

## Les 1<sup>ères</sup> Rencontres de l'ANSM sous le signe de l'innovation et de la surveillance

**L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a tenu le 26 septembre 2014 ses 1<sup>ères</sup> Rencontres sur le thème « Produits de santé : les nouveaux défis de l'innovation et de la surveillance », en présence de plus de 600 participants, chercheurs, professionnels de santé, institutionnels, industriels, représentants des patients. L'occasion pour l'Agence d'affirmer son ouverture sur son environnement et son engagement scientifique pour stimuler et accompagner la mise à disposition de l'innovation.**

Ouvertes par Agnès Jeannet, présidente du Conseil d'administration de l'ANSM, Françoise Weber, directrice générale adjointe de la Santé et Dominique Martin, directeur général de l'ANSM, ces rencontres se sont organisées autour de quatre temps forts qui correspondent à des axes stratégiques de l'Agence.

### **L'innovation en santé**

Le Pr Yves Levy, président directeur général de l'INSERM, a expliqué que l'innovation n'était pas planifiable, mais complexe, à l'interface entre la recherche, les progrès attendus, le développement économique et le coût économique. Elle ne peut émerger que si les conditions favorables sont réunies et le PDG de l'INSERM de souligner qu'il fallait accepter et savoir financer une part de risque. « Quelles que soient l'inventivité et la créativité de la recherche, si l'ensemble des dispositifs de la chaîne ne sont pas en place, l'innovation ne pourra pas émerger » a expliqué Yves Levy qui prône une politique de l'innovation globale et cohérente.

Pour sa part, Pierre Demolis, ANSM et Vice-président du CHMP/EMA, a expliqué que l'innovation était un regard porté sur le médicament, qui n'est pas le même pour le patient, le praticien, le grand public, l'industriel ou le régulateur. Le caractère innovant d'un médicament peut être lié à sa nature, à son mécanisme d'action, à son indication, à son efficacité ou encore à des considérations pratiques. L'innovation oblige le régulateur à adapter son regard, ses critères de jugement, les chemins de l'évaluation et de la surveillance. Jacques Lewiner (ESPCI ParisTech) a regretté le fossé entre une recherche française de très grande qualité (Inserm, CNRS, Université), des écoles de grande qualité et des retombées économiques faibles car, selon lui, les chercheurs qui souhaitent créer des start-up ne sont pas suffisamment aidés.

### **Régulation des produits de santé et progrès scientifiques**

Ouvrant la deuxième partie de la matinée, le Pr Jesse Goodman (ancien directeur scientifique de la FDA) a notamment développé les nouvelles approches des essais cliniques, plus simples et adossées sur le dossier électronique des patients, avec des stratégies de recrutement plus efficaces. Il a en particulier évoqué les recrutements via les médias sociaux qui permettent de recruter des patients en fonction de caractéristiques différentes. Expert mondial de la fièvre Ebola, Jesse Goodman a également expliqué la nécessité de se préparer à mener des essais cliniques sur des candidats médicaments, qui seront très importants pour combattre cette maladie.

Les notions d'« adaptative licensing », de parcours adaptatif pour le médicament ont été développées par Hans-Georg Eicher (EMA), partant du fait qu'un médicament qui arrive trop tard, même s'il est sûr, peut être devenu inutile. Toutes les données d'évaluation ne sont jamais réunies et le moment de l'AMM est arbitraire. Toutes les garanties ne peuvent pas être apportées au moment de la commercialisation d'un produit. D'où la notion d'« adaptative licensing » permettant, dans un premier temps, l'accès aux médicaments à de petites populations pour être étendu progressivement à des populations plus larges en fonction des évaluations et de la surveillance. Actuellement, au niveau de l'Agence européenne, 7 médicaments ont été sélectionnés pour une phase pilote d'« adaptive licensing » qui tente de concilier accessibilité et preuves d'efficacité et de sécurité. La France, qui participe à cette phase pilote et à laquelle 2 dossiers de médicaments à évaluer viennent d'être confiés, est l'un des rares pays au monde à permettre l'accès au médicament innovant avant l'obtention de son AMM, s'est félicité Michel Joly (Leem) soulignant que les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) sont une fierté française. Pour le Pr Jean-Charles Soria cancérologue à l'Institut Gustave Roussy, les ATU sont

« un joyau » de notre système de santé, qui répondent à un besoin réel. Leur hétérogénéité en fonction des aires thérapeutiques mérite une réflexion axée sur l'intérêt du patient. En 2013, plus de 18 000 patients ont ainsi eu accès à de nouvelles molécules via des ATU (nominatives ou de cohorte), a précisé Cécile Delval (ANSM) qui a rappelé les autres actions de l'Agence pour favoriser un accès rapide et encadré à l'innovation. Il s'agit notamment des avis scientifiques pour repérer les molécules présumées innovantes (avec 69 rapports rendus en 2013, la France contribue à 15 % des avis rendus par l'EMA), de l'autorisation des essais cliniques (900 essais cliniques de médicaments autorisés en 2013) ou la participation au Plan cancer pour favoriser le développement et l'accès aux médicaments anti-cancéreux innovants.

### **Progrès technologiques : maîtriser les nouveaux risques**

Le troisième temps, consacré aux progrès technologiques et à la maîtrise des nouveaux risques, a été ouvert par le Dr Annick Alperovitch, présidente du Conseil scientifique de l'ANSM.

Les technologies pour la santé offrent de multiples possibilités et des évolutions majeures en sont attendues, a expliqué Franck Lethimonier (ITMO « Technologies pour la santé » de l'alliance Aviesan). Il s'agit notamment des biomarqueurs qui vont modifier en profondeur la classification actuelle des pathologies, des big data, des nouveaux modes de délivrance (contrôlés dans le temps, l'espace, systèmes intelligents ou autorégulés), des microsystèmes électromécaniques (Mems) qui communiquent avec l'extérieur et ont une action *in situ* (patch). Les problématiques et risques associés à ces nouvelles technologies sont divers et vont de la nécessité de développer des approches statistiques adaptées à des populations réduites (stratification de patients), à l'évaluation des doses délivrées *in situ* ou encore à la sécurité énergétique ou de connexion des dispositifs médicaux communicants. Ces technologies vont se combiner et nécessiteront des compétences nouvelles.

Pour les patients, les essais cliniques ou l'apparition de certaines innovations thérapeutiques peut représenter une source de stress supplémentaire, comme en a témoigné Bernard Stehr (Ligue française contre la sclérose en plaques), en rappelant le caractère toujours aussi primordial de la qualité de la parole du médecin envers un patient qui se sent toujours aussi seul face à sa maladie et aux risques de ses traitements. Pour le praticien, les nouvelles possibilités offertes par ces technologies sont également sources d'interrogations. La possibilité de recevoir les données des patients en temps réel, d'ajuster les traitements en conséquence, de reprogrammer à distance des doses administrées, de surveiller à leur domicile des patients opérés en chirurgie ambulatoire... soulèvent de nouvelles contraintes liées à la permanence du suivi à distance des patients ou encore la crainte de bugs, de piratage ou d'atteinte à la confidentialité des données qui circulent, a expliqué le Dr Philippe Cuillon (anesthésiste réanimateur au CRLC de Montpellier). Nouveaux acteurs, nouveaux utilisateurs, nouvelles utilisations des possibilités offertes par les technologies de l'information et de la communication pour soigner et suivre à distance sont également au cœur des réflexions de l'ANSM qui doit développer de nouveaux modes d'information, de contrôle et d'action. Les nouvelles exigences qui apparaissent avec l'arrivée de ces dispositifs innovants impliquent, a souligné Thierry Sirdey (ANSM), de faire évoluer le cadre réglementaire, la façon de surveiller (dans le cadre de la mondialisation, de la dématérialisation...) ainsi que les modes d'action de l'Agence (restreindre, suspendre et interdire atteindront leurs limites).

### **De la vigilance à la surveillance**

Le quatrième temps de ces 1<sup>ères</sup> rencontres de l'ANSM a abordé les problématiques de la surveillance. Françoise Weber, directrice générale adjointe de la Santé, a développé les préconisations de son rapport sur la réorganisation des vigilances en France qu'elle doit présenter très prochainement à la ministre. Partant des fragilités du système actuel (cloisonnement, hétérogénéité, périmètres inégaux, insuffisance de lisibilité du rôle des acteurs, peu de liens avec les ARS qui ont des responsabilités de sécurité sanitaire, absence de stratégie globale de promotion de la déclaration, couverture territoriale inégale), Françoise Weber propose une réforme articulée autour de 4 objectifs.

Le premier vise à faciliter et à promouvoir le recueil des déclarations d'événements indésirables à travers un portail commun de déclaration pour toutes les vigilances sanitaires, une stratégie partagée de promotion de la déclaration, une reconnaissance des missions de santé publique et de sécurité sanitaire des professionnels de santé et aussi la levée des freins à la déclaration.

Le deuxième objectif est d'optimiser et de simplifier les dispositifs de vigilances et d'appui en région en fédérant ces dispositifs en pôles régionaux et en développant l'interrégionalité pour garantir la couverture de l'ensemble des territoires, en améliorant aussi la couverture outre-mer. Enfin, pour permettre aux ARS de coordonner l'action des vigilances, Françoise Weber propose de mettre en place des réseaux régionaux de vigilance et d'appui.

Un troisième axe vise à améliorer la lisibilité et le pilotage global de la sécurité sanitaire, il est proposé de mettre en place un comité stratégique des vigilances, de clarifier les rôles et responsabilités des

principaux acteurs, d'élaborer un schéma directeur des systèmes d'information en veille et sécurité sanitaire afin d'assurer l'interopérabilité entre les systèmes d'information. Enfin, Françoise Weber prône une optimisation de la répartition des vigilances entre les agences nationales.

L'utilisation des grandes bases de données pour surveiller les produits de santé ouvre des perspectives d'avenir, a expliqué le Dr Anita Burgun (Centre de recherche des Cordeliers, INSERM). De même, l'exploitation des données sur internet permet de faire de la surveillance à grande échelle, de repérer certains signaux comme les pratiques de mésusage. Tweeter est ainsi capable de repérer, par exemple, des infections alimentaires. Pascale Tubert-Bitter (INSERM) a, pour sa part, évoqué les possibilités de détection automatisée sur les notifications d'effets indésirables. Patrick Maison (ANSM) a souligné les actions mises en place pour renforcer et moderniser la surveillance, notamment la diversification des sources d'information avec comme défi l'intégration de l'ensemble des données pour en faire émerger les signaux opportuns, la facilitation de la déclaration des effets indésirables, la création d'un échelon régional de matériovigilance, la diversification des disciplines avec le développement de la pharmacoépidémiologie ou encore la stimulation de la recherche dans le domaine de la surveillance.

La nécessité de la contribution humaine a aussi été mise en avant, tant pour le recueil de données de vigilance, par exemple, par les professionnels de santé et les patients, que pour l'évaluation pharmacoépidémiologique, car rien ne remplace le jugement humain, la capacité de discriminer ce qui constitue une alerte ou qui n'en est pas.

**Consulter les enregistrements vidéos des 1ères Rencontres de l'ANSM**

**La retranscription des débats et les interventions seront prochainement disponibles sur le site de l'ANSM**