

Remerciements

Dans une démarche co-constructive pour faciliter l'accès des patients souffrant de pathologies rares, graves et chroniques aux thérapies géniques, nile a souhaité donner la parole aux acteurs du système de santé. Ainsi, la réflexion commune de six personnalités des mondes de la santé, de l'éthique et de l'économie a permis de mettre en exergue, au sein d'un manifeste, des propositions concrètes sur le développement et la mise à disposition des thérapies géniques en France et en Europe.

Dans le contexte de la présentation des travaux du CSIS et de la réunion de Choose France, un colloque sur l'accès des malades aux thérapies géniques, sous forme d'un cycle de conférences en ligne « un jour, une table ronde » a été organisé les 8 et 9 juin 2021. Ce colloque a été réalisé avec le soutien institutionnel de bluebird bio.

nile souhaite vivement remercier :

- Christian Anastasy
- Pablo Bartolucci
- Philippe Berta
- Anne-Lise Berthier
- Sandrine Bourguignon
- Rodolphe Bourret
- Nicolas Bouzou
- Serge Braun
- Bernard Charpentier
- François Crémieux
- Emmanuel Hirsch
- Jean de Kervasdoué
- Gérard de Pouvourville
- Laurence Tiennot-Herment



LIVRE D'ACTES

POUR

L'ACCES DES MALADES

AUX

THERAPIES GENIQUES

8 et 9 JUIN
2021

Améliorer la qualité et l'espérance de vie des malades atteints de pathologies génétiques rares ou graves grâce au développement et la mise à disposition des thérapies géniques en France et en Europe

Session
 du mardi 8 juin 2021
 8h30 - 10h30



**Quelles sont
 les questions nouvelles
 posées par le développement
 des thérapies géniques
 pour les patients
 et le système de soins ?**

Les objectifs de la session ont été de définir et objectiver le(s) changement(s) des paradigmes pour les malades, définir et exprimer la vision humaniste. Le besoin de connaissance et transparence. Expliquer précisément la nature particulière de ces thérapies . Exprimer le changement radical de vie, les risques encourus. Répondre au fantasme. Ensuite, du côté

des professionnels de santé, il faut aborder l'évolution qu'entraînent les thérapies géniques dans l'organisation du parcours de soin et la participation active des professionnels au niveau local d'un établissement. Cette nouvelle organisation doit être anticipée et élaborée afin de permettre un accès optimal des thérapeutiques aux malades.

Introduction et animation du débat par :

Olivier Mariotte, Président de nile

Débatteurs :

■ **Emmanuel Hirsch**, Président du Conseil pour l'éthique de la recherche et de l'intégrité scientifique de l'Université Paris-Saclay et directeur de l'espace de réflexion éthique de la région Ile-de-France

■ **Jean de Kervasdoué**, Economiste de la santé, professeur émérite au CNAM et ancien directeur des hôpitaux au Ministère de la Santé

■ **Christian Anastasy**, Ancien inspecteur général des affaires sociales, fondateur et ex-directeur de l'Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médicosociaux (ANAP)

Orateurs :

■ **Laurence Tiannot-Herment**, Présidente de l'AFM-Téléthon

■ **Professeur Pablo Bartolucci**, Responsable de l'Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge (UMGGR) à l'hôpital Henri Mondor de Créteil

■ **Rodolphe Bourret**, Directeur du Centre Hospitalier de Valenciennes

■ **Professeur Bernard Charpentier**, Président de l'Académie Nationale de Médecine

Synthèse de la première session

La première session, fut consacrée aux nouveaux enjeux posés par le développement des thérapies géniques, tant pour les patients que le système de soins. Elle permet de préciser les bouleversements de ces innovations pour les malades, d'exprimer leur dimension humaniste compte tenu de la nature particulière de ces thérapies et de voir quelles évolutions organisationnelles elles impliquaient. En effet, ces malades vont requérir une coordination et un suivi spécifique de leurs soins. Pour une prise en charge de qualité, il faudra notamment éviter la trop fréquente millefeuilleite procédurale et réglementaire.

Révolution thérapeutique, les prémices de la thérapie génique ont été révélés au grand public, en France, en bonne partie grâce au Téléthon et ceci dès la fin des années 1980. Association militante dont le leitmotiv est « innover pour guérir », son combat contre les maladies rares, au nombre de 7000, maladies souvent incurables, dicte sa dynamique depuis plus de 30 ans. Ses multiples collectes de dons ont contribué à l'investissement pour la recherche grâce aux 1,4 milliards d'euros octroyés à l'innovation, et aux 800 millions d'euros dédiés à l'accompagnement des malades et de leurs familles. Ce modèle peut servir de tremplin pour les prises en charge d'autres pathologies chroniques.

La volonté commune de tous les acteurs du système de la santé est de permettre que ces patients aient accès à ces thérapies qui vont transformer leur vie. Nos décideurs doivent soutenir cette voie si prometteuse et, notamment, les entreprises des biotechnologies comme la Génopole, couveuse de start-ups mais à qui les moyens octroyés ne sont pas suffisants pour accompagner jusqu'à la mise sur le marché des innovations qui y naissent. De surcroît, il est essentiel de

retenir le potentiel de nos chercheurs qui désertent la France car la rémunération et les moyens matériels et humains sont dérisoires par rapport à ce qui leur est offert à l'étranger. Enfin, les mécanismes de financement de la recherche doivent être revus et, notamment, il est essentiel de remettre en cause l'annualité budgétaire. L'aspect organisationnel est aussi essentiel et ceci tout au long de la chaîne des candidats médicaments, en passant par les essais cliniques jusqu'à l'organisation des soins quand une thérapeutique a été mise sur le marché.

De la paille à la réalité du terrain dans les structures hospitalières, il s'agit d'apporter une vraie réponse thérapeutique aux malades et à leurs familles. Pour y parvenir, il faut que le système de soins, en ville comme à l'hôpital, s'organise et qu'il soit financé de manière stable.

De la phase de dépistage de la maladie à l'administration du traitement de thérapie génique, le parcours de soins doit être à chaque instant suivi et coordonné. La mission du « Référent Parcours de Santé » est à développer comme le suivi psychologique du malade et de sa famille dont la vie va être transformée.

Nul doute que, là comme ailleurs, on assistera à une diminution du coût de ces thérapies. Elles nécessiteront de créer sur le territoire national des centres de référence qui organiseront un maillage d'experts organisés en réseau tant en France qu'à l'étranger. Non seulement la France se doit de rester dans la compétition internationale, mais elle doit y tenir toute sa place. Pour cela, le signal de nos décideurs est primordial et une condition nécessaire à la réussite de cette ambition. Pour y parvenir, il faudra élaborer un plan spécifique « thérapie génique » qui abordera tous les aspects évoqués jusqu'ici mais aussi la formation des acteurs et l'information des citoyens.

Contenu des actes de la première session

■ **Olivier Mariotte** : La mise en place de ce colloque nous a semblé importante du fait du changement de paradigme dans l'accès aux traitements avec l'arrivée de solutions thérapeutiques complexes comme la thérapie génique. Nous pensions, chez Nile en particulier, qu'un certain nombre de notions n'étaient pas encore explorées, qu'il y avait très certainement des ruptures et des bouleversements dans les phénomènes d'innovation et cela entraînait bon nombre de questions sur l'éthique, l'accès aux soins et l'organisation des systèmes hospitaliers.

Dans la session 2, seront abordées les questions relatives à l'attractivité de la France et la valorisation économique de ces thérapies géniques.

Dans une logique de travail commun, un groupe de personnalités qualifiées s'est réuni en vue de la création d'un manifeste*.

Ce travail commun a abouti à la constitution de 15 propositions regroupées sous la forme de 4 axes :

Favoriser l'accès rapide pour les malades en lien les instances de régulation, les professionnels de santé et les associations

■ lancer un plan ministériel de communication « grand public » afin d'apporter une information simple et compréhensible et démonter un certain nombre de fantasmes qui peuvent nuire à l'extension de ces techniques.

■ faire participer les patients à l'évaluation des essais cliniques, déclaration régulièrement faite par les autorités de régulation qui est malheureusement plus souvent une déclaration d'intention plutôt qu'une stratégie mise en place.

■ accélérer l'accès aux thérapies géniques en acceptant la valorisation des données en vie réelle. Nous sommes sur

des ruptures d'innovation, les temps d'exploration et de validation doivent être pris en compte. Les données en vie réelle sont nécessaires à l'avancement rapide de l'accès aux thérapies géniques.

■ affiner le processus d'évaluation des thérapies géniques en y intégrant d'emblée la notion de conditionnalité. Nous sommes au début d'une vague d'innovation, nous ne pouvons pas nous permettre d'attendre plusieurs années pour savoir si éventuellement l'accès des malades aux traitements peut être effectif. Il semble donc important que des évaluations conditionnelles soient mises en place.

■ acquérir, au niveau du soin, un savoir-faire pionnier. Adapter le système de soin, y associer les professionnels de santé et le monde des patients. Les structures de soin qui permettent l'accès à la thérapie génique sont des structures hautement spécialisées qui nécessitent une formation particulière du personnel. Autour de ces centres d'excellence se bâtissent des parcours de soins particuliers mais également la prise en charge du suivi des patients sur plusieurs années.

Adapter le système de soins, y associer les professionnels de santé et les promoteurs d'un nouveau modèle thérapeutique

■ développer de nouvelles compétences et reconnaître l'expertise. Il reste encore beaucoup à faire en ce qui concerne la formation initiale et continue des équipes qui vont prendre en charge les malades bénéficiaires de la thérapie génique.

■ prévoir la reconnaissance et la valorisation des nouvelles activités nécessaires au parcours de soin. Les parcours de soin seront différents, il faudra trouver les moyens de leur apporter de la qualité, de

la légitimité et de les valoriser de manière à ce que les professionnels de santé y adhèrent.

■ implanter en France des plateformes de haut niveau scientifique, inscrire cet enjeu comme une stratégie à part entière dans le Plan d'Investissement d'Avenir N°4. Il s'agit pour la France d'une chance en termes d'attractivité et pour sa recherche dans les maladies rares.

Adapter le système de valorisation et de financement

Les systèmes de valorisation économique et de financement font face à de nouveaux paradigmes. Nous avons appris auprès des autorités de santé que les arbitrages ministériels ont été rendus. De cette façon, les négociations entre les entreprises et le CEPS vont pouvoir se faire sur la base notamment du nouvel accord-cadre et ainsi faire avancer rapidement les négociations et le financement de ces innovations.

■ encourager la production de connaissance sur le fardeau des maladies traitées, pour les malades et leurs familles. Ce traitement one-shot ne peut apporter que des impacts positifs sur la vie des patients.

■ communiquer de façon large sur l'efficacité des thérapies géniques au regard des résultats scientifiques obtenus. Il s'agit de produire de la valeur et parvenir à créer autour de ces thérapies géniques un engouement positif.

■ faire évoluer le financement annuel vers une logique d'investissement :

identifier les enjeux des thérapies géniques en termes de valeur et mettre leur impact économique de long terme en perspective. Faire en sorte que la rémunération de ces traitements pour les industriels s'échelonne sur plusieurs années plutôt

qu'en un seul paiement.

■ appréhender globalement les enjeux de coûts, en termes d'impact pour le système de santé et pour les industriels-fabricants, en incluant notamment une réflexion sur des modes de fixation des prix et des modèles de financement en fonction de la prévalence et de l'incidence des maladies traitées. C'est d'autant plus crucial dans le sens où si aujourd'hui, la thérapie génique s'adresse aux maladies rares, demain, elle s'adressera également à des pathologies plus communes et plus larges en termes de populations, d'où l'importance de la prise en compte de ces incidences.

Promouvoir l'excellence médicale française au meilleur rang européen

C'est une chance pour la France d'avoir de la thérapie génique, nous avons une expérience et une expertise exceptionnelle dans le domaine, beaucoup de produits viennent de conception française. La recherche de qualité que nous avons, l'organisation avec les filières et les centres de compétence et cet ADN de création de piste thérapeutique doivent être mis en avant à l'échelle française et internationale.

■ encourager la compétitivité et l'attractivité de la France. Dotée d'un écosystème favorable, notre pays doit rester précurseur dans la recherche fondamentale et le soin des patients.

■ créer, en lien avec les instances publiques, les professionnels de santé et les associations, les modalités d'organisation de pôles pionniers. Faire en sorte que l'organisation française soit la meilleure, de manière à attirer les patients étrangers qui ne bénéficieraient pas de centres accrédités.

■ accompagner durablement et efficacement la mise en place d'une filière de bioproduction dédiée à la thérapie génique sur le territoire national.

Une enquête réalisée auprès de nombreux décideurs a démontré l'intérêt de ces derniers pour les thérapies géniques. En effet, tous se montrent favorables à l'accès aux thérapies géniques, la majorité d'entre eux (72%) expriment leur volonté d'avoir, en France, un Plan Thérapies Géniques spécifique, et pensent (71%) que la France peut être la terre d'accueil de ces thérapies.

D'autres points/questions ont été abordés tels que :

■ **Qu'est-ce que la thérapie génique selon vous ?**

C'est une solution thérapeutique créatrice de valeur mais souvent méconnue. De cette façon le besoin de communication est fort et reconnu par nos décideurs.

■ **Est-ce que la thérapie méritait une attention particulière de la part des pouvoirs publics ?**

Les décideurs ont acquiescé en exprimant la nécessité de lancer un plan spécifique qui puisse associer toutes les parties prenantes : les chercheurs, les industriels, les cliniciens et les patients.

■ **L'arbitrage interministériel vient d'être rendu**

■ **Le consensus a été approuvé en matière d'accès aux thérapies géniques**

■ **L'identification de leviers tels que la simplification des procédures administratives**, le fait de raisonner non pas sur une annualité

budgétaire mais sur une pluriannualité en ce qui concerne la rémunération des thérapies, l'augmentation du soutien financier porté à la recherche et la création de registres de données en vie réelle de qualité de manière à avancer rapidement sur la thérapie génique, favoriser sa tarification et avoir une possibilité d'échange avec les malades afin de partager de la valeur.

Olivier Mariotte : *J'aimerais avoir votre avis sur toutes ces questions qui posent une interrogation profonde sur l'éthique et l'innovation thérapeutique en particulier sur les thérapies géniques.*

Emmanuel Hirsch : Ce ne sont pas des questions d'éthique, ce sont des questions d'urgence politique. Nous sommes dans une démocratie avec des valeurs, de justice, de dignité, de respect. Nous sortons d'une période difficile où nous avons fait l'expérience du confinement et où les personnes dont nous parlons, sont atteintes de maladies rares. Ces personnes sont, du fait de leur maladie, souvent confinées, c'est-à-dire, dans l'incapacité de vivre leur vie, ce à quoi chacun d'entre nous aspire. C'est une question, à la fois, de respect des personnes, de leurs proches. Nous l'avons vu à travers le combat remarquable, depuis des années, de l'AFM, il y a des conquêtes sur les territoires de notre liberté, de notre démocratie et c'est ce dont il s'agit aujourd'hui. Deux aspects sont à prendre en compte : l'aspect technique et l'aspect biomédical, il doit être accordé au niveau de la recherche et du devoir de chercher et d'avancer dans les domaines de l'innovation. L'innovation est importante pour notre société moderne, elle gagne en dignité avec ce courage, cette audace de l'innovation. Ces innovations disruptives nous surprennent. Les enjeux reposent donc sur les questions suivantes : comment nous mobiliser les uns, les autres ? Quels sont les efforts économiques et financiers à

réaliser de façon à servir au mieux les valeurs d'une société en termes de solidarité, de sollicitude. On ne peut pas dire : il y a ceux qui sont privilégiés parce qu'ils sont en bonne santé, puis, ceux qu'on néglige un peu parce qu'ils sont, malheureusement, c'est leur destinée, dans un état qui justifie beaucoup plus notre solidarité que notre compassion. Donc pour répondre à la première question, ce n'est pas une question éthique, c'est une question politique avec des principes fondamentaux, tels que le principe de justice, le principe d'équité, grand principe de l'éthique qui dit qu'on a plus d'obligations à l'égard des personnes vulnérables. Ces personnes s'expriment à travers des structures associatives très dynamiques. Je souhaite rendre hommage au milieu associatif. Nous avons évoqué l'intérêt à toutes ces réflexions de la personne malade mais la personne malade ne se définit par sa maladie, elle se définit par ce qu'elle est en tant que citoyen avec sa réflexion, avec ses aspirations, ses ententes. C'est une chance qu'une société développée avec une recherche performante puisse se permettre cette aspiration : redonner du goût à l'existence, un sentiment d'appartenance, le goût de la vie en allant vers ces personnes qui sont amputées d'un part de leur existence. Ce qui m'a le plus frappé, c'est le fait que l'on dispose d'approches thérapeutiques qui permettent de guérir des maladies jusqu'à présent incurables souvent évolutives et des maladies qui retranchent. Des personnes jeunes pourront avoir un projet de vie, pourront s'intégrer en société, pourront avoir une famille, pourront avoir un emploi, pourront retrouver une dignité sociale. Concernant l'aspect économique, nous avons bien remarqué que notre société ces derniers mois a mis en exergue le « quoi qu'il en coûte ». Cette notion a une signification, une empreinte qu'il ne faut pas limiter à la gestion d'une crise d'un point de vue politicien. C'est une ques-

tion que chacun doit se poser, nous devons consentir à des efforts. C'est tout l'intérêt d'une rencontre comme aujourd'hui. C'est-à-dire que ce ne soit pas uniquement des questions de médecins purement médico-scientifiques, ce sont des questions de société. Chacun doit s'approprier des savoirs, des connaissances dans ces domaines compliqués mais aussi avoir une capacité d'influer sur les décideurs politiques.

Aujourd'hui, nous mettons la notion d'éthique un peu partout, ce n'est pas l'essentiel pour moi de vous faire un cours d'éthique. Nous pourrions justifier d'un point de vue des critères et principes éthiques ce dont il s'agit mais l'éthique doit être innovante, elle doit être engagée et pleine d'actions, c'est ce dont nous avons besoin aujourd'hui. Nous avons besoin de réconcilier une société avec ses valeurs, avec ce qui lui est essentiel. Au vu du combat mené par l'AFM depuis les années 1980, ils ont su montrer comment policer une société, comment permettre de trouver d'autres espaces à la fois d'actions, de solidarité et d'engagement, comment provoquer une recherche au moment de la période du sida ? J'aurais du mal à comprendre aujourd'hui, l'hésitation et la réticence des politiques face à une urgence indiscutable.

Olivier Mariotte : *Une interrogation se pose concernant le paradoxe qu'il existe entre l'accueil généreux de la population française, à travers le Téléthon notamment, et cette réticence à l'innovation. Nous ne sommes pas dans des phénomènes d'acceptation sociétaux extrêmement ouverts, qu'est-ce que vous en pensez et quelles sont vos réflexions ?*

Jean de Kervasdoué : Je pense que nous ne sommes qu'au début de l'acte 1 de la thérapie génique. Nous commençons d'accomplir un des rêves de l'humanité, celui de modifier le destin grâce à nos connaissances. Ceux qui, jusqu'ici, naissaient avec une maladie

génétique, quand ils avaient la chance de survivre, se préparaient à une vie de souffrance et trop souvent brève. Nouvelle extraordinaire : la thérapie génique peut modifier ce destin funeste. Cependant, le fait que l'on touche à l'essence même de l'être humain, c'est-à-dire à son génome, va conduire à des débats qui ne seront pas uniquement d'ordre économique. On ne pourra pas y échapper car 80% des maladies rares sont dues à des déficits génétiques même si, comme on l'a entendu, le Téléthon a su, depuis 34 ans, innover. L'an passé, deux millions de personnes ont participé aux dons ce qui montre le soutien du public pour venir en aide aux chercheurs qui s'attaquent à ces déficiences. Toutefois, cet enthousiasme sera, je pense, tempéré car, à mon avis, le climat change pour deux raisons.

■ La première, est que les innovateurs sont aujourd'hui des entreprises privées, et non plus de chercheurs des équipes universitaires. Le coût du traitement (entre 1 et 2 millions d'euros) va nécessairement interroger le public et les responsables politiques.

■ La seconde tient aux contradictions de l'opinion en matière d'application de la génétique. Comment un pays hostile aux OGM végétaux, voire à ceux d'origine animale, peut envisager l'accès à la thérapie génique humaine ? De surcroît, il est vraisemblable que le triste précédent chinois de transfert à deux jumelles du gène qui leur permet de ne pas être sensible au virus du sida, ceci sans débat éthique préalable, va être rappelé.) Toutefois, l'actualité peut aussi peser, cette fois de manière positive, car le public a découvert les progrès extraordinaires réalisés par les vaccins à ARN messenger et vont découvrir le potentiel thérapeutique des autres formes d'ARN. En résumé donc, je pense qu'il va y avoir, en matière de thérapie génique, un débat sur trois plans : le plan scientifique

et technique, le plan économique et le plan philosophique et éthique. Il faut qu'il ait lieu.

Olivier Mariotte : *J'aimerais que vous nous fassiez part de votre réflexion sur ce que les thérapies géniques ont changé en termes d'organisation dans les établissements et plus largement dans le système.*

Christian Anastasy : Le sujet de l'organisation est un sujet souvent considéré comme un peu ancillaire. Il y a d'un côté, des pionniers innovants qui promeuvent des innovations formidables et de l'autre, des financeurs plus ou moins réticents et entre les deux, il ne se passe rien. Or, lorsque l'on analyse le point de vue des professionnels de santé, l'une de leur grande source de démotivation est liée à la désorganisation des services, des circuits du système en général. Quand on interroge les patients, ils sont souvent atterrés par certains dysfonctionnements organisationnels.

Dans mon passé, j'ai analysé avec un professeur de l'AP-HP, qu'à l'hôpital de Stanford aux Etats-Unis, l'ensemble des professionnels avait souhaité que l'organisation soit orientée vers les patients. Il fallait que les patients soient pris en charge de façon humaine et de manière rapide. Des décisions spectaculaires pour nous, ont été prises, telles que la suppression de toutes les places de parking du personnel à proximité de l'hôpital pour permettre aux patients d'avoir un accès rapide à ces places. Ce sont des petits signes qui peuvent sembler passablement décalés par rapport à la hauteur des réflexions générales qui sont menées mais qui sont très importants. Il s'agit donc d'attirer l'attention des responsables sur la nécessité d'une bonne organisation.

L'organisation est un ensemble d'activités complexes qui consiste à bien informer les patients et les professionnels, considérer les professionnels de santé comme

des alliés dans la prise de décision en les rendant acteurs des innovations et des progrès, et valoriser les innovations par leur financement. Ces aspects doivent être liés à la complexité des nouveaux traitements et à leur généralisation. L'enjeu d'une bonne organisation est de concilier les démarches innovantes de quelques pionniers et leur diffusion à grande échelle auprès du plus grand nombre.

L'organisation du Téléthon est extraordinaire, elle a permis de faire passer des messages novateurs à des malades, des professionnels, des pouvoirs publics pour créer un consensus. Malheureusement, les pouvoirs publics ou les acteurs essentiels oublient souvent cet aspect organisationnel. Il est pourtant nécessaire de rappeler qu'il ne peut pas y avoir d'innovation sans un minimum d'organisation dans le système.

Emmanuel Hirsch : Pour qu'il y ait innovation, il faut le sens et la valeur d'une innovation. A notre époque, tout est innovation. Il y a des innovations qui ont une signification qui porte, c'est le cas dans les années 1980 avec l'innovation associative du Téléthon. Il y avait une réalité, il y avait un terrain, il y avait une expérience, une expertise et une invention, y compris dans le champ scientifique. Une association de personnes concernées a saisi la science et a provoqué voire a construit, en édifiant un dispositif scientifique, des publications internationales et des avancées que la science « d'avant » n'était pas capable de porter.

Nous sommes avec un cumul d'innovations disruptives, nous sommes surpris au quotidien par les travaux faits dans le domaine de l'intelligence artificielle mais nous devons davantage nous intéresser à l'intelligence humaine, à la créativité humaine. Cela permet à des personnes condamnées à une fatalité de surmonter le destin, de retrouver en humanité, en force sociale. Quelle fierté pour une société qui a besoin de se retrouver après cette crise

autour de repères importants, d'adhérer à un projet en termes de justice.

La question des vulnérabilités est fondamentale. Les vulnérabilités sont partagées, elles peuvent toucher la personne malade, un proche, un professionnel de santé, toute personne qui a des responsabilités est vulnérable.

C'est pourquoi, deux points sont à retenir de cette crise sanitaire : la loyauté et la transparence. Il s'agit d'échanger ensemble sur ces questions d'un point de vue démocratique car certains modes de pensée sont incompatibles avec le progrès et avec le risque du progrès.

Jean de Kervasdoué : La question va être de savoir : comment allons-nous faire ? Devons-nous faire un centre spécifique pour les maladies du sang ? Un autre centre pour les maladies neuro-dégénératives ? Qu'est-ce qui va être l'origine de l'organisation ? La thérapie génique ou la spécialité déclinée en sous-spécialités ? Allons-nous avoir l'équivalent des IHU dans ce domaine ?

Olivier Mariotte : *Laurence Tiennot-Herment, vous êtes la Présidente de l'AFM-Téléthon, en plus d'être une association, vous êtes un opérateur historique de la thérapie génique de par votre investissement depuis une trentaine d'années pour le Généthon, j'aimerais connaître vos attentes en termes d'accès, d'urgence autour de cette question de la thérapie génique.*

Laurence Tiennot-Herment : Le Téléthon 2020, malgré le contexte, a permis de collecter 77 millions d'euros, un chiffre qui montre la force et la puissance du Téléthon depuis 1987. Notre association est, en effet, opératrice dans le domaine de la recherche et plus particulièrement dans le domaine de la thérapie génique, c'est un choix que nous avons fait. Nous avons choisi cet axe parce que nous avons la mort aux trousses. Le choix de l'innovation s'est imposé parce qu'il n'y avait pas de solutions thérapeu-

tiques pour les maladies neuro-musculaires mais surtout pour les maladies rares. Avec la crise sanitaire que nous venons de traverser, je pense que tout a chacun est en capacité d'imaginer ce que ce peut être d'être confronté à une maladie pour laquelle il n'y a pas de solution.

80% des maladies rares étant d'origine génétique, il s'agissait d'abord d'aller sur les chemins de la génétique en développant des thérapies issues de la connaissance des gènes.

Au début, les innovations font rire, ensuite, font peur, puis deviennent une évidence. Nous sommes actuellement dans la phase de l'évidence. En 2019, nous avons organisé un colloque autour de la thérapie génique, intitulé « La révolution de la thérapie génique : comment la France peut-elle garder son indépendance sanitaire ? », les enjeux de l'accès des patients aux traitements y avaient également été abordés. L'objectif était de sensibiliser un maximum de personnes sur ce qui était historiquement en train de se passer sur le plan de la thérapie génique. Il s'agissait d'une révolution médicale du fait qu'il y ait de nombreux enjeux : pharmaceutiques, réglementaires, hospitaliers, éthiques. Révolution aussi par l'intérêt pour la cible thérapeutique, pour l'origine de la maladie, pour les gènes et pas seulement pour les symptômes. Il s'agit de cibler l'origine de la maladie en termes de modes d'administration notamment concernant le traitement qui s'administre en « one shot ». Le développement s'axe sur les candidats médicaments qui nécessitent une imbrication des expertises de la recherche jusqu'à l'application clinique. La capacité de production des industriels doit être également prise en compte, puisqu'à ce jour, aucun industriel est capable de produire à grande échelle ces candidats médicaments de thérapie génique. Un défi international est donc relever du fait de l'importance des coûts de bio-production. La question de l'organisation du système français hospitalier doit être considérée. Il

y a deux ans, j'ai eu l'occasion de visiter une douzaine de CHU français et de constater de quelle manière la possibilité d'accès à ces traitements innovants pouvait être la plus rapide. Il y avait là, un travail de culture et de formation à envisager, aussi bien du point de vue de l'organisation des soins que pour la possibilité au directeur hospitalier de commander des médicaments très onéreux. La circulation de ces médicaments au sein des équipes hospitalières nécessitait un travail d'accompagnement et d'accueil pharmaceutique notamment concernant les modes et les conditions d'administration, la prise en charge du patient au moment du traitement et toute la période de suivi post-traitement.

Outre l'accès des patients aux traitements, il faut aussi considérer leur accès aux essais cliniques et qu'ils soient les plus précoces possibles de manière à éviter toute perte de chance.

Olivier Mariotte : *Au sujet de l'accès aux thérapies et de l'accès aux essais cliniques, Pablo Bartolucci, vous qui êtes au contact du soin et des malades, est-ce que votre organisation a changé ? Quels sont les impacts que vous avez vécu par rapport à cette arrivée d'innovation telle que la thérapie génique ?*

Pablo Bartolucci : C'est une révolution, c'est la médecine du XXI^{ème} siècle qui nécessite un débat de société. Nous sommes aussi dans une continuité de la médecine millénaire où il y a un niveau d'attente d'excellence technique et humaine qui s'inscrit dans la relation entre le médecin et son patient. La gestion de la balance bénéfice-risque doit être comprise et intégrée par le patient. Notre rôle n'est pas de décider pour le patient mais de pouvoir lui donner le maximum d'informations pour qu'il puisse avancer sur la compréhension et le chemin qui mène à un choix commun d'ordre médical et personnel. De ce fait, la thérapie génique comme les autres

traitements lourds s'inscrivent dans cette démarche. Elle implique forcément cette partie d'information, de compréhension et la phase d'évaluation sur le long terme voire à vie. L'évaluation va être dépendante à la fois du profil de la maladie et du profil du patient. Le fait que la thérapie génique touche à l'essence même de l'individu implique une phase de suivi spécialisé avec des psychologues formés sur les modifications identitaires vécues par le patient, tant sur l'approche de la réussite que sur l'échec possible. De cette façon, nous sommes sur une véritable révolution. La prédiction est de plus en plus envisagée, c'est-à-dire, la possibilité de pouvoir envisager un traitement avant que la fatalité des maladies géniques soit réelle afin d'éviter leur venue et d'évaluer en temps réel les effets de ces différentes complications ou manifestations de la maladie.

Olivier Mariotte : *A ce sujet, est-ce que vous estimez que vous avez les moyens suffisants ? Est-ce que vous avez des équipes suffisamment formées ? Est-ce que les compétences et les moyens sont mobilisés pour faire en sorte d'aborder cette révolution et de donner un accès qui soit le plus libre et le plus large possible à tous les malades qui pourraient en bénéficier ?*

Pablo Bartolucci : Les moyens ne sont jamais suffisants mais pour autant c'est faisable. Au sein d'équipes formées, elles-mêmes impliquées dans ces démarches et cette continuité, il y a des adaptations nécessaires et indispensables telles que le suivi psychologique. La principale difficulté est d'ordre organisationnel. Il y a nécessité à ce qu'il y ait ce continuum, ce parcours de soin sur des durées extrêmement longues afin de collecter des éléments prédictifs précoces tout en ayant un réel suivi sur le long terme. Sur le plan des moyens, il existe quelques centres avec de tels écosys-

tèmes mais pas suffisamment. Ce pourquoi, il y a un réel besoin de débat de société. Ces nécessités organisationnelles et techniques vont de pair avec des moyens qui doivent être développés. En quoi le fait de traiter un patient de manière curable et définitive va avoir comme conséquences positives dans la société ? La question du prix est souvent évoquée en termes d'enjeux et ce que ça peut coûter à la société de donner une égalité ou une équité d'accès à un traitement coûteux. Quels vont être les effets positifs répercutés sur l'ensemble de la société sur les plans social (emploi) et familial ?

Olivier Mariotte : *Sur ces questions d'organisation, nous avons souligné le fait qu'il faille une organisation hospitalière qui soit moderne avec un management participatif, l'occasion pour moi, de donner la parole à Rodolphe Bourret, Directeur Général du CH de Valenciennes. En tant que directeur de centre hospitalier, qu'est-ce que vous suggère la thérapie génique ? Avec des équipes aussi motivées que les vôtres (taux d'absentéisme le plus bas des hôpitaux français), qu'est-ce qu'un directeur hospitalier voudrait mettre en place pour accéder à cette thérapie génique et porter un effort national voire faire rayonner un CH comme le vôtre au niveau européen ?*

Rodolphe Bourret : Une grande partie de mon parcours professionnel a été effectué dans les CHU. Mon expérience, en tant que membre de la conférence des directeurs généraux de CHU, au comité de pilotage des maladies rares, m'a permis d'appréhender cette problématique de diagnostic, de suivi, cette question des thérapies innovantes coûteuses nécessitant une expertise. Dans les CHU, dans les centres de référence maladies rares, nous avons des équipes habituées à gérer ce type de patients. Dans les centres hospitaliers, notre mission s'articule

essentiellement autour du soin. Les centres hospitaliers ont des domaines habilités aux maladies rares. Le centre hospitalier de Valenciennes est un centre labellisé pour les maladies auto-immunes rares qui traite environ 400 patients atteints par ces maladies. Une difficulté pose question : quelles légitimité et faisabilité a un centre pour être reconnu centre de référence et pour pouvoir traiter des maladies rares ? Doit-on banaliser les centres maladies rares ? De façon que la banalisation apporte son lot de communications. Je suis donc plutôt favorable à l'identification des centres sur les maladies rares. Les centres hospitaliers seraient les plus opérationnels et les plus proches des patients, raison pour laquelle il faudrait davantage les plébisciter en permettant un accès simple aux patients.

En ce qui concerne la recherche, les centres hospitaliers rencontrent certaines difficultés pour être promoteurs en travaux de recherche sur les maladies rares, il faut cependant nous donner les moyens d'y parvenir. Cet engagement dans la recherche passe notamment par la mise en place et l'animation de réseaux d'experts nationaux et internationaux. Je ne vois pas d'obstacle pour qu'un centre hospitalier puisse s'inscrire dans cette démarche, il suffit de mobiliser les moyens, favoriser la formation et mettre en œuvre les réseaux d'experts.

Olivier Mariotte : *Pour revenir sur ces questions d'organisation, les formations sont essentielles, mais également tous les partenariats à envisager et à développer dans les domaines de la recherche et des process industriels entre les entreprises et un centre hospitalier comme le vôtre. Dans la nouvelle dimension du soin qu'il va falloir mettre en place dans notre pays, ces partenariats sont de plus en plus fréquents, comment les appréhendez-vous ?*

Rodolphe Bourret : Les centres hospitaliers, au même titre que les CHU, sont

intéressés par ces partenariats industriels. Ces derniers permettent de porter l'innovation, d'augmenter la qualité des soins et de créer de la valeur humaine pour les équipes mais également de la valeur économique. Le fait d'être centre de référence sur les maladies rares permet au centre hospitalier d'être reconnu centre d'excellence, d'avoir une visibilité dans le sens où nous sommes capables de porter des projets complexes à haute valeur ajoutée avec une technicité. Nos laboratoires de biologie de haut niveau nous permettent de faire des analyses avec des séquenceurs de pointe et d'avoir des partenariats avec des industriels. Nous avons d'ailleurs dernièrement engagé un contrat avec un industriel international pour mener une étude sur la population diabétique sur notre territoire. Le fait d'être reconnu centre de référence ne peut qu'augmenter notre savoir-faire mais surtout permettre de créer une vraie filière santé au sein des CHU et des relais via les centres hospitaliers.

Olivier Mariotte : *Je voudrais désormais passer la parole à Bernard Charpentier, Président de l'Académie de Médecine. Nous avons parlé d'éthique, de formation des professionnels, de montée en compétences des équipes hospitalières, de parcours de soin, comment l'Académie de Médecine peut aider à cette motivation et peut porter autour de la thérapie génique cet élan ?*

Bernard Charpentier : Quand nous observons le panorama français, nous constatons -15% de financement de biologie santé depuis 10 ans, nous ne pouvons pas dire que la France favorise la biologie de santé. Je suis néphrologue et transplantateur d'organes, j'ai passé ma vie à transplanter des personnes qui avaient des maladies génétiques très fréquentes en néphrologie. Par la médecine, on a d'abord changé l'organe puis, changer

les cellules souches et enfin les gènes alors qu'on devrait faire l'inverse. La difficulté repose sur le fait d'avoir une organisation de recherche « from bench to bedside », de la recherche à la paillasse jusqu'à la recherche translationnelle. L'Académie a constitué un rapport sur la loi de programmation pour la recherche proposant des changements paradigmatiques et l'augmentation du financement en biologie de santé.

L'Académie est tentée de soutenir ces thérapies innovantes. Je voudrais mettre en exergue le projet d'Emmanuelle Charpentier, elle n'est ni ma fille, ni ma femme, elle a inventé le système de découpage, remplacement ou correction de gènes anormaux sur demande. Cette découverte fondamentale lui a valu le prix Nobel de chimie.

Pour insister sur les patients, ils déclarent : ne pas avoir demandé à naître, venir du néant, et plus, naître avec des ennuis. Une situation qui amène à des questionnements concernant la venue espérée de traitements adaptés. Le monde associatif a eu un rôle capital dans la naissance et l'évolution de la thérapie génique.

La France a tout intérêt à développer et soutenir les start-up, les grandes idées ne viennent pas forcément du CNRS, de l'INSERM ou du CEA mais des petites start-up. L'avantage de la Génompolé c'est qu'elle a su être une couveuse de start-up. Malheureusement, un manque de moyens permettant des possibles levées de fond est à déplorer. En guise d'exemple, nous pouvons citer le cas de François Hirsch, qui avait découvert un système de transfert de gènes in vitro chez la souris, une start-up a été créée, une première levée de fond modeste s'est faite, puis rapidement une seconde et finalement aucune suite. Cela démontre un problème de financement de base. Contrairement au Japon et Etats-Unis, le système des « spin off » universitaires en France n'existe quasiment pas parce que

la « hot money » est difficile à lever.

L'aspect bénéfice-risque et l'éthique sont très importants à prendre en compte : quelle thérapie génique, quel système, comment accélérer ce passage translationnel entre la paillasse et le service où qu'il soit ? Pourquoi les centres hospitaliers ne participeraient pas à cette innovation s'ils ont une structure de recherche fondamentale et clinique avec un garde-fou éthique ?

Il faut que la France quitte l'incantation, les Français sont à la fois idéologues et incantatoires, pour incarner davantage de pragmatisme. Je crois que la solution viendra des laboratoires académiques, pharmaceutiques et de technologie, avec les start-up et le monde associatif qui assurent ce lien.

L'Europe de la Santé n'est pas pour demain, il faudrait d'ailleurs peut-être la soutenir. La recherche dans Horizon 2020 représentait 79 milliards d'euros ; et Horizon Europe, pour le prochain plan dans les 4 ans à venir, concentre 87 milliards d'euros. Lorsque nous regardons les résultats de l'European Research Council à Bruxelles, nous pouvons constater que le nombre de contrats français est minime. Une certaine frilosité française est à noter concernant le montage des projets et le fait de bénéficier du financement de ces structures.

L'Académie est effondrée de constater que la France a raté des occasions en termes de financement de la recherche fondamentale et que l'industrie porte de l'intérêt aux maladies génétiques même si le marché ne concerne qu'un très faible nombre de malades et que les traitements sont coûteux.

Il y a encore beaucoup de travail à faire, j'espère que l'avenir va permettre de grands débouchés. J'aimerais tellement qu'un traitement soit trouvé pour la polykystose rénal, maladie autosomique dominante qui induit souvent la dialyse puis la transplantation rénale, et éventuellement la transplantation hépa-

tique. Ce serait une preuve expérimentale de réussite pour ces maladies génétiques néphrologiques.

Olivier Mariotte : *Nous avons besoin de l'aiguillon de tous, et je pense que celui de l'Académie de médecine en est un bon. Nous avons parlé de culturation et de l'acceptation sociale de la thérapie génique, il y a également toute une acceptation qui doit être faite par l'intégralité du process administratif, que pensez-vous de la connaissance qu'a l'administration française sur le sujet des thérapies géniques ?*

Jean de Kervasdoué : Il n'y a plus de polytechniciens. Nous sommes dirigés par des sophistes de formation administrative et juridique et, comme la presse a aussi cette formation, nous rencontrons dans la gestion de l'Etat, un problème d'expertise scientifique et technique. Le diagnostic que vous avez rappelé sur la grande difficulté en France de créer des start-ups malgré de nombreux mécanismes (crédit impôt recherche) est manifeste. Cette difficulté bien qu'elle soit diagnostiquée, connue, n'est pas encore traitée. Il n'y a pas eu de débat public sur ces sujets. Mais des groupes de travail phosphorent, espérons qu'ils aboutissent à des mesures concrètes.

Olivier Mariotte : *Laurence Tiennot-Herment, vous partagez le diagnostic de Jean ?*

Laurence Tiennot-Herment : Je le partage complètement. Je pense qu'il y a une vraie problématique qui empêche de passer de la recherche au médicament, puis, du médicament à l'accès des patients à ce médicament. Nous qui sommes opérateurs de la recherche, du développement du médicament, nous sommes en légitimité de nous demander, comment et pourquoi, en ce qui concerne la thérapie

génique, il y a autant de lacunes ? Nous avons des laboratoires de recherche d'excellence mais le système reste sclérosé par la multiplicité des organisations. Cette situation engendre un fonctionnement en millefeuille et en silos. Il y a un vrai blocage, nous n'avons pas la capacité d'apporter une bonne qualité de valorisation des découvertes faites au sein des laboratoires pour autant il ne manque pas de structures de valorisation mais le manque de moyens conséquents freine le développement thérapeutique. Nous pouvons citer l'exemple du médicament de thérapie génique destiné à l'amyotrophie spinale de type 1. Ce médicament issu de technologies développées par le laboratoire Généthon et par la biotech AveXis*, a nécessité des levées de fonds importantes et coûte aujourd'hui plus de 2 millions d'euros sur le marché. Il faut donc faciliter le développement de la recherche du candidat médicament, cela passe par la capacité de lever plusieurs millions d'euros pour faire preuve d'une certaine indépendance sanitaire.

D'autre part, en tant que site hospitalier et en termes d'accès, il faut savoir faire des choix et savoir dire « non » à certains, ne pas faire une politique de saupoudrage de manière à construire une vraie filière indispensable pour amener ces candidats médicaments de la recherche jusqu'au patient.

Olivier Mariotte : *Pablo Bartolucci, quelle est votre opinion sur le sujet ? Est-ce que l'on dispose d'une administration favorable, animatrice ou plutôt d'un corps contraignant et normatif ?*

Pablo Bartolucci : Nous sommes sur un principe d'intention inscrit dans une dynamique extrêmement positive, en revanche sur le plan concret et pratique, nous sommes des spécialistes du millefeuille et du silo. En tant qu'académique, formé avec l'idée de la santé publique, je

l'ai vécu en travaillant dans une logique de « bed to bench, bench to bed ». C'est-à-dire avoir des problématiques de patient, trouver des solutions en laboratoire et revenir pour les appliquer au patient. Des inventions, des dépôts de brevet sont ainsi proposés, malheureusement, en France, la rémunération promise des chercheurs est rarement effective, ce qui engendre une démotivation de ces derniers quant aux dépôts des brevets et un abandon de ces propositions qui pourraient être utiles et appliquées aux patients. Il n'y a pas réellement de promotion auprès des industriels. En appui de la loi Jardé, de ses possibilités et dans une nécessité de transparence, j'ai créé une start-up dans une logique de « spin off », une start-up qui puisse faire des preuves de concept et porter un investissement au sein d'un établissement. Seulement, d'un point de vue concret, un problème se pose : il faut environ un an pour passer des conventions avec les trois instances tutélaires du laboratoire. Cette situation engendre la fuite des start-up aux Etats-Unis, lieu où la compréhension des mécanismes de financement est effective et où il y a une réelle assimilation du domaine de la recherche académique avec la possibilité d'être dans le monde de l'industrie. Nous sommes en France dans une très bonne optique mais des lacunes sont à mentionner dans le passage à la pratique. Bernard Charpentier : La Covid-19 a prouvé que l'argent peut être mobilisé et que des transferts de masse peuvent être effectués, nous pouvons citer les succès de Moderna et de BioNTech. La question est donc de savoir : comment pouvons-nous fléchir cet argent sur les maladies génétiques et faire de la biologie médicale une priorité sociétale ?

Olivier Mariotte : *J'aimerais revenir sur la question de l'accès. Avec l'innovation thérapeutique, nous allons créer une nouvelle innovation : celle du parcours*

du soin, en partenariat avec les équipes soignantes et les familles. J'aimerais connaître votre avis, Laurence et Pablo en particulier, sachant que c'est aussi une spécialité de l'AFM-Téléthon puisque vous avez créé des postes de responsables de parcours de santé qui accompagnent les malades et leurs familles, comment voyez-vous leurs rôles à l'avenir auprès des malades qui auront bénéficié de la thérapie génique ?

Laurence Tiennot-Herment : L'organisation par filière de soin** au travers des plans maladies rares est une innovation performante. Cette organisation assure la pluridisciplinarité dans la prise en charge des patients.

D'autre part, grâce aux moyens du Téléthon, environ 1,4 milliards d'euros ont été investis dans la recherche et 800 millions d'euros dans l'accompagnement des malades et des familles depuis le premier Téléthon en 1987. Ces investissements ont permis de faire naître un métier, celui de « Référent Parcours de Santé ». Ce référent est chargé d'être l'avocat de la personne malade et de sa famille, la dimension familiale est très importante, et de l'accompagner dans son parcours de santé et de vie de l'hôpital jusqu'à la maison. Il fait en sorte que jamais le patient ne sorte de la filière de santé, c'est l'un de ses points de vigilance. Il est également le référent de la personne malade dans son approche globale, il est le trait d'union entre le secteur sanitaire et le secteur médico-social. La question du soin étant traitée à l'échelle régionale alors que celle du handicap en conséquence de la maladie est considérée au niveau départemental, le référent permet de faire le lien entre les niveaux. Il a toute son importance dans le suivi des malades atteints de maladies neuro-musculaires ou chroniques et évolutives qu'elles soient rares ou fréquentes.

Jean de Kervasdoué : Qui paye ce référent ? La sécurité sociale ?

Laurence Tiennot-Herment : Les référents parcours de santé sont établis dans les services régionaux, au nombre de 180 salariés, et sont financés par les fonds du Téléthon. Effectivement, nous aimerions que cette expérimentation qui a montré toute son efficacité soit recon- nue et prise en charge par le système de santé français.

Jean de Kervasdoué : C'est un sujet central qui dépasse le cadre des maladies rares et plus largement tous les soins à domicile.

Laurence Tiennot-Herment : Il faut ce lien de l'hôpital au domicile, cette personne qui ait une vision globale et qui soit dans une logique d'approche globale du malade et de sa famille.

Olivier Mariotte : Jean en tant que professeur émérite au CNAM, je pense que pouvez avoir un rôle positif pour la reconnaissance de ce métier.

Jean de Kervasdoué : J'y travaille, notamment pour les entreprises de soin à domicile.

Emmanuel Hirsch : Nous sommes passés de l'innovation thérapeutique à l'innovation sociale. Comment ces thérapies géniques ont une incidence sur la vie ? C'est aussi pour que la société vive avec des valeurs et avec du sens. Se fixer des projets, des intentions, c'est important.

La question de l'identité de la personne est également à prendre en compte, c'est une mutation quasiment ontologique. Ces personnes n'ont pas demandé à exister, nous avons des responsabilités à leur égard. Dès lors que nous avons des capacités d'intervention, nous devons agir. Les dons du Téléthon sont une manière de valider une démarche éthique et politique visant à soutenir ces personnes malades. Nous sommes face

à une société impatiente et en colère vis-à-vis de l'administration et face à ce qu'elle a produit dans ses excès et ses ravages décisionnels ces derniers mois. Pour moi, l'administration ce n'est pas de l'abstraction mais bel et bien des personnes en particulier et souvent des invisibles qui prennent des décisions en notre nom. Nous sommes impatients d'une autre manière de décider. Nous avons parlé de choix, il faut que les critères soient précis, connus et transparents. Nous avons besoin de personnes capables de rendre des comptes à notre société. Notre société, par rapport aux questions que nous abordons, n'est pas uniquement dans une approche médico-scientifique, elle est dans une approche politique. Derrière le combat du Téléthon, toutes les maladies sont concernées, c'est l'image de la personne malade, l'acceptabilité des lourds handicaps qui étaient invisibles, loin de nos préoccupations. Le Téléthon a su donner une existence sociale et une dignité à des personnes malades. Nous voulons mener le même combat dans un domaine innovant, producteur de valeurs. Nous voulons démontrer notre fierté d'être dans une démocratie. Je pense qu'il y a également une question de justice vis-à-vis des pays qui n'ont pas la chance d'avoir un système de santé similaire au nôtre et d'un système économique qui peut financer des évolutions en matière de santé. En termes de justice, le fait que des personnes démunies puissent bénéficier d'un accès aux thérapies géniques est également une question importante. Nous devons nous rendre compte que ces approches scientifiques innovantes permettront demain, que le coût de la molécule ne soit plus aussi élevé. Toutes les avancées scientifiques nous permettent de dire que l'innovation a un prix et une valeur sur le long terme. Nous allons permettre à ces personnes de guérir et la science biomédicale d'évoluer.

Nous sommes tous alignés, nous devons être audibles.

Olivier Mariotte : C'est tout l'objectif de ce colloque d'être audibles. Pablo, en ce qui concerne ce parcours de soin, cette volonté d'apporter le meilleur service, comment souhaitez-vous faire monter en compétence vos équipes sur cette cascade du parcours de soin qui doit s'étagier depuis l'administration de la solution thérapeutique au malade et l'horizon de sa nouvelle vie ? Comment allez-vous faire en sorte que les équipes puissent l'accompagner hors de la structure hospitalière ?

Pablo Bartolucci : Nous nous trouvons dans un réseau extrêmement complexe qui nécessite des centres de haute technicité et un cadre large à l'échelle de la société. La question principale est de savoir : quel est l'élément central dans un dispositif ? Pour nous, c'est le patient, il est le fil conducteur du parcours de soin. Les filières de santé dans les maladies rares ont très bien organisé le territoire avec des centres de référence et des centres de compétence. Sur des approches comme la thérapie génique, il est évident que pour pouvoir combiner tous les éléments et l'écosystème nécessaire, il faut un élargissement des centres dans les 5 ans à venir. Ces centres doivent travailler de pair avec les centres de compétence. Il y a actuellement une cinquantaine de centres sur la filière, il y a plus de centres de compétence que de centres de référence. L'intelligence voudrait que les pôles de recours aient un lien et un suivi qui soient totalement intégrés entre ces pôles de recours et ces pôles de compétence. Or, actuellement, les budgets transmis par les plans maladies rares vont uniquement aux centres de référence. Les centres de compétence s'articulent généralement autour d'un esprit très volontaire, mais en termes de retombées économiques, selon le nombre

de patients traités**, ils rencontrent des difficultés de gestion de prise en charge sans un financement spécifique. A l'échelle européenne, nous avons des centres de recours qui pourront assurer ce genre de traitements, des centres de compétences qui seront en complète relation avec ces centres référence. N'oublions pas non plus le lien ville/hôpital. Actuellement, bon nombre de mes patients n'ont pas de médecin référent parce qu'ils font face à des déserts médicaux. Comment pouvons-nous travailler avec des patients qui résident à 200 kms de mon centre et qui m'appellent pour soigner une angine ?

Olivier Mariotte : Justement sur le lien entre hôpital et médecine de ville, comment peut-il s'organiser sur un territoire par rapport à ce type de prise en charge ?

Rodolphe Bourret : Je voulais citer un exemple qui ne concerne pas uniquement les maladies rares mais qui peut avoir une analogie reprise pour le suivi de la prise en charge. Nous menons actuellement un projet visant à récupérer les diabétiques qui ont déserté les parcours de soin. L'objectif est de les prendre en charge suffisamment tôt pour éviter l'arrivée de pathologies lourdes prises en charge trop tardivement et induisant des coûts onéreux du fait du manque de suivi quotidien. Sur notre territoire, nous avons créé un lien entre la ville, la communauté pluriprofessionnelle du territoire de santé, les infirmiers libéraux, les pharmaciens et les hospitaliers. La collectivité territoriale via les CCAS nous fournit des données sur leurs populations et les patients via les médecins hospitaliers sur la localisation de ceux qui sont diabétiques suivis ou non en faisant des croisements avec l'hôpital. Une fois que nous avons identifié, par quartiers, les patients atteints de diabète, nous avons des informations sur ceux qui sont suivis régulièrement en

* L'administration de la solution thérapeutique au malade nécessite son hospitalisation, environ 3 semaines.

** Dans les centres de compétences, les files patients peuvent représenter jusqu'à 400 patients

médecine générale, d'autres en médecine hospitalière et ceux qui ne bénéficient plus de suivi. Par le biais des infirmiers libéraux, nous intervenons auprès de ces diabétiques dénués de suivi pour pouvoir les réinsérer dans un parcours de soin conventionnel. Nous parvenons à avoir une vue systémique collective et identifiée sur nos patients en mobilisant tous les acteurs dans cette logique de prise en charge. Ce processus de coordination des acteurs peut s'appliquer aussi bien à la filière de santé sur le diabète qu'à d'autres filières. Je pense que nous pourrions très bien imaginer ce type de réseau et de prise en charge pour la thérapie génique.

Olivier Mariotte : *Jean, vous aviez une question.*

Jean de Kervasdoué : Pablo, comment faites-vous pour la gestion, la conception et le partage de votre base de données ? Qui la gère ? Qui y a accès ?

Pablo Bartolucci : Nous gérons actuellement 4000 patients. Nous avons créé notre propre outil patient. La filière s'est dotée d'un outil patient collectif non coercitif. L'Europe essaye de se connecter, sur les filières maladies rares, à ce genre d'outil. Ce n'est que le début d'une volonté d'aller vers un outil commun de gestion du patient et pas de la donnée nécessairement.

Olivier Mariotte : *Il nous reste quelques minutes, j'aimerais que chacun d'entre vous puisse me donner son mot de conclusion.*

Christian Anastasy : Le lien entre la valeur de l'organisation actuelle et son efficacité a été évoqué. Il y a énormément de matière grise concentrée en un seul lieu, et plusieurs d'entre eux sont déportés dans plusieurs centaines d'agences, les deux ne com-

muniquent pas, voire se confrontent. Nous constatons vraiment des conflits entre l'administration centrale et les agences qui conduit à un éparpillement des moyens. Sur le plan maladies rares, nous comptons 387 centres de référence, 1757 centres de compétence et 83 centres de ressource, nous sommes à même de nous demander quelle est la valeur de cette organisation ? Elle est surcoûteuse, peu productive, conflictuelle et animée par des personnes de bonne volonté mais elle ne permet pas d'avoir des choix tranchés puisqu'il faut à la fois concilier la proximité de l'approche sociale et la concentration de la technique. Nous nous posons la question de la valeur des thérapies innovantes, mais je pense qu'il faut se poser la question de la valeur des organisations.

Bernard Charpentier : La problématique vue aujourd'hui dépasse largement le contexte français. Je plaide pour un institut européen de la santé de manière à diluer la pieuvre technico-administrative française. La compétition avec la Chine et les USA va nécessiter des efforts français, nous restons un pays de taille moyenne sur tous les plans.

Emmanuel Hirsch : En ce mois de juin 2021, l'enjeu n'est pas de lutter contre une pandémie mais de lutter pour la vie. C'est une chance, une opportunité que nous avons devant nous. Face à cette mort aux trousses, il faut que nous ayons la vie comme préoccupation. Derrière la vie biologique, c'est la vie de personnes qui peuvent apporter beaucoup à notre société. Ce combat contre la fatalité, contre la maladie, est un combat fort qui donne de la vitalité, du sens à notre démocratie. Il procède d'un grand principe philosophique lévinassien : « on n'abandonne pas », chacun à notre manière nous devons être présent. L'hôpital est le cœur de la cité, il porte au quotidien la vitalité d'une société en termes de confi-

ance, de crédibilité, de valeurs. Vous avez su réunir les composantes de la société, celle qui donne du sens. Nous mènerons le combat en tant que citoyens.

Rodolphe Bourret : Il faut mobiliser toutes les bonnes volontés qui veulent s'intéresser au sujet et avoir des moyens qui soient alloués aux projets plutôt qu'aux réseaux. Nous constatons qu'il y a de très forts lobbyings au niveau de l'attribution des moyens et je crois que nous pourrions nous orienter vers de vraies compétences, par exemple, sur des jurys internationaux, pour pouvoir attribuer les moyens de manière vertueuse.

Pablo Bartolucci : Je pense qu'avec la thérapie génique, nous sommes à un tournant de l'histoire de la médecine qui n'est pas forcément spécifique de la thérapie génique mais à l'environnement de médecine actuel au sein de la société. De nos décisions vont dépendre les 30 années à venir.

Jean de Kervasdoué : Nous sommes tous insatisfaits de la situation actuelle voire en colère, c'est un bon signe.

Laurence Tiennot-Herment : La crise actuelle a montré combien la santé doit revenir au premier plan dans les préoccupations de nos décideurs. Il faut que notre pays sache faire le choix de l'innovation. Nous devons organiser notre écosystème pour amener l'innovation au lit du malade en simplifiant le paysage et en anticipant.

cupations de nos décideurs. Il faut que notre pays sache faire le choix de l'innovation. Nous devons organiser notre écosystème pour amener l'innovation au lit du malade en simplifiant le paysage et en anticipant.

Olivier Mariotte : *C'était passionnant ! Nous avons abordé les questions d'accès et d'organisation. Lors de la prochaine session, nous nous intéressons aux questions de financement et d'attractivité de la France. Nous devons retrouver de la fierté dans notre pays, nous avons une recherche de qualité, des moyens humains de qualité. Il nous faut montrer qu'il y a une voie qui s'ouvre pour la France en ce qui concerne la thérapie génique pour faire en sorte d'attirer les talents, les financements, les entreprises, pour soigner nos malades et peut-être les malades d'autres pays qui n'ont pas la chance de pouvoir se doter de centres d'excellence comme les nôtres.*



Session
du mercredi 9 juin 2021
8h30 - 10h30



Quel doit être le système de valorisation et de financement des thérapies géniques ?



La France et les industriels de la thérapie génique, quel rôle pour l'attractivité ?

Deux aspects capitaux permettent aux malades d'avoir accès aux thérapies géniques. Le premier aspect est la reconnaissance de la valeur économique de la thérapeutique et son financement. Il sera mis en exergue la façon la plus propice d'intégrer l'évaluation médico-économique dans la valorisation de ces thérapeutiques ainsi que l'approche économique et financière à proposer, avec cette nouvelle logique « d'investissement ». Le second aspect est la compéti-

tivité et l'attractivité de la France. Pour assurer un accès aux malades à ces thérapeutiques, la France doit non seulement se doter de plateformes de soins d'excellence, mais également d'une politique économique, industrielle et de soins pour les thérapies géniques. Elle doit être complétée en termes d'investissements au sein des établissements de santé et en termes de politique incitative et attractive pour les industriels et biotechs.

Introduction et animation du débat par :

Olivier Mariotte, Président de nile

Débatteurs :

■ **Anne-Lise Berthier**, Auteure et animatrice du site de Bio-Pharmanalyses Journaliste spécialiste des biotechnologies, du médicament et de l'industrie pharmaceutique

■ **Nicolas Bouzou**, Économiste et essayiste français, directeur du cabinet de conseil Asterès et co-fondateur du Cercle de Belém, directeur d'études au sein du MBA Law & Management de l'Université de Paris II Assas.

■ **Gérard de Pouvourville**, ancien titulaire de la Chaire Santé de l'ESSEC Business School et ex-directeur du Centre de Recherche en Economie et Gestion de la Santé INSERM/CNRS/Paris Sud

Orateurs :

■ **François Crémieux**, Directeur de l'établissement, AP-HM, Marseille

■ **Sandrine Bourguignon**, Directrice Real World Solutions, IQVIA

■ **Serge Braun**, Directeur scientifique de l'AFM-Téléthon

■ **Philippe Berta**, Député MODEM du Gard, Président du groupe d'étude des maladies rares

Synthèse de la seconde session

La seconde session s'est interrogée non seulement sur le système de valorisation et de financement des thérapies géniques mais aussi sur l'attractivité de la France pour les industriels, publics et privés. Elle a permis d'évoquer des pistes sérieuses pour l'évolution et l'amélioration du système de santé qui permettraient une meilleure prise en charge des patients, en leur favorisant l'accès aux thérapies géniques grâce à un modèle économique novateur apte à stimuler le rayonnement de la France.

L'innovation thérapeutique dans le domaine des thérapies géniques est en pleine expansion : des centaines de produits candidats sont actuellement en phase d'essais pré-cliniques et cliniques à l'échelle internationale. La recherche et le développement de thérapies géniques revêt alors un intérêt stratégique majeur. Cependant, les politiques d'attractivité en France et en Europe ne permettent pas aux entreprises du secteur de bénéficier d'un terrain propice. Bien que la recherche française soit efficiente dans ce domaine, replacer la France au rang de pionnière en thérapie génique nécessite impérativement de favoriser le développement de ces entreprises et l'industrialisation de leurs procédés de fabrication en améliorant les rendements de production via des technologies de rupture.

A l'horizon 2030, les dépenses de santé devraient représenter 13% du PIB français. Premier secteur économique du pays, cet écosystème totalise quatre millions d'emplois et un Français sur 20 travaille dans le domaine de la santé, soit un ratio équivalent à celui des maladies rares. La présence de toutes ces forces vives sur notre territoire constitue un moteur essentiel pour le rayonnement et l'attractivité de la France. Mais un changement de paradigme est indispensable. La santé doit être considérée comme un domaine créateur de richesses

et d'externalités positives. Elle doit pouvoir jouir d'investissements financiers, politiques et sociétaux conséquents pour être à la hauteur des enjeux en matière de sécurisation du parcours de soins et d'accès des patients aux thérapies géniques. Atteindre cet objectif implique de stimuler les politiques de coopération entre les acteurs de la recherche publique, notamment via les CHU, et les entreprises privées pour accélérer le développement des médicaments de thérapie innovante. Les dynamiques ainsi créées constituent des leviers fondamentaux pour mieux potentialiser les résultats de notre recherche et nourrir un cercle vertueux profitable aux patients et à l'ensemble de la population, tout en démontrant l'excellence des centres de recherche hospitaliers français.

Les problématiques de tarification et d'accessibilité des traitements ont mis en exergue les limites du modèle économique conventionnel. Dans une logique d'accès à ces innovations, un modèle économique en rupture avec le modèle actuel doit être mis en place en collaboration avec l'ensemble des parties prenantes du système de santé.

Au-delà de la seule considération tarifaire, les thérapies géniques doivent être perçues comme un investissement pour les malades qui vont en bénéficier. Les jeunes malades traités vont générer des externalités positives au cours de leur vie. Néanmoins, le système français se heurte toujours à une difficulté à appréhender la valeur en santé. Le prix est justifié par les investissements générés réalisés. De plus, l'efficacité en termes de rentabilité collective s'avère aussi importante pour les thérapies géniques que pour certains traitements chroniques ou pour certains cancers, actuellement pris en charge par l'assurance maladie, sans compter les coûts associés à la prise en charge d'un patient non traité.

La question du prix des thérapies géniques et de sa soutenabilité à long terme doit être absolument tranchée face à l'arrivée d'une vague d'innovations pour le traitement de pathologies plus courantes. La crise sanitaire ayant généré un environnement plutôt favorable pour sortir du seul sujet du prix, il est judicieux de réfléchir de manière plus globale au mode de financement de ces traitements innovants. Le projet de refonte de l'ONDAM est en cours et met en exergue les mots clés de programmation et d'anticipation. La visibilité existe ; l'arrivée des produits est connue et prévisible. Le contexte est donc propice pour anticiper et éviter une certaine frilosité en termes de financement.

L'accessibilité des patients aux thérapies géniques est encore trop lente, mais un développement rapide du suivi des données en vie réelle peut aider à corriger cette situation. Alors que des données confirmatoires doivent être générées dans un délai maximum de trois ans, soit à la fin du développement du produit ou de la collecte de données via le registre demandé par la Commission de la Transparence, il est indispensable de revoir la doctrine de la HAS et de pouvoir travailler sur des critères intermédiaires. Ce changement d'état d'esprit est en cours, de même que progresse la notion d'un SMR conditionnel permettant un remboursement provisoire sur la base d'une production rapide de données (intermédiaires ?). Les questions sur l'efficacité à long terme ne doivent pas non plus être préjudiciables à une mise à disposition rapide des thérapies géniques, dès lors que leur efficacité à court terme se manifeste immédiatement. Aujourd'hui, tous âges confondus, enfants et adultes, ces thérapies sont synonymes de vies sauvées, avec un niveau d'efficacité qui n'est pas discutable. Ici, la réévaluation des registres des données en vie réelle va jouer un rôle clé pour traduire concrètement les apports de la thérapie génique en termes de limitations du handicap, d'années de vie

gagnées et de qualité de vie.

La question du prix est aussi étroitement liée aux coûts de production. Dans le cas de Zolgensma®, ils représentent à eux seuls près de la moitié des deux millions d'euros du prix final, et ce, sans tenir compte des coûts de recherche et de la prise de risque. Des économies d'échelle peuvent être générées avec un appareil de production suffisamment important et une amélioration des rendements de fabrication qui permettront de réduire le prix final du traitement.

Le cas de Zolgensma® est aussi un exemple quasi « emblématique » d'un défaut d'esprit entrepreneurial en France. Alors que les travaux de recherche à l'origine de cette thérapie génique ont été réalisés en France avec le soutien de la générosité publique, la perte de valeur pour notre pays a déjà été estimée à plusieurs milliards de dollars. Si les investissements nécessaires avaient été consentis dès le départ, ils auraient donc été, à l'évidence, largement amortis et la place de pionnier de la thérapie génique de la France en aurait été d'autant plus renforcée et crédibilisée.

Au-delà de l'aspect économique et financier, il n'est pas non plus possible de négliger l'effet de ces traitements sur la qualité de vie des patients ni d'occulter leur impact sociétal. Une réflexion profonde s'impose donc quant à la volonté politique d'une prise en charge optimale des thérapies géniques conjuguant accès rapide et simple des patients à ces traitements innovants et opportunités pour la mise en place d'un véritable marché des thérapies géniques. L'année prochaine la France sera à la tête de la Présidence tournante de l'Union Européenne, autre grand rendez-vous pour assoir la stratégie européenne dans le domaine des maladies rares et dans le positionnement de l'Europe en tant que plateforme incontournable pour la mise au point et la commercialisation de thérapies géniques.

Contenu des actes de la seconde session

Olivier Mariotte : Bonjour à tous, vraiment merci d'être présents avec nous. Nous sommes là pour la deuxième session de ce colloque qui porte sur l'accès des malades aux thérapies géniques et j'ai le plaisir d'avoir avec nous Anne-Lise Berthier qui est journaliste spécialisée en particulier dans tout ce qui concerne la prospective des nouvelles technologies, Sandrine Bourguignon qui est directrice générale chez IQVIA, Philippe Berta qui est Député du Gard, François Crémieux actuellement Directeur général de l'APHM, Serge Braun qui est le directeur scientifique de l'AFM-Téléthon, Gérard de Pourville qui est économiste de la santé, et Nicolas Bouzou économiste, qui nous feront l'immense plaisir de d'aborder un thème qui aujourd'hui est extrêmement important pour notre session numéro 2 : le financement et l'attractivité de la France en ce qui concerne la thérapie génique.

Alors juste pour rappeler la genèse de ce colloque, nous avons demandé à six personnalités de l'univers de la santé : Anne-Lise, Gérard, Nicolas, Jean de Kervasdoué, Christian Anastasy, Emmanuel Hirsch de bien vouloir réfléchir justement sur ce changement de paradigme que représentait la thérapie génique et nous avons abouti avec ce travail en commun à la création d'un manifeste pour l'accès des malades aux thérapies géniques. Ce manifeste comporte 15 propositions qui nous semblaient importantes pour doter la France d'une stratégie nationale pour les thérapies géniques. Je rappelle les grands axes de propositions, il y en a quatre :

- Favoriser l'accès rapide pour les malades en lien avec les instances de régulation les professionnels de santé et les associations : on a des problèmes de communication qui sont importants et donc il va falloir véritablement faire de la communication pour expliquer ce que sont les thérapies géniques.

- Il faut également adapter le système de soins, y associer les professionnels de

santé et les promoteurs d'un nouveau modèle thérapeutique. Quand on voit la complexité de ces prises en charge, on ne pourra pas se contenter de faire une sorte de continuité avec ce qui existe déjà dans le système de santé et il va falloir se doter de structures spécialisées et de centres d'excellence.

- Il faut, bien entendu, adapter le système de valorisation et de financement et on en parlera aujourd'hui puisque c'est un de nos 2 thèmes de travail.

- Enfin il faut promouvoir l'excellence médicale française au meilleur rang européen et c'est également avec nos débateurs et nos orateurs aujourd'hui que on va pouvoir aborder ce sujet.

Je voudrais passer tout de suite la parole à Anne-Lise pour poser la problématique de la thérapie génique en termes de chiffres et de prospective.

Anne-Lise Berthier : Je vais essayer de vous donner un petit panorama de l'écosystème global de la thérapie génique aujourd'hui. Cela fait à peine plus de 30 ans que les premiers essais de thérapie génique ont été menés aux Etats-Unis et maintenant elle est entrée dans l'arsenal thérapeutique avec 16 produits qui sont autorisés dans le monde, dont 8 en Europe. Un domaine en explosion complète : les données de l'Alliance for Regenerative Medicine (ARM), qui est une organisation qui regroupe un peu plus de 380 acteurs publics et privés qui sont actifs dans les domaines de la médecine régénérative et des thérapies avancées, nous montre qu'on a plus de 1200 produits de thérapie génique qui sont en développement aujourd'hui dans le monde. Bien sûr, l'essentiel de ces produits sont en phase préclinique, pour 69 % d'entre eux et 25 médicaments sont actuellement en phase 3. Le nombre de produits qui entrent en clinique est en croissance exponentielle depuis plus de 5 ans. En 2015 on avait 50 essais cliniques de produits de thérapie génique qui étaient ini-

tiés chaque année, maintenant il y en a plus de 220 par an. Encore une fois comme pour l'ensemble du secteur des biotechnologies, ce sont encore les États-Unis qui sont en tête avec plus de 650 essais en cours devant la Chine qui a, elle, plus de 300 essais en cours tandis qu'arrivent en 3ème et en 4ème position le Royaume-Uni et la France avec à peu près une centaine d'essais.

Au niveau des indications thérapeutiques, la majorité des résultats encourageants jusqu'à présent concernent des maladies rares, en particulier des pathologies du système immunitaire, des pathologies rétiniennes et des maladies hématologiques comme la bêta-thalassémie ou encore les hémophilies. Le champ de la thérapie génique s'est lui aussi considérablement élargi pour les cancers, les maladies neurodégénératives par le progrès du développement de vecteurs non viraux avec les apports de la biologie de synthèse et de l'identification de nouvelles cibles. Des avancées fondamentales car on estime qu'aujourd'hui 70% des maladies visées par un traitement de thérapie génique en cours de développement pour des pathologies n'ont aucune solution thérapeutique.

En terme économique, le marché est en croissance exponentielle : il devrait dépasser les 35 milliards de dollars en 2027 alors qu'il était estimé à 3,2 milliards en 2019. Il existe beaucoup de sociétés dans ce secteur. Selon le rapport de l'Alliance for Regenerative Medicine plus de 530 sociétés actives dans le monde dans ce secteur avec un peu plus de 110 de ces sociétés qui sont présentes en Europe.

Initialement avec les premiers essais de thérapie génique, il s'agissait de laboratoires académiques, essentiellement américains, cependant les sociétés de biotechnologies se sont très fortement installées sur ce secteur et ce secteur a été complètement assimilé à des petites sociétés de biotech. Depuis maintenant

cinq à six ans, les Big Pharma montrent un intérêt certain pour ce domaine, par le rachat de petites sociétés, ou de produits. Pour exemple, l'acteur le plus actif aujourd'hui en termes de développement préclinique c'est le japonais Astellas qui a 23 produits au stade clinique, ils sont rentrés dans la thérapie génique en 2018 montrant l'intérêt manifeste des Big Pharma.

Autre point important, la nécessité de maîtrise d'une grande diversité de métiers pour assurer le développement de vecteurs, la conception et le scale-up des procédés de production, le développement et la production des matières premières et réactifs nécessaires pour la fabrication de ces contenus. S'en suit, une phase tout à fait essentielle qui est la vérification de la sécurité virale et biologique à la fois des installations et des produits finaux, qui demande des spécificités techniques très poussées.

Le nombre d'acteurs publics et privés capables d'assurer l'ensemble de cette chaîne est relativement réduit. Les grands façonniers à couverture internationale comme Thermo Fisher ou Catalent sont parmi les rares sociétés capables de regrouper en leur sein toute ou partie des compétences nécessaires pour pouvoir gérer ces traitements innovants. Cependant les unités de fabrication et aussi les projets de construction de nouvelles installations restent concentrés aux États-Unis. Depuis 2 à 3 ans une tendance à une augmentation des capacités de production en Europe est observée, mais ces développements se font pour l'essentiel par le rachat par des façonniers américains de petites unités de production européennes. Ce qui signifie qu'il n'y a pas encore de développement d'unités de production suffisantes pour permettre à nos biotech européennes d'avoir accès à des slots de production pour assurer le développement de leur propre produit. Alors des opérations de rachat de sociétés déjà ex-

istantes c'est par exemple ce qui s'est passé en France avec le rachat de YposKesi par le groupe sud-coréen SK, en Belgique la reprise des unités de production de thérapie génique du français Novasep par un très grand façonnier, l'américain Thermo Fisher, ou encore l'unité master cell d'Orgenesis reprise par Catalent. Au niveau de la production, existent deux goulots d'étranglement majeurs. A la fois, un problème de disponibilité des capacités de production, (qui limite actuellement beaucoup les possibilités de développement et de mise à disposition des produits de thérapie génique), et aussi la persistance d'un certain nombre d'obstacles scientifiques et techniques qui sont particuliers à ce secteur, comme le très fort besoin de pouvoir augmenter les rendements de production des vecteurs.

Le marché de la production des vecteurs à la fois viraux et non-viraux est d'ailleurs un marché en forte croissance. Sa croissance est anticipée à plus de 20% sur la décennie à venir, avec ce problème de la présence de 50% des capacités de production qui sont elles aussi aux États-Unis. Concernant le panorama français, aujourd'hui une vingtaine de sociétés en France développent des produits de thérapie génique et une dizaine de sociétés proposent des prestations de service dans la chaîne de développement des produits de thérapie génique. Ce nombre reste trop réduit et il n'y a pas en France de structure qui a la capacité de produire des lots commerciaux sur le sol français. Dans le cadre du grand défi biomédicaments, deux sites académiques ont obtenu le label d'intégrateur industriel. Ces installations disposent de capacités pour la production de lots pour la recherche, ou de lots pour la recherche clinique. Leurs missions vont quand même être relatives puisqu'il n'y a pas la possibilité de produire des lots commerciaux. Leur travail sera d'améliorer et d'optimiser les rendements de la bioproduction avec l'espoir d'y arriver très vite.

Les défis ne vont pas manquer dans le domaine de la thérapie génique dans les mois et les années à venir. Un espoir afin que la France puisse relever le défi industriel de la thérapie génique, que la France réussisse le stade de l'industrialisation, qu'elle assume son attractivité et qu'elle prenne des décisions.

Olivier Mariotte : *Merci beaucoup Anne-Lise pour ce propos introductif extrêmement intéressant. Nicolas Bouzou au-delà de la capacité de production et d'industrialisation, est-ce qu'il ne faudrait pas une politique spécifique en ce qui concerne les thérapies géniques, mettre en place quelque chose qui soit économiquement plus global, avoir une vraie vision en ce qui concerne ce champ pour en faire un domaine véritablement attractif pour la France ?*

Nicolas Bouzou : Oui exactement car tout va ensemble dans l'environnement des thérapies géniques. Nous sommes vraiment dans un domaine dans lequel la question des soins est très liée à la question de la production, et aussi à la question de la localisation de la production car nous avons besoin d'être assez près du patient, assez près de l'hôpital.

La chaîne de valeur doit être assez concentrée autour du patient nous obligeant à réfléchir d'une manière assez différente de nos habitudes concernant la production. Les débats sur la santé en France, sont généralement directement autour de la prise en charge avec les composantes du remboursement les incitations monétaires pour que les gens n'aillent pas trop à l'hôpital, comment on fait pour solvabiliser les innovations thérapeutiques... Il est très souvent oublié le côté « de l'offre » car la santé n'est jamais considérée comme un secteur économique en développement. Un manquement dans le débat en France, je pense d'ailleurs que c'est lié à un input culturel, c'est à dire que l'on considère que la santé ne doit pas être trop mêlée

avec des questions économiques parce que cela ferait perdre de sa noblesse au sujet, et donc du coup on ignore tout le côté création de richesse, production et toutes les externalités positives qui vont avec, ce que la R&D localisée en France peut apporter en termes de salaires et d'emplois. Dans ce sujet nous sommes obligés de tout penser en même temps, et dans le manifeste que nous avons réalisé il y a tous ces aspects : les apports pour le patient, les problèmes éthiques mais aussi les questions économiques, les questions d'attractivité. C'est d'ailleurs un bon moment en ce moment pour traiter ce sujet parce qu'il va y avoir le Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), en principe devraient être abordées les questions de production, de souveraineté sanitaire, ou encore d'autonomie stratégique. Ces sujets avaient été d'ailleurs traités lors des précédentes éditions du CSIS mais la difficulté s'en est suivie de tirer des conclusions concrètes en matière de politique publique.

Il y a une dizaine de jours plusieurs gouvernements européens, notamment le gouvernement français et le gouvernement allemand, ont décidé de mettre en place une coopération spécifique alors pas sur la question des thérapies géniques mais sur la question de fond de la localisation du développement de l'innovation en santé sur le territoire européen dont il faut espérer que les thérapies géniques en fassent parties car il y a un besoin : les données présentées précédemment sont extrêmement précises la France a un retard à rattraper en matière de production et d'innovation. S'il ne s'agit pas de développer dans toutes les industries en France, très honnêtement le pays a des avantages compétitifs dans ce domaine à faire valoir.

Deux domaines avec un avantage compétitif à faire valoir pour les thérapies géniques et pour lesquels une politique publique industrielle un peu plus proactive peut être menée pour 3 raisons. Pre-

mière raison, prime en France et en Europe une qualité de capital humain en thérapie génique, par de très bonnes équipes de recherche, notamment de recherche fondamentale, dans différents domaines. Le problème reconnu est qu'en France les études financées, les chercheurs s'en vont et vont créer de la richesse ailleurs, et là c'est évidemment un énorme problème mais ce terreau en termes de capital humain existe. Deuxième sujet, un marché en France très attractif car la demande est bien solvabilisée avec un niveau de prise en charge qui est très important, un Etat-providence qui fonctionne extrêmement bien et on est nombreux donc il y a beaucoup de malades. Si les maladies rares sont rares mais les gens qui souffrent de maladies rares ne sont pas rares, c'est-à-dire dire qu'il y a un marché très segmenté la raison pour laquelle il y a un besoin de politiques publiques. Les maladies rares concernent énormément de gens, la raison pour laquelle le Téléthon est devenu une institution si importante en France ; en plus, la France est bien placée en essais cliniques, enfin un système d'ATU qui fonctionne assez bien. Enfin, il existe en France un terreau entrepreneurial même s'il n'est pas massif, il représente une vingtaine d'entreprises actives sur le sujet en France. La France ne part pas de rien. Comme souvent en France on a quelque chose de très solide mais qui ne prospère pas, qui ne grandit pas suffisamment vite. Ainsi, avec le capital humain, le marché, on a des entreprises : il y a quelque chose à faire. Des manques existent bien sûr, il n'y a pas de très grosse biotech par exemple mais il se passe quelque chose. Alors comment on fait ?

Il y a un sujet de co-investissement public-privé car le business model du secteur s'y prête. En fait, la problématique microéconomique des thérapies géniques est qu'il y a beaucoup de gens concernés, (donc c'est important), mais le marché est très segmenté puisque les

maladies rares sont rares, même si elles concernent beaucoup de gens, pris individuellement évidemment elles sont rares, et la thérapie génique demande des coûts de recherche et développement très élevés.

Le modèle micro-économique n'est pas extrêmement sympathique en fait car vous maximisez les coûts et vous avez des marchés qui ne sont pas extrêmement larges. Il y a quand même une prise de risque qui est importante sachant que le taux d'échec dans l'industrie pharmaceutique est très élevé : il est à peu près de 9999 sur 10000. Cela justifie quand même des co-investissements, et notamment un partage des investissements entre le public et le privé. Comme toujours, il est toujours un peu compliqué en France de mener des projets entre le public et le privé mais c'est cette direction qu'il faut prendre.

Deuxième chose, les ATU c'est super, les AMM c'est un peu plus compliqué. C'est après les ATU en France que cela se complique, c'est très lent donc c'est là qu'il y a vraiment des mesures à prendre pour aller plus vite.

Dernier sujet qui est extrêmement difficile en France, c'est la question du prix : c'est à dire qu'il faut qu'on arrive à voir le prix des thérapies géniques non pas seulement comme un coût mais aussi comme un investissement pour les gens qui vont bénéficier de la thérapie. En plus, les thérapies géniques sont le plus souvent destinées à des personnes plutôt jeunes, cela signifie que des personnes jeunes vont vivre grâce à une thérapie génique, ce qu'elles vont générer comme externalités positives au cours de leur vie n'a de toute façon rien à voir avec ce que cela coûte. Le problème en France, nous avons du mal à comprendre la valeur en santé.

Je fais une toute petite digression mais je voyais encore hier un article : « les vaccins sont chers ». Alors s'il y a vraiment quelque chose qui ne coûte rien ce sont bien les vaccins, enfin je veux dire même

les plus cher c'est 20€ la dose, nous on a fait des études sur les externalités positives des vaccins. Si c'était 10 fois plus cher, ce ne serait encore pas cher. Si c'était 100 fois plus cher, 2000€ la dose là ça commence à être un sujet.

La problématique est de ne raisonner qu'en coûts, comme une dépense mais on ne comptabilise pas les externalités positives. Et puis pour la question du prix, il faut qu'on soit capable de la voir aussi comme un input économique en termes d'attractivité. Il y a un moment en fait il faut savoir ce qu'on veut : si on veut que les entreprises viennent, il faut les payer, et vu les coûts il faut les payer à peu près correctement. C'est vraiment un choix mais si on veut être attractif, il y a au-delà de la question de prix, les liens de suspicion entre le public et le privé et le sujet du silo entre le sanitaire et l'économie qu'il faut casser. Il faut arriver à réfléchir en ces termes-là sinon tous les chiffres présentés par Anne-Lise ne pourront être améliorés et c'est dommage car la France a des avantages compétitifs à faire valoir.

Olivier Mariotte - *Gérard en tant qu'économiste de la santé le financement des thérapies géniques se heurte à ce frein culturel du prix, mais au bout du compte comment peut-on mieux définir la valeur, le modèle économique pour faire déjà en sorte qu'il y ait une acceptation sociétale de ces investissements, mais aussi qu'il puisse y avoir des conditions favorables pour l'accès des malades aux traitements mais aussi pour les investissements des industries. On sait aujourd'hui que l'arbitrage interministériel a été rendu sur la doxa qui va servir à la négociation des prix, mais comment voyez-vous ce financement actuel et quelles sont selon vous les pistes d'amélioration ?*

Gérard de Pouvourville - En écoutant Nicolas j'ai envie de me situer un petit peu dans la suite de ce qu'il a dit. C'est sûr qu'en France on a ce qu'on appelle

l'accès au marché remboursé, la discussion de la fixation du prix qui est un silo. Ici on parle silo qui est complètement indépendant d'un silo politique et industriel, même s'il y a des représentants évidemment de la direction générale des entreprises et du ministère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation au comité économique des produits de santé, qui sont là normalement pour défendre effectivement les enjeux industriels et scientifiques dans la fixation des prix. L'assurance maladie a quand même une caractéristique, elle rembourse quasiment tout ce qui est efficace. La problématique ici est celle de la rapidité, plutôt d'accès, et de limitation d'accès peut être dans l'utilisation des nouveaux produits. C'est un sujet extrêmement important pour des biotech émergentes, moins important peut-être pour les grandes industries pharmaceutiques s'il y a des durées d'accès au marché qui sont un peu longues. Ce problème affecte plus, effectivement, une entreprise comme bluebird bio, Alnylam ou autre pour qui l'accès au marché pour le premier produit est vital. La problématique est là et il y a un dogme qui est de dire que l'argent de l'assurance maladie ne doit pas financer la recherche en particulier la recherche privée. Ce sont des silos séparés et on a du mal à les faire communiquer, et d'ailleurs je ne sais pas s'il faut les faire communiquer, ou plutôt je vais donner quelques pistes pour voir comment on peut les faire communiquer sans rompre ce fameux dogme. Ce dogme en plus il est dans la réalité des mécanismes de fixation des prix en France qui restent quand même dans le cadre du nouvel accord cadre. Le fait que des laboratoires qui présentent des produits avec un haut niveau d'innovation tel qu'il est considéré par la fameuse amélioration du service médical rendu, peuvent poser leur prix entre guillemets, et quand ils posent leur prix d'une certaine façon c'est bien une acceptation par la puissance

publique de rémunérer finalement les investissements et les risques qui ont été pris par l'entreprise. Donc en réalité vous voyez que le dogme a quelques limites, et ce n'est que dans le cas où effectivement dans les produits qui apportent une amélioration considérée comme marginale, c'est là justement où on se dit « on n'a pas besoin de payer plus cher que les autres ». Pourtant cela peut être un problème pour les thérapies géniques parce qu'en fait un des problèmes justement des nouvelles innovations thérapeutiques et des thérapies géniques c'est qu'elles se situent en général avec un niveau de développement clinique qui est pas le standard qu'on attend d'un développement clinique complet de phase III pour plein de raisons (pathologie rare par exemple) et qui par conséquent ont des promesses de valeur très élevées mais pas l'évidence pour soutenir cette promesse de valeur, ce qui conduit dans ces cas-là éventuellement la Commission de la Transparence qui fait ce jugement de valeur à justement ne pas accorder un ASMR innovant, faute de data. Donc là il y a un vrai problème à résoudre, d'ailleurs quand on parle aux membres de la Commission de Transparence ils sont tout à fait conscients de cela. Ils n'ont pas envie de priver les patients d'innovation thérapeutique majeure, mais ils sont dans leur doctrine : il y a les critères, c'est la qualité de la preuve clinique, c'est évidemment la quantité d'effet produit, la sévérité de la maladie et l'existence d'un besoin satisfait mais c'est vrai que dès lors que reste cette incertitude on est un peu bloqué.

Dans le cas de la thérapie génique, en fait ce qu'on ne sait pas c'est combien de temps ça va durer, donc on est dans une incertitude quasi radicale. Alors il faut quand même être honnête la Commission de la Transparence et la HAS ont beaucoup avancé sur le sujet, d'ailleurs à la suite des travaux du CSIS. Ils sont confrontés à cette difficulté car les labora-

toires arrivent avec des développements cliniques qui ne sont pas complets, mais ils ont une AMM, donc la Commission de Transparence est bien obligée de prendre en compte le fait que des besoins importants sont non satisfaits où il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Alors on ne peut pas refuser l'accès sur ces produits, est-ce conforme aux nouveautés ? Les nouveautés, c'est de se dire qu'il faut absolument qu'on développe des suivis de données en vie réelle accessibles rapidement. En fait là la question c'est la rapidité : il faut absolument qu'on puisse avoir rapidement dans un délai maximum de 3 ans, des données confirmatoires qui peuvent venir soit de la fin du développement du produit soit du fait de la collecte de données, et d'ailleurs maintenant la Commission de la Transparence demande automatiquement la création d'un registre du produit. Il y a aussi la possibilité d'avoir des rencontres plus précoces, des procédures de fast-tracking, donc sur l'évaluation clinique il y a quand même un progrès qui est en train de se faire. Un autre progrès important est celui de pouvoir utiliser les fameuses données d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans l'évaluation des produits, ce qui n'était pas le cas avant. Alors pourquoi ce n'était pas le cas, parce que la procédure ATU ne conduisait pas nécessairement à une collecte très automatisée des données. Il y a cette idée de faire confiance, de prendre des paris, sur des données en vie réelle. J'attire simplement l'attention sur ce point, c'est que cela implique deux choses. Cela implique une anticipation, c'est-à-dire que très précocement il faut aller voir l'industriel en lui disant « qu'est-ce que vous avez dans votre phase I, qu'est-ce que vous avez dans votre phase II, où est-ce que vous en êtes et donc de quoi va-t-on avoir besoin rapidement ? ». Donc cela nécessite de l'anticipation et aussi un changement de critère de jugement parce que qui dit critères d'évaluation rapide veut dire que

l'on ne va pas s'amuser à attendre des gains de survie par exemple, on va avoir besoin de travailler sur des critères intermédiaires de résultats. Il y a ce changement d'état d'esprit qui est quand même en train de se mettre en place, et puis il y a la notion de SMR rendu conditionnel donc de remboursement conditionnel à la production de données extrêmement rapidement. Nous allons voir comment tout cela se met en place, pour le moment ce que l'on sait quand même, c'est que la partie collecte de données en vie réelle est quelque chose d'extrêmement important.

La partie évaluation clinique a un poids important puisque c'est elle qui va quand même donner une indication au CEPS en termes de prix, et là évidemment concernant les prix, tout le monde saute au plafond parce qu'on parle d'un million d'euros par traitement même s'il s'agit de one shot. Donc indépendamment du fait que ce prix est justifié par les investissements qui sont faits, je rejoins Nicolas en disant qu'on peut déjà démontrer dans le cadre actuel des études économiques que la rentabilité collective de ces produits est bonne, ou en tout cas que les thérapies géniques ne sont pas une exception en termes de rentabilité collective par rapport à d'autres traitements de maladies rares qui sont éventuellement des traitements chroniques. On a accepté de payer très cher pour un certain nombre de pathologies rares, par exemple pour la mucoviscidose, à juste titre ce n'est pas un problème, ou par exemple la maladie de Fabry où on paye environ 200 000€ par an pour traiter les patients atteints de long cours donc en fait la rentabilité collective des thérapies géniques ne fait pas exception à ce qu'on observe pour d'autres pathologies rares ou encore pour certains cancers. Après il y a des détails techniques, c'est à dire qu'on peut sans doute arrêter de faire des études médico économiques où on mesure la rentabilité du produit vie

entière, cela n'a pas de sens car on n'a pas les données probantes nécessaires donc il faut apprendre à travailler sur des données d'investissement avec des périodes limitées, 10 ans, 20 ans par exemple. Après il y a le problème du financement, on ne voit pas très bien comment on pourrait se passer de financement échelonné au cours du temps avec des mesures de performance, des points de passage ancrés sur la mesure des résultats. Sur la partie industrielle, dans l'ancienne convention cadre CEPS-Industrie, il y avait un article qui s'appelle l'article 18 sur l'utilisation des crédits CSIS, je pense qu'il faut le redynamiser avec un avantage c'est qu'on peut certainement rentrer dans un accord de prix favorable avec une entreprise avec des contreparties d'investissement, des contreparties fermes d'investissement scientifique et industriel. Il faut rentrer dans cette logique qui était celle de l'article 18 au début mais qui n'a jamais été utilisée qu'à dose extrêmement homéopathique. Si on paye un prix plus élevé à l'industriel au moment du lancement, le prix peut baisser au cours du temps, mais qu'en échange d'un prix élevé au départ, l'industriel doit investir en France ou du moins en Europe.

Olivier Mariotte - *Travailler sur l'efficacité et sur l'efficience donc ça fait partie des choses qui sont importantes et qui doivent en fin de compte on s'aperçoit qu'il y a un certain nombre de dogmes qui faut déconstruire pour pouvoir aborder plus sereinement les négociations de financement des thérapies géniques et faire en sorte qu'on arrive à un accès qui soit plus rapide encore.*

Gérard de Pouvourville : Absolument l'accès plus rapide, c'est en route quand même sur la partie accès au marché remboursé, le blocage aujourd'hui c'est le financement en termes de négociation. Il y a des mesures dans le

nouvel accord-cadre qui prévoient effectivement d'accélérer cela aussi donc on va dans la bonne direction. L'efficience sur l'approche médico-économique, c'est de se rendre compte que quand on fait des études de calcul de ratio coût/efficacité ou de ratio coût/années de vie gagnées ajustées sur la qualité, on s'aperçoit que les thérapies géniques sont pour le moment dans le spectre de ce qu'on obtient pour les pathologies rares en général, et qu'on a accepté de financer, et pour des pathologies rares avec des traitements chroniques. On est dans du rendement collectif qu'on a déjà accepté, et qu'on n'a même pas besoin d'ailleurs pour faire ce calcul d'intégrer les externalités positives sur l'emploi et cetera. Simplement sur la valeur économique dite « sanitaire » on sait déjà que l'on est dans l'ordre de grandeur, sachant que des traitements d'oncologie ont été acceptés avec des ratio coût-efficacité au moins aussi importants voire supérieurs à ceux qu'on accepte pour les maladies rares. Il faut ainsi arrêter de dire qu'on ne peut payer car dans la réalité des choses il est accepté en France de payer très chers des gains thérapeutiques pour les pathologies rares, pour l'oncologie.

Olivier Mariotte : *C'est vrai que comme le disait Nicolas cela concerne beaucoup de Français puisque les maladies rares concernent un Français sur 20, donc ce qui fait que c'est à peu près la même la même incidence que le diabète et donc ces maladies rares ne sont pas si rares que ça. Alors je voudrais tout de suite passer la parole à nos orateurs et je vais commencer par François Crémieux. François vous avez accepté de participer à cette table ronde et vraiment merci parce que la prise la prise de fonction du directeur général de l'AP-HM n'est pas une mince mission et le fait de pouvoir nous accorder un peu de temps aujourd'hui c'est vraiment très gentil. Je sais que vous devez partir rapidement après*

donc je vous donne tout de suite la parole, qu'est-ce qui va faire que vous allez faire en sorte que l'AP-HM soit un fleuron pour la France, participe à l'attractivité de de notre pays, encourage les thérapies géniques et quelque part permette peut être de traiter demain des patients allemands, des patients italiens, les patients grecs qui n'auront pas la chance d'avoir comme vous l'avez à Marseille par exemple dans certaines pathologies un ou 2 centres d'excellence qui font de la thérapie génique.

François Crémieux : D'abord merci pour l'invitation, et en fait pour essayer à la fois de prolonger les échanges précédents et rebondir autour de la question de Marseille et des CHU, je voudrais reprendre les 3 forces qui ont été évoquées tout à l'heure autour du capital humain, du fait qu'on a un marché relativement bien solvabilisé autour de la demande et effectivement des dispositifs ATU, et un monde de la santé qui est assez entrepreneurial et en tout cas avec beaucoup de gens plein d'énergie. Je voudrais rajouter une 4ème force, qui est un assez bon intégrateur qui ne peut évidemment pas être considéré comme étant ni unique ni déconnecté du reste mais que sont les CHU. S'il y a un endroit dans lequel des chercheurs fondamentaux très en amont qui sont sur le développement de thérapies innovantes pour demain, ce sont les CHU en lien avec les laboratoires INSERM et autres. Et avec une intégration très en aval en lien entre la fois les prescripteurs, les grandes pharmas et puis les centrales d'achat, ce sont également les CHU qui sont parmi les plus gros acheteurs de ces molécules de demain. Cela s'explique du fait que c'est principalement là que sont pris en charge dans des centres d'excellence et dans des structures intégrées, les maladies rares effectivement pour des patients nombreux. Alors autour de ces forces et de ces faiblesses, je voudrais insister sur le fait que si les CHU sont es-

sentiels, avec globalement en France un assez bon modèle très en amont de cette chaîne de valeur, c'est parce qu'on a effectivement une intégration par les équipes qui sont à la fois clinicien et chercheur, (à la fois par les questions qu'ils se posent quand ils rencontrent des malades, ils s'interrogent aussi sur les bonnes thérapeutiques), et puis ces mêmes personnes sont dans des centres de recherche ou dans des équipes avec des chercheurs fondamentaux, avec des équipes INSERM et CNRS qui font qu'on arrive assez bien à être rapide sur le tout début de la chaîne.

Pour bien connaître les Etats-Unis et des écosystèmes, comme nous avons un vrai avantage compétitif, là-bas pour faire le lien entre le clinicien qui voit le malade et un chercheur qui a beaucoup d'imagination, il faut monter une réunion. On a la chance en France depuis 1958 d'avoir un dispositif qui pour ce type de recherche est extrêmement intégré et qui est un vrai avantage compétitif. Pour prouver aussi la bonne foi s'il fallait le faire, il y a des domaines dans lesquels cette intégration-là à moins de valeur. On parlait tout à l'heure des dispositifs médicaux, je pense que cette valeur-là dans le champ de l'invention de nouveaux dispositifs médicaux est un peu moins flagrant, en tout cas pour ce qui est des thérapies innovantes c'est extrêmement fort donc on a cette force-là effectivement on a l'intégration en aval.

La difficulté, c'est l'entre-deux et là je pense qu'on a deux enjeux. Premièrement une meilleure coopération française. Vous me demandiez ce qu'allait faire l'AP-HM je vais d'abord vous répondre ce que je pense que devraient faire les différentes structures publiques et les différents CHU, j'étais encore à l'AP-HP à Paris il y a quelques jours, j'arrive à l'AP-HM la première de mes priorités sera la coopération entre nous. Je pense que nous n'avons pas les moyens pour la bataille que nous sommes partis pour mener d'avoir des stratégies qui soit con-

currentes entre les différents grands CHU et lorsque nous partirons sur des stratégies concurrentes il y a une seule chose dont on est certain, c'est qu'il n'y aura qu'un seul gagnant, puisqu'il n'y en aura qu'un seul qui soit à la fois très bon et un peu plus rapide que les autres. Donc toute thérapie innovante inventée ou développée aujourd'hui, il n'y aura à la fin de ce développement que probablement une seule équipe, un seul centre, une seule structure qui aura été suffisamment rapide pour convaincre des financeurs, des Big Pharma ou d'autres et c'est là qu'il faut faire le bon pari, c'est cette thérapie là qu'il faudra développer, donc la coopération à l'échelle française elle me semble être absolument indispensable. Elle n'est pas complètement innée, d'abord parce qu'il y a des logiques à la fois d'équipe, des logiques de fonds de recherche, de carrière individuelle, de directeurs de CHU qui ne poussent pas forcément à la coopération donc ma première réponse sur ce que fera l'AP-HM, j'essaierai de convaincre les excellentes équipes ici de développer des coopérations très fortes avec d'autres CHU français. Ce qui doit être une coopération délibérée à l'échelle France doit être une compétition bien organisée à l'échelle européenne. Ce qui est vrai entre CHU français va être vrai également au sein des CHU européens, si demain Vall d'Hebron (en Espagne), la Charité (à Berlin), Louvain (Belgique), Paris et Marseille partent sur la même thérapie, nous devons essayer de maximiser les uns et les autres nos chances de succès, la seule chose qu'on va réussir à optimiser c'est le nombre d'échecs. Déjà si on part à 5, il y en aura 4 qui échoueront puisque probablement à l'arrivée il n'y aura qu'un seul gagnant et donc à l'échelle européenne c'est la coopération qui primera, nous aurons du mal à se convaincre les uns les autres de s'interdire de partir sur tel sujet ou sur tel autre. En revanche, je pense que l'on peut organiser une compétition bien

structurée qui fasse que quand les uns partent sur un CAR-T particulier, les autres ne fassent pas de même, que quand les uns développent un MTI sur un sujet, les autres ne partent pas sur le même sujet, et que lorsque que l'un d'entre nous réussit à passer à une phase industrielle nous devenions acheteurs les uns des autres. Si demain le centre Meary, qui n'a pas été cité tout à l'heure mais qui est un des intégrateurs qui vient d'être labellisé et qui est au centre de l'assistance publique-hôpitaux de Paris situé à Saint-Louis, si demain Meary réussit à développer un CAR-T, y compris un CAR-T 2 MTI (médicament de thérapie innovante) de niche, qui permette de rentrer sur le marché il faudrait que Marseille évidemment, mais également Val d'Hebron et Charité se mettent d'accord sur le fait qu'on joue entre structures publiques-privées européennes et qu'on ne laisse pas un CAR-T ou une thérapie innovante concurrente arriver d'ailleurs à un niveau de qualité équivalent voire à prix moins compétitif être celui que nous choisissons donc il y a un enjeu d'organiser la compétition européenne. Ma troisième remarque c'est que dans cette période qui va de la découverte et la recherche très en amont jusqu'à la phase très en aval concernant les achats de MTI, il y a un enjeu de coopération entre le monde de la recherche et donc le monde des CHU au sens large. Il faut que les CHU et la banque publique d'investissement, la BPI, soit beaucoup plus en lien que nous ne le sommes aujourd'hui. Lorsqu'un chercheur vient me voir en me disant qu'il est au stade des premiers essais de phase précoce, il va falloir trouver les 2 ou 3 premiers millions d'euros pour faire le premier tour de table pour franchir l'étape suivante. Qu'est-ce que vous voulez que je réponde à cela que de dire qu'on va monter une réunion la semaine prochaine avec les bonnes personnes à la BPI, qu'il faut essayer de trouver ce premier tour de table afin d'avoir les pre-

miers investisseurs. Lorsqu'il y aura un deuxième tour de table à faire, nous serons aidés par des gens dont c'est le métier. Aujourd'hui c'est compliqué parce que l'on se connaît peu et parce qu'au-delà de se connaître les uns les autres nous ne disposons que de peu d'outils qui permettent d'avancer rapidement et ne pas perdre 15 jours, puis 15 jours, puis 15 jours, qui fait que à la fois même si on est extrêmement bons mais un peu plus lents que les autres, on finit par perdre. Dernière remarque sur l'intégration au sein de cette phase intermédiaire, il faut qu'avec les différents acteurs aujourd'hui qui ont tous envie de rentrer sur ce sujet-là parce qu'il est passionnant, parce qu'il est un sujet d'avenir, je pense par exemple aux régions. J'ai la chance de passer de la région Île-de-France à la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur qui sont deux régions qui se veulent extrêmement dynamiques dans ces domaines-là, qui ont des pôles de compétitivité, et il faut qu'on arrive à mieux articuler l'ensemble des acteurs qui aspirent à jouer un rôle ainsi cela concerne notamment nos élus et nos responsables politiques. Dernière remarque et je m'en arrêterai là, nous manquons d'outils techniques. Encore une fois vous imaginez que les médecins qui ici développent des MTI au sein de l'unité de thérapie cellulaire viennent me voir pour essayer de passer à l'étape suivante, je n'ai pas la possibilité de créer une start-up. En tant que CHU, je ne peux pas les aider, je ne peux pas prendre de parts dans une start-up éventuelle, je ne peux pas commencer à réfléchir à non pas qui va payer quoi dans les prochaines années mais comment est-ce qu'on va se partager la valeur lorsqu'on va réussir à la réaliser, à la concrétiser. C'est probablement plutôt dans quelques années, après plusieurs étapes qui vont être franchies, donc nous ne disposons pas aujourd'hui des outils techniques et opérationnels, donc réglementaires qui pour certains d'entre eux

relèvent du niveau législatif, d'autres probablement de niveau moindre de réglementation. Nous avons d'excellentes idées, une capacité en amont, qui je crois est assez exceptionnelle en France et globalement en Europe, je pense que nous pouvons avoir des vraies stratégies de coopération aux deux échelles. Nous avons une stratégie en aval qui est extrêmement prometteuse, encore une fois les ATU en sont un bon exemple. Il faut que nous armions les uns les autres à tous les niveaux et notamment au niveau des CHU pour avoir les outils qui nous permettent de franchir les étapes.

Olivier Mariotte : *Merci François. Ça veut dire que les phénomènes de coopération, de partenariat, entre les sphères publique, privée, économique, sanitaire, politique, même avec les acteurs qui sont les acteurs en dehors du monde de la santé comme les régions tout à l'heure sur lesquelles elles ont des compétences dans le domaine sanitaire mais pas forcément de force particulière pour investir dans le dans le domaine de la santé, c'est une rupture de paradigme là vous ouvrez un champ qui est tout à fait prometteur mais il va falloir qu'on fasse de l'éducation autour de tout ça, parce que je pense que tous les acteurs ne sont pas focalisés dans la même direction pour aller dans le sens que vous souhaitez.*

François Crémieux : *Mais parce que l'enjeu c'est de ne pas appliquer le terme de santé sur l'ensemble de ces enjeux. Lorsqu'on a besoin de développer une thérapie cellulaire il faut qu'il y ait des gens qui financent des thèses de doctorat. Je ne sais pas si nous sommes dans le champ de la santé ou pas mais les régions financent des thèses, enfin certaines régions financent des thèses, et on a besoin de financer des thèses qui ne sont pas forcément des thèses de médecine, et d'ailleurs qui ne sont principalement pas des thèses de*

médecine. L'un des enjeux c'est de financer des jeunes qui soient à l'interface de plusieurs disciplines : lorsqu'on a besoin d'accueillir une start-up et de l'aider à monter en compétence, je ne sais pas si c'est au prétexte du champ de la santé qu'il faut que les uns et les autres se coordonnent, c'est aussi au prétexte du développement économique de la région, de la création d'emplois, de la création d'écosystèmes de recherche et le développement qui vont avoir des impacts collatéraux sur ici ou là des lieux dans lesquels les chercheurs et le monde de l'industrie vont se rencontrer.

Je pense qu'il faut qu'on élargisse, enfin qu'on ait deux approches. Premièrement, oui il faut élargir le concept de santé et que nous fassions venir à nous des gens qui pensent que parce qu'ils n'en ont pas les prérogatives, la santé ne les concerne pas directement : je pense effectivement que souvent ils se trompent et que la santé ayant des externalités nombreuses, elle les concerne également. D'autre part la santé a besoin de faire venir à elle des compétences qui sont dans d'autres champs, économique, du développement même du développement territorial, on a beaucoup développé au moment du débat sur la taille des hôpitaux avec les hôpitaux de proximité, c'est qu'il y avait un enjeu à la fois de santé mais également de développement du territoire. C'est probablement vrai, c'est aussi très vrai dans la recherche et le développement et donc je pense qu'il faut à la fois qu'on acte en termes de enjeux politiques et de conviction, il faut également qu'on le concrétise dans des outils qui nous facilitent le fait de travailler ensemble.

Olivier Mariotte : *Merci, beaucoup c'était passionnant je sais que vous êtes extrêmement pris, peut être juste le point de vue de Philippe Berta, avec un politique justement.*

Philippe Berta : Je souhaitais intervenir surtout pour lui dire que je suis Vice-président du pôle de compétitivité Eurobiomed, vous avez cité les pôles de compétitivité, je mange à midi avec le nouveau président de Medicen d'ailleurs et j'espère que dans ce cadre-là enfin nous rencontrerons parce que j'ai perçu nous aurons rapidement des choses à réfléchir ensemble.

Je crois que la problématique du médicament, c'est de ne pas avoir su assumer jusqu'à présent sa transversalité. Je suis étonné de voir cette absence interministérielle autour du mot médicament, puisque les médicaments bien sûr c'est le ministère de la santé on le sait bien, en particulier dans toutes ces phases d'évaluation. Il y a un autre ministère que je trouve insuffisamment concerné, qui est le ministère d'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, donc le médicament forcément doit regarder aussi de ce côté-ci. Alors nous avons eu un petit effort de fait sur la recherche par la loi de programmation pluriannuelle qui est un bon starter mais que nous savons en santé insuffisant, et sur lequel il faudra j'espère revenir rapidement sur le plan budgétaire, et puis il y a le ministère de l'économie et des finances. Nous avons cette difficulté là aussi, une marche en silo entre trois ministères dont nous avons très bien vu les faiblesses d'ailleurs en début de pandémie, parce que si nous devons tirer des observations et peut être faire des correctifs sur cet « après pandémie », nous voyons bien que cette transversalité, il va falloir l'assumer différemment. Il va falloir peut-être réfléchir à une réorganisation complète, alors nous avons évoqué le CSIS, nous sommes tous sur cet espoir, je crois que nous sommes un certain nombre ici à avoir tenté de contribuer à cette réflexion du CSIS. Il y a un moment propice pour une petite révolution déjà organisationnelle, même si je ne veux pas tomber dans le travers français classique : un

problème égal nouvelle structure. C'est pas du tout l'objet, c'est vraiment un problème de rationalisation : il y a ce problème de rationalisation interministérielle, mais aussi à travers les 3 ou 4 grosses agences qu'il faudrait peut-être un jour mieux clarifier sur l'innovation. Nous entendons parler de l'agence de l'innovation en santé comme perspective pour le mois de juillet mais il y a probablement une agence unique à réfléchir sur les financements de la recherche, qu'elle soit d'ailleurs recherche fondamentale ou recherche clinique. Il faudrait probablement inventer un guichet unique pour l'évaluation avec une troisième agence. Bref, il y a cette structuration qui ne doit pas cacher le problème que M. Bouzou a effectivement immédiatement mentionné qui est une réflexion de fond, qui est le modèle économique en particulier pour les thérapies géniques et les thérapies cellulaires. Nous n'écarterons pas ce problème-là, aujourd'hui les chiffres ont été cités ils sont passionnants parce que cela fait quand même quelques décennies que nous avons tous les uns les autres un peu tendance à vendre, pré-vendre les thérapies géniques. Aujourd'hui c'est très agréable de voir que nous en parlons comme un fait acquis, en plein développement, en pleine explosion mais le modèle économique reste à inventer et aujourd'hui il n'est pas en place. Nous sommes en train de débroussailler, moi j'aime beaucoup d'ailleurs cette problématique des thérapies géniques, et au-delà de la thématique des maladies rares parce que j'essaie de la vendre autour de moi comme un poste d'avant-garde : c'est-à-dire que tous les problèmes auxquels nous avons dû faire face à travers les maladies rares et les solutions thérapeutiques associées, sont finalement la problématique de demain pour l'ensemble de nos pathologies. Nous sommes déjà quasiment dans la médecine personnalisée à travers cette thématique et aujourd'hui, nous savons

que le cancer n'est plus qu'un ensemble de maladies rares. C'est comme cela que nous essayons d'avancer ici à l'Assemblée nationale. C'est un combat très compliqué, je ne le cache pas, je le dis chaque fois que j'ai l'occasion de rencontrer des acteurs comme vous, il y a un travail d'éducation à faire au niveau des élus, nous ne partons vraiment de rien. La fragilité sur un coup de plume existe, nous pourrions très facilement totalement éradiquer un champ thérapeutique majeur, un champ économique majeur, pour nos 3 millions d'enfants souffrant de maladies rares. Je découvre cette fragilité de notre système qui nécessite, et je le répète à qui veut l'entendre en particulier les associatifs, un travail vraiment en profondeur même de la part des industriels auprès des élus, d'information, d'acculturation parce que l'échafaudage est une d'une fragilité extrême que je ne pouvais pas suspecter en arrivant là.

Olivier Mariotte : *Par ailleurs, je voudrais vous entraîner sur un sujet qui est justement peut-être un peu provocateur mais le ministère de la santé, est-ce qu'il ne doit pas d'une certaine manière arrêter d'être le ministère du médicament ? Parce qu'il faut penser les choses de manière différente, est-ce qu'il faut aller plus loin et se dire qu'après tout il faut peut-être créer une structure ? Alors Grégory Emery a été nommé auprès du Premier ministre pour préfigurer cette agence de l'innovation, une chance à mon avis parce que ses connaissances et ses compétences sont extrêmes et il peut faire un magnifique projet, mais je suis très content à titre personnel que ce soit au niveau interministériel puisqu'auprès du Premier ministre et pas simplement auprès du Ministre de la Santé. Cependant est-ce qu'on ne peut pas aller plus loin, est-ce que on n'a pas une forme de task-force de moyens particuliers à mettre en place pour faire en sorte justement, avec un groupe pluridisciplinaire, avec*

des gens comme François, avec des gens comme Serge, faire en sorte qu'on puisse dépasser ces cadres dogmatiques ?

Philippe Berta : Déjà je pense qu'il faut rappeler en préambule, que la santé c'est 13% du PIB, donc c'est le premier secteur économique du pays. Deuxième constat, nous avons été très bon et nous restons très bon mais nous avons quand même beaucoup reculé, je pense que si nous faisons état que nous sommes passés de la 3ème à la 8ème position dans la dernière décennie nous ne sommes pas très loin du compte. Donc vis-à-vis de ces 13% de PIB c'est une vraie question, est-ce qu'on est capable d'une réponse très forte avec de vrais moyens ? J'en ai parlé sur la recherche fondamentale nous savons très bien que nous n'avons pas trop de difficultés à la création de start-up dans ce pays, nous avons quelques difficultés en revanche à les accompagner dans leur financement. Je pense que si nous prenons vraiment la mesure, déjà à l'échelle politique, de ce que représente le médicament et de ce qu'il doit continuer à représenter dans ce pays, je pense qu'il faut effectivement peut-être lui créer un environnement propre en lien effectivement directement avec le Premier ministre. Nous avons su le faire finalement pour le handicap, je vois très bien un Secrétariat d'Etat dédié à la médecine du futur, avec des attaches aux trois ministères que j'ai précités, avec ces 4 agences, qui puisse effectivement gagner en degré de liberté et assumer toute la transversalité nécessaire sur toute la chaîne de valeur de la recherche fondamentale jusqu'au lit du patient. Je crois qu'aujourd'hui il faut aller vers cela, en tout cas c'est cela que j'ai proposé déjà quelque temps. Après, c'est une question de simplification et de moyens : est-ce qu'on a vraiment ce souci de simplification qui fait mal à toutes les étapes, au niveau du chercheur qui perd son temps dans des demandes de crédit, sur des

évaluations redondantes et cetera, et puis à l'autre extrémité des structures d'évaluation qui ont certainement de grandes qualités, nous voyons le travail fait par l'ANSM ces derniers mois, mais qui nécessite très clairement simplification pour surtout plus d'agilité et de célérité dans les prises de décision. C'est quand même de l'avenir d'entreprises dont il s'agit, et puis c'est aussi quelque part de l'avenir de notre recherche clinique parce que si nous continuons ainsi, à terme tous nos essais cliniques finiront par nous échapper. S'ils nous échappent, c'est plein de mauvaises nouvelles bien sûr en premier lieu pour nos patients qui seraient en première ligne, mais aussi pour nos CHU qui pour lesquels c'est quand même un outil tout à fait essentiel de visibilité, de développement et de moyens. Je ne sais pas si nous sommes prêts à aller plus loin, j'espère une décision forte, c'est le moment. Sachons profiter du temps présent, lors de cette pandémie très sincèrement nous avons été collectivement dans le secteur de la santé très malmenés. Nous avons eu une image renvoyée qui a été très négative, l'opinion publique est très sévère dans les études que j'ai pu voir sur sa vision de la santé et de la recherche, cela fait mal parce que oui nous avons encore de grandes qualités. C'est juste maintenant un problème de réorganisation rapide et de moyens, et puis en corollaire parce que je suis un pro-européen convaincu aussi savoir ce dont nous pourrions peut-être se débarrasser de façon hexagonale pour monter à l'échelon européen et quand il s'agit par exemple des essais cliniques en particulier dans les maladies rares, je pense que l'échelon européen pourrait être rapidement l'échelon le plus satisfaisant. Là c'est un autre contexte qui peut s'y prêter parce que la thérapie génique et les maladies rares ont des moments importants et intéressants à vivre, nous avons parlé du CSIS mais nous n'oublions pas non plus que l'année prochaine c'est la Présidence de

l'Europe par la France et que nous sommes un certain nombre à œuvrer pour qu'effectivement le thème des maladies rares soit un des thèmes qui vont être portés fortement par la Présidence française à partir du mois de janvier.

Olivier Mariotte : *François, une réflexion par rapport aux propos de Philippe ?*

François Crémieux : Je suis vraiment d'accord avec tout ça, je pense que toutes les propositions qui nous permettront effectivement de travailler ensemble que ce soit encore une fois à des échelons régionaux mais plus encore national ou européen sont importants. Ce qui m'importe c'est de partager notamment avec nos parlementaires les difficultés très opérationnelles que nous avons c'est-à-dire que je trouve que nous avons globalement de bonnes discussions sur les principes, sur notre ambition, sur le diagnostic, sur là où il faudra aller et cetera, et nous avons aujourd'hui des difficultés à faire le lien entre, encore une fois, la rencontre avec tel ou tel médecin qui vient de déposer un brevet ou qui vient de lancer une start-up et puis c'est quoi l'étape d'après ? Je me retrouve vraiment à des réunions dans lesquelles je ne sais juste pas organiser l'étape d'après, le système n'est pas organisé pour. Obtenir un PHRC, obtenir un financement pour une recherche pour un essai clinique, le système est rôdé. Il a des qualités et des défauts mais globalement il ne marche pas si mal que cela. Dès que nous sommes dans le champ de l'innovation et dans le lien avec la question de la création de valeur nous avons des obstacles fondamentaux qui sont y compris liés à des fondamentaux de la comptabilité publique, de la séparation entre l'ordonnateur et le comptable, du fait que l'assurance maladie ne finance pas les CHU pour que nous prenions des risques financiers. Je le comprends parfaitement sauf que quand nous accompagnons un chercheur dans un projet de

ce type-là, évidemment il y a une prise de risque et évidemment que tous les paris ne seront pas gagnants, il faut que nous arrivions à trouver des sas de décompression entre l'ensemble de ces enjeux qui fasse que quand nous faisons un pari et que nous nous lançons dans une aventure qui est à l'interface entre la santé de monde industriel, entre le fondamental translationnel ou clinique, nous ayons les outils pour le faire, aujourd'hui c'est vraiment compliqué. Nous avons des problèmes statutaires : il est compliqué de proposer un statut mixte à un chercheur qui, quand il est PU-PH ou quand il travaille dans un laboratoire, qui veut brusquement consacrer non pas une journée mais 3 jours à faire autre chose, comment est-ce que nous faisons en sorte que ce soit possible tout de suite et pas dans 6 mois ? Nous avons vraiment une série de difficultés qui sont extrêmement opérationnels mais qui trouvent leur source dans des dysfonctionnements ou en tout cas une inadaptation de notre champ réglementaire à ces nouveaux enjeux.

Olivier Mariotte : *Alors c'est un diagnostic que nous avons porté, puisque chez nile, nous avons monté à un think tank autour justement des jeunes entreprises ultra innovantes qui s'appelle « OO7 : Orphan Organisation Seven » puisqu'il avait sept entreprises au départ, et ce que nous appelons « la vallée de la mort », justement cela fait partie des choses sur lesquelles travaillent OO7, qui est ce passage d'une structure très jeune avec très peu de moyens, à cette amplification, cette possibilité de bénéficier d'une France attractive pour faire en sorte justement que nous puissions créer un terrain fertile à la mise en place, à l'implantation de ces entreprises, et à les attirer aussi sur le territoire français. Cela fait partie des défis qui sont importants et quand nous voyons, à l'heure actuelle les politiques qui sont menées par un certain nombre d'Etats, comme la Hollande par*

exemple pour ne citer qu'elle en termes d'attractivité des entreprises, ou par la Suisse, on peut d'une certaine manière se dire qu'on ne se donne pas les armes nécessaires pour faire en sorte d'attirer des jeunes pousses et de faire pousser les nôtres au sein de ce tissu économique. Nous allons reparler de financement maintenant, nous avons parlé d'attractivité, François vraiment merci de votre participation c'était vraiment super il faudrait que nous continuions à travailler sur ces sujets si c'est possible parce qu'il y a vraiment beaucoup de choses à faire, c'est tout à fait passionnant. Merci de votre participation et nous vous rendons bien entendu la liberté, à très vite.

Revenons au financement : Sandrine Bourguignon alors quel est le diagnostic que vous portez et les solutions que vous voudriez voir aboutir pour faire en sorte que les thérapies géniques puissent trouver dans notre pays les subsides qui sont nécessaires pour vivre pour les entreprises en toute sérénité.

Sandrine Bourguignon : Merci Olivier, je vais essayer de rebondir et faire du lien avec tout ce qui a été dit de très riche avant. Je vais reprendre par le sujet de l'Europe parce que cela a été évoqué plusieurs fois, Gérard a également discuté tout à l'heure des spécificités de l'évaluation liée aux thérapies géniques et au fait qu'on était rentrés dans la thérapie génique par les maladies rares. Il y a des spécificités effectivement liées au développement clinique, au fait que nous avons des populations d'étude qui sont limitées, par exemple concernant la population pédiatrique avec la SMA (amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1) entre autres, ce qui veut dire que nous arrivons avec des données immatures en termes d'évaluation, en tout cas immatures au sens des standards d'évaluation des agences que sont la Haute Autorité de Santé ou même le NICE pour le Roy-

ume-Uni. Ces agences doivent gérer une incertitude sur l'effet qu'il y a réellement, la persistance de l'effet, c'est quand même une question sur les thérapies géniques, on vend aujourd'hui le fait que c'est une seule dose curative mais finalement est-ce que ça ne sera pas une deuxième dose dans 10 ans, dans 5 ans ? Donc il y a une incertitude forte qui ne doit pas être préjudiciable à l'efficacité qu'on a, et qu'on observe immédiatement : on parle de thérapie génique, on parle de vies sauvées, de vies sauvées chez des enfants, vous l'avez dit une maladie rare c'est un sur 20 personnes en France donc nous parlons d'un niveau d'efficacité qui n'est pas discutable. Nous entachons le discours autour de cette efficacité à cause de l'incertitude alors nous pouvons comprendre, je peux comprendre, que la Haute Autorité de Santé, et du coup ce qui va en découler après en termes de négociation prix, ne soit pas à l'aise face à ces incertitudes. Ce n'est pas dans leur doctrine et cela les conduit à prendre une décision qui finalement a un impact fort en termes de prix et de soutenabilité après par le système de santé, et pour l'Europe, qui là je pense a un rôle à jouer. Nous avons vu le poids et la force de l'Europe dans la crise sanitaire pour négocier les prix des vaccins, faire des mises sur le marché accélérées, il y a beaucoup de produits de thérapie génique et cellulaire aujourd'hui qui arrivent avec des autorisations de mise sur le marché conditionnelles pour tenir compte de cette incertitude. La notion de conditionnalité est discutée au niveau européen donc une évaluation conjointe, comme c'est déjà en cours de discussion d'ailleurs sur l'ensemble du processus d'évaluation d'accès au marché au niveau européen, prend d'autant plus d'importance dans le cas des thérapies géniques. Je pense que cela permettrait de démultiplier les compétences et lisser finalement la prise en compte de ce risque lié à l'incertitude sur lequel nous

n'allons pas pouvoir changer fondamentalement cette notion d'incertitude. Il faut juste trouver comment mieux la gérer et faire en sorte que chaque État n'ait pas le poids complet de cette incertitude, donc sur ce point-là je pense que vraiment l'Europe a un rôle à jouer, et cela a été évoqué également, cela veut dire aussi changer un peu les pratiques et faire des évaluations plus régulières. Le rôle de la réévaluation des registres des données de vraie vie finalement sur ce qui se passe sur ces thérapies géniques, est clé. Nous avons des registres en systématique quand les données d'ATU sont disponibles, enfin par les processus d'accès précoce étant donné qu'il y a une refonte autour de l'ATU qui se met en place. Nous n'utilisons pas assez ces données aujourd'hui pour réduire les incertitudes, et faire des réévaluations régulières et beaucoup plus rapides pour se rassurer sur ce qui se passe vraiment quand nous utilisons des thérapies géniques. Donc pour moi le premier sujet, avant d'arriver sur la question du financement qui aujourd'hui est toujours conduit quel que soit le pays par cette question d'évaluation clinique, c'est tout simplement d'avoir une vision commune de l'incertitude et de limiter le risque que prend une agence d'évaluation dans un État.

Le deuxième point sur le prix, vous l'avez évoqué, c'est extrêmement réducteur : quand nous parlons du prix on ne sait pas de quoi on parle, du prix pour l'assurance maladie, pour le patient, donc déjà le prix en soit n'a pas de sens. C'est une valeur économique et chacun à un scope de prix en tête qui est qui est très variable. Autour de la thérapie génique je pense que la question du prix montre que nous avons une vision très réductrice liée à l'administration, et vous l'avez tous évoqué, il faut sortir de cette logique d'une administration unique qui, via le prix de cette administration unique, doit rentabiliser tous les efforts d'investissements, les coûts de production qui sont

très importants pour ces thérapies géniques. C'est un non-sens de vouloir rentabiliser l'ensemble des investissements et du coût de production sur un prix d'administration, et donc il faut replacer ce prix dans la continuité de la prise en charge. Il y a un amont à la thérapie génique, il y a surtout un aval puisque vous l'avez dit ce sont des patients jeunes, et là c'est peut-être où je ne suis pas tout à fait d'accord avec Gérard, l'évaluation médico économique elle est utilisée aujourd'hui dans le processus classique de la Haute Autorité de Santé pour discuter l'efficacité avec un référentiel qui se heurte aux mêmes problématiques d'ailleurs que l'évaluation clinique liée aux données immatures.

Nous rentrons dans des discussions où on se donne du mal inutilement sur des hypothèses, la question de l'horizon temps qui a été évoqué avec les données à un an, à 2 ans dans les meilleurs cas, c'est un non-sens car nous recréons des incertitudes derrière, au lieu de regarder vraiment ce qui se passe à un ou 2 ans, mais nous restons sur de l'évaluation économique de type efficient. Ce n'est pas sur les évaluations coût-bénéfice, comme on peut le faire dans d'autres domaines comme l'écologie ou autre, où on prend l'ensemble des externalités. Je trouve dommage cependant que nous réduisions la discussion de l'efficacité, qui intègre bien l'ensemble du chemin de vie qui est autour des maladies rares et des thérapies géniques, à cette question uniquement de prise en charge. Le bénéfice complet à la fois pour le patient, pour la société d'un point de vue économique est à plus long terme, et si nous ne les intégrons pas dans une étude plus large de bénéfices, nous perdons le bien fondé et l'intérêt qui fait que oui nous avons une disposition à investir et à payer au final un prix important pour cette thérapie génique. Nous restons sur une question de prix, effectivement il y a un coût unitaire pour une injection, par exemple qui est autour

de 2 millions, nous avons oublié de parler du gain qu'il y avait pour les patients et les familles. Quand vous avez un enfant d'un an qui va décéder à court terme ou être très largement handicapé sur les quelques années de vie qu'il aura, qui du coup ne va pas évoluer vers l'âge adulte, ne va pas être productif, ne va pas contribuer à la société, nous sommes en train de discuter du prix de la vie derrière et nous le replaçons sur cette question uniquement de coût d'administration final et de prix d'un produit.

Le deuxième point sur la question du financement, nous avons parlé de maladies rares et beaucoup font l'amalgame entre thérapie génique et maladie rare, c'est vrai jusqu'à aujourd'hui mais cela devient un tout petit peu moins déjà quand on parle de l'hémophilie car nous arrivons sur 2500 patients à peu près. Dans les programmes de recherche qu'il y a, il existe des thérapies géniques sur les pathologies chroniques qui vont arriver à terme. Les compétences existent, la technologie est plutôt bien maîtrisée aujourd'hui, et nous allons aller sur des questions de population beaucoup plus large que la question des maladies rares, donc la question du prix doit absolument trancher sinon nous allons avoir une vague d'innovation en thérapie génique et cellulaire qui vont arriver sur des pathologies qui ne sont plus des pathologies rares. Cela va poser la question de la soutenabilité à long terme, et à ce niveau-là je pense que la crise sanitaire a généré un écosystème qui est plutôt favorable à sortir de cette question du prix, et à réfléchir au financement de manière plus globale.

Il y a également le projet de refonte de l'ONDAM qui est en cours, et le mot-clé dans toutes les discussions actuellement c'est la programmation, c'est l'anticipation. Nous avons une visibilité, nous savons quand les produits vont à peu près arriver et nous sommes capables d'éviter de se prendre le mur en termes de financement. Nous sommes capables

d'être inventifs pour avoir des mécanismes de lissage pour absorber ce qui peut être considéré comme un risque financier, donc techniquement je pense qu'il y a juste des outils à mettre en place à partir du moment où nous sommes d'accord que nous ne sommes pas en train de parler d'un prix pour un coût unitaire et que nous parlons bien d'investissement. Nicolas évoquait le capital humain, l'investissement sur les technologies fait partie des investissements pour maintenir le capital humain. Dans les éléments qui vont permettre aussi de limiter cette question juste autour du prix les enjeux de politique industrielle sont clés. Nous créons quasiment un appareil de production systématiquement pour chaque nouvelle thérapie qui sort. Si nous avons un appareil de production suffisamment important, forcément nous pourrions générer des économies d'échelle et forcément les coûts de production que nous devons rentabiliser via cette question du prix, vont diminuer. Donc il y a des mécanismes qui sont possibles pour réduire le poids de cette question du prix dans la question de l'accès et du financement des thérapies géniques.

Le dernier point juste pour conclure rapidement, le prix est une vision de remboursement, c'est une vision d'assurance maladie. Nous avons évoqué les patients, nous avons évoqué l'économie, ce que je disais quand nous changeons de casquette finalement nous voyons que l'intérêt de la thérapie génique est multiple et c'est cet intérêt là qu'il faut additionner : une limitation du handicap, des années de vie gagnées, plus le champ de la qualité de vie qui n'est pas aussi assez valorisé aujourd'hui dans l'évaluation et dans le prix. Il est absolument impératif d'un point de vue économique, c'est un levier de croissance : comment donner une valeur au fait qu'on soit un levier de croissance ? Aujourd'hui il y a effectivement une ouverture dans l'accord-cadre mais la quantification de cette valeur

techniquement n'est pas faite. Enfin, pour l'assurance maladie, et par défaut pour l'État, justement la valorisation des coûts et des gains de productivité n'apparaît pas : il n'y a pas d'évaluation à long terme, il n'y a pas de retour sur investissement qui est calculé in fine pour que tout le monde soit d'accord sur la somme des bénéfiques que l'on couvre au travers de cette discussion du prix.

Olivier Mariotte : *Merci beaucoup Sandrine c'est tout à fait intéressant, c'est vrai que encore une fois nous butons sur des questions qui sont des questions dogmatiques, des questions de silo sur lesquelles il va falloir que nous arrivions à trouver des solutions parce que ce pays est une succession de tuyaux d'orgue qui ne communiquent pas entre eux, donc il va peut-être falloir que nous arrivions à trouver des champs transversaux pour faire des politiques qui soient des politiques positives et constructives, et considérer la santé comme un relais de croissance. Je vais tout de suite m'adresser à Serge Braun qui est donc le directeur scientifique de l'AFM Téléthon alors l'AFM Téléthon c'est une structure extraordinaire parce que c'est non seulement une association de malades, mais c'est également un opérateur de solutions thérapeutiques on en parlait hier avec Laurence Tiennot-Herment. Vous avez vous avez créé un modèle qui est un modèle tout à fait particulier, vous êtes des précurseurs de la thérapie génique en France et donc parlez-nous de la thérapie génique et de la façon dont vous la voyez, et surtout du rôle de la France dans son développement.*

Serge Braun : Je vais répondre et aussi en rebond de tout ce qui a été dit. J'ai une chance extraordinaire personnellement, c'est d'avoir vécu de l'intérieur l'émergence et la révolution de la thérapie génique. J'ai commencé dans le monde de la recherche il y a 35 ans d'ailleurs avec des financements d'une

association qui s'appelait AFM et qui, grâce au Téléthon, est devenue l'association qu'on connaît. Ensuite même lorsque je suis rentré dans la biotech financée d'ailleurs aussi par l'association, j'ai découvert le monde de la thérapie génique et j'y ai travaillé. Donc nous avons avec l'association vécu ces 30 ans d'émergence de la thérapie génique. Effectivement le premier essai date de 1990, c'était dans une maladie rare, une immunodéficience sévère aux Etats-Unis, mais les grandes avancées de la thérapie génique c'est en France que nous les avons développées et démontrées. Sur les 16 médicaments qui sont aujourd'hui sur le marché en thérapie génique, il y en a 5 qui doivent directement à des recherches françaises et d'ailleurs soutenues par le Téléthon. Nous avons évoqué tout à l'heure Bluebird bio qui est une société américaine et je vais revenir dessus parce que beaucoup de ces innovations effectivement sont parties aux Etats-Unis. Bluebird bio c'était un fonds d'investissement qui a racheté une petite start-up française et les travaux initiaux c'est ceux de l'INSERM et du CEA financés par le Téléthon jusqu'aux essais de phase I inclus dans la bêtathalassémie, maladie des globules rouges. Et puis c'est aussi valable pour l'adrénoleucodystrophie, via l'INSERM et le CEA, financé là aussi par la générosité publique française. Je pourrais multiplier les exemples, Astellas qu'évoquait Gérard tout à l'heure, c'est une société japonaise qui a repris le programme d'une société américaine qui elle-même avait licencié le produit à Généthon, le laboratoire qu'on a lancé en 1990 au départ pour les cardiogénomés puis dans le milieu des années 80-90 sur la thérapie génique, une thérapie pour une myopathie rare la myopathie myotubulaire, et qui change complètement la donne de la maladie. Ce sont aussi des enfants qui meurent normalement avant l'âge d'un an pour plus de 50 pour 100 d'entre eux et qui touche uniquement les

garçons. En fait, 5 produits proviennent directement de la recherche française, et il y en a 8 autres sur les 16, donc on peut dire que l'immense majorité des produits qui sont aujourd'hui sur le marché doivent aussi aux technologies qui ont été mises en œuvre par la recherche française. Sur les 8 autres, on a beaucoup de produits de cellules CAR-T en oncologie, d'ailleurs les CAR-T utilisent la même technologie que ce qui a été développé pour les immunodéficiences sévères. Ce sont des cellules souches de la moelle osseuse qui sont prélevées pour les corriger génétiquement, qu'on arme en l'occurrence contre le cancer, puis qu'on réinjecte aux malades. C'est une thérapie génique, j'allais dire « copie conforme » de ce qui a été développé pour des maladies du système immunitaire, et le pionnier dans le domaine c'est Alain Fischer avec Marina Cavazzana qui ont développé ces thérapeutiques et là aussi avec les fonds de la générosité publique, avec les fonds du Téléthon. Donc en France, comme dans beaucoup d'autres domaines nous avons été très bons au stade de la recherche, en revanche nous avons été très mauvais pour l'industrialisation, et comme dans beaucoup d'autres domaines aussi, pas uniquement dans le domaine de la santé. Là nous reprenons un petit peu l'archétype de la France qui est capable d'innover mais qui a beaucoup de mal à industrialiser. Alors pourquoi nous avons du mal à industrialiser ? C'est vrai, quand on regarde les sociétés de thérapie génique dans le monde, grosso modo 13 médicaments sur 16 doivent beaucoup à la recherche française, mais il y a seulement 3% des sociétés de thérapie génique dans le monde qui sont françaises. C'est quand même très peu et je ne parle pas en termes de taille parce que la plupart des sociétés françaises ce sont des sociétés de petite taille qui n'ont rien à voir avec les licornes qui ont émergé un petit peu partout, en particulier aux États-Unis. Pour la FDA, l'évolution de la thérapie

génique va aller en s'accroissant, c'est à dire que pratiquement à fin 2022 il y aura une quarantaine de médicaments de thérapie génique. Aujourd'hui, on est à 16 et vraiment cela va en s'accroissant. C'est vrai que c'est peut-être parti du domaine des maladies rares mais ce sont des technologies qui sont en train d'être appliquées de plus en plus à des pathologies fréquentes. On a parlé de cancer, on parle de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, c'est une des maladies aussi clé pour les futures thérapies géniques car la dopamine peut être synthétisée en administrant les gènes dans le cerveau qui vont permettre aux cellules de produire la dopamine. Il y a des approches de thérapie génique dans ce domaine aussi et alors là, le marché est effectivement énorme. Je vois comme une chance d'avoir pu vivre tout ce parcours de la thérapie génique, je sais aussi une très grande frustration parce que justement les décideurs en France et les industriels en France n'ont pas anticipé ce cette révolution, pourtant nous l'avons exposée il y a maintenant plusieurs années. En effet, cela remonte à 2014 nous sommes allés voir le G5, les principaux industriels français de la pharmacie, pour leur expliquer ce qui allait se passer, ce qui se passe maintenant. Évidemment nous avons été gentiment accueillis, on nous a gentiment écoutés, il ne s'est rien passé parce que peut-être on a regardé de haut ces malades en fauteuil. C'est eux qui viennent nous parler de stratégie industrielle, et nous jouer un peu les prophètes, et on n'a pas perçu ce qui allait se passer. C'est l'actualité aussi qui nous ramène à cette réalité, si je prends la crise covid quand on regarde les vaccins qui sont aujourd'hui sur le marché, ce sont des produits de thérapie génique : les vaccins à ARN de Moderna et Pfizer, les vaccins viraux de Astra Zeneca et de Johnson & Johnson. Quand nous regardons la liste des vaccins qui sont en essai clinique et aussi en préclin-

ique y en a plus de 200, 40% utilisent les technologies de la thérapie génique. Ceux qui sont arrivés le plus rapidement, ce sont des produits de thérapie génique. Et pourquoi les vaccins à ARN sont arrivés aussi vite, car on utilise déjà l'ARN dans des maladies rares. Cela a été développé en particulier dans la myopathie de Duchenne et dans l'amyotrophie spinale infantile. Il y a des produits sur le marché qui sont des médicaments reconnus par les agences européennes américaines, ce sont des produits de type ARN ; et donc cette technologie qui a plus de 20 ans a eu le temps de mûrir, et là, si elle est d'une efficacité, on va dire modérée dans le domaine des maladies rares, par contre elle est redoutablement efficace car on n'a pas besoin de produire beaucoup de protéines grâce à l'ARN pour engendrer une réponse vaccinale et donc c'est allé très vite, sans compter les moyens colossaux et puis aussi la volonté politique d'aller très vite, c'est dommage qu'on ne l'ait pas eu pour les maladies rares. Toujours est-il que même si ces vaccins on ne les appelle pas des produits de thérapie génique, car dès lors que c'est un vaccin dont on exclut le terme thérapie génique, en revanche la technologie c'est de la thérapie génique.

L'autre frustration, c'est effectivement la question du prix, et c'est aussi la question de la valeur puisque le sujet c'est la valorisation. La plupart de ces produits qu'on a évoqué et je vais prendre l'exemple du Zolgensma® dans l'amyotrophie spinale qui est éloquent, parce que dans mon village en Alsace il est produit Bugatti et la Bugatti Chiron, c'est 2 millions d'euros pièce. Le Zolgensma®, c'est 2 millions d'euros l'injection mais ce n'est pas un produit de luxe. Alors le prix reflète plusieurs choses, il reflète en partie en particulier une chose qui sont les coûts de production et je fais le lien avec le vaccin. Un vaccin traditionnel classique c'est une suspension de virus atténué ou tué et globalement ce qu'on injecte dans

ce type de vaccin c'est environ un million de particules virales dans une dose. Le Zolgensma® c'est un virus génétiquement modifié qui amène le gène thérapeutique dans le système nerveux, la moelle épinière, essentiellement les motoneurones, et les doses qu'on injecte sont de l'ordre de 10 puissance 15 à 10 puissance 16 particules virales, c'est à dire un milliard de fois plus qu'une dose d'un vaccin. Autrement dit, quand on raisonne en termes de production à grande échelle, les besoins en termes de manufacturing sont colossaux. L'amyotrophie spinale c'est 25 000 patients à peu près en Europe, autant aux États-Unis donc ce ne sont pas juste quelques centaines de malades ce sont des dizaines de milliers de malades qu'il faut pouvoir traiter, et ce n'est qu'un exemple. Donc nous devons investir non seulement dans des surfaces de production et c'est ce qui se passe actuellement, il y a des efforts énormes qui sont consacrés en termes de production notamment aux États-Unis, cela commence un petit peu au niveau européen et puis en France malheureusement là où la production a été laissée tomber. Cela explique aussi le recul de la France dans le domaine car nous sommes passés du premier rang européen au 5ème ou 6ème rang maintenant en matière de production. C'est surtout aux États-Unis que les sites ont commencé à fleurir, mais il ne suffit pas de multiplier les surfaces de production pour résoudre la question. Rien que pour l'amyotrophie spinale il faudrait être capable de produire 15 millions de litres dans des fermenteurs du produit ensuite à purifier et c'est impossible. Personne n'est capable de le faire et même en multipliant les surfaces nous n'y arriverons pas, donc il faut innover pour produire à grande échelle, dans des domaines très variés effectivement à la frontière de beaucoup de disciplines : c'est la virologie car ce sont souvent des virus qui sont utilisés, pour Zolgensma® c'est aussi un virus qui transporte la gène thérapeu-

tique. Aussi il faut être capable d'améliorer des rendements de production à un niveau nettement supérieur estimés à au moins 100 à 1000 fois les rendements actuels, donc il faut des technologies de rupture, il faut de l'innovation en biologie cellulaire, en virologie, en ingénierie, en biologie des matériaux, en intelligence artificielle, vraiment à l'interface de beaucoup de disciplines. La France a des atouts à faire valoir dans ce domaine parce que justement, nous l'avons démontré, nous sommes bons en matière de recherche et mauvais en matière d'industrialisation mais là nous avons une opportunité car la production est clé. Dans le prix Zolgensma®, sur les 2 millions d'euros, mon estimation, compte-tenu de ce qu'on sait à peu près des procédés de production utilisés et des rendements, c'est pratiquement la moitié du prix de la production à elle seule. Cela ne tient pas compte de l'amortissement des coûts de recherche, du risque qui est pris par ailleurs. Je reviendrai très brièvement sur le risque et les investissements nécessaires, ainsi la production prend une part très importante dans ces prix et en améliorant les rendements de production, en diminuant les volumes à produire, nous allons aussi diminuer les matières premières à apporter et par conséquent on va diminuer le coût de production, et donc le prix de ces produits. Alors la frustration n'est pas seulement au niveau des industries mais aussi des investisseurs.

En France nous avons quelques investisseurs de taille raisonnable mais qui n'ont pas pendant très longtemps misés dans la thérapie génique : trop risqué, pas rentable à court terme. Cela se comprend mais là où les anglo-saxons mettaient le paquet, malheureusement nous ne trouvons pas les investissements en France. Et donc ces recherches françaises, y compris celle du Zolgensma® qui est issue de la recherche de Généthon avec deux brevets Généthon. Jusqu'au stade préclinique il fallait trou-

ver les cliniciens pour prendre le risque de l'injecter à des enfants en France, nous n'en avons pas trouvé. Il fallait les investissements, la société américaine qui a développé le produit a dépensé plus de 500 millions pour amener le produit sur le marché avant de se faire racheter par Novartis, et tout est parti dans des Biotech étrangères avec des investissements étrangers valorisés à l'étranger. Nous pouvons estimer à plusieurs dizaines de milliards de dollars cette perte de valeur pour la France, donc si les investissements avaient été consentis au départ ils auraient été évidemment largement amortis, malheureusement ils ne l'ont pas été et aujourd'hui c'est en train de bouger. Peut-être pas assez vite ni assez fort à notre goût mais c'est en train de bouger. C'est vrai que là aussi l'actualité nous l'a rappelé, ce sont des technologies extrêmement puissantes qui sont encore délicates à manipuler. La recherche doit continuer, il faut affiner ces produits, les rendre encore plus sûrs par encore beaucoup d'efforts de recherche, et puis des recherches en manufacturing. Nous avons été, en tant qu'association de malades, contraints parce qu'il fallait produire pour lancer les essais cliniques et permettre aussi à des équipes françaises de mettre en place des essais cliniques, nous avons construit notre propre site de production qui est devenu une société qui s'appelle Yposkesi, une société qui s'est créée à avec des fonds de l'AFM-Téléthon et ceux de la BPI. Ce sont plus de 80 millions d'euros qui ont été investis. Mais quand nous regardons les investissements qui sont nécessaires en matière de bioproduction, Brammer a été racheté par Thermo Fisher 1,7 milliards, Paragon par Catalent 1,2 milliards, il y a une société assez récemment qui s'est créée aux États-Unis, avec un investissement de 800 millions. A côté de cela nous avons le plus gros industriel de la pharmacie en France qui communique sur un investissement pour son site de

production à Lyon de 15 millions, donc nous voyons que cela n'est pas à la mesure des enjeux et évidemment pour que des sociétés puissent continuer de se développer et développer les technologies, accroître ses surfaces de production mais aussi ses outils de production, il faut des investissements et effectivement c'est un investisseur qui est venu prendre ce risque à côté de Yposkesi et ce n'est pas un investisseur français, ce n'est pas un industriel français, c'est un investisseur coréen qui a choisi d'investir sur un site en France avec des travaux qui ont démarré, juste à côté d'Yposkesi, par un nouveau site de production qui va produire des lots commerciaux de thérapie génique. Donc la pierre de l'édifice elle est là, elle est solide et elle va être amenée à se développer.

Pour terminer, comme un des enjeux importants c'est la production, il y a effectivement une prise de conscience dans le cadre du CSIS de la bioproduction, la nécessité d'avancer en matière de bioproduction. Est concernée la bioproduction au sens large, c'est à dire les productions des biothérapies : des anticorps monoclonaux, les thérapies cellulaires, les thérapies géniques. La thérapie génique c'est un pilier important parce que si 50 à 60% des médicaments qui arrivent, ce sont des produits de biothérapie, la part de la thérapie génique va être très importante peut-être plus de la moitié de ces produits dans les années qui viennent. Et donc les enjeux en matière de production sont absolument importants et nécessitent qu'il y ait vraiment un effort très spécifique porté sur la thérapie génique. Nous, nous le portons au travers d'une initiative dont le cœur est un site de production modulaire pour évaluer toutes ces technologies qui vont émerger de cette recherche française, et que nous allons aussi contribuer à faire émerger et favoriser. Ce site va les industrialiser et ensuite va les valoriser au travers de licences à des manufacturiers si

possible en France, à des industriels si possibles français, et pour vraiment résoudre ce plafond de verre en matière de production, qui est ce facteur 100 à 1000 d'amélioration des rendements de production. Cela fera aussi par ricochet réduire le coût, alors si « la santé n'a pas de prix mais elle a un coût » je ne sais plus qui a prononcé cette phrase que je reprends, mais c'est clair qu'il va falloir faire baisser le coût. La crainte que nous avons aujourd'hui c'est que nous avons longtemps pensé que la thérapie génique était réservée aux maladies rares, c'est vrai qu'elle a émergé grâce aux maladies rares et qu'elle va répondre à beaucoup de questions pour les maladies rares mais nous le voyons aussi pour beaucoup d'autres applications qui concerneront globalement tout le monde mais donc il serait très dommageable que l'évaluation aujourd'hui de l'efficacité de ces médicaments soit préemptée par l'arrière-pensée du prix que vont représenter ces produits. Il y a un risque aussi de mettre la barre très haute avant d'autoriser un produit de thérapie génique, tout simplement parce qu'on se dit que cela va coûter très cher. Il y a d'ailleurs une étude de Goldman Sachs qui avait été réalisée il y a deux ans, que nous avons présenté lors d'un colloque qu'on avait organisé à l'Assemblée Nationale, cette étude montrait qu'avec les prix tels que pressentis des produits de thérapie génique aujourd'hui et l'émergence de de tous ces médicaments demain, le marché du médicament mondial qui est aujourd'hui globalement de 1300 milliards de dollars passerait à 4800 milliards de dollars. Évidemment ce n'est absolument pas tenable pour les payeurs d'où l'enjeu d'industrialisation qui est important, et vraiment il faut que la France soit au rendez-vous parce qu'on a cette opportunité avec une recherche qui est effectivement de qualité. Autre condition obligatoire, que nous appelons de nos vœux, est une prise de position forte de

nos décideurs qu'ils soient publics ou privés. L'association que nous sommes, qui au fond est un peu au nœud de tout cela, nous parlions de partenariat tout à l'heure ce sont des partenariats public-privé et privé-associatif aussi, il ne faut pas l'oublier.

Olivier Mariotte : *Merci Serge pour ces précisions, c'est tout à fait passionnant. J'ai une question à vous poser à tous, encore une fois on ne peut pas rater toutes les révolutions, Nicolas alors c'est trop tard ou ce n'est pas trop tard pour la France en ce qui concerne la thérapie génique ?*

Nicolas Bouzou : Non ce n'est pas trop tard parce qu'on est au début quand même de la révolution, on est à un moment critique en fait je trouve très important tout ce qui a été dit sur l'industrialisation, sur le fait aussi que c'est l'industrialisation qui permettra de diminuer le coût moyen et donc de diminuer les prix à terme. En fait, il y a deux aspects : est-ce qu'on veut sécuriser nos approvisionnements, est-ce qu'on veut sécuriser notre capacité à proposer ces thérapies à nos concitoyens ; et il y a un aspect économique, sur lequel il faut le plus travailler et évangéliser la société et le monde politique. C'est quelque chose qui est relativement nouveau dans le domaine de la santé, mais je pense que le moment est bon comme l'a rappelé Serge. Les gens se sont un peu acclimatés durant cette crise aux questions de santé et cette question de santé est perçue aussi comme un secteur extrêmement innovant, comme un secteur de production. Beaucoup de gens ont découvert le phénomène de désindustrialisation de la France en santé avec la crise y compris d'ailleurs dans la haute administration et au gouvernement. Beaucoup de gens se sont rendus compte que, pour produire des vaccins par exemple, qu'il y avait des difficultés et qu'il fallait construire des

usines. Une cinquantaine d'usines ont été construites en Europe dont quatre usines en France, le débat public s'est quand même un peu acclimaté à cette difficulté et il y a eu un débat de fond. Les thérapies géniques sont un bon sujet car il y a en France cette mentalité quand même très scientifique, on l'a dit on est plutôt bons en recherche fondamentale. Il y a quelque chose qui est assez spectaculaire avec les thérapies géniques qui à mon avis peut permettre d'emporter la conviction et de débloquent un certain nombre de choses.

Olivier Mariotte : *Gérard, trop tard ou pas trop tard ?*

Gérard de Pourville : C'est tard mais pas trop tard, mais quand même cela demande un changement de modèle intellectuel qui n'est pas si évident. Sandrine a appelé de ses vœux à un nouveau modèle économique, notamment autour des discussions sur le prix du médicament. Ce n'est pas si évident car on voit les présidents successifs arriver en se disant que l'on va instaurer des nouveaux types de relations avec les industriels, et puis ils sont repris dans l'engrenage de l'ONDAM, de la Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) très vite en fait, et la question que je me pose aujourd'hui c'est à quoi va ressembler la LFSS 2022 ? J'ai quand même vu les projections qui consiste à continuer à des rythmes de 2% par an, donc la pression macroéconomique sur les dépenses de l'assurance maladie, c'est un carcan qui est très difficile de desserrer. Or si on ne desserre pas ce carcan, il n'y a aucune marge de manœuvre. Dans la LFSS, les hôpitaux vont demander des moyens supplémentaires, et nous allons mettre à la marge le médicament une fois de plus. Je ne suis pas forcément très optimiste alors que oui je pense qu'il y aurait de la place pour des nouveaux modèles économiques en termes de financement, et je suis complètement d'accord sur le

fait que les thérapies géniques pour le moment concernent principalement les maladies rares mais cela va être autre chose dans le futur. Cela dit, nous pouvons nous attendre à ce que les prix soient moins élevés puisqu'il aura plus de patients traités mais le modèle économique dont on parlait tout à l'heure qui consiste à dire qu'en tant que puissance publique l'État accepte de payer la prime de risque au départ pendant quelques années, mais je demande aux industriels, avec des efforts de productivité, d'être à ce prix-là dans 5-6 ans, donc cette réflexion implique aussi un changement culturel. Combien de fois j'ai entendu quand je disais cela, que l'assurance maladie ne doit pas payer pour des profits privés. Et je répondais, « c'est le cas déjà : quand vous fixez le prix médicament quelque part vous rémunérez une marge », et cette logique, qui est extrêmement puissante, est inscrite dans les gènes de nos institutions que ce soit le CEPS, la DSS, l'assurance maladie, et dont il est extrêmement difficile de sortir ; côté Commission de la Transparence ils savent qu'il y a un challenge donc ils font des efforts.

Olivier Mariotte : *Quoique, lorsqu'on lit les sténotypes de la Commission de la Transparence il y a quand même des réflexions quelquefois qui font douter de son caractère indépendant. Quand on voit un certain nombre de membres dire « nous sommes l'antichambre du comité économique des produits de santé » même si ce n'est pas formulé comme cela, donc il s'agit de donner des avis qui sont des avis qui permettent au comité économique des produits de santé d'exercer une pression sur les prix ? Je trouve d'ailleurs que ce n'est déontologiquement pas correct, c'est une opinion personnelle je ne sais pas ce qu'on pense Sandrine ?*

Sandrine Bourguignon : La commission d'évaluation économique et de

santé publique (CEESP) qui est le service qui évaluait jusqu'à présent l'efficacité, est en train d'être dissolue ; et les chargés de projet d'évaluation d'efficacité, qui émettent un avis sur le niveau de prix qui doit éclairer le CEPS, vont être rattachés désormais au service d'évaluation médicale. Ainsi l'antichambre devient perméable, plus que dans les sténotypes, et là il y a un vrai lien entre les deux qui se crée, ce qui est un peu inquiétant sur le fait de décorrélérer l'évaluation clinique de la question du prix. Après sur la question trop tard pas trop tard, si je peux me permettre, ce n'est pas encore trop tard mais c'est urgent d'agir comme on le dit souvent. Cela va très vite être trop tard, nous avons un ensemble de temporalités qui fait que si on ne prend pas la question tout de suite, dans un an ou deux ans maximum je pense que nous allons être vraiment perdus et dépassés par d'autres pays qui auront pris le sujet plus rapidement. L'urgence est qu'il y a effectivement des décisions politiques importantes à prendre : on a évoqué la loi de programmation en santé, cela veut dire qu'il faut faire passer une loi organique pour changer le fonctionnement de nos institutions, nous allons rentrer en période présidentielle donc les débats risquent de ne pas forcément être en faveur de ce type de réforme. Il y a ainsi une vraie question car il faut changer la vision du prix auprès de différents institutionnels, auprès du public également car il faut un soutien de la population sur ces investissements, la décision ne peut être uniquement politique, il faut une prise de conscience collective qui se fasse autour de la thérapie génique. C'est un très bon levier pour faire bouger l'ensemble du système sanitaire et casser ces silos qui ont été évoqués plusieurs fois.

Olivier Mariotte : *Anne-Lise, trop tard ou pas trop tard ? Puis après je passerai la parole à Philippe, notre ambassadeur d'une certaine manière en tant que*

Président de la commission du groupe des maladies rares à l'Assemblée Nationale.

Anne-Lise Berthier : je pense aussi que c'est effectivement tard. Pas trop tard mais il faut que la France arrête de sortir de son système ; pour être dans le secteur de la biotechnologie depuis maintenant quelques décennies, j'entends régulièrement des décideurs politiques de droite comme de gauche dire que l'on met le paquet sur les sciences de la vie et de la santé. Cela reste dans les discours mais on ne passe pas dans la décision et on n'a toujours pas de vraie prise de risque, et cela concerne aussi bien nos gouvernants que les sociétés de capital-risque où là cette partie risque dans leur nom devient vraiment, je dirais, accessoire. Ils ont oublié qu'ils étaient là pour aider les sociétés, alors qu'en fait il y a un certain nombre de sociétés de biotech, à qui, si on leur donnait dès le départ dix fois le montant qui leur est habituellement alloué, seraient en mesure d'arriver au stade où elles peuvent faire la preuve que leur produit a du sens pour pouvoir générer des développements intéressants. Si cela ne marche pas, elles arrêtent et elles repartent sur autre chose, mais avec le million ou les 2 millions d'euros qui est octroyé à une société pour démarrer, elle n'a pas de quoi faire pour assurer un développement préclinique correct et rentrer en clinique afin de démontrer que son produit est effectivement intéressant. Cela vaut pour la thérapie génique comme pour l'ensemble de la biotech. Plus pour la thérapie génique, parce que comme l'a souligné à plusieurs reprises Serge ou Nicolas et Gérard, les coûts sont quand même extrêmement élevés encore aujourd'hui et il y a beaucoup d'efforts à faire pour réduire ces coûts de production et tous les coûts qui sont autour effectivement de cette activité : construction d'unités et engagement réel pour développer la thérapie génique.

Philippe Berta : Je suis aussi un vieil acteur de la biotech car je pense avoir participé à la création d'entreprise en 1994 et qui effectivement était positionnée justement sur la nécessité de beaucoup de fonds pour aller loin dans son développement, qui était déjà un problème de vectorisation de thérapeutiques, et qui a échoué au bout d'une dizaine d'années. Je dirais que, de cette expérience à aujourd'hui, heureusement un certain nombre de pas ont été franchis. Un certain nombre de barrières mentales sont tombées, il y a encore beaucoup du travail. J'ai beaucoup entendu le mot « relations public-privé », la relation économie santé. Ces liaisons sont certainement plus compliquées dans nos métiers, dans notre domaine, que dans d'autres. Je répète toujours à loisir que chaque fois que le terme « grand capital », bien sûr de façon honteuse, surgit dans l'hémicycle c'est toujours autour de la santé et des pharma. C'est bien inscrit, c'est bien écrit, c'est comme cela : on ne va pas citer Total mais Sanofi. Cependant je reste confiant parce qu'il faut l'être, parce que déjà à l'échelle internationale, des pays comme la Chine, qui était quand même plutôt très axée à la fin du siècle dernier sur le numérique, aujourd'hui a fait de la biotechnologie en santé un acteur majeur. Après il y a la compétition des GAFAM qui se pointe à l'horizon aussi et qui vont vouloir se positionner à un moment ou à un autre mais je crois qu'on est dans l'air du temps. Je vois aussi, puisque cela a été cité tout à l'heure, sur par exemple les choix stratégiques qui avaient été présentés par Olivier Bogillot pour Sanofi, il y a l'oncologie, l'immunologie mais il y a aussi maintenant les maladies rares et les thérapies géniques et nous savons très bien qu'il y a 2-3 ans nous étions très loin de ce positionnement. C'est quand même intéressant car nous savons qu'ils ont un pouvoir décisionnaire suffisamment fort, ils sont quand même souvent moteurs ou en tout cas très écoutés par

l'exécutif. Il y a tous ces faisceaux positifs, et en plus depuis ces derniers mois se développe une vraie écoute, une vraie volonté, maintenant il n'y a plus qu'à voir et constater, et peut être que lorsque nous nous reverrons dans 3 mois, nous aurons fait le constat que finalement c'était encore un discours de politique finalement.

Olivier Mariotte : Écoutez c'est le moment d'arriver à la fin de notre colloque, je voulais vraiment vous remercier de votre participation. Cette session a été extrêmement riche, je crois que nous avons abordé sans tabou un certain nombre de thèmes. Il va falloir maintenant que nous puissions continuer à porter tous ces efforts en termes de communication auprès des décideurs, faire en sorte de partager cette vision pour que demain la thérapie génique soit comme dans d'autres secteurs un fleuron pour la France pour son attractivité et pour son rayonnement dans le monde. Comme le disait Serge tout à l'heure, nous avons quand même beaucoup de chance, nous avons une recherche de qualité, un système de santé quand même robuste qui a montré

qu'il avait résisté à la crise, nous avons des volontés fortes du côté des start-up et des jeunes sociétés de biotech. Il ne reste plus aux décideurs maintenant qu'à avoir de la curiosité, de l'ouverture d'esprit et d'être capable d'accepter un certain nombre de challenges, de savoir prendre des risques pour faire en sorte que nous sortions d'une logique comptable appliquée à la santé, pour en faire une logique d'investissement. Il ne faut pas oublier non plus que la santé c'est 4 millions d'emplois en France à l'heure actuelle et que c'est un peu comme les maladies rares, c'est un Français sur 20 qui travaille dans le domaine de la santé. Cette force vive que nous avons au niveau du territoire fait que nous ne pourrions pas nous priver d'en faire encore une fois une force de rayonnement et une force de d'attractivité. Merci encore, c'était passionnant, ces deux jours ont été tout à fait extraordinaires pour moi, j'ai appris beaucoup de choses et je vous donne rendez-vous pour faire un suivi de ce colloque dans les prochains mois : je vous assure que nous allons nous retrouver pour en reparler. Merci encore.

17 propositions pour doter la France d'une stratégie nationale pour les thérapies géniques

Favoriser l'accès rapide pour les malades en lien avec les instances de régulation, les professionnels de santé et les associations

- 1-** lancer un plan ministériel de communication « grand public » afin d'apporter une information simple et compréhensible et démonter un certain nombre de fantasmes qui peuvent nuire à l'extension de ces techniques.
- 2-** faire participer les patients à l'évaluation des essais cliniques, déclaration régulièrement faite par les autorités de régulation qui est malheureusement plus souvent une déclaration d'intention plutôt qu'une stratégie mise en place.
- 3-** accélérer l'accès aux thérapies géniques en acceptant la valorisation des données en vie réelle. Les ruptures d'innovation nécessitent que les temps d'exploration et de validation soient pris en compte. Les données en vie réelle sont nécessaires à l'avancement rapide de l'accès aux thérapies géniques.
- 4-** affiner le processus d'évaluation des thérapies géniques en y intégrant d'emblée la notion de conditionnalité. Au début d'une vague d'innovations, l'effectivité de l'accès des malades aux traitements est nécessaire notamment par la mise en place d'évaluations conditionnelles.
- 5-** acquérir, au niveau du soin, un savoir-faire pionnier. Adapter le système de soin, y associer les professionnels de santé et le monde des patients. Les structures de soin permettant l'accès à la thérapie génique sont des structures hautement spécialisées qui nécessitent une formation particulière du personnel. Autour de ces centres d'excellence se bâtissent des parcours de soins particuliers et également la prise en charge du suivi des patients sur plusieurs années.
- 6-** favoriser l'évaluation conjointe au niveau européen pour les thérapies géniques permettant d'avoir une vision commune de l'incertitude et de limiter le risque que prend une agence d'évaluation dans un Etat.

Adapter le système de soins, y associer les professionnels de santé et les promoteurs d'un nouveau modèle thérapeutique

- 7-** développer de nouvelles compétences et reconnaître l'expertise. Il reste encore beaucoup à faire en ce qui concerne la formation initiale et continue des équipes qui vont prendre en charge les malades bénéficiaires de la thérapie génique.
- 8-** prévoir la reconnaissance et la valorisation des nouvelles activités nécessaires au parcours de soin. Les parcours de soin seront différents, il faudra trouver les moyens de leur apporter de la qualité, de la légitimité et de les valoriser de manière que les professionnels de santé y adhèrent. Garantir le suivi des parcours de soins individuels avec des psychologues formés sur les modifications identitaires vécues par le patient, tant sur l'approche de la réussite du traitement que sur l'échec possible.

9- implanter en France des plateformes de haut niveau scientifique et inscrire cet enjeu comme une stratégie à part entière dans le Plan d'Investissement d'Avenir 4 (PIA 4) et dans la stratégie Innovation Santé 2021-2030.

Adapter le système de valorisation et de financement

- 10-** encourager la production de connaissance sur le fardeau des maladies traitées, pour les malades et leurs familles. Ce traitement one-shot ne peut apporter que des impacts positifs sur la vie des patients.
- 11-** communiquer de façon large sur l'efficacité des thérapies géniques au regard des résultats scientifiques obtenus. Il s'agit de produire de la valeur et parvenir à créer autour de ces thérapies géniques un engouement positif.
- 12-** appréhender globalement les enjeux de coûts, en termes d'impact pour le système de santé et pour les industriels-fabricants, en incluant notamment une réflexion sur des modes de fixation des prix et des modèles de financement en fonction de la prévalence et de l'incidence des maladies traitées.
- 13-** faire évoluer le financement annuel vers une logique d'investissement : identifier les enjeux des thérapies géniques en termes de valeur et mettre leur impact économique de long terme en perspective.
- 14-** encourager l'échelonnement de paiement des thérapies géniques dans le cadre de la pluriannualité de l'ONDAM afin que la rémunération de ces traitements pour les industriels s'échelonne sur plusieurs années plutôt qu'en un seul paiement par le biais de nouveaux contrats Etat-Entreprise.

Promouvoir l'excellence médicale française au meilleur rang européen

- 15-** encourager la compétitivité et l'attractivité de la France. Dotée d'un écosystème favorable, notre pays doit rester précurseur dans la recherche fondamentale et le soin des patients, et soutenir la dynamique d'accessibilité des patients français aux essais cliniques
- 16-** créer, en lien avec les instances publiques, les professionnels de santé et les associations, les modalités d'organisation de pôles pionniers. Faire en sorte que l'organisation française soit la meilleure, de manière à attirer les patients étrangers qui ne bénéficieraient pas de centres accrédités.
- 17-** accompagner durablement et efficacement la mise en place sur le territoire national d'une filière de bioproduction dédiée à la thérapie génique sur le territoire national. La présence conjuguée de pôles de soins spécialisés et d'acteurs impliqués dans la production de ces traitements constituerait un outil d'attractivité et de compétitivité supplémentaire pour la bioindustrie française. Cette démarche permettra au territoire national de disposer des leviers nécessaires pour assurer l'indispensable continuum entre la R&D et le soin.

Biographies des experts



Christian ANASTASY

Nommé IGAS (Inspecteur général des affaires sociales) en 2016, Christian Anastasy a créé et dirigé de 2009 à 2016, l'ANAP (Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médicosociaux) groupement d'intérêt public de conseil du secteur de la santé. Sur le plan international, il a été également membre, de 2016 à 2019, du panel d'experts près la Commission européenne chargé de définir « Les moyens efficaces d'investir dans la santé ». Au fil de sa carrière il a été directeur général d'hôpitaux, cliniques, organisations et entreprises de santé dans les secteurs public, privé commercial et privé à but non lucratif, tant dans les champs sanitaire, psychiatrique, que médicosocial et social et aussi bien au niveau local que national dans six régions françaises différentes. Parallèlement il a été administrateur de l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) puis membre de la commission Certification de la HAS (Haute Autorité de Santé) administrateur de la Croix Rouge française, de l'UNIOSS (Union nationale interfédérale des œuvres et organismes privés non lucratifs sanitaires et sociaux) et de la FHP (Fédération de l'hospitalisation privée). Lauréat, en 1983, de la Fondation Nationale Entreprise et Performance, placée sous le Haut patronage du Président de la République, Christian Anastasy est diplômé en qualité de directeur d'hôpital de l'École nationale des hautes études en Santé Publique (EHESP Rennes). Il a fondé en janvier 2019, Persan conseil, cabinet de conseil stratégique et opérationnel dans le secteur de la protection sociale et est associé de Kaissa Consulting.



Pablo BARTOLUCCI

Diplômé de l'Université Paris-Est Créteil (UPEC) en médecine interne en 1998 et de l'université de Paris en sciences en 2011, le Pr Pablo Bartolucci a eu une activité de coordinateur et de médecin humanitaire puis a suivi une carrière hospitalo-universitaire. Il est actuellement chef de service de l'unité des mal-

adies génétiques du globule rouge, centre de référence au CHU Henri Mondor-UPEC. Le Pr Bartolucci est responsable d'un groupe de recherche au sein de l'IMRB (INSERM-UPEC-EFS) sur la physiopathologie de la drépanocytose, labellisé laboratoire d'excellence ; il est également responsable du sous-comité sur les hémoglobinopathies dans le cadre du DIM thérapie génique (coordonné par le Pr Cavazanna). Le Pr Bartolucci a cofondé la société INNOVHEM qui a pour but d'améliorer la prise en charge des patients drépanocytaires par le développement d'outils innovants issus de la recherche. Il coordonne de nombreuses études internationales, académiques et industrielles dans le champ des pathologies du globule rouge et a de nombreuses collaborations nationales et internationales de renom.



Philippe BERTA

Généticien de formation, Philippe Berta est actuellement Député MODEM du Gard, Président du groupe d'étude des maladies rares et Professeur de classe exceptionnelle à l'Université de Nîmes qu'il a également dirigé. Ancien chercheur au CNRS, ex-Directeur de l'Inserm à Montpellier, co-découvreur du gène de la masculinité 1990, Philippe Berta est aussi le fondateur et président de l'école de l'ADN ainsi que le co-fondateur du pôle compétitivité santé français Eurobiomed.



Anne-Lise BERTHIER

Auteure et animatrice du site de BioPharmanalyses depuis plus de 15 ans sur la branche pharmaceutique. Journaliste spécialiste des biotechnologies, du médicament et de l'industrie pharmaceutique. De formation scientifique en génétique et en microbiologie, elle analyse depuis 20 ans les transformations et les évolutions du secteur biopharmaceutique. Antérieurement créatrice et rédactrice en chef de BioPharmaceutiques, elle a été journaliste et chef de rubrique pendant dix ans au sein de la rédaction de Pharmaceutiques.



Sandrine BOURGUIGNON

Auparavant, directrice associée de Stratégies Santé ((HEOR, Pricing, Affaires Publiques - 2011/2018), après plusieurs expériences en cabinets de conseils, Sandrine Bourguignon est désormais Professeur Associé en Économie de la Santé à Paris-Dauphine et Directrice du département Real World Solutions chez IQVIA.



Rodolphe BOURRET

Titulaire d'une habilitation à diriger des recherches en droit privé, d'un Doctorat d'université (Physique), d'un diplôme de Directeur d'Hôpital de l'EHESP, d'un diplôme d'ingénieur (génie atomique) et d'un agrément de physicien, Rodolphe Bourret a cumulé les expériences au cœur des Centres Hospitaliers Universitaires (Grenoble, Hospices Civils de Lyon, AP-HM, Saint-Etienne, Montpellier) et à travers ses postes de Directeur des Hôpitaux du bassin de Thau et du CH de Millau. Il aura développé son expertise à travers la gouvernance et l'ingénierie hospitalière, la recherche et l'innovation, les finances et les systèmes d'information, et le droit à la santé et l'éthique.



Nicolas BOUZOU

Économiste et essayiste français, directeur du cabinet de conseil Asterès et co-fondateur du Cercle de Belém, directeur d'études au sein du MBA Law & Management de l'Université de Paris II Assas. Il écrit régulièrement dans la presse française (Le Figaro, Les Échos, L'Express, L'Opinion) et dans la presse étrangère (Financial Times, Le Temps). Il a siégé au Conseil d'Analyse de la Société auprès du Premier Ministre (2010-2012). Il est l'auteur d'une douzaine d'ouvrages dont le très remarqué « Le travail est l'avenir de l'homme et le dernier », publié en septembre 2018 également par Les Éditions de l'Observatoire : La comédie (in)humaine co-écrit avec Julia de Funès.



Serge BRAUN

Docteur en Pharmacie, Docteur en Sciences, Serge Braun est Directeur scientifique de l'AFM-Téléthon depuis 2005, et cumule le statut de Président de Genosafe et celui de Directeur de la stratégie neuromusculaire du Généthron. Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie depuis 2014, il a également été, entre 1995 et 2005, Directeur de la Recherche de la société de biotechnologie Transgene où avait notamment été lancé le premier essai de transfert de gène dans une maladie neuromusculaire.



Bernard CHARPENTIER

Diplômé d'un doctorat en médecine en 1975, Bernard Charpentier est Professeur Émérite de classe exceptionnelle à la Faculté de Médecine Paris Sud. Il a également été praticien hospitalier, ex-Chef du Service de Néphrologie, Dialyse, Transplantations du CHU de Bicêtre et Directeur de l'UMR INSERM U542. Doyen de la Faculté de Médecine Paris Sud de 1998 à 2008 et ancien Président de la Conférence des Doyens des Facultés de Médecine et des Présidents d'Université Médecins (2003/2008), il est actuellement Président de l'Académie Nationale de Médecine depuis le 1er janvier 2021.



François CREMIEUX

Diplômé en économie des universités de Paris Dauphine et Lancaster (GB) et en santé publique de la faculté de médecine Paris Diderot, François Crémieux, après avoir travaillé pour les Nations-Unies et l'Organisation Mondiale de la Santé au début des années 2000 auprès des pays géopolitiquement instables, a consacré sa carrière au management hospitalier à travers les postes de Directeur Général des Hôpitaux Universitaires du nord de Paris (AP-HP), puis Directeur Général Adjoint de l'AP-HP, et enfin, a été dernièrement nommé Directeur Général de l'AP-HM. Ancien conseiller auprès de Marisol Touraine, il a également été Directeur du

pôle Etablissements de santé de l'ARS d'Île-de-France en 2010.



Emmanuel HIRSCH

Professeur d'éthique médicale à la faculté de médecine de l'université Paris-Saclay ainsi que président du Conseil pour l'éthique de la recherche et l'intégrité scientifique (Poletis) de l'université Paris-Saclay, Emmanuel Hirsch est également Directeur de l'Espace de réflexion éthique de la région Île-de-France et de l'Espace national de réflexion éthique sur les maladies neurodégénératives.



Jean de KERVASDOUE

Économiste de la santé et professeur émérite au CNAM, Jean de Kervasdoué a été le directeur des hôpitaux au Ministère de la santé entre 1981 et 1986. Ingénieur agronome, ingénieur en chef des Ponts et des Forêts, MBA et Ph-D de l'université Cornell, il a été chercheur à l'école polytechnique puis le premier conseiller agricole de Pierre Mauroy en 1981. Il a publié de très nombreux articles, plus de quinze ouvrages sur l'économie et la politique de santé (le dernier est : La santé rationnée - Economica -2019) et sept ouvrages de critiques de l'écologie politique (le dernier est : Les écolos nous mentent - Albin Michel ; 2021). Il est membre de l'Académie des technologies.



Gérard de POUVOURVILLE

Gérard de Pouvourville est diplômé de l'École polytechnique et Docteur en Économie et Administration des Entreprises. Il a réalisé des travaux sur les thèmes suivants : l'analyse comparative des systèmes de santé, l'évaluation des politiques publiques de santé, le financement des services de santé, le développement des systèmes d'information

en santé, l'évaluation économique des actions de santé. Après une carrière au CNRS, il a été titulaire de la Chaire Santé de l'ESSEC Business School. Conseiller scientifique du Ministère de la Santé, Direction des Hôpitaux autour des questions de financement de l'hôpital, consultant auprès d'établissements hospitaliers publics et de nombreux laboratoires pharmaceutiques. Auteur avec Didier Tabuteau et Pierre-Louis Bras, d'un traité d'économie et de gestion de la santé. Il est consultant en économie de la santé auprès des industries de santé.



Laurence TIENNOT-HERMENT

Maman d'un enfant atteint d'une myopathie de Duchenne, Laurence Tiennot-Herment est la présidente de l'AFM-Téléthon depuis 2003.

Association de malades et de parents de malades, l'AFM-Téléthon est un acteur majeur de la recherche et du développement des thérapies innovantes pour les maladies rares (250 programmes & jeunes chercheurs financés par an, 33 essais cliniques soutenus pour des maladies de la vue, du sang, du cerveau, du système immunitaire, du muscle...). Elle est également présidente de Généthon et de l'Institut de Myologie, deux laboratoires créés par l'AFM-Téléthon et tous deux leaders dans leurs domaines : thérapie génique des maladies rares pour l'un, et science et médecine du muscle pour l'autre. L'AFM-Téléthon est, en outre, membre fondateur de la Fondation Maladies Rares et de l'Institut Imagine. Elle est également à l'origine de la création de la Plateforme Maladies Rares et soutien important des organisations qui la composent.

