

Numero unique de document : GT272014013

Date document : 17.02.2014

Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales

Pôle Epidémiologie des produits de santé

Personne en charge : Dr Mahmoud Zureik

**Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé GT272014024**

Séance du lundi 10 février 2014 de 13h30 à 17h30 approuvé le 13 mai 2014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Guillaume AVENIN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BRANGER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre DUCIMETIERE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexis ELBAZ	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès FOURNIER	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine HILL	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE BERA	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuel LAGARDE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florence MENEGAUX	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine PARIENTE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vanessa PAULY	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine QUANTIN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Virginie RINGA	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès SOMMET	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane TELLEZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale TUBERT-BITTER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne DOUSSIN	INvS - Invité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Javier NICOLAU	INvS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuel OGER	CRPV Rennes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bertrand THELOT	INvS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurent FLEURY	ANSM - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie FORNAIRON	ANSM - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe RICORDEAU	CNAMTS - Invité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alain WEILL	CNAMTS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kim BOUILLON	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandrine BRINDEJONC-COLAS	Evaluateur pôle EPS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cédric COLLIN	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile FRANCOIS	Interne pôle EPS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Magali LEMAITRE	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sara MIRANDA	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christel SAUSSIER	Evaluateur pôle EPS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène SEM	Assistante pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Aurore TRICOTEL</b>	Evaluateur pôle EPS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Mahmoud ZUREIK</b>	Chef de pôle EPS / Pdt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption du CR du Groupe de travail 'Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé' en date du 26.09.13 (13h30)	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Présentation du projet SPARTACUS : médicaments associés à la survenue de traumatismes accidentels (13h45)	Pour discussion
2.2	Présentation du programme DRUGS-2M sur l'utilisation des données de remboursement pour la génération de signaux et la surveillance du mésusage des médicaments (14h15)	Pour discussion
2.3	Présentation de l'étude « Substitution princeps-générique d'antiépileptique et déséquilibre de la maladie épileptique » (14h45)	Pour discussion
2.4	Présentation de l'appel à candidatures « Plateformes en pharmaco-épidémiologie » (15h30)	Pour discussion
2.5	Présentation du concept de « regulatory science » (16h00)	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Tour de Table (16h15)</b>	

### Déroulement de la séance

<b>1. INTRODUCTION</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	NA
Horaire de passage	13 :30 à 13 :45
Le compte rendu du Groupe de Travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé du a été adopté. L'avis du groupe sera indiqué de façon non individualisé sauf si demande explicite du membre.	
<b>2. Dossiers thématiques</b>	
<b>2.1</b>	Présentation du projet SPARTACUS : médicaments associés à la survenue de traumatismes accidentels
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>

Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Responsable du projet	Emmanuel LAGARDE
Horaire de passage	(13h45)

### **Résumé du projet**

#### **Contexte**

En France, une personne sur 15 se présente chaque année aux urgences suite à un accident de la vie courante (AcVC) et plus de 18 000 en perdent la vie. Il peut s'agir d'accidents domestiques, de sports ou de loisirs.

Alors que le rôle des produits de santé dans le risque de traumatisme est maintenant bien documenté dans le domaine de l'insécurité routière, beaucoup reste à faire pour comprendre et identifier les médicaments associés aux risques d'AcVC.

La littérature disponible reste rare mais elle permet de suspecter que les consommations de médicaments sont à l'origine d'une part importante de cette morbidité et de cette mortalité. Un effort systématique reste ainsi à faire pour identifier les produits et les pratiques spécifiquement associés à un sur-risque d'AcVC et qui nécessitent des mesures d'information et de prévention appropriées, auprès des patients, des prescripteurs comme des distributeurs.

#### **Objectifs**

Le projet SPARTACUS a pour objet de mettre en place un système de surveillance des AcVC liés aux consommations de médicaments. Il propose un large outil capable de mesurer ces associations et de fournir les éléments de connaissance permettant la mise en place d'un système d'information et d'alerte.

#### **Méthodes**

Ce projet s'appuie sur une cohorte de 100 000 participants, la cohorte MAVIE, mise en place au cours de l'année 2014 par l'INSERM et Calyxis, avec l'aide des mutuelles d'assurance MAIF, MAAF, et MACIF, destinée à étudier les déterminants des AcVC. Le projet SPARTACUS prévoit d'étendre cette étude aux consommations de médicaments.

Tous les assurés des mutuelles MAIF, MAAF, et MACIF et ayant accès à Internet seront invités par email à participer, dans la limite d'un membre référent par foyer. Tous les membres du foyer doivent signer un consentement éclairé électronique. Afin de permettre la participation des personnes âgées, les personnes en charge des assurés âgés (à domicile ou institutionnalisés) pourront participer en tant que référent.

La principale limite attendue concerne la représentativité, compte-tenu du caractère volontaire de la participation à l'observatoire MAVIE et du très faible taux de réponse attendu (2%). Afin de minimiser de biais potentiels, il est prévu une analyse de la structure de l'échantillon, la mise en place d'une régulation dynamique des inscriptions et le redressement par calage sur marges.

Les principales données recueillies au moment de l'inclusion concernent la composition du foyer, son environnement, des données démographiques et de santé. La consommation de médicaments est évaluée par deux méthodes : d'une part à partir d'une auto-déclaration annuelle (prescription et auto-prescription) et d'autre part à partir d'un appariement avec la base SNIIR-AM.

Les participants sont rappelés tous les 3 mois par courrier électronique et invités à déclarer tout accident de la vie courante via le site web dédié à l'observatoire.

Il est attendu d'observer 7 258 accidents parmi les 100 000 participants à l'étude (43 500 foyers, soit 2.3 personnes par foyer en moyenne).

#### **Discussion**

Les experts de l'INVS ont souligné l'importance de ce projet, compte-tenu du faible nombre d'outils disponibles dans ce domaine sur lequel une seule équipe Inserm travaille actuellement. Ce projet devrait compléter le travail existant réalisé par l'INVS.

Il a été précisé par le responsable du projet qu'un axe de recherche concernant le suicide/ tentatives de suicide n'est pas prévu pour l'instant, mais qui pourrait être envisagé dans l'avenir. Cet axe intéresserait tout particulièrement l'ANSM, compte-tenu du manque de données sur ce risque potentiellement lié à plusieurs classes thérapeutiques.

Peu de données existent concernant la distribution des accidents de la vie courante par tranches d'âge. Il est donc difficile d'estimer la puissance de l'étude chez l'enfant notamment, chez qui les accidents sont assez fréquents, mais pour lesquels l'exposition attendue à des médicaments reste faible.

Le problème du manque de représentativité à été discuté, vu le biais de sélection important et du faible taux de réponse attendus. Par ailleurs, il existe une association potentielle entre les facteurs socio-économiques et le profil d'utilisation de médicaments d'une part et la survenue de traumatismes d'autre part. La portée de cette étude, où seules les personnes d'un foyer ayant souscrit au moins une assurance, et ayant donc un niveau socio-économique plus favorisé, pourrait donc être limitée.

Il a été conclu que, malgré les limites évoquées en termes de représentativité, les résultats de cette étude seront toujours très utiles compte-tenu du manque de données sur le sujet.

<b>2.2</b>	Présentation du programme DRUGS-2M sur l'utilisation des données de remboursement pour la génération de signaux et la surveillance du mésusage des médicaments
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Antoine PARIENTE
Horaire de passage	14h15

### **Résumé du projet**

#### **Contexte**

L'usage du médicament en dehors de son indication a été mis au cœur de problèmes sanitaires récents liés à l'emploi des produits de santé (Médiator®, Diane ®), cet usage ayant exposé des populations à un risque d'effet indésirable pour un bénéfice faible, inexistant, ou insuffisant au regard du risque encouru. Le dépistage et la surveillance de ce mésusage constitue donc un enjeu majeur de santé publique, afin d'identifier précocement les situations où l'emploi du médicament en dehors de son indication pourrait avoir un impact important sur la santé des populations, de guider à l'élaboration précoce d'interventions destinées à améliorer l'utilisation des médicaments concernés. Une surveillance pharmacoépidémiologique du mésusage des médicaments largement utilisés ou associés à des risques d'effets indésirables graves permettrait de contribuer à limiter le nombre d'effets indésirables lié au médicament dans la population française. Les bases de données de l'Assurance-Maladie permettant de disposer d'informations d'utilisation individuelle des médicaments régulièrement mises à jour, leur utilisation dans cet exercice paraît très intéressante.

#### **Objectifs**

Etudier et surveiller, en utilisant une large base de données médico-administrative issue de l'Assurance-Maladie, le mésusage potentiel de médicaments largement utilisés dans la population française, ou présentant un risque d'événement indésirable grave et l'évolution de ce mésusage au cours du temps.

#### **Méthodes**

Le programme de recherche comprend trois volets : i) une revue de la littérature portant sur les indicateurs statistiques pouvant être utilisés pour le dépistage et la quantification du mésusage médicamenteux à partir des bases de données de remboursement, ii) un volet portant sur l'élaboration d'un système de dépistage de signaux de mésusage potentiels de médicaments, iii) un volet portant sur la quantification et la surveillance du mésusage pour des médicaments spécifiques.

La revue de la littérature sera effectuée à l'aide d'une recherche de publications effectuée dans les bases Medline et Scopus, ainsi que par la recherche de recommandations émanant des sociétés savantes ou des agences du médicament. La recherche portera sur la période s'étendant entre le 01/01/2003 et le 31/12/2013 (date considérée : date de publication), et sur les publications effectuées en français et anglais.

Le dépistage des signaux de mésusage potentiel des médicaments sera effectué par des analyses de types séries chronologiques effectuées à partir des données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), sur une période allant du 01/01/2005 au 30/09/2015. La fréquence de répétition des analyses sera trimestrielle. Les expositions étudiées seront sélectionnées au regard de la fréquence d'utilisation des médicaments de la classe dans la population, ou des risques associés à l'emploi de ces médicaments. Un signal de mésusage potentiel sera défini, pour une exposition donnée et un trimestre donné, comme une utilisation observée non compatible avec la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'utilisation attendue. Parmi les classes étudiées, des classes théoriquement non affectées par des phénomènes de mésusage seront étudiées afin d'aider à définir les modalités d'analyses de sensibilité utilisant d'autres critères statistiques pour la définition d'un signal de mésusage potentiel.

La quantification et la surveillance du mésusage pour des médicaments spécifiques seront réalisées par l'analyse descriptive de ce mésusage, à partir des données de l'EGB, pour la période s'étendant du 01/01/2005 au 30/09/2015. Des indicateurs spécifiques de mésusage seront définis pour chaque exposition d'intérêt, au regard des recommandations d'utilisations existantes. Ces indicateurs pourront porter, selon les médicaments étudiés, sur le nombre et la proportion d'utilisateurs pour lesquels : i) la durée de traitement est excessive, ii) le médicament n'est pas employé dans la bonne ligne de traitement, iii) le médicament est employé en association avec des médicaments contre-indiqués, iv) le médicament est employé dans une population ne répondant pas aux critères d'âge recommandés, v) le médicament est employé selon des modalités témoignant d'une prise en charge inadaptée de la maladie. Les analyses seront répétées à un rythme trimestriel. Pour une exposition concernant 500 patients, et pour une prévalence de mésusage de 10%, la précision offerte par les analyses sera de l'ordre de 2,5%.

L'ensemble des analyses sera réalisé à l'aide du logiciel SAS® (version 9.3 SAS Institute Inc., Cary, NC).

## Perspectives

Les effets indésirables induits par les médicaments sont une source importante de morbi-mortalité et de consommation de soins en France. Chaque prescription fait encourir aux patients un risque d'effet indésirable. Ce risque se justifie par le bénéfice attendu de l'emploi du médicament dans l'indication reconnue dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché, où son rapport bénéfice-risque a été jugé favorable. Dans les situations médicales ne relevant pas de cette indication, ce rapport peut être altéré soit car le bénéfice lié à l'emploi du médicament est moindre, soit car le risque qu'il fait courir est plus élevé et supérieur au bénéfice. La part des effets indésirables survenant dans ces situations de mésusage apparaît donc évitable et doit pouvoir être diminuée. En identifiant précocement et en quantifiant le mésusage potentiel des médicaments les plus utilisés ou associés à des risques d'effets indésirables graves, ce programme de surveillance pharmaco-épidémiologique du mésusage des médicaments peut contribuer à diminuer la morbi-mortalité liée à la iatrogénie du médicament, et améliorer ainsi la santé de la population.

## Discussion

Le groupe de travail a souligné l'intérêt de ce projet qui aborde un thème majeur et vaste.

L'importance d'une définition précise du mésusage étudié et de son périmètre a été soulevée. Dans ce projet, compte tenu notamment des variables disponibles dans l'EGB, le mésusage est limité à certaines classes de médicaments et à une catégorie de mésusage ciblée sur le risque médicamenteux (le détournement, les interactions, les dérives d'utilisation ne sont pas étudiés). Ce travail apparaît ainsi plus comme une première étape, qui en fonction de sa faisabilité et de ses résultats pourra s'étendre à d'autres classes médicamenteuses ou à l'utilisation du SNIIRAM pour les médicaments peu prescrits et pour lesquels l'EGB ne disposera pas d'une puissance suffisante. ;

La possibilité de faire appel à d'autres sources de données pour compléter les données recueillies a également été évoquée par le groupe: Constance, pour renseigner notamment le diagnostic des pathologies, les bases de données de ventes (malgré un recueil transversal des données) ou les forums sur internet pour les médicaments non remboursés.

Une approche plus qualitative du mésusage, pour mieux comprendre l'origine du mésusage et le rôle de la relation entre le prescripteur et le patient, a été suggérée comme un autre axe de recherche intéressant.

<b>2.3</b>	Présentation de l'étude « Substitution princeps-générique d'antiépileptique et déséquilibre de la maladie épileptique »
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Emmanuel OGER
Horaire de passage	14h45

## Contexte de l'étude

La substitution des spécialités par leurs génériques (P-G), particulièrement certains antiépileptiques (AEs), est soumise à controverse. Il se pose la question de savoir si la bioéquivalence entre médicaments princeps et génériques assure bien une efficacité similaire et quel peut être son impact sur l'équilibre de la maladie épileptique lorsqu'un médicament AE princeps est substitué par son générique. Quelques états aux USA et certains pays européens recommandent de limiter la substitution des médicaments AEs. En France, une étude d'opinion et une enquête de pharmacovigilance ont permis de reconnaître une particularité de la maladie épileptique : l'anxiété anticipatoire à la substitution. Cette substitution P-G à risque a été observée dans diverses études observationnelles, soit des suivis de cohorte soit dans de divers cas-témoins.

L'objectif de cette étude, conduite sur base de données de santé, est d'évaluer l'association entre la substitution P-G et les hospitalisations pour épilepsie.

## Méthodes

Les données de l'assurance maladie (système national inter-régime de l'assurance maladie, Sniir-am ; données de consommations de médicaments DCIR et données hospitalières PMSI) extraites de 2009 à 2011 ont été utilisées. Les patients âgés de plus de 18 ans au 1<sup>er</sup> janvier 2009 ayant bénéficié d'au moins un remboursement pour un AE disponible sous formes princeps et générique (carbamazépine, lamotrigine, lévircétam, topiramate et valproate de sodium) ont été sélectionnés. Les patients ayant une affection longue durée pour une pathologie tumorale (n°30) et les femmes ayant accouchées au cours de la période d'analyse (code CIM-10 de O80 à O84) ont été exclus.

Cette étude de cas en chassé-croisé (case crossover) permet d'étudier l'association entre la présence d'une crise convulsive et la présence d'une substitution P-G d'un AE en prenant chaque sujet comme son propre témoin. La date index est définie par la date d'hospitalisation pour maladie épileptique (« cas », codes CIM-10 G40-G41) à partir des données du PMSI entre janvier 2010 et décembre 2011. La période « contrôle » et la période « cas » sont définies pour une durée de 3 mois chacune, la période contrôle précédant immédiatement la période cas. Une période d'induction de 3 jours entre la fin de la période cas et la date d'hospitalisation a été définie.

De plus, chaque sujet ne doit pas présenter d'hospitalisation pour une crise convulsive dans l'année précédant la date index afin de s'assurer de la stabilité de la pathologie et doit être traité en continu par un AE.

La substitution P-G est définie comme la présence d'un remboursement d'un générique précédé d'un remboursement par son princeps.

Les ORs sont estimés par régression logistique conditionnelle (ratio des paries discordantes en terme de substitution P-G au cours des périodes cas et des périodes témoins). Différentes analyses en sous-groupes ont été réalisées : - patient naïfs ou non de substitution dans les 6 mois avant la période contrôle, - monothérapie stricte (un seul AE cible, pas d'autres AE), - et médicaments à marge thérapeutique étroite (carbamazépine et valproate).

### Résultats

La population initiale, hors grossesse, pathologie tumorale et sans acide valproate utilisé comme thymorégulateur, est constituée de 679 387 patients adultes. Finalement, 66 315 patients sont hospitalisés au cours de la période d'étude pour crise convulsive. Parmi eux, 8 379 bénéficient de délivrances régulières d'AEs et n'ont présenté aucune hospitalisation pour crise convulsive au cours de l'année précédant la date index.

L'âge médian des 8 379 sujets est de 52 ans, 56% sont des hommes. La moitié des sujets sont traités avec un autre AE. La répartition des différents AE est de 23% pour la carbamazépine, 23% pour la lamotrigine, 26% pour le lévétiracétam, 3% pour l'oxcarbamazépine, 7% pour le topiramate et 46% pour le valproate. 76% des sujets ont un seul AE cible et 41% sont traités en monothérapie.

La fréquence d'hospitalisation pour une crise convulsive n'est pas significativement associée à la substitution P-G (OR : 0,97 [IC95 : 0,86-1,10] ; 478 ayant une crise convulsive au cours de la période cas versus 491 au cours de la période témoin). Ce risque n'est pas significativement associé à l'âge, au sexe, à la présence d'une substitution P-G antérieure et à l'utilisation d'un seul traitement AE.

La fréquence d'hospitalisation pour une crise convulsive n'est pas significativement associée à la substitution P-G chez les patients naïfs de génériques avant la période cas témoins (n=4 088), OR : 1,20 [0,90-1,61], mais est associé significativement après ajustement sur l'existence d'autres hospitalisations au cours de chaque période cas et témoin (OR : 1,30 [1,18-1,44]).

La fréquence d'hospitalisation pour une crise convulsive n'est pas significativement associée à la présence d'une substitution P-G chez les patients non naïfs de génériques avant la période cas témoins (n=4 291, OR : 0,92 [0,80-1,06]), mais est associé significativement après ajustement sur l'existence d'autres hospitalisations au cours de chaque période cas et témoin (OR : 1,30 [1,18-1,44]).

### Conclusion

La substitution P-G n'est pas associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pour crise convulsive. Une substitution antérieure à la période d'analyse, un traitement en monothérapie stricte ou non ainsi que les caractéristiques des princeps (marge thérapeutique étroite ou non) ou lorsque d'autres hospitalisations (hors G40-G41) surviennent en cours d'étude ne modifient pas l'absence d'association entre substitution P-G et fréquence d'hospitalisation pour crise convulsive. Les principales limites de l'étude concernent la définition très stricte de la présence de crise convulsive identifiée à partir du PMSI, de la qualité du codage de la CIM-10 et de la présence d'AE prescrits pour autre motif que l'épilepsie (douleurs neuropathiques...).

Le groupe de travail a souligné l'importance de ce travail qui se montre rassurant sur la substitution P-G sur les médicaments antiépileptiques. Le design de l'étude est adapté car le délai entre la substitution et la survenue de crise convulsive est supposé bref et la substitution elle-même a un effet très bref. Le groupe a souligné toutefois, comme présenté dans ce travail les limites liées à l'utilisation des données du Sniiram, comme l'absence de certitude de la prise du médicament (associée au risque de convulsion), les qualités du codage ainsi que le recueil uniquement des crises convulsives graves nécessitant une hospitalisation.

<b>2.4</b>	Présentation de l'appel à candidatures « Plateformes en pharmaco-épidémiologie »
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Laurent FLEURY
Horaire de passage	15h30

L'ANSM propose un appel à projets afin de financer des plateformes en épidémiologie des produits de santé, médicaments, dispositifs médicaux. Au travers de cet appel à projets structurant et compétitif, l'agence souhaite financer pour une durée de 4 ans des plateformes qui s'appuieront sur des grandes bases de données pour documenter l'usage de ces produits de santé en vie réelle.

Cette initiative s'inscrit dans la dynamique de l'ANSM qui vise à renforcer la sécurité des produits de santé en France, en s'appuyant sur son pôle de pharmaco-épidémiologie et son partenariat avec la CNAMTS pour la réalisation conjointe des études sur la sécurité des produits de santé.

#### **Objectif de l'appel à projets plateformes en pharmaco-épidémiologie :**

L'objectif est de soutenir la réalisation de programmes de recherche indépendamment de l'industrie comme souhaité par la loi de 29 décembre 2011, et de poursuivre la dynamique de recherche autour de la pharmaco-épidémiologie.

Cette action permettra, en complément des systèmes passifs de vigilance, de développer une approche active de surveillance au niveau national et une analyse à partir de diverses sources d'information pour disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle.

Les candidats devront présenter dans leur dossier leurs stratégies pour :

- identifier et sélectionner des programmes de recherche, établir les protocoles scientifiques et accéder aux données ;
- renforcer leur installation logistique et informatique en tenant compte des spécificités de la pharmaco-surveillance ;
- renforcer leurs compétences et potentiel en épidémiologie, pharmaco-épidémiologie et bio-statistique.

En plus de leurs propres programmes de recherche, les plateformes pourront être sollicitées pour conduire des études sur demande de l'ANSM ou participer à des études en collaboration avec l'ANSM.

#### **Définition d'une plateforme en pharmaco-épidémiologie :**

On entend par plateforme en pharmaco-épidémiologie un plateau technique regroupant des compétences techniques et scientifiques, et disposant de capacités logistiques et informatiques pour mener des études sur des thématiques transversales à partir de très grandes bases de données en santé (base de données du SNIIRAM par exemple).

Ces plateformes peuvent être :

- une unité de recherche en pharmaco-épidémiologie de grande qualité scientifique sous la tutelle d'organismes publics de recherche (université, EPST, EPIC...) ;
- ou un réseau d'unités de recherche en pharmaco-épidémiologie sur le territoire national, sous la tutelle d'organismes publics de recherche (université, EPST, EPIC...).

Cet appel à projet n'a pas pour objectif de financer des cohortes non généralistes.

Afin de garantir l'indépendance de cette recherche, les plateformes, ainsi que leurs projets de recherche, qui sont financés, directement ou indirectement, par un organisme à but lucratif développant, produisant, commercialisant ou exploitant des produits de santé, ne pourront pas être éligibles. Le coordonnateur et les responsables scientifiques devront également fournir à l'ANSM une déclaration publique d'intérêts.

#### **Caractéristiques des propositions soumises :**

Les propositions devront détailler la stratégie scientifique, ainsi que l'organisation et la gouvernance du projet. Pour chacun de ces items, les candidats devront justifier leurs besoins par rapport aux ressources existantes (fonctionnement, équipement, ressources humaines).

Concernant la stratégie scientifique, les plateformes devront accroître le potentiel de recherche en pharmaco-épidémiologie en France. Les propositions devront expliciter :

- la stratégie scientifique avec l'identification, sélection des projets de recherche en lien avec l'ANSM
- les méthodologies envisagées pour la validation des protocoles d'études
- les compétences impliquées et mobilisées pour la mise en place de la plateforme, ainsi que celles à acquérir pour la montée en puissance des activités de recherche

Lorsque cela est applicable, des résultats antérieurs solides et suffisamment documentés pour justifier la pertinence et la faisabilité de la plateforme devront être fournis. Pour les plateformes en réseau, il est attendu que ces propositions démontrent la complémentarité des équipes en termes de compétences, de potentiel scientifique et technique. Enfin, les propositions devront expliciter leur politique de valorisation et de communication avec les autorités sanitaires et envers le grand public. Un volet pédagogique pourra également être inclus dans la stratégie scientifique.

La gouvernance devra prendre en compte la stratégie scientifique, et permettre une gestion efficiente des ressources affectées. L'ANSM devra être représentée dans les instances qui seront proposées.

## Calendrier

La date limite de soumission des dossiers par voie électronique est fixée au 16 juin 2014.  
Les documents originaux signés devront être transmis au plus tard le 1er juillet 2014.  
La publication des plateformes retenues est prévue pour l'été 2014.

<b>2.5</b>	Présentation du concept de « regulatory science » (16h00)
------------	---

Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------	-------------------------------------

Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------

Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------

Numéro de dossier NL	NA
----------------------	----

Nom de l'évaluateur	Sophie FORNAIRON
---------------------	------------------

Horaire de passage	16h00
--------------------	-------

### Résumé du projet

Le concept de « Regulatory Science », sans définition consensuelle, peut se définir comme une approche de prise de décision, adaptée aux enjeux de l'innovation quand ils sont marqués par la complexité et l'incertitude de leur évaluation. Cette démarche vise à faire évoluer le cadre « classique » de prise de décision d'une agence sanitaire, lequel se compose de trois leviers :

- l'analyse des données scientifiques, « evidence based »,
- la prise de décision, fondée sur les preuves scientifiques disponibles à ce moment,
- le cadre réglementaire établi.

Schématiquement, les principes d'une approche de type RS repose sur 4 piliers :

1/ l'analyse de données, mais si elles sont insuffisantes de demander à la communauté scientifique de répondre

2/ l'évaluation de ces données par les régulateurs avec les experts, à un temps donné mais qui devra être revu quand de nouvelles données émergent

3/ l'explicitation de l'incertitude, par exemple face à une innovation dont on ne dispose pas de toutes les informations exigées classiquement pour déterminer le bénéfice ou le risque d'un produit de santé (par exemple les nanotechnologies)

4/ enfin, la prise en compte explicite et affichée de l'élément contingent d'une décision dans un tel contexte, par exemple l'acceptation de la société (par exemple la recherche sur l'embryon)

La démarche de type RS s'articule plus particulièrement autour de certains leviers d'action, par exemple :

- le soutien, l'orientation ou l'accompagnement de la recherche biomédicale et du développement de nouveaux outils d'évaluation par des partenariats public/privé, les appels à projets...
- l'élaboration de normes ou recommandations spécifiques à des catégories de produits innovants (nanotechnologies) ou à des thématiques nouvelles (outils de surveillance post AMM,...)
- la prise en compte de nouvelles méthodologies d'évaluation, par exemple dans le domaine de la modélisation ou de la simulation en PK/PD
- l'évolution des processus d'évaluation, par exemple sur une approche pluri-institutionnelle, comme l'évaluation conjointe ANSM-HAS
- l'adaptation de mesures réglementaires/juridiques, telles que le concept d'AMM progressive.

Une illustration de la dimension « science » et de celle « regulatory » de ce type de problématique est donnée par le modèle d'*Adaptive Licensing* prôné par l'EMA. L'objectif est d'accélérer l'accès à des médicaments ou produits biologiques innovants et destinés à traiter des maladies sans alternative thérapeutique. Ce modèle prévoit une sorte d'autorisation précoce de mise sur le marché qui serait basée sur des données de sécurité et d'efficacité limitées, c'est-à-dire en acceptant une incertitude quant à la balance bénéfice/risque.



Comme l'ont déjà fait la FDA ou d'autres agences, l'ANSM souhaite développer un plan stratégique Regulatory Science. L'objectif est de mieux anticiper les enjeux de l'innovation, de renforcer les approches transversales d'évaluation et de prise de décision au sein de l'agence, et de développer une approche collaborative avec la communauté scientifique et les autres institutions publiques.

Dans le cadre des orientations de l'ANSM, quatre objectifs stratégiques sont proposés comme base de travail :

1. Intégrer les nouvelles méthodes d'évaluation des médicaments et des produits biologiques pour faciliter un accès à l'innovation répondant aux besoins des patients,
2. Préparer l'ANSM à l'évolution technologique et réglementaire en matière de dispositifs médicaux innovants et à risque incertain,
3. Améliorer la sécurité et l'usage collectif des produits de santé à travers le déploiement de la pharmacologie-épidémiologie,
4. Contribuer à la gestion des risques infectieux en soutenant le développement de nouveaux produits et leur bon usage.

Ce projet vise à mieux préparer l'agence aux évolutions scientifiques et technologiques porteuses d'incertitudes, tout en répondant aux besoins d'accès à l'innovation et aux nouvelles attentes des patients et de la société.

#### **4. Tour de Table (16h15)**