

Les vingt-troisièmes Universités de Pharmaceutiques ont réuni plus de 180 participants.

Cancer: la lutte finale

C						
	U.	m	n	ทล	1	re

Universités de <i>Pharmaceutiques</i> : transformer comment ? jusqu'où ?
Industrie 4.0 : plus vite, plus haut, plus fort p. 38
Accès au marché : quelle régulation européenne ? p. 40
Industriels/patients : un nouveau colloque singulier en perspective ? p. 42
Evaluation : vers une nouvelle doctrine p. 44
Accès aux soins : quand les élus locaux reprennent la main p. 46
Dans les coulisses des Universités p. 50
Santé et territoires : le défi de la coordination p. 52
Santé publique : vaincre le cancer, bientôt une réalité ? p. 54
Health Data Hub : un levier pour la compétitivité française p. 58
Pertinence des soins : le long chemin de la qualité p. 62
Politique conventionnelle : de l'imparfait au conditionnel p. 64

armi les tables rondes des Universités, celle consacrée à la lutte contre le cancer aura été particulièrement appréciée par l'assistance. Mêlant médecins, responsables politiques, industriels et représentants des patients, elle a montré à quel point ce combat est emblématique d'une stratégie globale et cohérente, associant tous les acteurs de santé. Au commencement, bien sûr, on mise sur le dynamisme de la R&D, et notamment les promesses formidables offertes par l'immunothérapie. Ensuite, ces innovations doivent être testées et validées par les équipes médicales. L'excellence des praticiens français reste l'un des atouts majeurs pour le développement de solutions innovantes dans notre pays. Mais, à quoi sert d'innover si les produits ne sont pas accessibles aux patients qui en ont besoin ? C'est là qu'entrent en scène les politiques et les autorités de santé, pour négocier les mises sur le marché et organiser les parcours de soins. Enfin, les progrès médicaux transforment le cancer en maladie chronique. Il faut donc accompagner les patients et leur entourage dans leur parcours de vie, mais aussi les aider à se réinsérer dans la société et le monde du travail. Derrière ce tableau idyllique, la réalité est bien entendu plus contrastée. Un récent sondage démontre que l'opinion publique est consciente des fortes inégalités en matière de prise en charge. Il reste que le jeu en vaut la chandelle. Grâce aux efforts de tous, la guérison finale n'est plus qu'une affaire de temps. ■

> Hervé Réquillart, directeur des rédactions de Pharmaceutiques

Universités de Pharmaceutiques Transformer... comment?

Les 10 et 11 juillet derniers, à Versailles, les XXIIIes Universités de Pharmaceutiques ont permis de dresser un tour d'horizon de l'actualité du monde de la santé.

> n an, jour pour jour, après le CSIS, une semaine avant le vote définitif de la "loi d'organisation et de transformation du système de santé"... Audelà de ce contexte d'actualité immédiate, les 180 participants des Universités de Pharmaceutiques ont pu apprécier, durant deux jours, la richesse et la diversité d'un programme dédié au décryptage des grandes tendances du secteur. Inaugurée par la secrétaire d'Etat à l'Economie et aux Finances, Agnès Pannier-Runacher, cette édition accueillait des invités de marque, dont Steve Pearson, le très charismatique fondateur de l'ICER, un organisme précurseur du "value assessment". Dans un autre registre, Laurent Bigorgne, directeur de l'Institut Montaigne, a proposé un éclairage passionnant sur le mouvement des Gilets jaunes.

Des échanges apaisés

Usine 4.0, attractivité de la recherche clinique, réforme de l'évaluation des produits de santé, accord-cadre et politique conventionnelle, Health Data Hub et smart data... comme toujours les sujets "durs" qui impactent l'écosystème de la pharma étaient au programme. L'occasion de constater qu'en dépit de positions souvent divergentes, le dialogue entre les autorités publiques et les industriels n'est jamais rompu. De fait, cette XXIII^e édition des Universités a montré qu'un vent nouveau souffle (peut-être) sur le secteur. Un an après le CSIS, les dirigeants de l'exécutif ont multiplié les interventions pour affirmer que la leçon était

comprise. Une fois de plus, il faudra vérifier, à l'occasion du PLFSS, si la page de la régulation purement budgétaire est réellement tournée.

Un écosystème bouleversé

Sous l'impulsion des nouvelles technologies, des tensions organisationnelles, de l'explosion de la demande de soins, le système de santé subit aujourd'hui une profonde transformation. Une évolution accélérée que les dirigeants de la pharma doivent connaître et comprendre afin de repositionner leur modèle de développement. Comme l'a souligné le tout nouveau président du Leem, Frédéric Collet, « il est probable que plus personne ne parlera de médicament en 2030 ». En attendant, l'ensemble des acteurs de santé doivent apprendre à travailler autrement. Il faut sortir des silos, développer la transversalité, accepter une plus grande transparence sur les pratiques professionnelles, s'adapter à de nouveaux modes de rémunération, s'impliquer dans l'évaluation, intégrer l'usage du numérique, développer l'innovation sur le mode de la "fertilisation croisée"... Les enjeux sont énormes. Et toutes les parties prenantes semblent prêtes à bouger les lignes. Mais comment réussir concrètement les métamorphoses ? Jusqu'où aller, sans perdre de vue les valeurs fondamentales de solidarité et d'équité qui caractérisent le modèle français ?

Hervé Réquillart



Virginie Lleu, directrice générale de L3S Partnership:

« Des échanges fluides et constructifs »

« J'ai beaucoup apprécié cette édition des Universités de Pharmaceutiques, que nous soutenons fidèlement depuis trois ans. Les tables rondes étaient réellement intéressantes, notamment celle consacrée à la lutte contre le cancer. J'ai également eu plaisir à écouter le directeur général de l'Institut Montaigne, dont l'analyse du mouvement des Gilets jaunes est particulièrement pertinente. Dans l'ensemble, les débats étaient fluides, plus constructifs que l'année précédente, notamment parce que les échanges entre les acteurs du privé et du public m'ont semblé proposer des solutions concrètes pour l'avenir du système de santé. Par ailleurs, la force de cet évènement reste, bien sûr, la possibilité de partager un moment convivial et détendu avec les décideurs du secteur. Les Universités gagneraient néanmoins à accueillir davantage de dirigeants des entreprises de santé. »

Agnès Pannier-Runacher, secrétaire d'Etat à l'Economie et aux Finances :

« Les industries de santé sont au cœur de la reconquête industrielle »



Invitée à inaugurer les XXIIIes Universités de Pharmaceutiques, Agnès Pannier-Runacher s'est prêtée au jeu de l'interview vidéo avec la rédaction. Un quart d'heure d'échanges qui illustre la détermination du gouvernement à restaurer l'attractivité d'une branche de l'économie trop longtemps soumise à une pression budgétaire systématique. « L'empreinte industrielle en France a fortement diminué, avec un million d'emplois en moins entre 2010 et 2016. Nous avons pu inverser la tendance depuis 2017, mais il faut intensifier l'effort en s'appuyant sur des secteurs clés, comme celui des industries de santé. » Un an après le CSIS, la secrétaire d'Etat dresse un bilan prometteur, « avec 80 % des mesures réalisées ou en voie de l'être ». « Mais des chantiers déterminants sont encore à initier ou à renforcer, sur l'évaluation, les délais d'accès au marché, la complexité administrative ou la relance de la recherche clinique », reconnaît-elle. Au rang des priorités, elle évoque la nécessité « de soutenir davantage les biotech, en les aidant à franchir les étapes souvent difficiles jusqu'à la bioproduction ». L'un des objectifs est de parvenir à « diminuer par dix les coûts de la bioproduction », mais également d'encourager « la formation de compétences nouvelles ». Sans oublier « la nécessité d'un plan de développe-

ment du dispositif médical, un secteur pas assez visible et pourtant stratégique, par sa capacité d'innovation ». Ces investissements doivent en particulier accélérer le mouvement vers l'usine 4.0. « Moderniser les pratiques industrielles est le principal levier pour relocaliser les productions, estime Agnès Pannier-Runacher. Les exemples de l'Allemagne et de l'Italie montrent que c'est possible dans la santé. » Enfin, la reconquête industrielle passe par un écosystème intégrant rapidement les innovations technologiques, de type IA et blockchain. « L'enjeu, porté au gouvernement par Cédric O, est bien identifié. Ces technologies vont nous permettre de gagner en productivité et en flexibilité. »

Alexandre Regniault, avocat, head of healthcare and life sciences, **Simmons & Simmons:**

« Une vision partagée du futur proche »



« Cette session était particulièrement réussie. Pour moi, les Universités se distinguent des autres évènements sur trois points. Elles offrent d'abord un accès privilégié aux décideurs publics, avec lesquels il est possible d'échanger dans un contexte agréable. Ensuite, par la diversité des thèmes, elles permettent d'enrichir une vision partagée du futur proche, sur la politique du médica-

ment mais également sur l'évolution plus large du système de santé. Enfin, j'apprécie notamment les efforts déployés pour développer une approche plus internationale, avec la participation de personnalités brillantes, comme celle de Steve Pearson. Il faut, je pense, renforcer cette dimension à l'avenir, sans oublier pour autant de conserver des sujets centraux pour l'écosystème de la pharma, comme ceux sur l'évaluation ou la politique conventionnelle. »

Cédric Mazille, partner, health industry leader, **PwC France:**

« Un éclairage concret sur les transformations en cours »



« C'est la première fois que j'assiste aux Universités, et j'ai été séduit par la qualité de l'évènement. Les interventions illustrent de façon concrète les profondes transformations en cours dans le monde de la santé. C'est le cas, par exemple, dans la lutte contre le cancer, où nous avons pu partager les espoirs de médecins de haut niveau. Par ailleurs, les thèmes reflètent fidèlement les enjeux majeurs, comme celui de la valorisation des données de santé. A titre personnel, j'ai également apprécié le mélange des générations,

qui favorise le dialogue et nous aide à nourrir une vision plus transversale de l'avenir. J'apporterai néanmoins une nuance. La table ronde sur l'accord-cadre a montré que l'équilibre est fragile, car les points de vue des autorités et des entreprises restent éloignés sur de nombreux sujets. Il faudra pourtant aboutir à un accord, car la seule politique d'encadrement par les prix, sans autre critère que la réduction des dépenses, n'est plus suffisante dans le contexte d'innovation que nous connaissons. »















Industrie 4.0 Plus vite, plus haut, plus fort

Les politiques menées en faveur de l'attractivité industrielle de la France offrent pour l'heure des résultats contrastés. Des responsables de laboratoires et des représentants du gouvernement font le bilan du chemin restant à parcourir, notamment pour appuyer le virage biotechnologique et numérique.



Denis Delval, pdg du LFB et membre du G5 Santé: « Nous sommes dans la phase de mise en œuvre des politiques. Il faut que la démarche s'accélère et s'amplifie. »



Philippe Luscan, vice-président exécutif des affaires industrielles globales de Sanofi : « Nous ne pourrons pas atteindre l'excellence industrielle sans capter les opportunités du numérique. »



Jean-François Gendron, président de l'association French Healthcare : « Grâce à la logique de filière (CSIS, CSF), on peut chasser en meute pour aller à l'international. »

'activité de production pharmaceutique recule en France par rapport à l'Allemagne et l'Italie sur les neuf dernières années. Nos volumes d'exportation de médicaments ont évolué très légèrement, de 26 à 28 milliards d'euros entre 2010 et 2019, contre une hausse de 50 à 75 milliards en Allemagne¹ », alerte Denis Delval, pdg du LFB (Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies) et membre du G5 Santé, think tank regroupant les huit plus grandes entreprises françaises des sciences du vivant. « Certaines usines accusent du retard en termes de robotisation et d'automatisation, les marges sont faibles, le délai d'accès au marché est de 500 jours contre 100 en Allemagne », ajoute Jean-François Gendron, président de l'association French Healthcare et président de la chambre de commerce et d'industrie des Pays de la Loire. Qui met également en avant les « atouts extraordinaires » de l'Hexagone : « la qualité du système de santé et son rapport qualité-prix, l'innovation, notamment dans le domaine numérique... » Et de souligner des résultats positifs: « La France enregistre 339 projets industriels en 2019, contre 152 en Allemagne. Et il n'y a jamais eu autant de projets en R&D: 144, en hausse de 85 %, contre 74 au Royaume-Uni et 64 en Allemagne². » Une dynamique soutenue par un gouvernement acquis à la cause.

Politique de reconquête

« Depuis deux ans, un travail énorme a été fait pour rebondir et améliorer la compétitivité de la France : des mesures transversales concernant toutes les industries (réforme de la fiscalité, du marché du travail...) et des mesures spécifiques à la santé, rapporte Laurence Mégard, sous-directrice industries de santé et biens de consommation à la Direction générale des entreprises (DGE), au ministère de l'Economie et des Finances.

Nous avons relancé le CSF (Comité stratégique de filière) santé en février, avec un périmètre élargi au numérique. Le bilan du CSIS (Conseil stratégique des industries de santé), déclinaison de "Choose France", est plutôt positif après un an. Une soixantaine de mesures a été définie. » « Il y a eu une prise de conscience, confirme Agnès Firmin Le Bodo, députée UDI de Seine-Maritime et membre de la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale. Il est urgent que les annonces et les décisions soient réellement mises en place. » « Nous sommes dans la phase d'implémentation, ce qui prend du temps. Nous voulons aller plus vite », s'impatiente Denis Delval. Parmi les nombreuses dispositions annoncées, quelles sont les priorités des industriels du médicament ? « Le G5 Santé a émis trois propositions simples et concrètes pour maintenir et développer l'investissement industriel. Premièrement, que le CEPS ait également des objectifs industriels, d'emploi, d'export. Cela permettrait d'assurer la cohérence entre régulation économique et attractivité. Lors du CSIS 2018, le Premier ministre avait dit vouloir prendre davantage en compte les investissements ou l'export. Deuxièmement, l'application pleine et entière de l'article 18 [de l'accord-cadre Leem/CEPS], pour tous les produits – pas seulement les innovations – et à l'occasion de la fixation comme de la régulation des prix. Troisièmement, la définition d'un prix facial à l'export, puisque le prix français sert de référence dans de très nombreux pays », liste le patron du LFB.

Nouvel accord-cadre

« Ces propositions, je les soutiendrais bien volontiers, affirme Agnès Firmin Le Bodo. Il est important de mettre en œuvre des dispositions permettant aux industriels d'innover plus rapidement, pour sortir de nouveaux médicaments ou pour aller vers l'industrie 4.0 », indique la députée. « Les négociations sur le nouvel accord-cadre commenceront cet automne, rappelle Laurence Mégard. Un certain nombre d'actions ont été déployées : un guichet unique à investissement ("French Fab investment desk") créé début juillet, des outils financiers pour aider l'industrialisation et la R&D, le soutien à l'innovation via le CIR [crédit d'impôt recherche] dont 600 millions d'euros vont à l'industrie de santé. Des projets structurants accompagnent l'innovation de rupture. En santé, il s'agit de l'intelligence artificielle et de la bioproduction, financés à hauteur de 30 millions d'euros chacune. » Ces innovations sont devenues une réalité chez Sanofi. « L'an prochain, la moitié de nos usines françaises seront tournées vers les biotechnologies, un domaine qui représente les deux tiers de notre investissement annuel (un milliard d'euros), témoigne Philippe Luscan, vice-président exécutif des affaires industrielles globales du laboratoire. Le deuxième enjeu est le numérique car cela va de pair avec les biotechnologies.









L'AGENCE N°1 EN MEDICAL EDUCATION



Laurence Mégard, sous-directrice industries de santé et biens de consommation à la Direction générale des entreprises, ministère de l'Economie et des Finances : « S'il est possible de construire un champion européen en biotech, bioproduction ou IA en santé, nous accompagnerons les industriels volontaires. »



Agnès Firmin Le Bodo, députée (UDI, Seine-Maritime), membre de la commission des affaires sociales de l'Assemblée : « La santé ne représente pas seulement des dépenses. C'est aussi un investissement. Il faut trouver le juste équilibre. »

La digitalisation des outils est "la" priorité. Dans les usines, elle apporte des gains de productivité et améliore les process. Nous ne pourrons pas atteindre l'excellence industrielle sans capter les opportunités du numérique. La France a un énorme potentiel en matière de digitalisation. »

Des changements à accompagner

Pour accompagner ces virages, la formation est une priorité. « Il y a une pénurie de talents dans la bioproduction. Nous avons beaucoup de difficulté à recruter des techniciens, des pharmaciens », déplore Denis Delval. « Nous allons mettre des moyens en place, assure Laurence Mégard. Un EDEC (engagement de développement de l'emploi et des compétences) orienté sur le numérique doit être signé. L'Etat va soutenir un grand projet de campus digital/bioproduction. Et pour aider les PME, il existe entre autres des mesures fiscales de suramortissement pour l'équipement en outils numériques, robotique et digitalisation du système de production, dans le cadre du pacte PME. »

Cette démarche d'accompagnement est également portée par le secteur privé. « Sanofi est prêt à aider sur ces trois leviers : la formation, la digitalisation et le lien avec les PME, fait valoir Philippe Luscan. L'opportunité nous est offerte d'avoir une filière santé, dont tous les acteurs travaillent ensemble pour une même cause. » « French Healthcare est l'exemple type du travail collaboratif entre grands groupes et PME, au service du développement de la santé française à l'international », illustre Jean-François Gendron. Reste à accélérer ce mouvement collectif.

Muriel Pulicani



RE-IMAGINONS Le futur de la *com* **santé**



Dr Philippe Girault | 112 rue Réaumur 75002 Paris 01 70 71 24 70 | p.girault@re-imagine.fr

⁽¹⁾ Chiffres issus de l'étude « L'effet de la régulation sur les industries de santé et sur la contribution économique du G5 en France », BIPE (Bureau d'informations et de prévisions économiques), juin 2019.

⁽²⁾ Chiffres issus du « Baromètre de l'attractivité de la France 2019 », cabinet EY.

Accès au marché Quelle régulation européenne ?

En dépit des réticences au niveau des Etats, l'évaluation clinique commune des technologies de santé suscite une certaine unanimité chez les parties prenantes. La question du prix européen, elle, semble encore prématurée, mais l'idée fait son chemin.



Chantal Belorgey, directrice de l'évaluation médicale, économique et de santé publique de la HAS : « Nous soutenons très fortement la coopération européenne en matière d'évaluation des technologies de santé. Sur la façon de procéder, nous laissons le politique en décider. »



Edith Frénoy, directrice accès au marché et politique HTA de l'EFPIA: « Le potentiel de cette coopération européenne ne sera effectif que si l'évaluation européenne prend la place des évaluations nationales. C'est le cadre législatif actuellement discuté qui va permettre cet alignement. »

'accès au marché européen existe-t-il? Pour Edith Frénoy, directrice accès au marché et politique HTA de l'EFPIA, l'AMM centralisée, délivrée par la Commission européenne sur avis de l'EMA, en constitue une première forme. Mais comme la décision de remboursement et la fixation du prix demeurent du seul ressort des Etats, cet "accès" n'est en réalité pas effectif au niveau européen. Ces deux aspects reposent sur une évaluation HTA (Health Technology Assesment) post-AMM, elle aussi conduite au niveau des États même si, en la matière, une coopération européenne existe depuis plusieurs années. Cette coopération sur le volet clinique de la HTA, concrétisée par le réseau EUnetHTA, est financée par la Commission européenne en tant qu'action conjointe (JA). « Nous en sommes à la 3° JA, avec un financement communautaire de 20 M€ », indique Chantal Belorgey, directrice de l'évaluation médicale, économique et de santé publique de la HAS et vice-présidente du comité exécutif d'EUnetHTA. L'action en cours, qui devait prendre fin en 2020, a été prolongée d'un an – à budget constant. « Il y a une vraie volonté de la Commission européenne de la pérenniser », assure Chantal Belorgey. Mais elle déplore que désormais les industriels sollicitent EUnetHTA pour ses avis scientifiques communs – qui rencontrent « un vrai succès » – plutôt que pour une évaluation conjointe de leurs produits.

Avancer par étape

Cette coopération repose aujourd'hui sur une base volontaire. Le projet de règlement européen, examiné et amendé par le Parlement et le Conseil européen avant les dernières élections et l'établissement de la nouvelle Commission, prévoyait de la rendre obligatoire. Cette proposition a reçu un fort soutien de l'industrie pharmaceutique. Pour Edith Frénoy, « il n'y a aucune logique à ce que chaque Etat continue indépendamment à réaliser sa propre évaluation clinique, au lieu de s'appuyer sur un réseau d'experts européens et de s'efforcer, surtout, d'éviter les duplications ». « Il y a peu de débats : nous sommes tous d'accord pour dire que mettre nos efforts en commun permettra de gagner en efficience, affirme Clarisse Lhoste, présidente de MSD France. Il n'y a aucune raison pour que l'on n'y parvienne pas : nous avons bien réussi à mettre en place une AMM européenne. Aujourd'hui quasiment toutes les AMM sont délivrées au niveau européen, ce qui entraîne une convergence des portefeuilles de produits et stratégies thérapeutiques d'un pays à l'autre. » Mais le texte est loin de recueillir l'adhésion de tous les Etats membres. Principal point d'achoppement : la possibilité, laissée ou non, aux agences nationales d'effectuer des évaluations complémentaires aux évaluations européennes communes. Une perspective qui inquiète particulièrement l'industrie : « Si l'on constate que les évaluations conjointes sont ensuite dupliquées au niveau national, cela ne vaut pas le coup », estime Clarisse Lhoste. « En France, du côté du ministère, j'ai ressenti un manque de confiance vis-à-vis de la qualité des évaluation réalisées par les agences des autres Etats membres, rapporte l'ex-députée européenne Françoise Grossetête, qui avait soutenu le projet de règlement (voir ci-contre). Mais l'Europe est là pour tirer vers le haut, pas pour aller vers le plus petit dénominateur commun. »













Clarisse Lhoste, présidente de MSD France: « Aujourd'hui, nous ne sommes pas prêts à aller vers un prix européen. Mettons d'abord en place l'évaluation HTA commune, qui est une étape fondamentale, et harmonisons les délais d'accès, avant de parler du prix. »

Pour Chantal Belorgey, le texte n'est pas non plus très clair sur les notions d'"assesment" (évaluation technique) et d'"appraisal" (appréciation). « Pour nous, la coopération doit se limiter à l"assessment", et l"appraisal" demeurer de la compétence des Etats, du fait des différences d'organisation au niveau national. Au sein d'EUnetHTA, nous essayons de promouvoir l'"evidence-based medicine", qui ne figure pas non plus dans le projet de règlement. L'évaluation médico-économique en est également exclue : les divergences économiques entre Etats ne la permettraient pas. » Les participants de la table ronde sont unanimes sur un point : même si une telle évaluation HTA commune devait finalement s'inscrire dans un cadre règlementaire, elle ne saurait être d'emblée généralisée à tous les produits de santé. « Il faut que le texte permette une certaine flexibilité dans sa mise en œuvre,

au moins dans un premier temps, et être réajusté par la suite », déclare Françoise Grossetête. « Il faut bien démarrer quelque part, peut-être en commençant d'abord sur les cas les plus innovants et les plus complexes, pour lesquels le travail commun apporte le plus de valeur ajoutée », propose Clarisse Lhoste. « Nous avons toujours estimé qu'il n'y aurait pas de plus-value à appliquer aujourd'hui cette évaluation commune à tous les médicaments, rappelle Chantal Belorgey. L'horizon scanning prévu par le projet de règlement, et que nous sommes en train de mettre en place dans le cadre d'EUnetHTA, doit justement nous aider à bâtir ce programme de travail. »

Vers une harmonisation des politiques nationales ?

Cette coopération pourrait-elle constituer un premier pas vers une future régulation européenne du prix du médicament? « Nous y arriverons un jour, mais clairement, aujourd'hui, nous ne sommes pas prêts, affirme Clarisse Lhoste. Mettons d'abord en place l'évaluation HTA commune, qui est une étape fondamentale, et harmonisons les délais d'accès, avant de parler du prix. » Pour Françoise Grossetête, il n'est pas encore possible de mettre réellement en place un prix commun à tous les Etats membres du fait des disparités économiques encore trop importantes entre ces derniers et de priorités de santé publique parfois très différentes. « Mais c'est ce vers quoi il faut tendre, et rapprocher le plus possible les politiques nationales, estimet-elle. La question des prix ne peut plus continuer à être traitée en vase clos. Certains Etats membres, aux profils économiques similaires, se sont déjà rapprochés pour négocier les prix avec les laboratoires pharmaceutiques : créer ces clusters est selon moi une bonne première étape. » Elle n'hésite d'ailleurs pas à pointer « l'hypocrisie fondamentale » de l'industrie pharmaceutique qui, tout en soutenant l'évaluation HTA commune, s'oppose selon elle de façon véhémente à toute forme de collaboration entre Etats sur la question des prix. Edith Frénoy, elle, s'interroge : « Pourquoi un prix européen en l'absence de budget ou de système de santé communautaires ? Chaque pays veut être sûr de ne pas payer ses médicaments plus cher que le voisin, plutôt que de payer selon ses moyens. Mais est-ce que les budgets de santé de l'Allemagne et de la Grèce, par exemple, sont équivalents? » Pour elle, l'enjeu est aussi celui de la solidarité européenne.

Julie Wierzbicki



Françoise Grossetête, ancienne députée européenne :

« Dépasser les conservatismes »

« L'avenir de la santé sera européen ou ne sera pas. » Telle est la conviction affichée par Françoise Grossetête. Ayant renoncé à se représenter après vingt-cinq ans de mandat, l'ex-députée européenne a profité de sa nou-

velle « liberté de parole », au bénéfice des participants aux Universités de *Pharmaceutiques*. Pour répondre aux défis auxquels sont confrontés tous les systèmes de soins, la coopération européenne est aujourd'hui incontournable. Or selon elle, les Français ont eu le tort de trop souvent sous-estimer ce qui se passe à Bruxelles. « Longtemps convaincus d'avoir le meilleur système de santé du monde, nous avons eu tendance à vouloir reproduire notre modèle sur le système européen qui se mettait en place. » Et de citer en exemple la proposition de règlement européen de 2018 sur la coopération renforcée en matière d'évaluation des technologies de santé (HTA) (voir ci-contre), qui a subi l'opposition de plusieurs Etats membres et notamment la France. Cette proposition est aujourd'hui en sursis, faute d'une volonté forte de la présidence européenne actuelle pour la mener à son terme. Pour Françoise Grossetête, les difficultés sur ce dossier viennent essentiellement d'un manque de

confiance entre États, mais aussi « des conservatismes de l'industrie pharmaceutique ».

Au-delà de l'évaluation HTA, il est d'autres aspects, dans le champ de la santé, sur lesquels la coopération européenne mériterait d'être renforcée, en premier lieu la vaccination. « Actuellement l'Union européenne est cantonnée à un maigre rôle de coordination. Il y aurait une vraie valeur ajoutée à s'entendre sur une politique vaccinale stable, lisible et commune. » L'Europe doit aussi mieux accompagner les nouvelles technologies. « Il nous faudra prendre à bras-le-corps la question des essais "in silico", non pas pour remplacer les essais in vitro et in vivo, mais pour les appuyer », plaide-t-elle. Les deux règlements européens concernant respectivement les médicaments pédiatriques (« inopérant pour les cancers des enfants ») et orphelins (« victime de son succès ») devraient aussi selon elle faire partie des prochains chantiers. « Il y a des réformes à entreprendre, mais n'oublions pas que le secteur pharmaceutique et la recherche ont besoin de stabilité et d'une certaine sécurité juridique. Il faut trouver un équilibre. »

Julie Wierzbicki

Industriels/patients

Un nouveau colloque singulier en perspective?

L'essor des traitements personnalisés et leur évaluation en vie réelle impliquent un renforcement de la communication entre industriels du médicament et associations de patients. Frédéric Collet, tout juste élu à la présidence du Leem, et Christian Saout, militant associatif, explorent les possibles modalités de ce dialogue inédit.



Frédéric Collet, président du Leem et de Novartis France : « Plus la promesse est élevée, plus le dialogue est nécessaire et plus les conditions de la confiance doivent être tenues. »



Christian Saout, ex-président du Collectif interassociatif sur la santé (CISS) : « Nous devons fixer un cadre de référence avec des principes, dont la transparence. »

es thérapies que nous développons, de plus en plus individualisées, souvent coûteuses et favorisant une prise en charge en ambulatoire placent les patients dans une situation singulière, analyse Frédéric Collet, récemment élu à la présidence du Leem, fonction qu'il assurait par intérim depuis février. Ils sont en effet invités à décider d'eux-mêmes des arbitrages sur la façon dont ils vont suivre leur traitement... Ce qui pose des questions totalement nouvelles. » Pour lui, « le dialogue est nécessaire car il est déterminant pour construire le système vers lequel on se profile, en termes de parcours de soins, de chaîne de valeur ». Une autre des transformations à l'œuvre dans le monde de la santé concerne l'évaluation des médicaments, davantage axée sur leur acceptation par les patients, sur leur observance et sur leur efficacité en vie réelle.

Société de la communication

Aussi, l'étude des résultats dans la "vraie vie" pourrait être grevée par la règlementation actuelle, interdisant aux laboratoires tout contact direct avec les patients. Cependant, « la loi n'est pas respectée. On ne compte plus les sites web d'industriels avec le consentement express du patient, ou les services avec son consentement

implicite quant au recueil de données personnelles », pointe Christian Saout, ex-président du Collectif interassociatif sur la santé (CISS, remplacé par France Assos Santé). « Un nouveau monde s'est ouvert sur Internet, sur les forums. Et certaines innovations en cours, comme les patchs, justifient le recueil de données. Les frontières s'effaçant, il faut s'interroger et adapter les principes s'ils doivent l'être », reconnaît le président de la commission évaluation économique et santé publique (Ceesp) de la HAS (Haute Autorité de santé).

Un équilibre à trouver

Inévitable, la communication entre industriels et associations doit néanmoins être strictement encadrée par des règles d'éthique... qui restent à écrire. « Il faut bâtir un cadre de référence avec des principes, dont la transparence », prône Christian Saout. « Pour que le dialogue soit fructueux, il doit être structuré », estime également Frédéric Collet. Tout en mettant en garde sur des mesures trop contraignantes qui « pourraient priver le secteur de l'expertise essentielle des associations ».Le dialogue constitue en tout cas la condition première pour reconquérir la confiance des patients envers les laboratoires. Dans son analyse prospective "Santé 2030", le Leem imagine que, dans une décennie, la pharma aura retrouvé une bonne image auprès du grand public. Et ce, grâce à une « reconnaissance des patients », « présents au conseil d'administration du Leem et de nombreux laboratoires et au sein du ministère de la Santé, avec une voix non plus consultative mais décisionnaire », et grâce à un « décloisonnement des éléments de santé : soins, suivi, diagnostic, valeur », anticipe Frédéric Collet. Les relations doivent d'ailleurs être développées avec les autres acteurs de la santé (médecins, autorités...) et avec d'autres secteurs (numérique...).

Un vœu pieux?

Toutefois, cette volonté affichée par les orateurs aura sans doute du mal à se concrétiser... tant le thème est sensible politiquement. « Je n'ai pas le sentiment que le sujet constitue une priorité de la stratégie nationale de santé... Or le dialogue va dans l'intérêt de tous, pour améliorer la performance des molécules, leur acceptabilité, leur supportabilité par le patient », insiste Christian Saout. Un point de vue partagé par Laure Guéroult-Accolas, fondatrice de l'association Patients en réseau, à destination des personnes atteintes de cancers du sein, du poumon ou gynécologique. Présente à l'évènement, elle a plaidé en faveur « d'une relation transparente et multipartenariale », qui permettrait notamment « une pharmacovigilance plus efficace » et « un recueil de l'expérience des patients ». Y compris ceux se trouvant « hors de toute représentation associative ».

Muriel Pulicani

Vers une nouvelle doctrine

Alors que la Commission de la transparence a fait évoluer sa doctrine en 2018 pour clarifier les critères d'évaluation, l'industrie estime qu'elle manque encore de lisibilité. Sur l'accès précoce au marché comme sur l'évaluation en vue d'un remboursement, les positions divergent.



Christian Thuillez, président de la Commission de la transparence de la HAS : « Le principe d'une évaluation conditionnelle nous semble intéressant, au sens où il s'agit de ne pas retarder la mise à disposition d'un produit, en donnant deux ans au laboratoire pour nous fournir des renseignements complémentaires, avant une réévaluation. »



Thomas Borel, directeur des affaires scientifiques et RSE du Leem: « Même si pas mal de choses ont évolué ces dernières années du côté de la HAS, on a encore beaucoup de progrès à faire, et rapidement, si l'on veut que les produits en train d'arriver sur le marché soient très vite mis à disposition des patients français. »

oilà déjà trente ans que le service médical rendu (SMR) et son amélioration (ASMR) ont été introduits par décret comme pierre angulaire de l'évaluation d'un produit de santé (HTA) en vue de son remboursement et de sa tarification en France. Pour Thomas Borel, directeur des affaires scientifiques et RSE du Leem, intervenant lors de la troisième table ronde des Universités de Pharmaceutiques, les dispositifs d'évaluation doivent absolument être rénovés. Les produits innovants qui constituent les portefeuilles des entreprises et les méthodes de développement clinique ne sont plus les mêmes qu'auparavant ; la pression sur les comptes sociaux s'accentue depuis plusieurs années ; la place des différents acteurs dans ces dispositifs évolue. Dans ce nouveau contexte, « la doctrine de la HAS ne suffit pas à répondre à l'enjeu de lisibilité dont les entreprises ont besoin quand elles s'engagent dans des développements cliniques de plusieurs années », estime-t-il.

Déjà des évolutions

Le fonctionnement de la Commission de la transparence (CT) de la HAS a pourtant évolué, en particulier en intégrant les représentants des patients dès 2006. Ils sont aujourd'hui deux titulaires à siéger, avec voix délibérative. Pour l'un d'eux, Jean-Pierre Thierry, conseiller médical à France Assos Santé, cette représentation est une question « de transparence et de confiance ». La doctrine de la CT n'est pas non plus figée. La dernière mouture, publiée en octobre 2018, prétend fixer des repères plus clairs pour l'évaluation du médicament, avec notamment une

clarification des critères d'attribution d'un SMR insuffisant. Selon son président Christian Thuillez, l'accélération de l'arrivée des innovations, la délivrance d'AMM de plus en plus précoces, sur la base de données limitées et la prise en compte de nouveaux critères comme la qualité de vie, rendaient ces ajustements nécessaires. « Pour nous, l'intégration de la qualité de vie dans tout dossier est absolument incontournable, avec une réelle influence sur le niveau d'ASMR », insiste-t-il. A condition toutefois que les études soient menées de façon extrêmement rigoureuse, tout comme les études post-inscription, devenues de plus en plus utiles en raison de l'insuffisance des données accompagnant les dossiers. L'expertise acquise par les associations de patients leur permet aussi de se positionner sur ces questions techniques. Ainsi Jean-Pierre Thierry dénoncet-il la fourniture de données de survie sans progression, dans des pathologies à forte incidence, « quand il suffirait parfois d'attendre un an pour disposer des données sur la survie globale ».

La conditionnalité en question

De nombreux dispositifs à même de favoriser un accès plus précoce au marché existent aujourd'hui. Longtemps spécificité française, le système des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) a été élargi par le PLFSS 2019 aux nouvelles indications d'un produit¹ « Outre le service énorme qu'elles rendent pour la mise à disposition des médicaments innovants, les ATU sont pour nous une source de données inestimable... mais ces données sont souvent non satisfaisantes car incomplètes, ce que nous regrettons », souligne Christian Thuillez. Les dispositifs de "fast track" pour les médicaments les plus innovants - comme récemment les CAR-T - sont selon lui bien connus des industriels. En revanche ces derniers recourraient trop peu au dépôt précoce du dossier d'évaluation, qui peut intervenir dès l'avis positif de l'EMA : un moyen selon lui de raccourcir de deux mois le délai d'évaluation HTA.

D'autres évolutions sont à l'étude, qui pourraient elles aussi raccourcir ces délais. A commencer par "l'évaluation conditionnelle" ou, selon la formule de la CT, « l'évaluation conditionnée par l'obtention de données complémentaires », dans un délai de deux ans, avant une réévaluation.









Jean-Pierre Thierry, conseiller médical à France Assos Santé et membre de la CT : « On voit bien les AMM être délivrées de plus en plus rapidement avec un niveau de preuve de plus en plus faible. Dans ce contexte, le rôle de l'évaluation HTA est de mieux en mieux compris par les associations de patients. »

Thomas Borel rappelle qu'au niveau européen, une vingtaine de produits visant des pathologies graves ont bénéficié en deux ans d'une "AMM conditionnelle". « Mais un tiers d'entre eux ont écopé en France d'un SMR insuffisant et ne sont pas remboursés », dénonce-t-il. Pour Christian Thuillez, l'EMA et la CT ont chacun leur rôle à jouer. Il cite à l'appui le cas de deux médicaments (Lartruvo® de Lilly et Zalmoxis® de Molmed) dont la CT avait estimé le SMR insuffisant, après l'octroi d'une AMM européenne conditionnelle en 2016. Ces deux produits ont finalement vu leur développement suspendu

en juin dernier, après l'échec de la phase III. Du côté des représentants des patients, « la différence entre l'AMM et l'évaluation HTA et le rôle de cette dernière sont de mieux en mieux compris », affirme Jean-Pierre Thierry. Il observe ainsi à la fois une forte demande d'accès à l'innovation mais aussi « une prise de conscience que l'accélération de cette arrivée sur le marché n'est pas si rassurante que cela ».

En attente d'arbitrages sur la VTR

Parmi les possibles changements à venir, la fusion des SMR et ASMR en un indicateur unique, la valeur thérapeutique

relative (VTR), figure parmi les hypothèses de travail depuis la publication du rapport de Dominique Polton en novembre 2015. Les discussions se sont accélérées à la suite du CSIS 2018, en vue d'une potentielle intégration de cette réforme dans le PLFSS 2020. Mais là encore, beaucoup de détails restent à régler. « Alors qu'il y a une certaine redondance entre SMR et ASMR, notamment pour ce qui concerne la stratégie thérapeutique, la VTR présente l'avantage d'être d'emblée comparative, observe Christian Thuillez. Nous posons comme condition qu'elle s'accompagne d'un taux de remboursement unique. » Un point qui semble faire consensus, même si « rien n'est encore décidé ». Jean-Pierre Thierry juge le SMR « incompréhensible du point de vue du public, dès lors qu'intervient l'ALD ». Il dénonce au passage l'articulation entre niveau d'ASMR et inscription sur la liste en sus, « très mal ressentie ». Pour Thomas Borel, la décision du "taux unique" de remboursement relève du politique, mais « il faut réfléchir aux conséquences industrielles d'un déremboursement de produit. Du point de vue des politiques publiques, la question doit être : sur quoi se fonder pour rembourser un médicament ? Or cette question, à dissocier de l'appréciation de la valeur, n'est pas assez posée ». ■

Julie Wierzbicki

(1) Le décret encadrant les nouvelles modalités de prise en charge en ATU et post-ATU a été publié au *Journal officiel* du 22 août dernier.

Outre-Atlantique, une autre approche de l'évaluation



Steven D. Pearson, président fondateur de l'ICER.

A la différence de la France, l'évaluation HTA post-AMM n'est pas institutionnalisée aux Etats-Unis. Mais la question de la valeur et de la tarification d'un produit de santé n'en est pas moins prégnante, à l'heure où la classe politique américaine – le président Trump en tête – s'attaque aux prix jugés trop élevés de certains médicaments. L'ICER (Institute for Clinical and Economic Review) a fait du "value assessment" son cœur de métier. Créé à l'origine comme un

projet de recherche, l'institut est devenu en 2013 un organisme indépendant à but non lucratif, qui produit ses propres études et dont les avis sont sollicités aussi bien par les payeurs que par les industriels eux-mêmes. « Toutes nos études sont publiques, pour nourrir les discussions sur l'évaluation et une meilleure prise de décision, précise Steven D. Pearson, son fondateur et président. Nous prenons en compte les preuves fournies au moment de l'approbation par la FDA. Nos rapports évaluent le prix de lancement qui valorise raisonnablement le produit dans le contexte américain. » Pour ce faire, l'ICER analyse deux composantes prin-

cipales : la valeur à long terme (incluant l'efficacité clinique comparative, le coût-efficacité, et, de plus en plus, les autres "bénéfices et inconvénients" et les éléments contextuels) et l'accessibilité financière à court terme. Contrairement à d'autres agences HTA, l'ICER établit ses propositions de prix en regard d'un seuil audelà duquel le dit prix serait « déraisonnable ». « S'il n'y a pas de seuil explicite, les décisions risquent d'être peu comprises. Il faut que le prix soit proportionnel au gain. C'est l'approche basique pour nous aider à conduire nos travaux et transformer la valeur en suggestion de prix. » Ainsi, contrairement à certaines idées reçues, tous les médicaments n'arrivent pas sur le marché américain avec un prix « trop élevé » selon les critères de l'ICER. « Parfois, des réductions importantes sont nécessaires pour parvenir à un prix "juste". En revanche notre analyse peut aussi démontrer que le prix revendiqué permet des économies. » Ce fut notamment le cas pour le médicament contre l'hémophilie Hemlibra®, tandis que d'autres produits comme Luxturna® (cécité) et Spinraza® (amyotrophie spinale) s'étaient vu recommandées de fortes baisses de prix. « L'idée que nous soutenons est qu'un "prix juste" doit s'accompagner d'un meilleur accès aux patients. »

Julie Wierzbicki

Accès aux soins Quand les élus locaux reprennent la main

En l'absence d'une politique nationale répondant aux problématiques des territoires, comme la désertification médicale, des élus locaux inventent leurs propres solutions. Et plaident en faveur d'une décentralisation de la gouvernance en santé.



André Accary, président du département de Saône-et-Loire : « Faites confiance aux élus locaux, laissez-nous essayer ! »

e système de santé enchaîne les paradoxes : il est sur-administré mais sous-régulé, l'argent ayant du mal à aller au bon endroit. 200 milliards d'euros lui sont consacrés chaque année mais 8 à 9 millions de Français considèrent qu'ils n'ont pas accès aux soins », pointe Cédric Arcos, directeur général adjoint en charge des politiques sportives, de santé, de solidarité et de modernisation au conseil régional d'Ile-de-France. Confrontés notamment à des problèmes d'accès aux soins, des élus locaux inventent leurs propres réponses. Ainsi, la Saône-et-Loire est « devenue employeur de médecins », relate André Accary, président du département. « La situation était catastrophique en 2015, avec 50 % des généralistes libéraux susceptibles de partir à la retraite d'ici à 2018 et un taux de remplacement de 10 à 20 %. Si l'on ne réagissait pas, c'était de la non-assistance à personnes en danger! » La solution a été la création de centres de santé départementaux. Aujourd'hui au nombre de cinq, ces structures emploient en tout 40 généralistes et comptent 45 antennes locales. « Les médecins viennent seulement pour consulter et le département s'occupe de tout le reste (administration...). C'est vraiment monté comme une entreprise », décrit André Accary.



Cédric Arcos, directeur général adjoint en charge des politiques sportives, de santé, de solidarité et de modernisation, région lle-de-France : « L'idée selon laquelle un modèle centralisateur serait garantie d'égalité est un mythe. »

Faire confiance au terrain

« Nous avons travaillé sur un modèle qui ne viendrait pas en concurrence des médecins libéraux mais en complément. Notre démarche s'est faite dans la concertation, jamais en opposition. » Le territoire a regagné de l'attractivité auprès des professionnels de santé, y compris ceux venant d'autres régions. « 20 000 habitants ont retrouvé un médecin traitant. 2019 est l'année de la

reconquête des Ehpad: une douzaine d'entre eux a de nouveau un généraliste », poursuit le président de Saône-et-Loire. « Cela montre que quand on libère les initiatives locales, quand on fait confiance aux acteurs, ils sont capables de trouver des réponses adaptées à leur territoire », acquiesce Frédéric Valletoux, président de la Fédération hospitalière de France (FHF) et maire de Fontainebleau, en Seine-et-Marne. L'édile a implanté dans cette commune une maison de santé universitaire, en partenariat avec l'hôpital et la faculté de Paris-Est Créteil. L'objectif, redynamiser l'installation de médecins, est atteint. « Les internes formés ici payent un loyer moins important, et en contrepartie, participent à la permanence des soins et s'engagent à facturer en secteur 1. » Cela a également permis de renforcer la coopération ville-hôpital et d'optimiser les parcours de soins, avec, à la clé, un désengorgement des urgences.

Vaincre les résistances

« L'offre de soins joue pour 20 % dans l'amélioration de l'état de santé d'une population. 80 % viennent de l'éducation, des transports, du logement, de l'accès au sport, de l'environnement », analyse pour sa part Cédric Arcos. Le conseil régional d'Île-de-France a ainsi décidé d'orienter ses investissements « dans un sens favorable à la santé. Le "Programme région solidaire" lutte contre les difficultés d'exercice des soignants au niveau local, comme le coût du foncier et la complexité des déplacements, via la création de 11 000 logements intermédiaires dédiés, des solutions innovantes pour revivifier la garde d'enfants, des actions en matière de sécurité... » Mais pour mettre en place ces projets, les acteurs ont dû livrer bataille contre une administration peu encline au changement, voire déroger à la règlementation. « L'organisation est devenue un frein pour transformer le secteur de la santé. On pourrait faire beaucoup mieux si l'on n'était pas empêché par nombre de pesanteurs, déplore Cédric Arcos. L'idée selon laquelle un modèle centralisateur serait garantie d'égalité est un mythe. C'est tout l'inverse : l'incapacité à embrasser les différences devient source d'inégalités. »

Du local au global

Aussi les participants à la table ronde ont-ils plaidé pour une réelle liberté d'innover. « Il faut sortir du jacobinisme pour >>>>

Dossier Universités de Pharmaceutiques



aller vers du cousu fin, de la dentelle. Nous devons être capables de reconnaître les initiatives locales pour arriver à réformer l'ensemble du système », a prôné Frédéric Valletoux. Les réformes entreprises par le gouvernement, parmi lesquelles la loi « Ma Santé 2022 », changeront-elles la donne ? Rien n'est moins sûr... « Le discours d'Emmanuel Macron de septembre 2018 était pour la première fois depuis longtemps un discours de cohérence sur le système de santé et sa nécessaire évolution. Mais la technostructure, les forces de résistance peuvent à l'arrivée tailler en pièces les intentions premières », se méfie le président de la FHF. Qui fait part de ses inquiétudes : « Sur la réforme du financement des structures, on ne voit pas grand-chose. Et l'objectif de n'avoir aucun médecin libéral hors CPTS [communauté professionnelle territoriale de santé] d'ici à 2022 n'est pas du tout respecté à l'issue des négociations. » Ces « petits renoncements » interrogent aussi sur la cohérence globale du système.

Redonner du sens

Cédric Arcos se montre tout aussi circonspect : « Texte après texte, on procède à de petits réglages. On est dans une machine qu'on ne sait plus piloter. Il ne faut plus bricoler et rajouter de la complexité, mais refonder le sys-



Frédéric Valletoux, président de la Fédération hospitalière de France (FHF) et maire de Fontainebleau (Seine-et-Marne) : « La première révolution est le repositionnement de l'Etat dans un rôle de stratège, de régulateur et d'évaluateur. »

tème. » Un travail ambitieux, mais pas infaisable, selon lui. « Nous ne devons pas partir sur des opérations trop complexes, mais s'interroger sur les attentes, les priorités, la finalité, la place de chaque acteur. » A commencer par les rôles respectifs des échelons nationaux, régionaux et locaux. « Reste-t-on dans un système où tout est dirigé depuis Paris, alors que les territoires ne connaissent pas tous les mêmes situations, les mêmes problématiques? », insiste Cédric Arcos. « La première révolution est le repositionnement de l'Etat dans un rôle de stratège, de régulateur et d'évaluateur,

estime Frédéric Valletoux. Il se réfugie aujourd'hui dans le détail plutôt que de s'intéresser à la manière de faciliter la mise en œuvre et l'évaluation des objectifs. » Si la gouvernance en santé parvient à s'extraire de l'actuelle organisation pyramidale et descendante, des solutions adaptées aux spécificités locales pourraient émerger, issues des acteurs de terrain, professionnels de santé, élus locaux, habitants... « Il faut partir du terrain, embarquer tous les acteurs, avoir une vision beaucoup plus ouverte et accueillante de l'innovation. Et en priorité, redonner du sens au travail des professionnels de santé, exhorte Cédric Arcos. D'abord donner du sens, puis fournir des outils : c'est la voie que choisissent la totalité des pays développés. » A bon entendeur...

Muriel Pulicani

Contrat social : la perte du sens

Comment expliquer l'imprévisible, durable et intense conflit des Gilets jaunes ? Est-il le produit d'une déliquescence du modèle social français, comme l'ont avancé certains commentateurs? Invité à proposer un diagnostic sur cette crise inédite en France, le directeur général de l'Institut Montaigne, Laurent Bigorgne, souligne d'abord le caractère atypique de l'évènement. « Comme l'observait le Premier ministre à l'issue du grand débat national, il n'a été question ni du chômage de masse, ni de la disparition des services publics, ni même des effets de la mondialisation, dans les doléances formulées. » Le mouvement n'est pas non plus la conséquence d'une réforme contestée (réforme des retraites, suppression des régimes spéciaux, déparitarisation de l'assurance chômage...). « Ce n'est donc pas une crise sociale, au sens classiquement entendu. » En février, l'Institut Montaigne publiait son Baromètre des territoires, qui décrivait une France plutôt heureuse mais marquée par un fort sentiment d'injustice. « L'étude montre que les Gilets jaunes sont en général un peu moins heureux, plutôt plus pessimistes et nettement plus en colère contre toute forme d'élite ou de pouvoir que la moyenne des Français », note Laurent Bigorgne. Le directeur de l'Institut Montaigne, un think tank libéral, perçoit une contradiction majeure « entre un pays qui reste le plus redistributif de



Laurent Bigorgne, directeur général de l'Institut Montaigne.

tous ceux de l'OCDE » et une partie de l'opinion « qui partage le sentiment d'une dégradation profonde de notre système de protection sociale ». Pourquoi ce décalage? « En réalité, le débat se focalise sur les mécanismes de la protection sociale, et non pas sur le sens même de ce modèle. » Une dérive notamment imputable aux politiques, obsédés par des thématiques artificielles comme celle de l'identité nationale. « Il faut redonner du sens au contrat social en abordant notamment trois sujets aujourd'hui négligés :

les transferts intergénérationnels, la formation professionnelle tout au long des carrières et la refonte du système éducatif. »

H.R.





Maryvonne Hiance, présidente de France Biotech*

« UN FORMAT BIEN CONÇU »

« C'est ma première participation aux Universités en tant que simple auditrice, après avoir été intervenante deux années consécutives. Mais je prends toujours autant de plaisir à cet évènement, organisé dans un lieu magique, et dont le format bien conçu offre de bonnes possibilités d'étendre son réseau. Cette édition était très cohérente, très centrée sur l'accès aux soins, avec une perspective davantage médicale que "business". Chaque table ronde m'a apporté quelque chose, avec des orateurs d'excellent niveau. Celle sur le Health Data Hub par exemple a fourni un bon éclairage sur l'état des lieux. Le débat sur la cancérologie était passionnant. Il faut garder cette dynamique de tables rondes courtes, avec parfois peutêtre un peu moins d'intervenants. Un seul bémol : j'aurais aimé des prises de parole d'investisseurs, qui peuvent apporter un autre éclairage sur ces thématiques. »

(*) Le 12 septembre dernier, Franck Mouthon a succédé à Maryvonne Hiance, présidente de France Biotech depuis juin 2016.













Alice de Maximy, fondatrice et CEO de la start-up hkind, ex-officier communication sur les programmes de santé de la Commission européenne

« JE SUIS TRÈS AGRÉABLEMENT SURPRISE DE LA QUALITÉ DES COLLOQUES »

« Ce sont mes premières Universités de Pharmaceutiques et ie suis extrêmement contente d'être là. Cet évènement a pour moi un intérêt personnel et professionnel : je peux avoir un résumé précis de ce qui s'est passé dans la pharma au niveau international pendant mon expatriation de cinq ans. Je suis très agréablement surprise de la qualité des colloques. Je ne me suis pas ennuyée une seconde! J'ai trouvé les débats extrêmement francs, enrichissants, avec des angles perspicaces. Le cadre est magnifique et 'ai pu rencontrer des personnes que je n'aurais pas forcément rencontrées, lors de discussions informelles et conviviales. La table ronde sur les CPTS m'a le plus marquée : on crée de nouvelles structures pour mieux organiser les soins, mais le monde digital en est absent. Or dans tout nouveau projet, il faut faire venir des gens de la tech pour ouvrir le champ des possibles. La vraie innovation est là, de ce mélange d'horizons totalement différents. »



Julie Dehaene-Puype, DG France de Takeda

« POUR UNE OUVERTURE PLUS INTERNATIONALE »

« Ce qui m'a beaucoup plu lors de cette première participation aux Universités de Pharmaceutiques, c'est la possibilité de pouvoir échanger de façon ouverte et constructive directement avec tous les acteurs de l'écosystème de la santé en France. Etre connecté avec son environnement est totalement indispensable pour un laboratoire acteur dans des aires thérapeutiques à fort enjeu public. L'agréable cadre qu'offre Versailles permet d'effectuer une sorte de retraite informelle permettant de prendre du recul par rapport au quotidien et d'apprécier la franchise et la qualité des intervenants. J'aurais apprécié qu'une table ronde soit spécifiquement consacrée au CSIS, mais j'ai bien compris que le "timing" n'était pas favorable. Je souhaite revenir l'an prochain. J'ai une suggestion à proposer : une ouverture plus internationale, afin de favoriser un débat avec des pays voisins. »



Philippe Maugendre, directeur des relations avec les associations professionnelles de Sanofi

« INTÉGRER L'ENSEMBLE DES ACTEURS ! »

« C'est la pluralité des orateurs qui fait la richesse des échanges. Les Universités de Pharmaceutiques doivent poursuivre dans cette voie. Aux côtés des industriels, des professionnels de santé, des autorités sanitaires et des pouvoirs publics, les élus locaux et les parlementaires ont toute leur place dans ce format. Ce sont des acteurs à part entière de la politique de santé. Ils participent à l'élaboration des lois sectorielles. Ils sont également au contact de l'écosystème en région. Il serait par ailleurs utile de "sortir de l'entre-soi" et de renforcer le partage d'expériences, notamment grâce à l'intervention de grands témoins parfois extérieurs au monde de la santé. Il faut davantage impliquer la nouvelle génération, qu'il s'agisse des syndicats d'étudiants et de jeunes professionnels ou encore des jeunes talents au sein de nos entreprises. »









Santé et territoires Le défi de la coordination

Les nouveaux modes d'organisation et de financement déployés dans les territoires doivent favoriser la coordination des soins. Les réticences culturelles, les difficultés opérationnelles et les jeux de pouvoir pourraient néanmoins mettre à mal une dynamique prometteuse.



Annelore Coury, directrice déléguée à la gestion et à l'organisation des soins de la CNAM : « La relation de confiance que nous entretiendrons avec les professionnels de santé libéraux sera l'un des principaux leviers de la dynamique des territoires. »



Rebeca Martin-Osuna, secrétaire générale de la FCPTS : « La qualité de la prise en charge dépendra de notre capacité à bâtir des projets de soins plus transversaux et mieux protocolisés. »

ouveau porte-étendard du système de soins français, l'exercice coordonné sera l'un des piliers de la restructuration de l'offre sanitaire dans les territoires, impulsée par le plan « Ma Santé 2022 ». L'ambition est clairement affichée : la réforme devra permettre de renforcer l'accès aux soins et la continuité des prises en charge. Deux accords conventionnels majeurs appuient ce mouvement de fond. Le déploiement des assistants médicaux devra contribuer à libérer un temps médical qui tend à se raréfier. Les communautés professionnelles territoriales de santé devront améliorer la gestion des parcours complexes, en favorisant les coopérations entre la ville, l'hôpital et le médico-social.

Les nouveaux modes d'organisation et de financement des soins ne feront pas tout. Le facteur humain sera un paramètre déterminant. La coopération interprofessionnelle sera un défi à part entière, au même titre que le pilotage des structures collectives et le management des projets. Les professionnels de santé devront aussi se familiariser avec la culture de l'évaluation et du résultat, à laquelle ils ne sont pas ou peu habitués.

Un contrat souple et évolutif

Une fois n'est pas coutume, la piste expérimentale a été écartée au profit d'un contrat qui se veut « souple et évolutif », comme le souligne Annelore Coury, directrice déléguée à la gestion et à l'organisation des soins à la CNAM¹: « Une réforme de cette envergure nécessitait

un dispositif lisible, doté de financements pérennes. La concertation, la pédagogie et la confiance étaient des prérequis indispensables, un gage d'efficacité future dans la mise en place et l'animation des organisations territoriales, que nous accompagnerons dans la durée. » Pragmatique, l'accord conventionnel laisse une « liberté totale » aux acteurs de proximité pour bâtir les projets de santé qui répondent aux besoins du terrain. Inédite, la logique du financement a également été repensée pour encourager les initiatives locales. Rémunération du temps de coordination, recrutement du personnel, achat des équipements : les aides financières octroyées par l'assurance maladie participeront exclusivement de l'organisation et du fonctionnement de la structure. « Elles ne serviront pas à payer les actes effectués ni les professionnels engagés », précise Annelore Coury. L'apport financier ne sera pas négligeable pour autant. Il pourrait atteindre entre 185 000 et 380 000 euros, si l'ensemble des critères requis sont validés.

Les "forces vives" du secteur saluent ce changement de philosophie, reposant sur une confiance mutuelle et un respect des engagements. « Le principe du préfinancement permet d'amorcer une dynamique constructive. Il récompense aussi l'investissement des acteurs », se félicite Gilles Bonnefond, président de l'USPO².

Protocoliser pour mieux soigner

L'exercice coordonné n'est pas qu'un phénomène de mode. Dans certains territoires fragilisés par une démographie médicale déclinante, c'est une priorité absolue. CPTS, MSP, ESP: les structures collectives de référence constituent un cadre idoine pour la délégation des tâches. « Le transfert de certaines compétences devra s'appuyer sur des protocoles simples, validés par les autorités sanitaires. Cette démarche suppose également un partage total de l'information », insiste Annelore Coury.

La première brique vient tout juste d'être posée. Inscrite dans la loi de santé, la dispensation – sans ordonnance – de plusieurs médicaments soumis à prescription médicale obligatoire pour le traitement des cystites et de certaines



Gilles Bonnefond, président de l'USPO: « L'exercice coordonné permettra d'améliorer l'accès aux soins, à condition de respecter les engagements pris, notamment en matière de délégation des tâches. »

angines sera autorisée dès le 1er janvier 2020. « C'est un service rendu aux patients, qui pourront bénéficier plus facilement et plus rapidement de soins courants, sans risque majoré pour leur santé. Le pharmacien ne posera pas de diagnostic. Il proposera un accompagnement spécifique, de courte durée, à partir d'arbres décisionnels. Il adressera systématiquement un compte rendu détaillé au médecin traitant, via une messagerie sécurisée de santé ou un dossier médical partagé », rappelle Gilles Bonnefond.

A l'instar de la prévention et du dépistage, d'autres développements similaires sont attendus par la profession. « Le pharmacien devra davantage participer à l'organisation de la sortie hospitalière, en devenant l'un des logisticiens du parcours. Il devra aussi pouvoir procéder à des adaptations posologiques ou à des renouvellements de traitements chroniques, comme le prévoit le statut du pharmacien correspondant », estime le président de l'USPO.

Des dérives opportunistes ?

Malgré ces avancées, la coordination des soins reste soumise à conditions. Dans l'attente d'un DMP totalement "débridé", l'interopérabilité des systèmes d'information

sera un enjeu majeur, notamment pour limiter les ruptures dans la prise en charge. Technique par essence, le défi sera également culturel. « Les professionnels de santé devront apprendre à se connaître, à se parler et à travailler ensemble, dans un continuum élargi et uniformisé. Ils devront faire fi de leurs différences, dans l'intérêt du patient », relève Rebeca Martin-Osuna, secrétaire générale de la FCPTS³. La gestion d'un parcours de soins complexe entre la ville, l'hôpital et le médico-social impliquera par ailleurs des aptitudes nouvelles. « Nous n'avons pas les ressources pour orchestrer des projets de cette envergure. Nous devrons recruter ou former des personnes qualifiées, disponibles et capables de composer avec tous les acteurs du territoire », confirme-t-elle.

Le vrai danger ne réside pas là. Cette réforme pourrait être "parasitée" par des jeux de pouvoir. Une mise en coupe réglée de la médecine de ville par l'hôpital public et des décisions arbitraires des ARS ne sont pas à exclure. Certaines « dérives opportunistes » ont d'ores et déjà été dénoncées, notamment en Ile-de-France, où des bâtiments émergent sans que le projet médical n'ait été préalablement conçu. Les professionnels de santé libéraux sont unanimes : il faudra éviter l'empilement des structures et la confusion des genres. La réalité du terrain devra être considérée avant les contraintes administratives et budgétaires.

Jonathan Icart

- (1) Caisse nationale d'assurance maladie CNAM.
- (2) Union des syndicats de pharmaciens d'officine USPO.
- (3) Fédération des communautés professionnelles territoriales de santé FCPTS.



Jean-Carles Grelier, député LR de la Sarthe et membre de la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale :

« Halte aux dérives technocratiques! »

Quelques minutes après le vote définitif de la loi Buzyn, Jean-Carles Grelier s'est fendu d'un commentaire à chaud, plutôt acerbe. Il déplorait un décalage manifeste entre la volonté et les actes : « L'attractivité de la médecine libérale est un sujet majeur, globalement délaissé par le

législateur. L'une des premières problématiques de nos concitoyens, c'est de trouver un médecin disponible. Il aurait donc fallu miser davantage sur la formation et l'engagement des professionnels de santé. » Sous tension, le système de soins serait « au bord de l'implosion ». Selon lui, l'idéal égalitaire et solidaire français est menacé par une gestion comptable et court-termiste des deniers publics.

« La santé est perçue comme un centre de coût et non comme un poste d'investissement stratégique. Il manque également une vision pluriannuelle qui donnerait plus de lisibilité et de prédictibilité aux différents acteurs », regrette-t-il.

Certes utile pour contenir l'évolution des dépenses, cette rigueur budgétaire affaiblit notamment la position des entreprises du secteur. « Les difficultés d'approvisionnement et l'accès à l'innovation ne sont pas uniquement un problème industriel et financier. C'est aussi le fait d'une administration centrale qui se complaît dans l'entre-soi et qui a perdu sa capacité à se réinventer. » Le député de la Sarthe l'affirme haut et fort : les dérives technocratiques doivent cesser. « Un renouvellement des élites paraît indispensable pour porter les changements attendus par la population. Le meilleur ministre de la Santé n'est pas forcément un médecin ou un pharmacien... »

Santé publique Vaincre le cancer, bientôt une réalité?

A la question « Peut-on imaginer guérir le cancer ? », posée lors de cette table ronde des Universités de Pharmaceutiques, tous les intervenants répondent par l'affirmative, avertissant toutefois que cette guérison n'est pas pour demain.

a lutte contre les pathologies cancéreuses progresse indéniablement, ce qui se traduit par la chronicisation de certains cancers. « Plusieurs Plans cancer ont permis de bien identifier les problématiques et les avancées réalisées », souligne d'emblée Laure Guéroult-Accolas, présidente de l'association Patients en réseau. « Au cours des vingt dernières années, on a pu observer une formidable accélération en termes d'innovation thérapeutique. Nous pouvons ainsi commencer à parler de guérison pour certaines pathologies. La leucémie myéloïde chronique par exemple est la "success story" », relate le Pr Alexander Eggermont, directeur général de Gustave-Roussy. Le mouvement peut-il s'accélérer tout en garantissant l'égalité d'accès aux soins ? « Car 20 % des cancers pédiatriques demeurent sans solution », rappelle Catherine Deroche, présidente du groupe d'études Cancer au Sénat. « L'estimation de la fraction de patients qui peuvent être guéris aujourd'hui, si l'on se place avec une survie à cinq ans supérieure à 70 % - ce qui se rapprocherait de la guérison s'élève à 40 %, ajoute le Pr Eggermont. Mais chaque année encore un tiers des cas se révèle être de très mauvais pronostic : cancer du poumon, leucémie aigüe myéloïde, tumeur du système nerveux central, du foie ou du pancréas. »

Une pathologie devenue chronique

« Il y a un enjeu majeur à mieux accompagner les cancers qui se chronicisent. Les patients les plus complexes vont vivre quotidiennement avec leur maladie, on leur doit la meilleure qualité de vie possible », estime Laure Guéroult-Accolas. Le



Pr Alexander Eggermont, directeur général de Gustave-Roussy: « Au cours des vingt dernières années, on a pu observer une formidable accélération en termes d'innovation thérapeutique. La guérison peut aujourd'hui être envisagée dans certaines pathologies, comme la leucémie myéloïde chronique. »



Laure Guéroult-Accolas, présidente de l'association Patients en réseau : « L'enjeu consiste à mieux accompagner les cancers, en voie de chronicisation. On doit la meilleure qualité de vie possible aux patients qui vont vivre quotidiennement avec leur maladie. »

parcours de soins devient un parcours de vie. Cependant, « on dispose d'un système de soins mais pas d'un parcours de santé, relève Gérard Raymond, président de France Assos Santé. Notre système de santé est très faible lorsqu'il s'agit d'informer et de communiquer auprès de l'ensemble des citoyens, sur le dépistage par exemple ». Pourtant, « avec l'avènement de l'immunothérapie, les progrès sont réellement décisifs et on peut afficher l'ambition de la guérison », déclare Philippe Teboul, general manager de Bristol-Myers Squibb France, dont l'investissement à hauteur de 25 % du chiffre d'affaires (soit 5 milliards de dollars) contribue à l'accélération du progrès. « Il y a des cancers que l'on sait guérir, renchérit Alexander Eggermont. Leucémies, lymphomes, carcinomes testiculaires sont des cancers qui ne mèneront plus à la mort, et avec lesquels on vivra pendant longtemps. Les tumeurs cérébrales et celles du pancréas resteront en revanche très difficiles à guérir. »

Deux molécules clés

Les progrès thérapeutiques en cancérologie reposent sur la découverte de deux molécules « absolument clés jouant un rôle majeur dans le blocage ou le déblocage du système immunitaire », affirme le Pr Eggermont. Il évoque notamment les anticorps monoclonaux anti-PD1 (nivolumab, Opdivo® BMS) et anti-CTLA4 (ipilimumab, Yervoy®, BMS). « L'anti-PD1 est le médicament le plus important dans l'histoire de la médecine du cancer. Plus important que tout ce qu'on l'a découvert avant. C'est la molécule clé sur laquelle repose toutes les stratégies. Sa combinaison avec un anti-CTLA4, dont le retrait de la liste en sus a été une erreur impardonnable, >>>

permet une survie à cinq ans de 60 % dans le cas d'un mélanome par exemple. » Ces deux immunothérapies donnent une deuxième vie à différentes autres thérapies qui n'étaient plus efficaces : chimiothérapie, radiothérapie, vaccin. « A l'heure actuelle, il y a 1 500 essais cliniques dans le monde basés sur une seule molécule, anti-PD1. Associée à un anti-CTLA4 on dénombre 300 essais cliniques, à une chimiothérapie, 200 essais cliniques. Et ce, à travers la grande gamme de toutes les tumeurs, précise Alexander Eggermont. La troisième molécule clé à venir est un anti-macrophage, un anti-PDL2 exprimé sur les métastases. Cela représente l'avenir même si cela ne fonctionnera pas sur tous les types de tumeurs. »

Parvenir à l'égalité d'accès aux soins

Le progrès médical a beau être inéluctable, de multiples obstacles maintiennent une certaine inégalité d'accès aux soins. Catherine Deroche blâme entre autres l'absence de prise de conscience quant à la nécessité de placer l'innovation au cœur des priorités et « surtout [celle] d'adapter des procédures très technocratiques, très lentes et très complexes à l'innovation. Toutes les procédures établies pour les essais cliniques valent pour un médicament lambda mais ne sont pas adaptées à ce qu'est devenue l'innovation, en cancérologie notamment ». Laure Guéroult-Accolas pointe quant à elle le fait que « l'entrée dans un essai clinique dépend souvent du réseau des médecins et de leur propre lien avec le centre expert. Clairement la distance géographique est un frein à l'accès à un certain nombre d'innovations. La caractérisation de la tumeur est loin d'être garantie pour tous alors que cela devrait être une des premières bases. Cela illustre une vision très court-termiste sur les coûts. Or l'intérêt de certaines innovations réside justement dans la mise en place de parcours de soins qui éviteront nombre d'hospitalisations à répétition par exemple ». Alain Monnereau, président du Réseau Francim, rappelle, données socio-économiques de population à l'appui, que le cancer est une pathologie qui survient généralement à un âge assez avancé. Par conséquent, la majeure partie des patients ne disposent plus que d'un système immunitaire « néosénescent ». « L'enjeu de guérison porte donc aussi sur l'accès aux soins des personnes âgées car elles représentent plus de 50 % des diagnostics chaque année. » Pour le président



Philippe Teboul, general manager de Bristol-Myers Squibb France : « Les progrès liés à l'immunothérapie sont décisifs. On peut réellement nourrir l'ambition d'une guérison. »



Catherine Deroche, sénatrice du Maine-et-Loire et présidente du groupe d'études Cancer au Sénat : « Les procédures établies pour les essais cliniques valent pour un médicament lambda. Elles ne sont pas adaptées à ce qu'est devenue l'innovation, notamment en cancérologie. »



Dr Alain Monnereau, médecin épidémiologiste et président du Réseau Francim : « L'enjeu de guérison porte aussi sur l'accès aux soins des personnes âgées, car elles représentent plus de 50 % des nouveaux diagnostics posés chaque année. »

du Réseau Francim, le degré de spécialisation d'un centre est associé à une meilleure survie : « Il existe une hétérogénéité territoriale du diagnostic, au-delà des niveaux socio-économiques. Dès l'instant où émerge une phase III ou un nouveau standard thérapeutique, il faut en minimiser le temps d'accès. Le levier se situe dans le délai d'accès dont bénéficient les patients inclus dans les essais cliniques et ceux de la population générale. »

Anticiper l'augmentation de la prévalence

« Il faut comprendre que la prévalence du cancer va augmenter d'une telle façon qu'aucune société ne parviendra à en financer la prise en charge et les conséquences. Il faut impérativement lancer des programmes de détection précoce et de prévention. D'autant qu'avec les nouvelles technologies, l'impact peut s'avérer immédiat et très important », alerte le Pr Eggermont. « Pour le cancer du poumon, 60 % des patients sont diagnostiqués au stade 4, c'est scandaleux! », s'indigne Laure Guéroult-Accolas. « Il existe peu d'appareils de dépistage précoce en France. Les campagnes de dépistage sont trop sectorisées, rien n'est fait de manière commune, déplore Catherine Deroche. On se concentre pendant des années sur le cancer du sein, puis colorectal, la vision d'ensemble fait défaut. » Pour y remédier, Alexander Eggermont prône la super spécialisation et le développement d'études en phase précoce. « A Gustave-Roussy, on a créé un département d'essais de phase précoce, ce qui a quintuplé l'activité de ce domaine. En 2010, seul un essai de ce type était en cours en immunothérapie, aujourd'hui c'est 70! Nous développons le plus grand programme d'Europe, incluant des patients provenant de toute la France. » Il recommande également de calculer et d'investir dans un modèle simple de détection précoce à l'aide de nouveaux "CT scans" qui réaliseraient un dépistage en 30 secondes. « Dans dix ans il y aura des scanners dont la dynamique sera similaire à celle d'un scanner d'aéroport! » Cela permettrait, selon lui, de diminuer la mortalité par cancer du poumon de 28 %¹. ■

Camille Boivigny

^{(1) «} The outcome of the Nelson trial », New England Journal of Medicine, septembre 2019.

Health Data Hub Un levier pour la compétitivité française

Avant même sa création officielle, le Health Data Hub suscitait un fort engouement. Cette "centrale" de bases de données de santé, qui a notamment vocation à attirer la recherche européenne, nourrit même le rêve de certains d'en faire une véritable "arme économique".

vec pour objectif de faire parler les données pour concurrencer les géants chinois et américains, le Health Data Hub n'est pas un simple acronyme de plus dans le monde de la santé. A la fois forteresse protégeant nos données de santé aux antipodes du modèle des GAFAM, vivier de recherche et de compétences, levier et pilier de la transformation numérique... les définitions et missions du HDH sont plurielles. Tout comme les chantiers qui permettront de faire éclore ce projet collectif si prometteur.

Un projet ambitieux...

« Le but du projet est de mettre au service du plus grand nombre les données de santé qui sont financées par la solidarité nationale, dans le respect de l'éthique et du droit, énonce Emmanuel Bacry, directeur scientifique de la future structure. En pratique, le Hub a vocation à devenir le portail privilégié d'accès au SNDS, pour des projets d'intérêt public. Pour tous les acteurs, académiques et privés, pour toutes les données de santé issues de soins financées partiellement par l'assurance maladie. » Le Hub est un groupement



Emmanuel Bacry, directeur scientifique du Health Data Hub: « Le but du projet est de mettre au service du plus grand nombre les données de santé qui sont financées par la solidarité nationale, dans le respect de l'éthique et du droit. »



Emmanuelle Quilès, présidente de Janssen France : « Nous ne sommes pas uniquement des sponsors financiers. Et il ne faut pas opposer données "supermarketées" et données scientifiques. Je suis persuadée que nos données permettront demain de soutenir les médicaments dans la vraie vie. »

d'intérêt public dont la mission de construction a été confiée à la Dress. Le statut du Hub devrait exister d'ici à octobre mais on connaît depuis janvier 2019 le montant budgétaire qui lui est alloué: 80 millions d'euros sur quatre ans.

... victime de son succès!

Pour le premier appel à projets lancé, dix projets ont été sélectionnés parmi... 189 candidatures reçues! Ces projets pilotes seront menés dans le cadre d'une phase test visant à mettre en place, à l'aide de "use cases" l'infrastructure, le "pipeline" de la donnée, les différents aspects juridiques et la gouvernance unique du Hub pour simplifier l'accès aux données. « Les projets ont été sélectionnés selon des critères de qualité scientifique des données, d'impact sociétal potentiel en termes de santé publique, de la volonté de partage des données, sans aucun critère politique ni d'exclusion a priori des industriels, précise Emmanuel Bacry. Ce qui nécessite de se mettre préalablement d'accord avec chaque porteur de projet ou chaque producteur de données sur la valorisation et les conditions de partage de ces dernières, avec l'aide de la Cnil. » L'hétérogénéité des projets va imposer au Hub la gestion de données "omiques", d'imagerie, d'enquête, de cohortes, comprenant entre autres 20 000 parcours de soins de la maladie de Parkinson, 250 000 mammographies annotées, toutes les données des services d'urgence de France, la base de données de déclaration citoyenne de l'ANSM, celle des restes à charge d'un million d'assurés de la mutuelle Malakoff-Médéric, du SAMU 78, un projet portant sur le sarcome, ainsi que le projet Deep Piste conduit par Francisco Orchard, responsable unité data science au sein de la société Epiconcept. Ce dernier consiste à évaluer l'apport de l'intelligence artificielle dans le dispositif de dépistage du cancer du sein. Un programme si vaste qu'un second appel à projets est d'ores et déjà prévu pour début 2020.

Rassembler tous les acteurs

Hôpitaux, start-up et agences sanitaires sont bien représentés au sein de cette première vague de projets. Emmanuelle Quilès, présidente de Janssen France, exprime pour sa part sa déception quant à ce « non-choix industriel. Les laboratoires pharmaceutiques sont pourtant dotés d'expertises et pour-



Martin Dubuc, pdg de Biogen France : « Toutes les données cliniques (phases I, II, III) n'ont pas vocation à être chaînées au SNDS. On est un hub privé pour nos données cliniques. »



Maryne Cotty-Eslous, fondatrice de Lucine : « Tout n'est pas dans l'argent et la vitesse marketing. Un industriel est en droit, après avoir énormément investi dans l'établissement d'une base de données, de s'interroger sur l'intérêt d'un "don" de ses données au Hub. »



Franscisco Orchard. responsable unité data science, Epiconcept: « Notre projet, Deep Piste, vise à évaluer l'impact de l'intelligence artificielle dans le dépistage du cancer du sein. »

voyeurs de données fiables. Nous ne sommes pas uniquement des sponsors financiers et il ne faudrait pas opposer données super marketées et données scientifiques, poursuit-elle. Je suis persuadée que demain nos données permettront de soutenir les médicaments dans la vraie vie. Nous vivons un changement culturel majeur autour du partage d'information de sources différentes plutôt que sur la propriété, visant à parfaire la connaissance fine du système de santé plutôt qu'une stratégie vis-à-vis d'une molécule ». Pour Martin Dubuc, pdg de Biogen France, le Hub peut permettre d'évaluer avec des données de qualité la performance du médicament en vraie vie, à la fois cliniquement et économiquement. « C'est un enjeu majeur qui ne pourra pas impliquer uniquement académiques et autorités publiques. L'ensemble des données de registres et de cohortes n'existerait pas sans les industriels. Il y a un réel enjeu d'écosystème public-privé. » Par ailleurs, « toutes les données cliniques (phases I, II, III) n'ont pas vocation à être chaînées au SNDS. On est un hub privé pour nos données cliniques. Il faut distinguer les données de recherche individuelle et source, et les données de résultats. Chaque industriel possède le choix du partage de l'information, mais le partage des résultats est un engagement total », estime Martin Dubuc. Pour Emmanuel Bacry, « les entreprises ont une relation relativement sereine avec la donnée et savent comment se situer par rapport à elle, contrairement aux académiques dont la relation est beaucoup plus affective et compliquée à gérer. Un CHU

est, par exemple, propriétaire des données qu'il produit. Il y a un travail d'éducation à entreprendre avec tous les producteurs de données ».

Les premiers pas

Pour le moment, la priorité est de résoudre des problèmes d'infrastructure « inouïs ». Et pour le directeur scientifique du Health Data Hub, il convient en premier lieu d'identifier, avec toutes les données des producteurs académiques, les sources les plus urgentes à partager pour l'intérêt public. « On réalise déjà une cartographie de tout ce qui existe car le but n'est pas de mettre en place une plate-forme avec absolument toutes les données possibles, analyse Emmanuel Bacry. Nous collaborons avec la Norvège dont l'ouverture d'un projet similaire est prévue pour janvier. Nous faisons face aux mêmes problématiques de consentement par exemple. Mais la Norvège a l'avantage de disposer de bases de données très carrées et très structurées. » Concernant ce consentement, Maryne Cotty-Eslous, membre du Conseil national du numérique, préconise qu'il soit centralisé au niveau national et que le pouvoir central émette des décrets visant à la libération des données avec un calendrier de déploiement. Elle récuse l'idée selon laquelle la France serait très lente et que le système règlementaire, notamment le RGPD, contribue à ralentir la recherche. « Tout n'est pas dans l'argent et la vitesse marketing. Un industriel est en droit, après avoir énormément investi dans l'établissement d'une base de données, de s'interroger sur l'intérêt d'un "don" de ses données au Hub. Quid d'un concurrent académique ? C'est la notion d'encadrement par des "use cases" qui aidera à surmonter cette problématique de droit de la concurrence. » Emmanuel Bacry soulève un autre point épineux : la formation. « Il existe certes de plus en plus de formations en data science permettant d'éviter une pénurie de data scientists, en revanche il est urgent d'instruire ces derniers sur le droit [d'utilisation] des données. Aucune formation actuelle en intelligence artificielle ne dispense de cours sur le RGPD. »

Opportunité économique

Relevant du droit privé, le Hub peut rivaliser avec les salaires pratiqués aujourd'hui [dans le secteur privé]. « C'est une bonne nouvelle, cela signifie que l'on est en capacité de recruter, se réjouit Emmanuel Bacry. Une vague de communication auprès de toutes les grandes institutions est en cours. Nous allons signer des conventions avec le CNRS, l'Inserm, le CEA, l'INRIA. Tous souhaitent être affiliés au Hub. Le rayonnement économique mondial viendra immédiatement. » Il s'agit entre autres de replacer la France dans la compétition internationale. « Le hub peut attirer les essais cliniques en France. Cela représenterait des milliards d'investissements » note Etienne Lepoutre, head of real-world insights chez Iqvia France. Le challenge réside selon lui dans la création d'un système vertueux qui pourrait devenir une véritable arme économique, où les millions investis dans la constitution et l'entretien des cohortes de patients permettraient d'exploiter les données chaînées avec le SNDS, attirant l'économie. Mais quel modèle économique permettrait que l'argent émanant du Hub et les investissements en recherche reviennent à ceux qui produisent la donnée de santé ? La question reste entière.

Camille Boivigny











Pertinence des soins Le long chemin de la qualité

Si tous les acteurs du système de santé s'entendent pour promouvoir une meilleure pertinence des soins, de nouveaux modèles d'évaluation et de rémunération restent à construire.

xe majeur de la stratégie de transformation du système de santé, le chantier de la qualité et de la pertinence des soins est-il bien engagé ? Défini par la HAS comme « le bon soin, au bon moment, pour la bonne personne et par le bon professionnel », le thème n'est pourtant pas nouveau. Depuis plus de deux décennies, les experts s'entendent pour dénoncer les dysfonctionnements du système de soins, à l'origine d'un gâchis financier considérable. L'OCDE estime que 20 à 30 % des dépenses de santé en France seraient « inutiles », pesant entre « 40 et 60 milliards d'euros par an ». Les programmes qualité, la maîtrise médicalisée, les recommandations de bonnes pratiques, la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP), le CAQES, la réhabilitation après chirurgie (RAAC)..., on ne compte plus les initiatives qui visent à introduire plus de qualité et d'efficience dans les actes et pratiques de santé pour un résultat encore peu probant. Avec « Ma Santé 2022 », une autre impulsion se profile, avec de nouveaux outils, des indicateurs de performance renforcés et une approche inédite : le recueil de la satisfaction patient.

Evaluer selon des bases solides

« Nous ne partons pas de nulle part sur le sujet de la pertinence des soins, témoigne Dominique Le Guludec, présidente de la HAS. Dans le cadre de la certification, nous recueillons déjà depuis longtemps des indicateurs de qualité, qui évoluent en permanence et visent à permettre aux professionnels d'évaluer leurs pratiques par rapport à leurs confrères et à s'améliorer en continu. » Généralisé en 2014, l'indicateur e-satis s'attelle par exemple à recueillir la satisfaction des patients pris en charge à l'hôpital. Ouvert aux personnes hospitalisées plus de 48 heures et aux patients en chirurgie ambulatoire, il va s'étendre aux SSR et à la HAD. « Par ailleurs, nous travaillons sur de nouveaux indicateurs de pratique destinés aux professionnels, comme le pourcentage d'accidents thromboemboliques après prothèse de hanche ou de genou, le niveau d'infection des sites opératoires à trois mois ou encore le taux de réhospitalisation un à trois jours après chirurgie ambulatoire », précise Dominique Le Guludec.

Des médecins prêts, mais...

Bousculés dans leurs pratiques, les médecins sont-ils enclins à jouer le jeu de la pertinence ? « Ils y sont favorables, pour-vu qu'ils soient associés à la définition des indicateurs et en mesure de les intégrer dans leur exercice, répond Jean-Paul Ortiz, président de la CSMF. Les professionnels de santé sont en général interloqués par les variabilités de pratique d'un



Jean-Paul Ortiz, président de la Confédération des syndicats médicaux français : « Les gains potentiels d'efficience sont majeurs, si tout est fait pour que les professionnels adhèrent à la pertinence de soins. »



Dominique Le Guludec, présidente de la Haute Autorité de santé : « Les perdants de la pertinence des soins seront ceux qui abuseront. Il y a de la place pour tous les professionnels. »



Gérard Raymond, président de France Assos Santé: « Notre système de santé n'a jamais été évalué sur ses résultats. Il faut s'appuyer sur toutes les données disponibles pour y parvenir. »



Céline Wasmer, adjointe à la sous-directrice du pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins, DGOS: « La qualité et la pertinence des soins doivent devenir des leviers essentiels pour mieux piloter le système de santé. »



Philippe Besset, président de la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France : « Les pharmaciens sont au service des patients, pour les aider à mieux comprendre et à respecter leurs traitements. C'est une contribution à la pertinence des soins. »



Pr Olivier Goëau-Brissonnière, président de la Fédération des spécialités médicales : « Les Conseils nationaux professionnels, qui rassemblent toutes les composantes des spécialités médicales, produiront deux recommandations par an. »

territoire à l'autre, par exemple sur les cataractes, les césariennes ou la chirurgie ambulatoire. » Ils se disent prêts, donc, y compris à ce qu'une partie de leurs revenus dépende des résultats obtenus. « Mais la pertinence des soins ne doit pas être un instrument de régulation budgétaire, ajoute Jean-Paul Ortiz. L'amélioration de la qualité passe nécessairement, dans certains cas, par un investissement financier plus important. » Par ailleurs, le développement de la qualité doit s'appuyer sur un nouveau partenariat médecin-patient. « Il faut apprendre à dire non au patient, tout en construisant avec lui une forme de co-responsabilisation de son parcours de santé. »

Prendre en compte l'expérience patient

Le patient, justement, devient l'une des clés pour faire progresser l'évaluation de la qualité. « L'efficience qu'il faut rechercher, c'est d'abord celle qui aide le patient à mieux gérer son parcours de santé, à s'approprier son traitement et à bien vivre au quotidien », souligne Gérard Raymond, président de France Assos Santé. Il faut prendre en compte l'expérience profane du patient, écouter son vécu, apprécier les résultats obtenus et conditionner une partie de la rémunération à ces résultats. » Dans cette optique, les associations demandent à être impliquées dans la conception des indicateurs d'évaluation. « Il faut former le patient, qu'il soit en mesure de comprendre et de bien remplir les questionnaires. » La difficulté reste, bien sûr, de favoriser cet "empowerment" sans dégrader la force du lien qui lie le patient à l'équipe de soin. « Un professionnel efficace, c'est aussi un professionnel satisfait de ses conditions d'exercice, en accord avec les attentes de ses patients », estime Gérard Raymond.

Le pharmacien, nouvel acteur

Outre le corps médical, les pharmaciens d'officine sont appelés à s'investir massivement dans la démarche de pertinence des soins, comme l'observe Philippe Besset, président de la FSPF. « Cela fait dix ans, depuis la loi HPST, que nous sommes incités à nous engager dans cette voie. C'est d'abord un souhait de la profession, qui veut sortir du modèle de la rémunération à la boîte et entend contribuer davantage aux priorités de santé publique. » Au fil de la loi, l'officinal gagne ses galons d'acteur de proximité aux côtés du patient, comme l'a illustré récemment la vaccination contre la grippe. « Il faut travailler davantage sur les critères de qualité de l'acte officinal, à mettre en commun avec ceux des

autres professionnels », ajoute Philippe Besset. A partir du 1er janvier prochain, 70 % de la rémunération des pharmaciens dépendra des honoraires liés aux missions de santé publique. « C'est par l'usage que nous saurons démontrer la valeur de notre engagement sur des thèmes essentiels comme le bon usage du médicament, l'observance thérapeutique, la prévention et l'éducation à la santé. Mais les pharmaciens d'officine ne doivent pas y perdre, il faudra donc reconnaître leur apport en termes de santé publique, évalué à partir d'indicateurs partagés. »

Pour une approche systémique

Le sujet fait aujourd'hui consensus et la plupart des acteurs sont prêts à s'investir dans la pertinence des soins. Mais les modalités concrètes sont encore à préciser. Faut-il continuer à multiplier les expérimentations ? Le soin doit-il rester majoritairement financé à l'acte ? Quelle part moyenne de la rémunération pourrait dépendre des résultats constatés ? Comment valoriser le ressenti du patient dans les dispositifs de rétribution financière? Qui doit construire les indicateurs, selon quelles méthodes, avec quels mécanismes correcteurs? La plupart de ces questions essentielles sont encore en suspens. Représentant la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), Céline Wasmer rappelle les fondamentaux : « La ministre a porté une idée forte dans le projet de loi voté cet été : la qualité et la pertinence des soins relèvent d'une démarche systémique. Ces deux concepts doivent être au centre de toutes les actions, ils doivent notamment contribuer à sortir du paiement intégral à l'acte et à orienter une partie des ressources financières en faveur des pratiques innovantes. » Derrière l'idée, de nouveaux mécanismes se profilent : paiement à l'épisode de soins, paiement au parcours, initiation à la prise en charge partagée... Les travaux de la task force pilotée par Jean-Marc Aubert doivent aboutir à des propositions en fin d'année.

Apprécier l'état de l'art

Autre impératif, un système de santé basé sur la pertinence des soins exige de bien connaître les évolutions de l'art médical. Une gageure, alors que le progrès scientifique et technologique révolutionne chaque jour davantage les pratiques professionnelles. « Nous avons créé la Fédération des spécialités médicales, qui regroupe les quarante-deux Conseils nationaux professionnels (CNP), représentant toutes les spécialités de la médecine, explique le Pr Olivier Goëau-Brissonnière, président de la FSM. Leur mission est de produire des références médicales, bâtir des registres des pratiques et élaborer des protocoles de coopération interprofessionnelle et inter-spécialités. » Décloisonner l'exercice entre la ville et l'hôpital, organiser l'expertise au sein de chaque spécialité, accompagner les parcours de formation, organiser une veille des pratiques afin de favoriser l'évaluation comparative... la tâche est immense. Mais c'est la condition préalable pour poser un cadre consensuel et permettre que tous les acteurs partagent le même périmètre en matière de pertinence des soins. « Chaque CNP s'engage à produire au minimum deux recommandations par an, précise le président de la FSM. Les messages doivent être simples, clairs et opérationnels afin que ces recommandations puissent aisément s'intégrer aux pratiques médicales. »

Hervé Réquillart

Politique conventionnelle De l'imparfait

Le nouvel accord-cadre devra notamment permettre de dynamiser les modalités de fixation des prix des produits de santé, mais aussi de réduire les délais d'accès au marché des traitements innovants. La nature de la politique de régulation, l'optimisation des procédures et le positionnement des données en vie réelle seront des facteurs déterminants dans la négociation.



Philippe Lamoureux, directeur général du Leem : « Les données en vie réelle posent la question de l'incertitude dans les modes d'évaluation et de tarification des médicaments. Elle pose surtout la question du partage des risques entre l'Etat et les industriels. »



Jean-Patrick Sales, viceprésident du CEPS, en charge « La valeur supposée d'un produit n'a jamais été confirmée par des études en vie réelle. Les résultats proposés étaient identiques, voire inférieurs aux données cliniques initiales. »

es négociations conventionnelles entre le Leem et le CEPS1 sont ouvertes. Elles devraient s'achever le 31 décembre prochain. En toile de fond, la réduction des délais d'accès au marché et la révision des modalités de tarification de l'innovation font partie des principaux enjeux du futur accord-cadre. L'incertitude relative et le partage du risque deviendront-ils la norme ?

Au-delà des divergences d'opinion, l'issue des débats pourrait dépendre des arbitrages budgétaires qui seront rendus à l'automne, lors du traditionnel PLFSS. La "contribution industrielle" à la résorption du déficit des comptes sociaux sera sans doute un point de crispation dans la négociation, sans même parler de l'introduction d'éventuels mécanismes législatifs d'appoint, imposés par les pouvoirs publics. En théorie, la réforme de l'évaluation des produits de santé ne devrait pas "polluer" les discussions. Sujettes à controverses, les problématiques liées aux comparateurs ou aux remises ne pourront toutefois pas être éludées par les partenaires conventionnels, à moins qu'une nouvelle lettre d'orientation ministérielle ne vienne tout chambouler.

L'écueil de la régulation

Pour les représentants du secteur, la « sincérité des engagements » devra être l'un des « fondements » du renouveau de la politique conventionnelle. « L'interprétation des textes nous a été plutôt défavorable depuis trois ans. Nous avons dû composer avec des décisions arbitraires et des mesures régaliennes qui ont altéré la confiance des industriels. L'intégration de l'innovation thérapeutique nécessite des dispositifs souples et adaptés, dans un cadre concerté et négocié », estime Philippe Lamoureux. En clair, le directeur général du Leem revendique un accord « constructif, équitable et durable », qui ne saurait être remis en cause chaque année, au gré de la conjoncture. Selon lui, le "régulateur" a considérablement fragilisé la compétitivité des entreprises pharmaceutiques, mais aussi l'attractivité du territoire français (voir encadré). L'accroissement des ruptures d'approvisionnement, la non-réponse aux appels d'offres hospitaliers, le déclin de la recherche clinique hexagonale et le ralentissement du recours aux ATU seraient en partie la conséquence d'une pression budgétaire accrue. Ces « marqueurs » des difficultés industrielles seraient également le fait de lourdeurs administratives et règlementaires, qui se traduisent par « des délais d'accès trop importants » à des traitements essentiels pour la population. L'heure n'est pas au pessimisme pour autant. « La poursuite du dialogue est fondamentale. Le discours du gouvernement est engageant. Les positions ne sont pas figées non plus, comme le démontre l'avenant sur le monitoring des délais », rappelle Philippe Lamoureux.

Le défi de la modélisation

Dans l'autre "camp", les arguments se veulent plus rassurants. « Aucun patient français n'a jamais été confronté à une impasse thérapeutique, notamment grâce aux ATU », relève Jean-Patrick Sales, vice-président du CEPS, en charge du médicament. Le diagnostic est différent, mais la mise à disposition plus précoce des produits innovants n'en reste pas moins un objectif partagé. Il rappelle volontiers l'existence de dispositifs conventionnels incitatifs, tels que les garanties de prix quinquennales pour les spécialités justifiant d'un certain niveau d'investissement dans la recherche, le développement



Jean-Marc Aubert, directeur de la Drees : « La création de valeur pour les patients est trop souvent négligée. La qualité et la pertinence devraient devenir des critères de référence dans la fixation du prix des produits de

et la production au sein de l'UE (article 18) ou encore l'octroi d'un prix dans les quinze jours pour certains médicaments, dont les conditions tarifaires réclamées sont porteuses d'économies pour l'assurance maladie (article 24). « Nous avons reçu vingt-cinq demandes de ce type. Six d'entre elles ont été traitées au lendemain de l'avis de la Commission de la transparence », insiste-t-il.

D'autres solutions seront naturellement étudiées dans le champ conventionnel. Des gains de productivité sont attendus, en particulier pour les spécialités les mieux évaluées, celles qui seront appelées à dominer leur stratégie thérapeutique de référence et celles qui seront vectrices d'économies systémiques. « Le défi consiste à optimiser et à varier les mécanismes de tarification. Nous devons imaginer des clauses novatrices pour gagner en rapidité. Il ne s'agit pas de recourir à des algorithmes, mais plutôt de poser des grands principes, pour élaborer des schémas préétablis », explique Jean-Patrick Sales.

Quelle place pour les études en vie réelle?

La piste technologique n'est pourtant pas totalement à exclure. D'après certains experts, l'émergence des données de santé en vie réelle pourrait contribuer à réduire le temps de la négociation, mais aussi à mieux cerner la valeur intrinsèque des produits. « Les essais cliniques présentent généralement le meilleur visage d'une molécule. Nous pouvons accepter une part d'incertitude, sous réserve d'avoir préalablement défini des échéances et des modalités précises », note Jean-Patrick Sales, non sans souligner l'échec des contrats de performance. « La valeur supposée d'un médicament n'a jamais pu être confirmée par des études en vie réelle, qui se sont avérées plutôt décevantes dans l'ensemble. » Selon Philippe Lamoureux, les éléments de base d'un prix conditionnel devront néanmoins être "contractualisés", ne serait-ce que pour diffuser plus rapidement des innovations prometteuses mais insuffisamment documentées, quitte à réviser ultérieurement les conditions obtenues en fonction des bénéfices constatés.

Une autre évolution de fond mérite également réflexion. En marge de l'efficacité et de l'efficience, la qualité et la pertinence pourraient prochainement devenir des déterminants de l'évaluation des produits de santé, y compris en matière de tarification. « La création de valeur pour les patients est trop souvent négligée. Une meilleure utilisation des médicaments doit être prise en compte, pourquoi pas en mesurant plus finement des paramètres comme l'observance ou les effets secondaires », affirme Jean-Marc Aubert, directeur de la Drees². Si le passage d'une approche prix/volume à une approche coût/résultat sous-tend « des référentiels scientifiques et méthodologiques solides », la combinaison des données cliniques et pharmaco-épidémiologiques devrait « faciliter cette transition ». Elle permettrait aussi de faire face à la nouvelle donne thérapeutique, celle des spécialités complexes mêlant des médicaments, des dispositifs médicaux et des services digitaux associés... avec des niveaux de prix potentiellement différents en perspective. Inutile de dire que l'identité du futur président du CEPS sera décisive dans le débat d'idées.

Jonathan Icart

- (1) Comité économique des produits de santé CEPS.
- (2) Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques - Drees.



Emmanuel Jessua, directeur des

à la règle, bien au contraire. « Depuis le début des années 2000, les parts de marché du médicament à l'export ont chuté de plus de huit points. L'activité industrielle a également perdu quatre points sur la période, alors qu'elle a progressé de huit points en Allemagne », commente Emmanuel Jessua, directeur des études. Si l'évolution des

Quand l'équilibre des comptes menace la capacité d'innovation...

Dans son treizième bilan annuel*, Rexecode constate une stabilisation de la compétitivité industrielle française, après une longue période de recul. La France fait néanmoins pâle figure en Europe. Exception faite de l'aéronautique, tous les secteurs d'activité sont atteints du "syndrome de la désindustrialisation". La pharma n'échappe pas coûts est globalement identique selon les pays et les industries, la dégradation des marges fait visiblement la différence, en particulier du côté des produits de santé. La politique de régulation hexagonale ne serait pas étrangère à ce phénomène. « La France accuse une baisse de 30 % de ses prix de vente domestiques, soit la diminution la plus importante enregistrée sur le territoire européen depuis près de vingt ans. » Selon lui, la maîtrise des dépenses publiques a une incidence directe sur la capacité d'innovation du secteur, mais aussi sur l'implantation de nouveaux sites de production.

J. I.

(*) « La compétitivité française en 2018 », Rexecode (juin 2019).