21. Panorama de la santé 2015 - OCDE

L'exemple de la radiologie interventionnelle

La radiologie interventionnelle s'est développée rapidement en oncologie et pathologies cardiovasculaires et constitue désormais une alternative mini-invasive à la chirurgie. Ces actes médicaux sont réalisés grâce à un guidage sous contrôle d'un moyen d'imagerie médicale.

La radiologie interventionnelle voit ses indications augmenter grâce aux innovations régulièrement proposées par les industriels. Elle est d'un intérêt majeur pour le patient : elle est complémentaire à la chirurgie classique et permet le plus souvent, par rapport à cette dernière, une réduction d'une part de la durée de l'hospitalisation et d'autre part des risques liés à l'intervention, dont le risque nosocomial.

Cependant, l'accessibilité aux activités interventionnelles est encore trop restreinte et peu d'hôpitaux peuvent la développer en raison notamment d'un manque d'équipements en plateaux techniques spécialisés en imagerie interventionnelle et d'un faible remboursement par l'Assurance Maladie des actes de radiologie interventionnelle.

Dans son rapport d'avril 2016 sur l'imagerie médicale, la Cour des comptes souligne la nécessité de « réviser la tarification pour permettre la prise en compte plus rapide des innovations thérapeutiques – comme en radiologie interventionnelle ».

Pour réduire les durées et coûts d'hospitalisation, il devient ainsi indispensable d'améliorer l'accessibilité à ces techniques et d'adapter la nomenclature.

Des moyens spécifiques doivent être mis en œuvre pour développer cette activité, dans un cadre de qualité, notamment autour des axes suivants :

- Promouvoir les thérapeutiques guidées par l'image (prélèvements biopsiques, traitement de la douleur, drainage, destruction de tumeurs cancéreuses par chimio-embolisation *in situ*, radiofréquence, radioembolisation...) au sein de plateaux d'imagerie complets diversifiés (salles interventionnelles et outils de simulation).
- Promouvoir l'ouverture mutualisée de ces plateaux techniques de haut niveau aux équipes spécialisées en radiologie interventionnelle de plusieurs établissements adjacents.
- Assurer aux établissements de santé un renouvellement ou une modernisation des salles de radiologie interventionnelle déjà installées.
- Financer les actes de radiologie interventionnelle pour en permettre le développement, en particulier en cancérologie.
- Identifier des plateaux d'imagerie complets pour la prise en charge des cancers sous la forme d'un registre opérationnel des ressources en Imagerie oncologique thérapeutique.

Favoriser le virage ambulatoire grâce à la modulation de la tarification à l'activité, à la mise en place d'un système d'information partagé entre les professionnels de santé hospitaliers et les professionnels de santé de ville ainsi que grâce à la formation et à la juste rémunération de tous les professionnels de santé libéraux.



3.3

Organiser les parcours de soins pour les maladies bénignes : automédication et parcours pharmaceutiques

Alors que l'Assurance Maladie est à la recherche permanente de pistes pour maîtriser l'évolution des dépenses de santé, l'automédication est encore trop négligée depuis plusieurs années. Selon l'AFIPA, l'Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable (Manifeste pour le développement du self-care en France, mars 2016), ce sont potentiellement 1,5 milliard d'euros d'économies qui pourraient ainsi être apportées à l'Assurance Maladie, en prenant exemple sur la situation des pays autres européens.

Ces économies sont le fruit d'une réduction des consultations évitables de généralistes, le patient allant directement en pharmacie pour demander un traitement pour lequel la prescription médicale n'est pas obligatoire, sous réserve de l'avis du pharmacien d'officine. Elles résultent aussi du non-remboursement de traitements qu'on pourrait considérer comme relevant de la pharmacopée familiale et de pathologies bénignes.

Développer l'automédication

Pour qu'un médicament soit accessible en automédication, il est indispensable qu'il passe du statut de prescription médicale obligatoire (PMO), le plus souvent donné lors de la mise sur le marché initiale, à celui de prescription médicale facultative (PMF), procédure dite de délistage. Ce statut vis-à-vis de la prescription n'est pas lié à celui du remboursement, un produit délisté peut être ou non remboursable, de même qu'un médicament de prescription obligatoire.

Or, l'AFIPA relève qu'entre 2012 et 2014, un seul délistage (passage d'une prescription médicale obligatoire à une prescription facultative) est intervenu contre 6 sur la seule année 2010.

Ce faible recours au développement de l'automédication encadrée par le pharmacien peut s'expliquer par plusieurs raisons :

- Un rejet au niveau politique du principe même de l'automédication notamment lié à la confusion avec une politique de déremboursement,
- Des freins du côté de l'ANSM, réticente à procéder à des délistages. À cet égard, soulignons que 90 molécules pourraient devenir accessibles sans prescription si la France s'alignait sur ce qui est pratiqué chez ses voisins européens.

Le G5 Santé souhaite que les pouvoirs publics s'engagent résolument dans le développement de l'automédication dans le cadre du parcours de soins pharmaceutique.

Organiser des parcours de soins pharmaceutiques

Il est tout à fait possible de confier aux pharmaciens d'officine le conseil et la délivrance de produits de santé adaptés pour certaines pathologies bénignes pour lesquelles la consultation et la prescription d'un médecin généraliste ne sont pas indispensables.

Un groupe de travail du CSF Santé œuvre sur des pathologies adaptées, avec une liste de questions que le pharmacien devrait poser pour vérifier s'il doit ou non orienter le malade vers un médecin, ainsi que sur la liste des traitements possibles.

Le statut des médicaments concernés au regard du remboursement ne nécessite aucun changement. Il n'est pas question de déremboursement, mais de laisser le choix au patient :

- Soit d'aller chez son médecin traitant et les médicaments prescrits sont remboursés par l'Assurance Maladie.
- Soit de demander le conseil du pharmacien d'officine, le coût des médicaments pourrait alors être payé par l'assurance complémentaire ou bien par le patient. Dans la plupart des cas étudiés, ce coût est inférieur au reste à charge d'une consultation de généraliste de secteur 1, soit 6,90 € en 2016. Pour le patient, il s'agit d'un nouveau parcours de soins pharmaceutique.

Il ne s'agit pas de mésusage par la réutilisation de médicaments prescrits qui n'auraient pas été totalement consommés, ni d'achats non sécurisés.

Il ne s'agit pas non plus de promouvoir des déremboursements, certains produits de médication officinale peuvent être remboursés s'ils sont prescrits par un médecin, d'autres sont déjà non remboursables. Il ne s'agit pas non plus de dérembourser des médicaments inefficaces ou obsolètes. Le pharmacien conseille des produits efficaces dans les indications de l'AMM et selon les recommandations des autorités sanitaires.

Il s'agit de **développer un parcours de soins pharmaceutique, sécurisé par le conseil du pharmacien** dont le rôle est renforcé. Ceci permettrait d'aller plus loin que l'automédication quotidienne, qui consiste à soulager un symptôme bénin avec des produits normalement toujours disponibles dans une armoire à pharmacie familiale (désinfectant, problème de digestion...) et utilisables sans le conseil d'un professionnel de santé.

Il n'est donc pas nécessaire de dérembourser les produits concernés, ils peuvent être prescrits et remboursés par l'Assurance Maladie si le patient choisit le parcours médical, délivrés sur le conseil du pharmacien et éventuellement pris en charge par une complémentaire si le patient choisit le parcours pharmaceutique. En effet, de plus en plus d'assurances complémentaires proposent un forfait de prise en charge de médicaments non remboursés.

Pourquoi développer les parcours de soins pharmaceutiques ?

Pour les patients, le parcours de soins pharmaceutique permet une amélioration de la sécurité, par l'encadrement du conseil pharmaceutique (avec des recommandations validées par la HAS) et par l'inscription des médicaments dans le dossier pharmaceutique, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui pour les produits sans ordonnance. Pour ce type de produits, la sécurité repose sur l'encadrement, les compétences et le conseil du pharmacien bien plus que sur l'inscription sur une ordonnance.

Pour les plus démunis, l'égalité d'accès aux soins est améliorée pour les pathologies bénignes. Le patient qui a besoin d'un remboursement n'est plus contraint pour cela d'attendre un rendez-vous ou d'aller aux urgences, pour des pathologies qui ne le justifient pas, mais pourrait être remboursé par son assurance complémentaire après un simple passage à la pharmacie.

Pour les pharmaciens, c'est un renforcement de leur rôle de professionnels de santé et l'assurance de garder ces produits en officine, notamment, l'Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine, l'USPO, plaide activement pour le développement de la médication familiale et y travaille avec les complémentaires²².

Pour les médecins généralistes, c'est du temps de consultation libéré qui peut être consacré à des pathologies plus graves, en relais de l'hôpital par exemple, ainsi qu'au suivi des malades chroniques. L'opposition longtemps vive des médecins au conseil pharmaceutique n'a plus de raison d'être quand les délais d'attente s'allongent et que l'égalité d'accès aux soins n'est plus garantie.

Pour les entreprises, c'est la possibilité d'une nouvelle vie pour des médicaments dont la marque est connue et l'efficacité démontrée avec une bonne sécurité. Ce sont souvent des médicaments produits en France, ce qui permet, par ailleurs, de sauvegarder usines et emplois.

Pour l'Assurance Maladie, le potentiel d'économies est considérable, jusqu'à 1,5 milliard d'euros par an selon l'AFIPA, si la France s'inspire de la pratique des autres pays de l'Union européenne. À l'inverse du remboursement de génériques importés de pays à bas coût, promouvoir des produits de médication familiale sûrs, fabriqués depuis de nombreuses années en France ou en Europe, protège les emplois et les cotisations sociales afférentes.

Pour les Français, l'intérêt de développer la médication familiale est plébiscité dans tous les sondages, sans doute par la facilité d'accès et la grande confiance dans le pharmacien, et sans même faire valoir que les économies dégagées permettraient un meilleur accès aux innovations thérapeutiques.

Plusieurs pays anglo-saxons ont mis en œuvre depuis quelques années une politique similaire "*pharmacy first*".

Des travaux préparatoires ont été réalisés depuis de nombreuses années, notamment au sein de l'ANSM par un groupe de travail dédié sur les pathologies (critères de gravité faciles à identifier par le pharmacien pour renvoi chez le médecin) et les produits adaptés, au sein de l'AFIPA, des groupes de travail du CSIS puis du CSF santé. Cependant, le développement de l'automédication ne devient pas un sujet prioritaire pour les pouvoirs publics. Peu de délistages sont décidés, le retard français n'est pas comblé.

Pour développer la médication officinale dans le cadre de parcours pharmaceutiques sécurisés, le G5 Santé demande une expérimentation sur quelques pathologies pour lesquelles le cadre nécessaire est prêt (liste des produits, arbres de décision, modalités de l'encadrement par le pharmacien), par exemple la gastro-entérite banale de l'adulte, la rhinite allergique saisonnière, la cystite, le reflux gastro-œsophagien ou encore l'arthrose.

À titre d'expérience pilote, il serait aujourd'hui possible d'initier une politique de parcours de soins pharmaceutiques sur quelques classes de médicaments qui ne posent pas de problème de sécurité et qui sont parfaitement adaptés à un usage sans consultation médicale. Le diagnostic peut en effet être aisément posé par le malade lui-même et sécurisé avec le conseil du pharmacien. Cette politique permettrait de faire des économies à l'Assurance Maladie et de redonner toute sa place au pharmacien d'officine dans le parcours de soin.

➔ Proposition



Développer l'automédication et les parcours de soins pharmaceutiques pour les pathologies les plus bénignes en lançant une expérimentation dès 2017. La connaissance sur le long terme de nombreux médicaments permet d'en développer l'utilisation en automédication, en toute sécurité, avec le conseil du pharmacien d'officine, afin d'apporter des économies substantielles. Ces économies permettent à la fois de financer l'innovation et de réduire le recours aux baisses de prix et leur ampleur dans la régulation des produits remboursés pour préserver l'emploi en France.

3.4

Pour une approche globale pluriannuelle des dépenses de santé

Les entreprises du G5 Santé regrettent que face à la contrainte d'équilibre des comptes de l'Assurance Maladie, la vision à court terme soit privilégiée sur celle à long terme, notamment pour la préparation de chaque Projet de Loi de Financement de la Sécurité sociale (PLFSS).

Une approche globale de l'offre de soins et des dépenses de santé n'est pas encore assez développée, alors que la multi-factorialité d'une pathologie est reconnue et nécessite un parcours de soins multidisciplinaire. En outre, les retombées positives des innovations thérapeutiques et des progrès technologiques sont encore faiblement en pris en compte.

De même, les mesures de baisses de prix des médicaments et de déremboursements sont encore utilisées comme variable d'ajustements des dépenses de santé alors que des réformes structurelles s'imposent, mais sont techniquement et politiquement plus complexes à mettre en place.

Pour autant, le G5 Santé se félicite des intentions affichées par les autorités publiques qui vont dans le bon sens :

- Le projet stratégique de la DGOS pour la période 2015/2017 se fixe comme objectifs (action N°1 de l'objectif N°1) « promouvoir et accompagner le développement des prises en charge ambulatoires hospitalières inter et extra-muros par substitution à l'hospitalisation complète » et (objectif N°2) « accompagner la coordination des soins ».
- Le dossier du CSIS du 11 avril 2016 souligne que « les conséquences de l'introduction d'un produit de santé ou d'un dispositif médical sur le système et l'organisation des soins ne sont que rarement réalisées et souvent peu formalisées. Pourtant, pour répondre aux contraintes de financement du système de santé, il paraît nécessaire de favoriser la transformation de l'organisation des soins, qui porte le plus important potentiel d'économies de long terme ».

Le G5 Santé estime nécessaire que la France s'engage résolument dans les directions suivantes :

Avancer dans la direction de la pluri-annualité financière

Tant le budget de l'État que celui de l'Assurance Maladie vivent au rythme de l'annualité budgétaire. Ce principe, qui vise à garantir une bonne maîtrise de l'évolution des dépenses, devient inopérant lorsque d'importantes dépenses imprévues interviennent, comme l'arrivée de traitements très innovants, tels que ceux contre l'hépatite C. La création d'une contribution spéciale (taux W) pour plafonner le surcoût supporté par l'Assurance Maladie ne peut pas être une solution pérenne, qui serait reproduite dès lors que des produits innovants arrivent sur le marché. En revanche, il convient d'envisager de passer à une logique pluriannuelle tenant compte, sur le court terme comme sur le moyen et long terme, de l'impact de ces traitements sur l'ensemble du système de santé.

Certaines pathologies ont vu leurs conditions de prise en charge être radicalement modifiées par l'arrivée de nouvelles générations de traitement, comme ce fut le cas pour les patients atteints du VIH, qui sont désormais pris en charge en ambulatoire. Il est donc nécessaire de dresser une analyse à long terme et de se projeter sur un horizon plus large. Concrètement, les industriels raisonnent pour le développement et la commercialisation de leurs produits sur un cycle long. Dans la négociation avec les pouvoirs publics, le même horizon temporel pourrait être envisagé.

Adopter une vision holistique des dépenses de santé et engager des réformes structurelles ambitieuses

Les pouvoirs publics appliquent un raisonnement par silo en traitant séparément les dépenses hospitalières, les dépenses ambulatoires et les dépenses liées aux produits de santé. La transformation des ARH en ARS qui avait pour objet de mettre un terme à cette logique de segmentation est loin d'avoir produit les effets bénéfiques attendus. Les modes de détermination des budgets accordés aux différents segments de l'offre de soins suivent des règles distinctes et relèvent d'acteurs différents (ministère de la Santé pour l'hôpital, CEPS pour les produits de santé, Assurance Maladie pour la tarification des actes médicaux). Face à cette complexité administrative, rappelons que le patient navigue librement entre l'hôpital et les soins de ville et que les professionnels de santé eux-mêmes peuvent concurremment travailler dans les deux.

La prise en charge d'une pathologie donnée relève de soins dispensés en ville, à l'hôpital et souvent par la dispensation de médicaments. Ainsi, l'adoption d'une logique globale, partant du patient et de sa pathologie pour l'organisation des modes de financement, à l'inverse d'une seule logique institutionnelle, est tout à fait pertinente pour la prise de décisions servant à la fois l'intérêt du patient et l'intérêt général. Concrètement, le système actuel de la T2A a pour effet d'inciter les hôpitaux à multiplier les hospitalisations au lieu de favoriser la prise en charge en ambulatoire. De même, la coordination des soins au sein des réseaux n'est pas favorisée par le système de financement actuel.

La HAS souligne d'ailleurs cette incohérence dans son rapport de janvier 2015 consacré au développement de la chimiothérapie en HAD. Elle incite les services du ministère de la Santé à modifier le modèle tarifaire en vigueur afin de le rendre plus incitatif. (forfait d'externalisation HAD)

La mise en place récente des Groupements Hospitaliers de Territoires (GHT), regroupant l'ensemble des établissements de santé, est une opportunité majeure de challenger la répartition et l'organisation de l'offre de soins, dans la complémentarité et l'articulation avec l'offre de soins en ville.

Par ailleurs, sans remettre en cause les modes actuels de détermination des enveloppes financières, il serait nécessaire d'expérimenter des modes de financement plus globaux pour certaines pathologies ou catégories de la population (cancer, diabète, prise en charge des personnes âgées...). Comme le développe un récent rapport de l'OCDE²³, de nombreux pays occidentaux se sont lancés dans de telles expérimentations dont la France devrait s'inspirer. Ainsi, les Pays-Bas ont mis en place un paiement forfaitaire pour la prise en charge de patients chroniques dans plusieurs pathologies (diabète, maladies cardio-vasculaires, BPCO, Parkinson). Ce forfait est alloué chaque année à un prestataire ou un groupe pour financer les services procurés par les différents professionnels et institutions. La Suède a également mis en place un paiement par épisode de soins (forfait couvrant la prise en charge pour 5 ans de l'arthroplastie de la hanche et du genou, la chirurgie du rachis).

Au-delà des questions relatives à la tarification et à la rémunération des professionnels de santé, questions majeures, car elles amènent structures et acteurs à adapter leurs organisations et comportements en fonction de la "rentabilité" de ces derniers, le ministère de la Santé devrait disposer d'une vision globale de l'impact des innovations thérapeutiques sur les structures de soins et leurs évolutions à long terme. Cette démarche transversale aux différentes directions du ministère (DGOS, mais aussi DGS et DSS) aurait pour objectif d'anticiper les évolutions prévisibles et d'en tirer des conséquences opérationnelles pour tous les acteurs publics (dont les ARS, le CEPS ou les services en charge de la T2A).



Expérimenter un financement par parcours de soins et développer une approche globale pluriannuelle des dépenses de santé, comme de nombreux pays de l'OCDE. Le système actuel d'enveloppes budgétaires rigides par type d'offre de soins ne permet pas de bénéficier rapidement de toutes les économies possibles.



4

**Réformer la gouvernance :
prendre en compte les dimensions
sociales, économiques, industrielles
et de santé publique du secteur
dans la politique de régulation
des produits de santé.**

L'existence d'une industrie de santé innovante au service des patients est une priorité tant pour les industriels du secteur de la santé que pour les pouvoirs publics. La France dispose de nombreux atouts dans le domaine de la santé avec une recherche académique de très haut niveau, un réseau d'établissements de santé (publics et privés) de qualité, un système de prise en charge de la population qui garantit l'accès aux traitements les plus innovants. Le pays doit aussi se préoccuper de la situation des entreprises du secteur qui contribuent au développement de l'emploi, à l'essor des exportations et au rayonnement de notre pays dans ce domaine.

Au-delà du renouvellement de l'accord-cadre et des actions engagées sous l'égide du Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé, les relations entre industriels et pouvoirs publics devraient être davantage marquées par la confiance réciproque et une véritable capacité de dialogue.

Pour leur part, si les industriels du G5 Santé comprennent et prennent en compte les préoccupations des autorités publiques, notamment au regard de la nécessité de maîtriser l'évolution des dépenses de santé, ils souhaitent que celles-ci adoptent une vision de plus long terme dans leur gestion du secteur et anticipent les potentiels effets négatifs de certaines décisions. Ils encouragent les pouvoirs publics à conduire une politique globale, sur l'ensemble de l'offre de soins dont les produits ne sont qu'un maillon.

C'est dans ce contexte que les entreprises du G5 Santé proposent aux pouvoirs publics de bâtir une Alliance sur une durée de 5 ans dans laquelle seraient discutés les engagements réciproques des industriels et des autorités publiques avec pour objectif commun le développement d'entreprises de santé françaises fortes et puissantes.

Les 20 propositions du G5 Santé pourraient constituer la base des décisions attendues des autorités publiques. En tout cas, elles constituent les sujets sur lesquels le dialogue devrait être engagé entre les deux parties.

Si la France veut disposer à l'avenir d'une filière santé compétitive, il est indispensable que les acteurs industriels soient associés aux réflexions et que les enjeux de politique industrielle soient pris en compte : préservation des usines existantes et développement des nouvelles productions sur le territoire national.



Proposition



Bâtir une Alliance pour les 5 prochaines années entre pouvoirs publics et industriels de santé français afin d'accroître la compétitivité du territoire national et la représentation de la France dans la politique européenne de santé publique et dans les appels à projets européens, voire mondiaux.

Développer un écosystème performant pour faciliter l'innovation en santé suppose une continuité entre la recherche académique la plus amont et la stratégie finale d'évaluation, de reconnaissance et de prise en charge de l'innovation.

Pour développer l'innovation sur le territoire national, tout l'enjeu consiste ainsi aujourd'hui à assurer ce continuum de l'amont vers l'aval, c'est-à-dire à mettre en cohérence les politiques publiques en faveur de la recherche, de l'industrialisation jusqu'à la prise en charge des innovations, en impliquant tous les acteurs publics concernés, de la recherche publique, du développement, de l'enregistrement réglementaire, de la production, de l'accès au marché, de la prise en charge...

Il est ainsi urgent de mener une réflexion pour améliorer le fonctionnement global du système et mettre en cohérence politique industrielle et politique de santé, afin que les investissements faits en amont bénéficient aux patients, au corps médical, au système de santé et à la croissance économique.

➔ Proposition



Mettre en cohérence les politiques publiques : préserver les mesures de soutien à l'innovation en amont, notamment grâce au Crédit d'Impôt Recherche, et ne pas en annuler les effets en aval avec une politique de maîtrise budgétaire qui restreint l'accès au marché des innovations ; définir un pacte de prévisibilité, avec des orientations politiques nationales programmées pour 5 ans, tout en veillant à la cohérence de l'application dans les diverses instances administratives impliquées.

La régulation mise en œuvre par le CEPS doit tenir compte des enjeux économiques

La question de l'attractivité du territoire français ne se limite pas aux mesures utiles pour attirer les investissements étrangers. Il s'agit aussi et peut-être même avant tout de préserver les usines, les centres de R&D et les emplois existants, ainsi que d'éviter fermetures de sites, délocalisations et plans sociaux.

Le CEPS, qui fixe les prix et les conditions de mise sur le marché des médicaments et certains dispositifs médicaux, est un acteur clé pour les industriels de la filière dont les produits sont pris en charge par l'Assurance Maladie. Ses décisions impactent fortement l'équilibre économique des entreprises et leur capacité de financement en matière industrielle et de R&D.

La création d'une instance interministérielle chargée de prendre des décisions aussi importantes pour les entreprises pharmaceutiques constitue indéniablement un progrès dans le mode de gouvernance du secteur par la puissance publique. Toutefois, le G5 Santé estime nécessaire de pousser la logique d'une telle instance jusqu'à son terme logique :

Le CEPS est une instance qui rassemble les représentants de plusieurs administrations et organismes publics. Sa composition reflète les diverses préoccupations qu'il doit prendre en compte dans la fixation des prix :

- Santé publique et impact sur l'organisation du système de soins (DGS et DGOS)
- Coût pour l'Assurance Maladie et les organismes complémentaires (DSS et caisses)
- Industrielle (DGE)
- Concurrence (DGCCRF)
- R&D (Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation)

Compte tenu de l'importance de l'innovation dans le domaine pharmaceutique, dont la raison d'être est de chercher à développer les progrès scientifiques pour prendre en charge, soigner et guérir de très nombreuses pathologies actuellement sans traitement (cancers, maladie d'Alzheimer...) ou de proposer aux patients et professionnels de santé des traitements plus efficaces, mieux tolérés ou moins coûteux, **il est souhaitable que le ministère chargé de la recherche soit membre à part entière du CEPS et dispose d'un droit de vote.**

Au regard de l'importance du secteur pharmaceutique dans la balance commerciale française et de sa contribution aux exportations, **il serait souhaitable que le ministère chargé du commerce extérieur soit représenté au sein du CEPS et dispose d'un droit de vote plein et entier.**

Enfin, le CEPS qui est à la croisée de toutes ces préoccupations des politiques publiques devrait être rattaché au Premier ministre, seul moyen de manifester sans ambiguïté le caractère interministériel de cette instance.

Au-delà de la composition du CEPS, le G5 Santé se réjouit que le nouvel accord-cadre 2016-2018 signé en janvier 2016 entre le Leem et le CEPS ait introduit dans son article 18 le principe de la prise en compte des investissements réalisés dans l'Union européenne pour la fixation et la révision des prix. Ce même article introduit le principe d'une durée de stabilité des prix dans la limite de 5 ans.

Toutefois, ces avancées sont potentielles, le texte laissant toute latitude au CEPS de leur donner ou non une réalité concrète. La mesure N°7 du Conseil stratégique des industries de santé du 11 avril 2016 réaffirme que l'article 18 doit contribuer à orienter les décisions de localisation des investissements et doit être valorisé par une « offre France au service de l'attractivité du territoire ». Le G5 Santé s'en réjouit et considère que l'application effective de l'article 18 sera le marqueur de la volonté du CEPS de sortir d'une logique purement financière, au bénéfice de l'Assurance Maladie, dans la fixation des prix.

Au-delà du mécanisme de l'article 18, les entreprises du G5 Santé souhaitent pouvoir négocier avec le CEPS des accords qui concilient recherche d'économies et d'efficacité pour l'Assurance Maladie et préservation des intérêts majeurs des entreprises et de notre pays. Quand une molécule représente un actif important pour l'entreprise, qu'elle est fortement exportée à partir de sites industriels français et que d'éventuelles baisses de prix risquent d'entraîner des baisses de prix en cascade dans d'autres pays, il est souhaitable que l'entreprise puisse négocier :

- Le maintien du prix facial assorti d'un reversement de remises qui garantissent à la Direction de la Sécurité sociale, l'obtention des économies recherchées ;
- À défaut, le report des économies recherchées sur d'autres produits du portefeuille du laboratoire.

Proposition



Réformer le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) :
en faire une délégation interministérielle rattachée au Premier ministre, la Recherche et le Commerce Extérieur en étant membres à part entière, afin d'appliquer une politique plus équilibrée, avec des orientations stratégiques claires en faveur du soutien aux innovations, du développement industriel, des exportations et de l'emploi, tout en laissant une place sur le marché aux innovations, produits matures, biosimilaires et génériques, indispensables pour une prise en charge efficiente des patients.



- AFIPA** : Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une automédication responsable
- ALD** : Affections de Longue Durée
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM** : Agence Nationale de Santé des Médicaments et des produits de santé
- AP-HP** : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
- ARIIS** : Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé
- ARS** : Agence Régionale de Santé
- ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu
- ATIH** : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
- AVIESAN** : Alliance pour les Sciences de la Vie et de la Santé
- BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- CEESP** : Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
- CEPS** : Comité Économique des Produits de Santé
- CIR** : Crédit d'Impôt Recherche
- CNAM** : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
- CNI** : Conseil National de l'Industrie
- CRI** : Centres de Recherches et d'Innovations
- CS** : Clubs Santé
- CSF** : Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé
- CSIS** : Conseil Stratégique des Industries de Santé
- DGOS** : Direction Générale de l'Offre de Soins
- DGS** : Direction Générale de la Santé
- DSS** : Direction de la Sécurité Sociale

GLOSSAIRE

EFPIA :	Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques
EMA :	Agence européenne du médicament
EPAR :	European Public Assessment Report
FTO :	Freedom to Operate
HAD :	Hospitalisation à Domicile
HAS :	Haute Autorité de Santé
HCL :	Hospices Civils de Lyon
HTA :	Health Technology Assessment
IHU :	Instituts Hospitalo-Universitaires
KPI :	Key Performance Indicator
LEEM :	Les entreprises du médicament
MTI :	Médicament de Thérapie Innovante
NIH :	Instituts Nationaux de la Santé (USA)
OCDE :	Organisation de Coopération et de Développement Économique
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PI :	Propriété Intellectuelle
PIA :	Programme d'Investissements d'Avenir
PLFSS :	Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PMF :	Prescription Médicale Facultative
PMO :	Prescription Médicale Obligatoire
SATT :	Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies
SMR :	Service Médical Rendu
T2A :	Tarifcation à l'activité
USPO :	Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine

www.G5.asso.fr

octobre 2016



65, quai Georges Gorse • 92650 Boulogne-Billancourt cedex • France

Tél. : 01 58 33 51 16 • Contact : g5@g5.asso.fr

 @G5Sante