

ANNE-LAURE LEROY

Les prescriptions hors AMM chez les enfants atteints de mucoviscidose

CHU RENNES

Les prescriptions hors AMM?

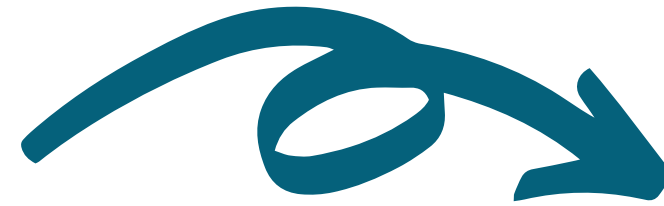


Prescriptions hors AMM

(Autorisation de Mise sur le Marché)



Prescription étant en dehors du cadre établi du RCP
(*Résumé des Caractéristiques du Produit*)



Selon *Turner et al*:

- Utilisations "**off-label**"
- Utilisations "**unlicensed**"

OFF LABEL

Hors AMM, utilisation d'un médicament dans les situations non couvertes par l'AMM:

- **Posologie** : dose supérieure (ou inférieure)
- **Indications** non décrites dans l'AMM
- Administration en dehors de la tranche d'**âge** décrite dans l'AMM
- **Durée de traitement**
- **Autres voies d'administrations**
- **Contre-indications**

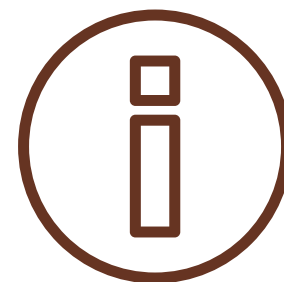
Les prescriptions hors AMM?



UNLICENSED

Sans AMM, utilisation d'un médicament dans les situations suivantes:

- **Médicaments importés**
- Spécialités existantes modifiées comme les **préparations réalisées extemporanément**
- **Préparations magistrales**
- Médicaments utilisés avant l'obtention de l'AMM (**accès compassionnel et accès précoce**)



Exemples :

Ursofalk®

Vitamine E susp buv

NaCl 1 g gélules

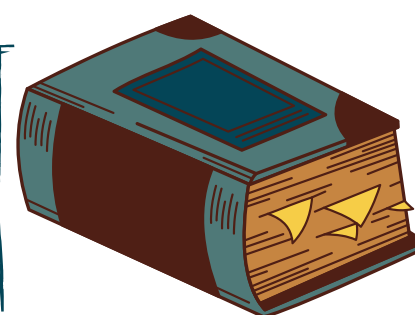
Problématique des essais cliniques

- Question de l'éthique?
- Acceptabilité de l'étude des parents: faisabilité de l'étude
- Pathologies spécifiques à la pédiatrie: souvent des maladies rares
- Lourds investissements des laboratoires pharmaceutiques



Prescriptions hors AMM fréquentes en pédiatrie.
Difficultés d'obtention d'AMM en pédiatrie : moins de médicaments disponibles pour la pédiatrie.

Selon le ministère des solidarités et de la santé, en Europe, **plus de 50%** des médicaments prescrits aux enfants et adolescents n'ont pas fait l'objet d'une évaluation et d'une autorisation spécifiques à ces classes d'âges.



Plusieurs études en pédiatrie ont permis d'objectiver les prescriptions hors AMM mais pas encore dans le cadre de la mucoviscidose.

Le hors AMM en pédiatrie



Etude réalisée



Analyse pharmaceutique des prescriptions de sortie

- Inclusion des CRCM pédiatriques du **réseau Muco-Ouest** (Angers-Le Mans, Nantes, Rennes-Saint Briec, Roscoff, Tours, Vannes-Lorient)
- Projet déposé à la DRCI du CHU de Rennes (hors loi Jardé - MR004)



Etat des lieux des pratiques

- Réalisation d'un **recueil de prescription** (*Posologie, âge, indication, poids, nombre de lignes sur chaque prescription*)
- **Objectivation du statut AMM ou hors AMM** : par référentiel aux données du VIDAL ou RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit)



Justifications des utilisations hors AMM dans ce cadre

- Recherche de la **littérature**
- Recherche **d'alternatives dans l'AMM** (adaptation des pratiques dans la limite du possible)

RESULTATS



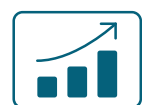
246

PRESCRIPTIONS ANALYSEES
(ETUDE ENCORE EN COURS)



2394

LIGNES DE PRESCRIPTIONS
ANALYSEES



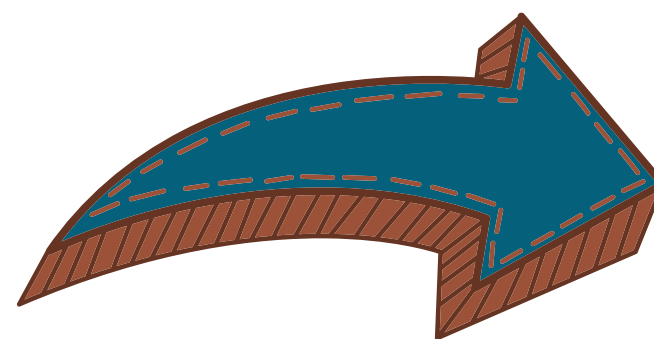
9,7

LIGNES DE PRESCRIPTIONS,
EN MOYENNE SUR CHAQUE
ORDONNANCE



216

SPECIALITES PRESCRITES
DIFFERENTES



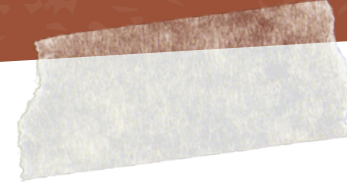
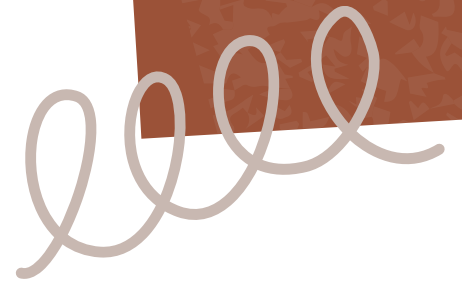
961

LIGNES DE PRESCRIPTIONS
HORS AMM (40,1%)

4

LIGNES DE PRESCRIPTIONS
HORS AMM, EN MOYENNE SUR
CHAQUE ORDONNANCE

POPULATION ETUDIEE



Age

**Nombre de patients
étudiés (%)**

**Nombre de patients ayant reçu au
moins un médicament hors AMM**

**Nouveau-nés à terme
(0 jours - 28 jours)**



**Nourrissons
(28 jours - 23 semaines)**

17 (7%)

13 (76%)

**Enfants
(2 ans - 11 ans)**

135 (55%)

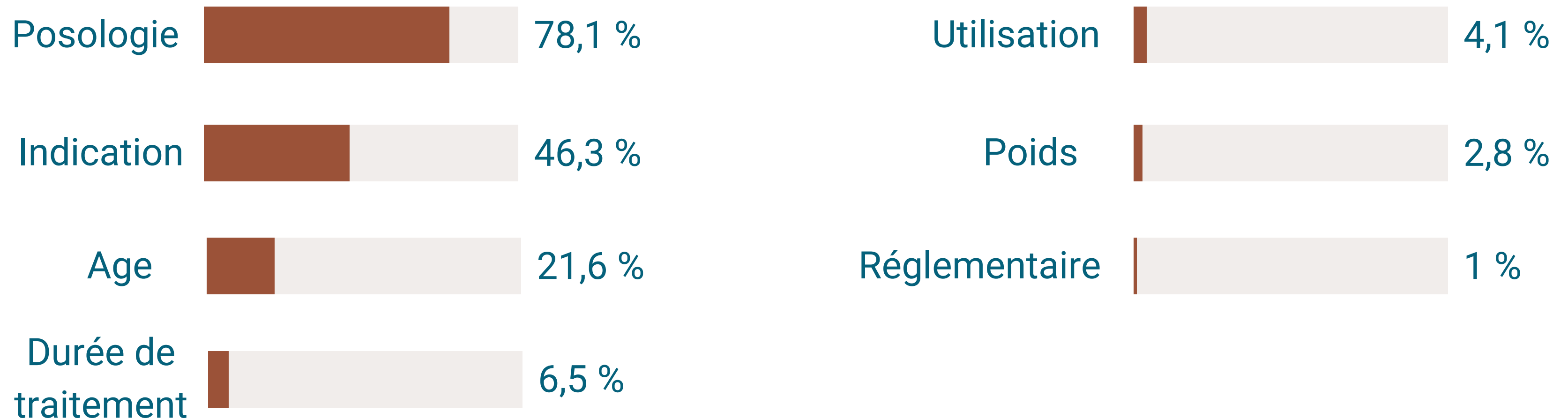
123 (91%)

**Adolescents
(12 ans - 18 ans)**

94 (38%)

88 (94%)

Les différents motifs de prescriptions hors AMM



Les molécules les plus prescrites hors AMM et les motifs

UVEDOSE®

100 000 UI (colécalciférol)

- **116** prescriptions hors AMM (**63,5%** des prescriptions)
- Motifs:
 - **posologie** (100%)
 - **indication** (56%)

VITAMINE A 313®

- **100** prescriptions hors AMM (**94,9%** des prescriptions)

- Motifs:
 - **posologie** (100%)
 - **indication** (55,5%)
 - **âge** (13,1%)

TOCO® 500 mg (alpha tocophérol)

- **93** prescriptions hors AMM (**88,6%** des prescriptions)
- Motifs:
 - **posologie** (100%)
 - **indication** (79,6%)

ZITHROMAX® 250mg (azithromycine)

- **55** prescriptions hors AMM (**100%** des prescriptions)
- Motifs:
 - **indication** (100%)
 - **posologie** (98,2%)
 - **âge** (100%)

Les molécules les plus prescrites hors AMM et les motifs

CREON® 25 000UI (pancréatine):

- **50** prescriptions hors AMM (**40,7%** des prescriptions)
- Motif:
 - **posologie** (100%)

UVESTEROL ADEC®

- **45** prescriptions hors AMM (**80,4%** des prescriptions)
- Motifs:
 - **posologie** (93,3%)
 - **âge** (66,7%)

VITAMINE K1® 2 mg/0,2 mL

- **31** prescriptions hors AMM (**79,49%** des prescriptions)
- Motifs:
 - **posologie** (100%)
 - **indication** (100%)
 - **âge** (100%)

NASONEX® (mométasone)

- **28** prescriptions hors AMM (**48,3%** des prescriptions)
- Motifs:
 - **indication** (88,1%)
 - **posologie** (57,1%)

Justifications des pratiques

Exemple classe ATC A11 - Vitamines

- 511 lignes de prescriptions : 23,5% de prescriptions
- 384 lignes de prescriptions hors AMM (75,2%)

EXEMPLE DE L'APPORT EN vitAMINE D (VVEDOSE®)

Apports médicamenteux élevés:

- **Hors AMM sur le plan posologique:** posologie > 1 ampoule tous les 3 mois
- **Hors AMM sur le plan de l'indication:** curative (en pédiatrie)

Elevés mais justifiés :

- Dans le **PNDS 2017**
- Troubles de **malabsorption** des vitamines liposolubles chez les patients atteints de mucoviscidose
- Augmentation de la **consommation** en **vitamines** antioxydantes, par **l'inflammation** pulmonaire chronique

Alternatives dans l'AMM ?

- **ZYMAD® 80 000 UI** : possède l'AMM en curatif. Pourrait être une alternative pour cette indication (mais en prophylaxie à certaines posologies, serait encore hors AMM)
- **ZYMAD® 10 000 UI** : posologie journalière (contrainte)
- **STEROXYL® ou DEDROXYL®** : posologie journalière (contrainte) et le colecalciferol permettrait d'atteindre plus facilement des taux sanguins en Vit D > à l'ergocalciférol (1)



Justifications des pratiques

Exemple classe ATC J01 - Antibactériens à usage systémique

- 261 lignes de prescriptions : 11,9% de prescriptions
- 160 lignes de prescriptions hors AMM (61,3%)

EXEMPLE DU ZITHROMAX® CP

Apports médicamenteux au long cours:

- **Hors AMM sur le plan posologique et durée de traitement:** 1 à 2 cp 3 fois par semaine (au long cours).
- **Hors AMM sur le plan de l'indication:** anti-inflammatoire bronchique dans l'hyperréactivité bronchique, et non en tant qu'antibiotique.
- **Hors AMM sur l'âge:** forme comprimé indiquée chez l'adulte.

Justifiés :

- **PNDS 2017**
- Quelques études randomisées (2) justifient l'utilisation de l'azithromycine en tant qu'**anti inflammatoire** chez les patients atteints de mucoviscidose : réduction du nombre d'exacerbations.
- Intégré dans les **recommandations internationales**
- **Cependant**, durée totale du traitement peu décrite : la plus longue étude étant sur 12 mois (patients souvent sous azithromycine depuis plusieurs années)



Alternatives dans l'AMM ?

- **Aucune**

Justifications des pratiques

Exemple classe ATC A02 - Médicaments pour les troubles de l'acidité

- 102 lignes de prescriptions : 4,7% de prescriptions
- 85 lignes de prescriptions hors AMM (83,3%)

EXEMPLE DES INHIBITEURS DE POMPE À PROTONS (IPP)

- **Hors AMM sur le plan de l'indication++:** améliorer l'absorption des extraits pancréatiques et des graisses
- **Hors AMM sur le plan de la durée de traitement:** au long cours
- **Hors AMM sur l'âge:** exemple de l'INEXIUM® 20 mg (AMM > 12 ans)
- **Hors AMM sur le plan posologique:** 40 mg et 60 mg chez des enfants de moins de 12 ans

Justifiés :

- **PNDS 2017**
- Une des **recommandations** de l'AFSSAPS (publié en 2008) (3)
- Une **méta-analyse** (4) confirme le rôle des IPP dans l'insuffisance pancréatique exocrine et l'amélioration des symptômes gastro-intestinaux et l'absorption des graisses (mais n'influence pas le statut nutritionnel, la fonction respiratoire, la qualité de vie ni la survie)

Alternatives dans l'AMM ?

- **Aucune**



Conclusion



Nombreuses molécules prescrites hors AMM

Par rapport aux AMM usuelles (posologie, indication, âge ...)
Pas de différences notables de pratiques entre les centres.



Prescriptions souvent adaptées à la population pédiatrique atteinte de mucoviscidose

Permet de décliner les pratiques par rapport au PNDS.



AMM des spécialités : bien souvent non adaptées à ces pratiques

Vers une démarche d'encadrement du hors AMM ? (exemple Kaftrio® et Kalydeco® en accès précoce pour les 6 à 11 ans).

Perspectives



Contribution à l'observatoire des traitements

Création dans le cadre du PNMR3



Vers un pharmacien acteur du parcours patient?

Mise en place d'entretiens pharmaceutiques



Elaboration d'un "guide" d'aide à la prescription

Proposition des spécialités pharmaceutiques les mieux adaptés



Quid de la responsabilité lors d'interactions médicamenteuses ou événements indésirables?

Croisement des données avec la base nationale de pharmacovigilance

Merci pour votre attention

**Anne-Laure Leroy – Interne en pharmacie CHU Rennes
Fabienne Aubin – Pharmacien Hôpital Sud CHU Rennes
Eric Deneuville – Pneumo-pédiatre CRCM pédiatrique CHU Rennes**

Bibliographie

PNDS 2017

(1) Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. Daley T, Hughan K, Rayas M, Kelly A, Tangpricha V. J Cyst Fibros. 2019 Oct;18 Suppl 2:S66-S73. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.022.

(2) Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases. Crosbie PA1, Woodhead MA. Eur Respir J. 2009 Jan;33(1):171-81. doi: 10.1183/09031936.00042208./ Traitement prolongé par les macrolides dans les bronchopathies chroniques. J. Frija-Masson, P.R. Burgel. La Lettre du Pneumologue • Vol. XVII - n° 1 - janvier-février 2014.

(3) Antisécrétoires gastriques chez l'enfant : recommandations de bonne pratique, Afssaps, juin 2008.

(4) Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. Sze May Ng et Helen S Moor. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD003424. DOI: 10.1002/14651858.CD003424.pub4.