

# Prescription hors AMM en pédiatrie

8ème journée régionale de pharmacovigilance et d'addictovigilance  
-9 octobre 2018-



Stéphanie Coopman-Degryse  
Unité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique  
Antenne Pédiatrique du Centre d'Investigation Clinique-CIC 1403  
Hôpital Jeanne de Flandre-CHU Lille

# Liens d'intérêts

- MSD
- AbbVie
- Pfizer
- Nestlé

Stéphanie Coopman-Degryse  
Unité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique  
Antenne Pédiatrique du Centre d'Investigation Clinique-CIC 1403  
Hôpital Jeanne de Flandre-CHU Lille

# Données insee au 1er janvier 2018

La France compte au 1er janvier 2018  
plus de **67** millions d'habitants

**+ 230 000** personnes  
par rapport à 2017



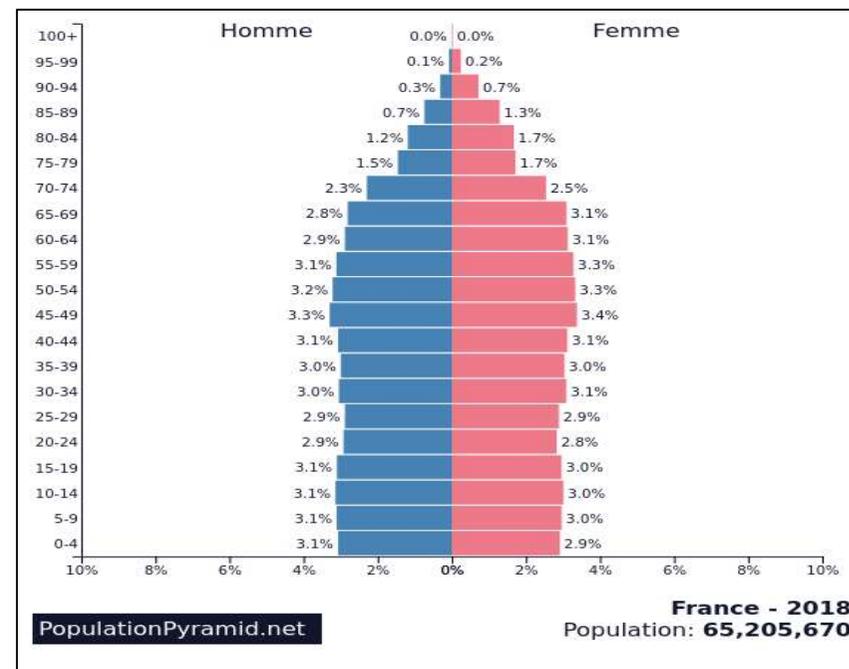
Bilan démographique 2017, Insee Première n° 1683



[insee.fr](http://insee.fr)



- 0-19ans : 24,4 %
- < 15 ans : 18,2 %  
    <18 ans : 21,9% au 01 janvier 2017



- 50 à 90% des M utilisés en pédiatrie ne sont ni étudiés ni évalués chez l'enfant

Belorgey C. Le règlement pédiatrique Européen. Guidelines européenne. Ateliers de Giens ; 7-10 oct 2006

- 35-40% des moins de 16 ans exposés à 1 prescription hors AMM (2011)
  - \* indication : 56%
  - \* dose inférieure à l'AMM : 26 %
  - \* dose supérieure à l'AMM : 20%
  - \* âge : 7,2%
  - \* voie d'administration : 3,5%
  - \* contre indication : 0,3%

A.Palmaro, et al. 2015

- 94% des médicaments prescrits en soins intensifs
- 67% des médicaments prescrits à l'hôpital
- 30% des médicaments prescrits en ville

- Risque d'EI plus important ?

30 % des M en cause dans un EI utilisés hors AMM (UK, à l'hopital)

RR=3,4 IC[1,26-9,4] (F, en ambulatoire)

<sup>4</sup>  
E.Autrtet-Lecas et al. 2006

- Indication
- Age
- Posologie
- Galénique

<b>Off-label use in terms of indication</b>	Changing the mode of use of authorized medicines (such as crushing tablets to prepare suspension)
	Authorized medicines, but whose authorization is only for a specific type of dosage form (such as a liquid preparation from a drug that is licensed only in tablet form)
	New drugs available under a specific authorization of manufacture (such as injections of caffeine for apnea of premature neonates)
	Using raw material as drugs in the absence of pharmaceutical grade raw material available
	Drugs used before authorization is awarded and imported drugs (drugs imported from country where they are authorized).
<b>Off-label use in an indication as defined the marketing authorization, but for which the context is changed</b>	Doses below or above those defined in the marketing authorization
	Dose modifications compared with that specified in the marketing authorization
	Use in an age not defined the marketing authorization
	Route of administration different from that defined by the marketing authorization
	Formulation not assessed in children

Table I: Different types of off-label status by S Conroy, BMJ 2000 (11)

# Circonstances

Avec encadrement réglementaire :

- **Autorisation Temporaire d'Utilisation** (L.5121-12 du CSP) : maladie grave ou rare, en dehors d'un essai clinique, absence d'autre traitement approprié, mise en œuvre du traitement ne pouvant être différée. Procédure exceptionnelle, française, dérogatoire, depuis 1994, contrôlée par l'ANSM
  - \* nominative
  - \* de cohorte
- **Recommandation Temporaire d'Utilisation** : indication ou conditions d'utilisation en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU. L'objectif des RTU est de sécuriser la prescription hors AMM, sans toutefois pouvoir se substituer aux essais cliniques

Sans encadrement réglementaire :

- M réservé à l'adulte = contre-indiqué en pédiatrie
- M dépourvus de mention particulière chez l'enfant
- M ayant une AMM pédiatrique dans au moins une indication

# M réservés à l'adulte = contre-indiqués en pédiatrie

- CI fondée sur un **risque réel pour l'enfant** :  
R de toxicité, fausse route des gélules avant 5 ans,  
**CI Absolue** qui *ne devrait pas* être outrepassée
- CI « **relative** »
  - \* « **absence** » d'indication pédiatrique : pas d'essai dans la classe d'âge et donc pas d'évaluation = pas de preuve d'efficacité
  - \* absence de **posologie pédiatrique**  
extrapolation depuis la posologie adulte ou de la classe d'âge supérieure  
# Surface corporelle ou poids  
? Capacité d'élimination hépatique et/ou rénale ; liaison aux protéines plasmatiques ; volume de distribution
  - \* absence de **forme galénique** pédiatrique

## Prescription initiale hospitalière Médicaments récents, coûteux

\* « **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du **védolizumab** chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. **Aucune donnée** n'est disponible »

\* **Rectocolite hémorragique pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité d'**HUMIRA®** chez les enfants de **4 à 17 ans n'ont pas été établies**. Aucune donnée n'est disponible. Il n'y a **pas d'utilisation justifiée** d'**HUMIRA®** chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication

\* La posologie recommandée d'**HUMIRA®** pour les patients atteints de la **maladie de Crohn** âgés de **6 à 17 ans dépend du poids corporel** (tableau 4). **HUMIRA®** est administré en injection sous-cutanée.

\* La posologie recommandée d'**HUMIRA®** pour les enfants et les adolescents atteints d'**uvéïte** à partir de l'âge **de 2 ans** dépend du poids corporel

HUMIRA 20 mg / sem pour A. depuis ses 18 mois



## Prescription ambulatoire Médicaments anciens

ENTOCORT 3 mg **Réservé à l'adulte**

MIKICORT 3mg **ne doit pas être administré à l'enfant de moins de 12 ans** en raison d'une **expérience insuffisante et d'un risque possible** d'insuffisance surrénale dans ce groupe d'âge.

Adolescent

La sécurité et l'efficacité du MIKICORT 3mg chez l'adolescent de 12 à 18 ans n'ont jusqu'ici **pas été établies**. Les données actuellement disponibles concernant des patients adolescents (12 à 18 ans) atteints de maladie de Crohn ou d'hépatite auto-immune sont décrites dans les rubriques [Effets indésirables](#) et [Pharmacodynamie](#), mais **aucune recommandation de posologie ne peut être faite**.

The initial dose of budesonide is 9 mg, doses up to 12 mg have been used for the first 4 weeks for induction of remission in children. Budesonide can be tapered within 10–12 weeks.

Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease.  
Ruemmele FM1, Veres G2, Kolho KL, et al. J Crohns Colitis. 2014

# M réservés à l'adulte = contre-indiqués en pédiatrie

- CI fondée sur un **risque réel pour l'enfant** :  
R de toxicité, fausse route des gélules avant 5 ans,  
**CI Absolue** qui **ne devrait pas** être outrepassée
- CI « **relative** »
  - \* « **absence** » d'indication pédiatrique : pas d'essai dans la classe d'âge et donc pas d'évaluation = pas de preuve d'efficacité
  - \* absence de **posologie pédiatrique**  
extrapolation depuis la posologie adulte ou de la classe d'âge supérieure  
# Surface corporelle ou poids  
? Capacité d'élimination hépatique et/ou rénale ; liaison aux protéines plasmatiques ; volume de distribution
  - \* absence de **forme galénique** pédiatrique
    - préparation hospitalière : propranolol prévention primaire des hémorragies digestives sur varices œsophagiennes
    - « détournement » : NaCL 20% injectable, administré PO aux nourrissons
    - « bidouille » : IMUREL



# AMM pédiatrique dans au moins une indication

- Efficace et sûr dans une autre catégorie d'âge pour la même pathologie :  
Pathologie =  
Posologie ≠  
Galénique ≠ ou =
- Posologie et galénique adaptées dans d'autres indications dans la même catégorie d'âge :  
Pathologie ≠  
Posologie = ou ≠  
Galénique =

**Océane**, 11 mois, 8 kg, 2eme/3

Régurgitations

Difficultés alimentaires de majoration récente

Douleurs

Croissance régulière à -2 DS

Endoscopie œsogastroduodénale :  
œsophagite grade ulcérée II



Dr G. Malou  
Pédiatre



*Lille, 4 Octobre 2018*

*Océane D,*

*11 mois, 8 kg*

*INEXIUM : per os 8 mg /J*

*QSP 4 semaines*

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive letter 'A' or similar character.

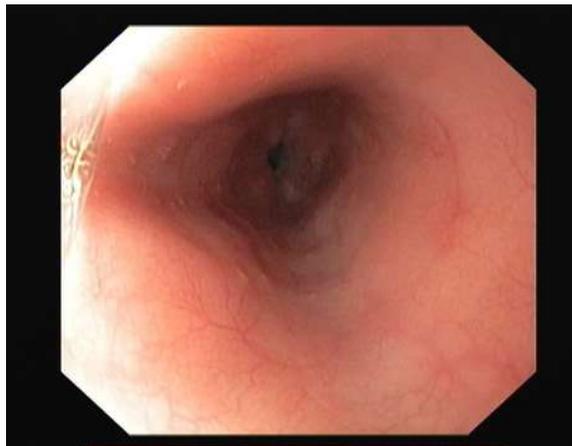
Aucun IPP n'a d'AMM chez l'enfant avant l'âge d'1 an. Cependant, le cas échéant, le traitement par **IPP est recommandé même avant un an** (Grade C), en privilégiant les spécialités qui ont une **AMM chez le petit enfant**.

<p><b>Oméprazole</b></p>	<p><b>A partir de 1 an</b>  <b>Gélule à microgranules gastro-résistants :</b>          - œsophagite par reflux : 1 mg/kg/j pendant 4 à 8 semaines          - &gt; 10 kg et &lt; 20 kg : 10 mg/j. Si nécessaire, cette dose peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour,          &gt; 20 kg : 20 mg/j.</p>
<p><b>Esoméprazole</b></p>	<p>• <b>De 1 à 11 ans</b>  <b>Forme pédiatrique en sachet :</b>          - RGO symptomatique : 10 mg/j pendant au maximum 8 semaines          - œsophagite par reflux : &gt; 10 kg et &lt; 20 kg : 10 mg/j pendant 8 semaines          &gt; 20 kg : 10 ou 20 mg/j pendant 8 semaines          • <b>A partir de 12 ans</b>  <b>Comprimé dispersible à microgranules gastro-résistants :</b>          - RGO symptomatique: 20 mg/j pendant 4 semaines          - œsophagite par reflux : 40 mg/j pendant 4 à 8 semaines.          - traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien : 20 mg/j</p>
<p><b>Pantoprazole</b></p>	<p><b>A partir de 12 ans</b>  <b>Comprimé gastro-résistant :</b>          - RGO symptomatique : 20 mg/j pendant 2 à 4 semaines          - œsophagite par reflux : 20 mg/j pendant 4 à 8 semaines          - traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien : 20 mg/j voire 40 mg/j en cas de récurrence.</p>

En cas de RGO avec **œsophagite**, un IPP peut être utilisé en première intention et poursuivi pendant **2 à 3 mois**.

**Lucas**, 4 ans, 16 kg, 1er/3,  
ATCD : régurgitations isolées et asthme du nourrisson  
HDM : pyrosis depuis une semaine  
dysphagie depuis 2jours

Endoscopie œsogastroduodénale :  
œsophagite grade 1



Dr G. Malou  
Pédiatre



*Lille, 4 Octobre 2018*

*Lucas D,*

*4 ans, 16 kg*

*INEXIUM : per os 16 mg /J*

*QSP 6 semaines*

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'G. Malou'.

- 3.14 Based on expert opinion, the working group suggests a 4 to 8 week trial of PPIs for typical symptoms (heartburn, retrosternal or epigastric pain) in children as a diagnostic test for GERD.

Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN.

[J Pediatr Gastroenterol Nutr.](#) 2009



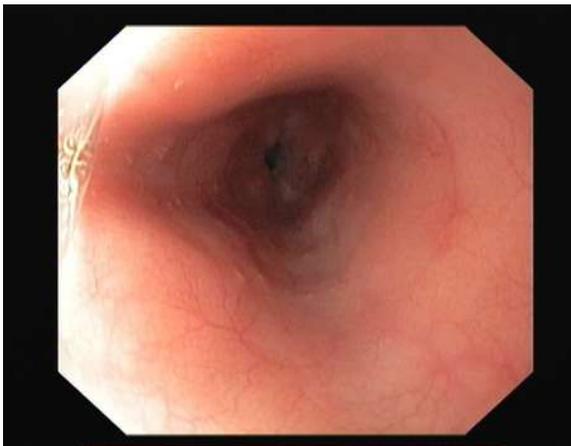
- En cas d'oesophagite non sévère, l'objectif du traitement est symptomatique. Les IPP sont recommandés en première intention à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) pendant 4 semaines (Grade A). En cas de persistance des symptômes, il est recommandé de prescrire une pleine dose.



<p><b>Esoméprazole</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>De 1 à 11 ans</b> <b>Forme pédiatrique en sachet :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RGO symptomatique : 10 mg/j pendant au maximum 8 semaines</li> <li>- œsophagite par reflux : &gt; 10 kg et &lt; 20 kg : 10 mg/j pendant 8 semaines</li> <li>&gt; 20 kg : 10 ou 20 mg/j pendant 8 semaines</li> </ul> </li> <li>• <b>A partir de 12 ans</b> <b>Comprimé dispersible à microgranules gastro-résistants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RGO symptomatique: 20 mg/j pendant 4 semaines</li> <li>- œsophagite par reflux : 40 mg/j pendant 4 à 8 semaines.</li> <li>- traitement d'entretien et prévention des récives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien : 20 mg/j</li> </ul> </li> </ul>
----------------------------	---

**Lucas**, 4 ans, 16 kg, 1er/3,  
ATCD : régurgitations isolées et asthme du nourrisson  
HDM : pyrosis depuis une semaine  
dysphagie depuis 2jours

Endoscopie œsogastroduodénale :  
œsophagite grade 1



Biopsie : **œsophagite à éosinophiles**



Dr G. Malou  
Pédiatre



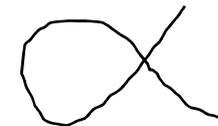
*Lille, 4 Octobre 2018*

*Lucas D,*

*4 ans, 16 kg*

*INEXIUM : per os 16 mg /J*

*QSP 6 semaines*



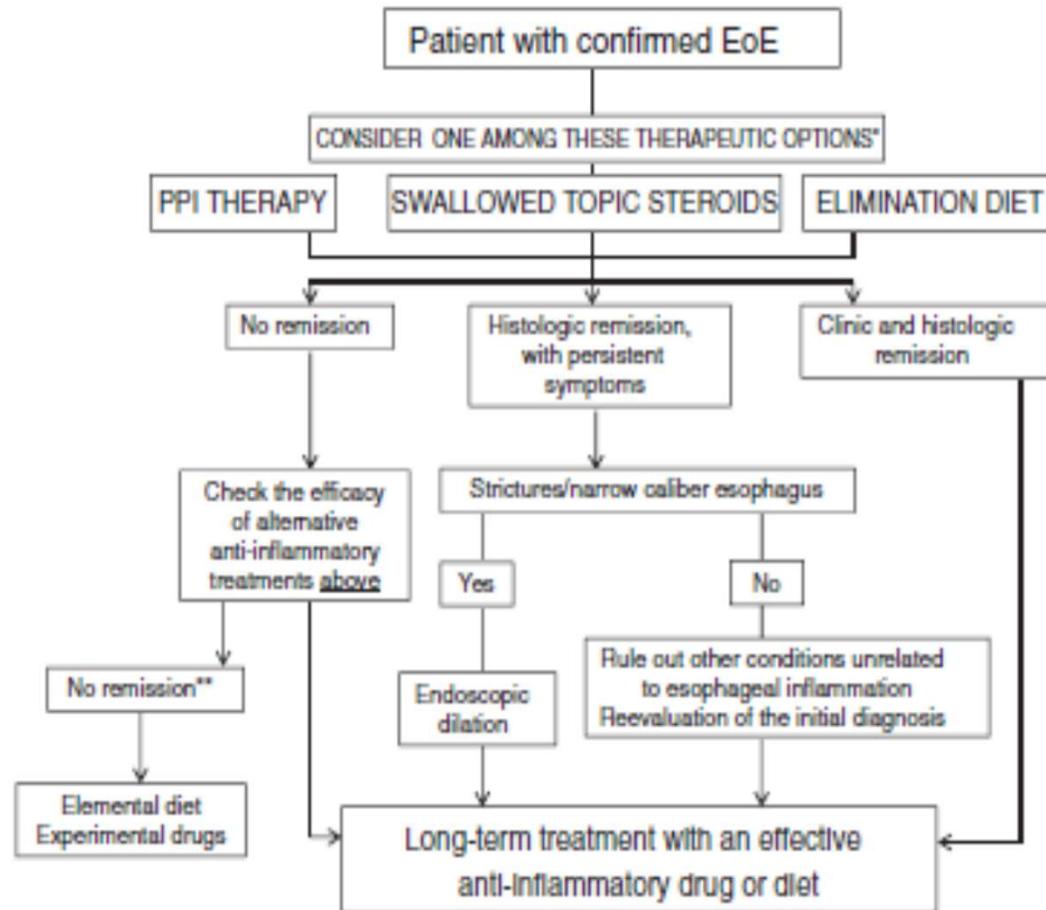
# OEsophagite à éosinophiles :



## Prescription « experte »

Therapeutic algorithm for eosinophilic esophagitis in clinical practice by Lucendo et al. 2018

Recommandations claires...



...et moins claires...

\*In patients with persistent symptoms under anti-inflammatory therapy, endoscopic dilation should be considered

\*\* Refer the patient to an EoE center

**Justine**, 2 mois et demi, 4kg 600, 3eme/3

ATCD : grossesse et naissance normales, lait maternisé d'emblée, prise de poids normale, examen normal

Multiples consultations chez le médecin traitant et aux urgences pour :



- pleurs
- difficultés alimentaires (repas longs)
- régurgitations

multiples changements de lait

Œsophagite?  
Reflux gastro œsophagien?  
Colique?  
Erreur diététique ?  
Autre...?



Dr G. Malou  
Pédiatre



Lille, 4 Octobre 2018

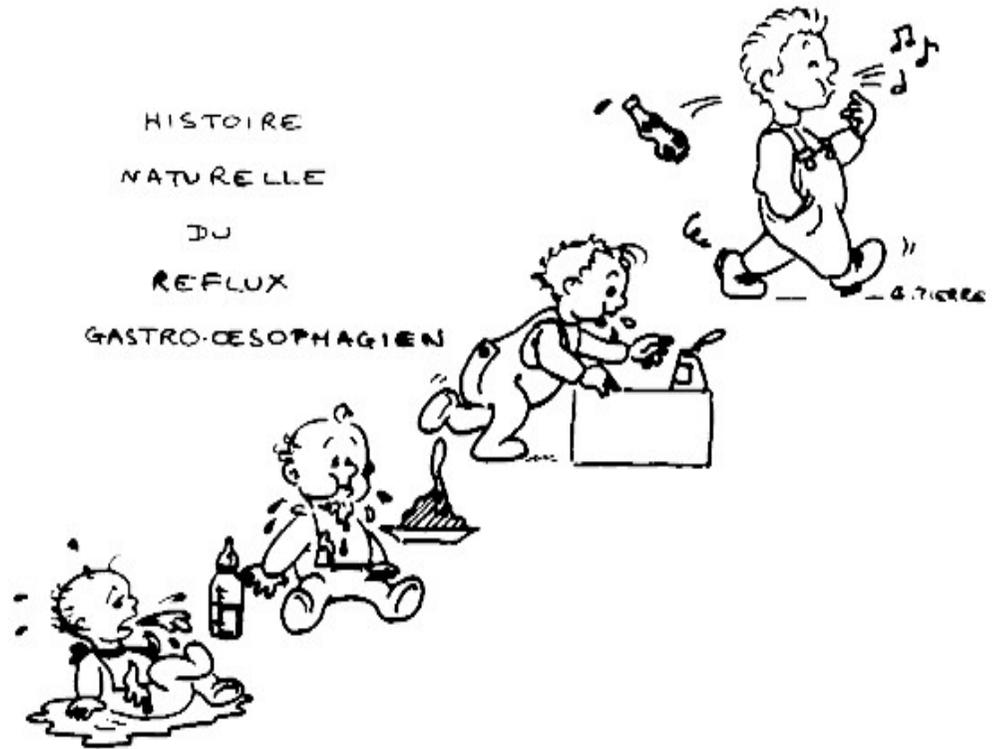
Justine D,  
2,5 mois, 4kg600

INEXIUM : 1 mg/kg/j

QSP 4 semaines  
à renouveler 3 fois



HISTOIRE  
NATURELLE  
DU  
REFLUX  
GASTRO-OESOPHAGIEN



## Hors AMM :

## Hors recommandations :

*Chez le nourrisson*, les régurgitations simples ne justifient pas un traitement par IPP. Seul un RGO acide authentifié relève d'un traitement par IPP (Accord professionnel), pendant 2 à 3 mois.



3.13 Based on expert opinion, the working group suggests that a trial of PPIs should not be used as a diagnostic test for GERD in infants.

Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN. [J Pediatr Gastroenterol Nutr.](#) 2009

## Hors bénéfice ...

### **SITUATIONS COURANTES EN PEDIATRIE**

Il n'est pas recommandé de traiter par IPP :

- les coliques ou les pleurs isolés du nourrisson (Accord professionnel) ;
- une dyspepsie du grand enfant (Accord professionnel) ;
- un malaise du nourrisson (Accord professionnel).



Prescriptions d'IPP chez le nourrisson de moins de 1 an, aux urgences pédiatriques de Lille, pour RGO à expression digestive, considéré comme pathologique (2015)

<b>Nombre d'inclus</b>	<b>N=189</b>
Taux de prescription des IPP	39,1% (n=74)
Présentation clinique du sous-groupe des nourrissons sortis sous IPP	<b>Pleurs prolongés, pleurs pendant l'alimentation, inconfort, difficultés alimentaires, retentissement pondéral et hypertonie postérieure</b>
Avis gastro-pédiatrique	16,2% (n=12)
Réalisation d'une endoscopie Œso-Gastro-Duodénale	<b>1,4% (n=1)</b>
Posologie des IPP/durée moyenne du traitement	> 1 mg/kg/j dans 53% des cas / 4 semaines
Conseil d'une consultation de contrôle	<b>94,7% (n=72) avec un délais moyen de 7 jours</b>
<b>Taux de participation au questionnaire téléphonique</b>	<b>78,3% (n=58)</b>
Motif de consultation : échec sous traitement	<b>60,6% (n=35)</b>
Réalisation d'une endoscopie Œso-Gastro-Duodénale	<b>27% (n=20)</b>
Évolution globale sous traitement	34,5% de guérison totale et 40% de guérison partielle
Présentation clinique initiale des nourrissons selon leur réponse au traitement	<b>Pas de différence significative entre les sous-groupes de nourrissons guéris et non guéris</b>

# M dépourvus de mention particulière chez l'enfant.

Ayant pourtant parfois une indication pouvant correspondre à une pathologie pédiatrique

- \* posologie adaptable à l'enfant ?
- \* galénique adaptable à l'enfant ?

- **Information complète :**

- \* absence alternative thérapeutique
- \* risques encourus
- \* contraintes et bénéfices potentiels
- \* modalités de mise à disposition (dispensation à l'hôpital ou en ville)
- \* modalités de prise en charge par l'Assurance maladie
- \* ? Information écrite ?

- **Justification :**

- \* traitement reconnu efficace et non dangereux par la communauté médicale au vu de la littérature scientifique
- \* indication « indispensable » au regard de l'état du patient, de sa demande et des connaissances scientifiques du moment

- **Ordonnance :**

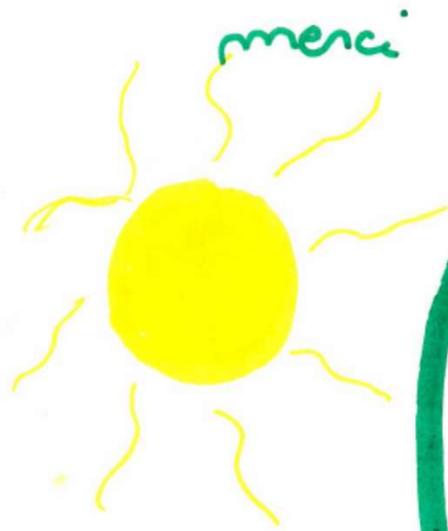
- \* portant la mention « hors AMM » ou « NR »
- \* détail et explication de la posologie prescrite

- En dehors des RTU, théoriquement non pris en charge par l'assurance maladie.

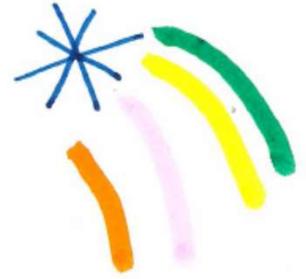
## Justification et « encadrement » des prescriptions hors AMM sans cadre réglementaire en pédiatrie

- Certitude diagnostique
- Pas d'autre alternative sûre et efficace
- Limitée dans le temps, pas de prescription systématique
- Surveillance de l'efficacité et de la tolérance

- Recommandations des sociétés savantes
- Bibliographie
- Avis d'experts
- Avis de « l'expert »
  
- RCP
- Protocole de service
- Formation
- Collaboration avec pharmaciens hospitaliers ou d'officine



merci



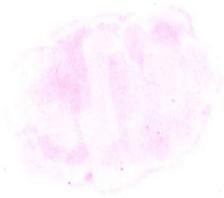
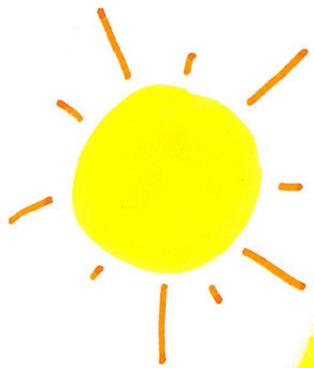
MERCI

merci

de tout mon cœur

MERCI





MERCI!

