

RAPPORT D'INFORMATION

REFONDER L'ÉCOSYSTÈME FRANÇAIS ET EUROPÉEN DE L'INNOVATION EN SANTÉ



Dans le cadre d'une mission d'information sur l'innovation en santé, la commission a dressé le bilan de la mise en œuvre des mesures du 8^e conseil stratégique des industries de santé (CSIS), et préparé le prochain CSIS dont les orientations sont annoncées pour la fin du mois de juin 2021, en identifiant les principaux freins réglementaires, financiers, organisationnels mais aussi culturels qui demeurent pour stimuler l'innovation en santé en France et faciliter l'accès aux thérapies innovantes.

- Si environ **80 % des mesures du CSIS de juillet 2018 ont été mises en œuvre**, en particulier une **refonte majeure du système d'accès précoce**, certaines réformes clés restent à quai, dont celle de l'**évaluation du médicament** pour mieux l'adapter aux nouveaux mécanismes de l'innovation, et celle de l'**expertise**.



**Taux de réalisation
des mesures du CSIS 2018**

- La crise sanitaire a constitué un moment douloureux pendant lequel notre pays a dû prendre la mesure de ses **faiblesses** dans le domaine de la santé. La blessure d'**ego** française dans la course aux vaccins contre la covid-19, avec le triomphe de deux **biotechs** américaines, Moderna, et allemande, BioNTech, qui tranche avec l'échec initial de Sanofi, n'est finalement qu'un des symptômes de ce qui s'apparente de plus en plus à un **déclassement de notre pays dans le développement et la production de thérapies innovantes**.

La crise a été à la fois un accélérateur puissant d'innovations et un révélateur de faiblesses profondes de la France dans le secteur.

- Ce dernier CSIS de la mandature en cours doit donc être l'occasion pour notre pays de s'imposer, dans un **environnement européen et international toujours plus concurrentiel**, comme un moteur de l'innovation en santé dès ses **phases les plus précoces**, en prenant résolument le virage de la **médecine personnalisée**.



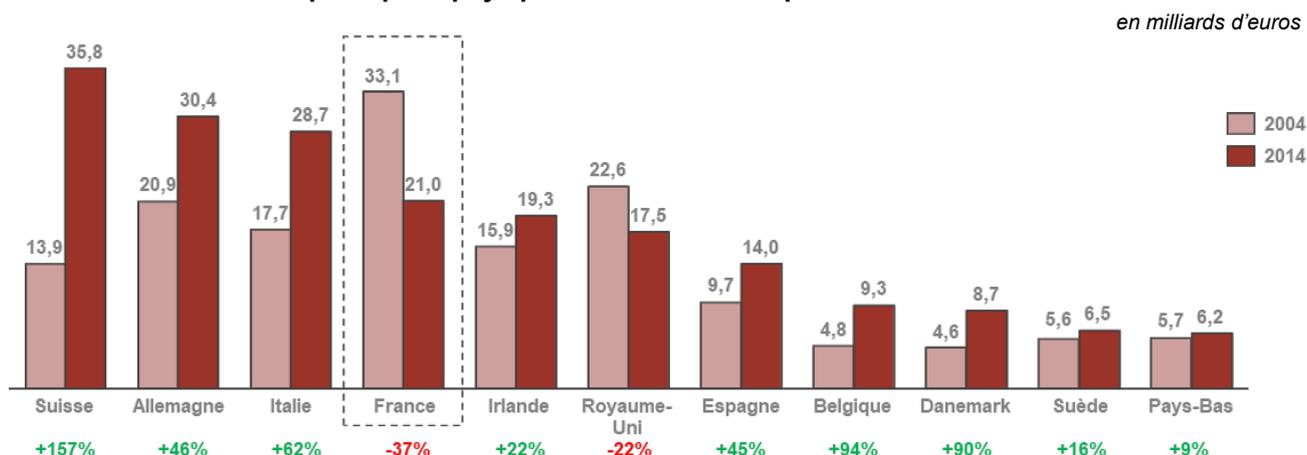
1. RENFORCER LA SOUVERAINETÉ SANITAIRE FRANÇAISE ET EUROPÉENNE

A. RÉUNIR LES CONDITIONS D'UNE RECONQUÊTE INDUSTRIELLE

1. Prendre le virage des biotechnologies, tout en consolidant la filière du médicament mature

- Le dernier CSIS avait érigé en mesure phare **la création d'un pôle d'excellence mondial en France dans le domaine des biotechnologies**. Le bilan de cette mesure est jugé très mitigé par les acteurs auditionnés qui pointent au contraire un décrochage dans ce domaine. L'outil industriel français demeure aujourd'hui majoritairement consacré à la production de médicaments anciens.

Évolution de la production pharmaceutique, chimique et biologique, des principaux pays producteurs en Europe entre 2004 et 2014



Source : AEC Partners, Cartographie de la bioproduction en France, rapport pour le LEEM, janvier 2018

- Le **secteur des bioproductions** ne représente que **32 sites sur 271 sites de production en France, et 8 500 emplois**, pour une production par ailleurs consacrée à 60 % à la production de vaccins.

Sur ce constat, les acteurs de la filière ont adopté en décembre 2020 un plan d'action visant à faire de la France le leader européen de la bioproduction à l'horizon 2030. **Une structure de pilotage scientifique et industriel, « l'Alliance France bioproduction » a été ainsi constituée afin de structurer les actions de développement de la filière avec l'objectif de porter en 10 ans la part de produits biologiques approuvés par l'Agence européenne des médicaments et fabriqués en France de 5 % à 20 %.**

- Si le virage des biotechnologies est une nécessité pour retrouver une place de *leader* dans le domaine des médicaments innovants, **la préservation de la robustesse de l'appareil industriel français passe aussi par la production de médicaments chimiques matures, qui représentent 49 % des emplois de production en France.**

Les acteurs du secteur pharmaceutique ont déploré une politique **de forte maîtrise de l'Ondam**, alors que la **vague d'innovation majeure en cours met sous pression une enveloppe** de prise en charge qui demeure autour de 24 milliards d'euros nets depuis cinq ans.

Des mesures ont déjà été prises en ce sens au sein du CEPS en vue de soutenir la production de médicaments sur le territoire national.

2. Mieux accompagner les *biotechs* françaises dans leur maturation

- Le secteur des *biotechs* est dynamique en France, avec la **création d'une soixantaine d'entreprises chaque année**. Cependant, peu d'entreprises arrivent à mobiliser les fonds nécessaires à des essais de phase 3 et la **majeure partie des *biotechs* peine à franchir un « plafond de verre »**. Il est urgent de soutenir une véritable culture du risque dans l'investissement en santé.

Si la France a de très bonnes capacités de pré-amorçage ou d'amorçage, elle peine lourdement à accompagner la maturation des entreprises. Aucun fonds d'investissement ne serait en capacité de soutenir un investissement supérieur à 500 millions d'euros en France.

Il y a une inadéquation des investissements avec la catégorie des *biotechs*, **innovations de rupture qui nécessitent une prise de risque de plus long terme**. Le besoin de financement pour le développement et la maturation d'une *biotech* représente un montant considérable, qui peut être **de l'ordre de 300 millions d'euros par molécule pour développer un médicament, pour un temps relativement long, 10 à 15 ans**.

Face à ces besoins, les acteurs entendus appellent à **préserver les fondamentaux du financement français, et particulièrement la Banque publique d'investissement (BPI) et le crédit d'impôt recherche (CIR)**. Différentes solutions sont avancées avec notamment, **concernant la BPI, un accroissement des investissements en capital-risque**. Une autre recommandation évoquée lors des auditions consisterait à **rediriger des produits d'épargne vers des fonds d'investissement** en innovation.

- La **proximité géographique** des acteurs est un gage de fluidité dans les échanges et d'accélération de l'innovation : il est important pour les équipes de recherche d'être proches de l'application clinique comme de la production, afin de **favoriser les connaissances mutuelles et les adaptations rapides des innovations en construction**. Les acteurs s'accordent unanimement sur la nécessité de favoriser des **politiques de sites**.

La création de **clusters de taille critique** doit être une priorité des pouvoirs publics. Elle suppose d'**identifier un ou deux domaines dans lesquels un saut compétitif serait possible et pertinent pour la France et de concentrer les financements sur ceux-ci**.

B. DONNER À LA RECHERCHE LES MOYENS DE VALORISER SES RÉSULTATS

1. Parfaire la professionnalisation du transfert de la propriété intellectuelle

Si la France a désormais rattrapé son retard dans la création de *start-ups* en santé, celles-ci nécessitent néanmoins que leur soit garantie la possibilité de détenir, à terme, la **propriété intellectuelle** de la découverte qu'elles comptent exploiter, que cette découverte soit issue de la recherche publique ou privée. C'est à cette condition que les *start-ups* seront en capacité d'attirer les investisseurs disposant de la surface financière suffisante pour **accompagner leur maturation dans le cadre de développements cliniques de phases 2b et 3**.

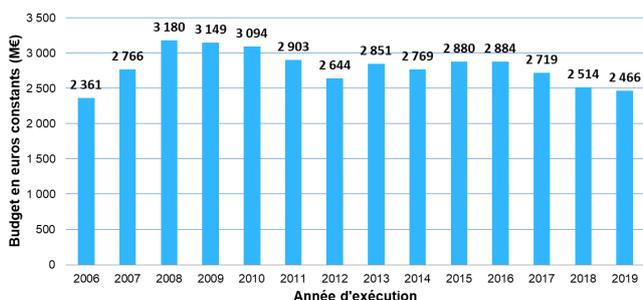
La commission appelle à **parachever la logique de simplification** engagée par la mise en place du mandataire unique en **renforçant son autonomie dans la conduite des opérations de cession de propriété intellectuelle**. Elle recommande ainsi la transformation progressive du mandataire unique en un véritable « **propriétaire unique** » dans les cas où cela s'avérerait le plus pertinent, pour **plus de lisibilité pour les industriels et les investisseurs privés**, en particulier étrangers. Ce propriétaire unique disposerait d'un **mandat élargi** et d'une **autonomie renforcée** pour la négociation et la signature de tous les contrats de transfert, y compris ceux impliquant la cession d'un résultat, sous réserve du respect d'une **charte de principes partagés** et d'un **accord sur la répartition des revenus nets**, validés par les copropriétaires dès la désignation du mandataire unique afin de **ne plus réenclencher de procédure d'arbitrage à chaque opération de cession**. Il redistribuerait ensuite entre les copropriétaires les bénéfices tirés de cette valorisation.

2. Se donner les moyens d'une recherche ambitieuse en santé

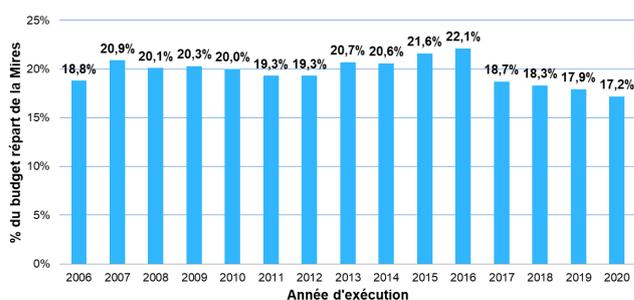
a) Rattraper le retard dans le financement de la recherche publique

La capacité de notre pays à développer des innovations de rupture dans le domaine de la santé est subordonnée au **dynamisme de sa recherche fondamentale**. Dans un rapport¹ conjoint de mars 2021, les Académies nationales de médecine et de pharmacie font le constat d'un « **recul spectaculaire du soutien à la recherche en biologie-santé** » en France, avec une diminution évaluée à 25 % entre 2008 et 2020.

Budget consacré à la biologie-santé depuis 2006
(données Mires, en millions d'euros constants 2019)



Part des crédits consacrés à la biologie-santé
dans les moyens de la Mires depuis 2006



Source : Académie nationale de médecine et académie nationale de pharmacie, Réformer la recherche en sciences biologiques et en santé – Partie I, le financement, rapport bi-académique, 30 mars 2021

Au-delà du **sous-financement structurel de la recherche publique**, les organismes auditionnés font le constat préoccupant d'un **émiettement des sources de financement** qui pénalise l'accompagnement de projets à fort potentiel.

Dans ces conditions, la commission préconise une augmentation de la part des crédits de la mission interministérielle « Recherche et enseignement supérieur », afin d'atteindre une proportion d'au moins 30 % des financements publics en faveur de la recherche consentis à la recherche biomédicale, hors CIR. Elle appelle, en outre, à l'identification de quelques secteurs à haut potentiel et stratégiques dans le domaine de la santé et la priorisation pour ces secteurs de l'accès aux financements publics apportés par la BPI et l'Agence nationale de la recherche. Cette priorisation suppose que notre pays assume clairement le choix de se spécialiser dans certains segments de la recherche biomédicale.

b) Rénover la gouvernance nationale et européenne de l'innovation en santé

Tirant les enseignements de la crise sanitaire, la Commission européenne a lancé début 2021 une initiative pour la création d'une **autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire** (« *European Health Emergency Response Authority* » - HERA), chargée d'investir de façon réactive dans le développement et le déploiement de contremesures et l'augmentation des capacités de production². L'enjeu est qu'elle puisse disposer d'une « force de frappe » comparable à celle de la Barda américaine, qui se chiffre en plusieurs dizaines de milliards d'euros, afin de **financer des projets innovants pour réagir à une menace sanitaire** et de **partager le risque au niveau européen**.

¹ Académie nationale de médecine et Académie nationale de pharmacie, *Réformer la recherche en sciences biologiques et en santé – Partie I, le financement*, rapport bi-académique, 30 mars 2021.

² Cette initiative, qui doit se traduire prochainement par la publication par la Commission européenne d'une proposition de règlement, fait suite au souhait exprimé par sa présidente lors de son discours sur l'état de l'Union européenne de 2020 de constituer une « *Barda européenne* », qui a débouché sur une communication de la Commission en novembre 2020 pour la construction d'une Union européenne de la santé (communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions, *Construire une Union européenne de la santé : renforcer la résilience de l'UE face aux menaces transfrontières pour la santé*, COM(2020) 724 final, 11 novembre 2020).

Convaincue de la nécessité de définir une feuille de route de l'innovation en santé articulée autour de priorités répondant aux besoins de notre système de santé, la commission est favorable à la création d'une agence de l'innovation en santé à la condition que celle-ci ne constitue pas une strate administrative supplémentaire dans un paysage institutionnel de la recherche déjà peu lisible mais qu'elle soit bien un facteur de simplification et d'accélération. Afin de ne pas créer un nouvel établissement public, l'agence de l'innovation pourrait être constituée, à l'instar de l'Agence de l'innovation de défense, sous la forme d'un **service à compétence nationale** (SCN) placé directement sous l'autorité du ministre de la santé et doté de pouvoirs décisionnels délégués lui ménageant une autonomie d'action sous le contrôle du ministre¹.

Préfiguration de l'agence de l'innovation en santé



Source : Commission des affaires sociales du Sénat

L'Agence de l'innovation en santé serait alors chargée de missions très opérationnelles :

- réaliser un **horizon scanning des développements de thérapies innovantes les plus prometteurs** afin d'élaborer une **stratégie de spécialisation** sur les segments de recherche porteurs de l'innovation en santé qui devront être soutenus prioritairement pour répondre aux **besoins de notre système de santé** ;
- attribuer une **présomption d'innovation** à certains développements et thérapies s'inscrivant dans les secteurs prioritaires qu'elle aura définis, qui permettra de venir en soutien, le cas échéant, d'une demande d'examen en procédure accélérée (« *fast track* ») d'une demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'ANSM et/ou d'un comité de protection des personnes (CPP), d'une demande d'évaluation ou d'accès précoce auprès de la Haute Autorité de santé (HAS) ou d'une négociation de prix auprès du CEPS. La publication des décisions de présomption d'innovation permettra également d'encourager le soutien de ces développements par des investissements privés, notamment par des fonds de capital-risque, qui verront dans la présomption d'innovation accordée par l'agence la **garantie d'une mise en œuvre facilitée des essais cliniques ou d'un accès accéléré au marché** ;
- constituer un **guichet unique pour le dépôt de dossiers de candidature** à l'ensemble des appels d'offres pour l'obtention de financements publics de la recherche en santé, afin de **flécher des investissements publics massifs sur des développements en phases précliniques ou cliniques** ;
- simplifier et **harmoniser les procédures de transfert de propriété intellectuelle** par l'élaboration de guides de bonnes pratiques.

¹ Le responsable de ce service disposerait ainsi d'une délégation de pouvoir et d'une autonomie plus importante que dans l'hypothèse où le SCN aurait été rattaché à un directeur d'administration centrale du ministère de la santé.

2. DÉVELOPPER L'ACCÈS DES PATIENTS À L'INNOVATION EN PRENANT RÉSOLUMENT LE VIRAGE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

A. PERMETTRE À LA FRANCE DE RETROUVER SON ATTRACTIVITÉ POUR ACCUEILLIR LA RECHERCHE CLINIQUE

L'accueil d'essais cliniques est un enjeu concurrentiel majeur. La mise en œuvre en France d'essais précoces est déterminante pour inciter un industriel à poursuivre le développement clinique et la production d'une thérapie innovante sur notre territoire. Or, en dépit de progrès observés dans la période récente, la France peine encore à se positionner en première ligne pour attirer des essais de phase précoce. Selon les données du LEEM¹, la France se situait, au premier semestre 2019, au **4^e rang européen** en participant à 12,9 % des essais mondiaux, derrière l'Allemagne (16 %) et le Royaume-Uni et l'Espagne (14,5 % chacun), mais occupait le **5^e rang européen pour l'accueil d'essais de phase 1** en n'accueillant que 5 % de ces essais.

Le 8^e CSIS comportait un engagement sur la **réduction des délais d'autorisation des essais cliniques** respectivement à **60 jours au niveau des CPP**, 45 jours pour les médicaments et les dispositifs médicaux (DM) et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) et 110 jours pour les médicaments de thérapie innovante (MTI) au niveau de l'ANSM. Cet engagement a été globalement respecté par l'ANSM, puisqu'en 2019, le délai moyen de décision sur tous les essais² s'est établi à 46,5 jours. Les progrès dans l'instruction des demandes d'essais cliniques par les CPP restent plus mesurés.

Nombreux sont les promoteurs qui déplorent une certaine **frilosité de la part des experts** mobilisés par l'ANSM ou les CPP qui manqueraient de pragmatisme dans l'évaluation du rapport bénéfices-risques en suivant une approche essentiellement théorique et monodimensionnelle. La commission plaide, par conséquent, pour un **renforcement des capacités de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPIH)** afin de constituer un **annuaire des experts mobilisables dans différentes aires thérapeutiques** à la disposition des CPP et de mener un **benchmark de la gestion des liens d'intérêt** dans les autres pays pour en tirer un **guide des bonnes pratiques**. Elle préconise également la **mise en place d'un déontologue de l'expertise sanitaire au sein de la CNRIPIH** qui permettrait de conseiller les CPP dans leur recours aux experts, dans un souci de préservation des principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire de l'expertise sanitaire³.

Le nombre de recherches examinées par les CPP augmente en moyenne de 8 % par an. En dix ans, le nombre de demandes d'autorisation de recherches impliquant la personne humaine (RIPH) a doublé, pour atteindre **3 987 demandes initiales en 2020**. Cette augmentation est en grande partie alimentée par les demandes portant sur les RIPH de catégorie 3, correspondant aux études observationnelles.

Les CPP, au nombre de 39 sur le territoire, ne disposent pas des moyens humains, financiers et techniques pour absorber une telle charge de travail. La commission estime donc indispensable d'alléger la charge de travail des CPP pour leur permettre de se concentrer sur l'examen des projets de recherches interventionnelles, en **transférant l'examen des RIPH de catégorie 3 à un seul comité d'éthique** qui serait spécialisé sur les recherches non interventionnelles et la protection des données de santé personnelles, ainsi que le préconise la présidente de la commission des affaires sociales, Mme Catherine Deroche, dans une proposition de loi déposée en 2019⁴.

¹ <http://www.leem.org/recherche-et-developpement>.

² Qu'il s'agisse d'essais sur des médicaments, des MTI ou d'essais hors produits de santé.

³ Principes énumérés à l'article L. 1452-1 du code de la santé publique, dans sa rédaction résultant de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

⁴ Proposition de loi relative à l'évaluation éthique de la recherche impliquant la personne humaine, déposée au Sénat le 7 novembre 2019.

B. REPLACER LE PATIENT AU CŒUR DE L'INNOVATION

1. Lever les freins dans l'accès précoce aux innovations

a) Des délais d'accès encore jugés trop longs

- Une préoccupation forte des acteurs du secteur est de **permettre un accès rapide des patients à l'innovation**.



**Délai de référence pour l'accès au marché
fixé par la réglementation européenne**

Selon le CEPS, en moyenne, le délai de 180 jours a été respecté en 2019 pour les inscriptions en ville et sur la liste en sus, avec respectivement 144 et 147 jours. Cependant, ces délais moyens sont plus faibles pour les génériques et biosimilaires et plus longs pour les produits issus des ATU et *post*-ATU.

Cependant, selon les études réalisées par le LEEM, le **délai moyen d'évaluation par la HAS était de 168 jours** en moyenne en 2020 et le **délai moyen de négociation de prix et de publication au Journal officiel était de 229 jours** pour les nouvelles spécialités (hors génériques et biosimilaires) en 2019.

Concernant les nouveaux médicaments ayant reçu une première AMM, l'étude européenne réalisée par les industries pharmaceutiques estime à 527 jours en 2020 le délai moyen d'accès en France.

- La HAS a présenté en janvier 2020 un plan d'action pour les médicaments innovants afin de concentrer son action sur les évaluations à forte valeur ajoutée mais aussi de proposer des évaluations accélérées ou des avis conditionnels. Des **marges de progression** sont en outre identifiées par la Haute Autorité qui déplore une sous-mobilisation de deux dispositifs, le **pré-dépôt** et la **présomption d'innovation**.

b) Un cadre de l'accès précoce rénové

- À la suite du CSIS 2018, différentes adaptations réglementaires ont été apportées aux dispositifs français d'accès précoce, particulièrement lors de la LFSS pour 2019 avec la possibilité de délivrer des **autorisations temporaires d'utilisation aux extensions d'indication** et lors de la LFSS pour 2021, avec deux dispositifs : **l'accès précoce pour les médicaments innovants en développement** et **l'accès compassionnel quand le développement n'est pas envisagé**.

Les acteurs estiment que cette réforme va permettre de **fluidifier les processus d'évaluation menée dans les différentes institutions**.

c) Des mesures attendues pour desserrer l'étau de l'accès précoce

Des freins sont constatés en matière de médecine de précision et de **médecine diagnostique**, avec des limites soulignées concernant le **référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN)**, pour lequel l'enveloppe et les cotations doivent être revues afin de prendre en charge notamment des tests « compagnons » en oncologie.

Une nouvelle approche doit également être retenue à l'égard des ASMR IV (améliorations mineures) afin de faire entrer dans la liste en sus, sur un tarif distinct, **ces produits représentant des innovations de rupture**.

D'autres mesures ont également été suggérées par les acteurs, concernant **la prise en charge des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement** (MTI PP), les exigences de reconnaissance par la HAS des essais ne comprenant pas de patients français ou la nécessité de disposer de **davantage d'organismes notificateurs**.

2. Faire de la France un moteur de la valorisation des données de santé au service de l'innovation

- La création du *Health Data Hub* figurait parmi les mesures phares du CSIS 2018. Sa concrétisation a été saluée par les acteurs qui voient dans le *Health Data Hub* **un outil prometteur mais dépourvu des moyens de ses ambitions**. Les conditions de stockage, de fiabilisation et d'exploitation sécurisée sont primordiales pour **assurer la confiance des patients dans l'utilisation de leurs données** de santé.

Le principal grief fait au *Health Data Hub* est, pour certain, son accessibilité trop restreinte. **Surtout, certains acteurs regrettent que l'exploitation des données soit limitée aux projets de recherche.**

Des faiblesses ont aussi été signalées dans la constitution des données de santé et leur mise à disposition en vue d'une exploitation efficace. Ainsi, alors que la question de l'interopérabilité des données était dès 2018 désignée comme une priorité, le constat demeure d'une vraie lacune, **particulièrement au niveau des établissements de santé, notamment du service public hospitalier.** Enfin, alors que le secteur des données de santé devient stratégique, ses acteurs considèrent nécessaire d'avoir des opérateurs européens en capacité de gérer ces enjeux.

- **Comme le souligne la Haute Autorité de santé, les données collectées en conditions réelles d'utilisation sont un enjeu majeur dans l'évaluation des produits de santé.**

Les données de santé doivent être vues comme **une chance pour la recherche médicale et donc avant tout une chance pour le patient.** Cependant, comme l'a souligné le ministère de la recherche, **les données de vie réelle ne sont aujourd'hui pas d'une qualité suffisante.** Il semble primordial de **conduire des évaluations basées sur des cohortes de suivi de patients traités**, promues par un groupe académique afin de générer des données de qualité.

Le CSIS 2021 est une opportunité à ne pas manquer pour reconnaître enfin la santé comme un secteur stratégique pour la nation, tant pour l'efficience du système de santé qu'en termes économiques ou de souveraineté.



Catherine Deroche
Sénatrice (LR)
de Maine-et-Loire
Présidente



Annie Delmont-Koropoulis
Sénatrice (LR)
de Seine-Saint-Denis
Rapporteuse



Véronique Guillotin
Sénatrice (RDSE)
de Meurthe-et-Moselle
Rapporteuse

Consulter le rapport d'information

<http://www.senat.fr/notice-rapport/2020/r20-708-notice.html>