

Conseils pour l'élaboration des notices destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité

L'article 59 (3) de la directive européenne 2001/83/CE (amendée par la directive 2004/27/CE) a institué l'obligation d'un test de lisibilité des notices des médicaments dans les procédures d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette mesure est entrée en application dès le 30 octobre 2005 pour les procédures européennes et depuis le 7 mai 2008 pour les procédures nationales (décret de transposition de la directive en droit français no2008-435 du 6 mai 2008).

Cette obligation concerne aussi le dossier de renouvellement d'AMM, ou de Variation, dès lors que celle-ci est substantielle et susceptible de modifier la lisibilité de la notice.

La présentation graphique et le choix du libellé de l'information sont des facteurs essentiels de la qualité de la notice d'un médicament. Ces deux éléments sont d'importance égale et doivent être soigneusement examinés avant de soumettre les notices aux tests de lisibilité. L'objectif principal du test est d'identifier les points faibles de la notice, puis de valider les éventuelles modifications à apporter pour en améliorer la lisibilité. La pertinence de toute proposition de modification devra être confirmée par l'évolution positive des réponses après modification.

Utilisation des « feuilles de style » pour le format de la notice

Les modèles en vigueur (disponible sur le site Internet www.ansm.sante.fr ; chemin d'accès : (/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-projets-d-annexes-de-l-AMM/(offset)/3) assurent que les informations exigées par la directive sont présentées dans le bon ordre (article 59 [1] de la directive 2001/83/CE). De plus la notice doit être conforme au format européen en vigueur (QRD Template 9 révision 7, Avril 2013).

Une fois le texte de la notice élaboré, il convient de s'assurer que la mise en forme débouche sur un document de qualité que les patients pourront lire aisément, comprendre et mettre en pratique.

Version de la notice à tester

La notice à tester est celle qui accompagne le dossier de soumission de l'AMM, du renouvellement d'AMM, ou une version tenant compte des propositions de modification déjà soumises à l'Agence ou dont la soumission est prévue dans un délai court, par exemple, dans le cadre d'une Demande de Modification de l'Information.

Toutefois, si des difficultés de compréhension manifestes ont été identifiées au préalable, elles pourront être corrigées en amont de la consultation, qui devra alors s'attacher à la validation de ces modifications par les participants.

Libellé

Le libellé des informations doit permettre la compréhension des messages et le bon usage du médicament. La conformité au RCP (Résumé des caractéristiques du produit), à l'article 59 (1) (voir ci-dessus, Utilisation des « feuilles de style ») reste toutefois un pré-requis. Avant de soumettre une notice à un test de lisibilité, le style rédactionnel doit également être vérifié. Pour l'optimisation rédactionnelle, on s'attachera notamment :

- à éviter tout langage complexe et, *a fortiori*, le jargon médical ;
- à transcrire toutes les informations en langage courant non spécialisé ;

- à utiliser des phrases courtes ;
- à accompagner les noms chimiques des substances (en particulier dans la section concernant les interactions médicamenteuses), d'une explication compréhensible de leur effet thérapeutique ;
- à exprimer les effets indésirables avec un libellé compréhensible par les patients, suivi du terme médical correspondant entre parenthèses.
- à privilégier le recours à des énumérations avec puces ;
- à présenter clairement les risques aux patients et les précautions d'emploi à respecter ; les explications (incluant la fréquence des effets indésirables) sont utiles pour les patients et permettent de replacer les risques dans leur contexte.
- Enfin, il convient de fournir aux patients l'information de façon à ce qu'elle puisse être aisément mise en application, notamment en situation d'urgence (réaction anaphylactique, par exemple).

Présentation générale et mise en forme graphique

Une présentation claire des informations est cruciale pour faciliter aux patients l'accès aux messages importants de la notice. Avant de soumettre une notice à un test de lisibilité, il convient de respecter les recommandations sur la lisibilité de la notice et de l'étiquetage des médicaments qui ont été éditées par la Commission Européenne :

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final.pdf.

Éléments clés à noter :

- Faciliter le repérage des informations par le patient, en matérialisant les niveaux de lecture (puces, tirets, espacements...) ;
- Vérifier que les titres sont disposés de manière cohérente et qu'ils sont bien visibles, soit par l'utilisation d'une taille de caractère supérieure, soit en les imprimant en caractères gras ; l'impression des titres en couleur peut améliorer la présentation, mais il faut utiliser une encre suffisamment sombre pour assurer une bonne qualité de contraste ;
- La présence d'un index est souvent appréciée par les patients, en particulier pour une notice présentée sous forme de livret, dans lequel les informations sont plus difficiles à localiser ;
- Utiliser la taille de caractère (corps) la plus grande possible, au minimum équivalent à Times New Roman 9 points.
- Exploiter à bon escient les espaces vides : si le texte est dense, le patient se déconcentre et ne trouve pas les informations dont il a besoin. Il faut également privilégier les textes alignés à gauche plutôt que justifiés, ces derniers créant des espacements irréguliers entre les lettres ;
- Éviter les longues énumérations, notamment pour les effets indésirables ; l'utilisation d'énumérations courtes avec puces est souhaitable. Ne pas utiliser la présentation des effets indésirables par classe d'organes : les patients ne sont pas familiarisés à cette logique. Regrouper les effets secondaires en fonction de leur fréquence et de leur gravité.
- Veiller à ne pas couper les informations liées (ne pas les présenter sur des colonnes différentes ou sur des faces distinctes de la notice).
- Adopter de préférence un format paysage (dit « à l'italienne »), qui permet de présenter les textes sous formes de colonnes et de paragraphes plus condensés.

Réalisation du test

Bien que la méthode, dite « australienne », de consultation de groupes de patients cibles soit souvent citée en exemple, parce qu'elle est en adéquation avec l'article 59 (3) de la directive 2001/83/CE, d'autres méthodes sont possibles.

Quelle que soit la méthode utilisée, il faut d'abord veiller à ce que les messages essentiels pour la sécurité d'emploi soient identifiés. Cette étape préalable doit être menée en étroite collaboration entre la firme pharmaceutique et le prestataire réalisant le test.

Les messages clés pour la sécurité d'emploi sont différents d'une substance active à une autre, de sorte que les questions dérivées de ces informations seront-elles aussi différentes. Il ne peut donc y avoir de guide d'entretien préformaté.

L'échantillon de personnes participant au test doit être choisi avec soin.

- Les participants au test doivent refléter le sex-ratio et les tranches d'âge de la population cible du médicament. Lorsqu'un médicament est principalement destiné à une population pédiatrique ou dépendante, l'échantillon testé doit être constitué de parents, d'accompagnants ou de soignants.
- Il n'est pas nécessaire que les sujets interrogés soient atteints de la maladie traitée par le médicament. Il suffit qu'ils imaginent qu'ils doivent utiliser le médicament en question. Cependant, s'il s'agit d'un traitement de seconde intention, il est plus pertinent d'inclure dans l'échantillon des personnes ayant déjà suivi le traitement initial.
- Les membres de professions médicales, le personnel infirmier, les étudiants en médecine ou en pharmacie, les personnels travaillant en pharmacie et autres personnels de soins, ne sont en principe pas éligibles. Cependant, les professions médicales et le personnel infirmier pourront être sollicités, dans des proportions raisonnables, à propos de médicaments ayant un mode d'administration impliquant leur participation (injections, perfusion, irrigations, administration par sonde...) ou réservés à l'usage hospitalier.
- Les personnes qui connaissent bien le médicament concerné (médecins, pharmaciens, patients ayant déjà pris ce traitement) ne sont normalement pas appropriées pour un test mais peuvent fournir des conseils précieux lors de l'identification préliminaire des défauts de la notice (phase pilote).

Réalisation du questionnaire

La distribution et la portée des questions soumises aux participants varient d'un médicament à l'autre. Ces questions doivent couvrir tous les messages clés de la notice, en particulier ceux liés à la sécurité d'emploi, qui sont principalement présents dans les sections 1 à 4 de la notice. Toutefois, si l'utilisation du médicament la justifie, une question pourra être posée sur les autres sections. A noter que, si la notice comprend des informations spécifiquement destinées aux professionnels de santé, celles-ci ne sont pas concernées par la consultation des patients.

Généralement, les principaux points clés de la notice sont étudiés par quinze à vingt questions spécifiques, qui sont randomisées lors de l'interview. Chaque question doit répondre aux critères de réussite établis avant le test (par exemple, temps mis pour localiser une information dans la notice ou réponse-type traduisant la bonne compréhension d'une information). Si le nombre de réponses correctes à une question est insuffisant, la section correspondante dans la notice devra être modifiée et le test devra être répété avec au moins 10 nouveaux participants.

Le guide d'entretien sera complété par trois ou quatre questions qualitatives permettant de recueillir les impressions générales des participants sur la facilité d'utilisation de la notice, sa présentation, sa facilité de compréhension (terminologie utilisée).

Préparation du rapport

Dans le cadre des procédures nationales, le rapport de synthèse du test de lisibilité peut être rédigé en anglais, néanmoins le test devra être réalisé sur la version française de la notice.

Les éléments suivants devront être intégrés au rapport.

- Tableau présentant les messages clés liés à la sécurité d'emploi et les questions correspondantes
- Fournir les maquettes de toutes les versions de la notice testées avec changements apparents.

- Fournir la maquette de la version finale en précisant toutes les caractéristiques techniques, et en français en cas de procédure nationale.
- Choix des participants et caractéristiques :
 - expliquer en quoi la population choisie reflète la population cible du médicament, en matière de sexe et de tranches d'âge ;
 - présenter les critères d'exclusion et le niveau d'éducation des patients pour s'assurer de l'absence de biais.
- Présenter une synthèse de chaque cycle de test :
 - utiliser des graphiques clairs, légendés et faciles à interpréter, permettant d'identifier rapidement le nombre de réponses correctes et l'aspect qualitatif pour chaque question ; chaque question doit en effet remplir les critères de réussite ;
 - indiquer les questions problématiques, que soit d'un point de vue quantitatif ou qualitatif. Concernant l'évaluation qualitative des réponses, il faut utiliser des critères du type « facilement », « difficilement » etc., pour décrire comment les participants retrouvent les informations ; ces critères tiendront compte du temps nécessaire pour répondre et du comportement du sujet testé. Les réponses, telles que « difficilement » ou « très difficilement », seront considérées comme des échecs ; il faut alors expliquer comment on peut faciliter la localisation des informations par des modifications de la notice. On procédera de même en ce qui concerne les critères de compréhension (bonne réponse, réponse incomplète, réponse partiellement incorrecte, réponse fausse) ;
 - proposer les modifications de la notice permettant de répondre à ces difficultés ;
 - présenter les réactions des participants aux questions générales sur la qualité de la notice, leurs commentaires, et proposer des modifications pour répondre aux problèmes correspondants ;
- Fournir un exemplaire du guide d'entretien utilisé par l'interviewer, incluant la réponse attendue pour chaque question.
- Il n'est pas indispensable que les données brutes issues des entretiens soient jointes au rapport, mais les réponses textuelles devront faire l'objet d'une synthèse. En outre, il est souhaitable que des exemples de verbatim soient fournis pour illustrer la compréhension ou, au contraire, les difficultés rencontrées par les participants.
- La possibilité de remonter aux informations (par exemple, par les enregistrements audio) devra être assurée jusqu'à l'acceptation du test par les autorités.
- Ne pas soumettre de données concernant les performances de chaque participant au test. C'est la notice qui est testée et non les participants : ces données n'ont aucune pertinence. De même, tout score global, exprimé sous forme de moyenne des réponses à toutes les questions, n'est pas acceptable.
- Ajouter une conclusion générale

Bridging

- Définitions :
 - Le terme « bridging » représente la possibilité de ne pas réaliser de test de lisibilité complet sur une notice, en faisant référence à un test déjà validé sur la notice d'un autre médicament.
 - La notice déjà testée est alors dénommée « notice mère » et la notice qui y fait référence est dénommée « notice fille ».
- Le principe de base justifiant la réalisation d'un « bridging » est que les notices mère et fille se rapportent à des spécialités appartenant à la même classe pharmacothérapeutique (en particulier si elles revendiquent la même indication), dont la pharmacodynamie et la pharmacocinétique sont proches, et présentant en particulier des messages de sécurité similaires.

- La présentation se révélant un élément essentiel de la lisibilité d'une notice, les maquettes des notice mère et fille doivent également être similaires notamment en termes de présentation (portrait ou paysage), style et taille de police, style des titres et sous-titres, utilisation de listes avec puces, utilisation de couleurs, utilisation de pictogrammes, interlignage et espacement entre les paragraphes et qualité du papier d'impression.
- Le rapport de « bridging » doit contenir, a minima :
 - les maquettes de la notice mère et de la notice fille, avec comparaison des caractéristiques techniques, montrant que la mise en page est équivalente ;
 - un tableau comparatif du contenu de la notice mère et de la notice fille, démontrant que les messages clés de sécurité sont équivalents (dans le cas contraire, voir ci-dessous le paragraphe consacré au « focus test »), ainsi que la simplicité du langage; en effet, si des termes plus compréhensibles par les patients ont été intégrés à la notice mère durant le test de lisibilité, la notice fille devra être modifiée en conséquence ;
 - le rapport du test de lisibilité complet de la notice mère.
- « Focus test » : lorsque la comparaison du contenu des notices démontre que certains messages clés, en particulier de sécurité, diffèrent entre la notice mère et la notice fille, il est alors nécessaire de compléter le test de la notice mère, afin de s'assurer que les utilisateurs seront capables de comprendre et d'utiliser de façon satisfaisante les informations de la notice fille. Il peut s'agir par exemple des contre-indications, de l'usage pendant la grossesse, d'un mode d'administration différent ou encore des effets indésirables. Il est alors nécessaire de réaliser un test complémentaire, portant sur le différentiel des questions de sécurité.

A noter que des recommandations pour le bridging ont été publiées au niveau européen par le CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures) en octobre 2007.

Elles s'appliquent aux AMM détenues par un titulaire qui souhaiterait utiliser un test complet déjà réalisé, pour l'utiliser lors de nouvelles demandes, de variations significatives de l'AMM, de renouvellements ou de procédures d'harmonisation de la notice.

Critères de réussite

L'objectif est que 90 % des adultes sachant lire et écrire soient capables de localiser les informations et que 90 % d'entre eux puissent les comprendre. Par exemple, pour deux tests portant chacun sur 10 participants, 16 participants sur 20 devront trouver, comprendre et utiliser les informations de la notice. Lorsque d'autres méthodes de test sont proposées, des critères de réussite différents peuvent être appropriés ; quels que soient les critères proposés, chaque question doit y satisfaire individuellement.

Date de soumission

Le décret no 2008-435 du 6 mai 2008 prévoit que tous les médicaments disposent de notices validées par des tests réalisés auprès d'utilisateurs potentiels. Un test doit donc être soumis lors de toute demande d'AMM. Pour les médicaments qui bénéficiaient déjà d'une AMM à la date du décret, le test doit être soumis lors du renouvellement de l'AMM.

Annexe : Exemple de méthodologie pour mener un test de lisibilité de la notice

Préambule : La méthode donnée en exemple ci-dessous comprend des séries d'interviews individuelles en face-face avec une vingtaine de participants, reflétant la population cible du médicament. D'autres protocoles peuvent être utilisés, sous réserve qu'ils soient clairement explicités ; leur acceptation se fera alors au cas par cas.

1. Conduite du test

- Le test peut être réalisé indifféremment par le titulaire de l'AMM ou, en son nom, par un prestataire qualifié.
- Il doit être mené par un interviewer expérimenté, possédant de bonnes aptitudes d'écoute et d'observation.

2. Recrutement

- Les participants au test doivent présenter des caractéristiques différentes, tout en reflétant la population cible du médicament :
 - toutes les tranches d'âge doivent être représentées, en particulier les personnes âgées, surtout si le médicament leur est particulièrement destiné ;
 - il faut choisir des participants de tous niveaux d'éducation et veiller à ne solliciter qu'une minorité de personnes possédant un niveau \geq bac+5 ;
 - il est utile de recruter des personnes qui n'utilisent pas de documents écrits dans le cadre professionnel, ainsi que des personnes auxquelles les documents écrits posent en général des difficultés ;
 - il n'est pas nécessaire de recruter des patients concernés par l'indication thérapeutique du médicament : les personnes testées doivent simplement être capables d'imaginer qu'ils prennent ce médicament ;
 - pour les spécialités prescrites en 1ère intention notamment, il est préférable de ne pas recruter de patients qui prennent actuellement ou ont déjà pris le médicament dont on souhaite tester la notice.

D'une façon générale, si une notice est comprise par des personnes peu habituées aux documents écrits ou aux termes médicaux ou ayant des troubles visuels, on considère qu'elle sera adaptée à l'ensemble des utilisateurs.

- Afin de recruter des participants, il est possible de solliciter notamment:
 - des associations de patients ou de familles de patients,
 - des associations de personnes âgées,
 - des associations de consommateurs,
 - des services hospitaliers...

3. Nombre de participants

Un nombre limité de participants est généralement suffisant, une vingtaine par exemple :

- une phase pilote impliquant 3 à 6 personnes peut être d'abord réalisée, pour identifier les problèmes majeurs de la notice et valider le guide d'entretien (NB : à ce stade, il est possible d'avoir recours à des patients « experts », par exemple des membres d'associations ou des patients connaissant bien ce type de médicaments) ;
- ensuite, deux séries successives de 10 interviews (avec des participants différents de ceux de la phase pilote) sont organisées ;
- si des modifications sont encore nécessaires après la 2ème série, 10 nouveaux participants seront recrutés afin de vérifier la pertinence des nouvelles modifications proposées.

4. Critères de réussite

Le test obtient un résultat positif si, pour chaque question, 90% des participants sont capables de localiser l'information recherchée et si, parmi eux, 90% sont capables de la comprendre.

Au total, on obtient alors un minimum de 80% de bonnes réponses à la fois en localisation et en compréhension, soit 16 bonnes réponses sur 20.

Attention : il ne faut pas globaliser les réponses à toutes les questions car ce critère de réussite vaut pour chaque question, afin d'identifier les messages spécifiques à revoir.

Si le test n'atteint pas les critères de réussite, à cause d'une question qui a obtenu un très mauvais résultat au 1er tour, et au moins 9 bonnes réponses sur 10 au 2nd tour, la notice pourra être exemptée d'un 3ème tour d'interviews.

5. Méthode

- Il est conseillé :
 - d'adapter le protocole aux spécificités de chaque produit,
 - de poser le nombre de questions nécessaires pour évoquer les principales problématiques de sécurité d'emploi,
 - de définir les réponses attendues à chaque question,
 - d'utiliser des critères pour l'évaluation qualitative des réponses, tant pour la localisation que pour la compréhension,
 - de ne pas dépasser 45 minutes d'interview, au-delà desquelles la concentration des participants diminue.
- Conseils pour l'interviewer :
 - utiliser un guide d'entretien écrit, incluant pour chaque question la réponse attendue et offrant l'espace nécessaire pour noter l'évaluation qualitative des réponses ;
 - adopter un ton de conversation permettant de mettre à l'aise les participants, lors des questions ;
 - demander aux participants de répondre avec leurs propres mots et non en reprenant les mots écrits sur la notice ;
 - observer les attitudes et la gestuelle des participants lorsqu'ils recherchent les réponses dans la notice, notamment s'ils ont l'air perdu ou perplexe.
- Le questionnaire doit :
 - couvrir adéquatement les messages clés de sécurité d'emploi du médicament, généralement sans dépasser 12 à 15 questions ;
 - être formulé différemment du libellé des sections ou sous-sections de la notice, afin de ne pas induire la localisation de l'information ;
 - randomiser les questions par rapport à l'ordre d'apparition des informations correspondantes dans la notice.

- Organisation des consultations :

La phase pilote permet de vérifier le libellé du questionnaire lui-même et d'identifier les premières difficultés de la notice. Elle ne compte pas dans les résultats du test mais, en fonction des commentaires des participants, permet d'introduire des modifications avant la 1ère série d'interviews.

Par ailleurs, un laps de temps libre devra être prévu entre les deux séries d'interviews afin d'analyser les résultats de la 1ère série et, le cas échéant, d'implémenter les modifications nécessaires du contenu de la notice et sa maquette.