

Numéro unique de document : GT192018033
Date document : 12/10/2018
Direction de la Surveillance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

GT19201803

Séance du 21 juin 2018 de 10h30 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	X (tel)		
Sylvain BOUQUET	Membre	X		
Judith COTTIN	Membre	X		
Bérénice DORAY	Membre		X	
Elisabeth ELEFANT	Membre		X	
Sophie GAUTIER	Membre	X		
Sophie GIL	Membre		X	
Anne-Pierre JONVILLE BERA	Membre		X	
Isabelle LACROIX	Membre		X	
Guy MAZUÉ	Membre		X	
Marc NAETT	Membre		X	
Marie-André THOMPSON	Membre		X	
Paul VERT	Membre		X	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	X		
Céline MOUNIER	Directeur Adjoint		X	
Béatrice POROKHOV	Chef de pôle Evaluation	X		
Cyndie PICOT	Evaluateur		X	
Myriam BOUSLAMA	Evaluateur	X		
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur	X		
Emilie VITTAZ	Evaluateur	X		
Fabien LAVERGNE	Evaluateur	X		
Dominique MASSET	Evaluateur	X		
Mélanie KHALIFE	Stagiaire	X		
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Catherine DEGUINES	Chef de pôle	X		
Ophélie BROCA	Evaluateur	X		
Cécile CHOQUET	Evaluateur	X		
Caroline VILAIN	Evaluateur	X		
Mathide CASTOLDI	Stagiaire	X		
Carine CONDY	Evaluateur	X		
EXPERTS EXTERNES				
Elisabeth POLARD		X (tel)		
Emmanuelle LERAY		X (tel)		
Aurore GOURAUD		X (tel)		

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°GT19201802	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Alcool benzylique	Discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	NIVAQUINE® (chloroquine)	Adoption
3.2	Violet de gentiane	Adoption
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	GILENYA® (Fingolimod)	Adoption
4.2	AUBAGIO® (Térfunomide)	Adoption
4.3	ONPATTRO® (Patisiran)	Information
5.	Tour de Table	

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
IV	Intra-Veineuse
GT	Groupe de travail
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RBP	Retinol Binding Protein
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RR	Risque Ratio
SA	Semaines d'aménorrhée
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SPAM	« Safety-Pregnancy-Aubagio-Multiple sclerosis »
TBP	Thyroxin Binding Protein
TTR	Transthyrétine
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

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°GT19201802

Aucune remarque n'est formulée sur le compte rendu, qui est donc adopté à l'unanimité des participants présents lors du GT19201803

2. Dossier Thématique

2.1 Alcool benzylique

Dossier Thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Non applicable
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Présentation de la problématique

Dans le cadre de la révision des recommandations européennes sur les excipients à effet notoire, une présentation a été faite aux membres du GT en prenant notamment pour exemple le cas de l'alcool benzylique. Les recommandations européennes sur les excipients à effet notoire nécessitant une information sur la notice, le RCP et le conditionnement des médicaments à usage humain, ont fait l'objet d'une révision qui prend désormais en compte :

- Population pédiatrique : la sécurité des excipients peut être différente chez l'enfant par rapport à l'adulte.
- Grossesse : une information de sécurité est requise afin d'assurer la protection de l'enfant à naître.
- Voies d'administration : elles sont limitées et certaines doivent être considérées pour quelques excipients.
- Nouveaux excipients : certains doivent être ajoutés à l'annexe de la guideline.
- RCP : l'information est souvent incomplète dans le RCP par rapport à la notice.

Concernant l'alcool benzylique, la précédente version des recommandations précisait un seuil à 90 mg/kg. Désormais, le seuil (non toxicologique) a été fixé à zéro. Cette nouvelle information nécessite d'être implémentée dans différentes rubriques du RCP, de la notice et du conditionnement externe comme ce qui suit :

Exemple de l'Héparine Sodique B.Braun 5000 IU/ml solution injectable

- RCP Rubrique « 2. Composition qualitative et quantitative » : excipient avec effet connu : 12,5 mg d'alcool benzylique.
- RCP Rubrique « 6.1 Liste des excipients » : Alcool benzylique (conservateur antimicrobien).
- RCP Rubrique « 4.3 Contre-indications » : à rajouter chez les nouveaux nés, spécialement chez les prématurés.
- RCP Rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
Grossesse : recommandez si possible, une héparine sans l'Alcool benzylique, conservateur qui traverse le placenta.
Population pédiatrique : l'Alcool benzylique peut causer des réactions toxiques et anaphylactiques chez les enfants de moins de 3 ans.
Précautions spéciales/ Précautions au regard des excipients : contient 12,5 mg d'alcool benzylique par ml.
- RCP Rubrique « 4.6 Fertilité, Grossesse et Allaitement » :
Grossesse : l'Alcool benzylique peut traverser le placenta. Danger potentiel de l'Alcool benzylique sur le fœtus, prendre en compte le bénéfice risque pour la mère et le fœtus.
Allaitement : le conservateur alcool benzylique est probablement excrété dans le lait maternel et peut être absorbé par l'enfant allaitant. Il serait préférable d'utiliser, si disponible, une héparine sans ce conservateur.
- Notice Rubrique « 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Héparine Sodique B.Braun 5000 UI/ml » « Avertissements et précautions » :
Enfants : ne pas utiliser plus d'une semaine chez les enfants de moins de 3 ans.
Fertilité, Grossesse et Allaitement : *Grossesse* : une importante quantité d'alcool benzolique peut s'accumuler dans le corps et peut causer des effets indésirables (acide métabolique).
Héparine Sodique B.Braun 5000 IU/ml contient : (...) Alcool benzolique. Il a été montré qu'il est lié à un risque d'apparition de « gasping syndrome » chez les jeunes enfants et peut causer des réactions toxiques et allergiques chez les enfants de moins de 3 ans.
- Notice Rubrique « 6. Autres informations » :
Ce que contient Héparine Sodique B.Braun 5000 IU/ml solution injectable :
Les autres composants sont : Alcool benzolique (conservateur antimicrobien, 12,5 mg/ml).
- Packaging externe : 3. Liste des excipients : contient de l'alcool benzolique.

Avis du groupe de travail (GT)

A l'unanimité, les membres du GT s'accordent sur l'ajout de ces mentions dans les RCP/ Notices des spécialités contenant de l'alcool benzylique. Les membres notent qu'il serait apprécié qu'une liste des spécialités contenant cet excipient et leurs alternatives soit mise à disposition et notamment auprès des pharmacies à usage intérieur. En effet, une simple information dans le RCP ou la notice ne semble pas suffisante et ne permet pas de rapidement identifier un traitement de substitution (sans alcool benzylique).

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.1 NIVAQUINE® (chloroquine)

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	SANOFI AVENTIS
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 de la demande

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 le la chloroquine, la NIVAQUINE®.

Indications de la spécialité NIVAQUINE

- **En parasitologie:** Traitement curatif et préventif du paludisme. Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimio-résistances.
- **En rhumatologie:** Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.
- **En dermatologie:** Lupus érythémateux discoïde ; Lupus érythémateux subaigu ; Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques ; Prévention des lucites.

Données non clinique

- **Génotoxicité :** L'ensemble des données fournies (revue de la littérature des études conduites in vitro et in vivo avec la chloroquine) indique un potentiel génotoxique de la chloroquine., sans mécanisme identifié, ni seuil.
- **Cancérogénicité :** Aucune étude pertinente de cancérogénicité n'a été fournie, afin d'exclure un risque cancérogène.
- **Toxicité de la reproduction :**

Le laboratoire soumet une revue d'études issues de la littérature. Il s'agit d'études qui n'ont pas été réalisées selon les protocoles standards prévus pour les études de toxicité de la reproduction et/ou pour lesquelles le niveau d'information disponible est limité. Elles rapportent un impact sur la fertilité mâle, une diminution des concentrations plasmatiques de testostérone avec diminution associée du poids des organes sexuels mâle, et des altérations de certains paramètres spermatiques (viabilité, morphologie) chez le rat. Les effets sur la testostérone, les poids d'organes, et les paramètres spermatiques semblent a priori réversibles (non totalement démontré, mais réversibilité en cours dans l'étude les ayant mis en évidence). Des malformations oculaires et un effet foeto-létal sont également rapportés chez le rat exposé in utero.

Données cliniques

Données de pharmacovigilance :

- BNPV : Très peu de cas concernant une exposition à la chloroquine ont été rapporté au système national de pharmacovigilance et ces cas ne permettent pas de conclure quant à un effet malformatif ou foetotoxique.
- Base de données du laboratoire : Sur les 53 cas enregistrés dans la base de données du laboratoire, 32 cas (60,4%) ne contiennent ni l'issue de grossesse ni l'information sur la période d'exposition pendant la grossesse.
Les 4 cas d'ototoxicité ou de toxicité oculaire ont été décrits par le laboratoire. Cependant, la présence concomitante de substances tératogènes ou l'absence de données complémentaires ne permettent pas de conclure sur le risque lié à l'exposition pendant la grossesse à la chloroquine.

Données de la littérature :

Indication : traitement et chimioprophylaxie du paludisme

- 4 essais cliniques : aucune exposition avec certitude au 1er trimestre de grossesse
- 2 études de cohorte prospectives : 53 + 68 = 121 expositions avec certitude au 1er trimestre de grossesse
- 2 études de cohorte rétrospectives :
 - Wolfe M, et al , 1985 : Birth defects RR = 1,34 (0,25 -7,3) avec 169 femmes exposées au 1er T de grossesse
 - McGready et al, 2012 : Congenital abnormality 1/260 (<1%)

Indication : Traitement du lupus systémique érythémateux +/- l'arthrite rhumatoïde

- 4 études cas-témoin (Borba EF et al, 2004 ; Klingner G, et al 2001; Parke A, et al 1988 ; Levy M et al, 1991) : 0 cas de malformation / 38 cas d'exposition à la chloroquine au 1er T

Comparaison des RCP dans d'autres pays européens :

On notera pour la chloroquine :

- **ARALEN** (commercialisé aux USA) : *"Usage in Pregnancy: Radioactively tagged chloroquine administered intravenously to pregnant pigmented CBA mice passed rapidly across the placenta and accumulated selectively in the melanin structures of the fetal eyes. It was retained in the ocular tissues for five months after the drug had been eliminated from the rest of the body. There are no adequate and well-controlled studies evaluating the safety and efficacy of chloroquine in pregnant women. Usage of chloroquine during pregnancy should be avoided except in the suppression or treatment of malaria when in the judgment of the physician the benefit outweighs the potential risk to the fetus."*
- **AVLOCOR** (commercialisé au UK) : *"Avloclor should not be used during pregnancy unless, in the judgement of the physician, potential benefit outweighs the risk."*

On notera pour la molécule parente l'hydroxychloroquine :

- **QUINORIC** (commercialisé aux UK) : *"(...)In animal studies, reproduction toxicity was found with chloroquine, a substance related to hydroxychloroquine, following high maternal exposure (see section 5.3). Hydroxychloroquine is contraindicated during pregnancy (see section 4.3)."*
- **PLAQUENIL** (commercialisé au Canada) : *"Hydroxychloroquine crosses the placenta. Data are limited regarding the use of PLAQUENIL during pregnancy. PLAQUENIL should be avoided in pregnancy. It should be noted that the 4-aminoquinolines in therapeutic doses have been associated with central nervous system damage, including ototoxicity (auditory and vestibular toxicity, congenital deafness), retinal hemorrhages and abnormal retinal pigmentation to the foetus. Embryonic deaths and ocular malformations in the offspring have been reported when pregnant rats received large doses of chloroquine (see TOXICOLOGY, Reproductive and development toxicity)."*

Avis du groupe de travail (GT)

Les membres du GT sont très surpris des éléments fournis par le laboratoire et des libellés proposés dans la variation au regard des RCP des spécialités à base de chloroquine et d'hydroxychloroquine commercialisées dans les autres états. Ils s'interrogent sur l'exhaustivité des données fournies et ne souhaitent pas se prononcer sur les propositions faites par le laboratoire.

Par conséquent, ils n'infirment ni affirment la proposition du laboratoire et ne proposent pas de libellé pour la rubrique 4.6 du RCP de la NIVAQUINE.

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.2 Violet de gentiane

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Non applicable
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Présentation de la problématique

Le violet de gentiane, synthétisé en 1861, est utilisé depuis plus de 150 ans dans diverses industries et en thérapeutique (voie cutanée, orale, IV). Il possède un spectre relativement large avec une activité antibactérienne, antifongique et antiparasitaire.

Les objectifs de cette synthèse dans le cadre du présent GT sont de préciser :

- Les risques potentiels et avérés du violet de gentiane dans son utilisation dans la candidose mammaire chez la femme enceinte allaitante,
- Son intérêt thérapeutique et les éventuelles alternatives disponibles.

Utilisation :

Les utilisations de la préparation magistrale à base de violet de gentiane déclarées à l'ANSM sont les suivantes :

- Encre de marquage pré-chirurgical (voie cutanée)
- Antiseptique (voie cutanée)
- Asséchant ou tannage de peau (voie cutanée)
- Traitement des mucites et des brûlures post radiques (solution buccale)
- Traitement des aphtes (topique sur la muqueuse buccale)
- Traitement de l'hypokaliémie chez le diabétique (voie orale)

La revue de la littérature montre des utilisations principalement cutané-muqueuses telles que la cicatrisation des plaies chroniques, les brûlures cutanées, l'antisepsie du cordon, le traitement de la candidose oro-pharyngée chez les patients VIH. Une utilisation dans la candidose mammaire est également à relever.

En France, il existe des alternatives proposées en première intention telles que les antifongiques azolés et la préparation magistrale APNO (All Purpose Nipple Ointment) composée de mupirocine 2% 15g, béthamétasone 0,1% 15g, miconazole poudre concentration finale 2%.

Données de sécurité :

Selon la classification CLP (classification, labelling, packaging), le violet de gentiane est :

- H302- Nocif en cas d'ingestion
- H319- Provoque une sévère irritation des yeux
- H351- Susceptible de provoquer le cancer
- H400- Très toxique pour les organismes aquatiques

De plus, il figure sur la liste des substances interdites dans les produits cosmétiques.

Concernant les effets indésirables rapportés chez l'homme, il existe un très faible nombre de publications et de signalements.

La littérature rapporte de rares cas de dermites et de réactions eczématiformes. Des ulcérations buccales chez une dizaine de nourrissons soulèvent le problème de la voie d'administration. De plus, deux cas se sont compliqués d'œsophagites, laryngites et obstruction laryngée mais il est cependant difficile de conclure à la seule imputabilité du violet de gentiane, une cause infectieuse étant possible.

La BNPV rapporte un cas d'utilisation du violet de gentiane chez un enfant de 1,5 mois, allaité, ayant présenté une irritation buccale.

Après analyse de Vigilyse, 5 autres observations liées à une exposition de la muqueuse buccale sont retrouvées chez les enfants de moins de 2 ans : un cas d'atteinte ORL (codé : ulcération buccale, œsophagite, laryngite, œdème de la face et perte d'appétit), deux cas d'irritation buccale ou des lèvres, un cas de pleurs et un cas codé parésie.

Conclusion de l'expert rapporteur :

La place du violet de gentiane est difficile à évaluer en l'absence de consensus sur le diagnostic de la candidose mammaire et sa prise en charge. Parmi les antifongiques, elle semble cependant limitée en raison des alternatives disponibles et des difficultés liées à son utilisation. Son profil de toxicité n'est pas inquiétant mais peut être amélioré par

une diminution de la concentration des solutions proposées et la limitation de la fréquence d'application et de la durée du traitement.

Propositions de l'expert rapporteur :

1. Evaluer l'utilisation du violet de gentiane en France en réalisant une enquête de pratique auprès des pédiatres, sages-femmes et consultant(e)s en lactation et officinaux. Un représentant de la leche league devra être inclus.
2. Revoir la justification de la mention relative à l'utilisation du miconazole sur le sein des mères allaitantes afin d'offrir une alternative pour le traitement de la mère.
3. S'il persiste une place à cette thérapeutique, émettre des recommandations de diminution de la concentration des solutions utilisées (au regard des travaux de Mukherjee *et al.*, une solution à 0,00165% est efficace), le nombre d'application par jour (1 ou 2) et la durée du traitement (3-4 jours).
4. Envisager un travail national (CNGOF, ordre des sages-femmes, consultantes en lactation) sur la « candidose mammaire », sa définition et sa prise en charge.

Avis du groupe de travail (GT)

Lors du passage de ce dossier, le quorum n'étant plus atteint (3 experts présents), le dossier n'a pas fait l'objet de vote.

L'utilisation du violet de gentiane dans la candidose mammaire chez la femme allaitante n'était pas connue par les membres du GT. Au vu des éléments présentés, les membres du GT s'accordent sur les propositions de l'expert rapporteur.

4. Dossiers Produits – Substances (Europe)

4.1 GILENYA® (Fingolimod)

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	NOVARTIS
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié

Présentation de la problématique

Gilenya® (fingolimod) a obtenu une Autorisation de mise sur le marché européenne en Mars 2011 en procédure centralisée dans le traitement de fond de la Sclérose en Plaques (SEP). Une synthèse des données relatives à la grossesse et l'allaitement pour Gilenya® a été présentée en séance. Celle-ci est basée sur les données fournies dans dernier rapport périodique de sécurité (PSUR) incluant les notifications enregistrées par le Laboratoire Novartis (graves et non graves) et couvrant la période 01/03/2017 – 28/02/2018. De plus, les données cumulées disponibles depuis la commercialisation jusqu'au 28/02/2018 ont été fournies et analysées.

Selon le laboratoire, les données ne montrent pas d'augmentation significative du risque de malformations congénitales ou cardiaques. Néanmoins, en incluant les cas de malformations non spécifiés en tant que malformations majeures, les données suggèrent une augmentation du risque de malformations comparé aux données des registres européens des malformations congénitales (Eurocat). Le pattern malformatif, notamment le risque de malformations cardiaques a été également discuté car un signal avait été ouvert lors d'une précédente évaluation. Concernant les aspects fœtaux/néonataux, seuls 7 cas ont été exposés au 2^e ou 3^e trimestre, dont un cas d'immunodéficience sévère dont la relation causale est suspectée.

Enfin, un nombre important de grossesses exposées en dépit de l'utilisation d'une contraception a été discuté. L'analyse des données du laboratoire montre au moins 38 cas de grossesses, avec une utilisation d'une pilule contraceptive conformément aux instructions. Si l'étude pharmacocinétique réalisée par le laboratoire n'est pas en faveur d'une interaction pharmacocinétique, l'hypothèse d'une interaction pharmacologique avec le métabolisme des oestrogènes est à explorer.

Avis du groupe de travail (GT)

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 2^e et 3^e 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.

4. Dossiers Produits – Substances (Europe)

4.2 AUBAGIO® (Térfunomide)

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	SANOFI AVENTIS
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

Le térfunomide (Aubagio®) est un des traitements de fond de première ligne de la sclérose en plaque (SEP). Les études précliniques ont montré des effets embryotoxiques et tératogènes. Il est le métabolite actif principal du léflunomide. Il est donc contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace pendant le traitement et tant que la concentration plasmatique de térfunomide est supérieure à 0,02 mg/l. En cas de désir de grossesse ou de survenue d'une grossesse, une procédure d'élimination accélérée doit être entreprise, afin de diminuer plus rapidement la concentration en térfunomide en dessous du seuil de 0,02 mg/l.

Une étude visant à étudier les grossesses exposées à l'Aubagio®, à partir des données de l'assurance maladie a été présentée. Cette étude de cohorte a inclus 44 008 femmes en âge de procréer, atteintes de SEP et répondant aux critères d'inclusion. Les données étaient issues du SNIIRAM (données de consommation inter-régimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)). Les cas de SEP ont été identifiés à partir du 1er janvier 2010 à l'aide d'un algorithme basé sur le statut d'affection longue durée SEP, les séjours hospitaliers (en médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) et soins de suite et réadaptation (SSR)) liés à une SEP, et le remboursement de médicaments spécifiques de la SEP. Une comparaison de 3 groupes de patientes a été effectuée, selon leur exposition (Aubagio®, interférons ou acétate de glatiramère, ou aucun traitement). Les grossesses survenant au cours de l'étude ont été repérées par leur issue, puis chaînées aux séjours de naissance des nouveau-nés. Une grossesse était considérée comme exposée si elle survenait alors que la patiente prenait de l'Aubagio® et/ou si elle n'avait pas suivi les recommandations pour en réduire les concentrations plasmatiques (procédure d'élimination accélérée).

Au total, 2 639 grossesses sont survenues entre le 1er août 2014 et le 31 mars 2016, dont 47 exposées à l'Aubagio®. Pour ces grossesses, la procédure d'élimination accélérée n'avait pas été réalisée ou de manière incorrecte (durée insuffisante). L'incidence annuelle de grossesses exposées à l'Aubagio® était 3 à 4 fois plus faible dans le groupe exposé à l'Aubagio® que dans les 2 autres groupes (1,4 vs 5,6 et 4,7 pour 100 patientes-années, respectivement). La durée médiane d'exposition à Aubagio® pendant la grossesse était de 45 jours. Ces grossesses ont eu pour issues 23 naissances d'enfant(s) né(s) vivant(s), 22 interruptions volontaires ou médicales de grossesse (3 fois plus que dans les autres groupes), et 2 fausses couches spontanées. Le risque malformatif n'a pas été étudié à ce stade.

Malgré les recommandations actuelles, cette étude montre qu'il existe en France des grossesses exposées à l'Aubagio®. Leur incidence est néanmoins inférieure à celle des grossesses non exposées à un traitement de fond. Le fort taux d'interruptions (volontaires ou médicales) de grossesses laisse suspecter des grossesses non prévues ou « accidentelles » ou témoigne de la décision prise en conséquence de l'exposition à un produit tératogène. Les mesures concernant les procédures d'élimination accélérée incorrectement appliquées étant souvent la cause des expositions, un rappel et un renforcement des recommandations sur ces points semblent nécessaires auprès des prescripteurs et des patientes. Un rappel sur la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant la prise du traitement semble également se justifier. Un suivi à long terme des enfants pourrait être intéressant pour déceler d'éventuelles conséquences, autres que malformatives.

Les membres du GT approuvent la proposition des auteurs de poursuivre l'étude afin d'analyser les grossesses exposées à Aubagio à partir du 1er avril 2016, d'évaluer les conséquences à long terme sur les enfants exposés, et d'explorer également les données concernant les autres traitements de la SEP non recommandés pendant la grossesse.

Avis du groupe de travail (GT)

Le GT est en faveur d'une communication visant à rappeler les recommandations concernant l'utilisation d'Aubagio® au cours de la grossesse et la procédure d'élimination auprès des professionnels de santé et des patients.

4. Dossiers Produits – Substances (Europe)

4.3 ONPATRO® (Patisiran)

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ALNYLAM
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié

Présentation de la problématique

ONPATTRO® (Patisiran) a été présenté pour information aux membres du groupe.

ONPATTRO® (Patisiran) a fait l'objet d'une demande d'AMM européenne dans l'indication dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. L'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) est une maladie autosomique dominante provoquée par une mutation du gène de la transthyrétine (TTR) entraînant la modification de la fabrication de la TTR. Patisiran est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin, qui cible spécifiquement une séquence conservée génétiquement dans la région 3' non traduite de tous les ARNm mutants et de type sauvage de la TTR. Grâce à un processus naturel appelé interférence ARN (ARNi), le patisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR dans le foie, ce qui entraîne une diminution du taux sériques de protéine TTR.

La TTR sérique est un transporteur de la protéine de liaison au rétinol (RBP), qui facilite le transport de la vitamine A dans le sang et est dans une moindre mesure un transporteur de la thyroxine (TBP).

Concernant les études non-cliniques

- Développement embryo-foetal

Chez le rat : aucun effet n'a été trouvé

Chez le lapin : avortements spontanés, réduction de la survie embryo-foetale

- Développement post-natal

Chez le rat : aucun effet n'a été trouvé, pas d'excrétion dans le lait

Concernant les études cliniques

- Pas de grossesse exposée au patisiran rapportée pendant les études
- Une réduction moyenne de la vitamine A sérique de 62%
- Mode d'action pouvant craindre à une diminution de la thyroxine T4

A noter qu'alors qu'il y a une recommandation de supplémentation systématique en vitamine A dans la population traitée par patisiran, mentionnée en rubrique 4.4, le laboratoire précise que le transport de la vitamine A et son absorption dans les tissus peuvent se produire indépendamment de la TTR et de la RBP sérique et que les réserves hépatique de rétinol peuvent par conséquent ; être normales.

Ainsi, au regard du risque tératogène en cas de déséquilibre en vitamine A, la France portera la position suivante au cours des échanges européens :

- arrêter le traitement pendant la grossesse,
- attendre le retour à l'équilibre du taux sérique de vitamine A après arrêt de Patisiran pour concevoir un enfant,
- suivre le taux de TSH et l'évolution du fœtus en cas de grossesse non planifiée sous patisiran et supplémentation en vitamine A