

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 04 juillet 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.	Discussions complémentaires – Risque avéré, risque probable ou suspecté, risque non suggéré	Pour discussion
3.	Définition du risque incertain	Pour discussion

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
ANGLADE Isabelle	Représentant de la DGS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENOIT TRUONG CANH Marianne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BUISSON Anne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GENON Clotilde	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOURTIGUET Catherine	Membre	Entrée 14h16	<input type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARIN Benoît	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSARDIER Jérôme	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
WINTERFELD Ursula	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
BENKEBIL Mehdi	Directeur de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KARAM Fatiha	Evaluateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMORTIER Victor	Stagiaire cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAUPU Juliette	Stagiaire cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller médical Grossesse (cellule RGA)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALCARAZ Leslie	Evaluateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres participants</b>			
VAUZELLE Catherine	Experte ponctuelle désignée auprès de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 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. Discussions complémentaires – Risque avéré, risque probable ou suspecté, risque non suggéré

Les définitions travaillées au cours de la précédente séance en formation restreinte sont remises en discussion pour révision et amélioration.

#### 1. Niveau de risque avéré

##### ❖ Proposition de définition du risque malformatif (téatogène) avéré :

« Un risque malformatif (téatogène) avéré est défini lorsqu'il existe des preuves évidentes qu'un médicament est associé à une augmentation du risque de malformation 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 par une ou des étude(s) de bonne qualité méthodologique. Si l'on ne dispose que de rapports de cas sans autre confirmation dans une étude, un consensus scientifique entre les experts du domaine est nécessaire avant de conclure à un risque malformatif avéré.

D'autre part, lorsqu'un médicament possède une structure, des propriétés pharmacologiques ou des propriétés toxicologiques similaires à celles d'un autre médicament reconnu comme ayant un risque malformatif avéré (répondant à la définition ci-dessus), alors un risque malformatif similaire est attendu. Dans ce cas, l'extrapolation du niveau de risque avéré à ce médicament est considérée comme acceptable, même en l'absence de données cliniques ».

##### ❖ Proposition de définition du risque foetotoxique avéré :

« Un risque foetotoxique avéré est défini lorsqu'il existe des preuves évidentes qu'un médicament est associé à un risque de survenue d'un effet foetotoxique 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 consensus scientifique entre les experts du domaine est nécessaire avant de conclure à un risque foetotoxique avéré.

D'autre part, lorsqu'un médicament possède des propriétés pharmaco-toxicologiques reconnues comme sous-tendant un effet foetotoxique et similaires à celles d'un autre médicament foetotoxique avéré (répondant à la définition ci-dessus), alors un risque foetotoxique similaire est attendu (effet lié à la classe probable). Dans ce cas, l'extrapolation du niveau de risque avéré à ce médicament est considérée comme acceptable, même en l'absence de données cliniques ».

##### ❖ Proposition de définition du risque de fausse couche avéré :

« Un risque de fausse couche avéré est défini lorsqu'il existe des preuves évidentes qu'un médicament est associé à une augmentation de ce risque 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 par une ou des étude(s) de bonne qualité méthodologique.

D'autre part, lorsqu'un médicament possède une structure, des propriétés pharmacologiques ou des propriétés toxicologiques similaires à celles d'un autre médicament reconnu comme ayant un risque de fausse couche avéré (répondant à la définition ci-dessus), et pour lequel les études animales confirment des effets similaires, alors un risque de fausse couche est attendu (effet lié à la classe probable). Dans ce cas, l'extrapolation du niveau de risque avéré à ce médicament est considérée comme acceptable, même en l'absence de données cliniques ».

#### ❖ Proposition de définition du risque de trouble du neuro-développement avéré :

« Un risque de trouble du neuro-développement avéré est défini lorsqu'il existe des preuves évidentes qu'un médicament est associé à une augmentation du risque d'un trouble du neuro-développement 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 par une ou des étude(s) de bonne qualité méthodologique. Si l'on ne dispose que de rapports de cas sans autre confirmation dans une étude, un consensus scientifique entre les experts du domaine est nécessaire avant de conclure à un risque de trouble du neuro-développement avéré.

*D'autre part, lorsqu'un médicament possède des cibles pharmacologiques identiques à celles d'un médicament reconnu comme ayant un risque de trouble du neuro-développement avéré (répondant à la définition ci-dessus) et un mécanisme reconnu comme sous-tendant un effet sur le neuro-développement, alors un risque de trouble du neuro-développement similaire est attendu. Dans ce cas, l'extrapolation du niveau de risque avéré à ce médicament est considérée comme acceptable, même en l'absence de données cliniques. Un consensus scientifique entre les experts du domaine peut être nécessaire pour appuyer la décision »* → Les membres précisent que cette seconde partie de définition devra faire l'objet d'une relecture et de discussions complémentaires.

## 2. Niveau de risque probable ou suspecté

#### ❖ Proposition de définition du risque malformatif (tératogène) probable ou suspecté :

« 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.

Le niveau de preuve n'est toutefois pas jugé suffisant et le risque associé à ce médicament n'a pas fait l'objet d'un consensus scientifique entre les experts du domaine pour entrer dans la définition d'un risque malformatif avéré.

Le niveau de risque probable ou suspecté s'applique également aux médicaments pour lesquels il existe des arguments en faveur d'un risque en raison d'une similitude structurale ou pharmacologique avec un autre médicament tératogène probable ou suspecté ».

#### ❖ Proposition de définition du risque foetotoxique probable ou suspecté :

« Un risque foetotoxique 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 l'effet foetotoxique est possible mais n'est pas clairement établie (ex : chronologie plausible, spécificité, etc).

Ou

- Des études chez l'Homme suggèrent une association entre le médicament et l'effet foetotoxique.

Le niveau de preuve n'est toutefois pas jugé suffisant et le médicament n'a pas fait l'objet d'un consensus scientifique entre les experts du domaine pour entrer dans la définition d'un risque foetotoxique avéré.

Le niveau de risque probable ou suspecté s'applique également aux médicaments pour lesquels il existe des arguments en faveur d'un risque en raison d'une similitude structurale ou pharmacologique avec un autre médicament foetotoxique probable ou suspecté ».

#### ❖ Proposition de définition du risque de fausse couche probable ou suspecté :

Un risque de fausse couche 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 fausse couche est possible mais n'est pas clairement établie.

Ou

- Des études chez l'Homme suggèrent une augmentation de la fréquence globale de fausse couche.

Le niveau de preuve n'est toutefois pas jugé suffisant et le médicament n'a pas fait l'objet d'un consensus scientifique entre les experts du domaine pour entrer dans la définition d'un risque de fausse couche avéré.

Le niveau de risque probable ou suspecté s'applique également aux médicaments pour lesquels il existe des arguments en faveur d'un risque en raison d'une similitude structurale ou pharmacologique avec un autre médicament présentant un risque probable ou suspecté de fausse couche ».

#### ❖ Proposition de définition du risque de trouble du neuro-développement probable ou suspecté :

« Un risque de trouble du neuro-développement 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 le trouble du neuro-développement est possible mais n'est pas clairement établie.

Ou

- Des études chez l'Homme suggèrent une augmentation de la fréquence globale du trouble du neuro-développement.

Le niveau de preuve n'est toutefois pas jugé suffisant et le médicament n'a pas fait l'objet d'un consensus scientifique entre les experts du domaine pour entrer dans la définition d'un risque de trouble du neuro-développement avéré.

Le niveau de risque probable ou suspecté s'applique également aux médicaments pour lesquels il existe des arguments en faveur d'un risque en raison de l'existence de cibles pharmacologiques identiques à celles d'un médicament reconnu comme ayant un risque de trouble du neuro-développement probable ou suspecté et un mécanisme reconnu comme sous-tendant un effet sur le neuro-développement ».

### 3. Niveau de risque non suggéré

#### ❖ Proposition de définition du risque malformatif (tératogène) non suggéré :

« 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 non suggéré est défini par l'existence d'études de bonne qualité méthodologique portant sur au moins 1000 grossesses exposées au premier trimestre et suivies prospectivement, permettant d'éliminer une augmentation significative du taux de malformations. Ces résultats permettent d'exclure statistiquement un risque malformatif multiplié par deux, quelles que soient les données animales ».

#### ❖ Proposition de définition du risque foetotoxique non suggéré :

« Bien qu'il soit impossible d'exclure complètement un risque, différents niveaux de certitude peuvent être atteints selon le nombre de grossesses exposées au deuxième et troisième trimestre avec suivi documenté à partir d'études cliniques, permettant de conclure que les données cliniques disponibles ne suggèrent pas l'existence d'un risque foetotoxique.

#### ❖ Proposition de définition du risque de fausse couche non suggéré :

« Bien qu'il soit impossible d'exclure complètement un risque, différents niveaux de certitude peuvent être atteints selon le nombre de grossesses exposées avec des résultats connus à partir d'études cliniques, permettant de conclure que les données cliniques disponibles ne suggèrent pas l'existence d'un risque de fausse couche ».

#### ❖ Proposition de définition du risque de trouble du neuro-développement non suggéré :

« Bien qu'il soit impossible d'exclure complètement un risque, différents niveaux de certitude peuvent être atteints selon le nombre de grossesses exposées avec des résultats connus à partir d'études cliniques, permettant de conclure que les données cliniques disponibles ne suggèrent pas l'existence d'un risque de trouble du neuro-développement ».

### 3. Définition du risque incertain

---

Une proposition de définition du risque incertain sera transmise aux membres pour avis et commentaires. Le risque incertain sera discuté lors de la prochaine séance en formation restreinte.

Toutes les propositions de définitions discutées ci-dessus seront également mises à la disposition des membres pour relecture et commentaires en amont de la prochaine séance en formation restreinte qui se tiendra début septembre.

*Fin de séance*