
1^{ères} Rencontres de l'ANSM
Produits de santé : les nouveaux défis
de l'innovation et de la surveillance

Liste des Intervenants

Agnès Jeannet, *Présidente du Conseil d'administration de l'ANSM*
Dr Françoise Weber, *Directrice générale adjointe de la Santé*
Dominique Martin, *Directeur général de l'ANSM*
Dr Annick Alpérovitch, *Présidente du Conseil scientifique de l'ANSM*
Pr Willy Rozenbaum, *Président de la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé de l'ANSM*
Pr Yves Lévy, *Président-directeur général de l'INSERM*
Dr Pierre Démolis, *Directeur adjoint de l'évaluation, ANSM et Vice-président du CHMP, EMA*
Jacques Lewiner, *Directeur scientifique honoraire de l'École Supérieure de Physique et de Chimie industrielles de Paris (ESPCI ParisTech)*
Pr Jesse Goodman, *Director, Center on Medical Product Access, Safety and Stewardship, Georgetown University - Former Chief Scientist and Director of Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration (FDA) (2003- 2014)*
Pr Hans-Georg Eichler, *Senior Medical Officer, European Medicines Agency (EMA)*
Pr Jean-Charles Soria, *Chef du Département Innovation Thérapeutique et Essais Précoces (DITEP) de Gustave-Roussy*
Michel Joly, *Président de la commission des affaires scientifiques du Leem*
Dr Cécile Delval, *Directrice de l'évaluation, ANSM*
Pr Jean-Paul Vernant, *Membre du Conseil scientifique de l'ANSM*
Franck Lethimonnier, *Directeur de l'Institut Thématique Multi-Organismes (ITMO) « Technologies pour la santé » de l'Alliance Aviesan (Alliance pour les sciences de la vie et de la santé) et de l'institut thématique de l'INSERM associé*
Bernard Stehr, *Secrétaire général de la Ligue française contre la sclérose en plaques*
Dr Philippe Cuvillon, *Anesthésiste-réanimateur (ICM-CRLC Montpellier-France)*
Thierry Sirdey, *Directeur adjoint des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques, ANSM*
Dr Anita Burgun, *Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Biostatistique et Informatique Médicale, Université Paris Descartes et AP-HP Hôpital Européen Georges-Pompidou, Directrice de l'équipe 22 - Centre de recherche des Cordeliers, INSERM, Paris*
Pascale Tubert-Bitter, *Directeur de recherche INSERM, Directrice de l'équipe de recherche Biostatistique, Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), INSERM - Université Paris Sud UMRS 1018, Villejuif*
Dr Patrick Maison, *Directeur de la surveillance, ANSM*

SOMMAIRE

Séance d'ouverture	4
L'innovation en santé	6
I. Quelles innovations pour demain ?	6
II. Qu'est-ce qu'un médicament innovant ?	8
III. Les dispositifs médicaux innovants	9
Régulation des produits de santé et progrès scientifiques	10
V. Transforming Regulatory Science: Opportunities for FDA and Global Regulators to Catalyze Change....	10
VI. Table ronde - Comment la régulation des produits de santé s'adapte-t-elle aux progrès scientifiques ? 11	11
Progrès technologiques : maîtriser les nouveaux risques	14
I. Nouvelles approches, nouvelles perceptions du risque.....	14
II. Vers une pédagogie du bénéfice-risque pour les patients.....	15
III. Intégration des nouvelles technologies dans la pratique	15
IV. Nouvelles frontières du dispositif médical : nouveaux enjeux, nouveaux risques	16
De la vigilance à la surveillance	18
I. La réforme des vigilances	18
II. Table ronde	20
Séance de clôture	22

SÉANCE D'OUVERTURE

Agnès JEANNET rappelle que la spécificité de l'Agence, aujourd'hui comme en 1993, est de fonder ses décisions sur des bases scientifiques qui sont la garantie de la meilleure sécurité possible. Or ces bases se renouvellent constamment et demandent une vigilance renforcée.

L'Agence s'est investie, grâce au soutien constant de son conseil scientifique, dans de nouvelles approches scientifiques pour aborder les questions liées à la sécurité des produits de santé et à la mise à disposition de l'innovation. L'Agence a donc engagé des démarches nouvelles qui permettent de suivre plus étroitement les produits après leur commercialisation, en complément de la pharmacovigilance.

L'ancrage scientifique de l'ANSM la conduit également à accompagner l'innovation pour lui permettre d'être mise plus rapidement et dans des conditions sécurisées au service des patients.

Aujourd'hui, en présence de ses partenaires internationaux et nationaux, des acteurs de la recherche et de la santé publique, l'ANSM souhaite initier des échanges sur la meilleure façon d'accompagner les progrès scientifiques et techniques, d'intégrer et de maîtriser les nouveaux risques pour adapter son action de régulation et de contrôle.

Selon Françoise WEBER, l'expertise scientifique est le fondement de toutes les activités opérationnelles de l'Agence. Seule son inscription active dans un réseau de sécurité sanitaire, de recherche et de promotion de l'innovation est à même de garantir l'accomplissement de ces missions au service de la santé des Français. Ces Rencontres sont ainsi un élément majeur de la dynamique scientifique qui irrigue son activité au service de l'innovation thérapeutique.

L'innovation est au cœur de la stratégie nationale de santé. L'innovation médicale est aujourd'hui un facteur important de l'amélioration de la santé des Français. Elle est, en effet, à même de réduire la mortalité et la morbidité et donc d'augmenter l'espérance de vie et la qualité de vie des patients. Correctement utilisée, l'innovation est également un facteur d'efficacité en termes de soins et d'offre de soins.

Les progrès scientifiques et technologiques révolutionnent désormais les soins au quotidien. Les défis portés par l'innovation sont ceux de l'attractivité de la France et ceux d'un accès rapide, sûr et équitable à des produits ou des technologies qui présentent des effets réels en termes de médecine préventive, diagnostique ou thérapeutique, que l'on peut qualifier d'innovation de rupture.

Les transformations de l'environnement auxquelles les agences de régulation sont confrontées sont multiples :

- intégration des nouveaux modèles de recherche et de développement ;
- nouvelles méthodes de recherche biomédicale et d'évaluation des investigations cliniques ;
- utilisation des *big data* ;
- évolution des nouveaux outils de technologies en épidémiologie des produits de santé ;
- nouveaux comportements des professionnels et des patients

Face à ces défis, l'ANSM est un acteur clef. Ainsi, les deux grandes orientations stratégiques de l'agence sont de favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients tout en garantissant la sécurité de ces produits. Le rôle de l'ANSM est donc central, avec un triple défi :

- être réactif face à ces transformations ;
- accompagner les évolutions de la recherche médicale publique et privée ;

- être garante de la sécurité sanitaire.

Par ailleurs, l'évolution des agences soulève les enjeux suivants :

- l'écoute de l'environnement scientifique et de la société ;
- l'implication des associations de patients ;
- la compréhension des enjeux technologiques et des nouveaux risques ;
- l'adaptation permanente des approches d'évaluation et de la prise de décision de la part des régulateurs ;
- le développement d'interactions étroites et de nouvelles formes de partenariats avec les parties prenantes.

Il conviendra de restaurer la confiance de la population dans les produits de santé en lui donnant une vision claire et partagée du rapport bénéfice/risque et en lui donnant confiance dans le dispositif de sécurité sanitaire en place.

Pour soutenir ces engagements, l'ANSM a su se réorganiser, a développé son expertise interne ainsi que des facultés de pharmacoépidémiologie ou le recours à des études indépendantes. Cette organisation doit désormais se consolider et inclure des chantiers tels que la mise en œuvre d'un schéma directeur des systèmes d'information.

Dominique MARTIN indique que l'objectif commun des différentes parties prenantes est d'avancer vers une régulation des produits de santé, non seulement en phase avec les progrès scientifiques et technologiques, mais capables d'accompagner de façon très précoce les innovations les plus prometteuses dans les meilleures conditions de sécurité pour les patients qui en bénéficieront.

Les réflexions de ces Rencontres s'inscrivent dans la continuité de ce qui a été mis en place précédemment :

- Comment adapter l'action de l'Agence aux défis posés par les nouveaux concepts de traitements et par les progrès des technologies appliquées à la santé ?
- Comment évaluer, surveiller, contrôler les risques liés à ces innovations thérapeutiques et technologiques ?
- Comment rester à l'avant-garde pour accompagner et stimuler les innovations qui feront la médecine de demain ?

Annick ALPEROVITCH met l'accent sur le fait que l'une des missions principales de l'Agence est de faire en sorte que les patients puissent bénéficier le plus vite possible des innovations thérapeutiques. Toutefois, l'innovation est une notion complexe à définir et toute innovation n'est pas un progrès. Il est donc important, dans le domaine de la santé, de mettre en place toutes les évaluations possibles pour s'assurer qu'une innovation est un réel progrès et produit les effets attendus. Pour ce faire, il convient de s'appuyer sur la recherche et la science. La recherche et l'innovation sont en l'occurrence nécessaires dans les méthodes d'évaluation et les agences doivent faire en sorte que les produits mis sur le marché soient les plus efficaces et les plus sûrs pour les patients.

A un stade ultérieur, il n'existe pas de vision claire sur le progrès que représente un nouveau médicament. Le bilan de la réalité des progrès que constitue une innovation nécessite parfois des années, car les bénéfices et les risques ne peuvent s'apprécier qu'après une longue période de surveillance. Ainsi, les agences s'intéressent de plus en plus à la phase dite de post-AMM.

SESSION 1 : L'INNOVATION EN SANTÉ

I. Quelles innovations pour demain ?

Yves LEVY présente une réflexion sur les conditions de l'innovation en santé.

Il n'existe pas une définition unique de l'innovation, mais plusieurs modèles et leviers de l'innovation. L'innovation est définie comme la création de valeur économique *via* des produits ou des services à partir d'une rupture.

L'innovation n'est cependant pas planifiable. Une politique de l'innovation en santé doit donc passer par la reconnaissance de la complexité et de l'autonomie de l'innovation, à l'interface entre la recherche, le progrès attendu et le développement et/ou le coût économique.

Par ailleurs, il n'existe pas de rapport linéaire et nécessaire entre la R&D en amont qui produit l'innovation en aval. Les situations réelles sont multifactorielles : il faut un ensemble de conditions favorables (scientifique, technologique, juridique, marketing et financière) pour qu'émerge l'innovation.

Il convient toutefois d'admettre qu'il n'existe pas de lien mécanique entre l'investissement dans la R&D et une efficacité en termes de retombées innovantes et d'impact économique ou sur la santé. Cela suppose donc d'accepter une part de risque et de savoir financer à un moment de la chaîne de l'innovation.

Dans le processus d'évaluation et d'estimation du prix de l'innovation en santé, puis de son accès, intervient l'ensemble des acteurs impliqués dans la politique du médicament. L'évaluation de l'innovation apportée par un médicament peut être un sujet de crispation fort avec les industriels. Il est évidemment nécessaire de garantir un équilibre entre les économies à court terme pour l'assurance-maladie d'une part, les impacts sociaux et la reconnaissance de l'innovation, du progrès lié à un nouveau médicament d'autre part. Cela dans un contexte international très compétitif.

Enfin, l'innovation n'est pas non plus la recherche appliquée ou finalisée ni l'association systématique d'un partenaire académique et d'un partenaire industriel dans un même projet. Quelles que soient l'inventivité et la créativité de la recherche, quel que soit l'investissement dans cette recherche, si l'ensemble de la chaîne et des dispositifs ne sont pas mis en place, cette inventivité ne se transformera pas en progrès réels en santé. Une politique en faveur de l'innovation doit donc être globale et cohérente.

Le contexte général

Plusieurs outils de financements de l'innovation ont été mis en place ces dernières années :

- les investissements d'avenir ;
- la présence de Pôles de compétitivité en santé ;
- la création d'organismes de transfert d'innovation (SATT) ;
- le renforcement de la recherche au sein des universités et *via* les IHU ;
- la relance du CSIS et du CSF santé en 2013 impliquant les industriels, le gouvernement et les organismes de recherche.

Au niveau des organismes de recherche, la simplification du paysage par la création d'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) dès 2009, est une avancée significative, afin de définir une stratégie de recherche partagée et un partenariat industriel notamment avec l'ARIIS (Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé).

L'Inserm et Aviesan ont apporté leur contribution aux stratégies nationales de recherche et de santé. En particulier, l'ITMO Technologies pour la santé mène une action sur le transfert des connaissances vers les patients, qui passe par une stratégie de valorisation économique et industrielle. Et à travers Inserm Transfert, l'Inserm dispose d'une filiale dédiée à la valorisation des découvertes biomédicales issues de ses laboratoires.

Une révolution biomédicale sans précédent est en cours, que la France ne doit pas « manquer ». Celle-ci se caractérise par une médecine :

- de plus en plus individualisée ;
- de plus en plus embarquée, téléportée et multilocalisé (« e-médecine ») ;
- de plus en plus prédictive ;
- de plus en plus régénérative ou reconstructive ;
- de plus en plus dépendante du *Big Data* ;
- de plus en plus alimentée par la recherche fondamentale, multidisciplinaire et translationnelle ;
- de plus en plus partagée entre recherche académique et partenaires industriels ;
- où l'offre de santé sera de plus en plus bouleversée par de nouveaux acteurs apparaissant aux marges, capable de prises de risque et de ruptures plus facilement que les industries établies.

Le contexte scientifique

La question plus concrète est de savoir comment une découverte devient une innovation.

La division entre recherche fondamentale et appliquée est artificielle et relève d'un débat obsolète. Il convient de mettre en place les conditions facilitant les connexions entre la recherche fondamentale et le clinicien dans le domaine de la recherche sur le vivant normal ou pathologique.

Ensuite, la médecine translationnelle n'est pas un continuum linéaire. En effet, l'innovation est tout à fait imprédictible.

Enfin, il importe de voir le potentiel des découvertes et ne rater aucune étape nécessaire du circuit de l'innovation.

La politique en matière de produits de santé – et les médicaments en particulier – doit répondre à plusieurs exigences :

- veiller au juste prix, au juste remboursement, au bon usage de ces produits ;
- préserver la capacité d'innovation et de recherche en amont et garantir l'égalité d'accès aux progrès médicaux.

Face à l'urgence que suscite l'épidémie d'Ebola, la communauté scientifique et médicale a débattu de l'opportunité d'accélérer les essais cliniques et de tester sur des malades des traitements expérimentaux n'ayant pas suivi le parcours complet de contrôle validation. Dans ce cas extrême, l'urgence de la situation a conduit à une accélération extraordinaire du processus. Une telle accélération serait-elle envisageable dans le temps plus long de la santé publique, dans la mesure où, pour les patients et leurs familles, la maladie est synonyme d'urgence ? Cela pose par ailleurs de manière aiguë la question de l'accès à l'innovation pour de nombreux pays dans le monde. L'accélération de la chaîne d'innovation est donc un vrai sujet à débattre.

II. Qu'est-ce qu'un médicament innovant ?

Pierre DEMOLIS explique que l'innovation est un risque à tous les niveaux : un risque que le projet ne se réalise pas, un risque financier, un risque pour la société. L'innovation est une surprise qui est peu prévisible. Elle est ainsi parfois décrétée *a posteriori*.

Plusieurs définitions de l'innovation peuvent être avancées :

- le médicament innovant pour les patients ;
- le médicament innovant pour les professionnels de santé (académiques, praticiens) ;
- le médicament innovant pour le grand public ;
- le médicament innovant pour l'industrie ;
- le médicament innovant pour le régulateur.

L'innovation est-elle une rupture ?

Le médicament innovant (MI) pour les patients change les perspectives de traitement en termes d'efficacité (traitements anti-HIV) ou de sécurité ressentie (facteurs de coagulation recombinants) ou avérée (carboplatine). Le MI change en outre les conditions du traitement (chimiothérapie à domicile, chélateurs du fer par voie orale). Le MI change également l'accès au traitement (PMF).

Pour autant, la notion de rupture conceptuelle (nature du médicament, mécanisme d'action) importe peu.

Pour les praticiens, les notions précédentes s'appliquent, mais moins au premier plan. Les bénéfices et les risques ne sont pas perçus à la même échelle et la rupture conceptuelle leur importe davantage.

Les médicaments suivants ont par exemple été approuvés par l'Agence européenne :

- Ivacaftor (Kalydeco) : s'adresse aux patients atteints de mucoviscidose (mutation particulière) ; les preuves d'efficacité ont été démontrées ;
- MACI (Chondrocytes/collagène) 2014 : s'adresse aux patients présentant des défauts cartilagineux des genoux ;
- Vismodegib (Erivedge) 2013 : cancers baso-cellulaires avancés/métastatiques ;
- Propranolol (Hemangirol) 2014 : hémangiomes prolifératifs de l'enfant ;
- Fingolimod (Gilenya) 2012 : RRMS.

Les sites de l'EMA et de la FDA ne présentent pas de définition univoque et satisfaisante de l'innovation. L'innovation est au final une question de regard et peut également résider dans la façon de se servir d'un médicament, par exemple dans la thérapie adjuvante des cancers. La thérapie ciblée peut aussi être considérée comme une innovation.

III. Les dispositifs médicaux innovants

Jacques LEWINER observe que le dispositif médical est un sujet en expansion, notamment aux Etats-Unis et en Israël. La France est quant à elle en retard. Les facteurs d'amélioration sont les suivants :

- combler le fossé entre la recherche de grande qualité et le monde de l'industrie ;
- la formation ;
- les procédures d'agrément ;
- le financement.

Ces blocages sont néanmoins surmontables.

S'agissant des évolutions prévisibles, le passage progressif d'une médecine statistique à une médecine personnalisée implique d'analyser des paramètres individuels, ce qui génèrera des marqueurs spécifiques et donc d'une chimie particulière. Ainsi, la microfluidie, science des écoulements dans des canaux de très petite dimension, apportera très prochainement des solutions.

Il est possible de s'interroger sur les raisons pour lesquelles avec une recherche de si grande qualité les retombées économiques et donc, d'une certaine manière pour le patient, sont aussi faibles. Les obstacles existants sont faciles à lever. Des réglementations sont contraignantes, par exemple dans le domaine des brevets, qui empêche le développement des start-ups, qu'il convient au contraire de privilégier, en donnant gratuitement aux chercheurs la licence de leur brevet, avec une redevance extrêmement faible.

Il importe donc de lever les blocages pour assurer un transfert entre une recherche de grande qualité, le progrès pour le patient et le développement économique.

SESSION 2 : RÉGULATION DES PRODUITS DE SANTÉ ET PROGRÈS SCIENTIFIQUES

I. Transforming Regulatory Science: Opportunities for FDA and Global Regulators to Catalyze Change (Progrès scientifiques & régulation : opportunités pour la FDA et les agences de régulation internationales de stimuler ces évolutions)

Jesse GOODMAN note que les coûts des essais cliniques ont beaucoup augmenté (1,3 milliard de dollars). Ces coûts doivent baisser en utilisant des technologies modernes pour en faire bénéficier un maximum de malades.

Il est souvent question des échecs précoces. Si des indicateurs pouvaient déterminer rapidement ce qui fonctionne et ne fonctionne pas, il serait alors possible d'augmenter le pourcentage des produits valables pour le développement.

Les sciences basiques ont connu beaucoup de progrès depuis 50 ans. Or les outils utilisés par les entreprises et les agences de régulation n'ont pas changé et la science moderne n'a pas les outils requis pour l'évaluer. Les agences de régulation doivent en l'occurrence jouer un rôle innovateur et permettre d'assurer que les produits d'innovation sont sûrs. Au lieu d'être un partenaire passif, il est possible de devenir très interactif et très impliqué dans le développement des produits dès la première étape, avant même les essais chez le patient.

Parmi les priorités de la FDA figurent la toxicologie, la fabrication des produits avec les nouvelles technologies, le développement des différentes mesures médicales, les nouvelles approches concernant les essais cliniques (comment améliorer le recrutement des patients, la taille des essais, etc.).

Il convient de faire en sorte que les professionnels de santé et les entreprises du domaine des essais cliniques travaillent ensemble.

Il existe des moyens de recruter des patients à un moindre coût. Ainsi, un médecin est parvenu à recruter 500 personnes *via* Twitter. Il est également possible d'investir dans des groupes de patients possédant de gros réseaux.

De nombreuses tragédies (mélanine, etc.) ont eu des impacts désastreux, car le système paie pour la quantité et non la qualité. Une grande partie des médicaments n'est plus fabriquée en Europe ni aux Etats-Unis. Aussi convient-il de payer et d'être concurrentiels sur la qualité et non pas uniquement sur le prix. Les réglementations doivent être internationales. Il importe également de se doter d'une meilleure science pour la détection et la traçabilité. En outre, pour des produits critiques, il serait pertinent de penser à une production régionale ou locale.

S'agissant d'Ebola, il importe d'être prêt aux essais cliniques, partout dans le monde. Si les candidats sont nombreux, les essais sont quant à eux insuffisants.

Les données et les informations ne composent pas le savoir. Si les données sont aujourd'hui disponibles dans des proportions inédites, celles-ci ne composent pas le savoir. Il apparaît donc nécessaire d'assurer des carrières pour des personnes qui ne sont pas que des spécialistes, mais qui peuvent avoir un point de vue plus holistique. Il convient de corriger la tendance actuelle qui est celle de la spécialisation à l'extrême.

La science est très importante pour accélérer le développement d'un produit, fournir de nouveaux outils pour des produits innovants. Le travail est trop complexe pour un seul secteur et un seul pays. Il est essentiel de travailler ensemble.

II. Table ronde - Comment la régulation des produits de santé s'adapte-t-elle aux progrès scientifiques ?

1. New European regulatory initiatives for innovative medicines: EMA perspective (Nouvelles initiatives européennes pour la régulation des médicaments innovants : Perspective de l'EMA)

Hans-Georg EICHLER présente une initiative débattue en Europe et en Amérique du Nord : l'homologation adaptable.

Etre plus sûr et plus rapide simultanément suppose un compromis. Des patients ne comprennent pas pourquoi ils doivent attendre 13 ans pour obtenir un nouveau traitement. Le coût de l'innovation a explosé. Aussi convient-il de maintenir les prix suffisamment bas pour permettre l'innovation.

Il existe par ailleurs l'intérêt légitime de fournir une information sur les avantages et les risques, l'efficacité relative, etc. La notion de « données complètes » doit être relativisée, car les données ne sont jamais toutes disponibles.

Personne ne peut garantir quoi que ce soit au moment de l'homologation. Pourquoi envisager dans ce cas que cela serait possible ?

Il convient d'adopter une approche de cycle de vie par rapport à l'innovation, lequel comprend plusieurs stades :

- le développement ;
- la R&D ;
- l'homologation ;
- le remboursement ;
- l'utilisation ;
- la surveillance de l'utilisation d'un médicament.

Il conviendrait donc de parler de parcours adaptatif, et non d'homologation adaptative.

Il importe par ailleurs de s'éloigner de l'idée qu'il est possible de prédire. Les moyens existent aujourd'hui de surveiller ce qui se produit une fois que le médicament est commercialisé. Cela suppose une adaptation des régulateurs.

Il est en outre nécessaire d'apprendre à exploiter les *big data*.

Aujourd'hui, l'homologation la plus large possible est souhaitée. En effet, la population concernée est amenée à augmenter.

Dans le secteur de la santé, l'homologation était centrale. Or tel n'est plus le cas aujourd'hui, avec une assurance-santé basée sur la solidarité et des tierces parties qui financent le système, lesquelles doivent être prises en compte.

Le Pr Hans-Georg EICHLER confie avoir été par le passé un partisan convaincu de la liberté de prescription. Il convient aujourd'hui de s'interroger sur les besoins permettant les parcours adaptatifs. Une collaboration

entre les industriels, les régulateurs, les organes de sécurité sociale est nécessaire durant toute la durée de vie du produit. Il est également indispensable de mettre en place un système d'apprentissage rapide pour la génération des données.

Enfin, des outils seront nécessaires pour fournir une réassurance par rapport aux prescriptions. Des médicaments ont en effet été perdus faute de prescriptions suffisantes. La trajectoire suivie se dirige déjà vers des parcours plus adaptatifs. Il importe désormais de surveiller, d'évaluer et de s'adapter tout au long de la vie du produit. La vitesse du changement dépendra de la rapidité avec laquelle ces conditions seront remplies. Les parcours adaptatifs seront sans doute la meilleure façon de traiter le problème de l'accès par rapport à la preuve. L'EMA a mis en place les projets pilotes sur l'homologation adaptative.

2. Les enjeux des essais précoces en cancérologie en France

Jean-Charles SORIA souligne que la France est un acteur de premier plan dans les essais précoces, notamment en cancérologie. Toutefois, la violence de la compétition internationale n'est pas toujours bien perçue par les différents acteurs. Des messages politiques très forts sont ainsi communiqués par certains pays (Australie, Singapour) pour que les essais de phase 1 soient évalués en 30 jours contre 60 jours en France. Pourquoi ne pas adopter une politique volontariste en France pour passer de 60 à 45 jours ? En cancérologie, la temporalité est en effet un élément prégnant.

Jean-Charles SORIA met par ailleurs l'accent sur la nécessaire coordination des différents acteurs. Le développement des produits en cancérologie connaît aujourd'hui une transformation de fond. La phase 1 ne porte pas que sur la toxicité, mais également sur l'efficacité. Les phases 1 portent désormais sur plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de malades. L'ANSM le comprend, mais les CCP ne le comprennent pas toujours et la France est dans une situation où des CPP refusent l'amendement qui permet de passer de 50 à 500 malades. Pourquoi faudrait-il arrêter un essai efficace pour respecter simplement un ancien dogme de transition entre les différentes phases ?

3. Industriels et innovation : quels défis ?

Michel JOLY observe que l'innovation opère un retour et continuera d'apporter des révolutions thérapeutiques, en quantité et en qualité, avec des molécules innovantes et des thérapies ciblées.

Les patients devraient pouvoir y avoir accès le plus tôt possible. Or la France a pris du retard en matière d'accès des patients aux essais cliniques. Néanmoins, le contrat unique mis en place dans les hôpitaux publics permet d'accélérer la mise en place d'un essai. Michel JOLY se félicite en outre de la prochaine mise en place du règlement européen.

Très peu de pays ont un système permettant d'avoir accès au médicament avant l'AMM. L'Agence veut développer les ATU de cohorte, ce qui est un bon signe. D'un point de vue industriel, il n'est toutefois pas toujours évident d'expliquer à la recherche internationale qu'il convient de développer les ATU de cohorte en France.

L'*adaptive pathway* et non plus *licencing*, est également un sujet important et présente l'opportunité de tester des médicaments sur des patients en vie réelle. Pour augmenter la taille des populations concernées lorsqu'un mécanisme d'action scientifique a été identifié, l'ouverture des bases de données médico-administratives est un sujet qui reste important et sur lequel il conviendrait de progresser. Tous ces sujets sont abordés au sein du comité d'interface entre l'ANSM et les entreprises du médicament.

Au-delà de l'ANSM, le Leem se félicite que l'Agence européenne participe à la définition du rapport bénéfice/risque d'un nouveau médicament. Le Leem trouve en revanche regrettable que la Commission de transparence refasse l'AMM avec le rapport bénéfice/risque. Le Leem a fait des propositions dans le cadre de la redéfinition de ce SMR, mais n'a pas été entendu à ce jour.

4. L'ANSM, acteur de l'innovation

Cécile DELVAL indique que l'Agence a la volonté de faciliter l'accès rapide, précoce et large à l'innovation, mais que cet accès doit être encadré. Elle souhaite également faire partie de la course à l'innovation.

Les essais cliniques sont le moyen privilégié pour pouvoir faire bénéficier les patients de ces innovations. La France dispose également des ATU qui ont permis de traiter 18 000 patients en 2013. L'Agence agit ainsi rapidement pour mettre à disposition des patients les nouveaux médicaments.

L'Agence est en outre proactive dans le repérage des avancées scientifiques *via* les experts internes et les experts externes ainsi que par l'intermédiaire des avis scientifiques. Elle joue ainsi un rôle très important au plan européen sur les avis scientifiques.

L'Agence a par ailleurs la volonté d'anticiper les grands changements. La France est ainsi l'un des premiers pays à mettre en place une phase pilote liée au nouveau règlement européen, dont l'objectif est de mettre autour de la table les promoteurs académiques, industriels et les chercheurs.

L'Agence ne travaille pas en chambre, mais avec ses parties prenantes et participe au grand plan de santé publique et a des échanges avec les associations de patients.

SESSION 3 : PROGRÈS TECHNOLOGIQUES : MAÎTRISER LES NOUVEAUX RISQUES

Annick ALPÉROVITCH retient des débats de la matinée que l'innovation se juge avec toute une série de critères depuis sa conception jusqu'à sa diffusion. A chaque critère, la science et la recherche sont nécessaires pour les évaluer. Une réflexion a par ailleurs été engagée au sein de l'Agence et de son Conseil scientifique sur la *regulatory science*.

L'innovation et la surveillance sont deux étapes qui ne sont pas en rupture, mais qui s'inscrivent dans un *continuum*.

Jean-Paul VERNANT indique que la maîtrise des risques est un nouveau travail pour l'ANSM.

Les *big data* peuvent aujourd'hui distinguer des groupes qui réagissent différemment à un médicament existant. Il conviendra alors de définir *a posteriori* de nouvelles indications.

S'agissant des systèmes implantés, il sera nécessaire de vérifier le bien-fondé du principe et la qualité du logiciel ainsi que la qualité de la délivrance *via* des contrôles permanents.

La télémédecine enfin ne doit pas exclure l'intervention du médecin ni créer d'interférence dans la relation patient/médecin. Or, à partir du moment où la relation passe par Internet, un risque d'interférence plus ou moins volontaire existe.

I. Nouvelles approches, nouvelles perceptions du risque

Franck LETHIMONNIER explique que sur la partie diagnostic, l'émergence des biomarqueurs a permis une meilleure connaissance de la biologie chez l'homme et une modification en profondeur de la classification des pathologies actuelles.

Les technologies, notamment les *big data*, apportent de nouvelles méthodes d'analyses statistiques et amènent à des dispositifs ou des équipements pour identifier ces biomarqueurs en routine clinique.

En termes de maîtrise du risque, il convient de développer des outils et des approches statistiques adaptés.

Sur le plan réglementaire, un médicament ne sera plus associé à une pathologie, mais à une pathologie et un profil.

S'agissant de la gestion du risque, la problématique de la toxicité et des effets secondaires devra être revue, spécifiquement associée à ces profils de populations.

Concernant les nouveaux modes de délivrance, nous sommes en mesure de contrôler dans le temps – « *time controlled drug delivery system* » – et dans l'espace – « *drug targeting* ». Le contrôle sera également possible par un mécanisme d'activation tel qu'un principe physique (champ magnétique, ultrason, etc.), pH, etc. Dans un futur plus lointain, nous aurons la capacité de faire la synthèse de principes actifs *in situ* au pied du patient. Enfin, les systèmes intelligents ou autorégulés permettront de monitorer et contrôler des mesures et de faire de la délivrance sur demande.

Les systèmes intelligents et autorégulés peuvent quant à eux intégrer la mesure d'un biomarqueur, une boucle de contrôle, un algorithme, une pompe, etc., ou tout simplement délivrer une information ou une alerte au patient.

Les risques associés aux nouveaux modes de délivrance sont les suivants :

- Dose *in situ* : comment évaluer la dose ?
- Quel contrôle qualité pour des médicaments produits en petites quantités voire *in situ* ?
- Validation du mode de délivrance et des éventuelles boucles de contrôle.

Au niveau du suivi, les MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) ont été envisagées pour de nombreuses applications en biologie et santé nécessitant miniaturisation, biocompatibilité, haute sensibilité avec des limites spécifiques de détection et parfois des transmissions réseau ou une électronique partiellement intégrée. Ce système est capable de communiquer vers l'extérieur et d'avoir une action *in situ*.

Les systèmes externes ne sont toutefois pas nécessairement des systèmes dédiés.

Il convient de maîtriser les nouveaux risques des implantables et des communicants sur les plans suivants :

- sécurité énergétique ;
- sécurité logiciels et des boucles de contrôle ;
- sécurité de connexion ou en absence de connexion ;
- suivi et vieillissement des objets connectés (langage informatique, normes de transmission, biomatériaux, etc.).

En conclusion, les technologies offrent de multiples possibilités et des évolutions majeures sont attendues dans le domaine de la santé. Ces différentes technologies peuvent se combiner (DM et médicament).

Elles pourront fournir une information simple (prendre un médicament, changer un pansement, etc.) ou être plus intégrés et complexes.

II. Vers une pédagogie du bénéfice-risque pour les patients

Bernard STEHR remarque que si le monde médical et pharmaceutique est interpellé, les malades craignent quant à eux de devenir des cobayes. S'agissant de la sclérose en plaques, la Ligue répond au téléphone aux patients qui sont seuls et qui n'ont personne d'autre à qui s'adresser. Le patient manque en effet réellement d'information.

Le traitement médical n'est pas anodin et provoque des effets secondaires. Le patient est seul face à ce qui lui arrive et cherche des réponses. Il est seul dans le suivi du traitement. Le bénéfice/risque sera évalué à l'aune de la confiance entre le praticien et le patient. Le patient a conscience de la dimension bénéfice/risque et a le sentiment d'être un cobaye.

Les neurologues ont tendance à considérer le monde médical comme étant en dessous de leurs compétences. Le patient sent la distance entre la connaissance du neurologue et sa pathologie.

Il est souhaitable que les nouveaux médecins aient suffisamment d'empathie avec les patients, qu'ils se rapprochent du malade et soient au service du malade plus que de la maladie.

III. Intégration des nouvelles technologies dans la pratique

Philippe CUVILLON indique que les médecins sont confrontés à des technologies auxquels ils ne sont pas préparés et s'interrogent sur le prix de celles-ci ainsi que sur le rapport bénéfice-prix et bénéfice-risque.

La télémédecine permet de gagner du temps et de l'argent ; les données sont de plus en plus transmises *via* les nouvelles technologies. Le patient est connecté à un transmetteur qui envoie les données à un centre

qui pourra donner un avis, un conseil voire un traitement. La cardiologie a été pionnière dans ce domaine (possibilité d'interroger un pacemaker à distance et ainsi d'anticiper d'éventuels problèmes). Une prise en charge est cependant nécessaire pour répondre à toutes ces technologies.

L'objectif gouvernemental est de passer à 60 ou 70 % d'ambulatoire. De nombreux patients devront donc être surveillés à domicile. A ce titre, il signale qu'une étude est en cours à Montpellier : *via* un cathéter périmerveux, le patient enregistre ses données, note sa douleur et envoie un signal au bloc opératoire qui enregistre le score de douleur. Un signal est ensuite envoyé à la pompe chez le patient pour réguler la douleur.

Le patient est rapproché du médecin *via* des systèmes dématérialisés. Ce fonctionnement présente toutefois des enjeux considérables sur le plan financier. Cela pose également des questions de confidentialité et présente des risques de *bugs* voire de piratage.

IV. Nouvelles frontières du dispositif médical : nouveaux enjeux, nouveaux risques

Thierry SIRDEY indique que les nouvelles technologies de l'information modifient la cartographie des risques par l'apparition de nouveaux risques ou la modification d'autres.

Le fait de vendre un logiciel a un impact important et pose des questions de maintenance et de vigilance. De plus, de nouveaux acteurs ne sont pas issus du monde de la santé et ont une méconnaissance de la réglementation. Parallèlement, de nouveaux utilisateurs sont concernés *via* la diffusion large des nouvelles technologies au-delà des seuls spécialistes. Enfin, de nouvelles utilisations avec des logiciels experts donnent de nouvelles informations aux professionnels de santé et aux utilisateurs grand public. Si la télémédecine permet de soigner, de suivre à distance, le risque est de modifier le lien entre le patient et son médecin.

Quid de la réglementation dans ce contexte ? Les frontières sont-elles redéfinies ? Si oui, les exigences sont-elles toujours suffisantes avec ce nouveau périmètre ?

La stratégie réglementaire qui prend en compte l'innovation et qui remonte aux années 1980 est-elle en mesure de répondre à la « révolution numérique » ?

De nouvelles caractéristiques nécessiteraient de nouvelles exigences dans notre réglementation, mais il convient ensuite de mettre en place le tissu de normes harmonisées correspondant. Or le processus normatif est long (même s'il faut reprendre ce qui existe déjà dans d'autres secteurs comme le transport, la banque, etc.).

Une nouvelle façon de réguler s'impose avec toujours l'objectif de l'intérêt du patient :

- Axe 1 : adapter le système tant au niveau opérationnel qu'au niveau conceptuel ;
- Axe 2 : une nouvelle façon de surveiller : la dispersion des acteurs, l'aptitude d'un créateur d'applications à gérer la matériovigilance ;
- Axe 3 : adapter les leviers habituels de régulation ;
- Axe 4 : informer, responsabiliser les utilisateurs professionnels et grand public. Moyen rapide et efficace d'apporter des réponses.

L'ANSM s'emploie ainsi à informer les professionnels du cadre réglementaire et à les amener à travailler avec l'Agence. Une journée de l'innovation est ainsi programmée le 28 novembre 2014 sur ce thème. Le grand public doit également être informé pour l'amener à activer son esprit critique.

La surveillance de marché passe par une veille Internet et l'écoute des nouveaux médias pour repérer ces innovations. Il s'agit également de qualifier les applications en santé. Enfin, il importe de continuer à adapter la réglementation au niveau international et national.

SESSION 4 : DE LA VIGILANCE À LA SURVEILLANCE

I. La réforme des vigilances

Françoise WEBER rappelle que l'un des principaux axes de la Stratégie nationale de santé consiste à « *faire le choix de la prévention et agir tôt et fortement sur tout ce qui a une influence sur notre santé* ».

La France a été un des pays pionniers en matière de vigilances au début des années 70, notamment en pharmacovigilance, installant progressivement pour les principales vigilances un maillage territorial qui permet d'allier proximité et expertise reconnue.

Néanmoins, les différentes missions qui ont récemment exploré le champ de vigilances, notamment le rapport sur la réorganisation des vigilances sanitaires de Jean-Yves Grall, s'accordent pour constater que si certains segments sont efficaces et doivent être conservés et renforcés, le dispositif de vigilance sanitaire présente certaines faiblesses.

La vigilance en France se caractérise par :

- un système cloisonné et hétérogène ;
- des périmètres de vigilances réglementaires couvrant des champs d'impacts sanitaires inégaux ;
- la situation et le rôle des acteurs insuffisamment lisibles ;
- des structures de vigilance et d'appui existantes pour la plupart des vigilances, mais ne couvrant pas tous les champs ;
- des ARS insuffisamment dotées des moyens nécessaires pour exercer pleinement leur responsabilité dans le champ de la sécurité sanitaire ;
- une absence de stratégie globale de promotion de la déclaration auprès des professionnels de santé ;
- des difficultés pour étendre l'action des structures régionales sur l'ensemble de leur zone d'intervention, notamment au-delà des établissements de santé qui les hébergent.

Le COPIL SNS Vigilances désigne par vigilances sanitaires tout système réglementaire de sécurité sanitaire comportant notamment la déclaration par les professionnels de santé d'événements indésirables, chez l'homme, potentiellement liés à des produits, substances ou pratiques définis. Les vigilances sont un des outils de la veille sanitaire et en partagent ses objectifs d'anticipation, d'évaluation et d'aide à la décision pour la gestion des risques sanitaires.

Les objectifs de la réforme sont les suivants :

- faciliter et promouvoir le recueil des déclarations d'événements indésirables ;
- optimiser et simplifier les dispositifs de vigilances et d'appui en région ;
- donner aux ARS les moyens de coordonner l'action des vigilances dans leur région ;
- améliorer la lisibilité et le pilotage global.

Les Structures Régionales de Vigilance et d'Appui (SRVA) sont des structures indépendantes administrativement des agences nationales et des ARS, mais exerçant des missions pour celles-ci dans le champ de la sécurité des produits et des pratiques. Elles assurent des activités de :

- veille, surveillance, recueil, évaluation ;
- expertise et recherche ;
- appui à la gestion des risques et de la qualité ;
- animation territoriale et formation.

Elles ont vocation à travailler en réseau tant au niveau régional que national dans leur domaine de compétence. Les principales structures régionales de vigilances sont :

- CAPTV (Centre Anti-Poison et de Toxicovigilance) ;
- CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) ;
- CEIP (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) ;
- CRH (Coordonnateur Régional d'Hémovigilance) ;
- ARLIN (Antenne Régionale de Lutte contre les Infections Nosocomiales) ;
- CCLIN (Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales) ;
- OMEDIT (Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations) ;
- SRA (Structure Régionale d'Appui), la plupart fédérées par la FORAP (Fédération des Organismes Régionaux et territoriaux pour l'Amélioration des Pratiques et organisations en santé).

Les préconisations que l'ANRS soumettra à la Ministre à l'issue du chantier sont les suivantes :

Axe 1 : Faciliter et promouvoir la déclaration des événements indésirables

- 1 : Mettre en œuvre, dès 2015, un portail commun de déclaration pour l'ensemble des vigilances sanitaires ;
- 2 : Elaborer et mettre en place une stratégie partagée de promotion de la déclaration ;
- 3 : Reconnaître dans la loi les missions de santé publique et de sécurité sanitaire des professionnels de santé et valoriser les engagements particulièrement actifs de ces derniers par leur appartenance au Réseau National de Santé Publique ;
- 4 : Lever les freins à la déclaration.

Axe 2 : Optimiser et simplifier le dispositif de veille sanitaire en région

- 5 : Fédérer les dispositifs de vigilances et d'appui en pôles régionaux et développer l'interrégionalité pour garantir la couverture de l'ensemble des territoires ;
- 6 : Améliorer la couverture en outremer ;
- 7 : Permettre aux ARS de coordonner l'action des structures régionales de veille et d'appui (SRVA) en mettant en place des Réseaux Régionaux de Vigilance et d'Appui (RREVA).

Axe 3 : Améliorer la lisibilité et le pilotage global de la sécurité sanitaire

- 8 : Assurer un pilotage stratégique des vigilances en mettant en place un comité stratégique des vigilances ;
- 9 : Clarifier les rôles et responsabilités des principaux acteurs du système des vigilances ;
- 10 : Elaborer un schéma directeur des systèmes d'information en veille et sécurité sanitaire, afin d'assurer la cohérence du développement, l'interopérabilité entre SI et la convergence des référentiels utilisés ;
- 11 : Optimiser la répartition des vigilances entre agences.

II. Table ronde

1. Intérêt des Big data et d'Internet dans la surveillance des produits de santé

Anita BURGUN explique que dans le contexte du dossier patient, des masses de données sont aujourd'hui à la disposition de la surveillance et de la recherche et présentent un grand intérêt en termes de pharmacovigilance. L'utilisation des données du dossier patient est également utile dans le cadre de la recherche de nouvelles indications pour des médicaments existants.

S'agissant d'Internet, l'un des exemples fameux est celui de « Google Flue » qui, à partir de l'analyse des recherches des internautes, a permis de repérer des épidémies de grippe. Un autre exemple est celui du repérage des toxi-infections dans les restaurants *via* Twitter qui permet de faire de la surveillance à grande échelle. Les bases de données sur Internet (blogs, forums) permettent de repérer des événements, des effets secondaires, etc. Ces bases de données sont également une des seules sources d'information pour repérer des mésusages. La réutilisation de ces sources de données est importante pour repérer des signaux et confirmer des hypothèses de recherche.

2. Epidémiologie, détection automatisée et système expert

Pascale TUBERT-BITTER s'intéresse aux effets mis en évidence lors des essais cliniques. Des bases de données de grande dimension sont disponibles, telles que le recueil spécifique des effets indésirables, les bases de données médico-administratives et les réseaux sociaux.

L'identification est la détection de signaux ou l'évaluation de signaux. Dans la phase de détection de signal, le traitement est automatisé, mais il ne peut être question de système expert pour autant, dans la mesure où une phase manuelle est nécessaire pour mettre au point les outils d'étude (méthodes de traitement) ainsi qu'une phase de traitement à implémenter.

L'idée est d'être attentif aux effets indésirables et de limiter le nombre de fausses alertes. Dans ce champ, un mouvement émergent consiste à intégrer davantage de données et de compétences à l'instar du projet IMI PROTECT qui s'appuie sur les bases de notifications spontanées et intègre les registres, etc. Un autre projet porte sur l'utilisation des descripteurs physicochimiques des médicaments, afin d'améliorer la détection de signal.

L'objectif est au final d'améliorer la validité des conclusions et assoir la confiance dans les résultats apportés sur la place publique.

3. La surveillance au cœur des missions de l'ANSM

Patrick MAISON explique que la surveillance doit s'adapter aux évolutions réglementaires, aux évolutions scientifiques, à l'approche d'évaluation des produits, aux changements sociétaux sur la perception du risque.

Les deux axes majeurs d'anticipation sont :

- étendre le champ de la surveillance en diversifiant les sources d'information et les signalements ;
- la surveillance proactive.

Il convient pour ce faire de faciliter le recueil d'informations auprès de l'ensemble des acteurs : les patients, les professionnels de santé, les lanceurs d'alerte, les associations de patients, les partenaires européens, les autres agences nationales.

Au niveau régional, l'Agence a anticipé le besoin de consolider la matériovigilance en créant un échelon régional dans ce domaine.

Les informations recueillies peuvent modifier notre appréciation du bénéfice et du risque dans une logique de continuum, lequel compte plusieurs étapes, l'une d'elles étant l'usage et la modification de l'usage d'un produit et peut-être l'apparition d'un mésusage. Si tel est le cas, l'appréciation du bénéfice/risque serait modifiée et il conviendrait alors de surveiller ce mésusage et de mettre en œuvre des actions de prévention.

Les métiers concernés sont multiples : la notification, l'inspection, les contrôles, les statistiques, l'épidémiologie des produits de santé. L'Agence a ainsi dédié une équipe de 12 personnes à l'épidémiologie des produits de santé et deux plateformes à la pharmacoépidémiologie, qui est l'élément permettant de confirmer ou non un signal.

Les informations sont de plus en plus nombreuses et la prochaine étape consistera en l'intégration des différentes sources d'information. Il importe dans ce contexte de soutenir la recherche dans le domaine de la surveillance.

SÉANCE DE CLÔTURE

En conclusion, Dominique Martin rappelle que le fil conducteur de cette journée a été l'innovation :

- l'innovation qui naît des progrès de la recherche ;
- l'innovation qui concerne tous les types de produits de santé : les médicaments, mais aussi les dispositifs médicaux et tous les développements liés aux nouvelles technologies de l'information et de la communication ;
- l'innovation qui implique l'arrivée de nouveaux acteurs dans le domaine de la santé, et qui modifie en conséquence l'environnement réglementaire ;
- l'innovation dont les représentations sont différentes selon que l'on est patient, professionnel de santé, industriel ou régulateur.

L'innovation est également synonyme de nouveaux risques qui doivent être contrôlés par une évaluation préalable et des processus de validation adaptés afin, bien entendu, d'en prévenir la réalisation, mais aussi avec l'idée de rester rassurant pour les bénéficiaires de ces thérapeutiques innovantes.

L'accès rapide, sécurisé et équitable des patients aux innovations est une des missions et des préoccupations principales de l'ANSM, comme la journée d'aujourd'hui en témoigne.

L'ANSM continuera à suivre les avancées scientifiques pour repérer précocement les innovations, anticiper les risques liés à ces nouveautés thérapeutiques ou technologiques et adapter la réglementation aux produits de santé de demain.

Un autre versant de l'activité de l'ANSM est la vigilance et la surveillance.

Le dispositif des vigilances évoluera dans les prochaines années pour être plus complet et plus efficace. De son côté, depuis deux ans, l'ANSM a fortement renforcé sa capacité et ses moyens de surveillance, en diversifiant et en multipliant les sources d'information. Le développement de la pharmacoépidémiologie, la stimulation de la recherche dans le domaine de la surveillance et le programme de réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits de santé, même en l'absence de signal, permettent désormais à l'Agence d'être proactive dans la surveillance des produits de santé.

Enfin, l'action de l'Agence se caractérise au quotidien par la transparence et le dialogue. L'ANSM est une agence ouverte, à l'écoute, qui travaille avec tous les acteurs de la santé et de la recherche, qui échange régulièrement avec ses parties prenantes en France, mais aussi avec ses homologues européens et internationaux, dans le but unique de sécuriser les produits présents sur le marché.

L'ANSM est une agence à forte composante scientifique. Les équipes sont profondément engagées et soucieuses de mettre à la disposition des patients des produits à la fois innovants et sûrs.