



**Impacts de la
réglementation sur
l'innovation et la mise sur
le marché de produits de
santé**

Actes du colloque

28 et 29 mai 2013

<http://www.adebiotech.org/reginnov/>

Table des matières

Résumé	3
Introduction	3
Actualités sur la réglementation	4
Panorama des innovations de rupture – impact sur la réglementation et retour d’expériences.....	16
Innovation et réglementation - quels outils pour les PME.....	25
Le principe de précaution - frein ou moteur de l’innovation	33
Expertise des produits innovants : données, moyens, indépendance	39
Actualités européennes sur l’innovation en matière de santé	44
Glossaire	47
Remerciements.....	48

Résumé

Connaître les réglementations, rechercher celles qui s'appliquent selon les cas, les interactions entre différentes réglementations, les chevauchements est indispensable mais insuffisant. Ce colloque s'est attaché à faire intervenir les acteurs et leur façon d'agir, plutôt que d'énumérer une liste de textes réglementaires.

Les exposés ont mis en lumière les évolutions récentes et en cours, et les causes de ces évolutions, pour bien saisir leurs fondements. Pour comprendre ceux qui sont en charge de l'élaborer, de la faire appliquer, ce colloque a accueilli des représentants des agences. Ils exposent leur façon de travailler, leurs objectifs, au service à la fois de la sécurité et de l'innovation. Les innovateurs sont venus exposer les cas particuliers qu'ils ont rencontrés, et la façon de s'adapter. Ils sont accompagnés dans leur démarche par des conseils et des aides, publics et privés, venus également témoigner.

L'innovation suscite le débat, la controverse. La société attend des innovations, mais exprime aussi des craintes. Le principe de précaution en est l'illustration la plus marquante. L'innovateur en est-il impacté, comment doit-il en tenir compte ? La réglementation ne s'applique pas non plus froidement, elle s'appuie sur des connaissances à partager. Les experts sont au centre du système. Qui sont-ils et comment travaillent-ils ? Ils sont plusieurs à être venus nous l'exposer.

Enfin, les innovations se déploient à l'échelle de l'Europe. La commission crée les conditions favorables à la coopération avec des outils originaux, les Partenariats européens pour l'Innovation, dont un exemple nous est donné dans le domaine de la santé.

Au total, ce sont plus de 30 intervenants, responsables au plus haut niveau, spécialistes, chercheurs, juristes, chefs d'entreprises, qui ont apporté leurs expériences et partagés avec une centaine d'homologues dans la salle. Des pistes de progrès ont été élaborées au cours des riches discussions sur ces deux journées.

Introduction

Que nous soyons, industriels, responsables de PME innovante, professionnels de la santé, acteurs publics, experts dans la maîtrise du risque ou consultants spécialisés dans le domaine réglementaire, nous avons tous à cœur de développer les innovations de demain et d'améliorer le bien-être et la santé de chacun.

Or, l'avancement des sciences et techniques et le principe de précaution génèrent un renforcement permanent des exigences réglementaires. Elles ont pour but de protéger les consommateurs et l'environnement. Parfois complexes, elles sont en perpétuelle évolution.

Confrontés à cet enjeu, les acteurs de l'innovation, doivent trouver les chemins, qui permettent d'introduire des nouveaux produits, pour en faire bénéficier les usagers dans les meilleurs délais, en garantissant efficacité et sécurité, selon les règles en vigueur.

Face à ce challenge, nous avons décidé, sous l'impulsion et grâce à la motivation de l'Association Adebitech, d'organiser ce colloque. Son but est d'apporter un éclairage nouveau sur la coexistence entre l'**Innovation** et la **Réglementation** dans les secteurs liés à la santé.

Nous espérons que vous y trouverez, sinon des réponses, au moins des pistes pour vous permettre de faire bénéficier la Société de vos innovations au sein d'un cadre de développement éthique et sécurisé.

Actualités sur la réglementation

LA NOUVELLE REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS DE THERAPIE GENIQUE

Nicolas FERRY - ANSM

Résumé* :

La mise en place d'un nouveau cadre réglementaire et législatif en France va permettre de fixer des règles claires pour la fabrication et l'utilisation des médicaments de thérapie innovante dont le développement dans les années à venir va s'accroître. Les médicaments de thérapie innovante (MTI ou ATMP - Advanced Therapy Medicinal Products) sont gérés par l'Agence européenne du médicament (EMA - European Medicines Agency) dans le cadre du règlement (CE) n° 1394/2007. Ce règlement introduit des dispositions spécifiques qui complètent celles de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

En outre le règlement prévoit une dérogation dite «exemption hospitalière» pour des MTI préparés spécifiquement pour un patient donné sur prescription médicale. Le cadre réglementaire de la fabrication et de l'utilisation de ce type de MTI est confié aux autorités compétentes des États membres. Des modifications législatives et réglementaires ont été nécessaires en France pour adapter le Code de la Santé Publique à ces nouveaux types de médicaments, avec le souci de préserver l'accès à l'innovation thérapeutique pour les patients et les cliniciens. Ces modifications font l'objet de la loi du 22 mars 2011 complétée par le décret du 6 novembre 2012 et l'arrêté du 4 février 2013.

Quatre types de MTI sont définis dans le règlement (CE) N° 1394/2007 : Les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les Produits issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, les Médicaments combinés de thérapie innovante. Leurs définitions spécifiques seront rappelées.

Les MTI suivent la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché. L'évaluation est réalisée par un comité spécifique de l'EMA, le «Committee for Advanced Therapies» (CAT).

Le développement d'un MTI doit en tout point répondre aux exigences de la directive 2001/83/CE modifiée et notamment de son annexe I qui a été adaptée aux spécificités des MTI par la directive 2009/120/CE. De plus, pour les aspects relatifs aux dons, à l'obtention et aux contrôles des cellules et tissus utilisés comme matériel de départ, les directives sur les tissus et cellules doivent être suivies (directives 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE).

Pour les médicaments combinés de thérapie innovante qui incluent des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs, ces dispositifs doivent satisfaire aux exigences essentielles énoncées respectivement dans la directive 93/42/CEE modifiée et dans la directive 90/385/CEE modifiée.

Depuis Mars 2011, Nicolas FERRY occupe la fonction de Chef du département évaluation des produits biologiques à l'ANSM.

Domaines de compétence

Produits issus du corps humain, thérapie innovante, virologie, hépatogastroentérologie, nutrition, maladies héréditaires du métabolisme, pharmacologie, recherche clinique.

Expérience professionnelle

Directeur de Recherche INSERM depuis 1996.

En détachement auprès de l'ANSM.

Recherche fondamentale et clinique dans le domaine de l'hépatologie, de l'hématologie, de la thérapie génique et cellulaire au sein de l'INSERM de 1979 à 2012.

Activité clinique au CHU de Nantes en hépatogastroentérologie de 2003 à 2011.

Lorsqu'ils sont fabriqués en France, les MTI doivent l'être par un établissement pharmaceutique autorisé par l'ANSM en application des articles L. 5124-1 ou L. 5124-9-1 qui sont une nouvelle disposition de la loi du n° 2011-302 du 22 mars 2011. Le décret du 6 novembre 2012 fixe les conditions dans lesquelles les organismes à but non lucratif et les établissements publics autres que les établissements de santé peuvent bénéficier de l'autorisation visée à l'article L. 5124. Cette obligation s'applique dès les essais cliniques.

La définition du MTI-PP (Préparation Ponctuelle) répond à celle de l'exemption hospitalière prévue dans le règlement (CE) N°1394/2007. La définition de ces MTI-PP a été introduite au 17° de l'article L. 5121-1 du CSP par la loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 et le décret n°2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux médicaments de thérapie innovante. Concernant la fabrication, la loi du 22 mars crée une nouvelle catégorie d'établissements ou d'organismes qui pourront être autorisés à fabriquer des MTI-PP pour répondre aux besoins thérapeutique des patients. Ces établissements incluent les établissements de santé. Les MTI-PP qui sont destinés à être utilisés localement ne pourront être ni importés ni exportés. Conformément aux exigences européennes prévues pour «l'exemption hospitalière», l'article L. 5121-5 du CSP, précise que la préparation, la conservation, la distribution et la cession de ces MTI-PP doivent être réalisées en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments (BPF) ou avec des bonnes pratiques spécifiques qui seront établies par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Celles-ci sont actuellement en cours de préparation. Les demandes pour la fabrication et l'utilisation des MTI-PP devront être déposées auprès de l'ANSM.

Enfin il faut noter que ce nouveau cadre réglementaire ne s'applique pas aux produits qualifiés de préparations de thérapie cellulaire. Ces préparations de thérapie cellulaire continueront de suivre la réglementation transposée des directives européennes et qui concerne les tissus et les cellules.

Compte-rendu** :

Nicolas Ferry a présenté l'ANSM : il s'agit d'une institution jeune qui a succédé à l'AFSSAPS début 2012. Le périmètre de ses compétences a été élargi, sa gouvernance et son financement ont été rénovés. Il faut noter qu'au-delà de sa mission de sécurité sanitaire, l'ANSM est désormais chargée de favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients, tâche qu'elle met tout particulièrement en œuvre dans le cadre de l'accompagnement de l'innovation. Dans le contexte de la nouvelle organisation matricielle de l'Agence, reposant sur la distinction entre une direction « produits » (qui reçoit les requêtes des demandeurs) et une direction « métiers », la question de l'identité du décideur final a été soulevée. Le Directeur Général de l'ANSM est responsable de cette décision finale, mais celle-ci peut être déléguée aux directions métiers ou produits. En général, les directions « produits » sont en charge de cette décision finale lorsqu'elle ne fait pas grief au demandeur (ex : cas d'AMM). En revanche, lorsqu'elle fait grief au demandeur (ex : refus d'AMM), elle est adoptée soit par la Direction « Affaires réglementaires », soit par le Directeur Général.

Par ailleurs, la réglementation applicable aux médicaments de thérapie innovante (MTI : médicaments de thérapie génique, médicaments de thérapie cellulaire, produits issus de l'ingénierie tissulaire et médicaments combinés de thérapie innovante) a été présentée. Issue du règlement européen (CE) n°1394/2007, elle n'a pas nécessité de transposition mais a imposé la modification du droit français, notamment du code de la santé publique afin d'établir la nouvelle catégorie juridique des MTI exemptés du règlement. En France, il s'agit des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP). Désormais, 3 types de produits existent et font l'objet de réglementations distinctes :

- Les MTI soumis au règlement européen : médicaments fabriqués à grande échelle, ayant fait l'objet d'une manipulation substantielle : AMM centralisée, réglementation européenne.
- Les MTI-PP (MTI exemptés de la réglementation européenne lorsque des conditions spécifiques sont remplies) : médicaments fabriqués à l'échelle artisanale, ayant fait l'objet d'une manipulation substantielle : Réglementation nationale (médicaments non exportables).
- Les préparations de thérapie cellulaire d'origine humaine : manipulation non substantielle, ne sont pas des médicaments et relèvent de la directive européenne 2004/23/CE dite « Tissus/cellules »: autorisations nationales d'utilisation.

La création de la catégorie des MTI exemptés du règlement européen (MTI-PP en France) a posé des difficultés aux Etats membres, notamment pour ceux qui n'avaient pas de réglementation spécifique pour les produits de thérapie innovante non couverts par la réglementation européenne. En France, la difficulté majeure a concerné la thérapie cellulaire dans la mesure où certains produits qui relevaient de la réglementation applicable aux préparations de thérapie cellulaire humaine relèvent désormais d'un régime juridique distinct applicable au MTI-PP.

Dans un tel contexte, la qualification du produit revêt une importance majeure. Bien que la directive 2009/120/CE ait précisé les définitions de chaque type de MTI, la complexité demeure. Plusieurs exemples ont permis de l'illustrer et nous en rappellerons les principaux. Premièrement, certains produits innovants, tels les anticorps monoclonaux, ne répondent pas à la définition des MTI au sens du règlement et ne sont donc pas couverts par ce-dernier. Deuxièmement, les vaccins ne sont pas considérés comme des médicaments de thérapie génique. Il en est de même des gènes suicides introduits dans un vecteur car l'activité pharmacologique n'est pas liée à celle du gène. Troisièmement, un médicament de thérapie cellulaire humaine contient des cellules qui ont subi des manipulations substantielles et qui ne sont pas utilisées pour la même fonction essentielle que celle qu'elles ont physiologiquement chez le donneur. A titre d'exemple, un mélange de cellules et de tissus conjonctifs récupérés lors d'une liposuction, et utilisés pour reconstituer un tissu sous-cutané sera considéré comme une préparation de thérapie cellulaire humaine (règlementée au niveau national) alors qu'il sera considéré comme un MTI (règlementation européenne) s'il est utilisé pour la reconstitution du myocarde ou d'autres types de tissus. Quatrièmement, la définition du produit issu de l'ingénierie tissulaire est proche de celle du médicament de thérapie cellulaire mais elle inclut une fonction d'utilisation qui n'est pas physiologique; l'idée est celle de la reconstitution d'un tissu. Par ailleurs, il est à noter que les MTI ne peuvent être fabriqués que par des établissements autorisés, les établissements de santé étant exclus contrairement au cas des établissements autorisés à fabriquer des MTI-PP.

Ainsi, en cas de doute quant à la classification d'un produit, il est fortement recommandé de demander l'avis du Comité des thérapies innovantes au sein de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et/ou l'avis de l'ANSM. Si des divergences peuvent apparaître au sein de l'EMA, ou entre l'EMA et les agences nationales au regard de la classification d'un produit, l'ANSM a fait le choix de ne pas revenir sur les avis européens de classification alors même que ceux-ci ne sont pas juridiquement contraignants. La classification du produit est donc importante dès le stade des essais cliniques car elle impacte sur le développement futur du produit. La réglementation des MTI-PP pourrait apparaître plus facile au niveau clinique. Mais, tous les éléments doivent être pris en compte lors du choix de développement d'un produit car, a priori, si un MTI obtient une AMM européenne, son équivalent ne pourra pas être autorisé sous le régime des MTI-PP.

ACCES A L'INNOVATION ET DISPOSITIFS MEDICAUX

Brigitte HEULS- ANSM (Missions de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé)

Résumé* :

Parmi ses missions, l'ANSM a celle d'accompagner l'innovation.

Depuis plusieurs années déjà, alors même qu'elle était encore AFSSAPS, l'agence accompagne les porteurs de projet innovant, en lien avec ses propres attentes. Un pôle dédié a, de plus, été créé depuis 2012 auprès de la direction de la stratégie.

Plus spécifiquement pour les dispositifs médicaux, ce pôle, en collaboration avec les deux directions en charge de ces produits, rencontre des porteurs de projet (PME, académiques...). Ces échanges ont pour objectif de permettre à ces porteurs d'améliorer la qualité des dossiers présentés afin d'accélérer le développement des nouveaux dispositifs qui, la plupart du temps, nécessiteront une évaluation dans le cadre d'essais cliniques avant le marquage CE.

La présentation de ce jour, à partir de l'expérience acquise, explicite le rôle de l'ANSM, permet de rappeler le cadre réglementaire, de se projeter vers les changements à venir.

Quelques principes d'évaluation de dossiers avant les essais cliniques ainsi que l'exemple plus particulier des dispositifs combinés seront abordés.

Originaire de Rennes (Bretagne), je suis Médecin rhumatologue, ayant exercé en libéral et à l'hôpital, à Angers dans le Maine et Loire.

J'ai ensuite été Médecin conseil auprès de l'assurance maladie (CNAMTS) avec des missions de conseil des établissements de santé privés pour la mise en place du PMSI mais aussi des missions de contrôle de l'appareillage des assurés.

Ensuite, j'ai rejoint la caisse d'assurance maladie des professions indépendantes d'abord à Nantes puis à la caisse nationale où j'ai eu pendant 12 ans la fonction de médecin conseil national adjoint. Outre le rôle d'animation du réseau de l'ensemble des praticiens conseils et de conseiller médical du directeur général, je siégeais au Comité économique des produits de santé (section médicaments et dispositifs médicaux). Je me suis toujours intéressée à la santé publique et j'ai aussi un master de gestion des politiques de santé.

J'ai rejoint l'ANSM le 1er mai 2012, et depuis le 1er octobre je suis en charge de la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques, esthétiques et grand public, des cosmétiques et des tatouages.

Loi Jardé, règlements européens en terme d'essais cliniques et en terme de révision de la directive 2007/47/ CE régissant la mise sur le marché des dispositifs médicaux seront évoqués.

Compte-rendu** :

Pour favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients, la Direction des dispositifs médicaux (DM) thérapeutiques et des cosmétiques propose aux porteurs de projets de les accompagner. Il s'agit d'échanges (réponses à des questions, rencontres, journées d'information,...) pour identifier les difficultés réglementaires et scientifiques rencontrées et pour aiguiller les porteurs de projets. De plus, l'ANSM propose, pour les dossiers complexes, une procédure facultative de pré-soumission des essais cliniques, sur la base du volontariat de l'entrepreneur pour l'aider à orienter ses démarches. Enfin, une base de données européenne (EUDAMED) donne accès aux accords et refus d'essais cliniques permettant ainsi de mieux identifier les attentes de l'Agence.

Les difficultés rencontrées par les entrepreneurs concernent souvent la classification de leur DM qui a ensuite un impact sur les données cliniques à fournir et les éventuels essais à réaliser. Les données cliniques doivent toujours être apportées au dossier d'évaluation, elles permettent au fabricant de prouver la sécurité du produit dont il est responsable. Les essais cliniques ne sont

pas nécessairement requis en fonction de la classe du DM. Par exemple, pour un DM de classe 1 des données de nature bibliographique peuvent suffire.

Une précision a été apportée sur les directions auxquelles s'adresser. Les DM utilisés dans un bloc opératoire sont évalués par la Direction des DM de diagnostic et des plateaux techniques sauf les pansements qui relèvent de la Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques.

REACH

Laure GEOFFROY – INERIS

Résumé* :

Le règlement (CE) n°1907/2006, entré en vigueur le 1^{er} juin 2007, concerne l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH). REACH est un règlement ambitieux, conçu pour assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement, ainsi que la libre circulation des substances chimiques dans le marché intérieur, tout en améliorant la compétitivité et l'innovation, et pour transférer la responsabilité de la gestion des risques liés aux substances chimiques des autorités publiques à l'industrie. Pour cela, le règlement REACH a nécessité d'établir de nouvelles formes de coopération pour assurer le partage des informations entre entreprises, renforcer la communication le long de la chaîne d'approvisionnement et mettre au point des outils permettant d'orienter et d'aider les entreprises et les pouvoirs publics dans sa mise en œuvre.

La définition d'une substance au titre de REACH est très large et englobe l'ensemble des produits chimiques fabriqués ou importés dans l'UE, qu'ils soient dangereux ou non. Cette définition couvre alors des substances comme les substances radioactives, les médicaments, les aliments destinés à la consommation humaine ou animale, les biocides ou les pesticides. Ces substances sont déjà réglementées par ailleurs et sont donc complètement ou partiellement exemptées des dispositions de REACH ou des exigences en matière d'enregistrement. D'autres substances relevant du champ d'application des textes spécifiques de la législation, par exemple les emballages de denrées alimentaires et les produits cosmétiques, bien que assujetties à l'enregistrement, bénéficient d'exigences réduites en matière d'évaluation des risques au titre de REACH. Ainsi, dans le cas d'utilisation de la substance dans des matériaux destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires et dans des produits cosmétiques, le CSR (Rapport sur la sécurité chimique doit être pour les substances fabriquées ou importées à plus de 10 tonnes par an) n'a pas besoin d'examiner les aspects liés à la santé humaine dans la mesure où ces derniers font l'objet d'une autre législation.

2013 est une date importante pour l'enregistrement puisqu'elle correspond à l'expiration du délai d'enregistrement pour les substances fabriquées ou importées entre 100 et 1000 tonnes/an, mais aussi à la date limite de soumission de demande d'autorisation pour 11 substances inscrites à l'annexe XIV. Cette année est également l'heure du premier bilan pour la Commission Européenne qui a conclu au bon fonctionnement de REACH avec cependant deux bémols : la nécessité d'améliorer la qualité des dossiers et de réduire l'incidence de REACH sur les PME grâce à différentes mesures.

Écotoxicologue de l'INERIS, titulaire d'un doctorat d'écotoxicologie de l'université de Reims Champagne-Ardenne (France), en collaboration avec l'UQAM (Université du Québec à Montréal, Canada). A l'INERIS, elle a travaillé à l'évaluation des dossiers biocide conformément à la directive 98/8/CEE.

Elle est aujourd'hui impliquée dans les différentes activités du service national d'assistance réglementaire REACH et CLP. Elle participe à différents groupes de travail notamment dans le cadre des activités de l'OCDE. Elle intervient également dans le cadre des formations organisées par l'INERIS, concernant les réglementations REACH, CLP et l'évaluation des risques environnementaux.

Compte-rendu** :

Le règlement REACH (Enregistrement, Evaluation, Autorisation des Substances Chimiques) est un outil de gestion des risques des substances chimiques, unique au niveau international. Il a été adopté pour remédier aux disparités législatives, réglementaires et administratives entre les Etats membres de l'Union Européenne ainsi qu'aux échecs des réglementations précédentes au titre desquelles seulement 140 substances ont été examinées en 15 ans. Désormais, REACH permet la mise sur le marché de substances chimiques à travers une procédure d'enregistrement des substances, une procédure d'autorisation visant à l'établissement d'une liste de substances dangereuses autorisées pour certains usages, et une procédure de restriction par l'établissement d'une liste de substances autorisées sauf pour certains usages. Si le rapport de la Commission européenne sur l'évaluation de ces substances souligne une amélioration du score de qualité ainsi que la diminution des risques, il n'en reste pas moins que des lacunes réglementaires persistent. Le champ d'application de REACH est large en ce qu'il couvre l'ensemble des substances chimiques. Mais, il s'arrête lorsqu'un règlement ou une directive établissent une réglementation particulière, généralement plus contraignante. Il crée ainsi des familles d'exemptions dont la variabilité constitue une difficulté majeure : certaines substances sont exemptées de l'enregistrement, d'autres sont considérées comme déjà enregistrées ou font l'objet d'un enregistrement allégé,... De plus, les risques liés aux substances nanoparticulaires ne sont pas forcément couverts. Cela est notamment dû au fait que le calendrier d'enregistrement des substances est principalement basé sur un seuil de tonnage par an excluant celles dont l'utilisation est inférieure à une tonne par an. De même, la question de l'enregistrement des polymères reste actuellement sans réponse bien qu'elle doive faire l'objet d'une proposition au plus tard en 2015. Enfin, de nombreux dossiers d'enregistrement sont non conformes aux exigences réglementaires : évaluations insuffisantes des substances persistantes, bioaccumulables et toxiques, et des substances très persistantes et bioaccumulables, essais inappropriés, ...

MEDICAMENTS ET DISPOSITIFS MEDICAUX

Yves TILLET - Cabinet WHITE-TILLET

Résumé* :

Les deux scandales sanitaires survenus en France, celui du médicament Médiator et des prothèses mammaires PIP ont eu un impact au minimum européen. Même si les autorités françaises de l'époque avaient pris, peut-être trop tardivement, les mesures nécessaires de retrait du marché de ces produits de santé, l'émoi causé auprès de la société civile, via les personnels politiques et les media, a conduit à un bouleversement de l'organisation des systèmes de santé et à une évolution des réglementations des médicaments et des dispositifs médicaux. La vision sécuritaire devient désormais prépondérante. Les principales évolutions réglementaires sont les suivantes :

Yves Th. Tillet est pharmacien, diplômé de physiologie et biochimie, de l'Institut d'Administration des Entreprises et du Centre des Hautes Études en Marketing et Stratégie.

Yves Th. Tillet a commencé sa carrière professionnelle dans la biologie hospitalière et la pharmacie clinique. Il a ensuite été en 1983 directeur général associé d'un cabinet de consultants spécialisé en Europe dans l'Enregistrement et le Licensing "in &

Pour les médicaments

Au niveau européen

- Renforcement de l'évaluation du suivi du rapport bénéfice/risque des médicaments via la création d'un nouvel organe : le PRAC ou Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Le PRAC est le comité de l'Agence européenne des médicaments qui est responsable de l'évaluation et du suivi des questions de sécurité pour les médicaments à usage humain. Il conseille le CHMP.

Au niveau Français (certaines dispositions sont issues de la transposition d'une directive)

- Loi de renforcement de sécurité sanitaire de Décembre 2011 (dite loi Bertrand), avec de nouvelles dispositions relatives aux liens d'intérêts, à la gouvernance de l'Agence, aux études post-AMM ou post-remboursement, aux conditions de suspension ou de retrait d'AMM, aux prescriptions hors AMM ou en DCI, aux ATU et RTU, à la pharmacovigilance et à la publicité (rétablissement du contrôle à priori de la publicité auprès des professionnels), à la distribution et à la délivrance et au bon usage.

out" de médicaments (IDD), puis a créé et dirigé en 1985 une société de services spécialisée dans les Essais Cliniques et la Biostatistique (Clinica & Statistica). Durant cette période, il a organisé, avec le concours d'Experts reconnus, de nombreux séminaires internationaux de développement de médicaments et de méthodologie clinique.

Yves Th. Tillet et Marie D. White ont créé en 1994 le Cabinet WHITE-TILLET, dont le domaine d'expertise et d'expérience est le Conseil et l'Assistance dans la Qualité, le Développement, l'Evaluation, l'Enregistrement et le Remboursement des Produits de Santé : Médicaments, Produits logiques, Thérapies Cellulaire, Tissulaire et Génique, Dispositifs Médicaux, Produits combinés...

Yves Th. Tillet enseigne la qualité, le développement et la réglementation des médicaments, des dispositifs médicaux et des produits combinés, dans plusieurs universités (Facultés de Pharmacie de Paris et de Lille, Université de Cergy Pontoise).

Pour les Dispositifs Médicaux (DM, DMIA, DMDIV)

Au niveau européen

Deux projets de règlements européens pour les DM/DMIA et les DMDIV avec principalement :

- o Renforcement du contrôle de la qualité et de l'activité des organismes notifiés;
- o Renforcement du contrôle de conformité des DM (notamment audits inopinés);
- o Renforcement de l'examen préalable des dossiers CE de certains DM et des données cliniques via une procédure dite de «scrutiny».

Au niveau Français

Loi Bertrand, avec de nouvelles dispositions relatives aux liens d'intérêt, à l'évaluation des DM intra-GHS, aux contrôles du respect des spécifications de la LPPR (DM «génériques» remboursés) et au contrôle à priori de la publicité des DM les plus à risque.

Compte-rendu** :

Suite aux scandales du Médiateur et des prothèses PIP, de nouvelles mesures de sécurité sanitaire ont été adoptées. Concernant les médicaments, la mise en place de la nouvelle réglementation relative à la pharmacovigilance a été accélérée. Elle a notamment impliqué la création du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) au sein de l'EMA, qui intervient directement dans les procédures centralisées via les plans de gestion des risques (PGR). Au niveau français, la loi de renforcement de la sécurité sanitaire, dite « loi Bertrand », a été adoptée le 29 décembre 2011. Elle insiste notamment sur la transparence des liens d'intérêt, la modification de la gouvernance de l'ANSM, les études post-AMM et post-remboursement, la prescription en DCI. Elle prévoit de nouvelles dispositions permettant l'interdiction de prescription et de délivrance de médicaments et l'autorisation des prescriptions « off-label » sous certaines conditions. Concernant les dispositifs médicaux (DM), deux projets de règlements européens sont à l'œuvre, l'un relatif aux DM en général, l'autre spécifique aux DM de diagnostic in vitro (DMDIV). Ils proposent, à titre principal, le renforcement des compétences et du rôle des organismes notifiés, de la transparence et de la traçabilité, des obligations des acteurs économiques, ainsi que des mesures pour une gouvernance européenne plus efficace. Ces projets font l'objet de dissensions entre le Parlement et le Conseil des ministres de l'UE, notamment en ce que le premier est en faveur d'une AMM pour les DM (a minima, pour ceux à haut risque) alors que le second y est peu favorable. A ce titre, la France a proposé la mise en place d'une procédure de certification après avis contraignant du nouveau groupe de coordination européen assisté, si nécessaire, d'un panel d'experts européens. Le projet de règlement DMDIV a un champ d'application plus large que l'ancienne directive en ce qu'il couvre désormais les tests génétiques de prédisposition, les tests compagnons,... Il restreint le périmètre de l'auto-certification et oblige la documentation des preuves cliniques en plus de celle de la performance et de l'efficacité. Au niveau français, la loi Bertrand rapproche l'évaluation des DM de celle des médicaments. Elle renforce la transparence des liens d'intérêts, donne à l'ANSM la responsabilité du contrôle de conformité des DM « génériques » et du contrôle a priori de la publicité pour certains DM, et charge la HAS de l'évaluation des DM intra-GHS (Groupe Homogène de Séjour).

COSMETIQUES/BIOCIDES DESTINES A L'USAGE HUMAIN

Corinne BENOLIEL – SCIENTIS

Résumé* :

Indépendamment des connaissances en chimie, biologie, microbiologie, galénique, toxicologie, physiologie cutanée..., mettre sur le marché un produit cosmétique ou un produit biocide destiné à l'usage humain innovant nécessite de bien maîtriser les réglementations correspondantes, à savoir les Directives Cosmétiques et Biocides qui deviennent toutes les deux des Règlements en 2013.

- **Le Règlement cosmétique (n°1223/2009)**

Dans son article 2, ce Règlement pose la définition d'un produit cosmétique : toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire,

Spécialisée dans les domaines de la formulation, réglementation, microbiologie et marketing scientifique des produits cosmétiques, détergents, désinfectants (biocides et dispositifs médicaux).

Actuellement Directrice Scientifique de SCIENTIS, laboratoire prestataire de services : expertise scientifique des produits précités, R&D notamment axée sur l'adhésion des microorganismes / problématique des biofilms, organisme de formation, agréé par le Ministère de la Recherche.

Expériences professionnelles passées : Groupe ALES (Cosmétiques) / Laboratoire Prodene-Klint (Hygiène)/ Directrice Scientifique de l'IRM (Institut de

ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.

L'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques est un élément fondamental de cette réglementation.

- **La Directive Biocides (98/8/CE)**

Dans son article 2, elle stipule : "On entend par produits biocides, les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur, qui sont destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique.

Les 23 types de produits biocides dits "TP" sont répartis en 4 grandes familles, dont les "TP1", qui sont définis comme étant "les désinfectants pour l'hygiène humaine".

La protection de la santé et de l'environnement sont les objectifs principaux de cette réglementation.

Aucun effet systémique ne doit résulter de l'application de ces produits à destination superficielle du corps humain.

Les profils toxicologiques des substances contenues dans ces produits sont à bien évaluer.

Les revendications de sécurité, d'efficacité doivent être prouvées.

Compte-rendu** :

Les réglementations cosmétiques et biocides sont en cours d'évolution. Les anciennes directives européennes vont être remplacées par de nouveaux règlements européens en juillet 2013 pour les cosmétiques et en septembre 2013 pour les biocides.

Concernant les produits cosmétiques, on remarquera notamment que la constitution d'un dossier implique la notification du produit ainsi que la création d'un dossier d'information du produit (DIP) dont la plus grande partie est le rapport sur la sécurité. Ce DIP est complexe, très lié aux données communiqué par les fournisseurs de matières premières. Il impose des mises à jour régulières. Il nécessite une bonne évaluation du profil toxicologique de la substance ce qui s'avère très difficile sachant que l'expérimentation animale a été définitivement interdite pour les produits cosmétiques.

Concernant les biocides, les 23 types de produits biocides sont répartis en 4 grandes familles parmi lesquels les TP1 sont définis comme « les désinfectants pour l'hygiène humaine ». Or, la frontière entre les produits cosmétiques et les produits biocides est parfois difficile à établir. Ainsi, au regard des produits d'hygiène cutanée, les produits de nettoyage simple (non anti-microbiens), tels les gels lavants ou les lotions lavantes, sont des produits cosmétiques. Les produits à activité anti-microbienne, tels les lotions et gels pour le traitement hygiénique des mains, ou les produits hydro-alcooliques pour le traitement des mains par friction, sont des

Recherche Microbiologique).

Docteur en Pharmacie, Experte microbiologiste, Evaluatrice de la sécurité sanitaire des produits cosmétiques et des ingrédients de parfumerie, titulaire d'un DESS de Marketing pharmaceutique.

Membre expert des commissions AFNOR Antiseptiques et désinfectants chimiques/Cosmétiques.

Formatrice auprès de professionnels et universitaires.

produits biocides TP1.

Chaque substance dite active doit être inscrite dans une liste pour un type de produit donné.

La constitution des dossiers biocides est complexe et onéreuse (de l'ordre d'1 million d'euros pour l'évaluation des substances actives biocides et 100 000 à 300 000 Euros pour l'évaluation des produits biocides).

Par ailleurs, si la réglementation biocide impose de prouver l'activité antimicrobienne en vue de l'obtention d'une AMM, il n'existe pas de guide établi ce jour à cet effet. D'autre part, en raison de la destination cutanée du produit, la réglementation cosmétique ne peut être ignorée. Par conséquent, les substances incorporées aux produits doivent être conformes aux annexes du règlement cosmétique. Mais, à ce jour, l'évaluation de leur sécurité n'est pas requise.

COMPLEMENTS ALIMENTAIRES/PRODUITS ALIMENTAIRES AVEC ALLEGATION SANTE

Jean-Christophe MANO – *Pharmanager*

Résumé* :

Après plus de 2 ans de retard, le règlement (UE) No 432/2012 établissant une liste de 222 allégations de santé autorisées a été publié le 25 mai 2012. La mise en vigueur de ce règlement impose aux industriels de mettre en conformité l'ensemble de leur communication santé présente sur le marché européen et accessible au consommateur (packaging, publicité, site Internet etc.). Ainsi, **depuis le 14 décembre 2012 (6 mois après la mise en vigueur du règlement), seules les allégations génériques autorisées par ce règlement ou bien en attente d'une décision de la commission peuvent rester sur le marché européen à destination du consommateur.**

En mars 2013, Un projet de révision du règlement 432/2012 a été publié par le Parlement européen. Celui-ci doit désormais être formellement approuvé par le Parlement et le Conseil pour une publication au Journal Officiel de l'Union Européenne courant avril-mai 2013. Avec ce texte, 6 nouvelles allégations seront autorisées et il ne restera plus que 19 allégations "en attente" (autres que les allégations portant sur les plantes). **Toutes les autres allégations deviendront interdites à la publication de ce nouveau texte.**

Concernant les allégations «en attente» portant sur les plantes, leur évaluation par l'Autorité européenne de sécurité alimentaire a été mise en attente par la Commission européenne (septembre 2010). Durant cette pause, la Commission a mené une réflexion interne et des consultations sur l'approche de l'évaluation de ces allégations de santé. La commission qui réunit des experts de l'EFSA et de l'EMA ne devrait pas rendre ses conclusions avant fin 2013. Ainsi, deux options sont en cours de réflexion :

Membre du groupe de travail «Réglementation» du Syndicat Synadiet (Depuis Janvier 2012).

Membre du groupe Plantes et Ingrédients Fonctionnels du Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires (2000-2011).

Rapporteur auprès de la commission nationale de la Pharmacopée – Drogues et extraits d'origine végétale (AFSSAPS, 2000-2007).

Rapporteur auprès de la commission nationale de la Pharmacopée – Liste des plantes médicinales (AFSSAPS, 2000-2003).

Membre commission AFNOR "épices et aromates" (2000-2003)

Depuis 2007 Pharmanager Development - Directeur Général

- Fondateur de la société.

- Prestation de services scientifiques et réglementaires (Complément alimentaire, aliment santé, DADAP, cosmétique, médicament à base de plantes).

- Créateur et animateur du Logiciel scientifique et réglementaire «Pharmanager Innovation» destiné aux industriels fabriquant ou distribuant des compléments alimentaires.

- Si la Commission confirme le modèle actuel d'évaluation des allégations de santé (Les études et autres éléments de documentation consistent principalement en études sur l'être humain), il est probable qu'il n'y ait que très peu d'allégations de santé autorisées pour les plantes et préparations de plantes. La mise à jour de la liste de l'Union avec les allégations autorisées portant sur les végétaux pourrait avoir lieu courant 2014, les industriels auraient jusqu'à fin 2014 pour retirer les allégations de santé non conformes si la Commission accepte une période de transition.

- Si la Commission souhaite modifier le processus d'évaluation des allégations de santé portant sur les végétaux, la période de transition devrait être beaucoup plus longue puisqu'il faudrait :

- Rédiger un nouveau document d'orientation de l'EFSA concernant l'évaluation des allégations de santé portant sur les végétaux,
- Modifier le règlement (CE) n° 1924/2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires,
- Demander aux opérateurs de redéposer des dossiers de demande d'allégation de santé selon le nouveau document d'orientation,
- Évaluer l'ensemble des dossiers (EFSA)
- Mettre à jour la liste de l'Union relative aux allégations de santé autorisées article 13 (génériques).

Ce nouveau processus d'évaluation pourrait s'étendre sur 3 ans, voire plus ...

Compte-rendu** :

Le règlement européen (UE) n°432/2012 donne une définition précise de l'allégation de santé au titre de laquelle on retiendra principalement l'idée de communication à caractère commercial visant à relier une denrée alimentaire (ou catégorie de denrées ou composant de denrées alimentaires) à la santé. Dès lors, des mots comme « stress » ou « cœur » pour les maladies cardiovasculaires constituent des allégations de santé. A partir du 14 décembre 2012, date de fin de la période de transition de 6 mois pour l'application du règlement, seules les 222 allégations autorisées dans ce règlement et les allégations génériques de la « pending list » peuvent être faites sur les denrées alimentaires. Or, cette période de 6 mois est très courte pour la mise en conformité par les industriels de l'ensemble de leurs allégations santé présentes sur le marché européen et accessibles au consommateur. Le Gouvernement français a donc décidé que les contrôles commenceraient avant l'été 2013 au plus tôt. Concernant les allégations de santé autorisées à l'annexe du règlement, il faut notamment remarquer que l'allégation doit porter sur l'ingrédient qui a eu l'autorisation, et non pas sur le produit fini. Celle-ci ne constitue en aucun cas une autorisation de commercialisation ou une classification de la substance en tant que denrée alimentaire. Concernant les allégations en attente, elles n'apparaissent pas expressément sur le site de la Commission européenne bien qu'elles soient tolérées (et non pas autorisées). Celles-ci sont listées par numéro d'identification sur le site de l'EFSA. Des divergences d'application du règlement apparaissent déjà entre les Etats membres de l'Union européenne au regard de ces allégations en attente. Par exemple, contrairement à la Belgique, la France estime

que les conditions d'utilisations inscrites sur la 'base access' de l'EFSA doivent être suivies pour ces allégations. Par ailleurs, bien qu'une mise à jour du règlement prévoit l'autorisation de 6 nouvelles allégations santé, de nombreuses allégations seront interdites à la publication, telles celles portant sur les 'probiotiques'. Enfin, les plantes sont souvent utilisées à la fois dans les compléments alimentaires et dans les médicaments traditionnels. Les allégations portant sur les plantes ont été exclues de la première liste d'allégations de santé autorisées. Elles sont en attente, mais ne seront pas interdites pendant une période indéterminée nécessaire à la Commission. Celle-ci doit choisir si elle maintient la situation actuelle d'évaluation des allégations de santé au risque que peu soient autorisées pour les plantes, ou si elle met en place un modèle alternatif d'évaluation, basé sur la tradition d'utilisation et visant à se rapprocher de l'évaluation du médicament traditionnel à base de plantes.

Panorama des innovations de rupture impact sur la réglementation et retour d'expériences

Remarques du coordinateur : *Stanislas VEILLET, Président, Biophytis*

Des innovations de rupture telles que les nanotechnologies, les thérapies cellulaires et ciblées, ou de nouvelles approches comme la médecine personnalisée ou la nutrition médicalisée ont des impacts essentiels sur le cadre réglementaire. Des entrepreneurs ou des représentants de l'industrie des produits de santé ont partagé leur expérience.

Les innovations, et leurs cadres réglementaires associés, présentés lors de cette session, sont très divers, du nouveau médicament aux produits cosmétiques, en passant par le diagnostic. Il est cependant frappant de noter dans tous les cas l'importance de l'investissement réglementaire les sociétés doivent consentir pour amener sur le marché leurs produits innovants. L'innovation bouscule les cadres et s'exprime souvent à l'interface entre des technologies et des catégories produits : vaccins « thérapeutiques » du sida, présenté par Theravectys ; biomarqueurs « compagnons » du traitement des cancers, présenté par Merck Serono ; Nutraceutique « anti-stress », présenté par Ingredia ; Cosmétique « anti-acnéique » ou encore Dispositif Médical « prionicide ». La réglementation s'adapte aux évolutions technologiques, selon un processus darwinien, souvent avec du retard en France et en Europe, faisant ainsi courir un risque très important aux jeunes entreprises innovantes. Ainsi, Integragen développe aux Etats-Unis son test génétique de l'autisme, bloqué dans son développement en France et en Europe. Ces quelques témoignages nous permettent, de mettre en avant le rôle crucial que l'Etat et les agences réglementaires jouent, ainsi que l'importance de l'accompagnement des entrepreneurs dans le méandre réglementaire européen et mondial, dans l'échec ou la réussite d'une innovation.

Stanislas Veillet est co-fondateur et Président de Biophytis depuis 2006. La société développe des nutraceutiques et candidats médicaments, pour traiter des pathologies métaboliques et liées à l'âge (Obésité Sarcopénique, Dégénérescence Maculaire liée à l'Âge). Il a occupé auparavant des fonctions de direction de la recherche au sein d'entreprises multinationales comme Danone où il a participé au développement d'aliments avec allégation santé dans le domaine des maladies cardio-vasculaires et infectieuses ; Monsanto, où il a contribué au développement de la plateforme de génomique ; ou Cargill, société pour laquelle il a développé un laboratoire de Biotechnologie végétale.

Stanislas Veillet est Ingénieur Agronome AgroParisTech et est Docteur en génétique.

OPTIMISER LES CONDITIONS D'ACCES AU MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT ET DE SON MARQUEUR COMPAGNON

Dominic CELLIER – Merck Serono

Résumé* :

Le contexte et les enjeux

Les biomarqueurs[1] sont de plus en plus présents dans le développement des médicaments. Une étude récente du Comité Biotechnologies du Leem « Médecine personnalisée : optimisation de l'accès au marché d'un médicament et de son marqueur compagnon » fait apparaître que sur un ensemble de 18 465 essais cliniques de phase II et III en cours[2], 414 et 168 étaient respectivement renseignés pour la présence d'un biomarqueur compagnon, même si cette proportion reste faible, 3%, elle est en pleine croissance et s'inscrit dans le développement de la médecine personnalisée, dont ces biomarqueurs compagnons sont aujourd'hui l'application la plus visible. Ces biomarqueurs peuvent être soit des marqueurs de sélection, de stratification, de prédiction, de suivi ou encore d'ajustement thérapeutique. S'ils restent très majoritairement présents dans les indications en oncologie (82 %), leur nombre ne cesse de croître pour d'autres domaines d'application, tels les maladies cardiovasculaires (5%), les pathologies du système nerveux central (3%) et les maladies infectieuses (2%).

Dr Dominic CELLIER, diplômé de la Faculté de Médecine et de l'Institut d'Administration des Entreprises de Lyon, Dominic CELLIER a développé une expertise d'immunologie clinique auprès de différents groupes pharmaceutiques. Depuis 1989, il participe au développement clinique de Merck Serono. Après avoir été responsable du Développement clinique du diabète au sein du groupe, il a pris en charge la Direction des Affaires Scientifiques. Membre de différentes associations médicales et scientifiques, acteur de soins au service des maladies nutritionnelles, il participe au développement de l'axe cancer de Merck Serono.

Il s'avère qu'aujourd'hui aucun processus établi, ni en France, ni en Europe, ni aux Etats-Unis, ne gère l'accès coordonné au marché de ces deux composantes le marqueur compagnon et sa molécule thérapeutique. Tous les cas de figure sont observés : le marqueur peut être développé par l'industriel du médicament, par un laboratoire d'analyses académique ou non (home-brew marqueur), par un académique (exemple des plates-formes de génétique moléculaire de l'INCa), par une start up, par un industriel du dispositif médical diagnostic in vitro.

Et, alors que les processus d'autorisation de mise sur le marché et d'évaluation sont bien établis pour le médicament, en particulier avec des durées d'instruction bornées, rien de tout cela n'est en place pour le test compagnon dès lors qu'il procède d'un test diagnostique et/ou d'un acte inscrit à la nomenclature.

Les mesures ou actions proposées :

Il s'agit de rationaliser le processus d'enregistrement, d'évaluation et d'accès au marché, fixation du prix et remboursement :

1. Définir les cadres réglementaires au niveau national et européen traitant des couples CDx/MT (compagnon diagnostique /molécule thérapeutique),
2. Elaborer des processus cohérents d'enregistrement, d'évaluation et d'accès au marché des couples CDx/MT
3. Développer un écosystème économique favorable au développement et à la commercialisation de couples CDx/MT
4. Faciliter l'acceptation sociétale de la médecine personnalisée par la démonstration de son intérêt

pharmaco-économique.

En dotant la France d'une procédure rapide et lisible d'accès à un marché en plein essor, la médecine personnalisée constitue un facteur d'attractivité puissant. Les prescriptions mieux ciblées permettront d'optimiser les traitements souvent onéreux tout en cherchant à augmenter l'efficacité, la tolérance et la minimisation des risques pour la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer.

[1] Définition NIH : « caractéristique mesurée objectivement (c'est à dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action des médicaments »

[2] <http://clinicaltrials.gov>

Compte-rendu** :

Face à la méconnaissance des enjeux liés aux biomarqueurs compagnons, Merck Serono et le Leem, avec l'appui de la société Bionest, ont analysé la situation en France des biomarqueurs associés à une molécule afin d'améliorer leur accès au marché ainsi que la prise en charge des patients. Le premier constat a été celui de la coexistence de deux 'mondes' distincts tant au niveau des acteurs que des réglementations : celui de la molécule (le médicament) et celui de la technologie (le biomarqueur compagnon). Si le développement de ces produits relève de deux types d'industries qui ont des habitudes et des process différents, leur chaîne de valeur au regard de ce qui se passe en pré-AMM et en post-AMM est similaire. Mais, le problème majeur réside dans le fait que l'AMM prend ou non en compte le développement du biomarqueur compagnon. En effet, le développement d'un biomarqueur compagnon peut relever d'une démarche prospective ou d'une démarche rétrospective, l'une et l'autre impliquant des interrogations différentes. La première vise l'optimisation de la R&D et implique le développement du biomarqueur compagnon dès le début de la chaîne. La seconde vise la diminution des effets secondaires et l'optimisation de l'efficacité, elle propose de développer le biomarqueur après la commercialisation de la molécule thérapeutique. De plus, il est important que la mise sur le marché de la molécule prenne en compte le développement du biomarqueur car il est nécessaire de retrouver les mêmes éléments puisque les 2 produits sont liés. Or, tel n'est pas toujours le cas. Par ailleurs, les différentes réglementations applicables complexifient la situation, et les biomarqueurs « perdent » les utilisateurs comme les prescripteurs. Par exemple, les associations de patients associent les biomarqueurs à la médecine personnalisée au lieu de les associer au ciblage. Enfin, il n'existe pas aujourd'hui de modèle économique qui permette de rationaliser l'utilisation d'une molécule seule ou avec un biomarqueur. En travaillant sur un référentiel médico-économique, cette étude montre l'intérêt d'associer la molécule et le biomarqueur au plus tôt. Elle défend la mise en place d'une procédure concomitante pour l'évaluation de la molécule et du test. Dès lors, concernant la validité des biomarqueurs, outre les critères de fiabilité et de reproductibilité, le développement devrait être fait de façon parallèle pour que l'on puisse conclure que le test est associé à la molécule avec un biomarqueur. Une telle procédure est envisageable en ce qu'elle relèverait de la même voie que celle utilisée pour les produits combinés où l'autorité en charge des médicaments est compétente et où un avis de l'autorité en charge des DM est nécessaire.

Cécile Bauche, *Theravectys*

Compte-rendu** :

La compagnie Theravectys a développé un nouveau concept vaccinal anti-VIH, actuellement en cours d'essais cliniques de Phase I/II. Ce produit avait toutes les caractéristiques d'un produit compliqué : présence d'OGM, produit jamais injecté à l'homme, interrogations sur la classification et les études à développer, création d'un nouveau design d'étude. L'entreprise a donc fait le choix d'interagir très tôt avec les agences réglementaires. Tout d'abord, les échanges au niveau national avec l'ANSM et au niveau européen avec l'Innovation Task Force puis le Committee for Advanced Therapies, ont permis de présenter la compagnie, de réfléchir aux études à développer, ... La question de la classification du produit était complexe, et le CAT a considéré qu'il s'agissait d'un vaccin et non d'un médicament de thérapie génique. Si la classification relève de sa compétence, il ne s'est en revanche pas prononcé sur le fait de savoir si une ou deux demandes d'AMM devaient être réalisées lorsque deux produits différents ont le même effet. De plus, l'entreprise a demandé un 'scientific advice' à l'EMA, ce qui a permis d'accélérer les autorisations d'essais cliniques au niveau national en France et en Belgique. Ces interactions précoces et continues avec les agences réglementaires ont permis un réel gain de temps. En effet, en deux ans, toutes les autorisations étaient demandées et obtenues à tel point que l'entreprise, qui pensait que les procédures d'évaluation allaient être très longues, s'est trouvée en retard par rapport aux autorisations obtenues.

François Verdier, *Affaires réglementaires, Sanofi Pasteur*

Compte-rendu** :

Sanofi Pasteur développe un vaccin contre la dengue, maladie qui sévit dans les régions tropicales, et problème majeur de santé publique dans plus de 100 pays à travers le monde. Ce développement fait face à plusieurs enjeux liés au passage de la recherche à l'introduction d'un nouveau vaccin : absence de modèle animal, variabilité de l'épidémiologie de la maladie, etc...

Pour ce vaccin, Sanofi cible les pays où la dengue est une priorité de santé publique, c'est-à-dire les pays d'Amérique latine et la zone pacifique. L'entreprise rencontre les autorités réglementaires de ces pays, mais également les autorités européennes et américaines. F. Verdier a souligné l'utilité des 'scientific advices' nationaux et européens qui permettent d'identifier au plus tôt les difficultés et les points à développer pour les demandes relatives au produit. De plus, l'OMS a donné une pré-qualification de vaccin pour ce produit, ce qui est très utile pour le proposer à des organismes comme la Fondation Bill Gates.

Enfin, les essais cliniques qui impliquent des milliers de patients ont un coût très élevé. Mais, face à l'existence d'un énorme marché mondial, Sanofi a fait le pari de développer seul ce vaccin. Son modèle économique fait l'objet de discussions avec plusieurs acteurs: travail du prix et des stratégies à développer avec les pays concernés (agences réglementaires, Ministres de la santé pour les aspects économiques et les stratégies de campagnes vaccinales...).

Bernard COURTIEU – IntegraGen

Résumé* :

IntegraGen développe et commercialise des outils de diagnostic moléculaires dans les domaines de l'autisme et de la cancérologie; IntegraGen est également le premier laboratoire privé de services génomiques en France.

Dans ce domaine totalement révolutionné par la technologie génomique depuis quinze ans, la réglementation est encore souvent adaptée à des produits conçus dans les années 80, avec une norme européenne publiée en 97, et des décalages considérables entre la réalité, les promesses de la technologie, les possibilités offertes aux cliniciens et le cadre réglementaire existant.

Dès lors, de nombreuses voies apparaissent, certaines transitoires et d'autres visiblement pérennes qui permettent d'avoir accès à certains marchés, et à des start-up agiles et susceptibles de s'adapter à la nouvelle donne.

A partir d'un cas réel et de l'expérience d'IntegraGen dans ce secteur, nous commenterons comment la réglementation peut être un frein à l'innovation mais être tout autant une opportunité considérable de développement de nouveaux business.

Compte-rendu** :

La société Integragen est spécialisée dans la génomique ; ses deux grandes activités relèvent du diagnostic moléculaire concernant les tumeurs du foie et du colon ainsi que l'autisme. Elle a développé le test ARISk afin de permettre un diagnostic précoce de l'autisme dont le traitement est plus efficace à partir de 3 ans. Ce test est disponible depuis octobre 2012 aux USA seulement car l'accès au marché européen semble, à ce jour, presque impossible. En effet, aux USA, les réglementations sont plus ouvertes. D'après une discussion avec des américains, ceux-ci apprécient la qualité de la recherche française, l'accès à des personnes compétentes, etc... et soulignent que les français « ne sont jamais des concurrents dans le business ». En France, toute la 'chaîne recherche' est favorable au développement des tests, mais le problème réside dans son accès au marché et aux patients. Par exemple, 1 an après que le test Kiras soit commercialisé, il fallait plusieurs mois pour que les patients puissent y accéder après prescription. Dans ce contexte, B. Courtieu souligne notamment que, contrairement aux USA, en Europe, les tests de diagnostics doivent être développés dans un laboratoire de biologie. De même, pour la fixation du prix du test, une société savante indépendante doit présenter le test à la HAS. Il fait également état d'un certain conservatisme français qui oppose le dispositif médical au médicament au lieu de permettre leur co-développement. Ces exigences réglementaires s'avèrent bloquantes pour le développement des tests. Afin de faciliter ce développement et de réduire les frustrations des industriels qui ont du mal à mettre leur produit sur le marché européen, il propose les réformes suivantes : permettre aux laboratoires innovants de maîtriser les technologies en leur donnant la

Président Directeur Général – IntegraGen SA.

Bernard Courtieu a pris ses fonctions de Président Directeur Général d'IntegraGen en septembre 2007.

Diplômé de l'École vétérinaire d'Alfort, il intègre Gemini Consulting en 1991, qui le nomme "principal" en 1998, puis Directeur France "practice pharma" en 1993.

Ses collaborations avec Gemini Consulting et Cap Gemini Ernst & Young lui apportent une expérience significative dans l'amélioration des performances opérationnelles des sociétés pharmaceutiques : en R&D, opérations industrielles, ventes & marketing et systèmes d'information.

Entré en 2004 chez Ariba, leader mondial du "Spend Management" (accompagnement des entreprises dans l'analyse et la maîtrise des coûts), il en était le Directeur France.

Bernard Courtieu est titulaire d'un MBA de l' "Instituto de Estudios Superiores de la Empresa" (IESE) de Barcelone.

possibilité de réaliser les tests au sein du laboratoire de R&D ; leur permettre de promouvoir ces tests sous la responsabilité d'un biologiste responsable sur le modèle du pharmacien responsable ; favoriser l'accès au remboursement des diagnostics (aujourd'hui, il faut plus de 5 années pour obtenir un prix pour un produit et son inclusion dans le panier de soins) ; favoriser la revue de la valeur économique des produits de diagnostics.

COMPLEMENTS ALIMENTAIRES/PRODUITS ALIMENTAIRES AVEC ALLEGATION SANTE

Jean Luc SIMON - *Ingrédia Group*

Résumé* :

En partant de la réglementation européenne sur les denrées alimentaires (EFSA), Jean Luc Simon mentionne les verrous que les industriels doivent lever pour commercialiser un produit à allégation santé.

La présentation part de la denrée alimentaire en général pour progressivement arriver à la problématique de l'allégation santé concernant la réduction de facteurs de risque de maladie, qui relève de l'article 14.

Sont évoquées successivement les problématiques du Novel Food, des allégations nutritionnelles puis des allégations de prévention de certaines maladies. Pour chacune de ces problématiques, les défis auxquels l'industriel est confronté sont discutés.

La levée de ces défis est un gage de professionnalisme mais elle nécessite des moyens et des délais qui sont souvent incompatibles avec la rentabilité de l'industrie alimentaire, en particulier de celle des PME.

Ingénieur ENSAIA, Docteur en Biotechnologies et Sciences de l'aliment, Habilitation à diriger des recherches en Sciences alimentaires et Biotechnologies.

Professeur contractuel en Biotechnologies dans différentes universités françaises et organismes de formation professionnelle. Chairman de colloques sur les Biotechnologies. Rapporteur de thèses. Expert à l'Agence nationale de la recherche. Ex membre du Comité stratégique de l'ADEME.

Ex rédacteur en chef de la rubrique Biotechnologies de la revue « Techniques de l'Ingénieur ».

Président du Groupe Génie des Procédés Biotechnologiques et alimentaires de la Société française du Génie des procédés.

Vice président du pôle de compétitivité Nutrition Santé Longévité du Nord Pas de Calais. Membre du pôle de compétitivité Goût Nutrition Vitagora de Dijon.

Membre du Comité scientifique du CNIEL (industries laitières), de l'Institut Carnot Qualiment, de la Commission recherches de l'ANIA, de la plateforme Food for Life France et d'Adebiotech.

Directeur de la Recherche et du Développement du groupe Ingredia, spécialiste des ingrédients fonctionnels et nutritionnels issus du lait, depuis 2009.

Directeur de la Recherche du Groupe Lesaffre, leader mondial des levures pour les applications alimentaires, nutraceutiques et les biocarburants, de 2001 à 2009.

Directeur des recherches en procédés de production d'ingrédients biologiques pour toutes applications hors Pharma chez Rhodia de 1993 à 2001.

Chef de projet de recherches en procédés biochimiques chez Rhône-Poulenc Santé de 1985 à 1991. Animateur des recherches en procédés biochimiques de Rhône-Poulenc Rorer de 1991 à 1993.

Compte-rendu** :

La société Ingredia a présenté les enjeux réglementaires du lactium, une denrée alimentaire à l'interface nutrition-santé. En tant qu'ingrédient alimentaire, le lactium est soumis à la réglementation concernant les denrées alimentaires. Celle-ci ouvre deux possibilités : soit plaider

l'équivalent substantiel en défendant le fait que la denrée existe déjà dans la consommation européenne, soit préparer un dossier dit 'novel food' long, coûteux et à fort risque car peu ont été autorisés par l'EFSA. Dans le cas du lactium, Ingredia a donc préféré ne pas défendre la molécule pure afin d'éviter la réglementation 'novel food'. On notera que la synthèse chimique d'une molécule, ou l'extraction et la purification du lait de la femme relèvent du dossier 'novel food'. Par ailleurs, le lactium est issu de recherches aussi longues que celles nécessaires au développement d'un médicament (15 ans), la société s'est donc interrogée sur la possibilité d'obtenir une allégation santé en relation avec la diminution d'un facteur de risque de maladie (article 14). Or, dans ce contexte, aucune allusion ne peut être faite au fait que « l'abstention de consommation est préjudiciable ». De plus, il est difficile de démontrer la diminution d'un risque de maladie chez l'homme sain (nécessité de recourir aux biomarqueurs mais les variations sont parfois faibles). Contrairement au médicament, la dose ne doit pas être contraignante pour une denrée alimentaire. Par ailleurs, le coût et les délais nécessaires au respect de la réglementation sont disproportionnés par rapport aux enjeux d'un marché qui n'est pas celui du médicament. Enfin, il est très difficile d'obtenir une réponse positive pour l'inscription d'un ingrédient sur la liste positive des allégations santé diminuant un facteur de risque de maladie, établie par l'EFSA. Ingredia a donc choisi de ne pas demander l'allégation santé pour le lactium. Dès lors, la réglementation applicable aux produits alimentaires à allégation santé présente l'avantage d'éliminer les non vertueux et de s'adapter aux variations des réglementations selon les pays. Mais elle exclut les PME qui ne peuvent prendre le risque de s'engager dans des développements qui ne permettront pas d'obtenir une allégation santé. Ainsi, « si c'était à refaire, l'Europe n'aurait pas été visée en première intention ».

DISPOSITIFS MEDICAUX

Claire MONESTEL - *Alkapharm, groupe Exeol*

Résumé* :

L'émergence de la forme variante (nvMCJ) de la maladie de Creutzfeldt-Jakob a amené les industriels et acteurs de la santé à travailler sur la mise à jour des précautions à observer en milieu chirurgical et anomato-pathologique face aux risques de transmission du prion.

L'innovation de rupture a consisté dans la création de dispositifs médicaux actifs sur le prion (prionocides), agent transmissible non conventionnel (ATNC), dont le mode de destruction est peu connu. Aucun référentiel n'était véritablement défini pour mesurer l'atteinte des performances prionocides, le protocole standard prion (PSP) a donc été élaboré : il a permis de standardiser les approches expérimentales des fabricants pour évaluer ces performances et permettre un contrôle du marché par l'ANSM.

Une circulaire a également été mise en place pour encadrer l'usage de ces produits dans le milieu hospitalier.

Claire Monestel est actuellement Directrice du Marketing et de la Communication du groupe Exeol, industriel français spécialisé dans la formulation et la fabrication de produits d'hygiène et de désinfection pour les professionnels (entreprises de propretés, collectivités, restauration collective, industries, milieu médical, dentaire et hospitalier).

Diplômée de l'École Supérieure de Commerce de Dijon avec une spécialisation en Marketing et Management.

Expériences précédentes : Assistante Chef de Produits Laboratoires Vendôme (Johnson & Johnson) pour la catégorie gels douches/savons, Chef de Produits Alkapharm : solutions de désinfection pour l'hygiène hospitalière, dentaire et médicale.

Compte-rendu** :

La société Alkapharm a développé un produit hospitalier, DM de classe 2, pour les problèmes prophylactiques liés au prion. Ce produit est au cœur de réglementations qui évoluent et qui impactent sur les activités quotidiennes des PME au regard de leurs difficultés tant en termes de ressources humaines qu'économiques. En 2004, lorsque la société a commencé à travailler sur l'inactivation du prion, il s'agissait d'une opportunité au regard d'un nouveau marché à haute valeur ajoutée. Mais les difficultés étaient nombreuses: marché de niche (volume limité), durée et coût des essais. De plus, la circulaire applicable visait déjà les produits à utiliser : un nouveau produit serait-il accepté ? En 2009, le produit développé était innovant par rapport aux solutions existantes et présentait un bénéfice pour le marché ; les résultats obtenus prouvaient l'efficacité inactivante du produit face au prion. Mais la réglementation était inadaptée en ce que les établissements suivaient les protocoles établis par la circulaire qui mentionnait un nombre limité de produits à utiliser. Finalement, la réglementation a évolué, et le produit, prêt depuis 2009, a pu être mis sur le marché début 2012, suite à la publication d'une nouvelle circulaire.

MISE EN APPLICATION DE LA REGLEMENTATION COSMETIQUE : UNE OPPORTUNITE D'EXPANSION

Bertrand ROUSSE – *Galderma*

Résumé* :

Le portefeuille de Galderma s'est enrichi de produits cosmétiques locaux manufacturés et commercialisés hors de la zone EU et dont les dossiers ont été mis par anticipation en conformité avec le règlement 1223/2009.

Cette stratégie a été prise afin d'assurer :

- Un lancement commercial global à partir de l'Europe.
- La constitution d'un dossier basée sur la sécurité du produit fini et des matières premières alors que la législation locale ne tient compte que du produit fini.
- Des garanties supplémentaires pour le consommateur mais aussi pour le fabricant.

De nombreuses difficultés sont apparues dans la mise en pratique :

- Certains ingrédients sont non conformes à l'annexe II (substances interdites) et annexe III (substances restreintes) une nouvelle reformulation peut-être requise.
- Test antimicrobien non réalisé selon l'ISO 11930 (Evaluation de la protection antimicrobienne d'un produit cosmétique) dans le pays d'origine mais selon l'USP 35 (stérilité des produits pharmaceutiques).
- La conservation des produits cosmétiques qui reste un éternel problème car il faut allier efficacité et innocuité sachant qu'avec le principe de précaution beaucoup de substances tendent à être sur la «sellette»...

- Accès difficiles aux données fournisseurs :
 - Quand elles sont disponibles la plupart du temps ces données sont en langue locale.
 - Difficultés supplémentaires pour les matières premières constituant le packaging.
- Tests à mener pour évaluer l'irritation oculaire (méthode alternative au test de Draize).

Néanmoins dans l'ensemble une stratégie payante/rassurante puisque le produit répond à des normes qui viennent renforcer sa sécurité même s'il peut s'accompagner de certaines mises en garde quant à son évaluation

Compte-rendu** :

La société Galderma s'est positionnée dans le domaine de la dermatologie. Elle a développé un produit cosmétique d'accompagnement d'un médicament dans le traitement de l'acné. Elle souhaite le commercialiser au-delà de l'Europe dans les pays d'Asie-Pacifique et en Amérique du nord. A ce titre, B. Rousse a présenté les avantages et les inconvénients du règlement européen (CE) n°1223/2009 concernant les produits cosmétiques. Cette nouvelle réglementation permet d'assurer la sécurité des consommateurs tant sur la base de l'évaluation de la sécurité du produit (matières premières et produit fini, connaissances scientifiques actuelles et pressions médiatiques) que de la justification des intérêts revendiqués (études appropriées et protection contre les allégations trompeuses). Elle favorise la crédibilité du fabricant (on notera que la mise en place d'un dossier au format européen est une exigence nouvelle pour les cosmétiques, elle simplifie le cycle de management du produit) et anticipe les prises de position de l'OCDE. En revanche, les normes européennes restrictives ne sont pas toujours en phase avec les réglementations nationales ou internationales (exemple des listes). De plus, cette nouvelle réglementation pourrait freiner l'innovation. En effet, l'accès aux ingrédients est limité puisqu'il n'est plus possible de faire des tests chez l'animal. Il est donc nécessaire d'utiliser les tests faits dans l'industrie pharmaceutique. Enfin, des ambiguïtés demeurent quant aux indications qui peuvent être revendiquées. Les terminologies font l'objet de nuances délicates : la mention « peau acnéique » est interdite alors que la mention « peau à tendance acnéique » est autorisée. A ce titre, nous attendons une proposition communautaire concernant une liste de 'claims médicalisés', comme cela existe dans d'autres pays. Enfin, dans le cadre d'une expansion géographique qui va au-delà de l'UE, B. Rousse a mis en exergue les difficultés rencontrées. Elles concernent notamment le recueil de la cosmétovigilance au regard des effets en Amérique du Sud et de leur imputabilité ainsi que des volumes commercialisés pour leur prise en compte dans le calcul des marges de sécurité ; la disponibilité des données de sécurité ; l'absence de recommandation concernant les matières premières et par conséquent l'obligation de rationalisation pour les fournisseurs ; et la variabilité concernant le packaging primaire (alimentaire, cosmétique ?).

Innovation et réglementation

quels outils pour les PME

Remarques du coordinateur : Jérôme GABARD, Président du Directoire, Pherecydes Pharma

Appuyé par des actions spécifiques des pôles de compétitivité, le développement des produits innovants des TPE/PME peut être facilité, en réduisant le risque d'échec et en facilitant la normalisation. Toutefois, il est souhaitable, que le soutien mis à disposition des petites entreprises par l'Agence européenne du Médicament et ses consœurs nationales, inspire les agences réglementaires d'autres secteurs de santé.

Les inventions sortent parfois d'un cadre normé préétabli ; les PME ont alors besoin d'influer sur la politique réglementaire de santé de l'Europe mais sans disposer des leviers d'un grand groupe : l'alliance Aviesan, ainsi que certains cabinets spécialisés peuvent les seconder et faire bouger le cadre, en fonction de l'innovation.

Epauler le développement réglementaire des produits est crucial car sinon comment concilier 70 % d'innovations issues des PME et accès aux marchés.

Président du Directoire (2009-2013) : Pherecydes Pharma SA - Développement de produits de diagnostic et de médecine à base de bactériophages, destinés à la lutte contre les infections bactériennes pathogènes résistantes aux antibiotiques.

Directeur de département (2005-2009) : The MarkeTech Group - Marketing opérationnel et stratégique dans les domaines des biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique.

CEO (2001-2004) : Euroclide SA - Criblage de candidats médicaments sur les cibles thérapeutiques de la famille des récepteurs couplés aux protéines-G

Business Developer (2000) : Qualicon - Diagnostic agro-alimentaire pour la détection des OGM et des bactéries pathogènes

Chef de département de R&D (1993-99) : DuPont de Nemours SA - Développement de produits phytopharmaceutiques et de nouvelles variétés végétales

Post Doc (1989-1993): DuPont de Nemours Inc. (USA) - Responsable de programme de recherche en biotechnologies végétales

François HIRSCH - ITMO Technologies pour la santé, alliance Aviesan

François Hirsch, directeur de recherche de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) est diplômé en immunologie (Institut Pasteur) et biochimie (Paris VI) et en "Éthique en santé et sciences sociales" (Paris XI). Tout en dirigeant une équipe de recherche dans le domaine des thérapies innovantes pour le cancer du rein, il a coordonné les activités Éthique et Qualité en recherche de l'Inserm. A ce titre, il a participé aux travaux d'institutions françaises (Afssaps, Commissariat au Plan) et internationales (Pharmacopée européenne, OMS). Dans le cadre de ses activités administratives, en tant que membre du cabinet du ministre de la recherche, il a coordonné le programme national de recherche sur les maladies à prion. Il a récemment passé trois années à la Commission Européenne comme expert national détaché au sein de la direction recherche.

De retour à l'Inserm, il a été nommé coordinateur-adjoint du Pôle de recherche clinique et est actuellement assistant du directeur de l'institut «Technologies pour la santé» (membre de l'alliance Aviesan) où il s'occupe des aspects réglementaires et éthiques liés à ces nouvelles technologies. En parallèle, il est expert pour la Commission Européenne, l'E.R.C. et la plate-forme d'essai clinique pour les pays du Sud (EDCTP). Enfin, il a coordonné de nombreuses initiatives de formation à la recherche clinique en Afrique et anime un réseau international, «HTech4Dev» (<http://htech4dev.blogspot.com/>) qui a pour objet de faciliter le transfert de technologies pour la santé vers les pays du Sud dans le cadre des Objectifs du Millénaire pour le Développement tels qu'énoncés par l'OMS.

Compte-rendu** :

Aviesan a été créée en mai 2009 pour coordonner les activités des institutions publiques concernant la recherche sur le vivant. Elle comprend dix Instituts thématiques multi-organismes, dont un sur les Technologies pour la Santé. Il peut apporter une aide à la compréhension des aspects réglementaires grâce à ses groupes de travail et ses domaines de valorisation stratégique pour accompagner les entreprises de l'innovation dans la mise sur le marché de leur produit. De plus, l'institut a mis au point en collaboration avec l'ANSM, l'HAS, et l'ARIIS, une plateforme pour aider les PME et les Biotech à mieux appréhender le parcours réglementaire à accomplir pour développer et mettre sur le marché un "produit de santé" : <http://www.aviesan.fr/fr/aviesan/accueil/menu-header/vademecum-reglementaire>.

Fabrice-L RIGAUX - CCI Région PARIS Idf/MEDICEN

Résumé* :

Réglementation biotech-santé : l'offre du pôle de compétitivité Régional MEDICEN PARIS REGION (action portée par la CCIR PARIS IDF) auprès des TPE-PME

1 - MAITRISE DES CONTRAINTES REGLEMENTAIRES ET DES RISQUES ASSURANTIELS BIOTECH-SANTE

Les TPE-PME-PMI santé biotech sont confrontées à des « risques juridiques / assurantiels et financiers » qui sont dus à l'évolution des marchés, de l'environnement et des réglementations impactant leurs stratégies de développement. Le fonctionnement d'une entreprise, qu'il

Fabrice-L. RIGAUX (Chambre de commerce et d'industrie de région Paris Ile-de-France - CCIR PARIS IDF) est responsable du programme d'appui NORMALISATION - RISQUES ASSURANTIELS ET REGLEMENTAIRES - PROPRIETE INDUSTRIELLE du PLAN DEFI BIOTECH-SANTE porté par la CCIR PARIS IDF et le pôle de compétitivité MEDICEN PARIS REGION

De formation pluridisciplinaire (Faculté de Médecine, Économie France / Canada) et auteurs de plusieurs articles et ouvrages, il s'est spécialisé dans l'étude de l'émergence et du développement des biotechnologies de la santé. Ancien intervenant à l'Université de Moncton

s'agisse d'une « start-up » ou d'une entreprise mature, entraîne des risques qu'il faut maîtriser. S'impose ainsi une mise à jour continue des couvertures des produits et des prestations.

2 - PARCOURS EN NORMALISATION, CERTIFICATION BIOTECH-SANTE

La normalisation constitue un outil de dialogue fondamental entre les fabricants, leurs clients et les autres partenaires, comme plus particulièrement sur l'axe «santé-biotech». Ceux-ci définissent en commun un vocabulaire, les performances et la sécurité de produits, services ou procédés, des méthodes d'essai, ainsi que des règles diverses qui facilitent les échanges, l'interchangeabilité des produits ou leur compatibilité et la standardisation, c'est à dire la réduction de la variété, source d'économies d'échelle.

(Canada), à l'Institut Canadien de Recherche sur le Développement Régional (ICRDR), à l'Institut Supérieur des Biosciences de Paris, mais également au sein de l'industrie et du secteur financier, il a la charge depuis 2006 du montage et de la mise en opération de programmes d'appui aux entreprises du secteur santé au sein du groupe CCIR PARIS IDF.

Contact :

Fabrice-L RIGAUX

Coordination CCI Paris IDF / MEDICEN - Normalisation - Risques assurantiels et réglementaires -

Propriété industrielle - PLAN DEFI BIOTECH SANTE

Direction générale adjointe en charge de l'appui aux entreprises

Chambre de Commerce et d'Industrie région Paris Ile-de-France

2 Rue de Viarmes, F-75001, Paris

Tél. +33 1 55 65 82 06 - Fax. +33 1 55 65 78 20

Mel : frigaux@cci-paris-idf.fr

LinkedIn : <http://www.linkedin.com/pub/fabrice-l-rigaux/22/744/993>

Compte-rendu :**

Le CCIR Paris Ile de France a mis en place pour les TPE et PME le plan 'défi biotech' de la région Ile-de-France. Il propose aux jeunes entreprises des actions pour les accompagner dans la commercialisation de leurs produits (intelligence économique, positionnement concurrentiel, financement...). Une normalisation en collaboration avec l'AFNOR est également possible. Un audit sur l'appréhension du risque dans l'entreprise peut être réalisé. Un pré-diagnostic est effectué sur les problèmes normatifs liés au projet avec remise d'un rapport. Ce bilan permet d'évaluer les actions à mener et leur faisabilité avant d'aller plus loin. Il peut être suivi d'une analyse du risque assurantiel (responsabilité civile, des biens et des personnes...) avec remise d'un rapport de préconisation qui évalue l'ensemble de la maîtrise du risque.

Résumé* :

OSEO (bpifrance financement) est un acteur public du soutien à l'innovation qui a pour objet de promouvoir et de soutenir le développement industriel et la croissance par l'innovation, ainsi que de contribuer au transfert de technologies. L'agence propose des activités de service, de conseil, de financement ou de mobilisation de ressources complémentaires, et d'expertise, aux échelons local, national, communautaire et international, de nature à soutenir la croissance des entreprises innovantes. Elle également intervient dans des Programmes d'Investissements d'Avenir 5PIA, dans les phases les plus risquées, ne pouvant pas être couvertes par les financements privés ou nécessitant un partage du risque avec d'autres financeurs : investissements immatériels liés aux travaux de R&D, adaptation ou conception de produits, procédés et services nouveaux, ruptures technologiques, innovations stratégiques, techniques de commercialisation, nouveaux usages...

Le secteur de la santé est fortement soutenu par OSEO-BPI France, en 2012 ce sont 430 projets d'innovation qui ont reçu un soutien global de 115 M€, répartis équitablement entre le secteur de la « pharm-biotech » et celui des technologies médicales. L'accompagnement couvre toute la chaîne de développement, depuis le transfert de technologie et la création d'entreprise jusqu'à la preuve de concept clinique et l'accès au marché du produit innovant.

Dans cette filière, les problématiques et exigences réglementaires se doivent d'être prises en compte dès le stade de développement expérimental des projets d'innovation. Ce paramètre fait partie des critères d'appréciation et d'analyse des projets soumis à OSEO-BPI France. Il est recommandé aux porteurs de projets, en particulier ceux développant une innovation de rupture, qu'elle soit technologique et/ou médicale, de consulter le plus en amont possible les agences réglementaires. Les plus petites structures, en particulier lorsqu'elles sont pionnières dans une technologie ou qu'elles proposent un nouveau paradigme médical, ont besoin et doivent pouvoir bénéficier d'un accompagnement sur le plan réglementaire et sur le plan financier.

Pour les secteurs spécifiques des compléments alimentaires à allégations santé et les cosmétiques, le durcissement de la réglementation européenne pourrait permettre de faire émerger des projets de développement de produits à forte valeur ajoutée. Le frein viendrait alors pour les industriels et PME innovantes du coût financier des études associées.

OSEO-BPI France a pour vocation dans son activité de soutien à l'innovation de partager le risque financier des projets de ce type, à partir du moment où il existe in fine une perspective commerciale. Ainsi en 2012, OSEO-BPI France a soutenu sous forme d'aide à l'innovation, 28 projets de développement réglementaire de produits thérapeutiques pour un montant global de 38 M€. Il s'agit de 3 programmes ISI (innovation Stratégique Industrielle) (24 M€) et 25 projets mono-partenaires pour (14 M€). Le soutien dans le secteur des technologies médicales plus modeste en nombre et en montant.

Virginie Fontaine est responsable du secteur de la Santé à la Direction de l'Expertise Innovation d'Oseo depuis 2008 (siège, Maisons-Alfort 94), qui finance et soutient l'innovation et la croissance des entreprises, à toutes les étapes cruciales de leur vie.

Elle a pour mission principale l'analyse technico-économique et l'instruction de projets d'innovation en particulier en soutien aux chargés d'affaires innovation en région.

Également référente de la filière des Industries et Technologies de Santé dans le cadre du CSF (Comité Stratégique des Filières), elle interagit avec les différents acteurs, publics et privés, du secteur.

Virginie Fontaine est titulaire d'un doctorat en neurosciences de l'université Paris XI et d'un DESS CAAE (Certificat d'Aptitude à l'Administration des Entreprises) de l'IAE de Rouen. Pendant près de 2 ans, elle a travaillé dans le domaine des stéroïdes au laboratoire INSERM U478. Puis, en 2000, elle a participé à la création de la société MAPREG SAS (Paris Biotech Santé, Le Kremlin Bicêtre 94). En poste en tant que chef de projet R&D pendant 8 ans, elle a contribué à l'identification de candidats médicaments pour le traitement des traumatismes médullaires et cérébraux.

François CUENOT – ANSM

François Cuenot est coordonnateur animation scientifique à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Il est en charge de l'accompagnement de l'innovation, qui s'adresse aux porteurs de projet issus de laboratoires de recherche, de start-ups et de petites entreprises. Il gère également les appels à projets de recherche organisés par l'Agence.

Titulaire d'un doctorat de chimie-physique, il a occupé divers postes de chercheur à l'Université de Stanford (USA), à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) et plus récemment au CNRS comme ingénieur projets dans le domaine de l'imagerie moléculaire préclinique.

Compte-rendu** :

Dans le cadre de la Loi du 29 décembre 2011, l'ANSM a pour mission de promouvoir l'innovation. Elle accompagne les porteurs de projets (CHU, laboratoires académiques, TPE, PME) par son éclairage réglementaire et scientifique (réponse à questions, rencontres, point d'information). Cette démarche est gratuite mais formalisée. Un dossier doit être rédigé par le demandeur pour présenter son projet, produit ou questions et proposer ses propres réponses. Les interlocuteurs de l'ANSM peuvent ainsi évaluer le degré de connaissance de la réglementation du demandeur pour mieux l'aider et l'orienter.

Alexandre REGNIAULT – Avocat à la Cour

Résumé* :

Les différentes réglementations sur les substances chimiques ou les produits de santé autorisés au niveau européen, dont les médicaments de thérapie innovante, imposent des exigences renforcées en matière de sécurité des produits innovants, que ce soit au stade de leur développement ou de leur commercialisation. Si ces exigences sont légitimes au regard de l'objectif de protection de la santé publique et de l'environnement, elles rendent plus coûteuses et contraignantes la réalisation des études nécessaires à la démonstration de la qualité et la sécurité de ces produits, leur commercialisation et leur surveillance. Elles peuvent alors se révéler un obstacle à l'innovation et la mise sur le marché de produits innovants par les PME.

Ces contraintes ont été pour partie prises en compte par le législateur européen qui a mis en place certains outils afin de les limiter. Ainsi, en ce qui concerne l'obtention et le maintien des autorisations des médicaments ou de l'enregistrement des substances chimiques développées par les PME, des dispositions prévoient une diminution des redevances à payer, ainsi qu'une assistance administrative, par exemple la prise

Alexandre Regniault est Avocat, associé au sein de l'équipe Sciences de la Vie du cabinet Simmons & Simmons LLP, où il anime par ailleurs l'activité Propriété Intellectuelle. Il intervient au profit des entreprises de la santé et des biotechnologies, en matière réglementaire, contentieuse et de pratiques commerciales.

Il est l'auteur d'articles et animateur de conférences sur l'environnement juridique et réglementaire des activités et produits de santé. Alexandre Regniault est Vice-Président de France Biotech et administrateur de l'Association des Cadres de l'Industrie européenne des Dispositifs Médicaux (ACIDIM).

en charge des traductions par les autorités. Également, les PME qui mettent au point un médicament de thérapie innovante, peuvent soumettre à l'EMA toutes les données pertinentes sur la qualité et, lorsqu'elles sont disponibles, les données non cliniques, en vue d'une évaluation scientifique et d'une certification. Postérieurement à l'autorisation, elles peuvent solliciter, moyennant des redevances réduites, l'avis scientifique de l'EMA sur la conception et la mise en œuvre de la pharmacovigilance et du système de gestion des risques.

Ces dispositions soulèvent de nombreuses questions sur le plan juridique, notamment en ce qui concerne le caractère contraignant des avis des autorités, et leur impact sur la responsabilité des PME vis-à-vis des consommateurs, des autorités et des autres acteurs de l'innovation, tant sur le plan civil, pénal que déontologique. L'impact de cette intervention du législateur sur l'équilibre concurrentiel entre les acteurs pourrait également devoir être analysé.

Enfin, se pose la question de la façon dont les PME et leurs syndicats peuvent, en amont, exercer une influence sur l'élaboration de ces dispositions auprès des institutions européennes, la plupart des produits innovants faisant l'objet d'autorisations ou d'enregistrements au niveau européen, dans le respect, bien évidemment, des règles de transparence et d'indépendance.

Compte-rendu** :

Le cabinet d'avocats Simmons & Simmons propose d'accompagner les industries de la santé et des biotechnologies sur les aspects réglementaires (gestion des essais cliniques, distribution des produits, vigilances associées) et sur les activités contentieuses (administrative avec les autorités, commerciale, distribution, responsabilité du fait des produits). De plus, le cabinet a une fonction associative avec France Biotech qui permet d'échanger sur son forum, d'informer, et de faire connaître les industries du secteur. Ainsi, certains problèmes réglementaires auxquels sont confrontées les entreprises peuvent être remontés auprès des parlementaires européens pour faire évoluer la réglementation et permettre le développement d'innovations.

Constantinos ZIOGAS – EMA

Résumé* :

L'objectif de la présentation du bureau PME de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a été de faire connaître l'accompagnement de l'innovation adaptée aux PME en mettant l'accent sur les principaux axes de fonctionnement.

La présentation a abordé d'abord le processus de validation d'une entreprise en tant que PME au vu de la définition européenne (entreprises de moins de 250 salariés, chiffre d'affaires annuel <50 millions € et bilan <43 millions €).

Les incitations disponibles auprès de l'EMA ont ensuite été brièvement présentées : l'assistance aux questions réglementaires et administratives, les réductions et exemptions de redevances, le conseil scientifique qui permet de sécuriser le plan de développement dans l'objectif d'une demande d'AMM, les services de traduction du résumé des caractéristiques du produit et notice, et la stratégie de communication (rencontres et formations, manuel de l'utilisateur à l'usage des PME, bulletins d'information).

Constantinos Ziogas is principal administrator in the SME Office at the European Medicines Agency.

Since joining the Agency he has held several positions initially managing centralised marketing authorisations applications for biologicals and new chemical entities. Thereafter he served as scientific administrator in the Scientific Advice and Orphan Drugs Division coordinating scientific advice on drug development to pharmaceutical companies. Since 2007, Constantinos Ziogas works in the SME Office at the European Medicines Agency. He is a graduate in medicine from the Free University Of Brussels where he also completed a training pharmaceutical medicine. Constantinos Ziogas is also a member of the EMA Innovation Task Force and the EMA Audit Committee.

Discussion générale

Pour développer un produit innovant la première étape consiste à bien positionner son produit et à définir le cadre réglementaire auquel il se rapporte. Par exemple, un pansement avec des phages comporte un côté thérapeutique fixe. Mais comme les phages sont vivants, ils peuvent être modifiés et, dans ce cas, le produit se rapproche plus du cadre du vaccin. Le diagnostic préalable du projet permettra d'identifier les contraintes réglementaires, et il sera plus facile de questionner ensuite l'ANSM sur des points plus précis.

Ensuite, le statut de l'entreprise (PME innovante, jeune entreprise innovante, ...) va définir les structures auxquelles elle peut s'adresser sachant que chaque organisme fixe ses propres critères d'inclusion. La situation géographique est également à prendre en compte pour pouvoir bénéficier des aides régionales. Des aides financières ont été développées par les politiques d'incitation au développement des entreprises avec un crédit d'impôt innovation, mais également des bourses CIFRE qui permettent d'employer un étudiant en thèse.

Pour développer un nouveau produit, son utilisation chez l'enfant, et bientôt chez la personne âgée, devra être étudiée. A ce niveau, la plateforme ECRIN labellisée par l'Europe, peut accompagner la coordination de projets d'essais cliniques multi-sites dans l'Union Européenne. Mais, des problèmes d'éthique subsistent sur l'acceptabilité du risque encouru par l'enfant, ou sur l'éventuelle difficulté à obtenir un consentement éclairé chez la personne âgée. De plus, la fréquente polymédication chez le sujet âgé, peut remettre en cause la fiabilité des résultats obtenus.

Enfin, la question de la viabilité économique des projets est un réel enjeu pour les PME. Dans le cas de la médication traditionnelle à base de plantes, le cumul des exigences réglementaires appliquées aux matières premières (REACH, données de génotoxicité, certification BPF,...) semble disproportionné par rapport aux moyens des fournisseurs. De nouvelles matières premières sont ainsi inexploitées du fait de la complexité des démarches, ce qui pose un réel problème d'innovation dans ce domaine.

Le principe de précaution frein ou moteur de l'innovation

Remarques du coordinateur : Yves TILLET, Directeur, Cabinet WHITE-TILLET

Le principe de précaution est un sujet difficile à aborder et encore plus à traiter si on veut éviter des propos de type « tarte à la crème » ou des prises de position « idéologiques ».

C'est pourquoi les organisateurs du colloque ont fait appel à plusieurs experts de formation et donc de sensibilité différentes, mais tous expérimentés car confrontés à maintes reprises dans leur vie professionnelle à cette question qu'ils soient chercheurs, médecins, toxicologues ou juristes ; c'est ce qui donne du poids à leurs propos.

Tous, admettent le principe, mais tous aussi estiment qu'aujourd'hui, par crainte ou par démagogie, on propose voire on impose trop souvent son application soit mal à propos soit de façon outrancière.

Un peu comme si le principe de précaution se transformait en caution du principe.

Yves Th. Tillet est pharmacien, diplômé de physiologie et biochimie, de l'Institut d'Administration des Entreprises et du Centre des Hautes Etudes en Marketing et Stratégie.

Yves Th. Tillet a commencé sa carrière professionnelle dans la biologie hospitalière et la pharmacie clinique. Il a ensuite été en 1983 directeur général associé d'un cabinet de consultants spécialisé en Europe dans l'Enregistrement et le Licensing " in & out " de médicaments (IDD), puis a créé et dirigé en 1985 une société de services spécialisée dans les Essais Cliniques et la Biostatistique (Clinica & Statistica). Durant cette période, il a organisé, avec le concours d'Experts reconnus, de nombreux

Discussion générale

Lorsque la presse s'attaque aux produits de santé, par exemple aux dangers de la vaccination, les entreprises peuvent exercer un droit de réponse ou mener des actions en diffamation pour se défendre. Mais il serait préférable d'utiliser les canaux des autorités et de diffuser une information cohérente et juste sous la responsabilité des Ministères pour rétablir la vérité vis-à-vis de la population et conserver ainsi sa confiance. Le rôle des experts est crucial dans ces situations ; communiquer de façon proactive leur avis permettrait d'éclairer sur les risques éventuels et les décisions à prendre.

Pour faire reconnaître la variabilité individuelle dans l'origine d'un dommage causé à la personne suite à l'utilisation d'un produit de santé, il faut que l'entreprise qui met le produit en question sur le marché se batte pour obtenir l'étude individuelle de chaque dossier de demandeurs.

La prise en compte du principe de précaution dans la mise au point des produits cosmétiques pose question. En effet, la loi interdit l'utilisation des animaux de laboratoire pour effectuer des tests mais les cosmétiques doivent être sûrs avant d'être efficaces. Il est recommandé d'effectuer des essais in vitro et in silico. D'autres essais seront-ils nécessaires avant de passer à l'utilisation chez l'homme ?

Le principe de précaution nécessiterait d'être mieux expliqué pour le rendre plus pragmatique et permettre de mettre en place des protocoles d'action clairement établis sans générer pour autant de nouvelles contraintes réglementaires.

Philippe MASSON - *EVIC France*

Résumé* :

Partant d'une question d'actualité qui a déstabilisé bon nombre de consommateurs puis rappelé comment la simple évocation d'un risque peut conduire de manière injustifiée à de nouvelles dispositions réglementaires, la première partie de l'intervention consistera à discuter les différences essentielles existant entre règles de prévention et de précaution. Seront ensuite discutés les apports du principe de précaution et les risques de débordements auxquels peut conduire son utilisation à mauvais escient pour finalement conclure à l'absolue nécessité de procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque avant d'y recourir.

After a training at the Medical and Sciences Universities of Paris Pr Philippe MASSON was graduated as biologist.

Pr Philippe MASSON had teaching activities as regular associated professor in Technology and Experimental Cosmetology at the University of Bordeaux (France) and at the Free University of Brussels (Belgium).

Pr Philippe MASSON is curenly General Manager of the EVIC International Organization, a group of limited service companies concerning safety and efficacy assessment mainly on drugs, chemicals and cosmetics.

He is a scientific expert close to the French and EU Authorities and is former member of the SCCP (Scientific Committee on Consumer Products), European Commission.

He performed till to now 36 publications, 20 posters and more than 200 oral presentations.

Compte-rendu** :

Le principe de précaution est fondé en 1992 lors de la conférence de Rio. Il est créé pour protéger l'environnement en prévoyant d'anticiper des risques éventuels plutôt que d'en réparer les conséquences. Le principe de précaution est ensuite complété par deux autres notions : le critère de faisabilité, qui fait intervenir des enjeux économiques, puis l'homme dans cet environnement, avec des applications notamment au niveau de la santé. L'objectif visé est de garantir un niveau élevé de protection de l'environnement grâce à des décisions préventives en cas de risque. Utilisé à bon escient, il devrait permettre d'effectuer une évaluation correcte du rapport bénéfice / risque pour l'homme et pour l'environnement. Cependant, la recherche de sécurité absolue peut limiter la prise de risque et donc l'innovation. La notion de risque acceptable est essentielle pour garantir une démarche éthique et responsable.

Résumé* :

Dans la réglementation des essais cliniques en Europe, un excès de précaution a sans doute exercé un rôle de frein aux activités de recherche.

Le modèle américain, adopté par un grand nombre de pays, distingue études d'enregistrement, supervisées par l'autorité réglementaire, et les autres études, simplement supervisées par les comités d'éthique selon des recommandations éthiques.

Ce faisant, le niveau de protection des patients varie selon la nature du promoteur et l'objectif de l'étude.

En partie fondée sur le modèle de la loi Huriet en France, l'approche Européenne adoptée dans la Directive 2001/20/EC consiste en revanche à encadrer les essais cliniques par la loi, sans faire de différence selon l'objectif (essais d'enregistrement vs. autres études) ou selon la nature du promoteur.

Ceci a cependant conduit à alourdir considérablement la supervision de certaines études, et la communauté scientifique a donc prôné une approche fondée sur le risque.

Cette requête a été prise en compte dans le projet de Règlement Européen, actuellement en discussion au Parlement et au Conseil, qui doit remplacer la Directive de 2001.

Surtout, une Recommandation du Conseil de l'OCDE a été adoptée en décembre 2012 afin d'harmoniser au niveau mondial et d'adapter au risque le cadre réglementaire des essais cliniques, de façon plus fine que ne le propose l'actuel projet de Règlement Européen.

Il s'agit en effet, pour chaque étude :

1. d'effectuer une évaluation du risque prenant en compte l'ensemble de déterminants du risque (risque pour les droits des patients, risque pour l'intégrité et la sécurité des patients, risque lié à la crédibilité résultats et à leur impact sur la santé publique), afin d'adapter les mesures de contrôle;

Adjoint au chef de secteur biologie-santé, Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Paris (depuis 2009).

Coordinateur ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network), INSERM, Paris (depuis 2004)

PU-PH (biologie cellulaire/neurologie) Université Bordeaux2/CHU Bordeaux (depuis 1997)

Après une formation scientifique et médicale orientée vers les neurosciences et la neurologie, Jacques DEMOTES-MAINARD a exercé en parallèle en tant qu'enseignant (physiologie puis biologie cellulaire), médecin hospitalier (neurologie et explorations fonctionnelles), et chercheur (Inserm U176 et U394) dans le domaine des neurosciences fondamentales (en particulier transduction du signal, et rôle des médiateurs de l'inflammation dans les tumeurs, les troubles de l'humeur, et les affections neurodégénératives).

A partir de 2001, Jacques DEMOTES-MAINARD a dirigé un Centre d'Investigation Clinique, puis initié en 2004 le programme ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network, www.ecrin.org), infrastructure de recherche permettant de réaliser des essais cliniques multinationaux indépendants en Europe, financé par des fonds publics (essentiellement 6e et 7e PCRD de l'Union Européenne, et subventions des États Membres). ECRIN est aussi partenaire de nombreux projets de recherche (essais cliniques indépendants financés par le 7ePCRD ou IMI), mais aussi projets structurants dans le domaine de la législation, de la formation, du traitement des données, de la communication avec les patients et les citoyens. A compter de 2013, ECRIN sera doté d'un statut d'organisation internationale (ERIC). Ces activités l'ont également amené à participer à diverses initiatives de stratégie et de politique scientifique en Europe ou dans le monde. En particulier il a présidé le groupe de travail qui a rédigé la Recommandation du Conseil de l'OCDE sur l'approche fondée sur le risque dans la réglementation des essais cliniques¹.

Enfin depuis 2005 il est chargé de mission, puis adjoint au directeur (et à plusieurs reprises directeur intérimaire) du département biologie-santé au sein de la DGRI du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, plus particulièrement en charge des aspects santé.

Médecin, interne des hôpitaux, neurologue (1987) - DEUG mathématiques / physique, licence informatique (1979) - Maîtrise physiologie (1979) - DEA neurosciences (1983) - Doctorat neurosciences (1991) - Habilitation à Diriger les Recherches (1996) - Visiting Scholar, Center for Neural Science, New York University (2000) - Auditeur IHES (2008) - Executive MBA (2009)

2. et de stratifier les essais selon le statut d'autorisation de mise sur le marché du produit étudié : nouveau produit, produit autorisé mais employé hors de son AMM, produit autorisé employé dans le cadre de son AMM. L'adaptation de la supervision des essais permet une économie de ressources qui peut s'avérer considérable, en particulier pour les études destinées à optimiser les stratégies thérapeutiques.

Compte-rendu** :

En Europe, les essais cliniques sont encadrés par la loi suite à l'adoption de la Directive 2001/20/EC. Cette réglementation apportant une approche fondée sur le risque, a cependant considérablement alourdi la supervision de certaines études et entraîné une augmentation drastique des coûts. Aux USA, au Japon et en Australie, une réglementation plus fine en fonction du statut du médicament testé rend ces pays plus attractifs pour conduire des essais. Une réflexion a donc été menée par l'ECRIN pour harmoniser l'encadrement des essais cliniques et rendre possible des essais multinationaux. Une recommandation du Conseil de l'OCDE a été adoptée dans ce sens en décembre 2012. Chaque étude doit prendre en compte les différents critères de risque (droits des patients, intégrité et sécurité des patients, crédibilité des résultats et impact sur la santé publique) et doit stratifier les essais selon le statut d'autorisation de mise sur le marché du produit étudié (nouveau produit, produit autorisé mais employé hors de son AMM, produit autorisé employé dans le cadre de son AMM). L'évaluation par le risque a permis d'établir des principes communs d'adaptation au risque. Les patients sont prêts à prendre des risques en participant aux essais cliniques si l'innovation testée leur permet d'améliorer leurs conditions de vie.

Résumé* :

«En cas de doute abstiens-toi». Cet adage vieux comme le monde rappelle que la précaution n'est pas un précepte nouveau. Le philosophe Hans Jonas a théorisé le concept pour la science et ses applications. Le concept est devenu principe, le principe de précaution (PP), puis une règle constitutionnelle.

Le PP a été défini à l'origine pour traiter les problèmes environnementaux. Il s'applique maintenant à n'importe quelle innovation. Ce principe est sensé s'appliquer à des situations à hauts dangers potentiels mais mal connus (effet de serre). Il permet d'imposer un arrêt transitoire et donc réversible du développement d'un procédé. Il doit s'accompagner d'études permettant à terme de prendre des décisions éclairées. Il ne doit pas imposer des dépenses excessives et ne pas entraver sans raison le devenir du procédé.

Une question est celle de savoir si le PP est utile. Les pays développés disposent d'agences et d'experts qui rendent redondant le PP. Rien n'indique en effet que les pays qui n'appliquent pas le PP sont moins bien protégés que les autres. Il peut se faire que les agences ne remplissent pas parfaitement leurs fonctions. Il convient alors de les réformer mais non d'ajouter une nouvelle réglementation, le PP.

Une difficulté est celle de savoir à quelle(s) étape(s) du développement d'un projet doit s'appliquer le PP. Une application précoce a de bonnes chances de faire avorter le projet car les experts peuvent avoir bien perçu l'importance du projet pour la société mais beaucoup moins l'opinion publique très souvent mal informée et maintenue dans une atmosphère de peur et de suspicion par les médias et les groupes de pression. Une application tardive peut s'avérer difficile au moment où apparaissent clairement l'intérêt du projet et ce qu'a coûté son développement. Un suivi continu bienveillant et critique paraît une attitude plus constructive. La mise en œuvre du PP est juridiquement floue, ce qui autorise tous les abus.

Dans son livre «Qu'est-ce que le principe de précaution?», Denis Grison identifie trois clefs pour assurer le succès du PP :

1. Bon escient : nous en sommes loin dans bien des cas (seuil du niveau des ondes électromagnétiques, essais de toxicité sanitaire des OGM, vaccin de l'hépatite B, consommation des protéines animales transformées etc.).
2. Bonnes procédures : la décision d'appliquer le PP devrait être accompagnée d'une information claire et régulière propre à entretenir la confiance de l'opinion publique.
3. Bon esprit : la bonne foi requise est manifestement souvent absente; les lanceurs d'alerte doivent être protégés mais il faut tout autant se protéger des lanceurs d'alerte auto proclamés; les gouvernements instrumentalisent et dévalorisent dangereusement les experts, le PP n'est trop

Directeur de recherche honoraire de classe exceptionnelle de l'INRA. Étude des gènes des protéines du lait (1968-2008).

Création de modèles d'animaux transgéniques pour l'étude de maladie humaines. Expert à la CGG (Commission du Génie Génétique) (1989-2009), l'AFSSA/ANSES-CES Biotechnologie (2004-2012), l'EFSA, FAO, l'OMS, le Codex Alimentarius, l'OCDE, l'Intercommission de l'INSERM, Thérapies Substitutives (1995-1999) et la CSS4 de l'INSERM (2008-2012).

Projet Pegasus (www.projectpegasus.eu) : Impact des animaux transgéniques dans l'UE (2009-2012). Co créateur et conseiller scientifique de BioProtein Technologies (production de protéines thérapeutiques dans le lait) (depuis 1998). Enseignement de bioéthique européen (projets de l'UE BioTethics et BIOTETHED) (2003-2008). Correspondant à l'Académie d'Agriculture de France. Participation à la vulgarisation scientifique (débat publics, media, articles, livres). Président de l'AFIS (Association Française pour l'Information Scientifique) (depuis 2011).

Prix Jeannine COURRIER de l'Académie des Sciences (France) (1979), Grand prix de Science de l'Académie Internationale de Lutèce (1997), Officier du Mérite Agricole (2004), Grande Médaille d'Or Sciences, Arts-Sciences-Lettres (2012).

souvent qu'un principe de tranquillité et d'immobilisme pour les décideurs et certains groupes de pression, impropre à assurer la protection des citoyens.

Compte-rendu** :

Les médias jouent un rôle important dans la mise en œuvre du principe de précaution lorsqu'ils rendent public un risque existant. Pour montrer qu'elles agissent, les autorités répondent souvent par une surenchère de mesures qui effraie la population. Les résultats obtenus vont alors dans le sens opposé à l'objectif visé par le principe de précaution : se donner les moyens de réagir face à un risque. C'est pourquoi, l'expertise pour évaluer la situation et proposer des solutions adaptées est essentielle pour ne pas engendrer des situations paralysant le progrès. Les activités des experts doivent être mieux contrôlées pour qu'ils ne soient pas instrumentalisés par les Autorités tout en préservant un climat de confiance.

Une bonne démarche serait de mettre en place un protocole à suivre avec : des lanceurs d'alertes approuvés (et non auto déclarés), une analyse de la situation par les experts, la mise en place d'actions par le gouvernement, et surtout des bulletins d'information diffusés à des échéances définies à la population pour garder la confiance des citoyens.

Sylvie GALLAGE-ALWIS - Avocat à la cour

Sylvie Gallage-Alwis est Avocat à la Cour et Solicitor in England & Wales. Elle est Collaboratrice Senior au bureau de Paris du cabinet Hogan Lovells au sein du département Contentieux. Elle a une expérience significative en contentieux commercial et en responsabilité du fait des produits, gérant des contentieux nationaux et transfrontières complexes. Sylvie Gallage-Alwis assiste et représente les clients du cabinet devant les juridictions civiles, administratives, commerciales et pénales.

Elle a développé une expertise particulière en matière de sécurité de produits et a mené à ce titre plusieurs rappels de produits paneuropéens. Dans ce cadre, elle a été amenée à se concentrer sur tous les produits de consommation et conseille à ce titre de nombreux fabricants qui ont souhaité s'implanter ou développer leur présence en France et en Europe. Elle gère pour beaucoup leurs relations avec les autorités françaises de contrôle du marché.

Compte-rendu** :

Le principe de précaution est une incertitude face à un danger, un risque qui affecte de manière grave et irréversible l'environnement. Ces dernières années, il inspire les tribunaux qui s'orientent vers un régime de responsabilité préventif et quasi-automatique. Ces derniers forgent leur opinion sur les risques en se basant sur les publications se rapportant au sujet à juger et notamment à la quantité d'articles se prononçant sur l'existence d'un risque ou au contraire niant son existence. Deux décisions du Conseil d'Etat insistent, d'une part, sur la nécessité des éléments circonstanciés pour fonder le jugement, et d'autre part, sur l'utilisation du principe de précaution dans le but d'évaluer s'il y a un risque et non de condamner. L'objectif est de peser le danger de l'innovation face à son utilité pour la société. Pour les industriels, le fait de respecter les normes ne suffit pas, ils doivent apporter la preuve qu'ils respectent la réglementation, que tout a été mis en œuvre pour limiter les risques et qu'ils ont formé et informé les salariés et les consommateurs. Il est important pour les entrepreneurs de conserver de la documentation qui pourra servir de preuve en cas d'instruction future.

Expertise des produits innovants : données, moyens, indépendance

Remarques du coordinateur : *Olivier DELMAS, INERIS*

L'innovation est stimulée par une interaction forte entre chercheurs académiques et industriels. Or l'évaluation des risques et l'approbation de la mise sur le marché des produits nécessitent des experts en contact avec la recherche et l'industrie. Comment conduire une expertise en toute indépendance ? Le contexte réglementaire se complexifie. Le principe de précaution est fondé sur l'incertitude. Le règlement REACH demande de ne pas se contenter de résultats de tests, mais de prendre en compte le « poids de l'évidence » en vertu duquel toutes les données disponibles et toutes les propriétés sont considérées globalement et non plus séparément, et réévalué périodiquement. L'expert est au centre des parties prenantes pour éclairer la décision, en vue de protéger la société des dangers et des risques, tout en la faisant bénéficier des innovations. Comment peut-il réussir à utiliser ses connaissances, resté légitime et reconnu, dans ce contexte réglementaire mouvant et sur fond de controverses ?

Olivier DELMAS est chargé de mission recherche partenariale à la direction scientifique de l'INERIS. Sa mission est de créer des liens entre les programmes scientifiques de l'institut et les besoins des acteurs socioéconomiques, en matière de maîtrise des risques.

A partir de sa formation d'Ingénieur en génie biologique de l'Université de Technologie de Compiègne, Olivier Delmas conduit des projets en biotechnologies. Il a réalisé une thèse de doctorat sur le lait maternel à l'Université de Lille, poursuivie en contrat post-doctoral à l'Institut Pasteur de Lille. Il a développé des produits cicatrisants dérivés du sang, au LFB (Laboratoire Français des Biotechnologies) puis dans une PME innovante de dispositifs médicaux. Il s'est ensuite orienté vers le conseil en innovation, à Oséo, où il a accompagné la création de plusieurs entreprises de biotechnologies. Il a rejoint l'INERIS en 2007.

Discussion générale

Doit-on permettre au public d'accéder aux données ?

Les entreprises fournissent les données aux agences qui les rendent publiques dans certains cas. Est-il souhaitable que toutes les données soient accessibles ? Pour les substances chimiques enregistrées à l'ECHA en application du règlement REACH, les données toxicologiques sont en libre disposition, ce qui permet aux ONG d'alerter les gouvernants et l'opinion (voir aussi à ce propos l'intervention plus haut de Louis-Marie Hodebine sur les lanceurs d'alertes et le principe de précaution). Ce n'est pas sans risque de faire porter le discrédit sur une substance ou une société à tort, les informations devant être analysées, interprétées et pondérées par des analyses rigoureuses. Dans le domaine du médicament, et des produits innovants, il faut protéger la Propriété Intellectuelle et le secret de fabrique. C'est pour cela que les industriels peuvent contrôler le contenu des « Public Assessment Report », mais ils doivent aussi faire des efforts pour permettre une interprétation objective. L'EMA, à la demande de la commission, a commencé à élaborer des recommandations pour aller vers plus de transparence, puis ses travaux ont été suspendus, sous la pression des lobbys. Au-delà des données, c'est la justification par les agences de leurs

recommandations, les méta-analyses (quelles données retenues ou rejetées), les échanges avec le demandeur, qui devraient être rendus publics. Dans l'exemple de l'OGM MO863, pourquoi ne pas avoir justifié de la non demande d'essais complémentaires ?

L'enjeu est de restaurer la confiance de l'opinion dans les agences et dans les experts. Que ces derniers soit contrôlés voire critiqués fait l'objet du jeu normal, qu'ils soient discrédités cause préjudice à la société toute entière, par des actions militantes parfois violentes, par des décisions biaisées bloquant l'innovation voire même la sécurité sanitaire. Si les experts ne doivent pas participer aux prises de décision politiques, leurs avis ne doivent pas être détournés pour une exploitation politique.

Plusieurs pistes sont avancées en ce sens. Partir du principe général selon lequel toutes les données doivent être accessibles, mais d'une façon organisée, via des relais qualifiés (presse spécialisée, ONG dotées de compétences scientifiques), sur justification de la demande. Le pouvoir politique et les agences doivent également défendre, y compris devant les tribunaux, les experts injustement attaqués. Le rôle de l'expert doit être désacralisé, placé dans son contexte, expliqué. Enfin, la concertation entre des experts venant du créateur du produit, du milieu scientifique, et du réglementaire, doit être développée.

François VERDIER, Sanofi Pasteur

François VERDIER PharmD, PhD, MBA - Associate VP, Regulatory Affairs - Sanofi Pasteur.

François Verdier a obtenu un doctorat en Pharmacie à l'Université de Lyon et un PhD à l'université de Paris en Immunotoxicology.

Avant de rejoindre Sanofi Pasteur, François Verdier était Directeur d'études puis Business Development Manager chez MDS, Saint Germain sur l'Arbresle Fr., laboratoire spécialisé dans les études de toxicologie.

Il a intégré Sanofi Pasteur à Lyon en décembre 1998 en tant que Senior Director, Non-clinical safety and Pharmacodynamics où il était chargé de l'étude de l'innocuité des vaccins. A ce titre, il a représenté l'industrie pharmaceutique pour la rédaction de lignes directrices sur l'évaluation non-clinique des vaccins et est l'auteur d'articles et de chapitres d'ouvrage dans ce domaine.

François Verdier a rejoint en 2006 les Affaires Réglementaires de ce même laboratoire pharmaceutique en qualité d'Associate Vice President & Head, Affaires Réglementaires France puis en 2009 il a pris la responsabilité des affaires réglementaires pour l'ensemble des produits en développement. Ce rôle l'amena à passer 2 ans aux États-Unis. Avec ses équipes basées en France au Canada et aux États-Unis, il a ainsi contribué au développement clinique et à l'enregistrement de plusieurs vaccins (vaccins pédiatriques, vaccins contre la grippe, vaccin contre l'encéphalite japonaise ...). Le développement des vaccins implique notamment des contacts fréquents avec les autorités de santé aussi bien en Europe et aux États-Unis que dans le reste du monde. Son projet principal à ce jour est le développement d'un vaccin contre la Dengue, maladie pour laquelle il n'existe pas de moyen prophylactique.

Compte-rendu** :

François Verdier a fait état de recommandations pour la gestion des données requises par la réglementation dans le cadre du développement d'un produit innovant. L'innovation allant plus vite que la réglementation, il peut être justifié de s'en écarter de manière scientifique solide. Il a notamment évoqué la nécessité de recourir tant à des experts internes (qui sont souvent ceux qui connaissent le mieux le projet) qu'à des experts externes (qui peuvent vérifier la pertinence d'une stratégie grâce à leur regard extérieur). Il a également insisté sur l'importance de la transparence dans les relations entre les partenaires et les autorités, et sur l'intérêt de discuter le plus tôt possible avec les agences, notamment via les 'scientific advices' pour la rédaction d'un dossier, afin de permettre l'interaction entre l'expertise des industriels et l'expertise des agences.

Patrice RAT, Professeur, Faculté de Pharmacie Paris Descartes

Compte-rendu** :

Face à la quantité de produits à évaluer, plusieurs problèmes apparaissent. En premier lieu, les responsables d'enregistrement font des interprétations en leur faveur, par exemple sur les « read across ». En second lieu, les évaluateurs, en particulier les toxicologues qui sont à l'interface entre la chimie et la biologie, ne sont pas assez nombreux et les formations sont insuffisantes. A titre d'exemple, la nouvelle réglementation concernant les produits cosmétiques requiert la détention d'un diplôme professionnalisant pour l'évaluation des risques toxiques. Or, il n'existe pas de formation de base dans ce domaine en France. Les agences pourraient être sollicitées pour aider à la définition des contenus. En troisième lieu, les plateformes concernant les méthodes alternatives à la recherche sur l'animal et la sécurité sanitaire sont insuffisantes. En dernier lieu, la recherche appliquée aux méthodes alternatives est peu développée et n'est pas valorisée en

France. Afin d'accroître la formation des toxicologues, la Faculté de pharmacie de l'Université Paris Descartes a mis en place un nouveau Master 2 professionnel « Toxicologie humaine, Evaluation des risques et Vigilance » ainsi qu'un DU « Evalueur de sécurité et des risques toxicologiques ». De même, afin de favoriser la recherche appliquée au regard des méthodes alternatives, elle établit un nouveau laboratoire de toxicologie et une plateforme « toxicologie cellulaire et sécurité sanitaire ».

David DEMORTAIN, *Chargé de recherche, INRA SenS (Sciences en Société)*

David Demortain est sociologue à l'INRA, au sein du centre SenS (Sciences-en-Société). Ses recherches portent sur les rapports entre savoirs et action publique, notamment dans la régulation sanitaire et environnementale (sécurité alimentaire, contrôle des médicaments et des produits chimiques...). Il traite de ce thème sous différents angles : le rôle des experts dans le développement de normes sanitaires internationales, la construction des sciences réglementaires comme la toxicologie, ou la diffusion des outils d'évaluation des risques. Il a récemment publié La mondialisation des experts (Ellipses, 2012).

Compte-rendu** :

La sociologie de science en société étudie la façon de « faire preuve » qui diffère d'un pays à l'autre, ou qui évolue et s'exacerbe lors de situations de crise. Aux Etats-Unis, la statistique et la modélisation servent de bases objectives pour les prises de décision, les experts défendent la partie qui les a mandatés et le juge tranche sur débat contradictoire d'experts. En Europe, l'expert ou le comité d'expert focalise les contradictions entre le besoin de disposer de compétences, acquises par l'expérience au contact de la réalité, et l'indépendance par rapport à cette même réalité. A titre d'exemple, suite à la crise de la vache folle, l'EFSA a été créé avec comme slogan « Indépendance – Excellence – Transparence », mais ce qui ne l'a pas mis à l'abri de polémique récentes. Pour résoudre cette tension, portée notamment par les parties (ONG et industriels se faisant face), le sociologue préconise d'explicitier les ingrédients utilisés pour l'évaluation (protocoles, lignes directrices, normes, conseils scientifiques). C'est du rôle des agences sanitaires, qui coiffent les experts, d'être les garants de l'intégrité de la chaîne de l'évaluation, et de communiquer vers le public. Leurs moyens devraient être accrus à cet effet. Le sociologue recommande également d'impliquer toutes les parties prenantes, de façon transparente, y compris les ONG, dans l'élaboration des méthodes d'évaluation, et recommande enfin d'inciter les chercheurs à participer à l'expertise, la séparation entre recherche et expertise est trop forte, les experts utilisant des connaissances trop cadrées.

Daniel TOMÉ, *Président du Département Sciences de la Vie et Santé, AgroParisTech*

Compte-rendu** :

Le travail scientifique et l'expertise présentent des points communs. Tout d'abord, ils font appel à l'excellence scientifique qui provient d'un travail de recherche. On est obligé d'aller chercher des personnes qui connaissent le domaine, et dans ce cas, elles connaissent tout le monde. Ensuite, l'indépendance, d'une façon générale, est nécessaire : indépendance d'esprit, capacité

d'aller dans des domaines nouveaux. Enfin, il faut être capable de mettre en perspective des opinions contradictoires, et d'atteindre le consensus. Pourtant, le travail scientifique et l'expertise relèvent de philosophies différentes même s'ils proviennent d'une même personne. Pour un travail scientifique, les données présentées doivent être suffisamment rigoureuses, et on souhaite apporter un élément nouveau qui permet des discussions pour la communauté scientifique. Pour une expertise, on cherche les risques et les bénéfices pour la population, et on répond à des questions. Contrairement aux chercheurs scientifiques, les experts ne décident pas sur quelle question ils vont travailler : le système est orienté et restreint. Concrètement, face à un dossier d'expertise, on cherche à identifier parfaitement le produit afin de garantir sa reproductibilité. Puis, on regarde si sa fonction représente un bénéfice pour la population, et on s'intéresse aux éléments objectifs entre ce produit et la fonction à laquelle il est associé. Mais, le fil conducteur de l'expertise reste l'intérêt, le bénéfice ou le préjudice de ce produit pour la population. Première question : Savoir de quoi on parle, identifier le produit, garantir la reproductibilité. Deux : la fonction présente-t-elle un bénéfice pour la population, comment est-il démontré. Trois : montrer le lien entre la fonction et l'effet, chez l'homme, dans une population représentative de la population cible.

A RETENIR de cette Table Ronde :

- Former plus de scientifiques à l'expertise, selon des modules définis avec les agences sanitaires,
- Impliquer toutes les parties prenantes, y compris les ONG, dans l'élaboration des référentiels de l'évaluation,
- Expliciter et communiquer les outils de l'évaluation utilisés par les agences sanitaires,
- Restaurer la confiance en permettant la transmission des données, de manière organisée en respectant les contraintes de confidentialité et d'interprétation.
- Accroître les moyens scientifiques de production de connaissance, via des plateformes
- Aller au delà du cadre réglementaire, lorsqu'il est insuffisant, par un dialogue et un échange de données scientifiques rigoureuses, entre les demandeurs, les scientifiques et les autorités, dans un climat de confiance.

Actualités européennes sur l'innovation en matière de santé

PARTENARIAT EUROPEEN D'INNOVATION POUR UN VIEILLISSEMENT ACTIF ET EN BONNE SANTE

Isabelle DÉVÉ - Commission européenne – Direction Générale de la santé et des consommateurs

Résumé* :

Dans le cadre de la stratégie "Europe 2020" visant à promouvoir une croissance intelligente, durable et inclusive à l'horizon 2020 pour l'Europe, la Commission européenne a lancé des "Partenariats Européens pour l'Innovation". Axés sur des défis de société à relever, ces Partenariats font lever sur les acteurs publics et privés et les bonnes pratiques existantes, afin de soutenir l'innovation, de promouvoir les synergies et de susciter la constitution d'une masse critique permettant de dépasser les cloisonnements faisant habituellement obstacle au déploiement de l'innovation et à sa concrétisation en avantages tangibles pour la société.

La Direction Santé et Consommateurs de la Commission s'est vue chargée du lancement du premier Partenariat Européen pour l'Innovation dans le domaine du vieillissement actif de la population.

La finalité d'ici à 2020 est de prolonger les années de vies en bonne santé de 2 ans en moyenne dans l'UE. Ceci impliquerait une triple victoire pour l'Europe :

- permettre aux citoyens de l'UE de mener une vie saine, active et autonome jusqu'à un âge avancé,
- améliorer la durabilité et l'efficacité des systèmes de soins sociaux et de santé,
- développer et déployer des solutions innovantes, favorisant ainsi la compétitivité et la croissance du marché.

A travers des Groupes d'Action, la sélection de Sites de Référence et la mise à disposition d'une plateforme interactive sur Internet, la DG Sanco invite toutes les parties prenantes intéressées à participer à cette mise en synergie des compétences et des savoirs afin de poser les bases d'une société de demain plus adaptée aux besoins des personnes du troisième âge.

<https://webgate.ec.europa.eu/eipaha/>

Fonctionnaire à la Commission européenne – Direction Générale santé et protection des consommateurs, elle est chargée de communication pour le Partenariat européen d'innovation pour un vieillissement actif et en bonne santé.

Diplômée de l'Institut d'Etudes Politiques de Bordeaux, elle a assumé auparavant des fonctions de Chef de projets européens et de coopération décentralisée au sein de collectivités territoriales en Italie (Marie de Modène) et en France (Conseil Régional d'Aquitaine). Son expérience professionnelle l'a aussi amenée à concevoir et réaliser des parcours de formation pour la Fonction publique italienne en matière de gestion de fonds et projets européens.

Les missions de la Direction Générale SANCO de la Commission européenne sont de promouvoir une meilleure qualité de vie des citoyens européens dans les domaines de la santé publique et de la protection des droits des consommateurs. L'unité « Innovation pour la Santé et les Consommateurs » (SANCO 02) est actuellement impliquée dans la coordination et la mise en œuvre du "Partenariat européen d'innovation pour un vieillissement actif et en bonne santé" (<https://webgate.ec.europa.eu/eipaha/>).

ACTION INTER-MINISTERIELLE FRANÇAISE POUR LE PROGRAMME EUROPEEN : INNOVATION POUR UN VIEILLISSEMENT ACTIF ET EN BONNE SANTE

Catherine CHAPEL – DGRI

Résumé* :

En 2050, 22% de la population mondiale aura plus de 60 ans, ces évolutions démographiques, cette révolution de la longévité est un immense progrès de nos sociétés mais également un défi majeur.

Les états membres et l'Union Européenne ont pris la mesure du défi et proposent différentes initiatives afin d'adapter nos sociétés.

Le thème «Santé, évolution démographique et bien-être» a été recensé comme un important défi sociétal qui sera abordé dans le cadre d'Horizon 2020 (2014-2020). Les questions relatives à la vie saine et au vieillissement actif touchent pratiquement tous les secteurs de notre vie et de notre société. De nombreuses initiatives de l'UE apportent déjà une contribution importante aux questions liées à la santé et au vieillissement actif. Citons par exemple: le partenariat européen pour l'innovation "vieillessement actif et en bonne santé"[1]; les programmations conjointes «Plus d'années en meilleure santé», «Recherches sur les maladies neurodégénératives[2]», «une nourriture saine pour une vie saine». Il est également envisagé la mise en place d'une communauté de la connaissance et de l'innovation (KIC) de l'institut européen de technologie dès 2014 concernant l'innovation pour une vie saine et un vieillissement actif. Complémentaire avec les actions en cours, la KIC en tant que partenariat public-privé, devra permettre de réduire le coût sociétal et pécuniaire du vieillissement notamment en valorisant la recherche européenne de haut niveau en produits et services innovants et en opportunités commerciales et marchés nouveaux de la «silver economy».

La KIC doit être un des éléments de structuration de la thématique vieillissement en Europe en luttant contre la fragmentation du secteur, en y apportant la masse critique et en permettant un travail transdisciplinaire qui combine les approches dans une vision holistique associant tous les domaines de la connaissance.

Pour répondre à ce défi dans H2020, les équipes françaises sont-elles prêtes ? Les forces françaises sont multiple mais morcelées, la recherche est peu structurée et non identifiée en tant que telle et surtout sans vision intégrée. De même les financements français sont éparés et ne sont pas ciblés.

Le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, le ministère délégué aux Personnes âgées et à l'Autonomie et le ministère du Redressement productif ont organisé conjointement une réunion d'information et de mobilisation de la communauté vieillissement et ont également créé une cellule interministérielle sur la thématique vieillissement. Un projet de loi sur l'adaptation de la société au vieillissement est en cours d'élaboration. La France s'organise pour répondre à ce défi.

Catherine Chapel docteur en Biologie du vieillissement, est chercheur à la Direction des Sciences du Vivant du CEA depuis 1998 en biologie.

Elle a rejoint en 2011 le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche secteur au service de la "stratégie, recherche et innovation" dans le secteur Biologie Santé, en tant que chargée de mission sur l'articulation des politiques internationales, européennes et nationales en biologie-santé, notamment au niveau du vieillissement.

[1] <https://webgate.ec.europa.eu/eipaha/>

[2] <http://www.neurodegenerationresearch.eu/>

Compte-rendu** :

La part de la population des personnes âgées va considérablement augmenter en Europe dans les années à venir provoquant un changement de paradigme sur la place des personnes âgées dans notre société.

La France présente de nombreuses entités de recherche très diverses sur le thème du vieillissement. Elles peuvent être soutenues par des actions gouvernementales mais c'est en se plaçant au niveau européen qu'elles auront le plus d'opportunité de se développer. Intégrer la communauté de la science et de l'innovation (KIC) est, pour elles, l'opportunité de mettre en commun leurs propositions, de structurer leurs actions et de les rendre visibles au niveau européen. L'institut européen de technologie met en place en 2014 une nouvelle KIC sur le thème : l'innovation pour une vie saine et un vieillissement actif.

La Commission Européenne met en place un système de partenariat pour faire face à ce nouveau défi de société : le "Partenariat européen d'innovation pour un vieillissement actif et en bonne santé" permet d'identifier les faiblesses et de dépasser les obstacles du système d'innovation actuel au niveau européen. Il ne s'agit ni d'un outil normatif, ni d'un outil financier, mais d'un catalyseur d'idées pour faire émerger de nouvelles solutions innovantes, créer une masse critique et amener sur le plan politique une manière nouvelle et innovante de prendre en compte le vieillissement actif. La Direction Générale Sanco propose aux acteurs locaux et nationaux, publics et privés, de prendre part à ce processus et de mettre en avant leurs "engagements", c'est-à-dire des actions qu'ils sont actuellement en train de mener au niveau local ou national et qui misent sur l'innovation dans ce domaine. Six différents Groupes d'Action regroupant des engagements provenant des 28 Etats membres ont ainsi été constitués autour de 6 thèmes prioritaires et regroupent différents acteurs (CHU, PME, collectivités territoriales...) qui travaillent sur le même thème et s'engagent à mettre en œuvre un plan d'action commun au niveau européen. Jusqu'à présent les thèmes retenus comme prioritaires sont les suivants: meilleure prescription et adhérence aux soins médicaux; gestion personnelle de la santé et prévention des chute; prévention du déclin fonctionnel et de la fragilité; modèles intégrés de soins pour les maladies chroniques, incluant la télésurveillance; promotion de l'autonomie, incluant le recours aux TIC; innovation pour un environnement accessible et adapté aux personnes âgées. Des Sites de Référence ont par ailleurs été sélectionnés au niveau européen, constituant des centres d'excellence dans ces domaines. Une plateforme interactive sur internet permet de s'informer et d'échanger sur les sujets d'intérêt (<https://webgate.ec.europa.eu/eipaha/>).

Observation: il n'y a aucune certitude qu'un nouvel appel à engagement soit publié en 2014

Discussion générale

La question de la prise en charge des outils développés grâce à ces différentes structures a été soulevée. Si les différentes aides permettent de mettre au point de nouvelles solutions pour que ces dernières puissent être commercialisées, il est nécessaire de prévoir en amont leur financement par la sécurité sociale par exemple. L'étude de la viabilité du marché envisagé et la stratégie économique à adopter (notamment les retours sur investissement et la pérennité du nouveau produit) sont déterminantes pour que le porteur de projet puisse lancer son activité. Ainsi, un défi de société comme le vieillissement de la population serait une réelle opportunité d'emploi, de formation et d'innovation. Dans le cas contraire, ces innovations pourraient ne jamais voir le jour ou être commercialisées ailleurs qu'en Europe alors que c'est grâce aux subventions européennes qu'elles auront pu être développées.

Dans le contexte de restriction budgétaire actuel, notamment au niveau de la sécurité sociale, l'économie réalisée sur les soins apportés aux personnes âgées grâce à l'innovation proposée sera un critère important à valoriser.

Résumé* : Communiqué par l'intervenant

Compte-rendu** : Auteurs Mathilde Leroux et Aurélie Mahalatchimy avec la collaboration de Corinne Bénoliel, Olivier Delmas, Jérôme Gabard, Philippe Masson, Yves Tillet, Stanislas Veillet,

Glossaire

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATNC : Agent Transmissible Non Conventionnel

CCIR : Chambre de Commerce et d'Industrie Région Paris Ile-de-France

DM : Dispositifs Médicaux

ECHA : European Chemicals Agency

EFSA : European Food Security Agency (Autorité Européenne de sécurité des aliments)

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

MESR : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

MTI ou ATMP : Médicaments de Thérapie Innovante

MTI-PP : Médicaments de Thérapie Innovante-Préparation Ponctuelle

ONG : Organisation Non-Gouvernementale

PRAC : Comité de l'Agence Européenne des médicaments

PSP : Protocole Standard Prion

REACH : Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals (Règlement Européen sur les substances chimiques)

UE : Union Européenne

Remerciements

Adebitech remercie chaleureusement tous ceux qui ont œuvré pour la réalisation du Colloque et la préparation des actes.

- Mathilde Leroux^a et Aurélie Mahalatchimy^b pour la prise de notes et les comptes rendus qui ont été relus par Corinne Bénoliel, Olivier Delmas, Jérôme Gabard, Philippe Masson, Yves Tillet, Stanislas Veillet
- Les coordinateurs des sessions : Philippe Masson (EVIC France), Stanislas Veillet (BIOPHYTIS), Yves Tillet (Cabinet WHITE-TILLET), Olivier Delmas (INERIS), Jérôme Gabard (PHERECYDES PHARMA)
- Le comité d'organisation : Corinne Benoliel (SCIENTIS), Olivier Delmas (INERIS), Jérôme Gabard (PHERECYDES PHARMA), Danielle Lando (ADEBIOTECH), Yves Tillet (Cabinet WHITE-TILLET), Stanislas Veillet (BIOPHYTIS)
- Le comité scientifique : Malik Belattar (PHARMA BIO'EXPERT), Philippe Masson (EVIC France), Claire Monestel (ALKAPHARM), Jean Pachot (OROXCELL), Fabrice Rigaux (CCI Région Paris IdF)
- Les intervenants
- Les sponsors : ALKAPHAM, Conseil Général Seine Saint Denis, Biocitech, SUPbiotech



- Les entreprises qui ont pris des stands: EVIC France, SCIENTIS, WHITE-TILLET, LNE, OROXCELL, MERIEUX NutriSciences



a) *Mathilde Leroux est étudiante en pharmacie filière industrie à l'Université Bordeaux Segalen. Elle s'est spécialisée en Affaires réglementaires en terminant ses études par le Master 2 « Affaires Réglementaires des Industries de Santé » à la faculté de pharmacie Paris 11 à Chatenay-Malabry.*

b) *Aurélie Mahalatchimy est diplômée en droits européen, international et comparé (Master 2 recherche). Ses recherches concernent l'innovation biomédicale, en particulier l'utilisation des cellules et tissus d'origine humaine à des fins thérapeutiques et scientifiques. Actuellement, elle termine sa thèse de doctorat en droit relative à l'impact du droit de l'Union Européenne sur la réglementation et la régulation des produits de thérapie innovante dans l'Union Européenne, avec la France et l'Angleterre comme cas d'étude.*