

Compte-rendu

Direction de la Surveillance
Cellule Reproduction Grossesse Allaitement
Personnes en charge : Emilie Vittaz / Leslie Alcaraz

CST « Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes et fœtotoxiques »

Formation restreinte
« Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme »

Séance du 06 juin 2023 de 14h00 à 16h30

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction et gestion de déclaration publique d'intérêt	Pour information
2.	Données complémentaires au sujet des sources d'informations	Pour information
3.	Rappel des points adoptés concernant les critères d'apposition	Pour information
4.	Critères à retenir – Définitions des niveaux de risque	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ANGLADE Isabelle	Représentant de la DGS	☒	☐
BENOIT TRUONG CANH Marianne	Membre	☐	☒
BOUQUET Sylvain	Membre	☒	☐
BUISSON Anne	Membre	☒	☐
GENON Clotilde	Membre	☒	☐
HOURTIGUET Catherine	Membre	☐	☒
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre	☒	☐
LACROIX Isabelle	Membre	☒	Sortie 16h37
MARIN Benoit	Membre	☐	☒
MASSARDIER Jérôme	Membre	☒	☐
WINTERFELD Ursula	Membre	☒	☐
ANSM			
MASSET Dominique	Coordonnateur cellule RGA	☒	☐
KARAM Fatiha	Evaluateur cellule RGA	☒	☐
DUMORTIER Victor	Stagiaire cellule RGA	☒	☐
VITTAZ Emilie	Evaluateur cellule RGA	☒	☐
VIAL Thierry	Conseiller médical Grossesse (cellule RGA)	☒	☐
ALCARAZ Leslie	Evaluateur cellule RGA	☒	☐
Autres participants			
VAUZELLE Catherine	Experte ponctuelle désignée auprès de l'ANSM	☒	☐

LISTE DES ACRONYMES

- **CST** : Comité Scientifique Temporaire
- **DIRCOM** : Direction de la Communication
- **DGS** : Direction Générale de la Santé
- **DMM1** : Direction Médicale Médicament 1
- **DMM2** : Direction Médicale Médicament 2
- **DPI** : Déclaration Publique d'Intérêt
- **DRD** : Direction Réglementation et Déontologie
- **RCP** : Résumé des Caractéristiques Produit
- **RGA** : Reproduction Grossesse Allaitement

Sujets abordés

1. Introduction et gestion de déclaration publique d'intérêt

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.



Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

2. Données complémentaires au sujet des sources d'informations

Lors de précédentes discussions, les membres ont évoqué la possibilité de définir les critères d'apposition du pictogramme sur la base des données de la littérature et de l'état des connaissances. Suite à une analyse plus approfondie, l'ANSM précise que les exigences réglementaires imposent que les informations figurant sur le conditionnement extérieur (dont le pictogramme) doivent être le reflet de la notice/du RCP. D'autre part, toute nouvelle donnée de la littérature devra être prise en compte dans le cadre d'une évaluation nationale et/ou européenne dans l'objectif d'une mise à jour du RCP/de la notice. Il est également précisé que l'utilisation d'autres canaux de communication pour informer sur le risque, dès qu'il est connu, permet de pallier le délai d'évaluation et de mise à jour des RCP/notices.

❖ Discussions

Certains membres expriment leur opposition car ils estiment que le RCP n'est pas suffisant pour évaluer le niveau de risque. Les principaux inconvénients évoqués sont les délais de mise à jour ainsi que l'existence de dysharmonies entre les RCP.

Un membre s'interroge sur le temps que pourrait prendre une harmonisation des RCP, en particulier entre les différentes spécialités pharmaceutiques et génériques d'une même substance active. L'agence indique qu'une priorisation peut être faite en fonction du niveau de risque, par exemple pour les médicaments concernés par un pictogramme. Un programme de travail spécifique ou des révisions de classes peuvent être mis en place dans le cadre de travaux avec des experts ou au sein de comités.

Un membre souligne que les délais peuvent être importants si l'on prend en compte les différentes échéances comprises entre la proposition de modification d'un RCP, l'évaluation nationale voire européenne de cette proposition, et la modification effective au niveau du RCP/de la notice/du pictogramme. L'agence entend la difficulté engendrée par ces délais et rappelle qu'actuellement toute nouvelle information de sécurité peut être diffusée sans attendre la modification des RCP, que celle-ci provienne du niveau national ou européen et que le dispositif de pictogramme est un élément d'information parmi d'autres existants qui sont beaucoup plus réactifs. Il est précisé que l'ANSM a le devoir de suivre les décisions européennes mais qu'elle a aussi la possibilité de mettre en place au niveau national des mesures spécifiques de réduction des risques si elle estime que cela est nécessaire.

Un membre estime que la contrainte liée aux RCP a un aspect positif, dans le sens où elle va permettre, d'une part, de simplifier le travail autour de la classification des médicaments et des critères, et d'autre part, de renforcer la vigilance autour de la mise à jour des RCP. Selon certains membres, au regard de cette contrainte, le pictogramme aura avant tout un rôle de sensibilisation des usagers sur l'existence d'un risque lors de la prise du médicament pendant la grossesse, et l'information en elle-même reposera davantage sur l'échange avec un professionnel de santé et un dispositif complémentaire d'information (par exemple, la création d'une page dédiée et actualisée au niveau de la base de données publique des médicaments).

En raison de ces limites, certains membres estiment qu'il paraît préférable de se focaliser sur la clarté du message à transmettre et sur la qualité des critères de risque à établir. Un membre souligne que si le pictogramme cible finalement les médicaments avec un risque réel et documenté, les inconvénients liés aux RCP ne seront plus des obstacles puisque les médicaments concernés auront déjà fait l'objet d'un consensus de la communauté scientifique.

Les membres s'entendent sur l'importance d'assurer la simplicité et la bonne compréhension du dispositif, tout en offrant la possibilité aux usagers qui le souhaitent de s'informer plus en détail par le biais d'un dispositif complémentaire d'information.

3. Rappel des points adoptés concernant les critères d'apposition

Il est rappelé aux membres qu'en complément des risques tératogènes et foetotoxiques considérés dans le dispositif actuel, les risques de fausses couches et de troubles du neuro-développement ont été retenus pour être pris en considération dans le cadre de cette révision du dispositif.

D'autre part, ces différents types de risques feront l'objet d'une gradation en fonction du niveau de risque. Ces niveaux de risques se basent sur ceux proposés par les *Guidelines* européennes :

- Niveau de risque avéré.
- Niveau de risque probable / suspecté / supposé / suggéré.
- Niveau de risque incertain.
- Niveau de risque non suggéré.

4. Critères à retenir – Définitions des niveaux de risque

En introduction de ces travaux portant sur les définitions des niveaux de risque, un rappel est fait au sujet des *Guidelines* européennes et de leur contenu. Il est souligné que ces *Guidelines* s'appliquent essentiellement au risque tératogène présent lors du premier trimestre de grossesse, bien que le document précise qu'une approche similaire peut être envisagée pour l'évaluation de toxicités fœtales et/ou néonatales pour des expositions au 2^{ème}, 3^{ème} trimestres ou au moment de l'accouchement.

Afin d'établir des critères d'apposition objectifs, l'ANSM propose aux membres de se baser uniquement sur les niveaux de risque présents dans les RCP des médicaments (ex : observation d'un effet foetotoxique dans des études cliniques) et de ne pas considérer les niveaux de recommandation qui dépendent davantage de la balance bénéfice/risque individuelle (ex : « ne doit pas être utilisé »). L'objectif de ces travaux est d'obtenir un consensus dans les définitions des niveaux de risque afin qu'elles permettent de classer les médicaments au regard des données contenues dans les RCP.

À partir de ces définitions, la formation restreinte « Compréhension du pictogramme » pourra faire des propositions en séance plénière sur les catégories de médicaments qui seront concernées par l'apposition d'un pictogramme, et le type de pictogramme.

Les supports de base pour ces réflexions sont les définitions autour du risque tératogène issues des *Guidelines* européennes.

1. Niveau de risque avéré

❖ Risque malformatif (tératogène) avéré :

Définition issue des Guidelines : « Un effet tératogène (malformatif) avéré est défini lorsqu'il existe des preuves évidentes qu'un médicament est associé à une augmentation des malformations. Cette conclusion ne peut être tirée qu'au fil du temps, sur la base de signaux confirmés ultérieurement. Si l'on ne dispose que de rapports de cas sans autre confirmation dans une étude, un accord scientifique entre les experts du domaine est nécessaire avant d'inclure un tel signal dans l'approche de l'évaluation des risques ».

► En résumé, un effet malformatif démontré dans les données cliniques, peu importe les données animales.

Proposition de définition à l'issue des discussions :

« Un risque malformatif (tératogène) avéré est défini lorsqu'il existe des preuves évidentes qu'un médicament est associé à une augmentation de la survenue de malformations chez l'Homme, quelles que soient les données animales. Cette conclusion ne peut être tirée qu'au fil du temps, sur la base de signaux confirmés ultérieurement. Si l'on ne dispose que de rapports de cas sans autre confirmation dans une étude, un accord scientifique entre les experts du domaine est nécessaire avant d'inclure un tel signal dans l'approche de l'évaluation des risques.

D'autre part, lorsqu'un médicament possède des propriétés pharmacologiques ou toxicologiques mises en évidence dans les études animales et similaires à celles d'une autre molécule reconnue comme ayant un risque malformatif (tératogène) avéré (répondant à la définition ci-dessus), un phénomène de classe est probable et l'extrapolation du niveau de risque avéré à ce médicament est considérée comme acceptable, même en l'absence de données cliniques ».

❖ Autres types de risques (foetotoxique, fausse couche, trouble du neuro-développement) :

À première vue, les membres ne voient pas d'inconvénient majeur à extrapoler la définition du risque malformatif avéré aux autres types de risques. Ces définitions seront rédigées sous le même format et soumises aux membres pour relecture et modifications en vue de la prochaine séance en formation restreinte.

2. Niveau de risque probable / suspecté / supposé / suggéré

Les membres sont interrogés sur les termes appropriés associés à ce niveau de risque. À l'issue de la discussion, les termes « supposé » et « suggéré » sont éliminés et la terminologie retenue est « probable ou suspecté ».

❖ Risque malformatif (tératogène) probable ou suspecté :

Définition issue des Guidelines :

« Un effet tératogène (malformatif) suggéré ou suspecté est défini lorsque :

- Plusieurs rapports de cas pertinents impliquent le médicament. La relation de cause à effet entre le médicament et la malformation est possible mais n'est pas clairement établie : chronologie plausible, faible fréquence de la malformation dans la population générale, schéma malformatif spécifique, etc.

OU

- Les études chez l'homme suggèrent une augmentation de la fréquence globale des malformations ou d'un type spécifique de malformation. La pertinence de la méthodologie de chaque étude est examinée avant de décider de prendre en compte ou non les résultats. La

relation de cause à effet entre le médicament et la malformation doit faire l'objet d'un examen plus approfondi ».

► *En résumé, un effet malformatif suspecté ou supposé à partir des données cliniques, peu importe les données animales.*

Proposition de définition à l'issue des discussions :

« Un risque malformatif (tératogène) probable ou suspecté est défini lorsqu'il existe des données cliniques répondant aux situations suivantes, quelles que soient les données animales :

- Plusieurs rapports de cas pertinents impliquent le médicament. La relation de cause à effet entre le médicament et la malformation est possible mais n'est pas clairement établie (ex : chronologie plausible, faible fréquence de la malformation dans la population générale, tableau malformatif spécifique, etc).

Ou

- Des études chez l'Homme suggèrent une augmentation de la fréquence globale des malformations ou d'un type spécifique de malformation. La pertinence de la méthodologie de chaque étude est examinée avant de décider de prendre en compte ou non les résultats. La relation de cause à effet entre le médicament et la malformation doit faire l'objet d'un examen plus approfondi.

Le niveau de risque probable ou suspecté s'applique aux molécules pour lesquelles il existe des arguments en faveur d'un risque, sans toutefois que le niveau de preuve soit jugé suffisant pour entrer dans la définition d'un risque malformatif (tératogène) avéré, ET n'ayant pas fait l'objet d'un accord scientifique entre les experts du domaine ».

❖ Autres types de risques (foetotoxique, fausse couche, trouble du neuro-développement) :

À la première lecture, les membres ne voient pas d'inconvénient majeur à extrapoler la définition du risque malformatif probable ou suspecté aux autres types de risques. Ces définitions seront rédigées sous le même format et soumises aux membres pour relecture et modifications en vue de la prochaine séance en formation restreinte.

3. Niveau de risque non suggéré

Définition issue des Guidelines : « *Il est peu probable que l'on puisse fournir une preuve statistique de l'absence d'augmentation d'une fréquence de malformations. Selon le nombre de grossesses exposées au premier trimestre avec des résultats connus, différents niveaux de certitude peuvent être atteints ».*

► *Au moins 1000 grossesses exposées prospectives avec un résultat connu au premier trimestre sans augmentation du taux de malformation identifiée, peu importe les données animales.*

► *Cette définition permet d'exclure statistiquement un risque multiplié par deux.*

Proposition de définition à l'issue des discussions :

« Bien qu'il soit impossible d'exclure complètement un risque, différents niveaux de certitude peuvent être atteints selon le nombre de grossesses exposées au premier trimestre avec suivi documenté, permettant de conclure que les données cliniques disponibles ne suggèrent pas de risque malformatif (tératogène). Un risque malformatif (tératogène) non suggéré est défini lorsqu'il existe des études observationnelles de bonne qualité portant sur au moins 1000 grossesses exposées au premier

trimestre et suivies prospectivement sans augmentation significative du taux de malformations identifiées en période néonatale et dans la première année de vie. Ces résultats permettent d'exclure statistiquement un risque malformatif (tératogène) multiplié par deux, quelles que soient les données animales ».

❖ **Autres types de risque (foetotoxique, fausse couche, trouble du neuro-développement) :**

Dans le cas du niveau de risque non suggéré, la définition du risque malformatif ne peut être extrapolée en l'état contrairement aux autres types de risques. Les principales modifications à apporter concernent la période d'exposition et la période d'identification des effets. D'autre part, si le seuil de 1000 grossesses exposées prospectivement est applicable au risque malformatif, il ne peut s'appliquer aux autres types de risques. Les membres concluent que cette notion de seuil ne sera conservée que pour le risque malformatif. La conservation de la notion d'exclusion d'un risque multiplié par deux peut être envisagée mais il faudra rediscuter de l'applicabilité et de la pertinence.

Des propositions de définitions seront rédigées et soumises aux membres pour relecture et modifications en vue de la prochaine séance en formation restreinte.

4. Niveau de risque incertain

Définition issue des Guidelines :

- *Premier cas de figure : les données cliniques disponibles sont insuffisantes (nombre de grossesses prospectives exposées au 1^{er} trimestre strictement inférieur à 300) et ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif global + les données animales montrent un risque malformatif ou sont insuffisantes ► « Risque malformatif possible chez l'Homme ».*
- *Deuxième cas de figure : les données cliniques disponibles sont insuffisantes (nombre de grossesses prospectives exposées au 1^{er} trimestre strictement inférieur à 300) et ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif global + les données animales ne montrent pas de risque malformatif ► « Risque malformatif peu probable chez l'Homme mais faible niveau de preuve ».*
- *Troisième cas de figure : les données cliniques disponibles sont insuffisantes (nombre de grossesses prospectives exposées au 1^{er} trimestre compris entre 300 (inclus) et 1000) et ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif global + les données animales montrent un risque malformatif ou sont insuffisantes ► « Risque malformatif peu probable chez l'Homme mais faible niveau de preuve ».*
- *Quatrième cas de figure : les données cliniques disponibles sont insuffisantes (nombre de grossesses prospectives exposées au 1^{er} trimestre compris entre 300 (inclus) et 1000) et ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif global + les données animales ne montrent pas de risque malformatif ► « Risque malformatif peu probable chez l'Homme et niveau de preuve modéré à significatif ».*

Le risque malformatif incertain tel qu'il est défini dans les *Guidelines* est présenté, mais la réflexion n'est pas développée au cours de cette séance. Certains membres soulignent que les deux premières situations sont celles qui correspondent davantage à de réelles données limitées chez l'Homme et que c'est dans ces deux cas de figure que les données animales prennent toute leur importance.

Les définitions ainsi que des pistes de réflexion seront mises à disposition des membres pour relecture et commentaires en amont de la prochaine séance en formation restreinte qui aura lieu début juillet.

Fin de séance