

Compte-rendu

Direction : Surveillance
Pôle : Pilotage processus et réseaux
Personne en charge : Anne-Charlotte THERY

Groupe de travail Surveillance Séance du 21/10/2024 en visioconférence

Ordre du jour

Points	Sujets abordés
1	Etat d'avancement des travaux relatifs à la réévaluation du pictogramme grossesse
2	Echanges sur la FAQ BPPV
3	Retour des industriels sur des propositions pour améliorer la qualité des cas PV
4	Retour sur les propositions concernant le line-listing
5	Point d'étape sur l'actualisation du RCP/notice AINS et grossesse
6	Points divers : <ul style="list-style-type: none">- Signalements d'usages non conformes par les laboratoires pharmaceutiques- Organisation des laboratoires pharmaceutiques pour les enquêtes et les demandes d'information CPC- Signature commune de bon usage des laboratoires pharmaceutiques

Participants

Représentants des organisations professionnelles:

AUDIFFRED Mathilde, AUVRAY Séverine, BOSSIS Odile, CHADEFAX Odile, DESANLIS Hugues, LAHOUEGUE Amir, LEGAY Marie-Hélène, PONS Catherine, RABUT Sylvie.

Représentants de l'ANSM :

BENKEBIL Mehdi, CAVALIER Julie, FAIDI Souad, FERARD Claire, GEYNET Mathilde, JACQUOT Baptiste, KARAM Fatiha, LAFOREST-BRUNEAUX Agnès, MARCHAL Frédérique, MASSET Dominique, PIERRON Evelyne, POROKOV Béatrice, THERY Anne-Charlotte.

Point 1 : Etat d'avancement des travaux relatifs à la réévaluation du pictogramme grossesse

Rapport sur la Révision du Pictogramme Grossesse :


Depuis l'adoption du décret n°2017-550, un pictogramme est apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments présentant un effet tératogène ou fœtotoxique, dans le but de sensibiliser les patientes aux risques associés à l'utilisation de ces produits avant ou pendant la grossesse. Ce dispositif concerne environ 60 à 70 % des spécialités pharmaceutiques commercialisées en France. Depuis 2018, la Direction générale de la santé (DGS) a entrepris des réflexions afin d'améliorer le dispositif, sur la base de retours provenant des patients et professionnels de santé

En 2021, l'ANSM a repris le projet de révision du pictogramme en instituant un Comité Scientifique et Technique (CST) dédié à l'évaluation des pistes d'évolution possibles. Le CST est constitué de 18 membres issus de diverses disciplines, notamment la pharmacologie, la gynécologie, la pharmacovigilance, et l'épidémiologie. Au cours de 14 réunions organisées sur une période de 18 mois, le CST a sollicité 68 entités pour recueillir des contributions spécifiques. L'avis final, rendu en mai 2024, prévoit une refonte du dispositif actuel avec l'introduction de deux risques supplémentaires à considérer : les troubles du neurodéveloppement et le risque de fausse couche, en plus des risques déjà dans le dispositif actuel (les effets tératogènes et fœtotoxiques). Pour une meilleure précision de l'information apportée aux patientes, quatre niveaux de risque ont été définis : le risque avéré, le risque suspecté, le risque non déterminé, et le risque non suggéré. Trois nouveaux types de pictogrammes seront implémentés, assortis d'une jauge colorée indiquant le niveau de risque spécifique pour chaque médicament. Une mention explicite d'interdiction sera incluse pour les médicaments présentant une contre-indication stricte. L'objectif principal est de fournir une représentation explicite et scientifiquement fondée des niveaux de risque, afin d'assurer une meilleure compréhension tant pour les patientes que pour les professionnels de santé.

Depuis le 5 septembre 2024, l'avis du CST est soumis à consultation publique afin de recueillir les perspectives des parties prenantes. Cette consultation prendra fin le 17 octobre 2024. Les contributions reçues seront analysées et utilisées pour affiner les améliorations du dispositif de pictogramme, avec une mise en œuvre prévue pour le deuxième trimestre de 2025. Ces réformes visent à améliorer la compréhension des patientes quant aux risques liés à l'utilisation de médicaments pendant la grossesse.

Point 2 : Echanges sur la FAQ BPPV

La FAQ BPPV est en cours de mise à jour. Les questions qui figureront dans cette FAQ ont été envoyées aux représentants des industriels membres du GT SURV le 13/06/2024. Des commentaires ont été reçus le 02/07/2024.



Ces commentaires ont été analysés par les inspecteurs PV de la DI et un retour a été fait en séance point par point. La FAQ des BPPV sera complétée de manière à répondre aux questions soulevées dans la mesure du possible.

L'échéance de finalisation de la FAQ est repoussée à la fin de l'année 2024/début 2025.

Point 3 : Retour des industriels sur des propositions pour améliorer la qualité des cas PV

En complément des échanges du dernier GT en juin, les représentants des industriels ont présenté le retour d'une enquête menée par le LEEM auprès de ses adhérents. Les résultats de cette enquête ont été présentés par le LEEM et sont basés sur 39 réponses (sur 267 adhérents interrogés) dont 30 filiales et 9 maisons-mères. Les questions de cette enquête portaient essentiellement sur le processus interne de traitement des cas de pharmacovigilance incluant notamment des questions sur l'organisation en place, les méthodes utilisées et les ressources allouées. Il en ressort principalement les constats suivants :

- sous-traitance en grande majorité pour le traitement des cas PV par les laboratoires
- 1/3 des cas PV sont considérés par les laboratoires comme complets
- 65% des relances par les laboratoires pour mieux documenter les cas se font par e-mail, certains laboratoires ciblant les informations manquantes ou mettant à disposition un formulaire pré-rempli.
- les pharmaciens sont ceux qui déclarent le plus et répondent le plus aux relances en comparaison aux médecins, mais ils n'ont pas l'ensemble des informations médicales nécessaires pour la bonne documentation du cas, ni les coordonnées du médecin qui suit le patient.
- les médecins n'ont souvent pas le temps de remplir le formulaire de relance
- les cas PV sont souvent issus au départ d'une question au service d'Information Médicale ce qui peut expliquer dans certains cas la moins bonne documentation des cas.

Afin d'optimiser et d'améliorer la qualité des cas PV des laboratoires, les pistes en réflexion ou déjà mises en place incluent notamment la nécessité de revoir/varier les méthodes de relance pour compléter la documentation des cas (ex : en ciblant systématiquement les informations manquantes, en changeant de méthode de relance si la précédente n'a pas fonctionné...), une meilleure formation des personnes chargées de la documentation des cas, une meilleure coordination entre les chargés de l'information médicale et les chargés de pharmacovigilance, une sensibilisation des déclarants à la nécessité d'une bonne documentation des cas.

L'ANSM (direction de l'inspection) a rappelé que ce processus de documentation des cas est revu en inspection et qu'il est également demandé aux opérateurs de s'assurer de l'efficacité de la méthode utilisée pour la demande d'information complémentaire (*en lien avec le point f du §4.13 des BPPV : « En outre, l'exploitant adaptera sa méthodologie de documentation des cas de pharmacovigilance afin d'optimiser la collecte des données manquantes. »*).

Ce travail et la réflexion sur les pistes d'optimisation nécessitent d'être poursuivis au prochain GT.

Point 4 : Retour sur les propositions concernant le line-listing

Contexte : le modèle de line listing utilisé dans le cadre des enquêtes nationales de PV est en cours de révisions. L'ANSM a reçu des commentaires et des propositions du LEEM, de NERES et du GEMME. L'objectif final est de mettre en application un modèle de line listing pour toutes les enquêtes nationales de pharmacovigilance (en dehors de certaines exceptions) pour faciliter l'extraction des données par les industriels et l'analyse des données pour les CRPV rapporteurs.

L'ANSM a tout d'abord répondu aux différentes questions à savoir :

- Le maintien de la colonne durée du traitement avec la possibilité d'y ajouter une formule de calcul + l'ajout de l'unité dans la même colonne (Min/J/M/A)

- Colonne « âge » : âge au moment de la survenue de l'EI et ajout de l'unité dans la même colonne (J/M/A)
- Une ligne par cas uniquement
- Colonne évolution : plusieurs informations à la ligne dans la même case avec l'évolution de chaque EI face à celui-ci
- Colonne médicament : tous les médicaments suspects et concomitants à la ligne dans la même case (nom de spécialité)
- Colonne type de cas : notification spontanée, registre, littérature, etc.
- Menu déroulant : il s'agissait d'exemple pour guider le remplissage, les informations ne sont pas exhaustives
- Colonne « source » : téléphone, mail, etc.
- Le line listing doit contenir uniquement les cas MAH sauf rares exceptions et dans ce cas c'est précisé dans le courrier de demande de données
- Uniquement la dernière version du cas, avec sa date de notification
- Indication comme elle a été reporté par le déclarant
- Colonne « confirmé médicalement » cf BPPV

Suite aux propositions de modifications reçues, l'ANSM a pris en compte les suivantes :

- Dose : ajout d'une colonne « unité dose » et « fréquence dose »
- Remplacer la colonne « Imputabilité OMS » par « Compagny causality »
- Ajout de plusieurs colonnes : Référence du cas labo, version du cas, forme pharmaceutique, substance, rôle du médicament (suspect, concomitant, etc.), action prise avec le médicament, narratif
- L'organisation d'une réunion ANSM/CRPV/Laboratoire(s). L'ANSM comprend la demande et accepte la mise en place de ces réunions suivant la réception des courriers de demande de données. Deux configurations possibles, la première si un seul laboratoire est concerné, charge à celui-ci d'organiser la réunion avec les personnes en copie du mail contenant le courrier. La deuxième configuration est celle avec plusieurs laboratoires concernés et dans ce cas l'ANSM organisera la réunion.

Enfin, certaines propositions n'ont pas été prises en compte dont les explications sont les suivantes :


- Ajout d'une colonne « Effet attendu ou inattendu » : il s'agissait d'une proposition qui ne fait pas l'unanimité au sein des 3 acteurs
- L'ordre des colonnes : maintien de l'ordre tel que proposé pour harmoniser avec l'extraction BNPV
- Pas de classe d'âge dans la colonne âge : l'âge doit-être précisé, il peut être très important dans l'analyse du cas
- L'envoi des fiches CIOMS graves uniquement : ce sera selon la méthodologie de l'enquête et à l'appréciation du CRPV rapporteur dans le cadre de son analyse
- L'envoi des articles de la littérature : il se fera selon la méthodologie précisée dans le courrier (revue globale ou revue ciblée sur certains effets)

A partir de ce moment donc, le nouveau modèle de line listing sera envoyé aux laboratoires et devra être respecté.

Point 5 : Point d'étape sur l'actualisation du RCP/notice AINS et grossesse

Contexte : Les RCP/Notice des AINS ont récemment été mis à jour pour en améliorer la lecture, mettre le focus sur la contre-indication à partir du 6^{ème} mois de grossesse et le risque de mort fœtale. Le niveau de recommandation n'a pas été modifié. L'objectif final visé est de limiter voire supprimer les prescriptions/expositions aux AINS surtout lorsque contre-indiqués au cours de la grossesse.

Les AINS systémiques (hors coxibs) ont été priorisés (1ère phase du projet). En mai dernier a eu lieu la notification des laboratoires avec la phase de contradictoire. Plusieurs commentaires et suggestions de modification ont été reçus par l'ANSM.



La plupart concernaient des propositions d'ajouts ou de modifications rédactionnelles dont certaines ont été prises en compte. Cependant, des réserves ont été émises au sujet de l'ajout des encadrés en 4.4 (avec le focus sur la mort fœtale) et en 4.6 du RCP avec les justifications non prises en compte suivantes: contre-indication qui ne doit être mentionnée qu'en 4.3 et non répétée dans la rubrique 4.4; modifications qui devraient être dans la section 4.6 dédiée à cette population particulière et non en 4.4 réservés aux situations ayant une importance clinique majeure ; indiquer que l'AINS peut provoquer une mort fœtale en une seule prise peut être interprété comme une alternative à l'avortement thérapeutique.

Parmi les prochaines étapes, figure la campagne de communication (sur les AINS systémiques) qui devrait être lancée en novembre/décembre 2024. La phase 2 du projet qui concerne le lancement des travaux pour adapter le libellé des autres formes d'AINS (topiques, etc.) se fera à partir de décembre 2024.

Point 6 : Points divers :

- Signalements d'usages non conformes (UNC) par les laboratoires pharmaceutiques

Un bilan quantitatif a été présenté sur le dépôt des dossiers d'UNC via la plateforme Démarches simplifiées depuis sa mise en place le 17/03/2022. Le bilan couvre la période du 17/03/2022 au 13/05/2024. Un total de 99 signalements a été fait durant la période couverte par le bilan. La recevabilité des dossiers est faite par la Direction de la Surveillance puis les signalements sont transmis aux Directions médicales concernées pour traitement et retour vers l'industriel si nécessaire.

Dans le rapport d'activité 2023 de l'ANSM, un total de 125 signalements UNC a été rapporté, parmi lesquels 54 situations d'usage non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, exposant à un risque avéré ou potentiel, ont été identifiées. Ces signalements sont majoritairement identifiés via le circuit des « cas marquants » remontés par les CRPV

- Des mesures de réduction des risques ou des actions ont été mises en place au cours de l'année pour 50 % d'entre elles
- 24 % des situations étaient en cours d'évaluation et dans 26 % des cas, il a été considéré qu'aucune mesure n'était nécessaire

- Organisation des laboratoires pharmaceutiques pour les enquêtes et les demandes d'information CPC

Les laboratoires demandent à l'ANSM de prévoir des délais de réponse allongés pendant la période estivale.

- Signature commune de bon usage des laboratoires pharmaceutiques

Un retour des représentants des industriels sur la signature commune bon usage a été fait par courrier en amont du GT. A ce stade, ils ne sont pas en faveur de sa mise en place sur des supports promotionnels préférant une approche ciblant des populations les plus à risque de mésusage à travers des actions dédiées au bon usage.

L'ANSM a partagé un résumé sous forme d'infographie de l'enquête qu'elle avait commandée auprès des patients et des professionnels de santé sur l'usage des médicaments et les comportements.

Les représentants des industriels souhaiteraient avoir accès aux résultats de la cartographie des produits les plus à risque de mésusage élaborée par l'ANSM. Il a été rappelé que cette cartographie est un outil interne à l'ANSM et n'est pas destinée à être diffusée.