

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 »

Séance du 21 novembre 2023 de 14h00 à 17h30

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction et gestion de déclaration publique d'intérêt	Pour information
2.	<ul style="list-style-type: none">◆ <u>Travaux en formation restreinte</u> « <i>Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme</i> »<ul style="list-style-type: none">- Discussions complémentaires sur les niveaux de risque- Poursuite du test des définitions (RCP à l'aveugle)	Pour discussion
3.	<ul style="list-style-type: none">◆ <u>Séance plénière</u><ul style="list-style-type: none">- Restitution des travaux de la formation restreinte « Critères »- Propositions pour le dispositif complémentaire d'information- Informations sur la prochaine séance du CST	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ANGLADE Isabelle	Représentante de la DGS Formation « Critères » + Plénière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BALLAY Alain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BAUDRU Patrick	Membre – Plénière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENOIT TRUONG CAHN Marianne	Membre Formation « Critères » + Plénière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLANC Nathalie	Membre – Plénière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre Formation « Critères » + Plénière	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 14h25	<input type="checkbox"/>
BOURDY-DUBOIS Lucie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BUISSON Anne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DORAY Bérénice	Membre – Plénière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENON Clotilde	Membre Formation « Critères » + Plénière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOURTIGUET Catherine	Membre Formation « Critères » + Plénière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre Formation « Critères » + Plénière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Membre Formation « Critères » + Plénière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MANDELBROT Laurent	Membre Formation « Critères » + Plénière	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 14h15	Sortie 16h35
MARGAT Aurore	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MARIN Benoît	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MASSARDIER Jérôme	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MEYOHAS Marie-Caroline	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
WINTERFELD Ursula	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANSM			
MOUNIER Céline	Adjointe au Directeur Général adjoint en charge des opérations	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 16h00	<input type="checkbox"/>
BENKEBIL Mehdi	Directeur de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 16h00	<input type="checkbox"/>
MASSET Dominique	Coordonnateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 15h25	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Émilie	Évaluatrice cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller médical Grossesse (cel. RGA)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOYEZ Étienne	Apprenti cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALCARAZ Leslie	Évaluatrice cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOLINGUE Brenda	Évaluatrice DMM1	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 16h00	<input type="checkbox"/>
VIDIL Faustine	Évaluatrice DMM1	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 16h00	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
DE KERVASDOUE Camille	Évaluatrice DMM2	<input checked="" type="checkbox"/>	Sortie 16h00
GOYET Anne-Claire	Cheffe de pôle DIRCOM	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 16h00	<input type="checkbox"/>
STIRNWEISS Jeanne	Évaluatrice DIRCOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

LISTE DES ACRONYMES

- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **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
- **PPG** : Plan de Prévention des Grossesses
- **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. Travaux en formation restreinte « Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme »

La formation restreinte « Critères » de cette séance est essentiellement dédiée à la poursuite des discussions initiées lors de la dernière réunion en formation restreinte de septembre. Les principales notions figurant dans les définitions des niveaux de risque sont rappelées aux membres avant d'aborder les discussions.

1. Discussions complémentaires sur les niveaux de risque

❖ Possibilité d'adapter le niveau de risque retenu en fonction de la gravité / la conséquence clinique

La première discussion porte sur la possibilité d'adapter le niveau de risque retenu en fonction de la conséquence clinique et de sa gravité, c'est-à-dire de moduler au regard de ce critère le niveau de pictogramme d'un médicament répondant à la définition d'un niveau de risque plus élevé. Par exemple, lorsqu'il existe pour un médicament un risque avéré d'une conséquence clinique de gravité « moindre », telle qu'une malformation mineure ou encore un effet foetotoxique réversible.

Cette possibilité, évoquée par certains membres lors du CST de septembre, présente cependant des limites : d'une part, le risque d'interprétation subjective pouvant conduire à l'apposition de pictogrammes inappropriés, et d'autre part la difficulté de statuer sur le niveau de gravité d'une conséquence clinique. En effet, bien qu'il soit possible de se baser sur des définitions scientifiques ou réglementaires (ex : absence de mise en jeu du pronostic vital, absence de handicap pouvant affecter le quotidien...), il paraît important de ne pas occulter la variabilité du ressenti individuel face à des conséquences cliniques qualifiées de « mineures ».

Les principaux objectifs du futur dispositif sont également rappelés, à savoir informer sur un risque pour l'enfant à naître lors d'une prise médicamenteuse au cours de la grossesse et sur le niveau de connaissance associé à ce risque, et mettre en évidence la conduite à tenir associée au pictogramme (consultation d'un médecin ou recherche de l'avis d'un professionnel de santé notamment). Certains membres estiment que l'intégration de la notion de gravité pourrait complexifier le dispositif en surchargeant l'information et ainsi entraîner une perte de compréhension. La nécessité de conserver un dispositif simple est évoquée. Il est par ailleurs souligné qu'au-delà de la gravité, plusieurs autres éléments tels que l'indication, le nombre d'événements indésirables ou encore le taux d'exposition peuvent entrer en compte dans l'élévation ou la diminution d'un niveau de risque. Il semble cependant difficile de prendre en compte l'ensemble de ces éléments, et plusieurs membres considèrent que cela relève davantage du rôle du médecin dans le cadre de l'évaluation de la balance bénéfice/risque.

La faisabilité est également évoquée. Si elle est retenue, la notion de gravité devra être introduite dans les définitions des niveaux de risque. L'introduction de cette notion tendrait vers un dispositif basé sur du cas par cas ; or, il semble essentiel de trouver le juste équilibre pour aboutir à un dispositif simple et évolutif dans le temps. De plus, il serait nécessaire d'établir des critères pour déterminer les effets concernés et les lister. En ce sens, il est proposé de considérer que, bien que cette notion de gravité

soit importante, il peut être trop complexe à ce stade (en termes de compréhension et de faisabilité) de l'introduire dans le futur dispositif qui fait déjà l'objet de nombreuses modifications.

Certains membres trouvent cependant difficile de considérer différents effets foetotoxiques ou malformations regroupés sous un même niveau de risque. Ils expriment par exemple leur difficulté à concevoir qu'un médicament avec un risque avéré d'effet foetotoxique réversible puisse porter le même pictogramme qu'un médicament considéré comme un « grand tératogène », et conduire à un arrêt spontané de traitement. L'exemple d'un traitement antidépresseur bien équilibré chez une femme enceinte et portant un pictogramme de « risque avéré » est évoqué (ex : paroxétine).

Dans ce contexte, il est proposé de distinguer des autres médicaments ceux pour lesquels un Plan de Prévention des Grossesses (PPG) a été mis en place, afin que les patientes puissent identifier ces médicaments et les arrêter immédiatement. Cette distinction pourrait se matérialiser sous la forme d'une représentation particulière dans le visuel ou d'un libellé spécifique dans le texte associé au pictogramme. Un membre souligne cependant que les PPG ne reposent que sur le risque tératogène et que certains médicaments disposant d'un PPG ne doivent pas être arrêtés sans avis médical car ils relèvent de l'évaluation de la balance bénéfique/risque et de la considération des alternatives thérapeutiques disponibles. Il est également souligné toute l'importance de l'accompagnement associé à la mise en place du nouveau dispositif, notamment dans l'explication de son fonctionnement et sa signification, auprès de la population générale mais également auprès des professionnels de santé.

Il est convenu qu'à ce stade, la modulation du niveau de risque en fonction de la conséquence clinique et de sa gravité semble complexe à mettre en œuvre. Il s'agit néanmoins d'une notion qui doit être gardée en mémoire dans le cadre de l'amélioration continue du dispositif.

❖ Possibilité d'extrapoler les définitions des niveaux de risque à d'autres types de risques à distance

La seconde discussion porte sur la possibilité d'extrapoler les définitions des niveaux de risque à d'autres types de risques à distance. Par cette notion, on entend des troubles ou pathologies potentiellement liés à une exposition médicamenteuse in utero, pouvant se déclarer dès l'enfance et pour lesquels il n'existe pas de donnée probante à l'heure actuelle (ex : asthme, obésité, maladies auto-immunes, cancers...).

La réflexion consiste à déterminer s'il serait possible d'extrapoler les définitions établies à ces autres types de risques à distance, dans l'optique d'anticiper leur potentielle survenue. Là encore, le risque d'interprétation subjective et de sur-apposition des pictogrammes est évoqué en l'absence d'élaboration d'une liste précise de ces risques, dont l'exercice semble complexe. La question de la compatibilité avec les objectifs actuels du pictogramme est également soulevée. Il est notamment rappelé que le risque néonatal n'a pas été retenu dans le dispositif.

Les membres s'accordent à dire que l'intégration de ces autres types de risques à distance dans le dispositif semble difficile car il s'agit de risques hypothétiques, non décrits dans les RCP et pour lesquels il n'existe à ce jour pas d'association claire entre ces effets et la prise de médicaments pendant la grossesse. Le défaut de pertinence dans la relation causale pourrait desservir les objectifs du dispositif.

Un consensus est obtenu sur le fait qu'à ce stade, ces autres types de risques à distance ne doivent pas être retenus pour être intégrés dans le dispositif.

2. Poursuite du test des définitions (RCP à l'aveugle)

La séance en formation restreinte se poursuit avec le test des définitions des niveaux de risque par le biais d'un échantillon de Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) « à l'aveugle ». Quelques RCP avaient déjà été testés lors de la formation restreinte « Critères » de septembre. Pour rappel, 12 RCP de substances rendus « anonymes » ont été mis à disposition des membres en amont de la séance afin qu'ils puissent prendre connaissance des données contenues dans ces RCP. L'objectif de cet

exercice est de déterminer quelle définition / catégorie de risque pourrait correspondre à chaque RCP proposé et, le cas échéant, identifier les modifications à apporter aux définitions.

L'exercice des RCP « à l'aveugle » oriente les membres vers divers consensus concernant le classement des médicaments « testés », permettant de conclure que les définitions des niveaux de risque établies conduisent à une interprétation pertinente des données ainsi qu'à une traduction de ces informations par un pictogramme cohérent.

Fin de la formation restreinte « Critères » – Début de la séance plénière

3. Séance plénière

Suite à la formation restreinte « Critères », les membres se réunissent en plénière. Les points à l'ordre du jour sont la restitution des travaux de la formation restreinte, le recueil des propositions des membres concernant le dispositif complémentaire d'information et la transmission d'informations sur la prochaine séance du CST.

1. Restitution des travaux de la formation restreinte « Critères »

Les discussions menées lors de la formation restreinte « Critères », concernant la possibilité d'adapter le niveau de risque retenu en fonction de la conséquence clinique et de sa gravité, et la possibilité d'extrapoler les définitions des niveaux de risque à d'autres types de risques à distance, sont résumées aux membres en plénière. Les conclusions issues du test des définitions des niveaux de risque par le biais des RCP « à l'aveugle » sont également partagées.

Cette restitution n'entraîne pas de remarque particulière de la part des membres.

2. Propositions pour le dispositif complémentaire d'information

Lors de précédentes séances du CST, il avait été évoqué la possibilité de mettre en place un dispositif d'information complémentaire accessible via les boîtes de médicaments afin de permettre aux usagers qui le souhaitent d'accéder de manière dématérialisée à des informations plus détaillées concernant le dispositif de pictogrammes « Femmes enceintes ». L'objectif principal envisagé pour ce dispositif est la mise à disposition rapide de certaines notions ne pouvant directement figurer sur la boîte, comme par exemple le(s) type(s) de risque(s) concerné(s) par le pictogramme, la précision des trimestres de grossesse concernés par ce(s) risque(s), le détail des professionnels de santé pouvant apporter de l'information, etc. D'autre part, la possibilité de mettre en place un dispositif d'information annexe destiné aux professionnels de santé (par exemple par le biais des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation – LAP/LAD) avait également été évoquée. De manière générale, le dispositif complémentaire d'information pourrait apporter des précisions sur le fonctionnement du dispositif principal et aurait pour vocation d'accompagner le pictogramme en se positionnant comme une source d'information fiable et exhaustive.

L'objectif de cette discussion est de recueillir les propositions et suggestions des membres du CST concernant les informations à faire figurer dans ce dispositif complémentaire numérique.

Les membres s'interrogent sur la place d'un tel dispositif, ainsi que sur la plus-value apportée par rapport aux documents actuellement disponibles (en particulier la notice). Ils soulignent par ailleurs que les usagers ont accès sur internet au site de l'ANSM, ainsi qu'à la base de données publique du médicament. Il est précisé que ce dispositif complémentaire d'information disposerait de l'avantage de pouvoir facilement mettre en évidence toutes les informations jugées utiles et d'être modulable, contrairement à la notice qui entre dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et qui est par conséquent soumise aux limites fixées par des procédures reposant pour la plupart sur un échelon européen.

Un membre envisage la possibilité de pouvoir reformuler les informations du RCP en vue d'établir quelque chose de plus lisible, ce que d'autres membres estiment déjà être la vocation de la notice.

D'autre part, plusieurs membres évoquent les difficultés de faisabilité relatives à l'élaboration d'une fiche numérique spécifique à chaque médicament. De manière globale, les membres s'accordent à dire que la notice constitue une source d'information complémentaire au pictogramme suffisamment claire et détaillée concernant les risques associés à la prise des médicaments pendant la grossesse. Les résultats de l'enquête d'opinion mandatée par l'ANSM sont rappelés, avec la citation de la notice comme principale source d'information (au même niveau que l'ordonnance) par 55% des participantes.

À l'issue de cette discussion, les membres parviennent à la conclusion que la mise en place d'un dispositif complémentaire d'information n'est pas nécessaire à ce jour et que la notice constitue une source d'information suffisante et adaptée pour les patientes.

3. Informations sur la prochaine séance du CST

Concernant la séance de CST de décembre, qui se tiendra en plénière, les membres sont informés des différents points à l'ordre du jour et notamment de l'organisation d'une audition publique de la présidente de l'association APESAC (Association des Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant), Madame Marine Martin. Cette audition publique a pour objectif la présentation des résultats de l'enquête digitale intitulée « *Quel impact des divers pictogrammes relatifs à la grossesse sur les boîtes de médicaments ?* » mandatée par l'APESAC et réalisée par l'institut de sondage IPSOS sur les pictogrammes « Femmes enceintes » apposés actuellement sur les boîtes des médicaments tératogènes et foetotoxiques. Il est également précisé qu'une invitation sera adressée aux membres de l'équipe IPSOS ayant réalisé cette enquête afin de leur proposer de participer à cette audition.

D'autre part, les membres sont informés que les résultats des *focus groups* seront restitués lors de cette séance de décembre en plénière. À la lumière de l'ensemble de ces éléments, les travaux sur les différents points du dispositif pourront se poursuivre.

Fin de séance

