

LINEZOLIDE (n'ayant pas d'AMM en pédiatrie en ville)

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 19 août 2008

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ EN DATE DU 8 AVRIL 2009

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui Non

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui Non

Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 1^{ER} DÉCEMBRE 2008 (en annexe)

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare concernée

Mucoviscidose

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des infections à germes à Gram positif sensibles chez l'enfant et l'adolescent en cas d'intolérance ou de résistance au traitement standard des infections ou de la colonisation broncho pulmonaires

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, le Linezolide constitue un traitement indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée.

Posologie

Chez l'adulte, 600 mg deux fois par jour ; en l'absence d'AMM, il n'y a pas de posologie recommandée en pédiatrie ; néanmoins les données pharmacocinétiques montrent que :

- chez les enfants âgés d'1 semaine à 12 ans, l'administration quotidienne de 10 mg/kg par jour conduit à des expositions approchant celles obtenues après administration quotidienne de 600 mg 2 fois par jour à des adultes ;

- chez les adolescents de 12 à 17 ans, les paramètres pharmacocinétiques sont similaires à ceux de l'adulte.

Modalités d'utilisation

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)¹, une surveillance particulière s'impose, en raison du risque de survenue de neuropathie périphérique ou optique surtout en cas de traitement au long cours, d'une part, et du risque hématologique, d'autre part.

Les prescripteurs devront disposer d'observations bien documentées qui pourront constituer "une base de données".

Nombre de patients concernés : Pas de donnée disponible

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Si oui, préciser les modalités :

ARGUMENTAIRE

Les patients atteints de mucoviscidose présentent des infections broncho-pulmonaires mettant en jeu le pronostic respiratoire et le pronostic vital. Après utilisation des familles d'antibiotiques de première intention (bêta-lactamines, aminosides, etc.), le recours au linézolide peut être nécessaire après identification du germe en cause. Afin d'adapter l'antibiothérapie, la sensibilité du germe en cause à cet antibiotique doit être recherchée. En fonction des résultats de l'antibiogramme, il peut n'y avoir aucune alternative thérapeutique.

Les mesures de surveillance préconisées dans le PNDS doivent être respectées.

Ces conclusions proviennent du PNDS Mucoviscidose de novembre 2006.

L'Afssaps, dans son avis du 1^{er} décembre 2008, fait état « de données nouvelles concernant les données pédiatriques disponibles pour le linézolide » : « ces données ne permettent pas d'accorder une indication du linézolide chez l'enfant ou l'adolescent ». Mais, « au vu de l'efficacité et des résultats microbiologiques du linézolide, des situations exceptionnelles (...) dans lesquelles le linézolide apparaît le seul traitement possible et approprié pourraient néanmoins être retenues pour la prise en charge de l'enfant et de l'adolescent ».

Les données pharmacocinétiques obtenues chez l'enfant permettent d'obtenir des équivalents en termes de posologie par rapport à celles recommandées chez l'adulte.

¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins « Mucoviscidose » - HAS Novembre 2006

Annexe : Avis de l'Afssaps en date du 1^{er} décembre 2008



Avis en date du : 1^{er} décembre 2008

Concernant : linézolide

En vue de compléter l'avis de la HAS ci-joint
Transmis par la HAS en date du : 9 octobre 2008

Maladie rare concernée : **mucoviscidose (Guide ALD novembre 2006, actualisé en janvier 2008)**

Indications: traitement des infections à germes à Gram positif sensibles (hors AMM en pédiatrie)

Modalités d'utilisation : selon l'AMM

Une surveillance particulière s'impose en raison du risque de survenue de neuropathie périphérique ou optique surtout en cas de traitement au long cours et risque hématologique.

Existence de nouvelles données, concernant l'efficacité présumée ou les effets indésirables éventuels, susceptibles de modifier les conclusions de la dernière actualisation du guide ALD émis par la HAS

Oui

Non

Si oui, préciser lesquelles :

En avril 2008, une évaluation de l'ensemble des données pédiatriques disponibles pour le linézolide (pharmacocinétiques, efficacité et sécurité d'emploi) a été finalisée au niveau européen (« European worksharing paediatric project »).

En ce qui concerne la sécurité d'emploi, bien que le profil d'événements indésirables et d'effets indésirables rapportés respectivement dans les essais cliniques et depuis la commercialisation apparaissent similaires à ceux observés chez les adultes, les données disponibles sont trop limitées pour établir clairement la sécurité d'emploi chez l'enfant et l'adolescent. En effet, les études cliniques, le plus souvent sans groupe contrôle, les pathologies concomitantes et traitées et la variabilité des doses de linézolide utilisées rendent l'analyse difficile. Certaines études et données de pharmacovigilance suggèrent même que certains effets indésirables tels que les effets hépatiques et hématologiques pourraient être plus fréquents chez l'enfant mais aucune preuve formelle n'a pu être mise en évidence.

Par conséquent, cette évaluation européenne a conclu qu'aucune indication du linézolide chez l'enfant ou l'adolescent ne pouvait être accordée au linézolide.

En revanche, au vu de l'efficacité et des résultats microbiologiques du linézolide, des situations exceptionnelles (telles qu'une intolérance ou une résistance au traitement « standard » des infections ou de la colonisation) dans lesquelles le linézolide apparaît le seul traitement possible et approprié pourraient néanmoins être retenues pour la prise en charge de la mucoviscidose de l'enfant et de l'adolescent.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication ou la population cible concernée

Oui

Non

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Non

Si oui, préciser les modalités :

Suivi national de pharmacovigilance déjà en place pour ce médicament

ONDANSETRON (n'ayant pas d'AMM en ville)

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 19 août 2008

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ EN DATE DU 8 AVRIL 2009

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui Non

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui Non

Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 1^{ER} DÉCEMBRE 2008 (en annexe)

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare concernée

Mucoviscidose

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Prévention et traitement des nausées et vomissements dus à certains traitements antibiotiques, en deuxième intention, après échec des autres anti émétiques.

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, l'Ordansetron constitue un traitement indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée.

Posologie

Identique à celle retenue dans les indications de l'AMM du produit

Modalités d'utilisation

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)¹, celles définies pour les autres indications ayant l'AMM

¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins « Mucoviscidose » - HAS Novembre 2006

Nombre de patients concernés : Pas de donnée disponible

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Si oui, préciser les modalités :

ARGUMENTAIRE

Les patients atteints de mucoviscidose présentent des infections broncho-pulmonaires à germes multirésistants pouvant nécessiter une antibiothérapie prolongée. Certains antibiotiques utilisés dans le traitement de l'infection par *P. aeruginosa* chez ces patients sont responsables de nausées et de vomissements (si tous les antibiotiques peuvent être concernés chez un individu donné, la classe des carbapénems est particulièrement en causes). Ces troubles digestifs sont le plus souvent très bien prévenus par l'ondansétron à l'exclusion de tout autre médicament. En l'absence de ce médicament les carbapénems ne peuvent être utilisés chez certains patients, ce qui peut avoir, lorsque *P. aeruginosa* n'est plus sensible qu'aux molécules de cette famille, des conséquences graves sur l'évolution de la fonction respiratoire. Si la molécule est utilisée malgré tout, les troubles digestifs peuvent non seulement grever la qualité de vie déjà largement altérée, mais aussi engager le pronostic à moyen ou long terme en dégradant l'état nutritionnel.

Bien qu'il ne dispose pas d'AMM en ville, l'utilisation de l'ondansétron est justifiée après échec des autres anti-émétiques

Ces conclusions proviennent du PNDS Mucoviscidose de novembre 2006.

Depuis l'édition du PNDS Mucoviscidose, il n'y a pas de nouvelle donnée susceptible de modifier les conclusions ci-dessus.

Avis en date du : 1^{er} décembre 2008

Concernant : ondansétron

En vue de compléter l'avis de la HAS ci-joint
Transmis par la HAS en date du : 9 octobre 2008

Maladie rare concernée : **mucoviscidose (Guide ALD novembre 2006, actualisé en janvier 2008)**
Indication: prévention et traitement des nausées et vomissements produits par certains traitements antibiotiques (Hors AMM)

Existence de nouvelles données, concernant l'efficacité présumée ou les effets indésirables éventuels, susceptibles de modifier les conclusions de la dernière actualisation du guide ALD émis par la HAS

Oui Non X

Si oui, préciser lesquelles :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication ou la population cible concernée

Oui Non X

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui Non X

Si oui, préciser les modalités :

DEXCHLORPHENIRAMINE INJECTABLE (non remboursé en ville dans l'état actuel de la législation)

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 19 août 2008

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ EN DATE DU 8 AVRIL 2009

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui Non

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui Non

Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 1^{ER} DÉCEMBRE 2008 (en annexe)

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare concernée

Mucoviscidose

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des phénomènes allergiques dus à certains traitements antibiotiques

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, la Dexchlorpheniramine injectable constitue un traitement indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée.

Posologie

1 ampoule, à renouveler 1 fois en cas de besoin

Modalités d'utilisation

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)¹, réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois. Voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée

¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins « Mucoviscidose » - HAS Novembre 2006

Nombre de patients concernés : Pas de donnée disponible

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Si oui, préciser les modalités :

ARGUMENTAIRE

Certains patients atteints de mucoviscidose présentent des infections broncho-pulmonaires à germes multirésistants nécessitant une antibiothérapie adaptée. Chez ces patients porteurs de germes multirésistants, les effets secondaires des médicaments se multiplient. Les « allergies » aux antibiotiques sont relativement fréquentes, répondant le plus souvent à un mécanisme non IgE médié. Dans cette situation, lorsque l'allergie de type I a été écartée, l'administration de dexchlorphéniramine injectable permet d'améliorer la tolérance de ces antibiotiques dont il est difficile de se passer.

Ces conclusions proviennent du PNDS Mucoviscidose de novembre 2006.

Depuis l'édition du PNDS Mucoviscidose, il n'y a pas de nouvelle donnée susceptible de modifier les conclusions ci-dessus.

Avis en date du : 1^{er} décembre 2008

Concernant : dexchlorphéniramine injectable

En vue de compléter l'avis de la HAS ci-joint
Transmis par la HAS en date du : 9 octobre 2008

Maladie rare concernée : **mucoviscidose (Guide ALD novembre 2006, actualisé en janvier 2008)**
Indication : Traitement des phénomènes allergiques produits par certains traitements antibiotiques
(Non remboursé en l'état actuel de la réglementation)

Existence de nouvelles données, concernant l'efficacité présumée ou les effets indésirables éventuels, susceptibles de modifier les conclusions de la dernière actualisation du guide ALD émis par la HAS

Oui Non X

Si oui, préciser lesquelles :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication ou la population cible concernée

Oui : Non X

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui Non X

Si oui, préciser les modalités :

SÉLÉNIUM (Non remboursé en l'état actuel de la réglementation)

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 19 août 2008

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ EN DATE DU 8 AVRIL 2009

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui Non

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui Non

Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 1^{ER} DÉCEMBRE 2008 (en annexe)

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare concernée

Mucoviscidose

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement de la carence en sélénium

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, le Sélénium constitue un traitement indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée.

Posologie

Adaptée aux dosages sériques

Modalités d'utilisation

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)¹, voie orale

¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins « Mucoviscidose » - HAS Novembre 2006

Nombre de patients concernés : Pas de donnée disponible

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Si oui, préciser les modalités :

ARGUMENTAIRE

Les patients atteints de mucoviscidose présentent une carence nutritionnelle due à une mauvaise absorption, une augmentation des pertes énergétiques, une anorexie. L'alimentation doit être riche, équilibrée, adaptée à la croissance chez l'enfant et au maintien d'un poids normal chez l'adulte. La carence en sélénium est rare et ne concerne que les patients très dénutris. Lorsque le déficit est identifié par le dosage sérique, l'apport de sélénium est important pour la prise en charge de ces patients. Il n'y a pas d'alternative thérapeutique.

Ces conclusions proviennent du PNDS Mucoviscidose de novembre 2006.

Depuis l'édition du PNDS Mucoviscidose, il n'y a pas de nouvelle donnée susceptible de modifier les conclusions ci-dessus.

Avis en date du : 1^{er} décembre 2008

Concernant : sélénium

En vue de compléter l'avis de la HAS ci-joint
Transmis par la HAS en date du : 9 octobre 2008

Maladie rare concernée : **mucoviscidose (Guide ALD novembre 2006, actualisé en janvier 2008)**
Indication : traitement de la carence en sélénium (Non remboursé en l'état actuel de la réglementation)

Existence de nouvelles données, concernant l'efficacité présumée ou les effets indésirables éventuels, susceptibles de modifier les conclusions de la dernière actualisation du guide ALD émis par la HAS

Oui Non

Si oui, préciser lesquelles :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication ou la population cible concernée

Oui Non

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui Non

Si oui, préciser les modalités :

VACCIN DE L'HEPATITE A (non remboursé en l'état actuel de la législation)

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 19 août 2008

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ EN DATE DU 8 AVRIL 2009

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui Non

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui Non

Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 1^{ER} DÉCEMBRE 2008 (en annexe)

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare concernée

Mucoviscidose

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Prévention de l'hépatite A

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, le vaccin contre l'hépatite A constitue un traitement indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée.

Posologie

1 dose suivie d'un rappel 6 à 12 mois plus tard

Modalités d'utilisation

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)¹, administration intramusculaire :

¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins « Mucoviscidose » - HAS Novembre 2006

- chez l'adulte : dans le muscle deltoïde
- chez le nourrisson avant 2 ans : dans la partie antérolatérale de la cuisse

Nombre de patients concernés : au maximum 6000 personnes

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Si oui, préciser les modalités :

ARGUMENTAIRE

La prévention des hépatites est essentielle chez ces patients à risque de complications hépatiques. Outre les vaccins du calendrier vaccinal, la vaccination contre l'hépatite A est recommandée : elle est le seul moyen de prévention.

Ces conclusions proviennent du PNDS Mucoviscidose de novembre 2006.

Depuis l'édition du PNDS Mucoviscidose, le **Haut Conseil de la santé publique** a modifié son avis relatif aux recommandations de la vaccination préventive ciblée contre l'hépatite A : il **a étendu les indications** définies dans le calendrier vaccinal 2008 **aux « patients atteints de pathologies hépato-biliaires chroniques susceptibles d'évoluer vers une hépatite chronique dont la mucoviscidose »** (avis du 13 février 2009).

Avis en date du : 1^{er} décembre 2008

Concernant : vaccin de l'hépatite A

En vue de compléter l'avis de la HAS ci-joint
Transmis par la HAS en date du : 9 octobre 2008

Maladie rare concernée : **mucoviscidose (Guide ALD novembre 2006, actualisé en janvier 2008)**

Indication: prévention de l'hépatite A (Non remboursé en l'état actuel de la réglementation)

Existence de nouvelles données, concernant l'efficacité présumée ou les effets indésirables éventuels, susceptibles de modifier les conclusions de la dernière actualisation du guide ALD émis par la HAS

Oui

Non

Si oui, préciser lesquelles :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication ou la population cible concernée

Oui

Non

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Non