

SYNTHESE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE Séance du 8 décembre 2021

Joël Ankri, président du Conseil scientifique, accueille les membres réunis pour cette séance en visioconférence.

Christelle Ratignier-Carbonneil, directrice générale, présente un point d'actualité. Elle fait part de l'importante activité de l'ANSM en collaboration avec la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la mise à disposition, dans le cadre de l'accès précoce (avant autorisation de mise sur le marché) de traitements anti Covid-19, de deux classes médicamenteuses, anticorps monoclonaux et antiviraux. Eu égard à l'urgence de la situation, les différentes procédures, nationales et européennes, se font en parallèle. L'EMA instruit des dépôts de demandes d'autorisations de mise sur le marché (AMM), majoritairement des AMM conditionnelles, selon la procédure de la rolling review permettant à l'industriel de déposer au fil de l'eau et en temps réel, toutes les nouvelles données dont il dispose. Il s'agit de la même procédure utilisée dans le cadre des demandes AMM conditionnelles pour les vaccins anti Covid-19.

Christelle Ratignier-Carbonneil évoque également l'activité de l'ANSM en matière de surveillance liée aux vaccins anti Covid-19, par une démarche de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie en fonction des populations cibles et des effets indésirables détectés, notamment en termes de classes d'âge. Cette surveillance est menée de manière la plus agile possible, pour s'adapter aux recommandations de la stratégie de vaccination. A ce titre, elle rappelle que les études menées par le GIS EPI-PHARE et notamment l'étude récente sur le risque de myocardite et péricardite chez les hommes de moins de 30 ans après la vaccination Covid-19 ont conduit la HAS à établir des recommandations spécifiques.

1. **Compte-rendu de la séance du 13 octobre 2021 (pour approbation)**

Le Conseil scientifique a approuvé à l'unanimité le compte-rendu de la séance du 13 octobre 2021.

2. **Retour d'information sur les travaux des groupes de travail du CS**

Joël Ankri introduit ce point et remercie les membres des groupes de travail pour leur implication. Les cheffes de projets présentent en séance plénière l'avancement des travaux.

- **les nanoparticules et les produits de santé**

Wahiba Oualikene-Gonin précise que le groupe s'est déjà réuni à trois reprises pour examiner différents sujets.

La troisième séance a été consacrée aux nanoparticules dans les excipients et les cosmétiques. Les excipients nanoparticulaires sont régis par la réglementation générale sur les excipients, qui est exploitée par les industriels. Ces derniers ont en effet tendance à introduire des nanoparticules dans des excipients déjà connus pour simplifier leurs processus réglementaires.

Lors de cette réunion, un point spécifique a aussi été présenté au sujet du dioxyde de titane dans les excipients et les cosmétiques.

- **la place du patient dans l'évaluation du bénéfice/risque**

Laetitia Belgodère a présenté une synthèse de la troisième séance de ce groupe de travail, qui a porté sur les éléments suivants :

- Cartographie de la place des usagers dans les instances de l'Agence sur l'année 2021 : ce point a permis de détailler le nombre de représentants de patients dans chaque instance, en précisant les associations représentées ;

- Modalités de participation des représentants de patients dans les instances consultatives d'expertise de l'Agence ;
- Retour d'expérience de l'INSERM sur la création d'un groupe de réflexion avec les associations de malades (GRAM) : il s'agit d'une instance placée auprès de la direction générale de l'INSERM, de réflexion et de proposition sur les orientations stratégiques et les actions à mettre en œuvre pour développer la politique de partenariat et de dialogue entre l'INSERM et les associations.

Joël Ankri réitère son souhait que le Conseil scientifique apporte à l'issue des travaux et réflexions sur ces thématiques, ses conclusions au moyen d'un *position paper*.

3. Réforme de l'accès précoce et compassionnel aux médicaments

Kévin Fournier, chef du pôle Accès précoce et compassionnel, a présenté ce point.

La réforme de l'accès précoce et compassionnel aux médicaments est entrée en vigueur en juillet 2021. L'ANSM et la HAS articulent leurs compétences au profit d'un nouveau système plus simple, plus rapide et plus sécurisé pour renforcer l'accès aux traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique.

Le nouveau dispositif de l'accès précoce répond à la volonté des pouvoirs publics de simplifier et d'accélérer l'accès à l'innovation pour des médicaments sans alternatives et utilisés dans des pathologies rares, graves ou invalidantes, de vérifier le plus tôt possible si les bénéfices attendus sont effectifs grâce au recueil des données en vie réelle et à leur analyse. Il concerne des médicaments innovants et consiste à les autoriser et à les financer à une phase précoce de leur développement (pré-AMM) ou dans l'attente de leur inscription au remboursement (post-AMM), et ce jusqu'à ce qu'ils intègrent le régime de droit commun d'autorisation et de remboursement des produits de santé. L'accès précoce est désormais autorisé par la HAS, après avis conforme de l'ANSM, pour les médicaments sans AMM dans l'indication considérée.

L'accès compassionnel remplace les ATUn (autorisations temporaires d'utilisation nominatives) et les RTU (recommandations temporaires d'utilisation) pour des médicaments pour lesquels les industriels n'envisagent pas de démarches en vue d'une AMM en France alors qu'ils répondent à un besoin thérapeutique.

4. La surveillance vaccinale dans le cadre de la Covid-19 (avis)

- L'évaluation des vaccins contre la Covid-19

Laurence Baril, cheffe du pôle vaccins, indique que la stratégie européenne d'évaluation des vaccins dans le contexte de la Covid-19 s'est révélée performante, grâce à une réorganisation du système réglementaire pour accélérer la mise à disposition rapide des vaccins. Le processus de rolling review qui permet le dépôt des données scientifiques par les laboratoires au fur et à mesure de leur disponibilité, a ainsi donné lieu à une évaluation et l'octroi d'AMM conditionnelles dans des délais très courts.

Laurence Baril présente les différents candidats vaccins anticovid-19 et souligne la réussite des plateformes vaccinales les plus récentes, avec ARN messenger et les vecteurs viraux non répliatifs. Les plateformes plus classiques utilisant des virus inactivés ou des sous-unités protéiques, avec de nouveaux adjuvants, devraient arriver en 2022.

Dans le cas des virus inactivés, ce type de vaccin est déjà distribué dans certaines parties du monde, mais pas en Europe. Deux vaccins chinois en particulier sont reconnus par l'OMS et utilisés par la plateforme Covax.

- **La surveillance renforcée des vaccins contre la Covid-19**

Mehdi Benkebil, directeur adjoint de la direction de la surveillance, a présenté le dispositif de surveillance renforcée des effets indésirables mis en place par l'ANSM, dont les objectifs sont les suivants :

- Réaliser une évaluation continue de la sécurité des vaccins afin de s'assurer de leur innocuité ou de prendre rapidement les mesures nécessaires ;
- Communiquer en temps réel sur les résultats de cette surveillance afin d'apporter une information claire, précise et exhaustive.

La pharmacovigilance a été renforcée à plusieurs niveaux : l'amélioration du contenu des signalements, l'analyse croisée des différentes sources de données, la mobilisation exceptionnelle des experts des centres régionaux de pharmacovigilance dans le cadre de plusieurs enquêtes de pharmacovigilance, la transparence et l'articulation avec la pharmaco-épidémiologie.

La collégialité a été renforcée par la mise en place d'un comité de suivi ANSM, qui analyse tout signal potentiel de sécurité. Si le signal est validé, des mesures adaptées au niveau de risque sont déployées. Elles font l'objet d'une communication auprès de à l'ensemble de la population.

La pharmacovigilance française s'inscrit par ailleurs dans le plan de gestion de risques de l'Agence européenne. Les signaux détectés sont partagés avec l'EMA pour mettre à jour le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et proposer des mesures additionnelles de réduction de risques. Différents effets indésirables ont ainsi été ajoutés aux RCP depuis l'octroi des AMM conditionnelles.

Le bilan montre que le dispositif de pharmacovigilance renforcée a su accompagner la campagne de vaccination et a confirmé que le profil de sécurité des vaccins est rassurant au vu des données actuelles. Le dispositif national est complémentaire aux dispositifs existant au niveau européen et mondial, et permet d'apporter une information éclairée aux parties prenantes. Le dispositif de surveillance doit continuer de faire preuve d'agilité pour répondre aux futurs enjeux.

- **La stratégie de surveillance épidémiologique des vaccins anti Covid-19**

Mahmoud Zureik, directeur du Gis Epiphare, a présenté la stratégie appliquée en matière de pharmacoépidémiologie.

L'équipe d'Epiphare s'est intéressée dès le départ au Covid-19 et à ses formes graves, ainsi qu'aux consommations médicamenteuses, avant l'apparition des vaccins. Pour mener à bien les travaux sur la vaccination, il importait en effet de bien connaître la pathologie et les médicaments pouvant avoir une influence. Des travaux ont donc été menés indépendamment de ceux sur les vaccins, avec deux axes principaux, le rôle protecteur ou aggravant de certains médicaments sur les formes graves et l'impact de la crise sanitaire sur la consommation médicamenteuse avec les différentes restrictions prises.

Dès lors que les vaccins ont été disponibles, des travaux ont été menés sur la vaccination, avec les trois axes suivants :

- Définition des populations à risque
- Populations qui pourraient bénéficier davantage de la vaccination
- Bénéfice/risque de ces vaccins

Mahmoud Zureik a présenté les études et leurs résultats menées par son équipe. Les études sur la vaccination ont suivi la stratégie vaccinale et ont donc porté en premier lieu sur la population de 75 ans et plus, puis sur la population selon les classes d'âge.

Mahmoud Zureik précise qu'une étude est en cours sur les facteurs de risques de développement du Covid-19 chez les personnes ayant un schéma vaccinal complet. Ce travail est essentiel pour mesurer la durée d'efficacité de la vaccination selon le schéma adopté, y compris à terme pour la troisième dose.

A la suite des présentations et du débat sur le bilan d'évaluation des vaccins contre la Covid-19 et du dispositif de surveillance, le Conseil scientifique a approuvé la stratégie globale et les actions de surveillance renforcées mises en place par l'ANSM. (Cf. Avis n° 2021-12).

Présentation de la Direction des autorisations

Gaëlle Guyader, directrice, a présenté la Direction des autorisations.

Elle rappelle que l'organisation de cette direction s'inscrit dans la volonté d'inscrire l'ouverture au cœur des pratiques de l'Agence, de renforcer la culture du pilotage au sein de l'Agence et d'assurer une transversalité et une coopération des modes de fonctionnement pour que les décisions puissent être prises de manière collective, homogène et sécurisée.

Les activités principales de la Direction des autorisations sont les suivantes :

- Pilotage et coordination de l'évaluation ;
- Tenue des délais d'instruction des dossiers ;
- Gestion de la notification des décisions et sécurisation des décisions.

Le périmètre de cette direction concerne les autorisations de mise sur le marché (en dehors des AMM centralisées gérées par la Direction de l'Europe et de l'innovation), les procédures d'accès précoces et les essais cliniques de médicaments (en dehors des essais de phase précoce gérés par la Direction de l'Europe et de l'Innovation).