

Numero unique de document : GT252015033  
Date document : 07/10/2015  
Direction de la Surveillance  
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

## Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

### GT25201503

Séance du 06 Octobre 2015 de 17h à 19h

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
<b>MEMBRES DE L'INSTANCE</b>				
Delphine BEGHIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marianne BENOIT-TRUONG CANH	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nathalie BERNARD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Patrick CARLIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Pierre MENARD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Michel TOURNAIRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>EXPERTS INVITES</b>				
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)</b>				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rym YODARENE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)</b>				
Marc MARTIN	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Céline CHARTIER	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Céline CHU	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Experts invités</b>				
Michelle KESSLER		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Richard DORENT		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jacques ROTTEMBOURG		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adoption	Non	Non
1.2	Adoption du CR du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201502>		Adoption	Non	Non
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	Mycophénolate		Discussion	Non	Non
<b>5.</b>	<b>Tour de table</b>				

- AMM : Autorisation de mise sur le marché  
 CI : Contre-Indication  
 GT : Groupe de travail  
 PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité [européen] pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)  
 CHMP: Committe for Medicinal Products for Human Use (Comité [européen] des médicaments à usage humain)

### **1. Introduction**

#### **1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201502>**

En l'absence du quorum, le compte rendu n'a pas été adopté.

#### 4. **Dossiers Produits – Substances (Européen) :**

##### 4.1 Mycophénolate

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Roche et Novartis Génériques : Accord, Actavis, Arrow, Biogaran, EG, Mylan, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Zentiva, Zydus
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation

#### **Présentation de la problématique**

Il existe actuellement en France, plusieurs spécialités contenant du mycophénolate : CellCept® et ses génériques (mycophénolate mofétil ou MMF) et Myfortic® (mycophénolate sodique ou MPA) indiqués, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, dans la prévention du rejet lors d'une greffe rénale, cardiaque ou hépatique (uniquement dans les greffes rénales pour Myfortic®).

Lors du développement du mycophénolate, les études chez l'animal ont montré une tératogénicité et les données cliniques chez l'Homme ont mis en évidence un risque malformatif. L'information produit des spécialités contenant du mycophénolate a été mise à jour afin de décrire ce risque chez l'Homme lors de précédentes modifications de l'AMM (variations).

Dans le cadre d'une variation pour la spécialité CellCept®, en prenant en compte des données de la littérature décrivant un risque d'avortement spontanée d'environ 45% et un risque malformatif aux alentours de 27% lors d'exposition in-utero au mycophénolate, des nouvelles mesures de minimisation du risque ont été discutées afin de prévenir l'exposition fœtale à cette molécule.

Le choix de ces mesures et notamment la nécessité d'une contre-indication durant la grossesse et la mise en place d'un formulaire de consentement à l'initiation du traitement et renouvelé régulièrement ont été discutées au niveau européen.

Des experts en transplantation ont été sollicités dans le cadre de ce groupe de travail, afin de pouvoir échanger avec les membres du GT, notamment sur les alternatives existantes chez une femme souhaitant planifier une grossesse ou étant enceinte, et sur le risque pour le greffon d'un changement de traitement.

#### **Données Grossesse disponibles**

Dans le cadre de cette variation, les données de pharmacovigilance du titulaire de l'AMM de CellCept® et les données de la littérature sur le risque tératogène du mycophénolate ont été revues.

#### **Analyse des données Grossesse disponibles**

Les données analysées décrivent un potentiel génotoxique en clinique, un taux élevé d'avortement spontané, une similitude des malformations décrites chez l'Homme avec les anomalies observées chez l'animal, un taux élevé de malformations.

Ces données conduisent à confirmer que le mycophénolate est un tératogène majeur.

L'analyse des données de prescription et des données de pharmacovigilance ont confirmé que le mycophénolate est également utilisé hors-AMM dans des pathologies à prévalence féminine, et chez des femmes en âge de procréer. Il est notamment utilisé dans la prise en charge du lupus érythémateux systémique, plus particulièrement des néphrites lupiques ou d'autres maladies à composante auto-immune et figure dans différentes recommandations thérapeutiques.

#### **Avis du Groupe de Travail (GT)**

Les membres du GT et les transplantateurs ont été interrogés sur les points suivants :

- Selon vous, de manière générale, le niveau de risque tératogène du mycophénolate est-il connu par les prescripteurs ?
- Quel est le niveau d'information apporté aux patientes sur les risques tératogènes du mycophénolate lors de la prescription ?
- Avez-vous connaissance de dispositifs locaux hospitaliers (tels que programme d'information des patientes) visant à prévenir le risque de grossesse chez la femme en âge de procréer et prévoyant des mesures en cas de grossesse sous mycophénolate ?
- Lors de la prise en charge d'une femme en âge de procréer, le risque tératogène guide-t-il le choix de traitement ?
- En prévision d'une grossesse chez une patiente traitée par mycophénolate/acide mycophénolique dans le cadre d'une greffe, quelles sont les modalités pour substituer le traitement par mycophénolate par un autre traitement :
  - o alternatives disponibles/envisageables ?
  - o délai de mis en œuvre d'un tel switch ?

- suivi particulier à mettre en place ?
- En cas de grossesse débutée sous mycophénolate, comment procédez-vous ?
- Existe-t-il des situations pour lesquelles il n'est pas possible de substituer le mycophénolate par un autre traitement ?
- Quel est le calendrier de suivi de l'adulte transplanté en termes d'examen biologiques:
  - dans la 1<sup>o</sup> année suivant la transplantation ?
  - au-delà de 1 an post-transplantation ?

Les experts présents ont confirmé la connaissance du risque tératogène du mycophénolate et de la nécessité d'éviter une exposition fœtale.

Il a été rappelé que le mycophénolate était un traitement de choix dans la prévention du rejet de greffe et la non-prescription du mycophénolate serait une perte de chance pour la femme en âge de procréer qui pourrait avoir un projet de grossesse dans les années à venir.

Il a été souligné que le risque de rejet était maximal surtout la première année post-greffe et que de manière générale un projet de grossesse dans l'année voire les 2 années suivant une greffe était fortement déconseillé. Certains experts ont mentionné que lors de grossesses non prévues pendant la première année post-greffe, les patientes avaient souvent recours à une interruption volontaire de grossesse, au vu du risque qu'une grossesse représentait pour le greffon et du risque de perte d'efficacité en remplaçant le mycophénolate par une autre molécule.

Dans le cas d'une exposition fœtale au mycophénolate en cas de grossesse inattendue, les experts, sur la base de leur propre expérience, ont mentionné que le traitement par mycophénolate était immédiatement arrêté et remplacé par de l'azathioprine afin de limiter au maximum l'exposition fœtale au mycophénolate.

#### **Contraception :**

A propos des mesures de minimisation du risque de grossesse, les experts transplantateurs présents ont mentionné que la nécessité d'une contraception est clairement et régulièrement évoquée avec leurs patientes (à la fois sur le risque pour le greffon, notamment la première année, mais également à cause de la tératogénicité du mycophénolate).

Il a été souligné que dans le cadre d'une prescription pour une maladie auto-immune le contexte pouvait être différent. En effet, même si ces patientes sont également régulièrement suivies, le risque pour la patiente liée à une grossesse est moindre et donc la sensibilisation des prescripteurs à la nécessité d'éviter une grossesse et donc d'avoir une contraception efficace pourrait être moindre.

#### **Information patient :**

Les experts transplantateurs ont regretté l'absence de documents permettant d'homogénéiser la communication sur le risque du CellCept pendant la grossesse.

Concernant les mesures visant à diminuer le risque d'exposition fœtale au mycophénolate, les transplantateurs et les membres du GT ont souligné que la priorité était l'information donnée à la patiente sur le risque de crise de rejet aigu en cas de grossesse pendant la première année post-greffe et sur le risque du mycophénolate pour le fœtus pendant la grossesse. Les transplantateurs et les membres ont souligné que l'amélioration de cette information et de ces échanges pourrait passer par leur formalisation et étaient en faveur d'un document permettant de formaliser l'information donnée et comprise par la patiente (sous la forme d'un formulaire d'accord de soin par exemple).

#### **Tests de grossesse :**

Concernant la question des tests de grossesse itératifs pour s'assurer de l'absence de grossesse chez les patientes traitées par mycophénolate, notamment en raison de cycles menstruels très irréguliers chez les femmes dialysées, les experts transplantateurs n'étaient pas favorables à la mise en place d'un test de grossesse mensuel, trop contraignant. Mais ils n'excluaient pas l'idée de dosages des  $\beta$ -hCG répétés, notamment dans le cadre des bilans systématiques prévus en post-greffe. Il est à noter que les dosages des  $\beta$ -hCG sont systématiquement réalisés chez les patientes greffées avant la greffe et donc permettent d'exclure toute grossesse non connue avant la mise en place d'un traitement par mycophénolate, ce qui n'est pas le cas dans la prise en charge de pathologies auto-immunes.

#### **Contre-indication :**

Concernant la question d'une contre-indication ferme du mycophénolate pendant la grossesse, les avis étaient divergents. Les experts transplantateurs présents ont mentionné que dans le cas de la greffe rénale, ils n'avaient pas identifié de situation ne permettant pas de remplacer le mycophénolate par un autre traitement et pouvant justifier d'exposer le fœtus au risque tératogène du mycophénolate. Un expert était favorable à une CI ferme pendant la grossesse.

Cependant il a été mentionné que dans le cadre de transplantation cardiaque ou cardiopulmonaire, la possibilité d'une substitution n'était pas si claire du fait du risque de rejet pouvant être supérieur et pouvant avoir des conséquences fatales. Les experts présents ont mentionné la nécessité de consulter des experts dans la transplantation cardiaque et/ou cardiopulmonaire.

Les membres du GT et les experts transplantateurs ont mentionné qu'on ne pouvait pas exclure une perte de chance pour la patiente souhaitant poursuivre sa grossesse et pour laquelle une substitution devrait être envisagée, si une CI ferme du mycophénolate durant la grossesse était décidée.

L'avis final s'étant dégagé des discussions est que le libellé du RCP devait contenir une CI mais laissant la possibilité d'un traitement en cas d'absence d'alternatives thérapeutiques ; les membres du GT et les transplantateurs n'ayant pu exclure de situations en dehors de la greffe rénale où il y aurait une nécessité vitale de traitement par mycophénolate.

Il a aussi été souligné que le message d'une CI pendant la grossesse lors d'utilisation hors-AMM devait être ferme afin d'éviter au maximum toute exposition dans ces situations où le contexte différait par rapport à un risque de rejet aigu d'un greffon.

**Informations post-groupe de travail :**

Les éléments clés de cette discussion, ont été communiqués au PRAC : importance de l'information patient sur les risques liés à la grossesse et au mycophénolate, contexte de la prescription hors-AMM différent en termes de risque d'une grossesse pour la patiente, possibilité de remplacer le mycophénolate par un autre immunosuppresseur dans le cadre de la transplantation rénale sur la base de leur expérience, mais incertitude dans les autres pathologies (cardiaque et hépatique).

La décision finale sur les mesures prises au niveau européen et sur le libellé européen adopté a été adoptée lors du CHMP d'octobre 2015.

Le CHMP a adopté de nouvelles contre-indications :

Le mycophénolate est contre-indiqué :

- pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe
- chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces,
- en l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer.

Le RCP des spécialités contenant du mycophénolate a été revu et mentionne la nécessité de contraception chez les femmes et les hommes traités, la nécessité de disposer d'un test de grossesse avant d'initier un traitement par mycophénolate et de le répéter si cela est jugé cliniquement nécessaire. Une recommandation de ne pas donner son sang ou son sperme lors d'un traitement par mycophénolate a été ajoutée.

Le profil malformatif du mycophénolate et les fréquences décrites dans la littérature ont également été précisés.

La notice-patient a été revue en conséquence.

Afin d'aider les patients à éviter une exposition foetale au mycophénolate et afin de fournir des informations supplémentaires de sécurité importantes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira aux professionnels de santé un matériel éducatif.

Une lettre aux professionnels de santé sera diffusée pour les informer des nouvelles mesures prises.