

CT042017023
 28/06/2017
 Direction de la surveillance
 Pôle matériovigilance, réactovigilance, cosmétovigilance,
 hémovigilance et biovigilance
 Personne en charge : N. IDRIS

**Comité technique de matériovigilance et de réactovigilance –
 CT042017023**

Séance du 19/06/2017 de 10h00 à 15h30 en salle A012

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Joël ANCELLIN	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Josseline BERTRAND-BARAT	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sonia BRISCHOUX	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mary-Hélène CHOLET	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Frédérique CODEVILLE	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Philippe CONY	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laure DERAÏN	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Charlotte GOURIO	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bernard LASSALE	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Véronique LECANTE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine LETELLIER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abir PETIT	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Pierre SCHIRATTI	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nathalie SCHNEIDER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kamel-Oliver SELLAL	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Indira TAMBY	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Agnès TESTENIERE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique THIVEAUD	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sandra WISNIEWSKI	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Camille TESTAS	CRMRV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lauriane SUCCAMIELE	CRMRV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Camille BOUSQUET	CRMRV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fabrice SICARI	CRMRV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elise WIELICZKO DUPARC	CRMRV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nacer IDRIS	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emilie ALLIEZ	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Charlotte SAILLY	chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Brigitte HEULS	directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thierry SIRDEY	directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie MARLIAC	chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Virginie DI BETTA	chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marianne DESCHENES	chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hélène MARTIN	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Magalie ZEBRE	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne BOULESTIN	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alice PHILBERT	stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Noëlle THEBAULT	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine FRANCAIS	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
1.2	Adoption du compte-rendu du comité technique de matériovigilance et réactovigilance n° CT042017013 du 17/03/17	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Problématique des alarmes	Information / discussion
2.2	Présentation d'un cas pratique en réactovigilance	Information
2.3	Point d'information sur les implants de stérilisation tubaire	Information
2.4	Stratégie régionale	Information / discussion
2.5	Divers	Information / discussion
3.	Tour de table des cas marquants	Discussion

Déroulement de la séance

1. Introduction

Nom du dossier	1.1 Adoption de l'ordre du jour
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Horaire de passage <10:14>	
L'ordre du jour modifié est adopté à l'unanimité.	

Nom du dossier	1.2 Adoption du compte-rendu du comité technique de matériovigilance et réactovigilance n° CT042017013 du 17/03/17
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
Horaire de passage <10:15>	
Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.	

2. Dossiers thématiques

Nom du dossier	2.1 Problématique des alarmes	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques	
Horaire de passage 10:15 à 11:10		
	Critères de passage	
	Pour information / Discussion	<input checked="" type="checkbox"/>
Références documentaires		
Présentation de la problématique, discussion et conclusion		
<p>1. Introduction et présentation de la problématique</p> <p>L'ANSM reçoit beaucoup de signalements d'incidents ou de risques d'incidents liés à des dysfonctionnements d'alarmes de dispositifs médicaux, même si leur nombre est à relativiser au regard du nombre de dispositifs utilisés en France. Certains de ces incidents de matériovigilance sont graves. Chaque année, environ 20 décès sont déclarés à l'ANSM en lien avec des dysfonctionnements d'alarme sur des moniteurs et centrales de surveillance.</p> <p>Les trois principaux dispositifs concernés par ces dysfonctionnements d'alarme sont les moniteurs de surveillance cardio-respiratoire, les centrales de surveillance et les ventilateurs de réanimation. Une part importante de ces cas est liée aux conditions d'utilisation, et non à une défaillance technique du matériel (informations recueillies par le RPS Monitoring).</p> <p>L'AFSSAPS avait émis des recommandations d'utilisation des systèmes de monitoring cardio-respiratoire en 2005. Celles-ci étaient limitées au monitoring et invitaient les services à choisir un paramétrage des alarmes adapté aux besoins, validé et procéduré.</p> <p>Depuis ces recommandations de 2005, qui sont aujourd'hui peu connues des utilisateurs, le nombre global de signalements en matériovigilance n'a pas diminué et de nouvelles technologies ont été développées, permettant le report des alarmes (notamment sur smartphone) et la concentration des alarmes de plusieurs dispositifs médicaux.</p> <p>Aux Etats-Unis, des recommandations et des obligations de gestion des alarmes les plus importantes par les établissements de santé ont été publiées.</p> <p>Les références normatives ont été profondément modifiées, avec la parution de la norme</p> <p>En ce qui concerne la normalisation, la norme NF EN 60601-1-8 octobre 2007 et son annexe déterminent les exigences générales concernant les systèmes d'alarmes des DM. Les normes particulières s'appuient sur ces dernières et apportent en sus des exigences particulières pour des conditions d'alarme spécifiques aux produits.</p>		

Objectif :

L'ANSM n'a pas identifié de signal relatif à la non-conformité de ces dispositifs mais uniquement des signaux relatifs à l'utilisation de ces dispositifs. Il est donc nécessaire d'actualiser les recommandations portant sur l'utilisation.

L'objectif est donc de publier des nouvelles recommandations d'utilisations qui soient actualisées, pragmatiques, applicables pour tous les dispositifs médicaux et dans tous les services hospitaliers le nécessitant et évoquant les risques associés et plus particulièrement ceux qui découlent du développement des solutions de report et de concentration des alarmes.

Prise d'information préalable :

L'ANSM a réalisé une recherche bibliographique et a également pris contact avec des industriels pour recueillir des informations sur l'accompagnement proposé aux utilisateurs pour le paramétrage des alarmes et les solutions proposées pour le report et la concentration des alarmes.

L'ANSM souhaite également recueillir des informations auprès des établissements de santé et présente donc aux membres du comité technique, pour avis, un projet d'enquête selon les modalités suivantes:

- enquête limitée aux 5 régions avec CRMRV, via les CLMV ;
- objectif quantitatif d'atteindre les 50% d'établissements répondants ;
- pour chaque établissement, réponse de 3 services :
 - un service critique (soins intensifs, réanimation, surveillance continue),
 - soit un bloc opératoire soit les urgences,
 - un service médical moins critique au choix.
- questionnaire rapide à questions fermées, saisie en ligne sur internet (présentation du questionnaire aux membres du CT) ;
- planning prévisionnel: 26 juin – 15 juillet

Les données recueillies seront analysées avec un groupe d'experts.

Des recommandations seront ensuite rédigées, en tenant compte également des données recueillies auprès des industriels, avec un objectif de diffusion au premier trimestre 2018.

2. Discussion et conclusions

Les membres du CT ont fait les remarques suivantes :

Les établissements pourront-ils répondre pour leur service de dialyse qui utilise généralement beaucoup de reports d'alarme ? L'ANSM précise que les services de dialyse font partie de la catégorie « unité de soins » du questionnaire.

- Le périmètre de l'enquête est large, il faudrait cibler les questions sur un type de dispositifs précis.

- Le questionnaire sera difficile à remplir par l'ensemble du service.

- Les utilisateurs de ces dispositifs manquent de réactivité car il y a trop d'alarmes à gérer et il n'y a pas de procédure de paramétrage des alarmes. Beaucoup d'entre eux ne savent pas comment fonctionnent les alarmes.

- Il faudrait étendre cette enquête aux autres membres du CTMRV.

Conclusions :

Il est décidé de :

- étendre cette enquête aux membres du CTMRV ;
- cibler l'enquête sur un type de DM : l'ANSM va revoir son questionnaire d'enquête en précisant le type de DM afin d'avoir des réponses plus précises (un type de DM par service) ;
- prolonger la durée d'enquête en août.

Nom du dossier		2.2 Présentation d'un cas pratique en réactovigilance
Dossier thématique		<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier		Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques
Horaire de passage 11:10 à 11:32		
Critères de passage		
Pour information / Discussion		<input checked="" type="checkbox"/>
Références documentaires		
Présentation de la problématique, discussion et conclusion		
1. Présentation		
Un évaluateur réactovigilant de l'ANSM présente le cas d'un rappel d'un réactif.		
<u>Le réactif</u>		
Il s'agit d'un réactif pour groupage ABO-D et phénotypage RH-KEL en EM Technology. Il contient des anticorps monoclonaux permettant la réalisation de l'épreuve sérique du groupage ABO : anti-A, anti-B, anti-AB et la détermination du phénotype RH-KEL : anti-D(RH1), anti-C(RH2), anti-E(RH3), anti-c(RH4), anti-e(RH5) et anti-K(KEL1). Ce réactif se présente sous la forme d'une microplaque.		
<u>L'EM Technology</u>		
Cette technique repose sur la magnétisation des hématies : fixation des particules de fer présentes dans la solution magnétisante MagneLys à la surface des hématies.		
En présence d'un champ magnétique, les hématies sont attirées au fond du puits de la microplaque.		
Le fabricant met en avant la suppression de l'utilisation d'une centrifugeuse durant le processus analytique.		

Signalements de réactovigilance

Quatre déclarations ont été reçues par l'ANSM concernant des résultats erronés obtenus avec ce réactif, de deux lots différents du réactif, de façon rapprochée dans le temps, et dans des laboratoires de biologie médicale différents : Trois résultats faussement positifs pour l'antigène E mis en évidence par la discordance entre les 2 déterminations et un faux positif pour l'antigène B mis en évidence par la discordance entre l'épreuve globulaire (patient trouvé AB) et l'épreuve sérique (patient trouvé A). Un effet lots a donc été suspecté.

Analyse de risque

Le groupage et phénotypage sont prescrits dans le cadre de la transfusion sanguine et chez les femmes enceintes pour la prévention des risques de maladie hémolytique du nouveau-né.

En cas de faux positif pour l'antigène B, il existe un risque d'accident transfusionnel ABO avec hémolyse massive

En cas de faux positif pour l'antigène RH ou KEL1, il existe un risque d'allo-immunisation par absence de sélection de culots négatifs pour l'antigène concerné et donc transfusion d'hématies porteuses de cet antigène, avec production par le receveur d'anticorps anti-RH, à l'origine de réactions hémolytiques immédiates et intenses lors de futures transfusions et risque de maladie hémolytique chez un nouveau-né et/ou d'anémie fœtale.

Rappel du lot par le fabricant

10 réclamations pour anomalie de résultats ont été reçues pour le lot concerné.

64 utilisateurs sont concernés.

Un courrier est diffusé aux utilisateurs leur demandant de cesser d'utiliser le lot incriminé et de le détruire et recommandant de vérifier les résultats de phénotypage effectués 2 fois sur ce même lot, en l'absence d'antériorité validée sur un lot différent ou par une autre technique. L'analyse des causes étant en cours

Investigations

L'analyse des causes montre une introduction d'une nouvelle matière première à partir du lot concerné.

Des mesures correctives résolvant l'anomalie avaient été mises en place.

Des incidents principalement sur le lot incriminé avec un positionnement aléatoire des faux positifs (avec une récurrence plus forte de l'anti-E).

Des incidents ont eu lieu sur des lots postérieurs.

Expertise

Il existe un risque pour les laboratoires non EFS qui utilisent les autres lots concernés.

L'ANSM a sollicité un avis d'expert.

Il est nécessaire de procéder au rappel des lots postérieurs concernés et de convoquer les patients n'ayant eu qu'une seule détermination avec les lots incriminés, afin de contrôler leur phénotype RH-K et d'introduire un commentaire de type alerte dans le dossier informatique de tous les patients n'ayant eu qu'une seule détermination avec les lots incriminés.

Mesures prises par l'ANSM

Le fabricant a refusé de procéder au rappel des autres lots concernés auprès des utilisateurs non EFS. L'ANSM a donc émis une information-recommandation : recommandation de cesser d'utiliser les lots postérieurs et de les mettre en quarantaine et recommandation de convoquer l'ensemble des patients n'ayant eu qu'une seule détermination dans le laboratoire avec les lots incriminés, afin de procéder au contrôle de leur phénotype RH-K et de signaler directement à l'ANSM toute anomalie ou suspicion d'anomalie survenue sur ce réactif afin d'évaluer de la façon la plus précise possible la fréquence des incidents sur ce dispositif.

2. Discussion

Un membre interroge l'ANSM pour connaître le retour de la part des utilisateurs suite aux contrôles réalisés dans le cadre de ces recommandations.

L'ANSM indique n'avoir reçu aucun retour de la part des utilisateurs.

Nom du dossier	2.3 Point d'information sur les implants de stérilisation tubaire	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques	
Horaire de passage 11:32 à 12:10		
	Critères de passage	
	Pour information / Discussion	<input checked="" type="checkbox"/>
Références documentaires		
Présentation de la problématique, discussion et conclusion		
1. Introduction et présentation de la problématique		
<p>Depuis 2015, cet implant de stérilisation tubaire a été mis sous surveillance renforcée par l'ANSM à la suite de signalements d'effets indésirables. Cette surveillance est axée sur la matériovigilance, les données précliniques / de biocompatibilité, les données cliniques et une étude épidémiologique. L'ANSM a décidé en 2017 de constituer un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) indépendant chargé de contribuer à l'évaluation du rapport bénéfice/risque du dispositif Essure, à partir de données techniques sur le dispositif, de données de surveillance, de données épidémiologiques et aussi de retours d'expériences d'utilisation en vie réelle du dispositif.</p>		
<p>Le CSST s'est réuni le 19 avril 2017. Les experts ont analysé l'ensemble des données techniques et auditionné les différentes parties prenantes.</p>		

De façon unanime, le CSST a conclu que:

- les données de la littérature, de la surveillance et les résultats de l'étude épidémiologique ne remettaient pas en cause la balance bénéfice risques favorable du dispositif ;
- de nouvelles conditions en termes de réglementation n'étaient pas nécessaires ;
- une information indépendante devait être apportée aux femmes envisageant la contraception permanente, sur l'ensemble des méthodes de contraception et en particulier sur les avantages et les risques des deux méthodes de contraception permanente féminine afin de permettre une décision éclairée.

Pour compléter la connaissance des effets indésirables atypiques très rares, mais sévères, le CSST considère souhaitable :

- de poursuivre les travaux de recherche en vue de l'élucidation des mécanismes possibles, entre autres, sur la base d'une analyse des implants et des trompes après les retraits ;
- de maintenir la surveillance renforcée ;
- d'identifier s'il existe des outils (cliniques, immuno-histologique, génétique, épidémiologiques,...) qui pourraient caractériser ces tableaux cliniques, en mesurer la fréquence et les résultats de la prise en charge.

Le rapport définitif de ce CSST sur les « Risques associés au dispositif de stérilisation définitive féminine en comparaison à la stérilisation coelioscopique » a été mis en ligne sur le site de l'ANSM en mai 2017. L'ANSM doit rendre ses conclusions avant l'été 2017.

Le fabricant vient d'annoncer qu'il arrêterait la commercialisation de son dispositif dans un certain nombre de pays en raison d'une décroissance notable des ventes mais a conservé sa commercialisation en France.

2. Discussion et conclusions

Les membres indiquent avoir noté une décroissance des commandes et des poses dans leur établissement mais pas majeure. Les commandes sont réparties sur quelques chirurgiens.

L'ANSM indique que l'« Arrêté du 5 février 2016 limitant la pratique de l'acte de pose de dispositifs pour stérilisation tubaire par voie hystéroscopique à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique » a probablement eu un impact sur les pratiques liées à ce dispositif.

En marge de ce sujet, plusieurs membres indiquent recevoir de plus en plus de questionnaires à compléter de la part des industriels sur des incidents, souvent anciens. L'ANSM précise que ces questionnaires favorisent l'analyse de risques de l'industriel mais qu'elle abordera ce sujet en groupe de travail « vigilance » avec les industriels.

Nom du dossier	2.4 Stratégie régionale	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance	
Horaire de passage 12:10 à 12:43		
	Critères de passage	
	Pour information / Discussion	<input checked="" type="checkbox"/>
Références documentaires		
Présentation de la problématique, discussion et conclusion		
<p>Les cinq régions pilotes présentent un bilan des dernières actions réalisées au sein de leurs régions respectives.</p> <p>L'ANSM est convaincue de l'intérêt de cet échelon régional et souhaite le pérenniser. Ce sujet a été abordé à plusieurs reprises avec la DGS.</p> <p>L'ANSM revoit actuellement son processus de matériovigilance et de réactovigilance et renforce le rôle du CRMRV dans le traitement des incidents.</p> <p>Il faudra également définir les interactions entre les ARS et les CRMRV.</p> <p>Le recrutement du CRMRV de la région Hauts-de-France est en cours.</p>		

Nom du dossier	2.5 Divers	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance	
Horaire de passage 14:04 à 15:25		
	Critères de passage	
	Pour information / Discussion	<input checked="" type="checkbox"/>
Références documentaires		
Présentation de la problématique, discussion et conclusion		
<p><u>Cas d'échauffement brutal d'un défibrillateur triple chambre</u></p> <p>L'enquête réalisée à la suite du dernier CTMRV n'a pas permis d'identifier de cas qui aurait été strictement similaire. L'absence de cas similaire a également été confirmée par la Société Française de Cardiologie, ainsi que par les autres autorités compétentes européennes.</p> <p>L'analyse du défibrillateur impliqué a permis de confirmer la défaillance de la batterie et de rejeter les hypothèses de défaillance d'autres composants internes du boîtier. Compte-tenu de l'état du dispositif, l'origine de la défaillance de la batterie n'a pas pu être identifiée. Plusieurs hypothèses sont en cours d'investigation.</p> <p><u>Enquête sur les complications faisant suite à l'utilisation de mèches dans le traitement de l'incontinence urinaire et du prolapsus</u></p> <p>L'ANSM et le CRMRV en charge de l'enquête ont pris contact avec un expert en matério-épidémiologie de la région Occitanie pour analyser les résultats de l'enquête, notamment la représentativité en fonction d'un certain nombre de critères du protocole. Les résultats de l'enquête pourront être présentés lors du prochain comité technique.</p> <p><u>Compatibilité des DM implantables et IRM</u></p> <p>La DGS a sollicité l'ANSM concernant un site internet qui liste la compatibilité des DM implantables et des IRM. Le CRMRV de la région concernée a rencontré les créateurs du site et fait un retour de ses connaissances en séance.</p> <p><u>Réorganisation de la Direction de la Surveillance de l'ANSM</u></p> <p>L'ANSM informe les membres du CTMRV de la réorganisation en cours de la Direction de la Surveillance. Les personnes en charge du secrétariat du CTMRV ne changent pas.</p> <p><u>Enquête relative aux modalités d'utilisation des moniteurs d'oxymétrie cérébrale NIRS</u></p> <p>Lors du dernier CTMRV, l'ANSM avait présenté les résultats de l'enquête relative aux modalités d'utilisation des moniteurs d'oxymétrie cérébrale NIRS qui avait amené l'Agence à diffuser des recommandations sur l'utilisation de ce type de monitoring. Ces dernières ont été diffusées le 15 juin 2017 par fax à l'ensemble des correspondants locaux de matériovigilance. L'ANSM invite les membres du comité à diffuser ces recommandations par mail à l'ensemble de leur réseau régional.</p>		

Perte transitoire du marquage CE

L'ANSM rappelle qu'elle accorde des prolongations transitoires étudiées au cas par cas. Les laboratoires ne devraient donc pas se trouver dans l'impasse et devoir demander aux établissements de santé de sur stocker dans l'attente d'une mise à jour.

Déclarations des évènements indésirables grave et matériovigilance via le portail

L'ANSM fait un bilan des déclarations reçues via la portail (245 déclarations le premier mois).

Les déclarations reçues via le portail sont plus précises et le portail facilite les déclarations en guidant les personnes qui ne connaissent pas les vigilances mais les membres craignent que ce dernier alourdisse le circuit de matériovigilance.

3. Tour de table

- Lors du tour de table, un cas marquant a été évoqué, il s'agit de chutes de patients suite à l'utilisation d'un matelas anti-escarre et de barrières de lit.