

# Compte rendu de séance

Numéro unique de document : GT022017013

Date document : 21 mars 2017

Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales

Pôle Epidémiologie des produits de santé

## Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé

Séance du 16 mars 2017

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Pierre <b>DUCIMETIERE</b>	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie <b>ESCOLANO</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur	
Jean-Luc <b>FAILLIE</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur	
Annick <b>FONTBONNE</b>	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie <b>GRABAR</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Jean-Pierre <b>JACQUET</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie-Pierre <b>JONVILLE BERA</b>	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Julien <b>KIRCHGESNER</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur	
Isabelle <b>LACROIX</b>	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Vanessa <b>PAULY</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur	
Stéphane <b>TELLEZ</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne <b>THIEBAUT</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pascale <b>TUBERT-BITTER</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
René <b>WULFMAN</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b><u>Invités permanents extérieurs</u></b>			
Joël <b>COSTE</b>	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alain <b>WEILL</b>	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne <b>DANDON</b>	HAS		<input checked="" type="checkbox"/>
Marion <b>PINET</b>	HAS		<input checked="" type="checkbox"/>
Claire <b>BRONTON (remplace Mme PINET)</b>	HAS		
Anne <b>DOUSSIN</b>	INVS		<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuel <b>OGER</b>	Plateforme Rennes		<input checked="" type="checkbox"/> <b>Conférence téléphon.</b>
Antoine <b>PARIENTE</b>	Plateforme Bordeaux		<input checked="" type="checkbox"/>
<b><u>Invités extérieurs</u></b>		<input checked="" type="checkbox"/>	
Catherine <b>DROITCOURT</b>	Plateforme PEPS	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
<b><u>Participants ANSM : Pôle épidémiologie</u></b>			
Mahmoud <b>ZUREIK</b>	Directeur DSSE		<input checked="" type="checkbox"/>
Rosemary <b>DRAY-SPIRA</b>	Chef de pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marion <b>BERTRAND</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kim <b>BOUILLON</b>	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Sandrine <b>COLAS</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cédric <b>COLLIN</b>	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Marion <b>LASSALLE</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cécile <b>FRANCOIS</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Magali <b>LEMAITRE</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Thien <b>LE TRI</b>	Data manager	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne <b>MOULIN</b>	Stagiaire M2	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sara <b>MIRANDA</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fanny <b>RAGUIDEAU</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hédia <b>MIZOURI</b>	Gestionnaire pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie <b>RUDNICH</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuelle <b>SCHAPIRO</b>	Stagiaire HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Aurore <b>TRICOTEL</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie <b>BILLIOTI DE GAGE</b>	Stagiaire-doctorant	<input checked="" type="checkbox"/>	
Benjamin <b>BOUYER</b>	Stagiaire-doctorant		<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline <b>FOCH</b>	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-Joëlle <b>JABAGI</b>	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hanane <b>LAOUAR</b>	Stagiaire-interne		<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuelle <b>SCHAPIRO</b>	Stagiaire HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b><u>Invités Permanents ANSM</u></b>			
Malika <b>BOUSSAID</b>	Coordonnatrice ASCI/DSSE		<input checked="" type="checkbox"/>
François <b>CUENOT</b>	Coordonnateur ASCI/DSSE		<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Lise <b>MIGUERES</b>	Chef de pôle ASCI/DSSE		<input checked="" type="checkbox"/>
Patrick <b>MAISON</b>	Directeur SURV		<input checked="" type="checkbox"/>

<u>Invités ANSM</u>			
<b>DP2 - CARDIO</b>			
Gwenalle <b>EVEN</b>	Chef de pôle CARDIO		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)
Solène <b>VILLANOVA</b>	Evaluateur CARDIO		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)
Bénédicte <b>HAY</b>	Evaluateur cardio		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)
Théo <b>BLAISE</b>	Evaluateur interne CARDIO		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)
<b>Direction SURV</b>			
Mehdi <b>BENKEBIL</b>	Chef de pôle		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)
Marie-Laure <b>VEYRIES</b>	Réfèrent information scientifique/SUR		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1 2 et 3)
<b>Direction INFHEP (DP4)</b>			
Caroline <b>SEMILLE</b>	Directrice INFHEP		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)
Isabelle <b>PARENT</b>	Chef de pôle ATBVAC		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)

Programme de séance		
1	Approbation du compte rendu de la séance du 15/12/16 (13 H 30)	Pour discussion
2.	<b>Annonce des conflits d'intérêts (13h35)</b>	Pour information
<b>3.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
3.1	<b>Etude DRUG-2M. Données de remboursement : utilisation pour la génération de signaux et la surveillance du mésusage des médicaments</b> : présentation des résultats et discussion. (13h40)	Pour discussion
3.2	<b>Etude HEMANGIOL. Evaluation des conditions d'usage et de sécurité d'emploi de l'Hemangiolo® dans le traitement des hémangiomes infantiles</b> : présentation des résultats et discussion. (14 h 40)	Pour discussion
<b>PAUSE</b>		
3.3	<b>Evaluation de la balance bénéfice-risque des vaccins anti-rotavirus en France</b> : présentation des résultats et discussion. (16 h)	Pour discussion
<b>4.</b>	<b>Questions diverses</b>	

## Déroulement de la séance

1 Approbation du compte rendu de la séance du 15//16 (13 H 55)	Rosemary <b>DRAY-SPIRA</b>
<b>2. Annonce des conflits d'intérêts</b>	
<i>Concernant les membres de la Commission, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.</i>	
<b>3. Dossiers thématiques</b>	
<b>3.1 Etude DRUG-2M. Données de remboursement : utilisation pour la génération de signaux et la surveillance du mésusage des médicaments : présentation des résultats et discussion.</b>	<i>Pour discussion</i>
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 dossier	Aurore <b>TRICOTEL</b>
Rapporteurs	Jean-Luc <b>FAILLIE</b> et Sylvie <b>ESCOLANO</b>
Présentations	Antoine <b>PARIENTE</b> (U657/U1219, Université de Bordeaux)
Horaire de passage	14 h 00 – 15 h 17

### Contexte :

Le programme DRUG-2M, mené à partir des données de remboursement de l'EGB, est constitué de deux volets principaux :

- le premier portant sur la surveillance et la quantification du mésusage de médicaments spécifiques - médicaments fréquemment utilisés dans la population ou dont l'utilisation est associée à un risque d'évènements indésirables graves
- le second portant sur l'exploration de méthodes permettant la détection de signaux de mésusage.

### Présentation des résultats :

Dans le premier volet, le mésusage a été défini au regard du non-respect de l'AMM et/ou des recommandations (hors indication) ; il était suivi à un rythme trimestriel sur la période 2007-2014. Les résultats présentés en séance ont porté sur les mésusages suivants :

- neuroleptiques chez l'enfant
- neuroleptiques antiémétiques chez le patient parkinsonien
- AINS, diurétiques et/ou médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone
- Anticoagulants oraux directs.

Dans le second volet, la détection d'un éventuel mésusage reposait sur les variations temporelles du volume de médicaments (nombre mensuel de comprimés, boîtes ou remboursements/1000 affiliés). Pour ce faire, un modèle de séries chronologiques a été utilisé (modèle ARIMA).

Deux classes thérapeutiques ont été choisies pour tester la méthode : les benzodiazépines et les antibiotiques. Deux classes pour lesquelles aucun mésusage n'était suspecté ont par ailleurs été retenues comme témoin : les statines et les antihistaminiques non sédatifs. Au final, les analyses ne permettent pas de détecter de signaux de mésusage pour aucune des classes testées. La méthode s'avère ne pas être adaptée aux médicaments « anciens », pour lesquels le mésusage déjà installé fait partie de la série chronologique.

## Discussion

La discussion a principalement porté sur le volet relatif à la détection automatisée de signaux dont les résultats s'avèrent décevants.

### Limites de l'approche testée

La modélisation en séries chronologiques ne permet pas de détecter de signaux de mésusage pour les médicaments « anciens ». Cependant, le développement d'un outil de détection automatisé est crucial pour l'ANSM, d'où la nécessité de réfléchir à d'autres méthodes.

L'intérêt de la méthode pour les médicaments récemment mis sur le marché mériterait d'être testé. Toutefois, la montée en charge de l'exposition pourrait être un frein à la détection de situations de mésusage potentielles. La méthode pourrait en revanche présenter une utilité pour mesurer l'impact de mesures de régulation.

### Limites de l'indicateur de mésusage

L'indicateur retenu, i.e. variations temporelles du volume d'utilisation, n'explore qu'une partie du mésusage. D'où la possibilité de faux positifs (des changements significatifs dans les volumes d'utilisation des médicaments peuvent être dus à d'autres facteurs que le mésusage) et de faux négatifs (le mésusage ne se traduit pas uniquement par des variations quantitatives). Par ailleurs, l'indicateur ne permet pas de discriminer un mésusage lié à une augmentation de la fréquence d'utilisation au niveau populationnel d'un mésusage lié à une augmentation des doses prescrites.

### Limites des données utilisées

Pour les classes thérapeutiques ayant le statut OTC, l'absence de données hors prescription dans les données de remboursement présente un écueil majeur. Une absence de signal ne permet pas de conclure à l'absence d'un éventuel mésusage.

L'intérêt de conduire l'étude sur les bases de données exhaustives de DCIR a été évoqué, l'EGB présentant des effectifs faibles pour certaines classes thérapeutiques.

<b>3.2 Etude HEMANGIOL. Evaluation des conditions d'usage et de sécurité d'emploi de l'Hemangiol® dans le traitement des hémangiomes infantiles: présentation des résultats et des premiers résultats.</b>	<b>Pour discussion</b>
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 dossier	Sara <b>MIRANDA</b>
Rapporteurs	Sophie <b>GRABAR</b> et Isabelle <b>LACROIX</b>
Présentations	Catherine <b>DROITCOURT</b>
Horaire de passage	15 h 17 – 16 h 12

## Contexte :

L'hémangiome infantile (HI) est la tumeur vasculaire la plus fréquente du nourrisson, touchant environ 10% des naissances soit environ 80 000 cas par an.

Les filles seraient davantage touchées que les garçons ainsi que les nourrissons prématurés. Bien que de nature totalement bénigne, l'HI peut, de par sa localisation ou sa taille, entraîner un risque fonctionnel, esthétique ou plus rarement vital ou se compliquer d'une ulcération douloureuse.

La spécialité HEMANGIOL® (chlorhydrate de propranolol) a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en avril 2014. Elle est indiquée chez le nourrisson de moins de 5 mois présentant un HI avec risque vital et/ou fonctionnel, un HI ulcéré douloureux ou un HI risquant d'entraîner un dommage esthétique permanent. La durée recommandée du traitement est de 6 mois, sans diminution progressive de dose.

Les données de tolérance disponibles suggèrent la survenue d'évènements indésirables potentiellement graves chez ces nourrissons, mais la fréquence de ces évènements est mal évaluée.

Dans le cadre de la surveillance post-AMM de ce produit, une étude de cohorte observationnelle rétrospective à partir des données du SNIIRAM a été mise en place, afin de décrire les conditions réelles d'utilisation de l'HEMANGIOL®, et de la survenue d'évènements indésirables graves pris en charge à l'hôpital.

### Présentation des résultats :

Les tout premiers résultats, préliminaires à ce stade, ont été présentés et concernent 1 753 patients âgés de moins de 3 ans (âge moyen= 7 mois [0-115]) pour lesquels au moins 1 remboursement d'HEMANGIOL a été identifié entre juin 2014 et juillet 2016.

La part des prescriptions hospitalières (89%) par rapport aux prescriptions en ville (11%) a été estimée, ainsi que la distribution des prescriptions par spécialité du prescripteur, en fonction du lieu de prescription (ville vs hôpital).

La majorité des patients ont eu 1 seule cure, 11% ont eu au moins 2 cures, et 0,8% ont eu au moins 3 cures

Le nombre moyen de remboursements par cure (1ère cure) est de 5 [1-28], pour une durée moyenne de traitement de 5,4 mois [1-21]. Le délai moyen entre 2 cures était de 7,1 mois [3-12,9].

Concernant le volet d'étude de la sécurité d'emploi, les résultats présentés étaient limités à une description détaillée de 3 cas de décès, des listings de cas cliniques, et la fréquence de diagnostics d'intérêt enregistrés lors des séjours hospitaliers (évènements cardiaques, métaboliques, respiratoires).

### Discussion

1/ Concernant le volet étude d'utilisation en vie réelle :

#### Mesure du contexte d'utilisation

Afin d'évaluer la validité des données de l'assurance maladie pour la définition du contexte d'utilisation, une phase pilote était prévue au protocole, visant à comparer les données du SNIIRAM à celles des données d'hospitalisation disponibles au CHU de Rennes. Il a été précisé que cette étape n'a pas encore été effectuée. Pour l'instant, ces données hospitalières locales ont été exploitées uniquement dans le cadre d'une thèse avec un objectif différent (comparaison de la sécurité d'emploi du propranolol dans l'HI entre l'utilisation dans le cadre de l'ATU et celui de l'AMM – dosages différents).

La capacité à différencier les cadres d'utilisation à partir des bases de données a été questionnée (visée esthétique (hors amm) versus fonctionnelle) Le codage cim-10 de l'HI ne spécifiant pas la localisation, seuls des proxys pourraient être envisageables, à partir des consultations spécialisées : ORL (en cas de répercussion sur l'audition) ou Ophthalmologie (en cas de localisation péri-orbitale). Néanmoins, ceci n'a pas encore été exploré à ce stade.

Les membres du groupe ont émis des mises en garde sur les analyses de la spécialité du prescripteur, très limitées, voire faussées, pour les prescriptions provenant du secteur hospitalier public (la spécialité des médecins hospitaliers n'est pas renseignée dans le PMSI).

L'équipe de Rennes a expliqué que d'autres analyses prévues dans le protocole n'ont pas encore été réalisées, comme la description des co-traitements à risque d'interaction, ou l'analyse des dates de début et d'issue de grossesse, pour l'estimation du niveau de prématurité du nourrisson exposé.

2/ Concernant le volet sécurité d'emploi :

Les experts ont pris note du caractère très préliminaire des résultats présentés, et ont souligné l'importance majeure de prévoir un groupe comparateur pour l'analyse et l'interprétation des données de sécurité.

Concernant l'analyse des effets à long terme, l'équipe de Rennes a clarifié que cet objectif était trop ambitieux et hors-propos, compte-tenu de la durée de suivi limitée. Ce point ne sera donc plus exploré.

Au final, l'équipe en charge de l'étude prévoit la mise à disposition de l'ensemble des résultats dans un délai d'environ 2 mois.

### 3.3 Evaluation de la balance bénéfico-risque des vaccins anti-rotavirus en France : présentation des résultats et discussion

#### Pour discussion

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 dossier	Magali <b>LEMAITRE</b>
Rapporteurs	Vanessa <b>PAULY</b> Julien <b>KIRCHGESNER</b>
Présentations	Sylvie <b>ESCOLANO</b>
Horaire de passage	16 h 12 – 17 h 23

#### Contexte

Les gastroentérites à rotavirus (GEA-RV) sont responsables en France d'environ 14 000 hospitalisations annuelles d'enfants âgés de moins de 5 ans et d'un nombre de décès estimé entre 7 à 17 par an. Deux vaccins (Rotarix® et Rotateq®) sont disponibles sur le marché français depuis 2006. Ils ne sont pas recommandés par le Haut Conseil de la Santé Publique depuis un avis émis en avril 2015 en raison d'un excès de risque de survenue d'invaginations intestinales aiguës (IIA) post-vaccination, et ce, malgré leur impact bénéfique y compris dans les pays industrialisés. L'objectif de cette étude est d'estimer la balance bénéfico-risque de la vaccination anti rotavirus en France.

Le bénéfice correspond aux hospitalisations et décès par GEA-RV évités par la vaccination, et le risque aux hospitalisations et décès par IIA secondaires à cette vaccination. Les calculs nécessitent de connaître l'âge auquel sont administrées les doses, mais aussi, pour le bénéfice, l'efficacité du vaccin et l'incidence de base des GEA-RV en fonction de l'âge, et pour le risque, le risque d'IIA induit par le vaccin et l'incidence de base des IIA en fonction de l'âge. Ces informations sont obtenues à partir d'une revue fouillée de la littérature française ou internationale, et l'utilisation de données hospitalières. L'analyse est basée sur la réalisation de 20000 simulations générées à partir des distributions des paramètres d'entrée, ce qui permet d'obtenir des estimations du bénéfice, du risque et du ratio bénéfice/risque mais aussi de l'incertitude à 95% de ces quantités.

#### Présentation des résultats

Compte tenu du faible taux de couverture vaccinale en France (9.5%), la vaccination anti rotavirus préviendrait chaque année 1074 hospitalisations pour GEA-RV et 1.4 décès par GEA-RV chez les enfants de moins de 5 ans en France alors qu'elle serait à l'origine de 5.0 hospitalisations pour IIA et

0.0051 décès. Selon les estimations, 214 hospitalisations pour GEA-RV pourraient être évitées par la vaccination pour chaque hospitalisation additionnelle pour IIA induite par le vaccin, et 273 décès par GEA-RV pourraient être évités par la vaccination pour chaque décès additionnel des suites d'une IIA induite par le vaccin.

Cette évaluation du ratio bénéfice-risque de la vaccination anti rotavirus en France est similaire à celle réalisée dans d'autres pays européens.

### Principaux points discutés

Les principaux points discutés ont été les suivants :

- Dans les hypothèses du modèle, le risque de GEA-RV et les taux de mortalité liés aux GEA-RV et IIA ont été considérés constants jusque l'âge de 5 ans. Or, le GEA-RV entraîne majoritairement des hospitalisations avant 3 ans et les décès liés aux GEA-RV / IIA sont principalement observés avant l'âge de 2 ans. Il a été suggéré de faire varier ces paramètres en fonction des tranches d'âge considérées.
- Les données relatives aux GEA proviennent de l'EGB, celles relatives aux IIA de la littérature car il s'agit d'un événement rare qui ne peut être étudié via l'EGB. Il serait intéressant d'homogénéiser les sources de données servant à l'estimation des paramètres et ainsi d'utiliser le Sniiram afin d'estimer les taux d'IIA et les taux d'hospitalisations pour GEA. Par ailleurs le code utilisé pour identifier les GEA est A080, ce code pourrait être trop spécifique et il a été suggéré de conduire l'étude en intégrant plus largement les codes A08 et à K52.
- Il est prévu de conduire une analyse visant à étudier la robustesse du modèle en faisant varier les différents paramètres.
- D'autres limites ont été évoquées mais ne peuvent pas être exploitées à partir des données disponibles telles que :
  - le problème du retard de calendrier vaccinal : le pic d'IIA s'observe vers l'âge de 6-8 mois, il est recommandé de vacciner les enfants vers 2-3 mois et un retard de calendrier vaccinal pourrait alors entraîner un excès de risque d'IIA.
  - question de la prise en charge des IIA en fonction du statut socio-professionnel, problème des GEA hospitalisées dépendantes du comportement des parents.