

Numéro unique de document : GT192019013
Date document : 06/05/2019
Direction de la Surveillance
Personne responsable de l'instance : Céline Mounier

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et allaitement GT192018013

Séance du 12 mars 2019 de 11h00 à 17h00

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
MEMBRES DE L'INSTANCE				
Marianne BENOIT TRUONG CANH	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Judith COTTIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Elisabeth ELEFANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne-Pierre JONVILLE BERA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> (tel)	<input type="checkbox"/>	
Guy MAZUÉ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marc NAETT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-André THOMPSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Céline MOUNIER	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascal EMPEREUR BISSONNET	Directeur Adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Béatrice POROKHOV	Chef de pôle Evaluation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emilie VITTAZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fabien LAVERGNE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Blandine LATROBE	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Isabelle YOLDJIAN	Cheffe de pôle endocrinologie, gynécologie, pneumologie, allergologie, urologie, ORL,	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GIS-EPIPHARE				
Jérémye BOTTOM	Epidémiologiste	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
1.2	Adoption du Compte rendu du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et allaitement N°GT19201805	Adoption
2.	Dossiers Produits	
2.1	Etanercept	Adoption
2.2	Modafinil	Discussion
2.3	Hydroxychloroquine	Discussion
2.4	Retour d'information dossiers européens : - fingolimod - carbimazole/ PTU - ondansetron	Information
3.	Dossiers thématiques	
3.1	Nouvelles instances / Comité scientifique permanent	Discussion
3.2	Feuille de route Grossesse	Information
3.3	Outil Metapreg	Discussion
4.	Tour de Table	

1. Introduction

1.1 Adoption de l'ordre du jour

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et allaitement N°GT19201805

Aucune remarque n'est formulée sur le compte rendu, qui est donc adopté à l'unanimité des participants présents.

2. Dossiers Produits

2.1. Etanercept

Laboratoire(s) concerné(s)	BIOGEN FRANCE; PFIZER ; SANDOZ
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Présentation de la problématique

1- Contexte

Les études publiées sur les malformations congénitales et exposition aux anti-TNF α *in utero* montrent des données contradictoires avec une majorité des études ne rapporte pas d'association statistiquement significative et deux études apportant un risque augmenté statistiquement significatif :

- Weber-Schoendorfer C *et al.* 2015 : risque de malformations congénitales majeures deux fois supérieur chez les patientes exposées *versus* des patientes non malades (ORa 2,2 ; 95 % IC 1,0-4,8)
- Chaparro M *et al.* 2018 : association statistiquement significative entre malformations globales et anti-TNF α en début de grossesse (OR 2,1 ; 95 % IC 1,02-4,33).

Par ailleurs, les RCP des spécialités précisent la nécessité de mise en place d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer et que l'utilisation pendant la grossesse est non recommandée en raison de l'expérience clinique trop limitée. On notera le RCP de l'étanercept qui mentionne dans sa rubrique 4.6 un taux plus élevé de malformations congénitales majeures observé dans le cadre d'une étude observationnelle (ORa 2,4 ; IC à 95 % : 1,0-5,5).

2- Objectifs et méthode

L'objectif de cette méta-analyse est d'évaluer l'association entre risque de malformations et l'exposition en début de grossesse aux anti-TNF α . Par ailleurs, ce travail permettra également d'évaluer l'association entre risque de malformations et l'exposition en début de grossesse à l'étanercept.

Méthodes : Recherche bibliographique en décembre 2018 sur Pubmed (MEDLINE), Web of science et Scopus (EMBASE).

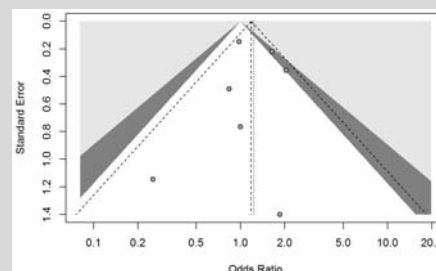
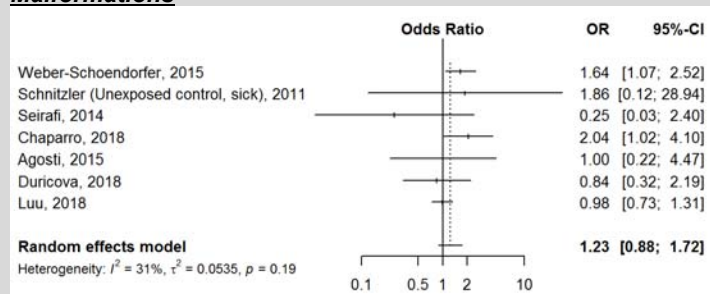
- Etudes incluses : Études observationnelles comparatives
- Etudes exclues :
 - Absence de données originales (revue, lettre à l'éditeur...)
 - Publication plus récente avec le même protocole mais avec une période d'étude plus longue
 - Etude considérée comme inappropriée pour estimer l'effet du traitement (cas cliniques ou séries de cas, études de disproportionnalité...)

3- Résultats :

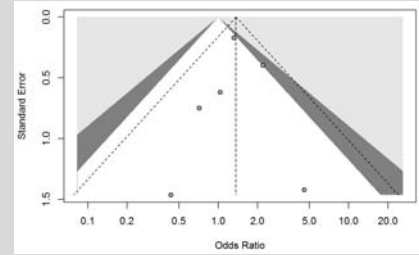
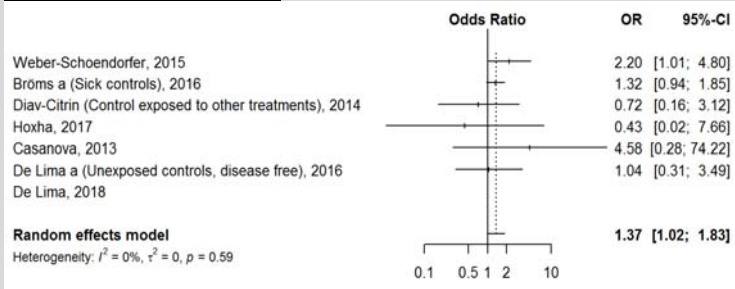
3.1- Anti-TNF α

- 13 études concernant l'évaluation du risque de malformation des anti-TNF α pendant la grossesse ont finalement été incluses
- 7 études de cohorte prospectives et 6 rétrospectives
- 3778 grossesses exposées aux anti-TNF α

Malformations



Malformations majeures



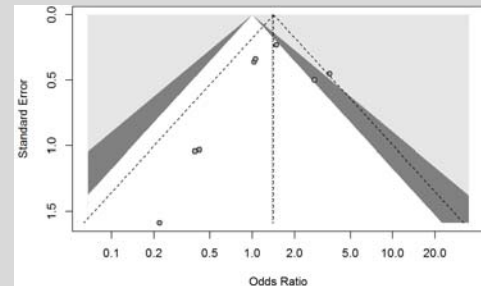
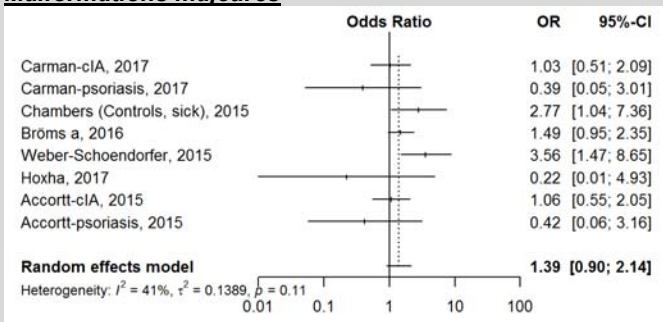
Analyses de sensibilités

Outcome	n studies (k risk estimates)	OR pooled 95%CI	I ²	No exposed	Comments on comparator group
ALL MALFORMATION	7 (8)				
Main analysis	7 (7)	1.23 [0.88; 1.72]	31%	1866	
Subanalysis : « exposition period »	2 (2)	1.59 [1.05; 2.42]	0%	447	
Subanalysis : « sick comparator »	5 (5)	1.16 [0.73; 1.84]	26%	1371	1 exposed to other treatment, 4 unexposed
Subanalysis : « disease free »	2 (2)	1.35 [0.75; 2.45]	36%	495	2 unexposed disease free
MAJOR MALFORMATION	7 (9)				
Main analysis	7 (7)	1.39 [1.03; 1.87]	0%	1351	
Subanalysis : « exposition period »	5 (5)	1.44 [0.80; 2.59]	0%	608	
Subanalysis : « sick comparator »	5 (5)	1.29 [0.93; 1.77]	0%	847	3 exposed to other treatment, 2 unexposed
Subanalysis : « disease free »	3 (3)	1.81 [1.00; 3.26]	0%	569	3 unexposed disease free

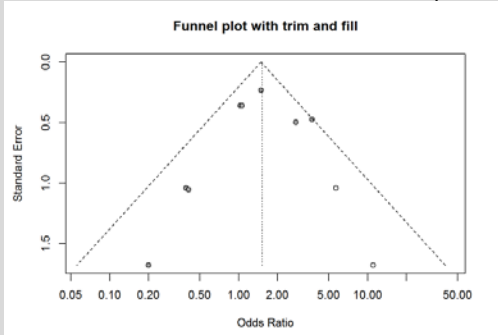
3.2- Etanercept

- 6 études concernant l'évaluation du risque de malformation de l'éтанercept pendant la grossesse ont finalement été incluses dont
- 4 études de cohorte prospectives et 2 rétrospectives
- 1304 grossesses exposées à l'éтанercept

Malformations majeures



Méthode « trim and fill » : 2 études manquantes



simulations → OR 1,52 (95%CI=0,97; 2,34, I²=39,4%)

Analyses de sensibilités

Outcome	n studies (k risk estimates)	OR pooled 95%CI	I ²	No expo	Comments on comparator group
MAJOR MALFORMATION	6 (8)				
Main analysis	6 (8)	1.39 [0.90; 2.14]	41%	1304	
Subanalysis : « exposition period »	3 (3)	2.70 [1.14; 6.35]	29%	527	
Subanalysis : « sick comparator »	4 (5)	1.34 [0.82; 2.18]	27%	947	3 unexposed sick, 2 exposed to other treatment
Subanalysis : « disease free »	2 (3)	1.43 [0.49; 4.12]	68%	357	3 unexposed disease free

4- Discussions et conclusions

- Pas d'association statistiquement significative entre le risque de malformations (majeures, mineures ou non spécifiés) et l'exposition *in utero* aux anti-TNF α
- Association statistiquement significative entre malformations majeures et exposition aux anti-TNF α
 - Association devient non significative lors de prise en compte uniquement des études ayant comme groupe témoin des patientes malades ou ayant une exposition clairement établie à T1
- Pas d'association statistiquement significative après exposition en début de grossesse à l'éta nercept et survenue de malformation majeures
 - Association devient statistiquement significative lors de la seule prise en compte des études avec une exposition clairement établie au premier trimestre.

En conclusion :

- L'intitulé du RCP de l'éta nercept ne prend pas en compte l'ensemble des données disponibles
- Intitulé non en adéquation avec le niveau de recommandation (évocation d'un sur-risque malformatif et molécule non recommandée)
- Proposition de modification de la partie 4.6 qui considérerait l'ensemble des données actuellement disponibles.

Les résultats de cette méta-analyse seront publiés prochainement.

Avis des membres du GT :

Les membres du GT souhaitent que la rubrique 4.6 soit actualisée pour prendre en compte l'ensemble des données actuellement disponibles. Concernant éta nercept, le paragraphe en rubrique 4.6 mentionnant le sur-risque de malformation n'apparaît pas acceptable étant donné qu'il repose sur une seule étude alors que cette information doit reposer sur l'ensemble des études considérant une exposition certaine *in utero* pendant le premier trimestre.

Cependant les membres du GT estiment que ces informations n'apportent pas d'éléments susceptibles de faire modifier le niveau de recommandation des anti-TNF à savoir « N'est pas recommandé pendant la grossesse ». Les membres du GT rappellent que l'exposition aux anti-TNF pendant la grossesse est à risque d'immunosuppression chez l'enfant à naître et que des précautions doivent être prises notamment pour la vaccination.

2. Dossiers Produits

2.2. Modafinil

Laboratoire(s) concerné(s)	TEVA; ARROW GENERIQUES; BIOGARAN ; EG LABO ; MYLAN
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Présentation de la problématique

Une revue des données portant sur l'exposition au modafinil pendant la grossesse a été initiée en février 2019 par le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) qui siège à l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Cette analyse a été initiée à la suite de la réception des résultats d'une étude observationnelle réalisée aux États-Unis.

Les données disponibles à ce stade sur le risque potentiel pour le fœtus ne permettent ni d'infirmer, ni de confirmer ce risque.

2. Dossiers Produits

2.3. Hydroxychloroquine

Laboratoire(s) concerné(s)	SANOFI
Liens d'intérêt	Mme POROKHOV Béatrice n'a pas participé à la présentation, ni aux délibérations relatives à ce dossier en raison de l'existence d'un risque de conflit d'intérêt.

Présentation de la problématique

Contexte :

En 2015-2016, les autorités japonaises ont identifié le potentiel génotoxique de la primaquine. A partir de cette information et sur l'hypothèse d'un effet de classe pour les aminoquinoléines, Sanofi a effectué une revue de la littérature et de sa base de pharmacovigilance et a déposé une demande de modification de l'information de sa spécialité contenant de l'hydroxychloroquine, PLAQUENIL®.

Les données précédemment soumises par le laboratoire ont été évaluées et présentées au GT RGA du 01 octobre 2018 avec les conclusions suivantes :

- Etes-vous d'accord qu'au vu des données présentées, le libellé présenté par le laboratoire comme rassurant ne peut être accepté ? oui à l'unanimité (6 votants)
- Au vu des libellés décrits dans les autres RCP de PLAQUENIL, êtes-vous d'accord pour revoir le niveau de recommandation et de se rapprocher des libellés décrits dans les autres pays ? oui à l'unanimité (6 votants)

Conclusion de l'évaluation de la demande de modification de l'information à l'issue des réponses fournies par le laboratoire :

Données de la littérature :

- L'analyse de ces données de la littérature effectuée par l'ANSM montre un total de 325 grossesses exposées au premier trimestre dont l'issue de grossesse est connue.
- Méta-analyses (Sperber *et al*, 2009 ; Kaplan *et al*, 2015 ; Guillotin *et al*, 2018) reprennent les principales études d'intérêts.
 - Sperber *et al*, 2009 ; Kaplan *et al*, 2015 : risque malformatif décrit mais les données utilisées incluent des grossesses pour lesquelles il n'est pas possible d'affirmer qu'elles ont été exposées au 1er trimestre

D'une façon générale, les études restent en faveur de la poursuite de l'hydroxychloroquine dans le cadre du traitement du lupus, pathologie dans laquelle la grossesse exacerbe le risque d'épisodes lupiques ayant des conséquences pouvant être défavorables pour la grossesse. Ces études ne montrent par ailleurs pas de risque particulier sur l'issue de grossesse.

Données de pharmacovigilance :

- analyse à partir des données fournies par le laboratoire, consolidation avec une requête dans la base nationale de pharmacovigilance et des cas issus de la littérature
- Taux de malformations : 13 cas / 350 cas recueillis prospectivement → Au regard des données, un risque augmenté de malformation en cas d'exposition in utero à l'hydroxychloroquine ne peut être affirmé.
- Profil malformatif : 69 cas recueillis prospectivement et rétrospectivement → Bien que la répartition des cas montre une surreprésentation des sous-groupes d'intérêt « Eye » et « Ear, Face and Neck », l'analyse de ces cas ne permet pas de retenir un risque spécifique et de proposer des mesures d'informations additionnelles dans le RCP et/ou la notice.

Conclusions

Compte-tenu

- du potentiel génotoxique de la chloroquine, molécule apparentée, et du risque potentiel de l'hydroxychloroquine,
- des études chez l'animal montrant une toxicité sur la reproduction et notamment un risque de malformations oculaires,
- du passage de l'hydroxychloroquine dans le placenta,
- du nombre modéré de grossesses prospectives exposées au premier trimestre à l'hydroxychloroquine dont l'issue est connue (total de 350 grossesses au regard des données analysées),
- d'un risque de malformations congénitales qui n'apparaît pas augmenté en prenant en compte les différentes études épidémiologiques publiées,
- de l'absence d'un profil malformatif spécifique au regard des cas fournis par le laboratoire et décrits dans la littérature,
- de l'absence de risque foetotoxique et néonatal décrit dans la littérature,
- d'une pathologie, le lupus systémique, présentant un risque d'exacerbation au cours de la grossesse avec un risque pour la mère et l'enfant,

Il a été proposé dans la rubrique 4.6 du RCP de PLAQUENIL de :

- Mettre en place une contraception tenant compte de la demi-vie d'élimination de l'hydroxychloroquine et d'un cycle de 3 mois (folliculogénèse / spermatogénèse).
- Mettre à jour les données cliniques en précisant qu'un nombre modéré de données chez la femme enceinte n'a pas mis en évidence d'effet malformatif
- Renforcer le niveau de recommandation d'utilisation au cours de la grossesse en raison du risque génotoxique de la molécule
- D'ajouter une information sur la nécessité de poursuivre le traitement en cas de lupus

Essai clinique BBQ :

- Essai clinique autorisé fin 2017
- Objectif de l'EC : Déterminer si l'administration orale d'HCQ, débutée avant la conception et poursuivie jusqu'à 10 SA, augmente le taux de naissances vivantes et viables chez les femmes souffrant de fausses couches spontanées à répétition (FCSR) inexplicables avec ou sans thrombophilie connue.
- Traitement par HCQ avant la grossesse et pendant les trois premiers mois

Avis des membres du GT :

Les membres du GT sont en faveur des propositions de l'ANSM concernant la mise à jour de l'information du PLAQUENIL. Concernant l'essai clinique, les membres du GT s'accordent à dire que l'indication concerne une population très sensible et qu'à ce stade, ils ne peuvent conclure sur le fait que cet essai doit se poursuivre ou non. Enfin, tous approuvent la nécessité de mettre à jour l'information dans la brochure investigateur et dans l'information fournies aux patientes lors de l'inclusion concernant ces nouvelles données.

2. Dossiers Produits

2.4. Retour d'information sur les dossiers européens

Laboratoire(s) concerné(s)

NA

Liens d'intérêt

Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Fingolimod

Pour rappel, avis du GT RGA su 21 juin 2018 :

Les données de pharmacovigilances fournies par le laboratoire ne sont pas suffisamment solides pour déterminer un taux précis de malformations congénitales. Néanmoins, le groupe de travail est en faveur d'un RCP mentionnant que les données de pharmacovigilance sont en faveur d'une augmentation du risque globale de malformations. Des questions restent à formuler au laboratoire sur le pattern malformatif. A ce jour, les données ne permettent ni de confirmer ni d'infirmer le signal sur les malformations cardiaques. La part des malformations rénales parmi l'ensemble des malformations est également élevée, en considérant les données prospectives.

Concernant les effets fœtaux, le cas unique d'immunodéficience observé chez un nouveau-né exposée au 2e et 3e trimestre de grossesse et via l'allaitement ne permet pas d'établir une recommandation sur l'administration de vaccins vivants chez les enfants exposés in utero.

Le groupe de travail souhaite une analyse plus précise des cas de grossesses sous contraception. Des questions à formulées au laboratoire concernant les grossesses sous contraception sont proposées, notamment sur la méthodologie employée par le laboratoire pour connaître l'observance, ainsi que le type de pilule utilisée. Le groupe de travail est également en faveur de demander au laboratoire l'analyse d'une potentielle interaction pharmacologique.

Les données mise à jour au 31 aout 2018 fournies par le laboratoire ont mis en évidence après exclusion des malformations chromosomiques :

- un taux de malformations majeures de 29/637 = 4.55% (3.07-6.47) plus élevé que dans la population générale (référence EUROCAT)
- un taux important de grossesses exposées (250/an) en dépit des recommandations actuelles (test de grossesse à l'initiation et contraception efficace).

A l'issue de cette évaluation, un Safety Advisory Group s'est réuni en février 2019 et a conclu :

- En cas de grossesse ou de désir de grossesse, l'utilisation de fingolimod paraît injustifiée compte-tenu du risqué de malformation et des alternatives thérapeutiques disponibles.
- Chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, il existe suffisamment d'alternatives thérapeutiques pour traiter des formes sévères de SEP.

Les RCP et notices seront implémentés de ces nouvelles informations et seront accompagnés par un courrier à destination des professionnels de santé ainsi que la mise à jour du matériel éducationnel pour les patients et les professionnels de santé.

Carbimazole/PTU

La carbimazole fait l'objet d'un signal européen lancé par la France en avril 2018 et confirmé par le rapporteur (Allemagne) à partir de :

- Nouvelles publications évoquant une augmentation risque malformatif
- Cas marquant transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance concernant un cas de malformations multiples évocateur d'une micro-délétion 22q11 confirmée à l'examen cytogénétique
- L'étude de Demailly et al à partir des données EGB mettant en évidence environ 1300 prescriptions/an en population générale

A noter, que l'évaluation du signal carbimazole/thiamazole a mis en évidence un signal potentiel sur le propylthiouracile. Un signal européen a ainsi été déclenché par l'Allemagne sur propylthiouracile sur la base de :

- Seo et al. (2018), Andersen et al. (2013): "increased risk for congenital anomalies with propylthiouracil and no favourable effect was found with the switch between different antithyroid agents during pregnancy."
- 2017 Guidelines of the American Thyroid Association does not include a recommendation for the use of propylthiouracil as a preferred antithyroid medication during the first trimester of pregnancy in contrast to the previous versions

A l'issue de l'évaluation européenne du signal de carbimazole/thiamazole, en décembre dernier, les RCP de ces substances ont été mis à jour avec un courrier envoyé aux professionnels de santé¹ informant sur :

- Rappel et précisions sur risque malformatif
- Recommandation renforcée sur contraception
- Risque de pancréatite aigue

¹ <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Specialites-pharmaceutiques-contenant-du-carbimazole-ou-du-thiamazole-synonyme-methimazole-1-risque-de-pancreatite-aigue-et-2-recommandation-renforcee-concernant-la-contraception-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Ondansetron

Indication: Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique/ radiothérapie moyennement/hautement émétisante

Lors de l'évaluation européenne du PSUSA en octobre 2018 par la Slovénie, des résultats discordants dans la littérature ont été mis en évidence sur le risque malformatif. A cette occasion, la France a fait un commentaire en précisant notamment :

- ❖ RCP différents entre pays (FR moins restrictif)
- ❖ Usage hors AMM en augmentation
- ❖ Vigilyse: proportion importante d'anomalies congénitales
- ❖ Abstract publié de Kirby et al. : cohorte importante, augmentation risque de malformations cardiaques et fentes oro-faciales

Par la suite, en décembre 2018, le laboratoire Novartis a déposé une demande de modification de l'information de sa spécialité Zophren© dans plusieurs pays.

- Même données que celle fourni pour l'évaluation du PSUSA
- Pour la France, des précisions ont été apportées dans la rubrique 4.6 → cas de malformation, test de grossesse, contraception -> augmentation niveau de recommandation concernant l'utilisation pendant la grossesse (« non recommandé », au lieu de « à éviter par mesure de précaution »)
- Nouvelles données publiées depuis l'évaluation du PSUSA : une méta-analyse a été réalisée par l'ANSM pour prendre en compte ces nouvelles données

Par ailleurs, en janvier, l'ANSM a été destinataire d'une demande de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) par des associations de patientes et le CNGOF.

Enfin, un signal européen a été lancé par le Royaume-Uni en janvier dernier à partir des publications de Huybrechts et al (2018) et Zambelli et al (2019). A l'issue de l'évaluation préliminaire de ce signal par la Slovénie, ce dernier a proposé soit la modification du RCP soit au préalable contacter les auteurs de l'étude de Zambelli et al. Afin d'obtenir des informations complémentaires sur la méthodologie de l'étude et les données.

Le dossier sera discuté au PRAC de mars 2019.

3. Dossiers Thématiques

3.1. Nouvelles instances / Comité scientifique permanent

Présentation de la problématique

Dans le cadre de la réforme des instances consultatives de l'ANSM, le Groupe de Travail (GT) sur la Reproduction, Grossesse et Allaitement va évoluer et devenir un comité scientifique permanent (CSP) nommé pour 4 ans. A cette occasion, un appel à candidature a été lancé à l'ANSM pour recruter des experts dans ses futurs comités dont celui-ci. Par ailleurs, ces nouveaux comités se composeront d'experts et également de représentants d'associations de patients.

3.2. Feuille de route Grossesse

Présentation de la problématique

Sujet non présenté par manque de temps

3.3. Outil Metapreg

Présentation de la problématique

Les membres du GT et l'ANSM ont eu une présentation d'un outil en cours d'élaboration nommé « Metapreg » (*Medicines during Pregnancy - Meta-analysis and knowledge base*) qui correspond à une base de connaissances des données observationnelles issues des études portant sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse. Cette base a pour finalité de donner un accès direct à l'ensemble des études disponibles pour un médicament donné sous un format en ligne et en libre accès avec des résultats synthétisés par méta-analyse.