



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

*Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris
Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877*

Compte-rendu de la séance tri-académique « L'innovation thérapeutique »

Mardi 11 juin 2013

Séance commune de
l'Académie des sciences, de l'Académie nationale de Pharmacie
et de l'Académie des technologies

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

En introduction, l'ensemble des organisateurs a souligné l'importance du sujet et la nécessité d'une approche multidisciplinaire d'un problème complexe. Il est en effet essentiel de répondre à un défi qui est d'améliorer toujours plus les réponses apportées aux besoins de santé. Comme l'a souligné Daniel MANSUY, il y a une contradiction entre les énormes progrès scientifiques et technologiques et le nombre tendanciellement décroissant de produits nouveaux approuvés par les autorités de santé.

1^{ère} session :

Le processus de découverte de nouveaux médicaments (Modérateur : Daniel MANSUY, membre de l'Académie des sciences, membre associé de l'Académie nationale de Pharmacie)

« Évolution de la recherche pharmaceutique »

Bernard MEUNIER, Vice-président de l'Académie des sciences

Bernard MEUNIER brosse à grand traits un historique de l'évolution de la recherche dans le domaine du médicament soulignant d'abord que le paysage de l'industrie pharmaceutique a changé. Dans les années 1960, aucune société pharmaceutique n'avait plus de 2 à 3% du marché mondial. Entretemps l'augmentation des coûts de R&D a conduit à un rassemblement des entreprises et à la nomination de dirigeants financiers, reléguant les scientifiques à des postes techniques. De ce point de vue l'exemple de Sanofi est intéressant avec plus de 40 sociétés réunies au fil des acquisitions. Il souligne également la bureaucratie galopante à l'origine de l'allongement des délais de mise sur le marché de nouveaux médicaments : d'environ 8 ans en 1985, le temps nécessaire est aujourd'hui de 12 à 14 ans. Autre point important qui peut expliquer le ralentissement de l'innovation, celui du coût de développement que l'on estime aujourd'hui > à 1 billion de dollars (ce qui correspond à peu près au coût de développement d'un avion).

L'innovation dans les années récentes vient plutôt des « start-up », les « big pharma » attendant que les produits soient au moins en phase IIa avant de manifester leur intérêt. L'avènement de la biopharmacie a été un évènement important depuis les années 1980 mais avec des coûts de traitement annuel parfois exorbitant (11 000 à 300 000 € par patient et par an selon les produits) *versus* un coût beaucoup plus modéré pour les molécules chimiques de synthèse (100 à 1 500 € par an). En chimie thérapeutique, a été véhiculée l'idée que le nombre de molécules existantes était suffisant, ce qui ne correspond pas au réel potentiel encore existant. La production par robot est au global assez décevante et certaines sociétés ont montré une absence de résultats sur plusieurs années. En pratique, on constate que le ratio entre les nouvelles molécules biologiques et les molécules chimiques est très constant depuis plusieurs années. L'auteur a insisté sur le rôle toujours éminent de la chimie dans les processus de découverte de médicaments en dépit du poids croissant des biomolécules et la nécessité de créer de nouvelles molécules chimiques. Enfin, il a également insisté sur le fait de rester modeste quant au mécanisme d'action des médicaments, souvent un prérequis dans les recherches actuelles. On a découvert ce mécanisme pour le paracétamol uniquement en 2011 !

En conclusion, l'une des recommandations est de trouver le bon équilibre des efforts de recherche entre les cibles à atteindre et les molécules pour obtenir un développement plus efficace de nouveaux traitements sur la base de petites molécules. Remplacer la culture « powerpoint » par la « culture d'échanges » et faciliter la possibilité « d'initiatives ».

Références :

Does Chemistry Have a Future in Therapeutic Innovations. *Ang Chem. Int Ed* 2012 ; 51 : 8702

Bernard MUNOS. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation *Nature Rev Drug Discov*, 2009; 8;959

« Les espoirs, les progrès scientifiques dans les méthodes liées à l'innovation »

Elias ZERHOUNI, *Vice-président recherche et Développement, Laboratoires Sanofi*

Dans son introduction, le conférencier fait le même constat en ce qui concerne le temps de développement d'un médicament qu'il estime trop long, soulignant toutefois qu'on assiste en revanche, à une accélération de la mise sur le marché de la part des instances de régulations (cf FDA). Par ailleurs, il souligne cinq points essentiels du contexte dans lequel nous nous trouvons : 1) le changement de fond des traitements qui, désormais, s'adressent surtout aux maladies chroniques, ceci ayant un impact majeur sur les coûts de la santé du fait du vieillissement de la population ; 2) il y a une grande hétérogénéité des populations « cibles ». Il faut à la fois intervenir plus tôt dans le processus pathologique (ex : Alzheimer) et comprendre pour mieux prédire l'évolution ; 3) pour innover, il faut innover très au dessus de ce qui existe aujourd'hui, avec une réelle valeur ajoutée médicale ; 4) le poids réglementaire a fortement augmenté, mais pas de façon homogène selon les pays ; 5) la science est encore limitée dans certains domaines : la capacité de prédire l'effet d'une molécule sur une maladie est très faible. On est aujourd'hui centré sur l'outil. Il faut changer de logique. En résumé, les quatre facteurs qui gouvernent le développement d'un médicament sont selon lui : la nécessité de protection par brevet, la régulation, le marché et la science.

Ce qui freine l'innovation thérapeutique tient au fait, comme il le rappellera plusieurs fois, que l'on connaît mal, la physiopathologie des maladies d'une part et au défaut des modèles d'autre part. Le problème est donc bien scientifique. Il y a en effet beaucoup de cibles cellulaires et bien des modèles animaux mais ils sont de faible prédictivité vis-à-vis des maladies humaines. De même il y a des biomarqueurs, mais très souvent, un seul biomarqueur ne suffit pas. Il est nécessaire d'avoir une plate-forme pour chaque pathologie. Il faut revenir au malade. Il faut selon lui faire intervenir les associations de malades permettant, d'une part, le recrutement de patients pour la clinique mais aussi pour établir des centres translationnels ,

les malades devenant des partenaires. La translation est importante répétera-t-il dans les pathologies comme le diabète et l'hypertension.

Comme les autres conférenciers, il plaide pour une pluridisciplinarité et la nécessité de réseaux interactifs qu'il juge nécessaires et pour un retour permanent à la Science, base de toute innovation.

2^{ème} session :

Les leviers de l'innovation thérapeutique (Modérateur : Pierre-Etienne BOST, membre de l'Académie des technologies)

« Les moyens de la recherche publique sur le médicament »

Pierre CORVOL, membre de l'Académie des sciences, membre associé de L'Académie nationale de Pharmacie, Professeur honoraire du Collège de France

Pierre CORVOL souligne en introduction, combien les mutations ont été majeures ces vingt dernières années dans le domaine de l'innovation thérapeutique renvoyant pour cela à une publication dans le périodique *Lancet* de décembre 2012. Il y a eu explosion des découvertes techniques et thérapeutiques mais aussi une énorme montée en complexité des phénotypes comme l'a montré la faible prédictivité des modèles expérimentaux de sorte qu'il est nécessaire de passer rapidement chez l'homme pour toute validation.

Les organismes de la recherche publique liés à l'innovation thérapeutique n'ont cessé de croître ces dernières années avec la recherche clinique dans les hôpitaux, l'intégration dans les biotechnologies (cf la cortisone développée par Denis POMPOM, CNRS). Tout ceci est lié aux lois successives comme la loi HURIET, la loi Allègre de 1999 sur l'innovation et la recherche et plus près de nous, la loi HSPT de 2010, loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires qui a placé la recherche au cœur de la mission et de la gouvernance des CHU. Ce dispositif permet de faire apparaître les Groupes Hospitaliers comme des acteurs majeurs de la recherche biomédicale avec par exemple les Centres d'Investigation Clinique (CIC) qui sont gouvernés par une double tutelle, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) du ministère chargé de la Santé et l'Inserm avec des partenariats comme l'Université, des centres anticancéreux. Implantée dans un centre hospitalier universitaire (CHU), le CIC est une structure qui comprend des lits d'hospitalisation, du matériel technique d'investigation avec des personnels soignants spécialement formés et qualifiés aux bonnes pratiques de recherche clinique. Ces structures garantissent donc la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche et la qualité de la recherche.

Les modules des 41 CIC se répartissent ainsi : 27 CIC plurithématiques (CIC-P) - 9 CIC Epidémiologie clinique pour les études sur des grandes cohortes - 8 CIC Innovations technologiques dédiés à l'évaluation des biomatériaux, des dispositifs médicaux ... utilisés pour le diagnostic ou le traitement de certaines maladies - 10 CIC intégrés en biothérapies qui réalisent des projets de recherche en thérapie cellulaire et génique, immunothérapie, vaccination.

Pierre CORVOL souligne ensuite combien la formation est importante, rappelant les initiatives prises en ce sens dans notre pays comme l'école de l'innovation thérapeutique sous l'égide de l'ARIIS et de l'INSERM, les masters et écoles doctorales, la création de chaires et aussi les CIC déjà cités qui ont également une mission de formation à la recherche clinique et en santé des médecins, pharmaciens et des professions paramédicales et une mission d'animation de la recherche clinique dans le CHU.

Les autres moyens mis en œuvre sont les Pôles de compétitivité, les SATT ou sociétés d'accélération du transfert de technologies qui sont des structures à vocation locale, elles

permettent d'améliorer la professionnalisation et la culture de la valorisation de la recherche. Elles permettent également de renforcer les compétences des sites universitaires.

Pour terminer son exposé Pierre CORVOL cite l'exemple du développement du peptide 140 ou Lupuzor™ fruit des travaux de Sylviane MULLER développé par Immu-Pharma qui vient d'être autorisé par la FDA pour entrer dans un essai de phase III pour le traitement du Lupus érythémateux disséminé. Ce peptide ne cible que la catégorie bien précise des cellules immunitaires impliquées dans la pathologie.

En conclusion, l'action est portée sur l'importance du multi partenariat et la proposition de remplacer le concept du « pourquoi ? » par celui du « pourquoi pas ? ».

« Les moyens de la recherche privée sur le médicament »

Claude BERTRAND, Président de l'Ariis.

Le paysage de la recherche en France est complexe. L'Ariis est l'Alliance pour la recherche et l'innovation des Industries de Santé, son but étant de promouvoir les partenariats entre tous les partenaires du public et du privé, et donner plus de visibilité à ces partenaires. Claude BERTRAND indique en effet que beaucoup travaillent en silo à la fois au sein des entreprises privées et entre les entreprises et la recherche publique. Le contexte actuel offre une opportunité de changement. On a amélioré les connaissances sur les pathologies sur le plan moléculaire mais il reste beaucoup à faire ; on a beaucoup de données, mais il faut les transformer en résultats concrets et en véritables connaissances ; il faut développer des plateformes *in silico* ; on parle beaucoup de médecine personnalisée mais les exemples sont encore rares. Il est donc vital d'avoir une innovation ouverte et de disposer d'une plateforme neutre pour favoriser les partenariats. Comme d'autres orateurs, Claude BERTRAND a insisté sur la nécessité de remettre le patient au centre en raison de la faible crédibilité des modèles animaux. Il faut rendre les essais cliniques précoces plus informatifs avec une série de biomarqueurs et faire participer les patients le plus en amont possible.

« Rôle des partenariats public-privé dans l'innovation thérapeutique »

Michel GOLDMAN, Directeur exécutif, Innovative Medicines Initiative

Des efforts de partenariat sont faits pour relever les défis qui ont été exposés précédemment. C'est le cas de l'IMI (Innovative Medicines Initiative), au niveau Européen, qui est basée sur quatre concepts clefs : 1°) l'innovation doit être ouverte et bénéficier à tous ; 2°) les grandes industries pharmaceutiques ont besoin de partenariats et de collaborations entre elles ; 3°) il faut créer un nouvel écosystème pour associer les différents interlocuteurs avec un plateforme neutres comme facilitateur. Aujourd'hui l'IMI a permis le soutien de 40 projets (1.2 milliards d'Euro), 4500 chercheurs et a créé 1500 nouveaux emplois. Quelques exemples ont été pris sur les maladies infectieuses avec le projet COMBACT, sur l'autisme avec le consortium EU-AIMS. Dans ces projets il est important d'impliquer très tôt les agences réglementaires. Ces plateformes public/privé sont un des leviers pour favoriser l'innovation.

3ème session :

Les freins à l'innovation thérapeutique (Modérateur : Yves JULLET, Président de l'Académie nationale de Pharmacie).

« Exigences réglementaires et techniques supplémentaires. Quelle influence sur les coûts pour quels bénéfices ? »

Claude LE PEN, Professeur, Université Paris-Dauphine

L'orateur expose un certain nombre de paradoxes de la situation actuelle : le premier est un marché mondial en extension mais avec une croissance des génériques et une décroissance des produits de haute technologie dans les pays développés. On constate par ailleurs une chute

des enregistrements depuis 1961 et à la suite du retrait du marché de la thalidomide, une augmentation forte et des exigences réglementaires. Mais ce phénomène s'est accompagné d'une réduction des risques. Autre constatation : l'accroissement de l'attrition. Il y a beaucoup de produits au démarrage de la recherche mais beaucoup moins de produits vont au bout du développement, évitant les coûts de phases cliniques tardives. On a en quelque sorte maximiser la probabilité de lancement des nouvelles entités chimiques (NCE, New Chemical Entity). L'autre sujet d'interrogation, c'est que les sociétés pharmaceutiques cherchent là où elles vendent aujourd'hui : oncologie, immunologie, vaccins, anti-diabétiques, etc.

Le coût de développement, nous l'avons vu précédemment, a fortement augmenté. On estime le coût moyen à 1.5 à 2 milliards par produit pour une durée de commercialisation sans génériques de 8 à 10 ans. Il faut par ailleurs 14 produits en Phase I pour aboutir à un produit commercialisé. Il faut noter que, de son côté, la réglementation a joué sur les coûts : le nombre de patients dans les études pré-AMM a été multiplié par deux, le recrutement des patients est de plus en plus difficile et le coût par patient est d'environ 20 000 euros par patient. Diverses actions ont été entreprises pour accroître la productivité de la R&D : sous-traiter la recherche clinique, délocaliser les essais de Phase III, développer des produits à moindre risque, etc.

Par ailleurs, il faut noter qu'il y a de nouvelles exigences post-AMM pour tous les aspects : sécurité, efficacité, usage, et justification du prix. Le coût d'un patient pour les études post-AMM est plus réduit mais atteint quand même 7 000 €/patient. Ces nouvelles exigences post-AMM risquent de réduire encore davantage la productivité de la recherche.

« La réglementation peut-elle favoriser l'innovation thérapeutique ? »

Fernand SAUER, membre de l'Académie nationale de Pharmacie, ancien Directeur Exécutif de l'Agence Européenne des médicaments

Fernand SAUER fait le constat que l'industrie pharmaceutique en Europe est très robuste. Le public, quant à lui, est favorable aux innovations mais il y a sans aucun doute une crise de confiance. Pour ce qui concerne le réglementaire, ce qui gêne le plus les industriels, c'est l'insuffisance des agences et l'arbitraire dans les décisions prises. Il faut donc que la réglementation soit basée sur la science, qu'il y ait des régulateurs intelligents et compétents et un véritable dialogue scientifique. Lors de la naissance de l'EMEA en 1995, tous ces éléments ont conduit à la recherche d'une réduction des délais d'enregistrement tout en augmentant la qualité des évaluations. Différentes initiatives ont aussi été prises sur les médicaments orphelins, les médicaments pédiatriques, la pharmacovigilance, etc. La gouvernance de l'EMA repose d'abord sur des considérations scientifiques, et laisse aussi sa place aux patients eux-mêmes. Depuis sa création l'EMA a donné 3 000 avis scientifiques, 800 autorisations pour des NCE, et désigné 1 000 médicaments orphelins. Par ailleurs, l'EMA a été à l'origine des dix ans de protection pour le 1^{er} demandeur d'AMM, a largement contribué à ICH. En conclusion, Fernand Sauer a émis une série de recommandations :

1°) Pour la recherche européenne, il conviendrait de transformer l'avis du Conseil scientifique en véritable IND. Il faut par ailleurs favoriser la fertilisation croisée des recherches par un accès généralisé aux résultats (sauf, bien sûr, pour les procédés de fabrication et les secrets commerciaux)

2°) En ce qui concerne l'AMM européenne : il faut expérimenter une AMM plus flexible et en continue (pour ne pas examiner le dossier qu'en fin de parcours), former les experts à la Santé Publique, valoriser des critères d'amélioration de la qualité de vie de patients, améliorer l'accès du public aux données de l'EMA, et enfin déléguer à l'EMA les AMM européennes et les retraits sauf exception sociétales et touchant à l'ordre public.

3°) Encourager une soumission simultanée de l'AMM auprès des autorités européennes et du NDA auprès de la FDA, pour permettre une meilleure coopération sur l'analyse du risque entre FDA et EMA. Il faut également rendre le processus ICH plus transparent et donner un rôle plus déterminant à l'OMS sur ce point.

« Participation des Associations de Malades à l'évaluation des médicaments. Conséquences positives »

Yann LE CAM Directeur Général, Eurordis

Dans une première partie, Yann LE CAM a évalué les leçons à tirer des 15 premières années de fonctionnement de la participation des associations de patients à l'évaluation. Ceci a démarré en 1997 et a eu un impact à différents niveaux : avis scientifique, EPAR (European Public Assessment Reports), etc. Pour favoriser cette implication des associations, il y a des conditions de succès : il faut bien comprendre les objectifs poursuivis, former et informer les patients, sélectionner les représentants des patients et que ces derniers aient le soutien de l'association. Les limites de l'exercice, c'est la disponibilité des patients et la faible reconnaissance de leur rôle, y compris sur le plan financier. Le travail réalisé depuis 15 ans a permis d'augmenter la compétence des patients et d'engager le dialogue avec les agences, d'être partie prenante des décisions, et d'avoir une vision complète des étapes réglementaires pour un nouveau médicament.

Dans un second temps, Yann LE CAM a donné quelques perspectives au niveau européen où les associations pourraient participer aux travaux du CHMP et à l'évaluation de l'efficacité des médicaments. Ceci pose des questions de fond quant à la responsabilité partagée par exemple. Les patients, tant au niveau national qu'europpéen, peuvent être source de données importantes.

Enfin Yann LE CAM a terminé sa présentation par cinq recommandations :

- 1°) Élargir la participation des représentants de patients à l'EMA (European Medicines Agency) et dans les agences nationales réglementaires avec un statut d'observateur (pas de participation systématique, mais uniquement pertinente) en appliquant les règles de conflit d'intérêt
- 2°) Assurer information, formation, apprentissage et soutien des représentants des patients
- 3°) Promouvoir une approche innovante de la mise sur le marché, avec une collecte des données tout au long du cycle de vie des médicaments et une mise sur le marché progressive(conditionnelle).
- 4°) Mettre en œuvre le dialogue entre EMA, HAS et payeurs
- 5°) Lever les freins à l'innovation thérapeutique pour les maladies rares par plus d'Europe et non pas moins d'Europe.

« La judiciarisation de la Santé est-elle un frein à l'innovation thérapeutique ? Quelles pistes ? »

Louis de GAULLE, Avocat, de Gaulle-Fleurance et Associés

Louis de GAULLE s'est attaché à montrer que le droit étant d'abord un problème de définition des responsabilités, on parle essentiellement d'indemnisation. En d'autre terme, la question est de savoir qui assume le risque pris. Il faut un responsable qui n'est pas le consommateur lui-même. Or innover, c'est prendre des risques ! On constate que depuis quelques années, le niveau de judiciarisation depuis 10 ans est assez stable. (Au pénal, une plainte pour 1 000 médecins). La « class action » a pour l'instant exclue le médicament. Il faut par ailleurs bien distinguer deux niveaux à prendre en compte :

- La responsabilité sans faute, choix juridique introduit en 1998, pour limiter la judiciarisation et conduisant à une indemnisation des consommateurs.
- Le principe de précaution avec une obligation de transparence

Deux exemples ont été développés pour illustrer ce champ de responsabilité : l'usage hors-AMM, et le renforcement du contrôle post-AMM. Selon Louis de GAULLE, la mise en examen de deux anciens dirigeants de l'AFSSAPS n'est pas une bonne chose et risque de changer la responsabilité juridique des intervenants.

L'auteur a terminé sa présentation par quelques recommandations, en considérant que la réponse législative apportée à l'affaire Médiateur n'est pas satisfaisante : 1°) non à un contrôle renforcé ; 2°) méfions-nous du principe de précaution.

4^{ème} session :

Perspectives (Modérateur : Jean-François BACH, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, membre associé de l'Académie nationale de Pharmacie.

« Avis de l'OPECST sur l'innovation thérapeutique »

Jean-Yves LE DÉAUT, Vice-Président de l'OPECST (Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques)

Jean-Yves LE DÉAUT a indiqué que l'OPECST a travaillé plusieurs années sur le sujet de l'innovation. De son point de vue, ce qui freine la recherche en France peut être résumé par les 4 points suivants :

1°) l'aspect financier. Il faut aider davantage les premières phases de développement. En France, nous avons par ailleurs moins de solidarité entre PME/PMI et grosses entreprises du secteur.

2°) l'aspect managérial : il faut accompagner les inventeurs par des managers compétents

3°) La peur de l'innovation est sans doute plus forte en France que dans d'autres pays. Alors que l'innovation est au service de la société.

4°) le développement est un processus de plus en plus long du fait des contraintes réglementaires. Il faut homogénéiser les approches entre pays. Trop de réglementation nuit à la réglementation !

En conclusion, on ne peut pas faire l'économie d'un débat citoyen. Il faut aussi favoriser le développement (rôle de la BPI, impôt recherche...)

« Comment intégrer tous les aspects de la recherche médicale au bénéfice de l'innovation thérapeutique ? »

Alain FISCHER, membre de l'Académie des sciences, Professeur de pédiatrie à l'Université René Descartes

Si l'on regarde l'évolution du médicament, on est passé de l'empirisme à une approche scientifique, réductionniste. Il y a eu des progrès évidents comme les protéines recombinantes, l'imatinib, la thérapie génique. Cette dernière a des applications encore limitées mais constitue un réel apport. L'étape suivante, c'est la médecine personnalisée par une approche scientifique systématique. L'exemple de l'hépatite à Virus C, ou les cellules souches pluripotentes en sont des exemples. On peut aussi apprendre beaucoup des phénotypes extrêmes (ex : cholestérolémie avec le PCSK9) et revisiter les molécules anciennes (thalidomide, Sildenafil...).

L'auteur a insisté enfin sur les deux conditions de succès pour l'innovation

1°) la nécessité d'une unité de lieu pour tous les acteurs de la recherche médicale qu'est le CHU

2°) pour y parvenir, il faut simplifier l'organisation de la recherche (entre Universités, hôpital, EPST, INSERM...) pour amener de, l'efficacité et de la lisibilité.

En conclusion de la journée, Jean-François BACH, Yves JUILLET et Pierre-Etienne BOST remercient les conférenciers et les différents participants. Bernard MEUNIER remercie en particulier Jean-Yves LE DÉAUT et exprime son intérêt à coopérer avec l'OPECST. Il indique que toutes les interventions ont été filmées et qu'elles seront très rapidement disponibles sur le site web.

La séance est levée à 17 h 20.

Suite à cette réunion Yves Juillet se félicite en tant que Pt de l'Académie de Pharmacie que cette réunion ait été un succès atteignant ses objectifs, en faisant en particulier le bilan des freins à l'innovation thérapeutique. La séance a permis également de dégager un certain nombre de recommandations intéressantes. Celles-ci vont faire l'objet d'un travail supplémentaire de synthèse dans le cadre d'un groupe commun avec les deux autres Académies pour les mettre en forme mais aussi pour en assurer la communication et le suivi.