

JOURNÉE ANNUELLE

3^{ème} ÉDITION

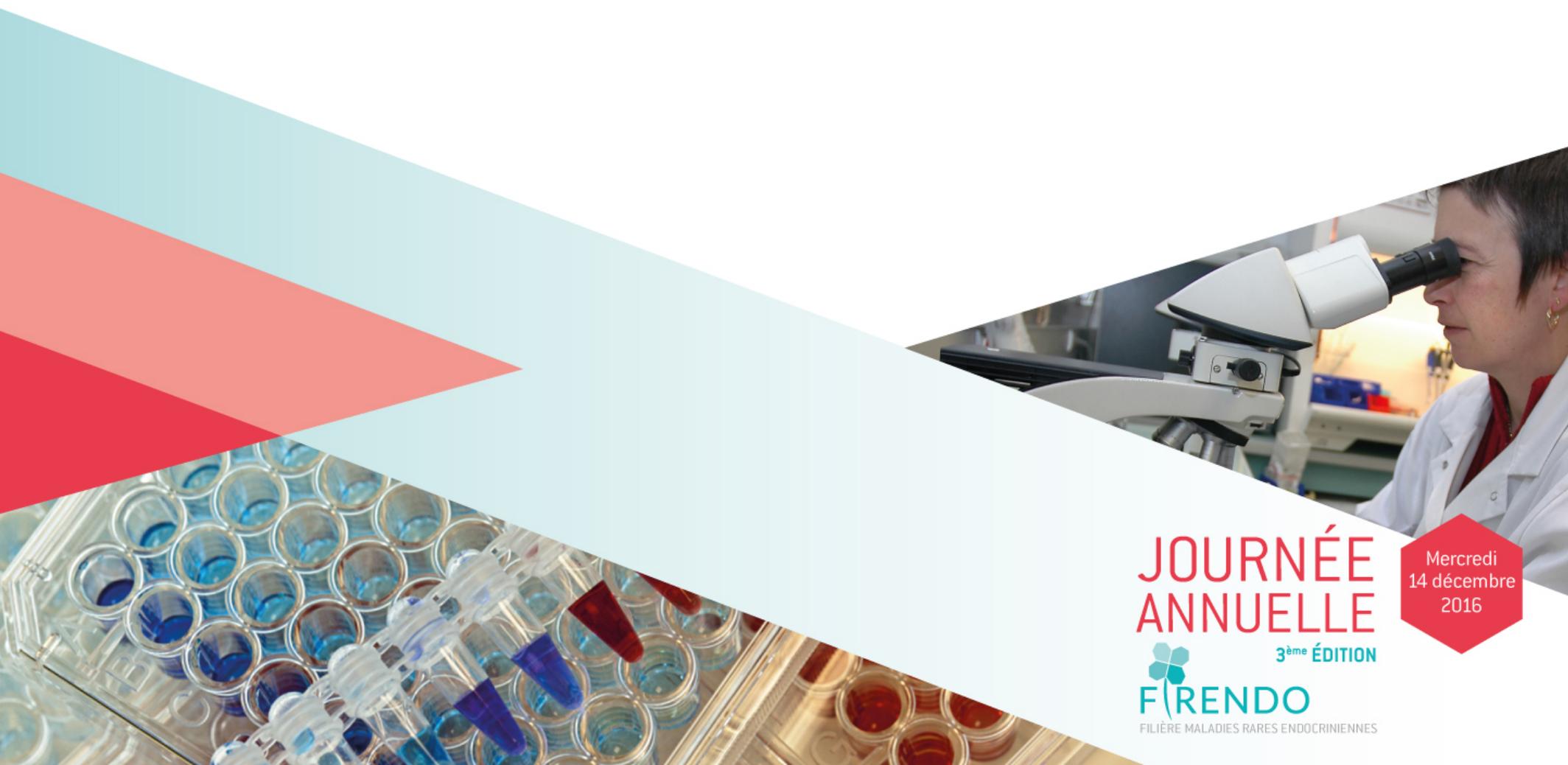


FILIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

Mercredi
14 décembre
2016



GROUPE DE TRAVAIL 4 : BONNES PRATIQUES ET RECOMMANDATIONS



JOURNÉE
ANNUELLE
3^{ème} ÉDITION
FIRENDO
FILIERE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

Mercredi
14 décembre
2016

Groupe de travail # 4

3 missions principales :

Les médicaments hors AMM

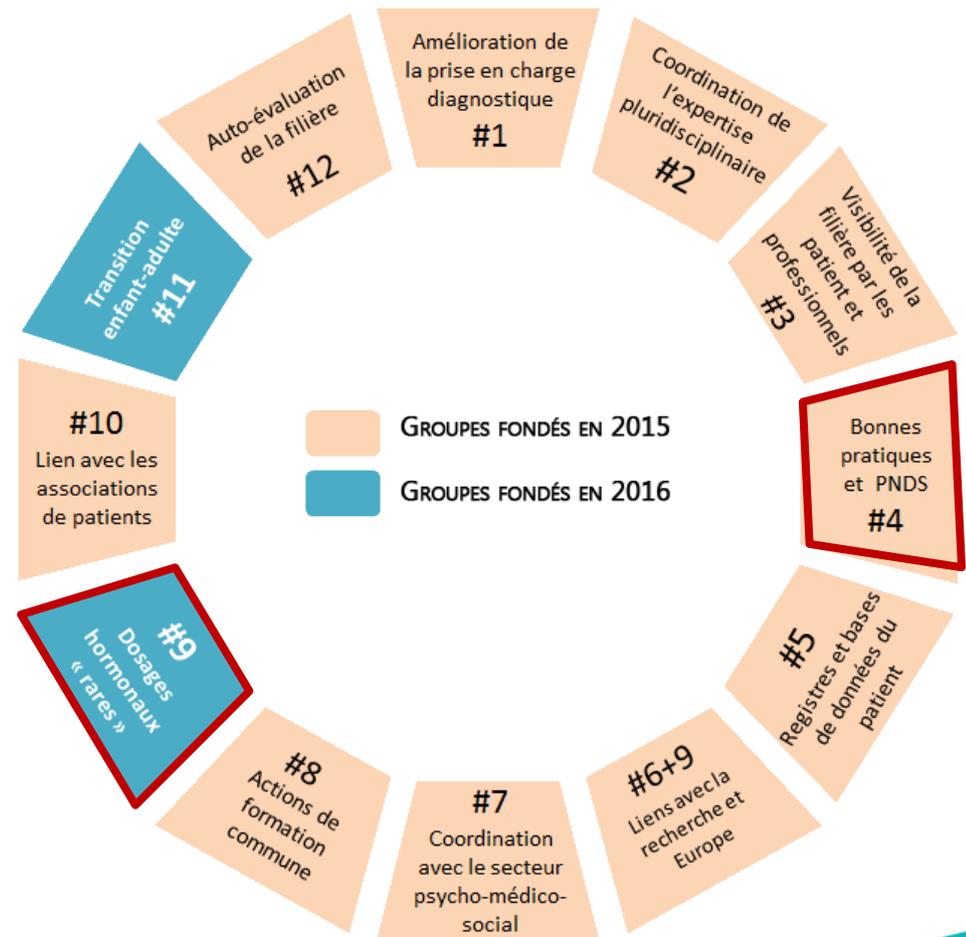
- Adulte : Marie-Christine Vantyghem
- Enfant : Hélène Bony – Trifunovic

Les dosages rares en hormonologie

- Marie Piketty

Les PNDS

- Pierre Mouriquand



LES MEDICAMENTS ORPHELINS ADULTES

Pr Marie-Christine Vantuyghem

Endocrinologue

CHRU de Lille

Qu'est-ce qu'un médicament orphelin ?

- ◆ un médicament non développé par l'industrie pharmaceutique
 - ◆ pour des raisons de rentabilité
 - ◆ mais qui répond à un besoin de santé publique.
- ◆ Il existe aussi des indications 'orphelines'
 - ◆ puisqu' une substance peut être utilisée dans le traitement d'une maladie fréquente
 - ◆ mais peut ne pas être développée pour une autre indication plus rare ou en pédiatrie = pb des hors AMM.

En pratique, 3 situations

- ◆ **Produits destinés au traitement des maladies rares**
 - conçus pour traiter des patients atteints de maladies très graves,
 - (<1/2000 en Europe), le plus souvent dès la naissance
 - dans le monde 4 à 5000 maladies rares pour lesquelles il n'existe pas de traitement
 - 25 à 30 million personnes en Europe.
- ◆ **Produits retirés du marché pour raisons éco ou thérapeutiques :**
ex: thalidomide tératogène mais anti-inflammatoire et immunomodulatrice très intéressantes dans lèpre ou lupus
- ◆ **Produits non développés soit parcequ'ils :**
 - sont issus d'un processus de recherche non brevetable ;
 - concernent des marchés importants mais non solvables

Médicaments orphelins adultes 5 groupes

- ◆ Contraception et hirsutisme: hors AMM
 - ◆ Bloc en 21 hydroxylase: hors AMM
 - ◆ Syndromes de Cushing: hors AMM
 - ◆ Syndromes lipodystrophiques: hors AMM, retirés du marché, ou rétention par le laboratoire
- + Hypoglycémies: post GBP sur crânio opéré hypopituitaire, certains insulinomes, tumeurs à IGF2...

NB: Hors métabolisme phospho-calcique et IEM

Médicaments orphelins adultes

DCI	Nom commercial	Remarques	Utilisation hors-AMM
NOMEGESTROL	Lutenyl		contraception
CHLORMADINONE	Luteran		contraception
PROMEGESTONE	Surgestone		contraception
CHORIOGONADOTROPINE ALPHA	Ovitrelle		stimulation spermatogénèse
HYDROCORTISONE	Chronocort	prix en discussion (AMM europeene)	ins surrenale, ins corticotrope, HCS
HYDROCORTISONE	Duocort (Plenadren)	prix en discussion (AMM europeene)	ins surrenale, ins corticotrope, HCS
DEXAMETHASONE	Dectancyl		grossesse à risque HCS
PREDNISOLONE	Solupred		HCS
PREDNISONE	Cortancyl		HCS
FLUCONAZOLE	Fluconazole		Cushing
LEVOCONAZOLE	Levoconazole	essai thérapeutique	Cushing
MITOTANE	Lysodren		Cushing hors cortico, TARTs
HORMONE DE CROISSANCE	GH retard	en evaluation (industrie)	GHD, Turner
TEMOZOLOMIDE	Temozolomide	en evaluation (reco expert voire guideline)	Carcinome hypophysaire
SPIRONOLACTONE	Aldactone		HCS FNC (hirsutisme)
EPLERENONE	Inspra		HCS FNC (hirsutisme), hyperaldo I
TRITORELINE	Decapeptyl		Cushing recepteurs illegitimes
FINASTERIDE	Propecia		HCS (alopecie femme)
METRELEPTINE	Myalept	Syndromes lipodystrophiques	AMM- ATU mais non fourni par le laboratoi
PIOGLITAZONE	Actos	Syndromes lipodystrophiques; stéatose	AMM puis retiré du commerce (Neo vessie
TESAMORELINE	Egrifta	Syndromes lipodystrophiques post HIV	Disponible aux USA
Inhibiteur de mTOR	pamune, Certican,, Votul	Syndromes lipodystrophiques post HIV	indication uniquement en greffe d'organe
Inhib de 11betaOHS D type 1	non disponible	Disponible aux USA	non développé

Quelles solutions ?

- ◆ Lister les médicaments ayant déjà une AMM
 - ◆ utilisés hors AMM
 - ◆ pour les pathologies rares les plus fréquentes,
 - ◆ avec la littérature y afférant
- ◆ Faire reconnaître par l'ANSM,
 - ◆ le droit à prescrire hors AMM des médicaments ayant une AMM
 - ◆ pour les pathologies rares les plus rares,
 - ◆ sous réserve de prévenir le patient + mention sur l'ordonnance,
 - ◆ sans que le malade ne soit pénalisé,
 - ◆ avec validation une fois / an par un spécialiste
- ◆ Simplifier la prescription en ATU

Quelles solutions ?

- ◆ Simplifier la prescription en ATU
- ◆ Centraliser les prescriptions au niveau des pharmacies d'hôpitaux
- ◆ Signer une charte avec les laboratoires pour les maladies rares
 - Indication compassionnelle, sans mise en jeu de la responsabilité du labo
 - Charte de bonnes pratiques quant à l'échange d'informations
 - S'assurer que le labo effectue effectivement une demande d'AMM

LES MÉDICAMENTS HORS AMM PÉDIATRIE

Dr Hélène Bony-Trifunovic
Nouveau CHU Amiens

En Pratique :15ans

sauf que dans le Vidal

M.....EZE.....
né le 09/06/2001

98

ANDROTARDYL® : Testostérone (DCI) énanthate
Solution injectable IM à 250 mg/1 ml (huileuse) : Ampoule de 1 ml,
boîte unitaire.
Injecter un cinquième d'ampoule (1/5) soit 50 mg en IM toutes
les 3 semaines

98

QSP 6 mois
Docteur ENDOCRINO PEDIATRE
N° RPPS



- ◆ « Populations particulières :
Enfant et adolescent :
Androtardyl n'est pas indiqué
chez l'enfant ni l'adolescent (cf Mises en garde et Précautions
d'emploi). L'efficacité et la
tolérance d'Androtardyl n'ont
pas été suffisamment établies
dans cette population»
- ◆ Nb revu par ANSM 9/7/2015

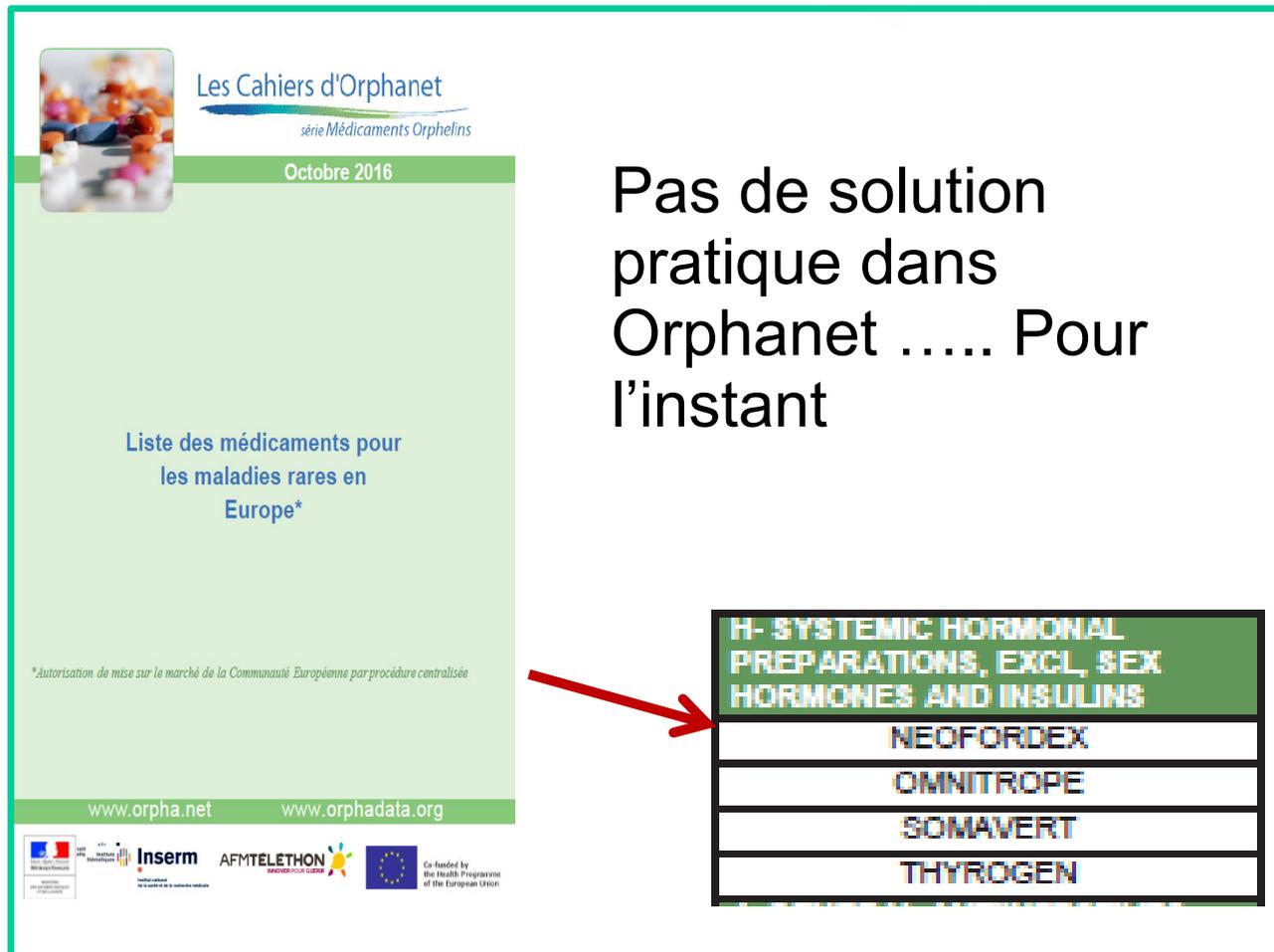
◆ La Majorité ont l'AMM chez les adultesmais pas en pédiatrie car

- ◆ 1) trop peu de patients pour justifier des études coûteuses aux firmes pharmaceutiques
- ◆ 2) surtout si il s'agit de maladies rares

◆ D'autres ont l'AMM en pédiatrie (analogue du Gn-RH , GH) mais **pas dans certaines indications** ...(HCS ,Silver Russel , pseudohypopara ..)

◆ La Situation est si fréquente que la plupart des Pédiatres ne note jamais » Hors AMM « sur l'ordonnance sous peine de mettre les parents et le pharmacien en grande difficulté.

Mais **Plan Maladies rares 2005-2016** → **Améliorer** l'accès au diagnostic et à **la prise en charge** des personnes atteintes de maladies rares: quelles solutions ?



Les Cahiers d'Orphanet
série Médicaments Orphelins
Octobre 2016

Liste des médicaments pour les maladies rares en Europe*

*Autorisation de mise sur le marché de la Communauté Européenne par procédure centralisée

www.orpha.net www.orphadata.org

Inserm AFMTELETHON
Co-funded by the Health Programme of the European Union

Pas de solution pratique dans Orphanet Pour l'instant



H- SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS
NEOFORDEX
OMNITROPE
SOMAVERT
THYROGEN

Voir avec



Référent pédiatrie pour RTU et ATU en pédiatrie ... (3ans)
voir le site

Nom de la spécialité pharmaceutique

Indication clinique

JOURNÉE ANNUELLE FIRENDO - 14 DÉCEMBRE 2016

Inhibiteurs aromatasase Femara (Letrozole) Arimidex (Anastrozole)	Puberté précoce périphérique et syndrome d'excès d'aromatase
Beta bloquants (pas AMM pédiatrie)	Dilatation aorte dans le syndrome Turner
Beta bloquants (pas AMM pédiatrie)	maladie de Basedow avec hyperthyroïdie sévère
HCG, FSH et LH recombinantes	a) Reproduire le pic de gonadotrophines postnatales dans l'hypogonadisme chez garçon b) Développement pubertaire c) Stimulation de la spermatogénèse et de la maturation folliculaire dans les hypogonadismes chez adulte
Gonadoreline (Lutrelef® 3,2 mg)	hypogonadisme hypogonadotrope masculin
androstanolone (Andractim)	Nouveau né et enfant atteint de déficit en 5 alfa-réductase
testostérone enanthate (Androtardyl)	a) Nouveau né et enfant avec micropénis b) Sujet adolescent hypogonadisme
Androgel, Testogel ; Androderm, Testoderm	Induction pubertaire et traitement substitutif de l'hypogonadisme chez l'adolescent et chez l'homme adulte dans le syndrome de Prader-Willi
analogues du GnRH (Decapeptyl, Enantone)	Pubertés avancées en cas d' hyperplasie Congénitales des Surrénales
analogues du GnRH (Decapeptyl, Enantone)	Pubertés avancées en cas de syndrome de Silver Russell
analogues du GnRH (Decapeptyl, Enantone)	Pubertés avancées en cas de pseudohypoparathyroïdie
hormone de croissance	Optimisation de la taille finale dans l'hyperplasie congénitale des surrénales
hormone de croissance	optimisation de la composition corporelle après la fin de la croissance dans le syndrome de Prader-Willi
hormone de croissance	Effet anabolique, métabolique , oréxigène et optimisation de la taille finale dans le syndrome de Silver Russell
hormone de croissance	Optimisation de la taille finale dans le rachitisme hypophosphatémique, la pseudohypoparathyroïdie 1a
Cyproheptadine (periactine)	antihistaminique utilisé pour ses propriétés oréxigènes dans le syndrome de Silver Russell

Un tableau de **50** médicaments pour les CRMR en endocrinologie pédiatrique

- ◆ fait en mars 2013 par la SFEDP et en cours d'actualisation (periactine, TRIAC, sulfamides hypoglycémiants...) avec
- ◆ Posologie
- ◆ utilisation ponctuelle ou continue ,
- ◆ nombre de patient
- ◆ Et la bibliographie validant leur utilisation
- ◆ En pratique pour les prescripteurs: importance **que ces médicaments apparaissent dans la liste des médicaments hors AMM des CRMR dans le nouvel appel d'offre** ainsi que les médicaments orphelins , ce qui permet aux centres de compétences CCMR de pouvoir les prescrire en lien avec leur CRMR réfèrent.
- ◆ **Mise à disposition de ce tableau mis à jour par la filière FIRENDO**

ANNUAIRE DES ANALYSES RARES EN HORMONOLOGIE

Dr Ingrid Plotton (1), Dr Marie-L Piketty (2)

Yvonne Varillon (1), Taïssia Lelekov-Boissard (1)

1-HCL, Bron

2-AP-HP, Paris

Méthodologie

- ◆ Adresses mails (78) correspondant à 52 labos recensés en métropole et DOM TOM
- ◆ Envoi enquête en juin 2016 (Google Form)
- ◆ Plusieurs relances jusqu'en novembre 2016
- ◆ Liste définie des analyses « rares » établie par GT1 et GT4 (n=60)
- ◆ Pour chaque analyse : quelle technique ? Origine des valeurs référence ? Et dosage adapté à la pédiatrie ?

Résultats

- ◆ 34 laboratoires/52 ont répondu
- ◆ Fichier de grande taille (peu maniable)
- ◆ Quelques dosages pratiqués nulle part : MSH, CRH, TRH, LHRH, MIT-DIT
- ◆ les dosages en urgence (dosage de 17OH Progesterone : effectué en urgence du L au V seulement)
- ◆ Liens internet vers le catalogue des analyses des laboratoires

Perspectives

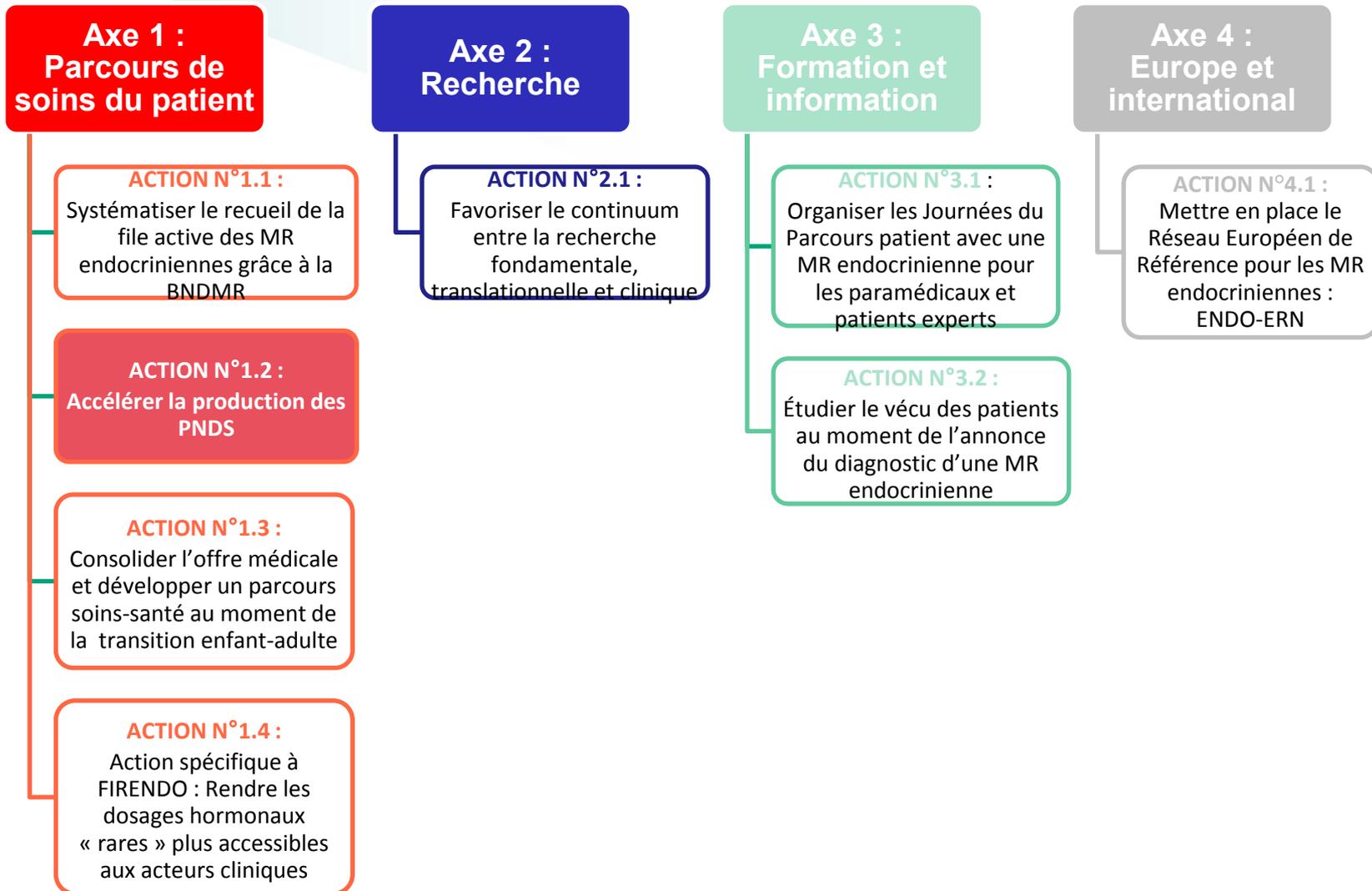
- ◆ Exhaustivité
- ◆ Mises à jour régulières indispensables (nombreuses restructurations en cours, évolutions techniques avec essor de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MSMS))
- ◆ Mise en ligne de l'annuaire sur le site Firendo, avec mise en forme informatique plus conviviale (budget ?)
- ◆ Journée « maladies rares » du 28 février 2017

Groupe de travail 4 et les Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) en cours

Pr Pierre Mouriquand

HCL-Bron, CRMR du Développement génital : du fœtus à l'adulte

Plan d'action FIRENDO 2016



ACTION N°1.2 : Accélérer la production des PNDS

- ◆ établir en début de chaque année une liste priorisée des protocoles nationaux de diagnostic et de soins à élaborer ;
- ◆ rédiger 2-3 nouveau PNDS d'ici fin 2016 pour l'ensemble des CR;
- ◆ fournir un cadre (organisation, gestion de projet, gestion documentaire, recherches bibliographiques, évaluation critique, avis médical, réunions de consensus) pour le développement des nouveaux PNDS ;
- ◆ instaurer une dynamique où à terme, chaque CR de FIRENDO puisse soumettre un PNDS tous les 12 à 18 mois (6 au total par période).
- ◆ déterminer si les 5 PNDS existant, rédigés par les CRMR membre de FIRENDO, justifient une mise à jour;
- ◆ encourager la rédaction de documents de consensus et de bonnes pratiques autres que les PNDS pour servir de base à la rédaction d'un PNDS avec tout l'argumentaire scientifique l'accompagnant,
- ◆ améliorer l'incorporation des arbres décisionnels (de génétique moléculaire existants ou de dosages hormonaux à générer) dans les annexes de PNDS à venir,
- ◆ selon les instructions de la HAS, évaluer combien de consensus internationaux sont facilement adaptables au cadre d'un PNDS français et estimer la charge de travail pour l'élaboration d'un argumentaire scientifique correspondant.

Déroulé de l'action	avril-16	juin-16	août-16	oct.-16	mars-17	juin-17	juil.-17
Recrutement d'un ingénieur en organisation d'un profil scientifique (Bac+8)							
Premières réunions régulières du groupe du développement des PNDS							
Veille bibliographique et rédaction d'un argumentaire scientifique							
Rédaction de la première série des PNDS							
Relecture et corrections par le groupe de relecture							
Publication des premiers PNDS et recommandations							

Liste priorisée des PNDS à rédiger

• 2016

Résistance aux hormones thyroïdiennes

(une déclaration d'intention déjà envoyée)

Insuffisance ovarienne prématurée

(une déclaration d'intention déjà envoyée)

Syndrome de Klinefelter

(une déclaration d'intention déjà envoyée)

Insuffisances surrénaliennes

(conférence de consensus en octobre 2015)

Syndrome de Cushing

Réévaluer la partie traitement du PNDS, les traitements ayant bien évolué depuis son écriture en 2008.

Maladies hémorragiques rares par déficit constitutionnel en facteur de coagulation

(les formalités administratives déjà en cours)

PATHOLOGIES RARES DE LA RÉCEPTIVITÉ HORMONALE
Pr Patrice RODIEN

MALADIES RARES DE LA CROISSANCE
Pr Juliane LEGER

ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT GÉNITAL (DSD)
Pr Pierre MOURIQUAND
Dr Claire BOUVATTIER

MALADIES RARES DE LA SURRÉNALE
Pr Jérôme BERTHERAT

PATHOLOGIES GYNÉCOLOGIQUES RARES
Pr Michel POLAK

MALADIES RARES D'ORIGINE HYPOPHYSAIRE
Pr Thierry BRUE

• 2017-2018

Hyperthyroïdie familiale
Syndrome de Pendred

(en lien avec la filière des maladies neurosensorielles)

Résistance partielle aux androgènes

Acromégalie

Hyperinsulinisme
(avec la filière G2M)

Un « état des lieux international »

◆ **J Pediatr Urol.** 2016 Jun;12(3):139-49. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.04.001. Epub 2016 Apr 9.

◆ **Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how?**

◆ Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HF, Baker L, Baskin LS, Bouvattier C, Braga LH, Caldamone AC, Duranteau L, El Ghoneimi A, Hensle TW, Hoebeke P, Kaefer M, Kalfa N, Kolon TF, Manzoni G, Mure PY, Nordenskjöld A, Pippi Salle JL, Poppas DP, Ransley PG, Rink RC, Rodrigo R, Sann L, Schober J, Sibai H, Wisniewski A, Wolffenbuttel KP, Lee P.

