

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 29 janvier 2024 de 09h30 à 13h00

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction et gestion de déclaration publique d'intérêt	Pour information
Travaux en formations restreintes :		
2.	♦ Formation restreinte « Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme » ○ Discussions complémentaires sur les niveaux de risque	Pour discussion
	♦ Formation restreinte « Compréhension du pictogramme » ○ Discussions complémentaires sur le besoin d'adaptation des éléments du pictogramme (visuel et texte associé)	
3.	Restitution des travaux des formations restreintes et discussions (plénière)	Pour discussion
4.	Discussion sur la possibilité d'introduire la notion d'interdiction et comment la traduire dans le dispositif	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ANGLADE Isabelle	Représentante de la DGS – Formation « Critères »	☒	☐
BALLAY Alain	Membre – Formation « Compréhension »	☒	☐
BAUDRU Patrick	Membre – Formation « Compréhension »	☒	☐
BENOIT TRUONG CANH Marianne	Membre	☐	☒
BLANC Nathalie	Membre – Formation « Compréhension »	☒	☐
BOUQUET Sylvain	Membre – Formation « Critères »	☒	☐
BOURDY-DUBOIS Lucie	Membre – Formation « Compréhension »	☒	☐
BUISSON Anne	Membre – Formation « Critères »	☒	☐
DORAY Bérénice	Membre – Formation « Compréhension »	☒	☐
GENON Clotilde	Membre	☐	☒
HOURTIGUET Catherine	Membre	☐	☒
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre – Formation « Critères »	☒	☐
LACROIX Isabelle	Membre – Formation « Critères »	☒	☐
MANDELBROT Laurent	Membre	☐	☒
MARGAT Aurore	Membre – Formation « Compréhension »	☒	☐ Sortie 12h43
MARIN Benoît	Membre – Formation « Critères »	☒	☐
MASSARDIER Jérôme	Membre – Formation « Critères »	☒	☐
MEYOHAS Marie-Caroline	Membre – Formation « Compréhension »	☒	☐
WINTERFELD Ursula	Membre – Formation « Critères »	☒	☐
ANSM			
MOUNIER Céline	Adjointe au Directeur Général adjoint en charge des opérations	☒ Entrée 10h45	☐ Sortie 11h57
BENKEBIL Mehdi	Directeur de la Surveillance	☒	☐
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe de la Surveillance	☒	☐
MASSET Dominique	Coordonnateur cellule RGA	☒	☐
VITTAZ Émilie	Évaluatrice cellule RGA	☒	☐
KARAM Fatiha	Évaluatrice cellule RGA	☒ Entrée 10h45	☐
VIAL Thierry	Conseiller médical Grossesse (cel. RGA)	☒	☐
NOYEZ Étienne	Apprenti cellule RGA	☒	☐
ALCARAZ Leslie	Évaluatrice cellule RGA	☒	☐
VIDIL Faustine	Évaluatrice DMM1	☒ Entrée 10h45	☐ Sortie 11h50
DE KERVASDOUE Camille	Évaluatrice DMM2	☒	☐
STIRNWEISS Jeanne	Chargée de mission DIRCOM	☒	☐

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. Travaux en formations restreintes

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

L'objectif des travaux de la formation restreinte « Critères » de ce jour est de discuter du niveau de risque « non déterminé », suite aux retours des focus groups.

Pour ce faire, les 3 options ci-dessous ont été discutées:

- Possibilité N°1 : Fusion du niveau « non déterminé » avec le niveau « suspecté »
- Possibilité N°2 : Fusion du niveau « non déterminé » avec le niveau « non suggéré »
- Possibilité N°3 : Fusion du niveau « non déterminé » en partie avec le niveau « suspecté » et en partie avec le niveau « non suggéré » en fonction des données animales disponibles

À l'issue des discussions, la majorité des membres de la formation restreinte « Critères » indique être en faveur de la possibilité N°3, avec une répartition des médicaments relevant du niveau de risque « non déterminé » entre le niveau « suspecté » et le niveau « non suggéré », sur la base discriminante des données animales disponibles. Une gestion spécifique du risque malformatif « non déterminé », au regard des éléments des *Guidelines* européennes, a également été discutée.

Les membres soulignent la nécessité de confronter leurs propositions avec les réflexions de la formation restreinte « Compréhension » pour valider ces conclusions.

♦ Formation restreinte « Compréhension du pictogramme »

L'objectif des travaux de la formation restreinte « Compréhension » de ce jour est de déterminer les modifications complémentaires pouvant être apportées aux éléments du pictogramme en vue d'améliorer la compréhension du dispositif suite au retour des *focus groups*. Les discussions portent sur l'aspect visuel du pictogramme et le texte associé.

À l'issue des discussions, la majorité des membres indique être en faveur d'une conservation de l'ensemble des éléments du visuel, avec une amélioration de la visibilité du triangle et l'ajout d'un complément matérialisant un lien entre le visuel et la section concernée sur le référentiel visuel (échelle graduée colorée).

Concernant le texte associé au visuel, les membres s'accordent à dire que le terme « professionnel de santé » n'est pas suffisamment clair et qu'il paraît important de citer expressément les professionnels de santé qui peuvent apporter de l'information dans les phrases d'accompagnement sur la conduite à tenir. Les nouvelles propositions de phrases-types établies par la formation « Compréhension » seront

présentées en plénière pour discussion. Par ailleurs, certains membres indiquent regretter la disparition du niveau « non déterminé ».

Les membres soulignent la nécessité de confronter leurs propositions avec les réflexions de la formation restreinte « Critères » pour valider ces conclusions.

Fin des travaux en formations restreintes – Début de la séance plénière

3. Restitution des travaux des formations restreintes et discussions

La réunion du jour se poursuit en plénière, afin de valider les points retenus et d'aborder la discussion sur la possibilité d'intégrer une notion d'interdiction de prise dans la nouvelle proposition de dispositif.

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

À l'issue de la restitution des travaux et des discussions en plénière, les membres s'accordent sur les conclusions retenues par la formation restreinte « Critères » avec une répartition des médicaments relevant du niveau de risque « non déterminé » entre le niveau de pictogramme « suspecté » (niveau 2 – orange) et le niveau de pictogramme « peu probable » (niveau 1 – bleu), sur la base discriminante des données animales disponibles. Une gestion spécifique a été discutée pour les médicaments relevant du risque malformatif « non déterminé » au regard des recommandations européennes.

On entend donc la répartition suivante pour la définition du risque « non déterminé » (critères d'apposition) :

- Médicaments répondant à la définition d'un risque « non déterminé » (foetotoxique, de fausse couche, de trouble du neuro-développement) et pour lesquels les données animales (études de reprotoxicité) mettent en évidence un risque ou sont insuffisantes pour conclure : Dispositif d'apposition du pictogramme correspondant au niveau de risque « Suspecté » – Niveau 2
- Médicaments répondant à la définition d'un risque « non déterminé » (foetotoxique, de fausse couche, de trouble du neuro-développement) et pour lesquels les données animales (études de reprotoxicité) ne mettent pas en évidence un risque : Dispositif d'apposition du pictogramme correspondant au niveau de risque « Peu probable » – Niveau 1
- *

➤ Cas particulier du risque malformatif « non déterminé » :

Médicaments répondant à la définition d'un risque malformatif « non déterminé » avec un nombre de grossesses exposées au 1^{er} trimestre < 300 (quelle que soit la nature de ces données) et pour lesquels les données animales (études de reprotoxicité) mettent en évidence un risque ou sont insuffisantes pour conclure : Dispositif d'apposition du pictogramme correspondant au niveau de risque « Suspecté » – Niveau 2

- Médicaments répondant à la définition d'un risque malformatif « non déterminé » avec un nombre de grossesses exposées au 1^{er} trimestre < 300 (quelle que soit la nature de ces données) et pour lesquels les données animales (études de reprotoxicité) ne mettent pas en évidence un risque : Dispositif d'apposition du pictogramme correspondant au niveau de risque « Peu probable » – Niveau 1
- Médicaments répondant à la définition d'un risque malformatif non déterminé avec compris entre 300 et 1000 grossesses exposées au 1^{er} trimestre (quelle que soit la nature de ces données) et quelles que soient les données animales : Dispositif d'apposition du pictogramme correspondant au niveau de risque « Peu probable » – Niveau 1

◆ Formation restreinte « Compréhension du pictogramme »

À l'issue de la restitution des travaux et des discussions en plénière, les membres s'accordent sur les conclusions retenues par la formation restreinte « Compréhension » avec, au niveau du visuel du pictogramme, le maintien de la représentation du fœtus dans le ventre de la femme enceinte (sous

réserve de faisabilité et d'une visibilité suffisante) et la nécessité d'améliorer la visibilité du triangle, par exemple en colorant le fond ou le visuel de la même couleur que celle utilisée au niveau du référentiel coloré. La proposition de faire figurer un lien direct (par exemple, une flèche) entre le visuel et la section concernée sur le référentiel visuel est également retenue par l'ensemble des membres. Les propositions retenues par le CST concernant le visuel devront être revues et améliorées par des experts en communication.

Concernant le texte associé au visuel, les membres retiennent à ce stade la mention « pharmacien, sage-femme, médecin » afin d'illustrer les professionnels de santé à citer dans les phrases d'accompagnement sur la conduite à tenir. Par ailleurs, les membres s'accordent sur le fait que la conduite à tenir associée au pictogramme « avéré » (niveau 3 – rouge) doit intégrer la notion d'avis médical obligatoire avant la prise du médicament, et que les textes associés aux pictogrammes « suspecté » (niveau 2 – orange) et « peu probable » (niveau 1 – bleu) doivent intégrer la notion de discussion avec un professionnel de santé avant toute prise. Les propositions de phrases-types retenues par le CST devront être revues et améliorées par des experts en communication.

4. Discussion sur la possibilité d'introduire la notion d'interdiction et comment la traduire dans le dispositif

. La discussion porte sur la possibilité d'introduire cette notion d'interdiction de prise dans la nouvelle proposition de dispositif, et si oui, comment la traduire (au niveau du visuel, de l'échelle graduée colorée, du texte associé au pictogramme).

À l'issue des discussions, la majorité des membres indique être en faveur de l'intégration de la notion d'interdiction de prise dans la nouvelle proposition de dispositif. La possibilité de traduire cette notion dans le visuel du pictogramme (par exemple, en introduisant un visuel avec rond barré) n'a pas été retenue par les membres en raison d'une différenciation insuffisante avec les autres pictogrammes. Les membres du CST sont en revanche partagés entre la possibilité de traduire cette notion à la fois au niveau du texte et du référentiel visuel, et la possibilité de ne traduire cette notion qu'au niveau du texte associé au visuel.

La majorité des membres indique être en faveur préférentiellement d'une traduction de la notion d'interdiction de prise du médicament en ajoutant une nouvelle couleur et une nouvelle conduite à tenir. Certains membres émettent des réserves car estiment que l'ajout d'un niveau alors que le risque est le même (risque avéré) et sans réelle apporter une information complémentaire majeure. La possibilité de ne traduire cette notion qu'au niveau du texte, en conservant un référentiel visuel à 3 niveaux/sections, n'est cependant pas écartée par le CST qui souhaiterait que les deux options puissent être testées.

Concernant les éléments associés au niveau « Interdit », les membres proposent l'utilisation d'une couleur plus forte que le rouge, comme par exemple le noir, le violet ou encore le rouge écarlate. Au niveau du texte, les membres proposent que la phrase-type d'accompagnement sur la conduite à tenir soit une recommandation claire d'interdiction de prise ou d'arrêt immédiat du médicament en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Les médicaments concernés par cette notion d'interdiction de prise et donc ce niveau de pictogramme devront être déterminés ultérieurement (par exemple, tous les médicaments pour lesquels la balance bénéfice/risque est systématiquement négative en cas de grossesse ou de désir de grossesse). De plus, le cas des médicaments disposant de plusieurs indications de niveau avéré dont les conduites à tenir seraient différentes a été évoqué sans une position finale des membres CST.

Fin de séance