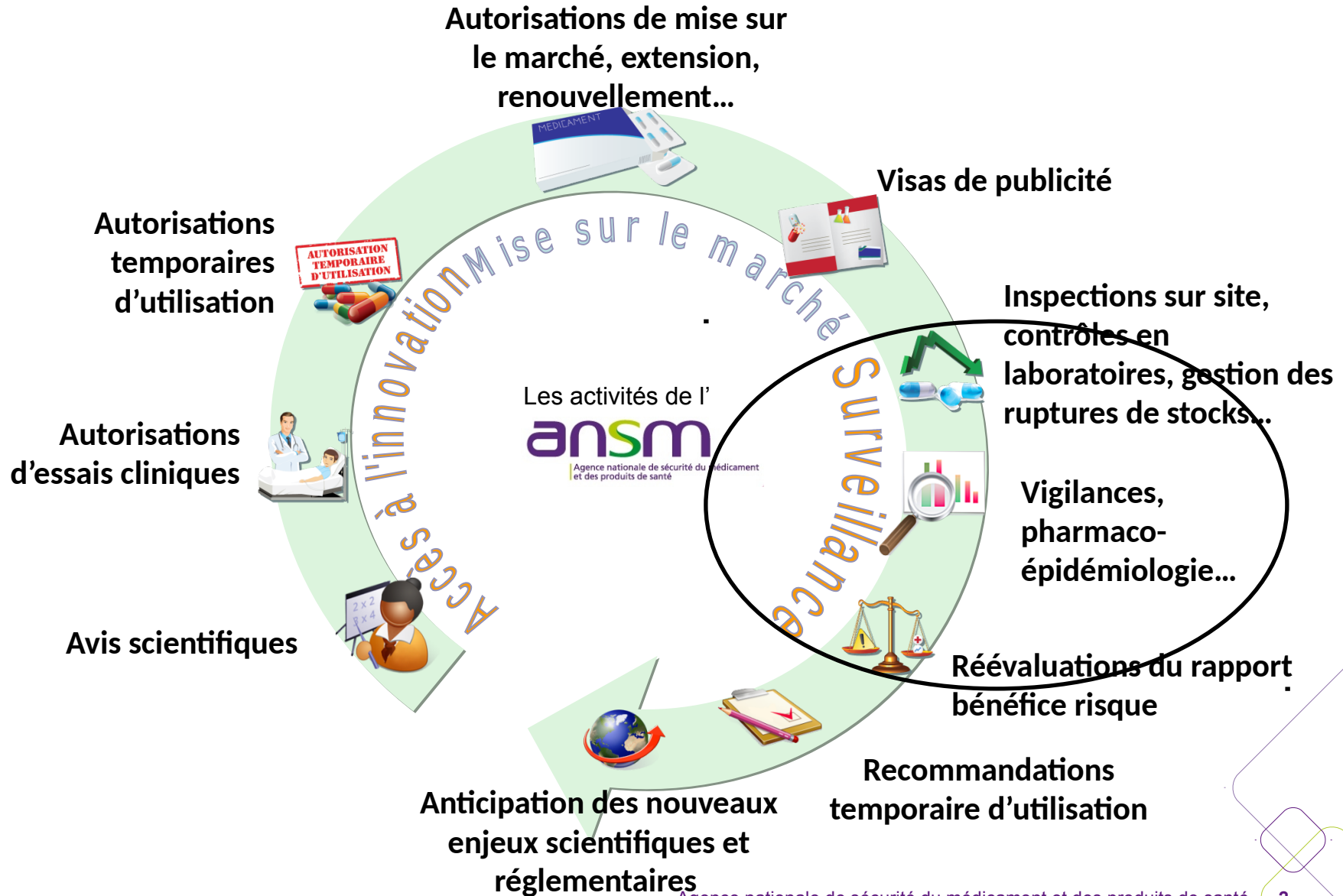


La stratégie de l'ANSM pour l'utilisation du SNIIRAM

Dr Mahmoud Zureik
Directeur scientifique, ANSM

Rennes
26 Juin 2017

L'ANSM intervient à toutes les étapes du cycle de vie du médicament



Qu'est-ce que la pharmacoépidémiologie pour l'ANSM ?

- ◆ Etude de l'usage, de l'efficacité et du risque des produits de santé
 - En conditions réelles
 - À une échelle populationnelle
- ◆ Basée sur l'analyse de données observationnelles dans la « vraie vie »,
- ◆ Nécessite d'avoir accès, pour chaque individu d'une population donnée, à des informations sur :
 - L'utilisation du produit étudié
 - La survenue de l'événement de santé d'intérêt
- ◆ Inclut dans son champ
 - Les médicaments
 - Les dispositifs médicaux

Apports de la pharmacoépidémiologie pour l'ANSM

- ◆ Amélioration de la quantification des bénéfices et effets indésirables identifiés dans les essais cliniques
 - Meilleure précision
 - Catégories de patients peu ou pas représentés dans les essais (enfants, femmes enceintes, personnes âgées)
 - Interactions avec d'autres médicaments / d'autres maladies
 - Comparaisons avec d'autres produits de santé utilisés dans la même indication

- ◆ Apport d'informations nouvelles
 - Mise en évidence d'effets non détectés dans les essais
 - ❖ Effets rares
 - ❖ Effets retardés
 - Conditions d'utilisation
 - Effets d'éventuels surdosage

La stratégie de l'ANSM pour pharmaco-épidémiologie

- **Réaliser des études**
- **Soutenir des études**
- **Outil : SNIIRAM**

La stratégie de l'ANSM pour l'utilisation du SNIIRAM

Avantages

- ◆ Elles fournissent des données individuelles médicalisées, structurées et codées de manière standardisée
- ◆ Données récentes et actualisées
- ◆ Peu coûteuses
- ◆ Réponse rapide surtout en situation d'urgence sanitaire
- ◆ Large couverture
- ◆ Outils uniques dans certaines situations

La stratégie de l'ANSM pour l'utilisation du SNIIRAM

Axes de travail

- ◆ **Accessibilité des données**
- ◆ **Ressources humaines**
- ◆ **Moyens techniques et informatiques**
- ◆ **Interaction à l'intérieur et avec les partenaires extérieurs**
- ◆ **Programme scientifique**
- ◆ **Communication et transparence**

La stratégie de l'ANSM pour l'utilisation du SNIIRAM

Axes de travail

- ◆ **Accessibilité des données**
- ◆ Ressources humaines
- ◆ Moyens techniques et informatiques
- ◆ Interaction à l'intérieur de l'agence
- ◆ Interaction avec les partenaires extérieurs de l'agence
- ◆ Programme scientifique
- ◆ Communication et transparence

La stratégie de l'ANSM pour l'utilisation du SNIIRAM

Axes de travail

- ◆ Accessibilité des données
- ◆ **Ressources humaines**
- ◆ Moyens techniques et informatiques
- ◆ Interaction à l'intérieur de l'agence
- ◆ Interaction avec les partenaires extérieurs de l'agence
- ◆ Programme scientifique
- ◆ Communication et transparence

Le pôle Epidémiologie des produits de santé de l'ANSM

◆ Création fin 2012

● 14 personnes

- ❖ + 1 MAD HAS + doctorants/post-docs en épidémiologie + internes et stagiaires M2

● Expertise

- ❖ Epidémiologie et statistiques
- ❖ Bases de données de l'Assurance Maladie

◆ Missions

● Evaluation de la sécurité des produits de santé en vie réelle

- ❖ Conduite d'études pharmaco-épidémiologiques sur les bases de données disponibles à l'agence
- ❖ Collaborations et/ou partenariats avec des équipes de recherche / agences sanitaires

● Evaluation de la pertinence, de la méthodologie, des protocoles et des résultats des études pharmaco-épidémiologiques de sécurité conduites par les industriels dans le cadre du suivi post-AMM

La stratégie de l'ANSM pour l'utilisation du SNIIRAM

Axes de travail

- ◆ Accessibilité des données
- ◆ Ressources humaines
- ◆ **Moyens techniques et informatiques**
- ◆ Interaction à l'intérieur de l'agence
- ◆ Interaction avec les partenaires extérieurs de l'agence
- ◆ Programme scientifique
- ◆ Communication et transparence

La stratégie de l'ANSM pour l'utilisation du SNIIRAM

◆ Moyens techniques et informatiques

- une volumétrie considérable
- des logiciels spécifiques
- des obligations en termes de confidentialité et de sécurité.

La stratégie de l'ANSM pour l'utilisation du SNIIRAM

Axes de travail

- ◆ Accessibilité des données
- ◆ Ressources humaines
- ◆ Moyens techniques et informatiques
- ◆ **Interaction à l'intérieur de l'agence**
- ◆ **Interaction avec les partenaires extérieurs de l'agence**
- ◆ Programme scientifique
- ◆ Communication et transparence

Epidémiologie des produits de santé- ANSM

- ◆ **Interaction à l'intérieur de l'Agence**

- ◆ **Interaction avec les partenaires extérieurs de l'Agence**
 - **CNAMTS** (partenariat au long cours)
 - ❖ Département études en santé publique (J. Coste, A. Weill)

 - **Plateformes de pharmacoépidémiologie**
 - ❖ Deux plateformes financées depuis 2015
 - **Plateforme DRUGS-SAFE** (A. Pariente, Univ. Bordeaux)
 - **Plateforme PEPS** (E. Oger, CHU Rennes)

 - **Equipes de recherche académiques**
Soutien à la recherche

Les plateformes de pharmacoépidémiologie

- ◆ Réseau multidisciplinaire d'unités de recherche académiques
 - Compétences techniques et scientifiques (pharmacoépidémiologie, biostatistiques, clinique...)
- ◆ Pour mener des études de pharmacoépidémiologie à partir de très grandes bases de données en santé et des grandes cohortes
 - Capacités logistiques et informatiques
- ◆ Sélectionnées par un appel à candidatures compétitif en 2014
- ◆ Gouvernance
 - Comité de déontologie
 - Comité de pilotage
 - ❖ 2 personnalités scientifiques qualifiées proposées par la Présidente du Conseil Scientifique de l'ANSM
 - ❖ 1 représentant de la CNAMTS / 1 représentant de l'ITMO Santé Publique
 - ❖ Les coordinateurs de chacune des plateformes
 - ❖ Le Directeur Scientifique et de la Stratégie Européenne et le Directeur de la Surveillance de l'ANSM

Financement de programmes de Recherche et d'Etudes par l'ANSM

- ◆ Programmes via Appels à projets de recherche.
- ◆ Programmes Hors Appels à projets : études ciblées

Appels à projets de recherche

- ◆ Financement de recherches scientifiques sur la sécurité d'emploi des produits de santé, **indépendamment de l'industrie**
- ◆ **Champ de l'AAP**
 - identifier des signaux et détecter au plus tôt des risques pour les utilisateurs
 - évaluer la sous-notification des événements indésirables
 - analyser l'impact des décisions sanitaires
 - analyser la balance bénéfice/risque des produits de santé
 - développer des méthodologies innovantes d'évaluation de la sécurité et de la caractérisation des produits de santé
- ◆ **AAPs 2012-2016, 75 projets financés**

Epidémiologie des produits de santé- ANSM

Axes de travail

- ◆ Accessibilité des données
- ◆ Ressources humaines
- ◆ Moyens techniques et informatiques
- ◆ Interaction à l'intérieur de l'agence
- ◆ Interaction avec les partenaires extérieurs de l'agence
- ◆ **Programme scientifique**
- ◆ **Communication et transparence**

Mode d'élaboration du programme scientifique d'études en pharmacoépidémiologie

- ◆ Programme élaboré en fonction
 - Des priorités de l'agence
 - ❖ Sujets programmés dans le cadre d'échanges avec les Directions Produits
 - ❖ « Urgences »
 - Tutelles
 - Directions Produits
 - De la nature de la population concernée (pop. large ou spécifique)
 - De la nature du risque (risque grave)
 - De critères de faisabilité

- ◆ Critères de répartition des travaux entre les différents acteurs
 - Thématique
 - Charge de travail
 - Sensibilité du sujet / Calendrier

La stratégie de l'ANSM pour l'utilisation du SNIIRAM

Programme d'études

Titre : Sécurité des produits de santé en population

- Etudes d'utilisation
- Etudes de risque
- Etudes d'impact

Epidémiologie des produits de santé- ANSM

Contraception orale combinée (COC)

- Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés (COC) en France entre 2000 et 2011

PloS One 2014

- Les contraceptifs oraux contenant du levonorgestrel et 20 µg d'EE est la combinaison associée au risque le plus faible d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC.

BMJ 2016

- Etudes d'Impact

Etude d'impact sur l'évolution de l'utilisations des COCs

Etude d'impact sur la survenue d'embolie pulmonaire

J Thromb Haemost 2014

J Thromb Haemost 2015

Anticoagulants oraux directs (AODs)

Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels :

- Initiation des AODs

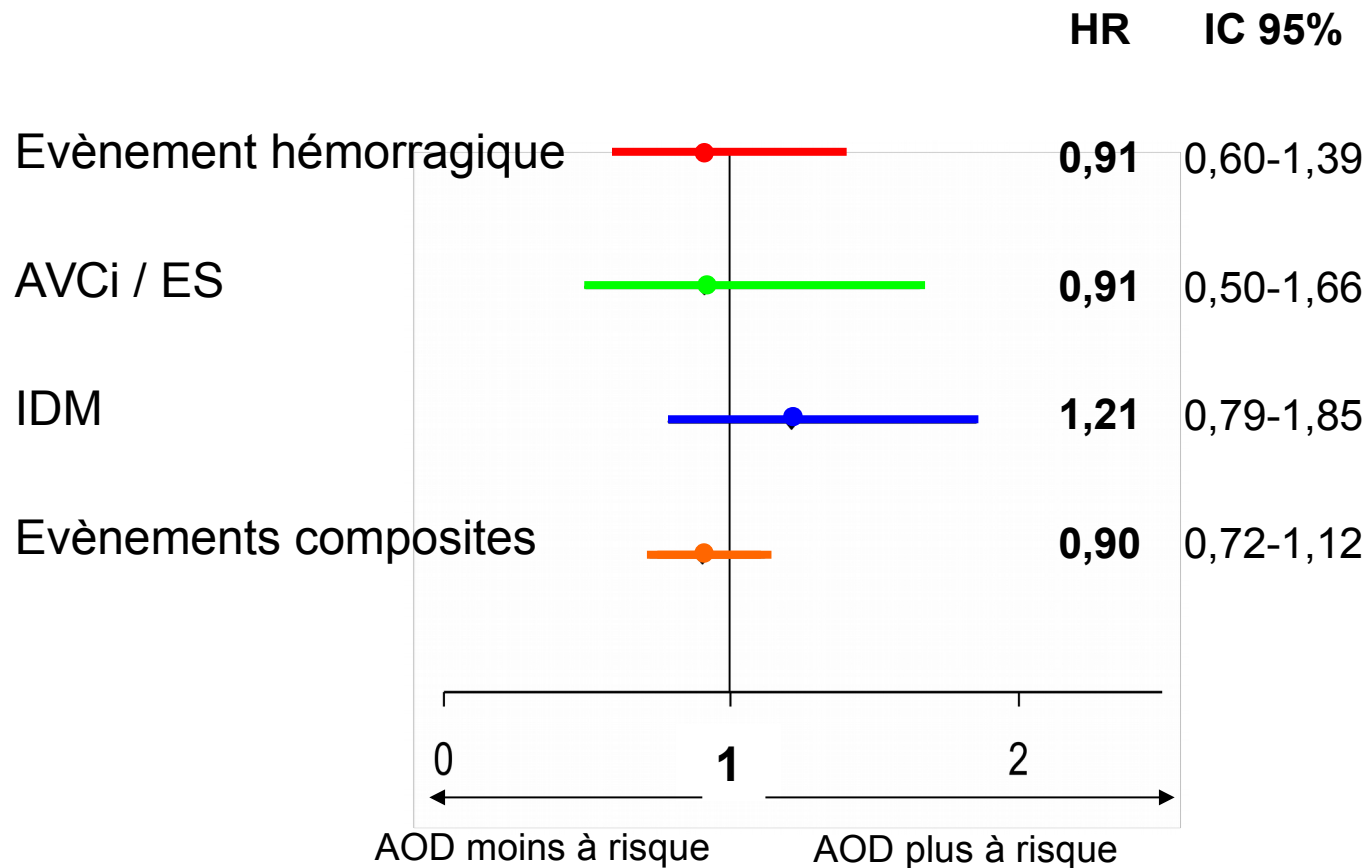
Circulation 2015

- Lors du changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD)

Lancet Haematology 2015

J Am Heart Association 2016

Résultats : relation entre le statut de switch et le risque d'évènements à 4 mois



AVCi : accident vasculaire cérébral ischémique

ES : embolie systémique

IDM : infarctus du myocarde

Evènements composites : AVCi, ES, IDM ou décès

Lancet Haematology 2015

Utilisation et sécurité des prothèses totales de hanche

◆ *Rôle du mode d'ancrage et du couple de frottement*

- PTH cimentées avec ciment imprégné d'antibiotique de meilleur pronostic que les PTH non cimentées
- PTH MoM de moins bon pronostic que les autres couples

JAMA Surg 2015

◆ *Col fémoral modulaire versus col fémoral fixe*

- PTH à col modulaire plus à risque de révision toute cause
- Plus à risque de révision pour fracture, pour complications mécaniques

Clin Orthop Relat Res 2017

◆ **Exposition aux Benzodiazépines**

- associée à une augmentation du risque de révision prothétique, avec une relation dose-effet.

PLoS One 2016

Valorisation des travaux réalisés par l'ANSM

- ◆ Rapports ANSM

- ◆ Articles scientifiques
 - **JAMA Ophthalmology 2016**
 - **PDS 2014**
 - **Aliment Pharmacol Ther 2016**
 - **arthroplasty today *in press***
 -

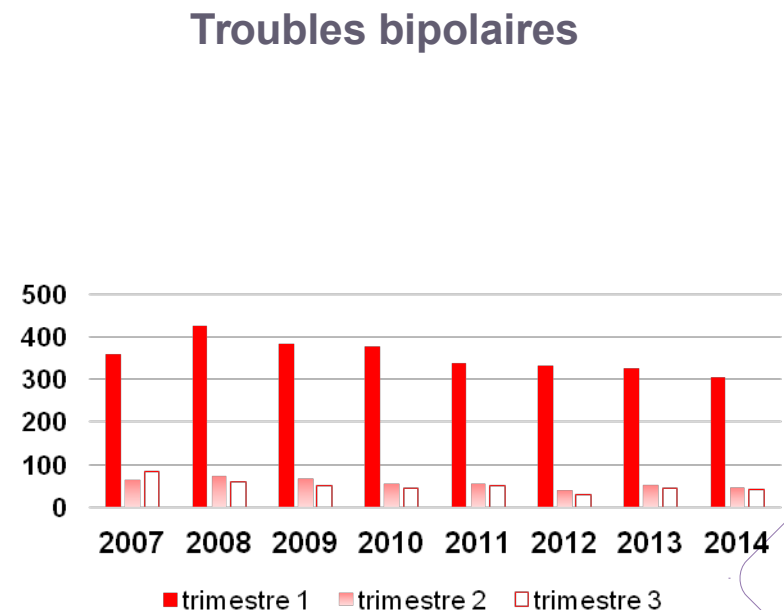
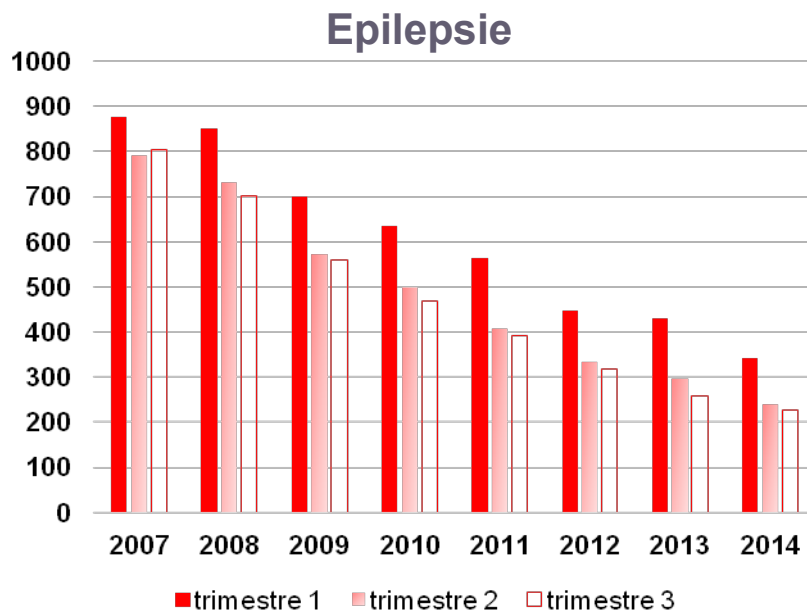
- ◆ Communications dans des congrès internationaux
 - International conference for pharmacoepidemiology (ISPE)
 - Congrès ADELFI-EMOIS
 - Congrès de sociétés savantes

Exposition *in utero* à l'acide valproïque et risque de malformations congénitales majeures en France

ANSM : Fanny Raguideau, Mahmoud Zureik, Rosemary Dray-Spira
CNAMTS : Pierre-Olivier Blotière, Alain Weill, Joël Coste

Exposition à l'acide valproïque selon le trimestre de grossesse parmi les enfants exposés nés vivants entre 2007 et 2014 (N=8701)

- ◆ 88% des naissances ont été exposées au cours du 1^{er} trimestre de grossesse
 - 85% au cours des 2 premiers mois
- ◆ Maintien de l'exposition aux 2^e et 3^e trimestres
 - Fréquente dans l'épilepsie : 68% et 66%
 - Rare dans les troubles bipolaires : 15% et 14%



Risque global de malformations congénitales majeures associé à l'exposition à l'acide valproïque selon l'indication

Epilepsie

	Acide valproïque Epilepsie n (‰)	Grossesses non exposées n (‰)	OR [IC95%]**
Ensemble des 26 MCM étudiées*	41 (44,4)	18 663 (9,9)	4,4 [3,2 - 6,1]

Troubles bipolaires

	Acide valproïque Tbles bipolaires n (‰)	Grossesses non exposées n (‰)	OR [IC95%]**
Ensemble des 26 MCM étudiées*	16 (22,3)	18 682 (9,9)	2,2 [1,3 - 3,6]

* A 1 an de suivi, y compris mort-nés et IMG>22SA

** OR ajustés sur âge, année de l'issue de grossesse, CMU-c, acide folique

◆ Différence selon l'indication : association moins marquée dans l'indication troubles bipolaires que dans l'épilepsie

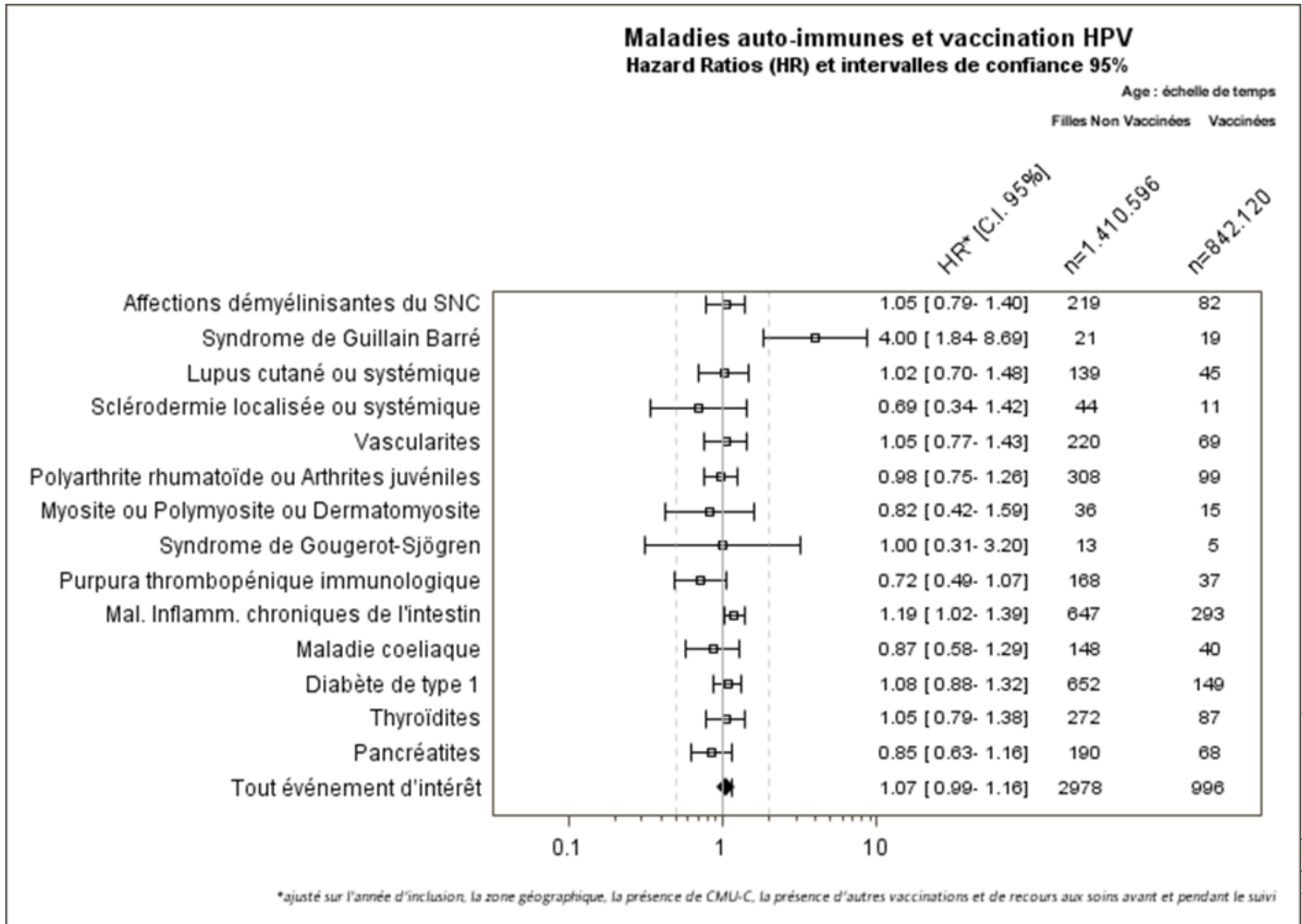
- Probablement en lien avec un niveau d'exposition plus faible chez les femmes traitées pour troubles bipolaires
 - ❖ Fréquentes interruptions précoces de traitement
 - ❖ Faible niveau d'observance

Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes

Vaccine *in press*

**ANSM : Sara Miranda, Cédric Collin , Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik
CNAMTS : Christophe Chaignot, Alain Weill**

Association entre l'exposition à un vaccin anti-HPV et le risque de survenue de 14 maladies auto-immunes



Risques associés au dispositif de stérilisation définitive Essure[®] en comparaison à la stérilisation coelioscopique

Kim Bouillon, Marion Bertrand, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik
ANSM, Pôle Epidémiologie des produits de santé

LES ENJEUX

- ◆ Phénomène du Big Data
 - « explosion » des données disponibles
 - Nouvelles approches, méthodes d'analyses
 - Contrainte techniques et informatiques

- ◆ Comment s'adapter pour permettre une détection fiable de signaux, de phénomènes émergents ?
 - Les investissements :
 - ❖ Scientifiques
 - ❖ Méthodologiques
 - ❖ Moyens techniques
 - Gestion des fausses alertes (augmentation de la sensibilité)

- ◆ Ressources humaines

Les données du SNIIRAM : perspectives

- **Enrichissement des données**
- **Travaux méthodologiques**
- **Développements des algorithmes et les valider**
- **Une bibliothèque des algorithmes et leurs conditions d'utilisation**
- **Méthodologies adaptées, une problématique- deux approches**

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.