



Caftors et grossesse Point de vue du pharmacovigilant

Sophie Gautier
Centre régional de Pharmacovigilance du Nord Pas de Calais

Objectif : bilan des données sur caftors et grossesse/ allaitement en raison des questions récurrentes sur ce sujet auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Méthodologie

- récupération, auprès du réseau des CRPV, des cas grossesse ou allaitement reçus par les CRPV
- interrogation de la BNPV avec les 4 molécules en dci et la condition « grossesse » ou « allaitement »
- revue de la littérature

Trois axes d'attention à l'analyse :

- Malformation
- Foetotoxicité
- Allaitement

Résultats CRPV

- **39 cas de grossesses et allaitement en juin 2023**
 - 37 exposés à ETI; 2 exposés IVA/ LUM ou IVA/TEZ
 - 11 cas enregistrés dans la BNPV (effets indésirables associés)
 - 29 cas sont prospectifs
- **35 cas, exposition pendant toute la grossesse** (toutes naissance vivante, 30 à terme, 5 prématurées);
- **1 cas, exposition à T1** (une FCS sur malformation)
- **3 cas, exposition en début de grossesse** (deux FCS et une naissance vivante prématurée).

Résultats CRPV

- **Issues de grossesses notoires:**

- 1 cas de malformation : 1 cas acranie/exencéphalie à 9 SA
- 1 cas d'hémorragie pulmonaire massive transitoire sans étiologie retrouvée chez un enfant né à 36+6 SA
- 1 cas de détresse respiratoire à la naissance
- 1 cas de surdité (contexte familial)
- 1 cas de kyste de fente branchiale
- 1 cas d'ureterocele à 21 SA (pyelectasie à la naissance)
- 1 cas d'hypotonie à la naissance, persistant à 9 mois

- Pour l'allaitement, 3 cas d'élévation modérée des enzymes hépatiques (transaminases et/ou lipase, bilirubine), survenant après quelques jours ou semaines suivant le début de l'allaitement. Amélioration à l'arrêt de l'allaitement.

Résultats littérature: données chez l'animal

Table 1. Data from animal reproduction models investigating the impact of CFTR modulator administration on sexual and reproductive health (SRH).

SRH Impact	Ivacaftor	Lumacaftor	Tezacaftor	Elexacaftor
Fertility	Impaired fertility and reproduction in male and female rats at toxic human doses (5-7X MRHD)	No effects on female or male fertility at toxic human doses	No effects on female or male fertility at toxic human doses	Impaired male and female fertility and reproduction at toxic human doses (6-7X MRHD)
Chromosomal Abnormalities	No genotoxicity	No genotoxicity	No genotoxicity	No genotoxicity
Pregnancy/Teratogenicity	<p>Rats: At maternally toxic dose, did not impact survival or organ development; ↓fetal body weight</p> <p>Rabbits: At maternally toxic dose, did not impact survival or organ development</p>	Rats and Rabbits: No significant effect at maternally toxic dose	<p>Rats: No significant effect at maternally toxic dose</p> <p>Rabbits: At maternally toxic dose, ↓fetal body weight, early development delay in pinna detachment/eye opening</p>	<p>Rats: At maternally toxic dose, did not impact survival or organ development; ↓fetal body weight</p> <p>Rabbits: At maternally toxic dose, did not impact survival or organ development</p>
Lactation	Present in breast milk	Present in breast milk	Present in breast milk	Present in breast milk
Neonatal cataracts	Cataracts observed at all doses in juvenile(7 to 35 days) rats	For combination therapy, see ivacaftor	For combination therapy, see ivacaftor	For combination therapy, see ivacaftor

Maximal recommended human dose (MRHD); data from the United States prescribing information (USPI) for ivacaftor [35], lumacaftor/ivacaftor [36], tezacaftor/ivacaftor [37], and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor [38].

Résultats littérature: données cliniques

En juin 2023 :

- 17 case reports totalisant 24 grossesses
- 5 case series/ études observationnelles totalisant 18 grossesses
- 2 études à partir de questionnaires dans deux centres de référence qui recensent tous leurs cas grossesse (109 grossesses rapportées)

soit un total de 151 grossesses exposées aux caftors dans le cadre d'une mucoviscidose (4 cas identifiées comme rétrospectifs).

3 cas cliniques en plus depuis juin 2023
et une série de 34 grossesses dont une avec dextrocardia.

Résultats littérature: données cliniques

Study	Type of study	Number of pregnancy	Mothers age	Treatment	Trimesters exposed	Pregnancy outcome	Infant	Breast Feeding	Commentary
Gallitelli et al, 2022	case report (prospective)	1	32	ETI	T1 to T3	live birth at 39 GW	minor ventricular septal defect	not reported	mild bilateral hydronephrosis , resolved one month after birth. Also, cord cyst seen at T2 echocardiography.
Kessler et al, 2019	case report (prospective)	2	29	LUM/IVA	T1	live birth at 35 and 37 GW	no malformations, no fetal toxicities	not reported	
Baran et al, 2023	case serie (prospective)	322, 30, 33	30, 33	ETI	T1 to T3	live births	no malformations no fetal toxicities	not reported	
Sionidou et al, 2023	case serie (prospective)	2?		ETI	T1 to T3	live births	no malformations, no fetal toxicities	not reported	

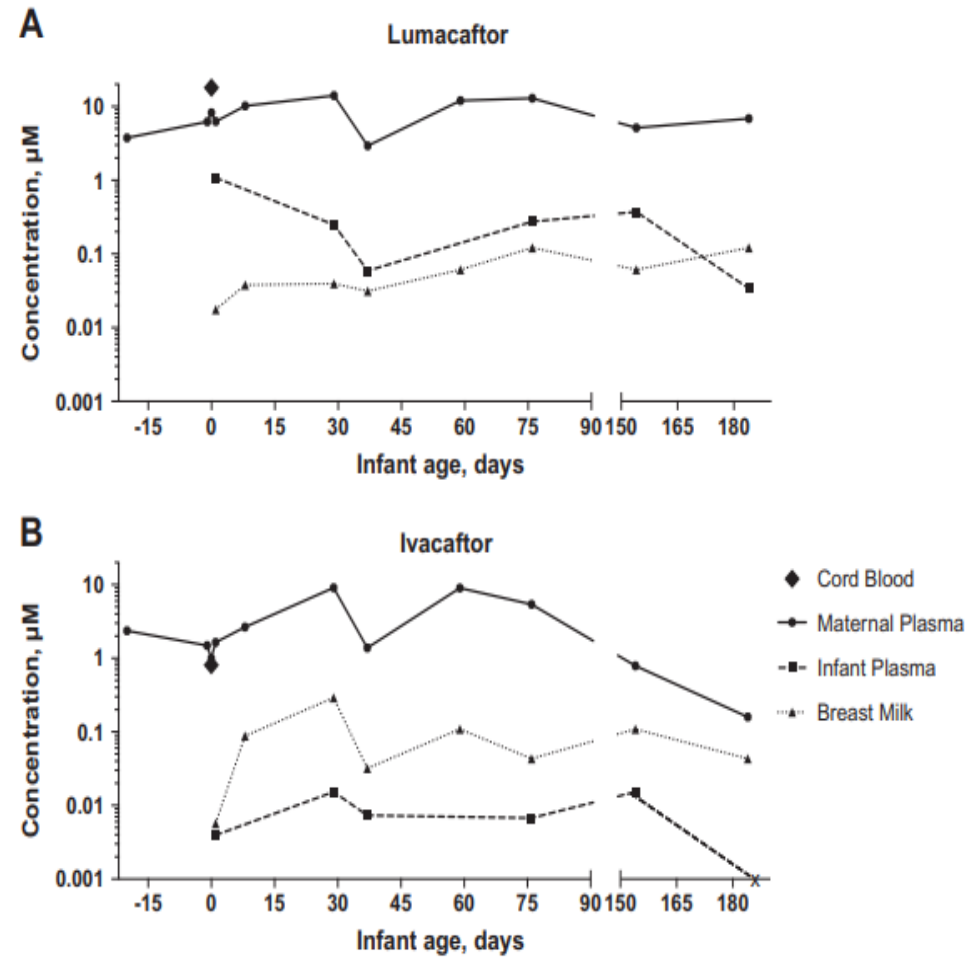
Study	Type of study	Number of pregnancy	Mothe r age	Treatmen t	Trimester s exposed	Pregnancy outcome	Infant	Breast Feeding	Commentary
Chamagne et al, 2022	case report (prospective)	1	32	ETI	T1 to T3	live birth at 34,5 GW (PROM)	no malformations, no fetal toxicities	not reported	
Collins et al, 2022	observational study (2 prospective cases, exposed all pregnancy)	3		ETI	2, T1 to T3; 1, after T1	live birth	no malformations, no fetal toxicities	yes. One has slowly progressive elevation of transaminases at D90 (2 N).	Demonstrated placental transfer of ETI and low levels of ETI in breast milk and infant blood.
Fortner et al, 2021	case report (prospective)	1		ETI	T1 to T3	live birth at 39 GW	no malformations, no fetal toxicities (no cataract)	yes	Infant : false negative for CF at birth, due to ETI
Balmpouzis et al, 2022	case report (prospective)	1	30	ETI	T1 to T3	live birth at 36 GW (PROM)	no malformations, no fetal toxicities	not reported	
Burn et al, 2022	case serie (propsective)	5		ETI	T1 to T3	live birth at term	one with a muscular ventricular septal defect	not reported	
Cimino et al, 2023	case report (prospective)	1	38	ETI	until 6 GW then after T1	live birth at 35 GW (maternal pulmonary impairment)	no malformations, no fetal toxicities	not reported	
Jain et al, 2021	case report (prospective)	1	37	ETI	T1 to T3	live birth at 39 GW	no malformations, no fetal toxicities	yes	normal growth and good health of the infant.
Kendle et al, 2021	case serie (prospective)	5	23 -29	ETI	until 6 GW then from 31 GW	live birth between 36 - 38 GW	no malformations, no fetal toxicities	yes for 4 (2 breast fed only, 2 breast and bottle fed), no toxicity	

Nash et al, 2020	questionnaire-based study ("prospective")	64	22 - 34	IVA (n = 31), LUM/IVA (n = 26) or TEZ/IVA (n = 7)	37, T1 to T3; 27, T1, T2 or T3	live births for 60 (mean 38 GW, 4 infants before 37 GW)	one with a muscular ventricular septal defect (TEZ/IVA), one with hypospadias (LUM/IVA).	yes for 27, no toxicity	No cataract (6 formal evaluation)
Taylor-Cousar et al, 2021	questionnaire-based study ("prospective")	45	21-41	ETI	23, T1 to T3; 22, T1, T2 or T3	live births for 29 (among them 5 before 37GW); 9 miscarriage or termination (one for multiple malformations in the context of maternal poorly control diabetes ; 7 ongoing	3 infants with congenital malformations, mild [aortic coarctation (n=1#), choroid plexus cyst and uretocele (n=1); low set ears (n=1#)]. # mother with poorly controlled diabetes	yes for 26 infants, non toxicity	Formal cataract evaluation for 2 infants, with no cataracts reported.
Jain et al, 2022	case report (reprospective)	3	28-35	ETI	3, T1 to T3	live births at 36.5, 38 and 40 GW	no malformations, no fetal toxicities	yes for 3 infants, 3 cataracts (routine exam at D8, M3 and M6)	
Kaminski et al, 2016	case report (prospective)	1	25	IVA	T1 to T3	live birth at 39GW	no malformations, no fetal toxicities	no	
Ladores et al, 2017	case report (prospective)	1	20	IVA	T1	live birth at 40GW	no malformations, no fetal toxicities	not reported	

Trimble et al, 2018	case report (1	23	LUM/IVA	T1 to T3	live birth	no malformations, no fetal toxicities, no cataract (formal evaluation at D37 and D184)	yes, transient increases in serum aspartate transaminase and bilirubin at D29, change to breast and bottle fed (50%) lead to normalisation. Positive rechallenge when breastfed 100%	demonstrated placenta tranfert for LUM and IVA, also detected in breast milk and in infant plasma level.
Mainz et al, 2019	case report (prospective)	1	29	LUM/IVA	T1 to T3 (except 10 to 15 GW)	live birth at 35 GW	no malformation, no fetal toxicities, no cataract (formal evaluation during the first year)	no	
Vekaria et al, 2019	case report (prospective)	2	29	IVA; LUM/IVA	T1 to T3 (except 5 to 10 GW for 1 and reduced dose for the other)	live births at 36,4 GW and 34 GW	no malformations, no fetal toxicities, no cataract (formal evaluation)	not reported	2 childs for the same woman
Ladores et al, 2020	case report (prospective)	2	29	LUM/IVA	T1 to T3	live births	no malformations, no fetal toxicities	not reported	2 childs for the same woman
Jones et al, 2015	case report (prospective)	3	27 - 35	IVA	1, T1 to T3; 2 and 3, not reported	live births	no malformations, no toxicities	not reported	2 infants are twins
Goodwin et al, 2022	case report (prospective)	2	33	IVA; ETI	T1 to T3	live births at 38 GW and 35 GW	no malformations, no fetal toxicities	yes (6 mois and 42 mois), no toxicity	Speech delay for one infant at 2,5 years old.

Résultats littérature: données cliniques

- Trimble et al, 2018: sur un enfant



Résultats littérature: données cliniques

- Collins et al, 2022. Etude sur trois couples mère / enfant. Exposition fœtus et enfants allaités de façon substantielle.

B. Collins, C. Fortner, A. Cotey et al.

Journal of Cystic Fibrosis 21 (2022) 725–727

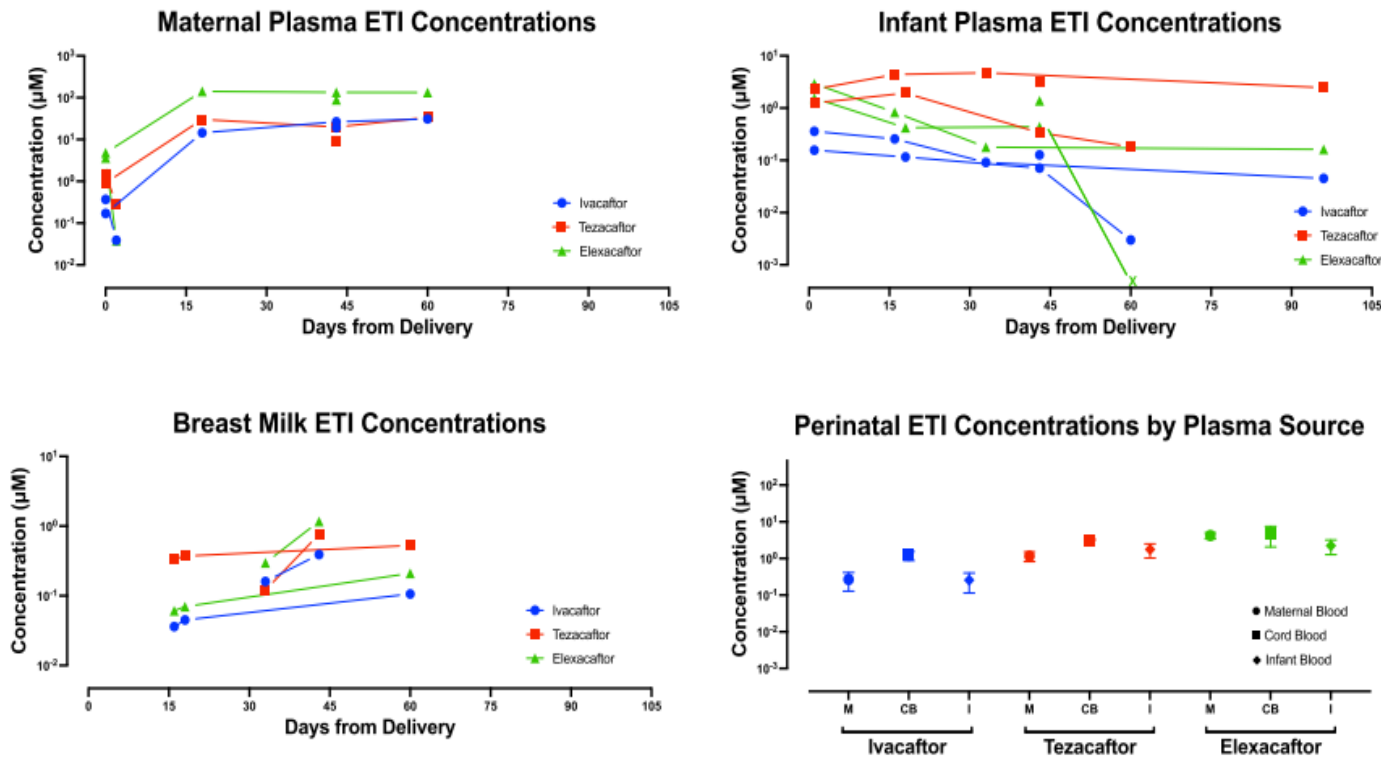


Fig. 1. Aggregate maternal plasma, infant plasma, and breast milk concentrations of ETI from all 3 subject pairs on logarithmic scale. Samples from the same subject are denoted with connecting lines. Since perinatal samples were obtained from only two subjects, the range of these two values are denoted with error bars.

Résultats littérature: autres études d'intérêt

- Qiu et al, 2021 : passage transplacentaire avéré de l'ivacaftor (fœtus de rat, et postnatal immédiat après administration unique ou chronique)
 - se distribue au niveau du **cerveau**, du **LCR** et des **poumons**
 - **pénétration cérébrale plus faible** qu'au niveau pulmonaire
 - **s'accumule en exposition prolongée**
- transfert estimé à **40%** des taux plasmatiques maternels
- confirmé par Li et al, 2024 (chez le rat) :

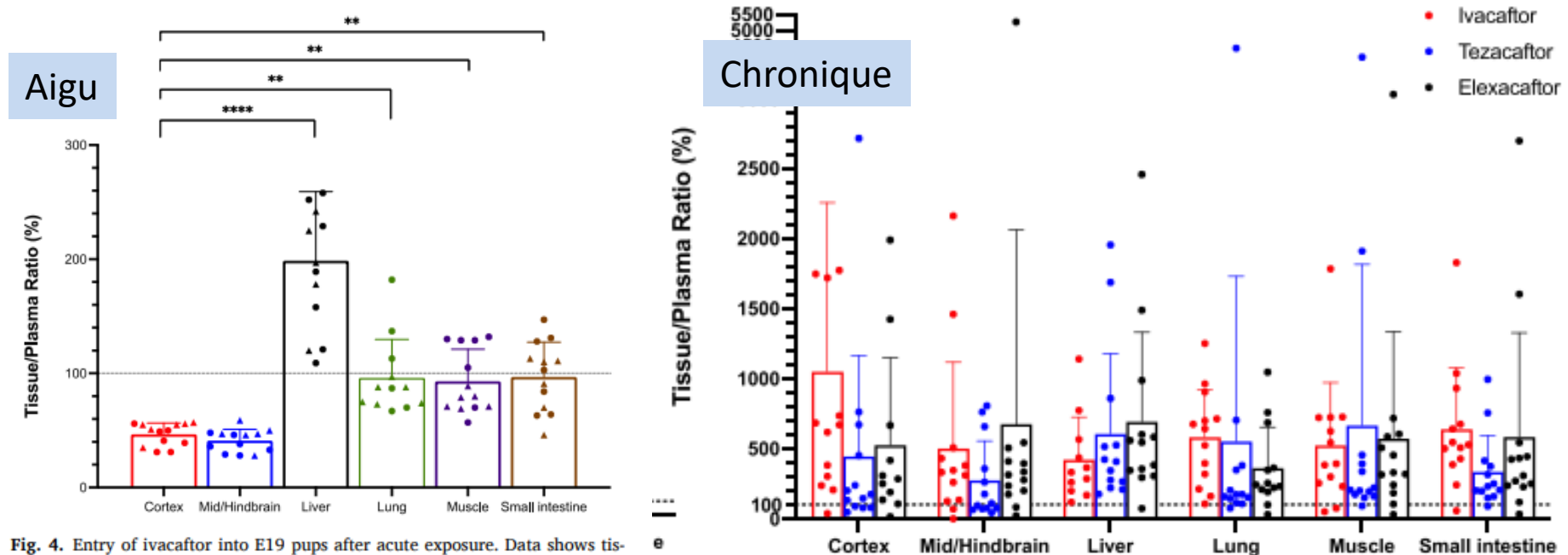


Fig. 4. Entry of ivacaftor into E19 pups after acute exposure. Data shows tissue/plasma concentration ratios (%) for ivacaftor in different tissues of E19

Résultats littérature: autres études d'intérêt

- **Guo et al, 2009** : étude sur tissu frais de cerveau humain : présence abondante des CFTR dans les neurones (telencephale, diencephale, tronc cérébral et cervelet). Pas dans les cellules gliales.
- **Marcorelles et al, 2014** : confirme et quantifie (sur 16 fœtus humains, avec autopsie)

Table 2. CFTR Protein Expression in the Developing Central Nervous System.

	13	13	16	15	18	19	22	24	26	30-34	34	38-40
	WG	WG CF	WG	WG CF	WG	WG CF	WG	WG	WG CF	WG	WG CF	WG
Cajal-Retzius cells												
Cortical plate											NA	
Cortical ventricular zone (VZ) neuroepithelium												NA
Choroid plexuses									NA			
Hippocampus	NA		NA	NA								
Basal ganglia				NA								
Thalamus			NA	NA	NA		NA				NA	
Hypothalamus				NA		NA			NA		NA	
Ganglionic eminences										NA	NA	NA
Substantia nigra												
Brainstem nuclei												
Granular layers of the cerebellum							NA					
Purkinje cells							NA					
Inferior olivary complex		NA		NA		NA						
Cervical spinal cord (motoneurons)	NA	NA		NA								

The intensity of grey estimates the intensity of the labeling observed. Abbreviations: WG, weeks gestation; NA, not available.

Résultats littérature: autres études d'intérêt

- **Mc Kinzie et al, 2017; Sergeev et al, 2020** : des cas graves de **dépression et anxiété**, chez des patients sans antécédents, et disparaissant à l'arrêt de l'**ivacaftor**, ont été décrits en clinique (essais cliniques et vie réelle) et en dehors du cadre d'interactions avec des antipsychotiques.

→ Impact sur neurodéveloppement ?

Résultats littérature: autres études d'intérêt

- **Amaral et al, 2020** émettent des hypothèses étayées d'impact sur le développement en cas de dysfonctionnement des CFTR :
 - période préimplantatoire
 - tubulogenèse et morphogénèse pulmonaire
 - différenciation pulmonaire terminale des voies respiratoires

Ils soulignent que ces dysfonctionnements n'amèneraient pas à des malformations majeures mais à des **potentielles anomalies de fonctionnement**.

- **Lhuiller et al, 2021**. Etude sur un modèle cellulaire d'organogenèse pulmonaire, de l'impact d'une exposition aiguë à ivacaftor, elezacaftor et tezacaftor.
 - cette exposition amène à une **morphogénèse des ramifications pulmonaires défectueuse au stade pseudo-glandulaire**
 - ainsi qu'à la **formation de kystes épithéliaux**.

→ Impact, notamment pulmonaire?

Résultats littérature: autres études d'intérêt

- **Heltshe et al, 2017 ; O'Connor et al, 2021, Dacco et al, 2023:** Ces études ont observé, à partir d'un registre américain des mucoviscidoses, de deux cohortes de centres référents américains, et dans leurs services, que la **fertilité augmente après le traitement par caftor**, rapidement puisque les grossesses sont déclarées en moyenne 2 mois après le début du traitement. Une hypothèse avancée serait l'amélioration de la viscosité de l'épithélium cervical, altéré dans la mucoviscidose.

Synthèse des résultats

- Exposition pendant toute la grossesse (plupart des cas)
- Passage placentaire et dans le lait avéré, avec une exposition foetale et infantile démontrée, non négligeable
- Risque malformatif : pas d'élément saillant (mais grossesses d'issue connue <300)

Recapitulatif des cas CRPV et littérature) : sur environ 190 cas prospectifs :
CIV n=3, hypospadias n=1, acranie / exencephalie (n=1), coarctation de l'aorte (n=1), ureterocèle (n=2) et kystes (n=3; plexus choroïde, fente branchiale, cordon)

- Risque foetotoxique/ néonatal : pas d'élément saillant

Recapitulatif des cas CRPV et littérature) : hémorragie pulmonaire massive (n=1), détresse respiratoire (n=1), hypotonie persistante (n=1)

- Allaitement : risque hépatotoxique et risque cataracte (rare)

En Pratique

A l'heure actuelle, des recommandations émises en 2022 par des experts américains soutiennent l'utilisation si nécessaire des modulateurs de CFTR pendant la grossesse (Jain et al, 2022)

- 1/ Risque malformatif ? altération de la morphogénèse et tubulogénèse pulmonaires , formation de kystes... À suivre.
- 2/ Effet sur le fonctionnement pulmonaire (foetotoxicité) ? À suivre.
- 3/ Risque neurodéveloppemental ? données expérimentales et cliniques qui justifient de l'évoquer. À suivre.
- 4/ Problème des cataractes (protocole): À suivre.
- 5/ Problème de toxicité hépatique via l'allaitement (protocole). À suivre.

Interactions CRCM / CRPV :

Objectifs :

- Suivre en temps réel (et en vraie vie) les cas de grossesses et d'allaitement pour sensibiliser au nécessaire recueil des données (issue de grossesse, surveillance allaitement...) = partage de l'information et amélioration des connaissances sur ces médicaments pendant la grossesse
- Répondre aux questions des médecins/ pharmaciens/ patients à propos des risques possibles de cette exposition en cours de grossesse
- Identifier de potentiels signaux de risque très rapidement