

Direction : Surveillance
Pôle : cellule RGA
Personnes en charge : Dominique MASSET

**Comité Scientifique Permanent
Reproduction, Grossesse et Allaitement –
Formation restreinte « analyses pharmacoépidémiologiques »**

**Compte rendu de la séance du 9 octobre 2023
Salle n°A005**

Ordre du jour de la séance

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Gestion des liens d'intérêts	
2	Dossiers thématiques	
2.1	Présentation de l'outil MetaPreg	Pour information
2.2	Présentation du processus d'analyse des signaux statistiques	Pour information
2.3	Points divers	Pour information

Participants

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Membres				
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre		☒	☐
LAGARCE Laurence	Membre		☒	☐
BERARD Anick	Membre		☒	☐
PANCHAUD MONNAT Alice	Membre		☒	☐
OLLIER Edouard	Membre		☐	☒
KHOURI Charles	Membre		☒	☐
SOMMERLATTE Eva	Membre		☒	☐
MORIN Paulette	Membre		☒	☐
Membres				
COTTIN Judith	Membre CSP-RGA « Formation restreinte pharmacologie clinique »		☒	☐
PICOT Cyndie	Expert ponctuel		☒	☐
ANSM				
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe		☒	☐
BERBAIN Thomas	Evaluateur		☒	☐
KARAM Fatiha	Evaluateur		☒	☐
MIRANDA SARA	Pharmacoépidémiologiste - Epiphare		☐	☒

Introduction

Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour



Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

Préambule

Chacun des participants s'est présenté en indiquant ses noms et prénoms ainsi que ses titres et affiliation (s). De plus, Mme Laforest-Bruneaux a rappelé le rôle de la formation restreinte « analyses pharmacoépidémiologiques » du comité scientifique permanent reproduction grossesse allaitement

(CSP RGA) au sein de l'ANSM. Le CSP-RGA est chargé de rendre un avis consultatif à la Directrice générale de l'ANSM sur les risques liés à l'utilisation des médicaments entrant dans le champ de compétence de l'ANSM pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que leur impact sur la reproduction. Ce comité propose les mesures à prendre pour prévenir, suivre, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation de ces médicaments dans ces contextes spécifiques. Il est composé de 2 formations restreintes (FR) : "pharmacologie et clinique" et "analyses pharmaco-épidémiologiques". La FR « analyses pharmaco-épidémiologiques » est chargée de réaliser des expertises sur des études épidémiologiques ou sur les résultats des méta-analyses de classes de médicaments ou de médicaments réalisées notamment par l'outil metaPreg qui vise à une revue systématique des études épidémiologiques publiées, leur agrégation et leur mise à jour continue.

Dossiers

2.1- Présentation de l'outil MetaPreg

Présentation du dossier

Contexte

Mme Cottin et Mme Picot qui sont affiliées au service hospitalo-universitaire de pharmacotoxicologie des Hospices Civils de Lyon ont présenté de manière générale l'outil metaPreg à l'ensemble des participants suivi d'une démonstration de l'outil aux membres pour aider à son utilisation.

L'outil metaPreg est une plateforme en accès libre de méta-analyses (MA) dynamiques ou MA vivantes. Ses objectifs sont : i) de combler les limites des approches traditionnelles par la mise en ligne d'une base de connaissances compilant l'ensemble des données disponibles sur les risques liés aux médicaments pris pendant la grossesse ; ii) de contribuer à l'évaluation de la sécurité de l'utilisation des médicaments pendant la grossesse.

En avril 2020, metaPreg a signé un partenariat avec l'ANSM de 4 ans. Les objectifs sont i) de renforcer le dispositif de surveillance et d'évaluation des risques liés à l'exposition aux médicaments lors de la grossesse mis en place par l'ANSM ; ii) de développer, d'enrichir et d'exploiter l'outil metaPreg ; iii) ainsi, grâce à la mise à jour régulière des données, cet outil permet à l'ANSM d'être alertée en temps réel des nouvelles données issues de la littérature scientifique ; iv) de faire de metaPreg un outil supplémentaire aux notifications pour la prise de décision dans le cadre par exemple de mesures nécessaires de réduction du risque.

L'outil metaPreg repose sur une méthodologie classique de revues systématiques et de MA selon les standards de la Cochrane. Il y a une même méthodologie pour toutes les MA suivant un protocole standard, préétabli avant le début de la recherche bibliographique et de l'analyse des données. Le master protocole est disponible sur le site metaPreg ; il a aussi été publié dans la revue *Systematic reviews* (<https://doi.org/10.1186/s13643-023-02256-8>). Certaines étapes de la revue systématique sont facilitées par des outils d'automatisation (p.ex. pour le tri de niveau 1 des études sur le titre et l'abstract, tri de niveau 2 pour sélectionner les études qui seront incluses), interface prédéveloppée, etc.

L'actualisation des MA est faite pour l'instant tous les 6 mois (à l'exception de certaines molécules prédéfinies pour lesquelles la mise à jour se fait en continu) avec pour objectif, à terme une réalisation en temps réel. L'équipe metaPreg a présenté à plusieurs reprises les résultats des MA lors de réunions du CSP-RGA (antiépileptique, ISRS, IPP, etc.) ou encore dans le cadre de son

partenariat avec l'ANSM lors du « *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* » (PRAC) informel en 2022.

Conclusions du CSP

Les membres ont apprécié la présentation ainsi que la qualité de l'outil metaPreg. Une question en lien avec la manière dont les médicaments étaient choisis a été posée par un des membres. A terme, l'équipe metaPreg prévoit de couvrir toute la pharmacopée mais pour l'instant les molécules/classes sont choisies après discussion avec l'agence en se basant sur les médicaments les plus prescrits ou pour lesquels un risque particulier a été identifié (programme de travail établi entre l'agence et metaPreg). Un membre a aussi demandé si une pédagogie était faite autour des résultats et s'il y avait un profil particulier de personnes (professionnels de la santé, etc.) qui consultent le site web. L'équipe metaPreg a indiqué qu'elle ne faisait pas d'interprétation des résultats (elle peut éventuellement informer l'agence de signaux potentiels à investiguer en priorité) et qu'elle n'avait pas accès au profil des personnes qui visitent leur site. Enfin, il a été demandé de quelle manière étaient jugés les biais (confusion, etc.) dans les études et les MA en général. L'équipe metaPreg a indiqué utiliser l'échelle ROBINS ("*Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*"), un outil qui permet une évaluation du risque de biais à travers 6 domaines: biais de confusion, biais de sélection, biais de classement, biais de mesure, biais lié aux données manquantes et biais de publication sélective des résultats. Les questions signalétiques ont été adaptées à la grossesse pour faciliter son évaluation. Il n'y a pas d'évaluation globale du risque de biais au niveau de l'étude mais une évaluation de chaque domaine de biais pour chaque outcome. Il n'est pas à ce jour proposé d'analyse de sensibilité ou de sélection des études en fonction du risque de biais en raison du nombre important d'études présentant un haut niveau de risque (pas assez discriminant). Cette problématique en lien avec la qualité des études revient souvent et pourrait être discutée dans le cadre des futures réunions de la formation restreinte.

2.2- Présentation du processus d'analyse des signaux statistiques

Présentation du dossier

Le détail du processus d'analyse des signaux statistiques identifiés dans la base metaPreg a été présenté aux participants. Il se compose de 5 grandes étapes :

- a) L'identification des signaux statistiques dans metaPreg par la cellule Reproduction-Grossesse et Allaitement (cRGA). Plus particulièrement, la cRGA repère les résultats statistiquement significatifs (associations entre l'exposition *in utero* à un médicament/classe de médicament et la survenue d'effets défavorables chez la mère et/ou le futur enfant à naître) ainsi que les résultats *a priori* « rassurants » (c'est-à-dire des situations où le risque d'un effet défavorable semble non suggéré par un nombre suffisant de données).
- b) La validation par la cRGA des associations précédemment identifiées. En collaboration avec l'équipe metaPreg, la cRGA évalue la validité et la robustesse des résultats en procédant à une lecture critique des études incluses dans les méta-analyses (pertinence, nombre de cas exposés, groupe de comparaison, présence de biais, etc.), à l'évaluation de l'hétérogénéité et de la force probante des résultats. Le cas échéant, le profil de sécurité de la molécule impliquée peut aussi être évalué. L'analyse de la pertinence clinique est aussi réalisée à cette étape. Pour les cas nécessitant une collégialité, il y a un passage en CSP FR « analyses pharmaco-

épidémiologiques ». Un rapport de synthèse de l'analyse/interprétation des résultats est rédigé par la CRGA.

- c) L'émergence d'un signal potentiel. Si une association (c'est-à-dire le signal statistique) est retenue, il y a vérification de la présence de ce signal dans d'autres sources de données telles que la BNPV (base nationale de pharmacovigilance), Vigilyze, les PSUSA (*Periodic safety update report single assessment*), le résumé des caractéristiques produits (RCP) de la molécule, dans la base de données EFEMERIS ou du RFMC-SNDS, et aussi vérification des données non cliniques, de la plausibilité pharmacologique et biologique de l'association, des séries de cas dans la littérature. Pour cette étape, des rapporteurs du CSP peuvent être impliqués pour procéder à ces investigations. Un processus similaire serait engagé dans le cas des résultats a priori « rassurants » sont aussi retenus c'est-à-dire que d'autres sources de données seraient investiguées pour valider ces résultats « rassurants ».
- d) La mise en place d'un plan d'action. Si le signal est confirmé à l'issue de l'étape décrite au point c), un projet de plan d'action est élaboré par l'ANSM. Pour les cas nécessitant une collégialité, il y a une discussion de la pertinence clinique en CSP et le cas échéant, le plan d'action est aussi discuté au sein de la formation restreinte de pharmacologie clinique du CSP-RGA.
- e) La rédaction de rapports finaux. Ceux-ci regroupent l'ensemble des travaux et conclusions issus de ce processus.

Conclusions du CSP

Les membres sont d'accord avec le processus proposé. Il a été demandé si des outils standardisés tels que GRADE étaient utilisés pour juger de la force et de la confiance dans les résultats des MA. La base metaPreg offre dans sa version non offerte au public un outil appelé « pastille » qui reprend la démarche GRADE en incluant certains de ses items et indique le degré d'évidence des associations entre un médicament et une issue de grossesse répertoriée dans la base (fort, modéré, non concluant, etc.). Ceci pourrait être retravaillé pour aider à l'évaluation de la robustesse des résultats des MA. Les membres ont aussi tenu à rappeler que metaPreg est une source de données comme une autre et que les autres sources sont nécessaires pour valider les données issues de metaPreg ; le seul signal statistique ne mènera pas à l'élaboration d'un plan d'action, il doit être consolidé par les investigations complémentaires illustrées dans le processus.

2.3- Points divers

La prochaine réunion de la formation restreinte « Analyses pharmaco-épidémiologiques » aura lieu le 28 novembre prochain.

Une formation plus complète pour mieux appréhender et s'approprier l'outil sera offerte aux membres intéressés.