

BELGISCHE KAMER VAN  
VOLKSVERTEGENWOORDIGERS

19 januari 2016

**WETSVOORSTEL**

**teneinde met een visuele waarschuwing op de verpakking te wijzen op geneesmiddelen met teratogene werking**

(ingediend door mevrouw Catherine Fonck)

CHAMBRE DES REPRÉSENTANTS  
DE BELGIQUE

19 janvier 2016

**PROPOSITION DE LOI**

**visant à apposer un avertissement visuel sur l'emballage des médicaments ayant des effets tératogènes**

(déposée par Mme Catherine Fonck)

**SAMENVATTING**

*De indienster stelt vast dat wanneer een kind ter wereld komt met een handicap, zulks soms het gevolg is van het gebruik, door de aanstaande moeder, van geneesmiddelen met teratogene werking.*

*Dit wetsvoorstel voorziet derhalve in de verplichting op de verpakking van dergelijke geneesmiddelen een visuele waarschuwing aan te brengen, teneinde zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd beter te informeren omtrent de risico's van die geneesmiddelen voor het ongeboren kind.*

**RÉSUMÉ**

*L'auteur constate que des cas de handicap de nouveau-nés surviennent suite à la prise, pendant la grossesse, de médicaments ayant des effets tératogènes.*

*La proposition de loi vise donc à faire apposer un avertissement visuel sur l'emballage des médicaments concernés afin d'améliorer l'information aux femmes enceintes et aux femmes en âge de procréer, quant aux risques pour le fœtus exposé in utero.*

N-VA	:	Nieuw-Vlaamse Alliantie
PS	:	Parti Socialiste
MR	:	Mouvement Réformateur
CD&V	:	Christen-Democratisch en Vlaams
Open Vld	:	Open Vlaamse liberalen en democraten
sp.a	:	socialistische partij anders
Ecolo-Groen	:	Ecologistes Confédérés pour l'organisation de luttes originales – Groen
cdH	:	centre démocrate Humaniste
VB	:	Vlaams Belang
PTB-GO!	:	Parti du Travail de Belgique – Gauche d'Ouverture
DéFI	:	Démocrate Fédéraliste Indépendant
PP	:	Parti Populaire

*Afkortingen bij de nummering van de publicaties:*

DOC 54 0000/000:	Parlementair document van de 54 <sup>e</sup> zittingsperiode + basisnummer en volgnummer
QRVA:	Schriftelijke Vragen en Antwoorden
CRIV:	Voorlopige versie van het Integraal Verslag
CRABV:	Beknopt Verslag
CRIV:	Integraal Verslag, met links het definitieve integraal verslag en rechts het vertaald beknopt verslag van de toespraken (met de bijlagen)
PLEN:	Plenum
COM:	Commissievergadering
MOT:	Moties tot besluit van interpellaties (beigekleurig papier)

*Abréviations dans la numérotation des publications:*

DOC 54 0000/000:	Document parlementaire de la 54 <sup>e</sup> législature, suivi du n° de base et du n° consécutif
QRVA:	Questions et Réponses écrites
CRIV:	Version Provisoire du Compte Rendu intégral
CRABV:	Compte Rendu Analytique
CRIV:	Compte Rendu Intégral, avec, à gauche, le compte rendu intégral et, à droite, le compte rendu analytique traduit des interventions (avec les annexes)
PLEN:	Séance plénière
COM:	Réunion de commission
MOT:	Motions déposées en conclusion d'interpellations (papier beige)

*Officiële publicaties, uitgegeven door de Kamer van volksvertegenwoordigers*

Bestellingen:  
Natieplein 2  
1008 Brussel  
Tel. : 02/ 549 81 60  
Fax : 02/549 82 74  
www.dekamer.be  
e-mail : publicaties@dekamer.be

*De publicaties worden uitsluitend gedrukt op FSC gecertificeerd papier*

*Publications officielles éditées par la Chambre des représentants*

Commandes:  
Place de la Nation 2  
1008 Bruxelles  
Tél. : 02/ 549 81 60  
Fax : 02/549 82 74  
www.lachambre.be  
courriel : publicaties@lachambre.be

*Les publications sont imprimées exclusivement sur du papier certifié FSC*

## TOELICHTING

DAMES EN HEREN,

### 1. Wat is een teratogeen geneesmiddel?

In de loop der jaren zijn, jammer genoeg, al te vaak kinderen geboren met een handicap nadat zij in de baarmoeder werden blootgesteld aan teratogene geneesmiddelen die tijdens de zwangerschap werden ingenomen door de moeder, bij gebrek aan wetenschappelijke kennis dan wel louter omdat er ter zake geen informatie voorhanden was. Het Franse CRAT definieert teratogene geneesmiddelen als volgt: *“Une substance dite ‘‘teratogène’’ est susceptible de provoquer des malformations chez les enfants dont la mère a été traitée pendant la grossesse’’*<sup>1</sup>.

In sommige gevallen werd de handicap niet voorkomen, hoewel dat op basis van de stand van het onderzoek en van de kennis wel degelijk had gekund. Softenon is een van de bekendste voorbeelden van een teratogeen geneesmiddel<sup>2</sup>. Het FAGG verwijst naar de heer Philippe Eucher: *“Au début des années soixante, il est apparu que le médicament Softenon® (thalidomide) causait des anomalies congénitales (à savoir un raccourcissement ou une absence de membres) chez des enfants dont la mère avait utilisé ce médicament pendant la grossesse. Ce phénomène a mené à une prise de conscience mondiale du fait que les médicaments peuvent produire des effets indésirables inattendus’’*<sup>3</sup>.

Een ander recent voorbeeld is valproaat.

### 2. Valproaat

Valproaat werd in 1970 in België op de markt gebracht. Tegenwoordig staat in de bijsluiting altijd de volgende waarschuwing te lezen: “Valproaat kan aangeboren

<sup>1</sup> Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, <http://www.lecrat.org>.

<sup>2</sup> Softenon (of thalidomide) is een geneesmiddel dat begin jaren 60 aan veel zwangere vrouwen werd voorgeschreven tegen miselijkheid en dat bij veel baby's misvormingen heeft veroorzaakt.

<sup>3</sup> <http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/pharmacovigilance>. “On considère que 24 000 embryons pourraient avoir été endommagés, une partie de ceux-ci étant morts avant la naissance. Parmi les survivants, 40 % décédèrent avant leur premier anniversaire. On estime donc que plus de 5 000 enfants atteints, devenus adultes maintenant, sont en vie. Rien qu'en Allemagne, 2 866 victimes furent reconnues; 300 au Japon, 450 en Angleterre, 100 en Suède, ...” (Ph. Eucher, “La thalidomide. Lorsque l'histoire doit éclairer l'avenir”, Louvain Medical, 2004, vol. 123, no1, p. 30).

## DÉVELOPPEMENTS

MESDAMES, MESSIEURS,

### 1. Qu'est ce qu'un médicament tératogène?

L'histoire contient, malheureusement, de trop nombreuses situations d'enfants nés handicapés après avoir été exposés in utero à des médicaments tératogènes, pris par leur mère pendant leur grossesse par manque de données scientifiques ou simplement par manque d'informations. “Une substance dite “tératogène” est susceptible de provoquer des malformations chez les enfants dont la mère a été traitée pendant la grossesse”<sup>1</sup>.

Certains cas n'ont pas été évités, alors qu'ils auraient pu l'être sur la base des recherches déjà réalisées et des connaissances déjà acquises. Le softenon est l'un des exemples les plus connus<sup>2</sup>. *“Au début des années soixante, il est apparu que le médicament Softenon® (thalidomide) causait des anomalies congénitales (à savoir un raccourcissement ou une absence de membres) chez des enfants dont la mère avait utilisé ce médicament pendant la grossesse. Ce phénomène a mené à une prise de conscience mondiale du fait que les médicaments peuvent produire des effets indésirables inattendus’’*<sup>3</sup>.

Le valproate est un autre exemple mis en lumière récemment.

### 2. Le cas du valproate

La mise sur le marché en Belgique du valproate date de 1970. Si la notice contient actuellement une mise en garde précisant que *“le valproate peut provoquer*

<sup>1</sup> Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, <http://www.lecrat.org>.

<sup>2</sup> Le softenon (ou thalidomide) est un médicament qui, au début des années 1960, avait été prescrit à de nombreuses femmes enceintes pour lutter contre les nausées et qui avait provoqué des malformations chez de nombreux bébés.

<sup>3</sup> <http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/pharmacovigilance>. “On considère que 24 000 embryons pourraient avoir été endommagés, une partie de ceux-ci étant morts avant la naissance. Parmi les survivants, 40 % décédèrent avant leur premier anniversaire. On estime donc que plus de 5 000 enfants atteints, devenus adultes maintenant, sont en vie. Rien qu'en Allemagne, 2 866 victimes furent reconnues; 300 au Japon, 450 en Angleterre, 100 en Suède, ...” (Ph. Eucher, “La thalidomide. Lorsque l'histoire doit éclairer l'avenir”, Louvain Medical, 2004, vol. 123, no1, p. 30).

afwijkingen veroorzaken en problemen met de vroege ontwikkeling van het kind wanneer dit middel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een effectieve methode van anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling. Uw arts zal dit met u bespreken maar u moet ook het advies in rubriek 2 van deze bijsluiter opvolgen. Vertel het uw arts meteen wanneer u zwanger wordt of wanneer u denkt zwanger te zijn<sup>4</sup>.

Vroeger werd die waarschuwing echter niet altijd gegeven. Veel vrouwen zijn tijdens hun zwangerschap dus valproaat blijven gebruiken zonder de gevaren voor hun unborn kind te kennen.

In 2013 heeft het Europees Geneesmiddelenbureau beslist de beschikbare gegevens over de voordelen en de gevaren van valproaat en aanverwante stoffen opnieuw te onderzoeken en een advies uit te brengen over het gebruik van die geneesmiddelen door zwangere vrouwen<sup>5</sup>.

Dat nieuwe onderzoek werd uitgevoerd door het *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), dat de veiligheid van geneesmiddelen voor menselijk gebruik moet nagaan. Dat comité heeft aanbevelingen geformuleerd, die vervolgens zijn aangenomen door de coördinatiecél voor de procedures inzake wederzijdse en gedecentraliseerde erkenning van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (*CMDh: Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*)<sup>6</sup>: “Deze aanbevelingen volgen op een review van recente studies waarin wordt aangetoond dat 30 tot 40 % van de peuters en kleuters die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan valproaat, ontwikkelingsproblemen heeft zoals vertraagde ontwikkeling van het lopen en praten, geheugenproblemen, spraak- en taalproblemen en verminderde intellectuele vermogens. Eerdere gegevens hebben aangetoond dat kinderen die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan valproaat, ook een verhoogde kans hebben op een aandoening uit het autistisch spectrum (ongeveer driemaal zo hoog als in de gehele bevolking) en infantiel autisme (vijfmaal zo hoog). Uit beperkte gegevens kan worden opgemaakt dat kinderen die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan valproaat, een verhoogde kans hebben op symptomen van ADHD (*attention deficit/hyperactivity disorder*). Bovendien hebben kinderen die in de baarmoeder aan valproaat zijn blootgesteld een kans van ongeveer 11 % op aangeboren afwijkingen (sluitingsdefecten van de

*des malformations et des troubles du développement psycho-moteur chez l'enfant s'il est pris pendant la grossesse. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Votre médecin discutera de cela avec vous mais vous devez suivre les conseils donnés à la rubrique 2 de cette notice. Contactez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte ou pensez que vous pouvez l'être*”, cela n'a pas toujours été le cas.

C'est ainsi que de nombreuses femmes ont continué à prendre du valproate pendant leur grossesse sans connaître les risques pour leurs enfants à naître.

En 2013, l'Agence Européenne des Médicaments a décidé de réévaluer les données disponibles sur les bénéfiques et les risques du valproate et des substances apparentées et d'émettre un avis sur l'utilisation de ces médicaments chez les femmes enceintes<sup>5</sup>.

La réévaluation a été effectuée par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC: *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), chargé de l'évaluation des questions de sécurité pour les médicaments à usage humain. Celui-ci a formulé des recommandations qui ont été ensuite adoptées par le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée pour les médicaments à usage humain (*CMDh: Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*)<sup>6</sup>: “Ces recommandations font suite à un examen d'études récentes montrant des problèmes de développement chez jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire exposés au valproate in utero, notamment des retards de la marche et de la parole, des troubles de la mémoire, des difficultés d'expression et de langage et des facultés intellectuelles diminuées. Des données antérieures ont démontré que les enfants exposés au valproate in utero sont également exposés à un risque accru de troubles du spectre autistique (environ 3 fois plus élevé qu'au sein de la population générale) et d'autisme infantile (5 fois plus élevé qu'au sein de la population générale). Il existe également des données limitées suggérant que les enfants exposés au valproate in utero sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH). De plus, les enfants exposés au valproate in utero présentent un risque de malformations

<sup>4</sup> <http://www.e-compendium.be/pil/15063/html>.

<sup>5</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_and\\_related\\_substances\\_31/Procedure\\_started/WC500151970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Procedure_started/WC500151970.pdf).

<sup>6</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_and\\_related\\_substances\\_31/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500177637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Position_provided_by_CMDh/WC500177637.pdf).

<sup>4</sup> <http://www.e-compendium.be/toppdf/13024/pil/H>.

<sup>5</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_and\\_related\\_substances\\_31/Procedure\\_started/WC500151970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Procedure_started/WC500151970.pdf).

<sup>6</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_and\\_related\\_substances\\_31/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500177637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Position_provided_by_CMDh/WC500177637.pdf).

neurale buis en gehemertespleet). In de totale bevolking is dit risico 2 tot 3 %.<sup>7</sup>

Die aanbevelingen beogen vrouwen en meisjes beter te waarschuwen tegen het gebruik van valproaat bevattende geneesmiddelen, wegens het risico op misvormingen en ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan die stof worden blootgesteld. Doel daarvan is te waarborgen dat de patiëntes zich ten volle bewust zijn van de risico's en dat zij valproaat alleen innemen als dat strikt noodzakelijk is. In december 2014 heeft het Europees Geneesmiddelenbureau bevestigd dat de grootste waakzaamheid geboden is en dat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en bij zwangere vrouwen de risico's van al die geneesmiddelen strikt tegen de baten ervan moeten worden afgewogen. Er werd een brief gestuurd naar alle betrokken gezondheidszorgbeoefenaars, om hen te informeren over die risico's en over die nieuwe aanbevelingen.

In België hebben de farmaceutische laboratoria die valproaat bevattende geneesmiddelen produceren, op 9 december 2014 een brief naar de gezondheidszorgbeoefenaars gestuurd, met instemming van het Europees Geneesmiddelenbureau en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten; het was de bedoeling die gezondheidszorgbeoefenaars "op de hoogte te stellen van belangrijke nieuwe informatie en verscherpte waarschuwingen over de veiligheid van geneesmiddelen die valproaat bevatten (natriumvalproaat, valproïnezuur, valproaat seminatrium en valpromide) ten gevolge van de resultaten van een herziening op Europees niveau"<sup>8</sup>. In die brief wordt het volgende gepreciseerd: "Valproaat mag niet worden voorgeschreven aan meisjes, vrouwelijke adolescenten, vrouwen die zwanger kunnen worden of zwangere vrouwen tenzij andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden. Een behandeling met valproaat moet worden opgestart en opgevolgd door een arts met ervaring in het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen. Weeg de voordelen van een behandeling met valproaat zorgvuldig af tegen de risico's wanneer iemand valproaat voor het eerst krijgt voorgeschreven, tijdens regelmatige evaluaties van de behandeling, wanneer een meisje in de puberteit komt en wanneer een vrouw van plan is om zwanger te worden of zwanger

à la naissance (telles qu'anomalies du tube neural et fente palatine) d'environ 11 %. Ce risque est de 2 à 3 % chez les enfants au sein de la population générale"<sup>7</sup>.

Ces recommandations visent à renforcer les mises en garde concernant l'utilisation de médicaments à base de valproate chez les femmes et les filles en raison du risque de malformations et de troubles du développement chez les enfants exposés *in utero* au valproate, en vue d'assurer que les patientes soient bien conscientes des risques et qu'elles ne prennent de valproate que lorsque cela est strictement nécessaire. En décembre 2014, l'Agence Européenne des Médicaments a confirmé combien il fallait être vigilant et strict vis-à-vis du rapport bénéfices/risques de l'ensemble de ces médicaments chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte. Une lettre a été adressée à tous les professionnels de la santé concernés afin de les informer sur ces risques et sur ces nouvelles recommandations.

En Belgique, le 9 décembre 2014, une lettre a été envoyée aux professionnels de la santé par les laboratoires pharmaceutiques responsables des médicaments à base de valproate, en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments et l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé afin de "*faire part de nouvelles informations importantes et des mises en garde renforcées associées à la sécurité des médicaments contenant du valproate (valproate sodique, acide valproïque, valproate semi sodique et valpromide), suite à l'achèvement d'une réévaluation effectuée à l'échelon européen*"<sup>8</sup>. Dans cette lettre, il est précisé que "*le valproate ne peut pas être prescrit aux enfants de sexe féminin, aux adolescents de sexe féminin, aux femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf si les autres traitements administrés s'avèrent inefficaces ou ne sont pas tolérés. Un traitement au valproate doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou des troubles bipolaires. Évaluez soigneusement les avantages du traitement à base de valproate par rapport aux risques lorsque vous le prescrivez pour la première fois, lors de visites de routine dans le cadre du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint l'âge de la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse, ou se retrouve*

<sup>7</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_and\\_related\\_substances\\_31/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500177637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Position_provided_by_CMDh/WC500177637.pdf).

<sup>8</sup> Zie [http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/geneesmiddelenbewaking/dhpc\\_s\\_-\\_direct\\_healthcare\\_professional\\_communications/](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/geneesmiddelenbewaking/dhpc_s_-_direct_healthcare_professional_communications/), en klik vervolgens door op [http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/DHPC\\_%20Valproaat\\_%20NL\\_%20-%20website\\_tcm290-261079.pdf](http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/DHPC_%20Valproaat_%20NL_%20-%20website_tcm290-261079.pdf).

<sup>7</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_and\\_related\\_substances\\_31/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500177637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Position_provided_by_CMDh/WC500177637.pdf).

<sup>8</sup> [http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/DHPC\\_%20Valproaat\\_%20FR\\_%20-%20website\\_tcm291-261079.pdf](http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/DHPC_%20Valproaat_%20FR_%20-%20website_tcm291-261079.pdf), [http://www.fagg-afmps.be/fr/human/medicaments/medicaments/pharmacovigilance/dhpc\\_s\\_-\\_direct\\_healthcare\\_professional\\_communications](http://www.fagg-afmps.be/fr/human/medicaments/medicaments/pharmacovigilance/dhpc_s_-_direct_healthcare_professional_communications).

wordt. U moet ervoor zorgen dat alle vrouwelijke patiënten het volgende weten en begrijpen: de risico's van het gebruik van valproaat bevattende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap; de noodzaak van het gebruik van doeltreffende anticonceptie; de noodzaak van een regelmatige evaluatie van de behandeling; de noodzaak van snel op consultatie komen indien de patiënte van plan is zwanger te worden of zwanger wordt.”

Vandaag wordt nog niet goed ingeschat hoe ernstig de gevolgen zijn als tal van kinderen in de baarmoeder aan valproaat worden blootgesteld. Er kunnen heel uiteenlopende handicaps opduiken bij die kinderen, waardoor moeilijk een verband te leggen valt tussen de handicap en de blootstelling aan valproaat in de baarmoeder; het is dus heel moeilijk dat syndroom te diagnosticeren. Om die reden wordt momenteel maar bij weinig kinderen de diagnose gesteld dat zij aan het valproaatsyndroom lijden.

De in 2014 op initiatief van drie gezinnen opgerichte “Belgische Vereniging van Slachtoffers van Valproaat Syndroom” beoogt het volgende: “Families van de slachtoffers ondersteunen en helpen het Valproaat Syndroom te erkennen. Gezinnen ondersteunen en helpen in hun strijd voor een toekomst voor hun kinderen. Informatie verspreiden over de nieuwe aanbevelingen. Informeren over de vooruitgang van onderzoek en wetgeving. Contacten onderhouden met zorgverleners, het Geneesmiddelenbureau en het Ministerie van Volksgezondheid.”<sup>9</sup>

De APESAC (*Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant*) is een (Franse) nationale vereniging, die wordt erkend als zijnde van algemeen belang, en waarvan bijna 200 in Frankrijk en België door het syndroom getroffen gezinnen lid zijn. De doelstellingen ervan zijn: “*Faire connaître et reconnaître l'embryofœtopathie à l'acide valproïque auprès de pouvoirs publics, des instances de santé, des médecins, des familles. Informer clairement les familles, les femmes en âge de procréer afin qu'elles puissent agir en connaissance de cause. Diagnostiquer ces enfants touchés auprès de centres de référence avec des médecins formés à la pose du diagnostic. Écouter les familles en détresse face à la maladie et essayer ensemble de trouver des solutions pour soulager le quotidien en partageant nos expériences.*”<sup>10</sup>

<sup>9</sup> <http://www.valproate-syndrome.be/#/wie-zijn-we/c1c2a>.

<sup>10</sup> <http://www.apesac.org/apesac/qui-sommes-nous>.

*enceinte. Vous devez veiller à ce que chaque patiente soit informée, et comprenne les risques associés à l'utilisation des médicaments contenant du valproate durant la grossesse, la nécessité d'utiliser un moyen de contraception efficace, la nécessité de se rendre régulièrement aux visites de contrôle durant le traitement, la nécessité de consulter rapidement son médecin en cas de désir de grossesse ou de grossesse effective”.*

On ne mesure pas encore aujourd'hui l'ampleur des conséquences liées à l'exposition de nombreux enfants *in utero* au valproate. Étant donné le caractère très variés des handicaps auxquels les enfants exposés *in utero* au valproate peuvent être confrontés (d'où la difficulté de faire le lien entre le handicap et l'exposition *in utero* au valproate et la difficulté de diagnostiquer ce Syndrome) peu d'enfants sont actuellement diagnostiqués comme souffrant du Syndrome valproate.

L'Association belge des Victimes du Syndrome Valproate, créée en 2014 à l'initiative de trois familles, a précisément pour objectifs de “*soutenir et aider les familles des victimes dans la reconnaissance du syndrome valproate, soutenir et aider les familles dans leur combat face à l'avenir de leur enfants, diffuser l'information concernant les nouvelles recommandations, informer des avancées de la recherche et de la législation en la matière et maintenir un lien avec les professionnels de la santé, l'Agence du Médicament et le Ministère*”.<sup>9</sup>

L'APESAC (*Association des Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant*) est une association nationale (française) reconnue d'intérêt général qui compte environ 200 familles touchées par le syndrome en France et en Belgique. Ses objectifs consistent à “*faire connaître et reconnaître l'embryofœtopathie à l'acide valproïque auprès de pouvoirs publics, des instances de santé, des médecins, des familles, informer clairement les familles, les femmes en âge de procréer afin qu'elles puissent agir en connaissance de cause, diagnostiquer ces enfants touchés auprès de centres de référence avec des médecins formés à la pose du diagnostic et écouter les familles en détresse face à la maladie et essayer ensemble de trouver des solutions pour soulager le quotidien en partageant nos expériences*”.<sup>10</sup>

<sup>9</sup> <http://www.valproate-syndrome.be/#/physicians/cipy>.

<sup>10</sup> <http://www.apesac.org/apesac/qui-sommes-nous>.

### 3. Behoeftte aan duidelijke en doeltreffende voorlichting over de teratogene risico's van die geneesmiddelen

Vanzelfsprekend is het absoluut onontbeerlijk dat in de bijsluiter wordt vermeld welke de mogelijke risico's zijn voor de in de baarmoeder aan valproaat blootgestelde kinderen. Het is heel belangrijk dat elke vrouw die valproaat voorgeschreven krijgt, door de lectuur van de bijsluiter op de hoogte is van de risico's voor ongeboren kinderen zo zij haar behandeling voortzet terwijl zij zwanger is.

Het volstaat echter niet de teratogene risico's van valproaat te vermelden in de bijsluiter: de bijsluiter wordt immers niet altijd integraal gelezen en wordt niet herlezen door een patiënte die de gewoonte heeft een bepaald geneesmiddel te gebruiken, ook al kan een bijsluiter mettertijd worden gewijzigd of kan de situatie van de patiënte zijn veranderd (puberteit, kinderwens enzovoort).

Op de verpakking van teratogene geneesmiddelen kan op diverse manieren worden gewaarschuwd dat er een gevaar voor de gezondheid is: er kan bijvoorbeeld worden gewerkt met een pictogram dat aangeeft dat zwangere vrouwen het geneesmiddel niet mogen gebruiken, of met een formule die wijst op de gevaren van het geneesmiddel als zwangere vrouwen het innemen.

Wanneer op de verpakking van teratogene geneesmiddelen een visueel heel eenvoudig pictogram in de vorm van een verbodsbord met daarop een zwangere vrouw zou worden afgebeeld (zie hieronder), zou dat de toekomstige moeder attenderen op de gevaren voor misvormingen bij kinderen die in de baarmoeder aan dergelijke geneesmiddelen worden blootgesteld, en er haar toe aansporen informatie in te winnen bij gezondheidszorgbeoefenaars, die haar voort kunnen begeleiden bij de verwezenlijking van de kinderwens. Tegelijkertijd zou een dergelijk pictogram een waarschuwingssignaal zijn voor de gezondheidsbeoefenaars (artsen, apothekers enzovoort). Dat pictogram is een aanvulling op de meer nauwkeurige en gedetailleerde informatie die in de bijsluiter wordt vermeld aangaande de teratogene risico's van die geneesmiddelen.

### 3. La nécessité d'une information claire et efficace contre les risques tératogènes de ces médicaments

La mention sur la notice des risques pour les enfants exposés au valproate *in utero* est bien sûr absolument nécessaire. En effet, il est essentiel que toute femme à qui du valproate est prescrit aie connaissance, en lisant la notice, des risques pour les enfants à naître si elle continue son traitement tout en étant enceinte.

La mention sur la notice des risques tératogènes du valproate n'est néanmoins pas suffisante: les notices ne sont pas toujours lues complètement et ne sont pas relues par une même patiente lorsqu'elle a l'habitude d'utiliser un même médicament, alors même que ces notices peuvent changer dans le temps ou que la situation de la patiente peut changer (puberté, projet d'enfant,...).

L'avertissement sanitaire à indiquer sur les emballages de médicaments tératogènes peut prendre plusieurs formes: il peut s'agir d'un pictogramme représentant une femme enceinte barré ou une formule indiquant les dangers en cas de prise du médicament pendant la grossesse.

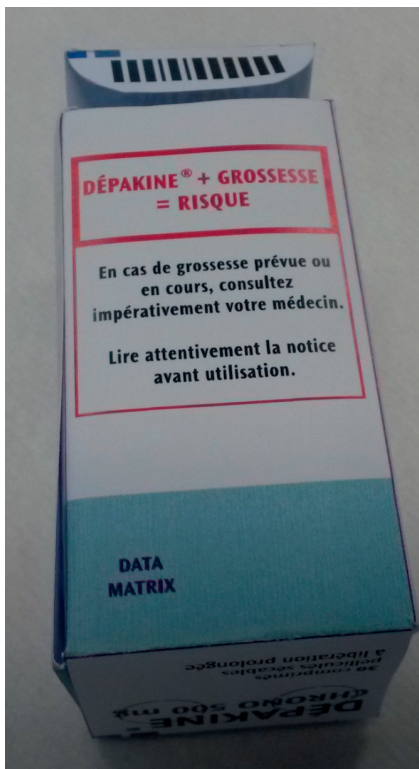
Un pictogramme représentant une femme enceinte barré, visuellement très simple (tel qu'illustré ci-dessous) placé sur la boîte des médicaments tératogènes permettrait non seulement d'alerter la patiente des risques de malformations pour les enfants à naître exposés à ces médicaments *in utero* et de la conduire à s'informer auprès des professionnels qui la prennent en charge en cas de désir d'enfant mais également d'alerter les professionnels de la santé (médecin, pharmacien,...). Ce pictogramme est une mesure complémentaire aux informations plus précises et plus détaillées mentionnées dans la notice au sujet des risques tératogènes de ces médicaments.



11

Het gezegde dat één beeld meer zegt dan duizend woorden, is hier zonder meer van toepassing.

De visuele waarschuwing zou ook als volgt kunnen worden afgedrukt: “Dépakine+zwangerschap=risico. Zeker de arts raadplegen bij zwangerschap of bij geplande zwangerschap. De bijsluiter aandachtig doornemen voor elk gebruik”.<sup>12</sup>



Voor een zo doeltreffend mogelijke uitwerking ware het beter dat een dergelijke bepaling op Europees niveau zou worden genomen. Gelet op het belang van dit vraagstuk alsook op de gevaren en gevolgen voor de kinderen die in de baarmoeder aan valproaat worden

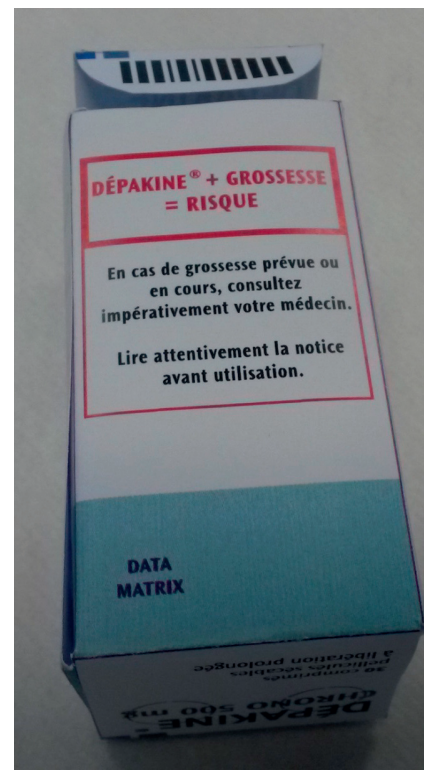
<sup>11</sup> [http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/logo %20femme %20enceinte\\_tcm291-163253.jpg](http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/logo%20femme%20enceinte_tcm291-163253.jpg).

<sup>12</sup> “Le futur conditionnement de la Dépakine”, <http://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/13098-Depakine-les-patientes-ignorent-encore-les-risques>.



L’adage “Une image vaut mieux qu’un long discours” prend tout son sens ici.

L’avertissement visuel pourrait également consister en la formule suivante: “Dépakine + grossesse = risque. En cas de grossesse prévue ou en cours, consultez impérativement votre médecin. Lire attentivement la notice avant utilisation”.<sup>12</sup>



Pour être le plus efficace possible, il serait plus judicieux qu’une telle disposition soit prise au niveau européen. Mais, vu l’importance de la thématique et des risques et conséquences pour les enfants exposés *in utero* au valproate, la proposition de loi vise à ne pas

<sup>11</sup> [http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/logo %20femme %20enceinte\\_tcm291-163253.jpg](http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/logo%20femme%20enceinte_tcm291-163253.jpg).

<sup>12</sup> “Le futur conditionnement de la Dépakine”, <http://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/13098-Depakine-les-patientes-ignorent-encore-les-risques>.



blootgesteld, strekt dit wetsvoorstel er alvast toe snel het voortouw nemen, in afwachting van een Europees initiatief.

De wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen bevat diverse bepalingen in verband met de etikettering. Zo bepaalt artikel 6, § 1<sup>er</sup> *quinquies*, zesde lid: “De Koning bepaalt de inhoud en voorwaarden waaraan de buitenverpakking, de primaire verpakking en de etikettering van geneesmiddelen voldoen”.

In het achtste lid van dezelfde paragraaf luidt het: “Voor bepaalde specifieke geneesmiddelen kan Hij wegens hun aard bijkomende vermeldingen opleggen”. Het negende lid vervolgt: “De gegevens op de buitenverpakking, de primaire verpakking en de etikettering zijn duidelijk leesbaar, goed te begrijpen en onuitwisbaar”.

Het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik preciseert in zijn artikel 53, § 1, 7<sup>o</sup>, dat de buitenverpakking of, bij gebrek daaraan, de primaire verpakking van elk geneesmiddel melding moet maken van “een speciale waarschuwing, indien deze voor het geneesmiddel noodzakelijk is”. Artikel 56, § 1, *initio*, preciseert tevens: “De buitenverpakking en de bijsluiter kunnen ter verduidelijking van de in artikel 53 en in artikel 55, § 1, genoemde gegevens, tekens of pictogrammen bevatten, alsmede andere informatie die niet tegenstrijdig is met de SKP en nuttig is voor de patiënt, met uitzondering van al hetgeen een afzetbevorderend karakter kan hebben”.

De voornoemde artikelen van de wet van 25 maart 1964 en van het koninklijk besluit van 14 december 2006 vormen de omzetting in het Belgische recht van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik<sup>13</sup>.

<sup>13</sup> Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot instelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&qid=1438350637749&from=NL>. Artikel 62 van die Richtlijn bepaalt: “De buitenverpakking en de bijsluiter kunnen ter verduidelijking van de in artikel 54 en in artikel 59, lid 1, genoemde gegevens tekens of pictogrammen bevatten, alsmede andere informatie die strookt met de samenvatting van de kenmerken van het product en tot de gezondheidsvoorlichting bijdraagt, met uitzondering van al hetgeen een afzetbevorderend karakter kan hebben”. Artikel 54, g), bepaalt: “Op de buitenverpakking of, indien deze ontbreekt, op de primaire verpakking van elk geneesmiddel moeten de volgende gegevens worden vermeld: (...) een speciale waarschuwing, indien deze voor het geneesmiddel noodzakelijk is”.

attendre une démarche au niveau européen, en agissant rapidement.

La loi du 25 mars 1964 sur les médicaments contient diverses dispositions se rapportant à l'étiquetage. Ainsi, l'article 6, § 1<sup>er</sup> *quinquies*, alinéas 6, précise que “le Roi fixe le contenu et les conditions auxquels l'emballage extérieur, le conditionnement primaire et l'étiquetage de médicaments satisfont.”.

L'alinéa 8 du même paragraphe stipule quant à lui que “En raison de leur nature, Il peut imposer des mentions supplémentaires pour certains médicaments spécifiques.”. L'alinéa 9 du même paragraphe précise que “Les mentions sur l'emballage extérieur, le conditionnement *primaire* et l'*étiquetage* sont inscrites de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles”.

L'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire précise également, en son article 53, § 1<sup>er</sup>, 7<sup>o</sup>, que l'emballage extérieur ou, à défaut d'emballage extérieur, le conditionnement primaire de tout médicament doit porter “une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament”. Il précise aussi, en son article 56, § 1<sup>er</sup>, *initio*, que “l'emballage extérieur et la notice peuvent comporter des signes ou des pictogrammes visant à expliciter certaines des informations visées à l'article 53 et à l'article 55, § 1<sup>er</sup>, ainsi que d'autres informations compatibles avec le RCP et utiles pour le patient, à l'exclusion de tout élément pouvant présenter un caractère promotionnel”.

Ces différents articles de la loi du 25 mars 1964 et de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 précités participent à la transposition en droit interne de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.<sup>13</sup>

<sup>13</sup> Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110120:FR:PDF>. L'article 62 de la directive précise que “l'emballage extérieur et la notice peuvent comporter des signes ou des pictogrammes visant à expliciter certaines des informations visées à l'article 54 et à l'article 59, paragraphe 1, ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit, utiles pour l'éducation sanitaire, à l'exclusion de tout élément pouvant présenter un caractère promotionnel”. L'article 54 g) précise que “l'emballage extérieur ou, à défaut d'emballage extérieur, le conditionnement primaire de tout médicament doit porter les mentions suivantes: une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament”.

Teratogene geneesmiddelen kunnen rampzalige gevolgen hebben bij kinderen die in de baarmoeder aan dergelijke stoffen worden blootgesteld. Volgens de indienst van dit wetsvoorstel gaat het dus wel degelijk om geneesmiddelen waarvoor, gezien hun aard, bijkomende vermeldingen op de verpakking gerechtvaardigd zijn (de omstandigheid als beschreven in voornoemde wet van 25 maart 1964), en vormt het aanbrengen van een dergelijke visuele waarschuwing een “speciale waarschuwing”, die vereist is wegens de aard van het geneesmiddel en nuttig is voor de patiënt (als bedoeld in het voornoemde koninklijk besluit van 14 december 2006).

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten geeft het volgende aan: “Tekens, afbeeldingen of pictogrammen mogen alleen ter verduidelijking worden opgevoerd en niet in plaats van verplichte tekst. Indien toevoeging van logo’s, afbeeldingen, tekens en pictogrammen, dan moet dit een duidelijke meerwaarde hebben.”, en het definieert tekens en pictogrammen als volgt: “gestandaardiseerde symbolen en eenvoudige gestileerde afbeeldingen (...) waarmee een verbod, aanwijzing of inlichting eenduidig tot uiting wordt gebracht.”<sup>14</sup>.

Om bepaalde geneesmiddelen in de handel te brengen is een vergunning vereist. Die wordt toegekend op voorwaarde dat de houder van een dergelijke vergunning bijkomende activiteiten ontplooit om de risico’s te minimaliseren. In verband met die bijkomende activiteiten wordt vaak bepaald dat het in de handel brengen van het geneesmiddel gepaard moet gaan met educatieve of informatieve programma’s, diensten of materiaal ten behoeve van de gezondheidszorgbeoefenaars en/of de patiënten.

In een document waarin de richtlijnen met betrekking tot het risicobeheerplan en de bijkomende risicobeperkende activiteiten gespecificeerd staan, verwijst datzelfde Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten naar het logo “niet gebruiken bij zwangere vrouwen”. Het geeft het volgende aan: “tenzij anders vermeld, is het gebruik van dit logo voorbehouden voor geneesmiddelen waarvan het gebruik formeel gecontraïndiceerd is tijdens de zwangerschap. Dit logo moet aangebracht worden op de eerste pagina van het RMA-materiaal, met een kader waarin het risico en te nemen voorzorgsmaatregelen worden uitgelegd.”<sup>15</sup>. Naast dat logo wordt ook toelichting verstrekt in een kader, met informatie over de risico’s van het gebruik van het geneesmiddel bij zwangerschap (de risico’s voor de vrouw, het embryo, de foetus, en/of het ongeboren kind).

<sup>14</sup> [http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/verpakking-%20finaal-2010-08\\_tcm290-106539.pdf](http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/verpakking-%20finaal-2010-08_tcm290-106539.pdf), blz. 19.

<sup>15</sup> [http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/Lignes%20directrices-NL-2015-01-07-OK\\_tcm290-134366.pdf](http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/Lignes%20directrices-NL-2015-01-07-OK_tcm290-134366.pdf), blz 7.

Vu les conséquences dramatiques que les médicaments tératogènes peuvent provoquer chez les enfants qui y sont exposés *in utero*, l’auteur de la proposition de loi considère qu’il s’agit bien de médicaments qui, en raison de leur nature, justifient des mentions supplémentaires sur l’emballage (c’est-à-dire l’hypothèse décrite dans la loi du 25 mars 1964 précitée) et que l’insertion d’un tel avertissement visuel consiste en une “mise en garde spéciale” qui s’impose en raison de la nature des médicaments et dans la mesure où elle est utile pour le patient (telle que décrite dans l’arrêté royal du 14 décembre 2006 précité).

L’Agence fédérale des médicaments et des produits de santé considère que “les signes, illustrations et pictogrammes ne peuvent être utilisés qu’à des fins d’explicitation et ne peuvent remplacer le texte obligatoire. En ce qui concerne l’ajout de logos, d’illustrations, de signes ou de pictogrammes, cela doit avoir une claire valeur ajoutée”. Elle définit les signes et pictogrammes comme “les symboles standardisés et les illustrations stylisées simples au moyen desquelles une interdiction, une indication ou une information est exprimée de manière unique”<sup>14</sup>.

L’autorisation de mise sur le marché de certains médicaments est accordée sous condition pour le titulaire de cette autorisation de développer des activités additionnelles de minimisation des risques. Ces activités additionnelles prévoient souvent que la mise sur le marché du médicament soit accompagnée de matériels, programmes ou services éducationnels ou informatifs destinés aux professionnels de la santé et/ou aux patients.

Dans un document détaillant les lignes directrices concernant le plan de gestion des risques et des activités additionnelles de minimisation des risques, l’Agence fédérale des médicaments et des produits de santé fait référence au logo d’interdiction d’utilisation chez la femme enceinte. Elle considère que “sauf avis contraire, l’usage de ce logo est réservé aux médicaments formellement contre-indiqués en cas de grossesse. Ce logo doit être apposé sur la 1<sup>re</sup> page des matériels RMA, accompagné d’un cadre explicatif résumant le risque et les précautions à prendre”<sup>15</sup>. À côté de ce logo, est également apposé un cadre explicatif des risques en cas d’utilisation en cas de grossesse, qu’ils soient pour la femme, l’embryon, le foetus, et/ou l’enfant à naître.

<sup>14</sup> [http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/verpakking-finaal%20fr-2010-08\\_tcm291-106539.pdf](http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/verpakking-finaal%20fr-2010-08_tcm291-106539.pdf), p. 18.

<sup>15</sup> [http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Lignes%20directrices-FR-2015-01-07-OK\\_tcm291-134366.pdf](http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Lignes%20directrices-FR-2015-01-07-OK_tcm291-134366.pdf), p. 6.

Het wetsvoorstel volgt dus de redenering van het voornoemde Agentschap en strekt ertoe dat die visuele waarschuwing aan te brengen op de verpakkingen van teratogene geneesmiddelen die formeel ontraden worden bij zwangerschap. Die waarschuwing expliciteert immers de inhoud van de bijsluiter en biedt een duidelijke meerwaarde qua informatieverstrekking.

## TOELICHTING BIJ DE ARTIKELEN

### Artikel 1

Dit artikel vereist geen bijzondere toelichting.

### Art. 2

Dit artikel strekt ertoe een visuele waarschuwing aan te brengen op de verpakking van teratogene geneesmiddelen. Op die manier worden vrouwen in de vruchtbare leeftijd of zwangere vrouwen gewaarschuwd voor de mogelijk nefaste gevolgen van deze geneesmiddelen voor hun ongeboren kind, wanneer dat geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt ingenomen.

### Art. 3

Dit artikel vereist geen bijzondere toelichting.

### Art. 4

Er wordt voorzien in een termijn van zes maanden vooraleer de wet in werking treedt, en wel om twee redenen: de ondernemingen krijgen aldus de tijd om hun verpakkingen aan te passen, en de overheidsdiensten kunnen de nodige schikkingen treffen om een doeltreffende controle uit te oefenen op de toepassing van deze wet.

La proposition de loi suit donc le raisonnement de l'Agence précitée et veut imposer un avertissement visuel sur les emballages de médicaments tératogènes qui sont formellement contre-indiqués en cas de grossesse, dans la mesure où cet avertissement explicite le contenu de la notice et a clairement une valeur ajoutée en termes d'information.

## COMMENTAIRES DES ARTICLES

### Article 1<sup>er</sup>

Cet article ne nécessite pas de commentaires particuliers.

### Art. 2

Cet article vise à imposer un avertissement visuel sur l'emballage des médicaments tératogènes afin d'attirer l'attention des femmes en âge de procréer ou des femmes enceintes sur les effets néfastes que ces médicaments pourraient provoquer chez leur enfant à naître en cas de prise de ce médicament pendant la grossesse.

### Art. 3

Cet article ne nécessite pas de commentaires particuliers.

### Art. 4

Un délai de six mois est prévu avant l'entrée en vigueur de la loi afin de permettre, d'une part, aux entreprises de modifier leurs emballages à cet effet et, d'autre part, aux services administratifs de prendre les dispositions nécessaires à la mise en place d'un contrôle efficace de l'application de la présente législation.

Catherine FONCK (cdH)

**WETSVOORSTEL****Artikel 1**

Deze wet regelt een aangelegenheid als bedoeld in artikel 74 van de Grondwet.

**Art. 2**

In artikel 53, § 1, van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik wordt een punt 6/1 ingevoegd, luidende:

“6/1 indien het geneesmiddel teratogene gevolgen heeft, een visuele waarschuwing;”.

**Art. 3**

De Koning is gemachtigd om de in artikel 2 bedoelde bepaling te wijzigen.

**Art. 4**

Deze wet treedt in werking op de eerste dag van de zesde maand die volgt op de bekendmaking ervan in het *Belgisch Staatsblad*.

29 juli 2015

**PROPOSITION DE LOI****Article 1<sup>er</sup>**

La présente loi règle une matière visée à l'article 74 de la Constitution.

**Art. 2**

À l'article 53, § 1<sup>er</sup>, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire est inséré un point 6/1, rédigé comme suit:

“6/1 un avertissement visuel lorsque le médicament a des effets tératogènes;”.

**Art. 3**

Le Roi est habilité à modifier la disposition visée à l'article 2.

**Art. 4**

La présente loi entre en vigueur le premier jour du sixième mois qui suit celui de sa publication au *Moniteur belge*.

29 juillet 2015

Catherine FONCK (cdH)