

Contribution du LEEM dans le cadre des états généraux 2018 de la bioéthique

Résumé

La présente note vise à présenter les grandes problématiques que le LEEM souhaiterait voir modifier (ou maintenir) dans son secteur en insistant sur certaines dispositions concrètes qui seraient à modifier (ou maintenir) dans les lois de bioéthique.

Les éléments ainsi présentés sont notamment issus d'une consultation que le LEEM a réalisée auprès de ses adhérents dans le cadre de la préparation de son audition par le Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie en santé.

1. Les grandes problématiques des entreprises du médicament

1) Présentation générale

Le LEEM, en tant que syndicat professionnel représentant les entreprises du médicament en France, a notamment comme mission de favoriser l'arrivée des innovations dans le champ de la santé et d'éclairer les choix qui détermineront les soins de demain.

Une vague sans précédent d'innovations en santé apparaît depuis maintenant quelques années : immunothérapie, thérapies ciblées, médicaments de thérapie innovante, séquençage très haut débit du génome, influence croissante du *Big Data* dans la recherche, évolution du parcours et de l'organisation des soins sous l'effet de la transformation numérique... Cette accélération constitue une formidable opportunité pour les patients et pour notre pays.

Soutenir la détection, l'évaluation et la diffusion de ces innovations, s'assurer que l'environnement scientifique, économique, réglementaire et sociétal permet de les développer de manière pérenne : telle est notre responsabilité en tant que partenaire, dans l'information, la sensibilisation, le dialogue et la co-construction avec tous les acteurs de la santé, de la recherche et de l'industrie.

2) Les grands points de vigilance

La recherche et l'innovation en santé constituent un véritable espoir pour les patients. Les nouvelles technologies de santé doivent pouvoir améliorer la survie des patients mais également leur qualité de vie pendant et après les traitements. Afin de répondre à ces attentes, la collectivité doit concilier une équité et une sécurité d'accès sur l'ensemble du territoire ainsi qu'une mise à disposition des innovations dans des délais courts. Dans ce contexte, la fluidité et l'efficacité du *continuum* structuré « recherche-innovation-soins » de l'évaluation globale des nouvelles technologies de santé représentent des enjeux essentiels (voir annexe 1).

En lien avec ces enjeux, quelques points intégrant des aspects scientifiques, éthiques, juridiques, économiques ou sociétaux pourraient être optimisés :

- La simplification de la mise en œuvre de certaines recherches

- les recherches sur les cellules souches embryonnaires et sur les embryons restent à ce jour très peu nombreuses en France ; malgré la formulation de la loi qui a remplacé un

régime d'interdiction par un régime d'autorisation sous conditions, les nombreux recours intentés à l'encontre des décisions d'autorisation ont considérablement découragé les équipes et les entreprises de s'engager dans cette voie.

Une formulation plus simple de la loi, en particulier s'agissant des conditions relatives, d'une part, à la preuve que la recherche ne peut être menée sans recourir à des embryons ou à des cellules souches embryonnaires, et d'autre part, aux modalités du consentement écrit du couple, pourrait utilement être encouragée.

- alors que la France a été pionnière dans la recherche fondamentale sur la thérapie génique, cellulaire ou tissulaire, l'évaluation chez l'homme est souvent ralentie par les différentes demandes d'autorisations auprès des autorités compétentes. Ainsi, un essai clinique de thérapie génique, encadré par plusieurs réglementations, nécessite l'obtention successive d'un avis technique par le Haut Conseil aux Biotechnologies (HCB), d'un agrément par le ministère en charge de la recherche, et des autorisations classiques (ANSM et CPP).

Une évaluation réalisée en parallèle par les différentes instances impliquées permettrait de réduire les délais. Par ailleurs, une section dédiée à la santé au sein du HCB serait de nature à fluidifier le processus. Un « fast track » pourrait même être envisagé au sein de cette section dans les cas d'essais cliniques post-échec thérapeutique.

- La garantie d'un accès sécurisé et précoce aux innovations pour tous les patients

- assurer un lien entre les protocoles de recherche clinique et une prise en charge de droit commun au travers de dispositifs d'appui à l'innovation

Nous proposons de mettre en place un nouveau cadre permettant de garantir et un accès précoce des patients aux indications pour lesquelles le rapport bénéfices/risques est démontré en l'absence d'alternative thérapeutique, pour des médicaments ayant déjà obtenu une AMM et déjà présents sur le marché dans une autre indication.

- permettre une évaluation et une mise à disposition rapide des médicaments pour les patients en prenant en compte des données sur l'utilisation en conditions réelles des produits de santé

Nous proposons de mettre en place d'un recueil de données organisé et systématisé des données sur l'utilisation en conditions réelles.

- L'anticipation de l'arrivée des technologies mixtes

- Le cadre permettant la détection, l'évaluation puis la diffusion de technologies mixtes reste à créer en France.

En particulier les méthodologies d'évaluation et la répartition des rôles au sein des instances pouvoirs publics doivent être organisées.

- L'articulation entre les différentes législations/réglementations en lien avec l'activité de recherche

- Dans le cadre de la recherche clinique en pédiatrie en particulier (Code de la Santé Publique, règlement européen sur les essais cliniques de médicament, règlement pédiatrique européen).

L'accès des adolescents (12-18 ans) aux essais cliniques réalisés chez l'adulte, notamment en oncologie pédiatrique, devraient être reconsidérés.

- **La prise en charge de la fin de vie**
 - Le LEEM souhaite avant tout que la loi puisse être mise en œuvre dans les meilleurs délais, et que les patients soient bien pris en charge, notamment au moyen d'une sédation profonde et continue, dans le cadre de la loi.
- Nous proposons que la HAS élabore des recommandations afin d'accompagner les médecins dans la prise en charge de la fin de vie.**
- **La transplantation d'organes**
 - Nous pouvons nous interroger sur le fait qu'en France, un tiers des familles refusent de consentir aux dons alors même que les patients décédés n'avaient pas exprimé leur refus au sein du registre dédié.

2. Les dispositions concrètes portées par le Leem

1) Dépistage néonatal

La conduite du programme de dépistage néonatal en France est placée sous la responsabilité de la Direction Générale de la Santé. La Ministre de la Santé fixe également par arrêté les maladies concernées par ce programme, le plus souvent suite à une recommandation de la Haute Autorité de la Santé. Cinq maladies rares sont aujourd'hui ciblées (la phénylcétonurie ; l'hyperplasie congénitale des surrénales ; l'hypothyroïdie ; la mucoviscidose ; la drépanocytose pour les nouveau-nés présentant un risque particulier de développer la maladie). Le troisième Plan National Maladies Rares propose l'extension du dépistage néonatal à d'autres maladies que celles figurant actuellement dans le Code de la Santé Publique.

Le LEEM considère qu'il y a une perte de chance pour les enfants nés en France par rapport à ceux nés dans les autres pays européens. En effet en 2014, Les Etats membres dépistant le plus grand nombre de maladies étaient l'Autriche (32), le Portugal (26) et la Suède (24), alors que ceux qui en dépistent le moins étaient la Finlande (1), l'Estonie (2), la Lettonie (2) et la France (5). Par ailleurs, les institutions de l'Union Européenne encouragent l'harmonisation des pratiques au sein des Etats Membres.

Pour rappel, le 2^e Plan National Maladies Rares proposait déjà l'extension du dépistage néonatal à d'autres maladies que celles figurant actuellement dans le code de la santé publique.

Le comité maladies rares du LEEM (qui regroupe associations de patients et laboratoires) propose la systématisation de l'évaluation de l'élargissement du dépistage néonatal aux maladies rares pour lesquelles une prise en charge, médicamenteuse ou non, a un impact sur la vie du patient car elles représentent un véritable enjeu de santé publique, dans le cadre de la définition française des maladies éligibles au dépistage néonatal¹.

¹ Pour mémoire, sont éligibles les maladies remplissant les conditions suivantes :

- o Une fréquence minimale de l'ordre de 1/15 000.
- o La maladie doit être connue et repérable avant l'apparition de lésions irréversibles et est sensible à un traitement efficace. En outre, son diagnostic peut être fait avec certitude grâce à des examens complémentaires faciles à réaliser chez le nouveau-né.
- o Le marqueur doit être fiable, facile à doser avec une technique robuste et peu coûteuse. Le test réalisé ne doit être à l'origine que d'un minimum d'erreurs de classement des enfants bénéficiant du test.

Aussi, au-delà d'un élargissement du dépistage néonatal aux maladies rares pour lesquelles une prise en charge est disponible, le LEEM préconise la mise en place d'une gouvernance en charge d'organiser l'évolution du dépistage post-natal. Ce dispositif aurait pour missions :

- la définition des critères d'éligibilité des tests
- l'actualisation régulière de la liste des tests en lien avec des recommandations que pourrait formuler l'HAS
- l'élaboration de l'organisation du dépistage
- la mise en place des échanges relatifs aux questions éthiques.

2) Problématiques autour de l'utilisation des données et / ou des échantillons biologiques

1) Examens génétiques et médecine génomique

Le développement de nouveaux médicaments passe par la recherche fondamentale, la recherche translationnelle et la recherche clinique. Ces étapes doivent permettre :

- i) d'accélérer le transfert d'informations des laboratoires vers le patient (« bench to bed ») ;
- ii) d'accélérer le transfert d'informations du patient vers les laboratoires (« bed to bench »).

Dans ce contexte, il est essentiel pour les laboratoires d'avoir accès aux informations issues du soin. Elles peuvent, par exemple, prendre la forme d'échantillons biologiques ou de données génétiques. Cette dernière catégorie revêt une importance considérable dans le cadre du plan national de médecine France génomique 2025 qui a pour ambition, d'ici 10 ans, de positionner la France en pointe parmi les grands pays engagés dans la médecine génomique.

Actuellement, les textes français requièrent un niveau de précision de l'information et du consentement du patient qui n'est plus adapté aux évolutions de la recherche scientifique.

En effet, pour pouvoir recueillir et utiliser des données génétiques, le patient doit avoir donné son consentement à l'extraction et à l'utilisation de ces données, dans le cadre d'un projet de recherche spécifiquement identifié.

Ainsi quand l'aspect génétique n'a pas été envisagé au moment du recueil de l'échantillon, il est alors nécessaire de recueillir un nouveau consentement et de donner une nouvelle information pour pouvoir utiliser un échantillon biologique dans le cadre d'un autre projet de recherche.

Il n'est pas systématique que le prélèvement de l'échantillon dans le cadre du soin soit concomitant à la réalisation d'un protocole de recherche déjà identifié. Pour autant, cet échantillon pourrait se révéler utile dans une recherche future. Pour pouvoir l'utiliser, il faut de nouveau recueillir un consentement, ce qui s'avère très lourd en pratique, voire parfois impossible (ex : décès du patient).

-
- o Les parents doivent avoir une information précise sur le programme mis en place. Cette information leur permet de comprendre et d'accepter l'acte qui leur est proposé : dépister pour prendre en charge efficacement.
 - o Les Intérêts, coût-bénéfice et coût-efficacité doivent être démontrés, non pas seulement en terme financier mais aussi sur le plan d'une utilité personnelle pour le malade.
 - o Le financement du programme doit être acquis sur un long terme.
 - o L'organisation doit être définie avec un accès identique au test et une efficacité comparable pour toute la population.

Cette situation a pour effet de réduire et de ralentir l'avancement de la recherche.

Les pratiques en termes d'encadrement de l'utilisation secondaire des échantillons diffèrent selon les pays. Par exemple, le Royaume-Uni préconise une utilisation extensive des échantillons conservés ainsi qu'une interprétation large du consentement initial.

Dans cet objectif, il pourrait être utile de :

1. Faire de la pédagogie auprès des patients pour leur expliquer l'intérêt de l'utilisation de leurs données et de leurs échantillons et les rassurer sur le cadre de leur utilisation.
2. Adapter les textes français aux évolutions de la recherche en assouplissant les modalités de conservation et d'utilisation d'échantillons biologiques et de données génétiques à visée scientifique dans le respect de l'information et du consentement du patient.
3. Encourager le partage des données entre les différentes structures de recherche.

ii) Intelligence artificielle (IA) et santé

Quelle sera la place demain de l'expertise humaine ? Cette question est liée à la question « Jusqu'où les robots doivent-ils modifier le travail humain ? »

Le LEEM et l'ARIIS (Agence pour la recherche et l'innovation des industries de santé) estiment que les start-ups en IA sont un des moteurs de l'innovation et qu'il est fondamental de les accompagner dans une compétition mondiale.

En amont, il nous paraît important de définir quelle peut être la place de l'IA dans le cadre de la prise en charge, au niveau de ses trois grandes étapes :

1. le diagnostic (clinique, analyse des données d'imagerie, etc)
2. les soins (protocolisation de l'assistance thérapeutique)
3. le suivi (gestion à distance).

Cette définition préalable contribuera à clarifier la répartition des responsabilités entre les différents acteurs concernés.

Il est également important d'encourager la mise à disposition et l'analyse d'informations en *open access (open data)*. Dans la santé, les *Big Data* ouvrent de nouvelles perspectives de recherche pour mieux comprendre, mieux prévenir et mieux prédire le développement d'une maladie. Mieux comprendre les maladies permet de les diagnostiquer à temps et de les traiter efficacement. L'ouverture des données est un moyen d'utiliser l'intelligence collective pour trouver des solutions face à des hypothèses scientifiques données.

Annexe 1 : *Continuum* structuré recherche-innovation-soins

