

## SYNTHESE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE Séance du 15 février 2023

Joël Ankri, président du Conseil scientifique, accueille les membres réunis pour cette séance en format hybride. Il accueille les membres nouvellement nommés, Madame Catherine Gourlay-Francé, de l'ANSES, et Monsieur Jean-Pierre Thierry, de France Assos Santé.

Christelle Ratignier-Carbonneil, Directrice générale présente un point d'actualité relatif aux ruptures dans la disponibilité des produits de santé, en particulier concernant le paracétamol et l'amoxicilline, en raison de la triple épidémie de Covid, grippe et bronchiolite qui a sévi à l'échelle internationale. La demande de paracétamol (pour les adultes et la population pédiatrique) se trouve en effet en constante augmentation eu égard notamment à la récurrence des cas de Covid. En revanche, l'amoxicilline subit les effets de la forte chute de consommation intervenue en 2020 et 2021 par rapport à 2022 (-30 %), en lien avec la diminution de la circulation des pathologies hivernales pendant les confinements et grâce aux mesures barrière. La production d'amoxicilline, réduite dans ce contexte par les industriels, s'est avérée ensuite insuffisante pour répondre à la résurgence des pathologies hivernales survenue en 2022 de manière particulièrement précoce.

La Directrice générale explique que les spécialités pédiatriques à base d'amoxicilline ou de paracétamol sont plus complexes et onéreuses à produire que les formes adultes. Pour les formes adultes, le paracétamol en forme orale existe en 65 présentations sur le territoire national, ce qui permet de changer de médicament en cas de besoin. Cette substitution est beaucoup plus complexe pour le paracétamol pédiatrique, au vu du nombre limité de présentations. De plus, seuls deux laboratoires génériques produisent du paracétamol pédiatrique. Ces pénuries sont extrêmement impactantes pour l'ensemble des patients et l'organisation des soins, et tout particulièrement en pédiatrie, puisque ces populations sont plus vulnérables et que ces situations provoquent une anxiété majeure pour les parents.

Ainsi, un comité de pilotage a été réuni sous l'égide du ministre de la Santé et de la Prévention et du ministre de l'Industrie et de l'Attractivité le 2 février dernier, afin de faire le point sur la situation et poser les jalons d'une nouvelle stratégie de prévention de gestion des pénuries. Trois chantiers majeurs ont été définis :

- établissement d'une liste de médicaments dits critiques, outre les 6 000 médicaments d'intérêt thérapeutique majeur,
- mise en place sous l'égide de l'ANSM d'un plan de préparation des épidémies hivernales pour anticiper d'éventuelles tensions et renforcer notre capacité à faire face à des pics saisonniers de consommation de médicaments et,
- préparation d'un Plan Blanc Médicaments, activable en cas de situation exceptionnelle, nécessitant de prendre des mesures fortes pour sécuriser la prise en charge des patients.

À la manière du plan canicule, le plan hivernal devrait permettre d'anticiper au mieux les besoins, notamment en vue d'inciter les industriels à produire les quantités suffisantes.

L'ANSM se mobilise fortement sur ce sujet. En effet, la Directrice générale rappelle que la loi a confié à l'Agence des missions de gestion des tensions et des pénuries, qu'elle entend mener avec la collaboration de toutes les parties prenantes - associations de patients et professionnels de santé -, ainsi que les institutions.

### 1. **Compte-rendu de la séance du 8 décembre 2022 (pour approbation)**

Le Conseil scientifique a approuvé à l'unanimité le compte-rendu de la séance du 8 décembre 2022.

## 2. Renouvellement des Comités Scientifiques Permanents

*Le point est présenté par Carole Le Saulnier, Directrice de la Direction Réglementation et Déontologie et par Marie-Laure Barbotin, chargée de mission à la Direction générale en charge des ressources*

Carole Le Saulnier rappelle que la réforme des instances mise en place en 2019 a donné lieu à la création de 15 comités scientifiques permanents (CSP) pour une durée de quatre ans et de comités scientifiques temporaires (CST). Un changement majeur est intervenu dans leur gouvernance, avec l'intégration de la représentation des usagers et du système de santé. Une autre modification portait sur le développement des auditions publiques et leur retransmission en direct sur le site de l'ANSM. Ces comités scientifiques demeuraient gouvernés par les principes fondamentaux de l'Agence : la transparence, la déontologie des liens d'intérêt, l'indépendance et la pluralité des expertises.

Les 15 comités permanents parviennent donc cette année au terme de leur mandat. En vue de leur renouvellement, un audit a été réalisé pour identifier leurs apports et les points à améliorer.

Marie-Laure Barbotin explique que l'audit mené fin 2022 avait pour objectif d'identifier les actions nécessaires pour améliorer le fonctionnement des comités scientifiques permanents avant leur renouvellement. Le périmètre de cet audit couvrait, outre les missions et la composition des comités, leur organisation, leur fonctionnement, les dispositifs d'accompagnement mis en place et leur gestion administrative.

En synthèse, les missions des comités et le périmètre confié aux directions sont maintenus. Les principes de déontologie mis en place constituent des gages de sécurité du dispositif.

Carole Le Saulnier précise que l'appel à candidatures pour le renouvellement des comités scientifiques permanents sera publié prochainement sur le site de l'Agence, les nominations des membres devraient intervenir en juin prochain.

## 3. Renouvellement du Conseil scientifique : Bilan et perspectives

*Le point est présenté par Patrick Maison, Responsable de la Délégation scientifique*

Patrick Maison indique que le renouvellement du Conseil scientifique (CS) intervient dans le même calendrier que le renouvellement des CSP. L'appel à candidatures pour ce renouvellement sera également diffusé le mois prochain. Pour rappel, le CS compte 16 membres nommés par le Ministre chargé de la Santé, dont 10 nommés sur la proposition de l'ANSM, et 6 sur la proposition du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. La dernière séance du CS de l'actuel mandat se tiendra en septembre prochain.

Ainsi, pour le prochain mandat, l'objectif est de conserver la pluridisciplinarité du Conseil et le modèle mis en œuvre ces dernières années, notamment, le fonctionnement par saisines de l'Agence et par auto-saisines. Le CS a vocation à donner un avis et des recommandations à l'Agence sur des enjeux de santé publique, notamment dans une vision prospective, afin de permettre à l'ANSM d'anticiper et de s'adapter aux problématiques futures.

La pluridisciplinarité du Conseil permet également d'aborder l'aspect multidisciplinaire de l'approche santé publique. L'ANSM a formulé des propositions de thématiques dans le cadre de la nouvelle Stratégie nationale de Santé (SNS), dont notamment, la confiance, la transformation et les outils numériques, l'approche populationnelle. Le prochain CS sera sollicité pour accompagner l'Agence dans ces réflexions.

#### 4. Présentation de data.ansm

*Le point est présenté par Joëlle Chong, cheffe de projet designer et Christopher Leleu, data scientist, Délégation scientifique, Mélanie Cachet, Directrice adjointe, Direction de l'Inspection, Mehdi Benkebil, Directeur, Direction de la Surveillance*

Joëlle Chong présente le projet data.ansm, et rappelle qu'il s'inscrit, d'une part, dans le but de renforcer la transparence et la confiance du grand public, des professionnels et des industriels vis-à-vis de l'Agence et d'autre part, dans la politique d'ouverture des données de santé du gouvernement et de l'ANSM.

L'application Data.ansm vise à renforcer le système de déclaration en permettant d'adresser un retour aux personnes qui ont effectué des déclarations d'effets indésirables. Les données sont donc partagées de manière pédagogique (explication des données dans l'interface, FAQ et formation de guichets usagers) et confidentielle.

Christopher Leleu indique que la version finalisée du projet sera prochainement publiée sur internet. Un travail a également été mené avec la CNIL pour garantir la confidentialité des données.

L'application reprend les données issues des bases de données de l'ANSM concernant les ruptures de stock, les données de pharmacovigilance, les erreurs médicamenteuses. Elle s'appuie également sur les bases de données publiques d'Open Medic, de Codex, avec une page des spécialités, une page sur les substances et des statistiques globales sur la pharmacovigilance et les ruptures de stock.

Mehdi Benkebil rappelle que les prémices du projet remontent à l'appel à projets pour le Health Data Dub lancé en 2019. Les enjeux sont considérables, puisque ces données liées aux effets indésirables présentent un intérêt important pour les patients et les professionnels de santé. L'ANSM reçoit de nombreuses demandes CADA sur les données de pharmacovigilance.

Mélanie Cachet ajoute que l'outil data.ansm complète le site de l'ANSM sur l'enjeu de la gestion de la disponibilité des médicaments, en présentant des données plus exhaustives et qui se réfèrent à un historique de signalements de risques de rupture. Cette fonctionnalité répond à la demande des industriels, des professionnels de santé et des patients, d'obtenir davantage de visibilité sur la disponibilité des médicaments, comme en témoigne l'augmentation des demandes CADA.

#### 5. Présentation de la DEI - Direction Europe et Innovation

*Le point est présenté par Valérie Denux, Directrice de la DEI - Direction Europe et Innovation*

Valérie DENUX présente la Direction Europe et Innovation. Cette direction compte une cinquantaine de personnes et est organisée autour de trois pôles :

- Pôle Guichet Innovation et orientation et essais précoces
- Pôle Accès précoce et dérogatoire
- Centre de pilotage de la stratégie Européenne

La DEI pilote au sein de l'Agence trois processus (la politique européenne, l'accompagnement de l'innovation et les accès dérogatoires). Elle pilote également trois thématiques (pédiatrie, OGM et affaires internationales).

Ainsi, la DEI est une direction transversale qui intègre le pilotage et la mise en œuvre opérationnelle, à ce titre, elle interagit fortement avec les autres directions de l'ANSM. Elle est centrée sur l'innovation et la prospective, et motrice pour la mise en place des procédures européennes.

## 6. Enjeux et projets ANSM autour de la donnée

### 6.1. L'intelligence artificielle et la vigilance

*Le point est présenté par Mehdi Benkebil, Directeur de la direction de la Surveillance, Evelyne Pierron, Cheffe de pôle Gestion du signal et Dominique Masset, responsable de la cellule grossesse*

Evelyne Pierron présente l'IA dans le cadre de la pharmacovigilance. Le module intelligence artificielle s'est inscrit dans le contexte de la crise Covid et de mise en place d'un dispositif inédit de surveillance renforcée des vaccins. En effet, la volumétrie importante attendue des notifications spontanées arrivant au portail de signalements devait être anticipée, l'objectif était de centrer l'activité des CRPV (centres régionaux de pharmacovigilance) sur l'expertise médicale.

Evelyne Pierron ajoute que l'Agence renforcera l'accompagnement au changement afin d'améliorer les performances de l'algorithme afin d'accroître l'utilisation et le développement de l'outil hors période de crise.

Dominique Masset présente l'exemple de l'utilisation d'une IA pour analyser les risques dans les RCP (résumés des caractéristiques des spécialités) de la consommation de médicaments chez la femme enceinte. La DGS a récemment confié à l'Agence la révision du décret sur l'apposition des pictogrammes grossesse sur les boîtes de médicaments. L'un des écueils du précédent décret était dû aux variations des informations dans les RCP, parfois pour une même substance. L'objectif est donc d'harmoniser les règles de fixation en fonction des risques et d'établir une hiérarchie de risque en termes de probabilité, afin d'identifier les critères qui justifieront l'éventuelle apposition des pictogrammes.

Cet outil fondé sur l'IA vise à disposer d'un système automatisé de traitement du langage à appliquer aux verbatims des RCP, utilisés pour détecter des associations et d'établir une classification du risque.

Mehdi Benkebil ajoute que l'IA ne remplace pas l'analyse et l'expertise humaines, mais contribue à automatiser des tâches et à aider la prise de décision. Ces exemples d'utilisation ouvrent des perspectives de développement de l'IA, notamment, pour automatiser certains processus du traitement des signalements de pharmacovigilance.

### 6.2. L'utilisation des données en vie réelle dans l'évaluation scientifique

*Le point est présenté par Valérie Denux, Directrice de la DEI - Direction Europe et Innovation*

Valérie Denux évoque l'enjeu de la prise en compte des données en vie réelle dans les évaluations des produits de santé. La donnée est omniprésente, et l'ANSM reçoit de plus en plus de demandes nouvelles dans ce domaine (données brutes, registres, plateformes...).

La Direction a identifié trois grands types de sets de données :

- les données poussées : recueillies de manière systématique, structurée ou à structurer (registres et cohortes, données brutes des laboratoires...),
- les données tirées : données dont le régulateur souhaite disposer (essais cliniques, protocoles d'utilisation thérapeutique...),
- les données « tout venant ».

Valérie Denux précise que l'objectif est de forger une vision et d'anticiper les besoins organisationnels au sein de l'Agence. Il s'agit également de positionner l'ANSM en leader à l'échelle européenne et de constituer une force de proposition dans les groupes de travail européens sur les futures réglementations.

La DEI souhaite mener ces réflexions sur le sujet des données en vie réelle en collaboration avec le CS, notamment sur :

- la conciliation du contexte du soin et le recueil de données utiles au régulateur,
- la manière dont l'IA peut faciliter l'évaluation la plus exhaustive possible de ces données.

### **Discussion et avis du CS**

Le conseil scientifique, après en avoir délibéré, rend à l'unanimité des membres présents un avis favorable sur l'intérêt de la demande et organisera un groupe de travail pour prendre position sur ces questions avant l'échéance du mandat, en septembre 2023. (Voir avis n° 2023-20).