

FORMATION ET EVOLUTION DU SYSTEME D'INNOVATION EN SCP ENTRE HOPITAL, INDUSTRIE ET MARCHÉ

Ana Aranzazu
Maurice Cassier

CERMES 3

Colloque International NormaStim
« Les neurosciences de l'expérimentation à la clinique :
Enjeux juridiques, philosophiques et sociologiques de la stimulation cérébrale profonde »
23 & 24 Novembre 2017

Introduction

Objectifs

Caractérisation des divers types d'acteurs participant à la recherche et au développement des nouvelles technologies de SCP : intérêts, moyens, limites et interactions.

Analyse des logiques du système d'innovation de la SCP : interactions entre recherche médicale (publique) et R&D industrielle (privée) afin de comprendre les enjeux de l'accès aux nouveaux traitements.

Nous aborderons :

- La spécificité de la SCP face à l'innovation
- Le système innovation de la SCP : collaboration cliniciens/industriels
- La construction du monopole de Medtronic
- L'entrée d'autres acteurs sur le marché : industriels et start up
- Les enjeux de la reconfiguration du système d'innovation

Spécificité de l'innovation en SCP

Rôle des cliniciens et de l'hôpital	Complexité des essais cliniques	Homologation des dispositifs de SCP
Neurochirurgiens chirurgie neuro-fonctionnelle et stéréotaxique Equipes multidisciplinaires Pratiquée à l'hôpital dans des blocs opératoires spécialisés	Cliniciens/hôpitaux savoir faire / moyens Coût élevé : dispositifs et prise en charge des patients Difficultés de recrutement des patients	Dispositif (modèle/ fabricant) + Indication thérapeutique + Cible (structure cérébrale) + Juridiction (région ou pays) Toute modification implique une nouvelle procédure

Système innovation SCP : collaboration clinique/industrie

Trajectoire de la R&D des dispositifs de SCP

Stimulation cardiaque →	Stimulation cérébrale (avant Bénabid) →	SCP (après Bénabid)
-------------------------	---	---------------------

R&D de la stimulation cardiaque

Création pacemaker cardiaque Collaboration médecins et ingénieurs (Etats-Unis et en Europe)	Medtronic a acheté licences (pacemaker complètement implantable) Améliore le dispositif De start-up à industrie	Prolifération fabricants/modèles Absorption concurrence grands industriels
---	--	---

R&D des dispositifs de stimulation cérébrale avant Benabid

Recherche hospitalière	Modalité d'innovation	Régulation
Dès 1950, expériences de stimulation cérébrale Plusieurs cibles (même pathologie) Evaluation subjective des améliorations Sélection des patients (critères divergents)	Cliniciens et ingénieurs adaptation / fabrication artisanale des dispositifs Coopération cliniciens et industriels Industrie : améliorations (protégées par brevets)	Fabrication et commercialisation des dispositifs sans contraintes de régulation 1977, FDA, essais cliniques SCP (douleur chronique) Les dispositifs ne sont pas approuvés, mais la R&D continue

SCP : Recherche clinique et R&D industriel

Recherche hospitalière	Modalité d'innovation	Régulation
Stimulation cérébrale profonde 1987, Bénébid Effet inhibiteur de la haute fréquence dans le tremblement Homologation Paramètres stimulation Critères sélection patients Cibles / pathologies identiques Echelles mesure symptômes Recherche fondamentale Nouvelles cibles/innocuité	Les cliniciens utilisent les mêmes dispositifs développés pour la douleur chronique. L'industrie introduit des améliorations mineures sur les dispositifs Medtronic développe des dispositifs pour d'autres indications (protégées par brevets)	1989, FDA exige preuves efficacité et innocuité dispositifs Medtronic parraine essais cliniques Douleur chronique (abandonnée) Troubles mouvement Essais cliniques multicentriques Europe, Etats-Unis, Canada, Australie 1997, tremblement 2002, Parkinson

Premiers brevets de la deuxième phase de la SCP

(Demandes de brevets faites en 1996 et en 1997)



Benabid et l'Inserm	Benabid et Medtronic	Brevets de Medtronic
Recherche clinique protégée par des brevets (arrêter la dégénérescence de la substance noire)	Collaboration cliniciens- industriels pour développer une nouvelle indication (épilepsie)	Autorité scientifique de Bénabid (Lancet, 1991) justifie la R&D : amélioration des techniques autres indications (épilepsie, troubles neurologiques, alimentaires et psychiatriques)

Dispositifs de SCP de Medtronic sur le marché

Tremblement essentiel et parkinsonien	1995	Europe
	1997	Etats-Unis
Maladie de Parkinson	1998	Europe
	2002	Etats-Unis
Dystonie	2003	Etats-Unis, Europe
TOC	2009	Etats-Unis, Europe
Epilepsie	2010	Europe
Parkinson (précoce)	2014	Etats-Unis

Autres concurrents sur le marché : Industriels

	ST. JUDE MEDICAL (ABBOTT LABORATORIES)		BOSTON SCIENTIFIC NEUROMODULATION
Parkinson	2009 Europe Australie	2015 Etats-Unis	2012 Europe, Australie
Dystonie	2013 Europe	2016 Etats-Unis	2013 Europe
Tremblement Essentiel	2015 Europe	2016 Etats-Unis	2014 Europe

Autres concurrents sur le marché : start-up

Start-up achetées par les industriels fabricant des dispositifs de SCP

ADVANCED NEUROMODULATION SYSTEMS	Etats-Unis 1990	2004, ST. JUDE MEDICAL
ADVANCED BIONICS CORPORATION	Etats-Unis 1993	2004, BOSTON SCIENTIFIC NEUROMODULATION
NORTHSTAR NEUROSCIENCE	Etats-Unis 1999	2009, ST. JUDE MEDICAL
INTELECT MEDICAL	Etats-Unis 2005	2011, BOSTON SCIENTIFIC
SAPIENS STEERING BRAIN STIMULATION	Pays Bas 2011	2014, MEDTRONIC

Start-up sans produits de SCP sur le marché

NEURONEXUS TECHNOLOGIES	Etats-Unis 2004	Essaimage de l'Université de Michigan Filiale de NUVECTRA CORPORATION
NEUROSIGMA	Etats-Unis 2008	Propriété intellectuelle appartient à l'Université de Californie
ALEVA NEUROTHERAPEUTICS	Suisse 2008	Essaimage de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne En partenariat avec GREATBATCH
GREAT LAKES NEUROTECHNOLOGIES	Etats-Unis 2011	Essaimage de CLEVELAND MEDICAL DEVICES
BIONIC ENTREPRISES	Australie 2011	Commercialise les produits développés à l'Université de Melbourne.
DEEP BRAIN INNOVATIONS	Etats-Unis 2013	Essaimage de NDI MEDICAL Propriété intellectuelle appartenant à l'Université de Duke
NUVIANT MEDICAL (NEXEON MEDSYSTEMS)	Etats-Unis 2014 Belgique 2015	Essaimage de ROSELLINI SCIENTIFIC Propriété intellectuelle achetée à MEDTRONIC CE Mark DBS Synapse™ System pour le Parkinson
NUVECTRA CORPORATION	Etats-Unis 2016	Essaimage de GREATBATCH INC Filiale de GREATBATCH

Start-up créées par des cliniciens pour les essais clinique et la recherche

FUNCTIONAL NEUROMODULATION	Etats-Unis 2010	Créée par le neurochirurgien A. Lozano pour développer la SCP pour la maladie d'Alzheimer En partenariat avec MEDTRONIC depuis 2014
NEWRONIKA	Italie 2008	Essaimage de Fondazione IRCCS Granda Ospedale Maggiore Policlinico de Milan et de l'Université de Milan

Centres de recherche détenteurs de propriété intellectuelle en SCP

CLINATEC Grenoble, 2009 Laboratoire créé par le CHU de Grenoble et le CEA.	CLEVELAND CLINIC FOUNDATION Cleveland, Ohio Center for Neurological Restoration of the Cleveland Clinic Foundation	VANDERBILT UNIVERSITY Nashville, Tennessee Vanderbilt University Medical Center, Department of Neurological Surgery
---	---	---

Sapiens et Medtronic : un modèle d'absorption d'une start up par une multinationale

Sapiens steering neuromodulation

Essaimage de Philips Electronics

Eindhoven, Pays Bas, 2011

Financement par un consortium financier : fonds de pension et charity (Wellcome Trust)

Acheté par Medtronic en 2014 par US 200 millions

Processus de rachat conduit par opérateurs financiers : Gilde Healthcare qui finance Sapiens et qui joue le rôle d'intermédiaire avec Medtronic

Valorisation par les brevets et les essais cliniques

Rachat après les premiers résultats concluants d'un essai clinique

Restructuration des réseaux de coopération scientifique

Le modèle de croissance autonome d'Aleva Neurotherapeutics

Aleva Neurotherapeutics

Essaimage d' Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne
Lausanne, Suisse, 2008

Innovation fondée sur la coopération entre un docteur en ingénierie médicale et un neurochirurgien

Parc d'innovation de Lausanne dans le champ des neurosciences : marché du travail de chercheurs, d'ingénieurs spécialisés, de gestionnaires qui circulent entre université, entreprises et de nombreuses start up

Augmentations de capital depuis 2011 : \$46M (Forrestal Capital, un fonds spécialisé dans les dispositifs neurologiques)

Essais cliniques pour mise sur le marché européen et alliance en 2016 avec une firme américaine qui développe une plateforme de neurostimulation

2017, Forrest Capital : \$13M qui seront investis pour l'obtention du marquage CE

Rôle des essais cliniques dans le processus d'innovation

Avant 1977	1977 à 1989	1992 à 2002	2002...
Techniques de stimulation cérébrale faiblement régulées	Mise en place des régulations FDA Medtronic ne poursuit pas certains essais cliniques demandés par la FDA, mais continue à investir en R&D sur les dispositifs de SCP	Essais de validation pour autorisation de mise sur le marché de la SCP pour les troubles moteurs (promoteur : Medtronic)	Essais pour développer de nouvelles indications (promoteurs : cliniciens, start up, industriels) Financement de ces essais entre industrie et recherche publique Discussion du renforcement de la régulation au regard de l'expérimentation : problème de productivité de l'innovation (Benabid, 2017)

Un autre volet de l'innovation : les dispositifs d'aide chirurgicale

La précision du positionnement des électrodes dans les cibles cérébrales est une condition essentielle de la réussite de la SCP

Dispositifs d'aide chirurgicale (localisation des cibles et implantation des électrodes)

Confluence de la chirurgie stéréotaxique et de la chirurgie assistée par ordinateur

Rôle décisif des cliniciens dans l'innovation en encourageant le développement industriel des dispositifs d'aide chirurgicale nécessaires à la mise en œuvre de cette thérapie

Evolution de l'innovation en SCP

Peu d'évolution significative 1996 - 2012	Arrivée des nouveaux acteurs 2004...	Vraies innovations 2012...
Très peu de nouveaux produits innovants sur le marché La priorité donnée aux nouvelles indications et aux nouvelles cibles plutôt qu'aux progrès technologiques (dispositifs et modalité de délivrer la stimulation) Innovations « marginales et esthétiques » pour pousser le marché.	Croissance et variété de la R&D Start-up offrant une technologique supérieure mais encore en phase de validation (essais cliniques en cours...)	Face à la concurrence, ouverture industrielle vers l'innovation Stimulation directionnelle 3 microélectrodes en cours des essais cliniques : ALEVA, SAPIENS, BOSTON L'innovation la plus importante : « SCP adaptative » : stimulation en boucle fermée, mais il faut faire des essais cliniques...

Structure et contrôle du marché

Marché en croissance de la SCP (estimé à environ \$ 590M /annuels)	Entre 7 et 10 millions de personnes dans le monde entier diagnostiquées Parkinson	Medtronic signale plus de 140.000 personnes implantées Medtronic vise le marché de l'épilepsie (essais en 2015)	
Firmes multinationales de génie biomédical qui ont intégré la SCP à côté de la stimulation cardiaque qui leur assure la part prédominante de leur CA Medtronic a un CA de \$22, 5 Mds en 2015	Fortes capacités internes de R&D (dépense de R&D > 8% du CA de Medtronic) Nombreux partenariats de R&D avec Hôpitaux/ universités / start up	Monopole qui s'efforce de contrôler les innovations : Acquisition (start-up ou brevets) favorise le perfectionnement de la technologie Eventuellement la mise en sommeil : favorise stabilisation et veille sur les nouvelles créations technologiques	Emergence récente d'une concurrence oligopolistique : favorise le financement des essais cliniques et les possibilités de rachat pour les start up

Rôle des brevets dans le système d'innovation

Inventeurs	Revendications	Oppositions	Utilisation brevets
Brevets avec des cliniciens et/ou des industriels (ingénieurs) comme inventeurs	Etats-Unis : revendications de brevets susceptibles de mêler des méthodes chirurgicales et des objets techniques Europe : 2 décisions de la Chambre de recours : annulation des revendications de la méthode chirurgicale par la division d'examen de l'OEB	Aucune opposition juridique des cliniciens, des patients ou de la société civile comme dans cas des sociétés de biotechnologie	Les brevets en tant que outils de : Contrôle et de transfert vers l'industrie De création et de valorisation des start up

Spécificité et similarités avec les autres industries de santé

Système hospitalier cliniciens chercheurs	Système tripolaire : hôpitaux, grandes firmes, start up (depuis les années 1990)	Financement start up marchés financiers
Inventeurs, voire créateurs de start up (pas seulement utilisateurs et acquéreurs de technologies) Techniques de SCP Dispositifs aide chirurgicale Essais cliniques pour de nouvelles indications	Organisation similaire de celles d'autres industries de santé Start up qui produisent seulement des outils et des données de recherche Start up qui mettent des produits sur le marché	Similitude avec les sociétés de biotechnologie et de biopharmacie Fonds capital risque éventuellement spécialisés dans la neuromodulation

Conclusion

Les psychiatres entre méfiance et confiance dans le déploiement de ces techniques
Faible développement des applications en psychiatrie