

**CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)**

**PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE SUIVI DES PATIENTS**

**TRAITES PAR**

**ITRACONAZOLE 100 mg, gélule**

**ITRACONAZOLE 10 mg/mL solution buvable**

**dans le traitement de la teigne à *Microsporum* chez l'enfant à partir de 10 kg**

**Décembre 2023**

<p><b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b></p> <p><b>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</b></p> <p><b>Tél : 33 (0)1 55 87 30 00</b></p> <p><b>E-mail : <a href="mailto:CPC@ansm.sante.fr">CPC@ansm.sante.fr</a></b></p>	<p><b>Titulaires des autorisations de mise sur le marché à base d'itraconazole (princeps et génériques)</b></p>
--	---

## ABBREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BDPM : base de données publique des médicaments

CPC : cadre de prescription compassionnelle

PUT-SP : protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

RCP : résumé des caractéristiques du produit

# LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

## CONTEXTE

Suite à l'arrêt de commercialisation en octobre 2019 des spécialités GRISEFULINE 250 mg et 500 mg, comprimés à base de griséofulvine, indiquées dans le « Traitement des mycoses à dermatophytes des cheveux, des ongles et de la peau », des recommandations de prise en charge thérapeutique de cette mycose du cuir chevelu chez l'enfant ont été élaborées par un collectif regroupant les sociétés françaises de dermatologie (SFD) et son centre de preuves, de dermatologie pédiatrique (SFDP), de mycologie médicale (SFMM), de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) et sont consultables via le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-la-teigne-de-lenfant-et-indisponibilite-de-la-griseofulvine-lansm-precise-la-conduite-a-tenir>.

Ce collectif de sociétés savantes recommande d'utiliser l'itraconazole en solution buvable ou en gélule chez l'enfant à partir de 10 kg.

Le Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription hors AMM d'un médicament non conforme à son AMM, afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf. Annexe IV : Dispositions législatives et réglementaires du CPC). Le CPC peut fixer des conditions de prescription et de délivrance (CPD) différentes de celles prévues par l'AMM.

En conséquence, la mise en place d'un CPC pour l'itraconazole administré par voie orale a pour objectif de répondre à un besoin de santé publique et de sécuriser son utilisation hors AMM dans le traitement de la teigne chez l'enfant dont le poids est supérieur ou égal 10 kg. Ce dispositif permettra par ailleurs à tout médecin et plus particulièrement aux médecins de ville de prescrire ce médicament dans cette indication.

## 1 MEDICAMENTS CONCERNES

Les médicaments concernés par ce CPC sont les spécialités à base d'itraconazole par voie orale :

- SPORANOX 10 mg/mL, solution buvable
- SPORANOX 100 mg, gélule et les médicaments qui appartiennent au même groupe générique.

L'itraconazole est un antifongique de synthèse du groupe des triazoles, antifongiques azolés utilisés par voie systémique. Il est efficace contre les dermatophytes, les levures, *Aspergillus spp.* et différentes autres espèces de champignons pathogènes.

L'itraconazole n'agit pas sur les zygomycètes (p.ex. *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* et *Absidia spp.*), ni sur *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* et *Scopulariopsis spp.*

Le mode d'action de l'itraconazole repose sur sa capacité hautement sélective à se lier aux isoenzymes fongiques du cytochrome P450. L'itraconazole inhibe la synthèse de l'ergostérol. Il modifie également la fonction des enzymes liées à la membrane, ainsi que la perméabilité de la membrane, et comme cet effet est irréversible, il entraîne la dégénérescence structurale de la cellule fongique.

Dans le cadre de l'AMM, l'itraconazole est indiqué dans diverses infections fongiques et est soumis à prescription hospitalière (le traitement ne peut pas être initié en ville).

## 2 ITRACONAZOLE DANS LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

### 2.1 Indications et conditions d'utilisation du CPC

Pour le traitement de la teigne, l'indication, la posologie et la durée de traitement sont différentes de celles prévues par l'AMM. Les autres modalités d'utilisation des spécialités à base d'itraconazole par voie orale sont identiques à celles prévues par l'AMM notamment les contre-indications et les modalités de surveillance du patient. Les effets indésirables attendus sont également comparables. Il est donc impératif que le médecin prescrivait une spécialité à base d'itraconazole par voie orale dans ce CPC prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) tel que prévu par l'AMM ([cf. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php)).

#### **Indication :**

Traitement de la teigne à *Microsporum* chez l'enfant à partir de 10 kg après examen direct ou prélèvement mycologique

Les enfants de moins de 10 kg relèvent d'une prise en charge hospitalière en raison du manque de données cliniques d'efficacité et de sécurité dans cette population.

#### **Posologie et mode d'administration :**

Pour un enfant de 10 à 20 kg : 50 mg par jour

Pour un enfant à partir de 20 kg : 100 mg par jour

La prise de gélule est à éviter chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

Le traitement s'administre en 1 prise par jour pendant 6 semaines :

- avec la solution orale, en dehors des repas
- avec la gélule à absorber sans être ouverte, immédiatement après un repas de préférence.

#### **Traitement en cas d'absence d'amélioration ou d'aggravation après 4 semaines de traitement :**

- si déjà sous itraconazole, continuer pendant 2 semaines supplémentaires
- si sous terbinafine, switch à l'itraconazole pendant 4 semaines supplémentaires
- en cas de *Microsporum* identifié, itraconazole pendant 2 semaines.

#### **Conditions de prescription et de délivrance dans le CPC**

Liste I.

### 2.2 MODALITES PRATIQUES D'INITIATION DU TRAITEMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

#### 2.2.1 Initiation du traitement ou patient déjà traité par itraconazole

Le prescripteur doit :

- prendre connaissance du présent CPC et vérifier les critères de prescription dans ce cadre (cf. 2.1) ;
- vérifier l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP de l'AMM) ;
- informer le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations ;
- remettre au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient (cf. Annexe I) ;
- informer, si possible, le médecin traitant du patient ;
- porter sur l'ordonnance la mention : « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché » ;

- motiver sa prescription dans le dossier médical du patient et y inscrire la procédure suivie.

### 2.2.2 Délivrance du traitement

La mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché » portée sur l'ordonnance permet au pharmacien de délivrer le médicament sur prescription de tout médecin.

### 2.2.3 Suivi du traitement

Le suivi du traitement relève de la prise en charge habituelle des patients dans le cadre de leur pathologie.

En cas de survenue d'effet indésirable, le prescripteur doit le déclarer dès que possible au Centre Régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> (voir modalités de déclarations des effets indésirables en annexe II) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

## 3 MODALITES DE SAISIE ET EXPLOITATION DES DONNEES

Du fait d'un usage recommandé par les experts en se basant sur les données de la littérature (cf. Annexe I) et de son utilisation depuis 1993 dans le cadre de son AMM, le profil de sécurité de l'itraconazole administré par voie orale est bien connu. En conséquence, il n'est pas mis en place de collecte de données cliniques des patients traités.

Les données de pharmacovigilance feront l'objet de rapports périodiques rédigés annuellement par les laboratoires concernés et transmis à l'ANSM en collaboration avec le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours. Les résumés de ces rapports validés par l'ANSM seront publiés sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré auprès de votre CRPV ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

## Annexes

<b>Annexe I</b>	<b>Note d'information destinée au patient dans le cadre de prescription compassionnelle</b>
<b>Annexe II</b>	<b>Argumentaire pour l'utilisation de l'ITRACONAZOLE dans le traitement de la teigne de l'enfant et références bibliographiques</b>
<b>Annexe III</b>	<b>Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables</b>
<b>Annexe IV</b>	<b>Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC</b>

# Annexe I

## Note d'information destinée au patient bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle

*A remettre au patient avant toute prescription d'**ITRACONAZOLE 10 mg/mL, solution buvable ou**  
**d'ITRACONAZOLE 100 mg, gélule**  
faisant l'objet d'un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)*

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par **ITRACONAZOLE, 10 mg/mL, solution buvable** ou **ITRACONAZOLE, 100 mg, gélule** qui fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur les Cadres de Prescription Compassionnelle (CPC)
- des informations sur le médicament (notice destinée au patient)
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

### 1) Informations générales sur les Cadres de Prescription Compassionnelle (CPC)

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser la prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Ce cadre de prescription compassionnelle (CPC) permet de prescrire l'itraconazole 10 mg/mL, solution buvable ou itraconazole 100 mg, gélule pour traiter la teigne de l'enfant à partir de 10 kg après examen direct ou prélèvement mycologique.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Les données de pharmacovigilance font l'objet de rapports annuels transmis à l'ANSM en collaboration avec le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours. Un résumé de ces rapports sera publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

### 2) Information sur l'itraconazole 10 mg/mL, solution buvable ou 100 mg, gélule

Dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché, l'itraconazole 10 mg/mL, solution buvable est prescrit pour le traitement de certaines mycoses (infections dues à des champignons microscopiques) localisées au niveau de la bouche, de la gorge et de l'œsophage, chez personnes infectées par le VIH.

Dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché, l'itraconazole 100 mg, gélule est prescrit pour traiter des mycoses superficielles, systémiques ou viscérales.

La prise de gélule est à éviter chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité de l'itraconazole dans la situation du CPC, sont seulement présumées à ce jour ; L'utilisation de l'itraconazole pour traiter la teigne de l'enfant en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché repose sur des recommandations d'experts établies à partir d'études cliniques publiées dans la littérature.

Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice de ce médicament disponible dans chaque boîte, ainsi que dans la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement **et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.**

Il est important de noter que certaines mentions ne s'appliquent pas à la situation du traitement de la teigne, notamment la posologie et la durée de traitement. Aussi respectez la posologie et la durée de traitement prescrites par votre médecin dans la prise en charge de la teigne.

### 3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié au médicament via le portail de signalement [signalement.social-sante.gouv.fr](http://signalement.social-sante.gouv.fr)

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le contexte d'un CPC. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.



## Annexe II

### Argumentaire pour l'utilisation de l'ITRACONAZOLE formes orales dans le traitement des teignes de l'enfant et références bibliographiques

Les teignes sont des dermatophyties fréquentes touchant essentiellement l'enfant. En France, les dermatophytes (champignons microscopiques) les plus fréquents appartiennent au genre *Trichophyton* ou *Microsporum*.

En cas de suspicion clinique de teigne, il est recommandé de pratiquer un prélèvement mycologique dès que possible.

La prise en charge repose sur des mesures d'hygiène associées à un traitement antifongique local (crème, shampooing ou lotion) et un traitement antifongique administré par voie orale :

- la terbinafine (dirigée contre le *Trichophyton*) est le traitement probabiliste à instaurer d'emblée,
- l'itraconazole est utilisé pour traiter le *Microsporum*, soit lorsque l'examen clinique initial est clairement en faveur de ce champignon, soit lorsque les résultats mycologiques l'ont identifié.

Le rapport bénéfice/risque de l'itraconazole dans le traitement des teignes de l'enfant est présumé favorable dans le contexte d'un CPC, sur la base des données publiées présentées ci-après.

Ont été retenues les revues systématiques et méta-analyses publiées ainsi que les données issues de l'analyse d'une large cohorte et un essai randomisé en double aveugle évaluant l'effet de l'itraconazole versus griséofulvine.

#### 1. Efficacité et sécurité de l'itraconazole dans les teignes de l'enfant

- Lopez-Gomez, 1994 [1]

Trente-quatre enfants âgés de 2 à 11 ans et un adulte de 60 ans atteints de teigne (*Tinea capitis*) ont été inclus dans cette étude en double aveugle comparant 100 mg d'itraconazole (n=18) ou 500 mg de griséofulvine ultramicronisée (n=17) par jour pendant 6 semaines.

Quinze patients sur 17 du groupe itraconazole et 14/15 du groupe griséofulvine étaient infectés par *Microsporum canis*.

Le critère de jugement principal est l'évaluation combinée des tests mycologiques (microscopie et culture) et de la somme des scores cliniques : desquamation, érythème, alopecie, points noirs, pustules, croûtes, inflammation, adénopathie, démangeaisons (score 0 = pas de signes cliniques, 1=léger, 2=modéré, 3=marqué ou 4=sévère).

Cette évaluation a été faite en fin de traitement à 6 semaines et après la période de suivi, à 8 semaines après la fin du traitement.

Huit semaines après la fin de la période de suivi, parmi les 35 patients inclus, 88% des patients dans chaque groupe étaient guéris.

	Itraconazole N=18	Griséofulvine N=17
Après 6 semaines de traitement	6/17 cultures négatives	8/15 cultures négatives
	microscopie négative chez 11 patients	

8 semaines après la fin du traitement	13 cultures négatives microscopie négative chez 16 patients	11 cultures négatives microscopie négative chez 12 patients
---------------------------------------	--	--

Il est à noter que dans les 2 groupes, quelques patients qui étaient cliniquement guéris avec une microscopie négative, présentaient encore quelques colonies en culture. Ceci pourrait indiquer que des enfants bien que guéris de la teigne sur les plans clinique et microscopique, soient des porteurs asymptomatiques du dermatophyte *Microsporum* ou *Trichophyton*.

En termes de tolérance, 2 patients ont présenté des vomissements dans le groupe griséofulvine et aucun effet indésirable n'a été rapporté dans le groupe itraconazole pour cet échantillon de 34 enfants.

Les auteurs concluent à une efficacité de même ordre de grandeur entre l'itraconazole et la griséofulvine pour traiter la teigne ici due en majorité à *Microsporum canis*.

- Ginter-Hanselmayer et al, 2004 [2]

Une étude prospective, non randomisée en ouvert a inclus 163 enfants de 1 à 12,5 ans atteints de teigne due à *Microsporum canis*, la forme la plus récalcitrante à traiter. Ils ont été traités par 5 mg/kg/jour d'itraconazole en gélule ou solution buvable jusqu'à ce que les signes d'inflammation régressent et que la microscopie et la culture mycologique soient négatives sur une période maximale de 12 semaines avec un examen clinique et mycologique toutes les 2 semaines.

Les lésions ont disparu cliniquement et mycologiquement après une période moyenne de 39±12 jours (intervalle de 2 à 10 semaines). Le taux de guérison était de 36% après 4 semaines et 88% après 6 semaines.

Douze semaines après la fin du traitement, tous les patients étaient cliniquement guéris avec des tests mycologiques négatifs (en microscopie optique et en culture).

Il n'y avait pas de différence de taux de guérison entre les patients traités par gélule ou solution buvable.

Des effets indésirables ont été observés chez 11/163 enfants (6,7%). Trois enfants ont présenté des diarrhées d'intensité légère en début de traitement, résolues au cours du traitement. Chez 2 enfants, des diarrhées d'intensité modérée ont conduit à l'arrêt du traitement. Il est à noter que tous les enfants avec diarrhées recevaient la solution buvable.

Quatre enfants ont présenté des lésions cutanées au cours du traitement itraconazole à différents temps du traitement (2 enfants à J2, 1 enfant à J10 et 1 à J20). Ces lésions étaient accompagnées de prurit sur les extrémités du corps et aussi sur le visage et le tronc.

Les auteurs concluent que l'itraconazole apparaît comme un antifongique efficace et sûr pour le traitement de la teigne à *Microsporum canis*.

## 2. Recommandations européennes et revues systématiques

- Guideline européen - Kakourou et al, 2010 [3]

Il est rappelé que *Tinea capitis*, la teigne est une infection à dermatophyte des follicules du cuir chevelu et de la peau adjacente, principalement causée par des espèces anthropophiles et zoophiles des genres *Trichophyton* et *Microsporum*.

Bien qu'il y ait une augmentation globale du nombre d'infections anthropophiles du cuir chevelu en Europe, *Microsporum canis* reste l'organisme prédominant avec l'incidence la plus élevée dans les pays méditerranéens et leurs pays limitrophes.

Un traitement systémique est nécessaire pour traiter la teigne car les traitements topiques ne pénètrent pas dans le follicule pileux. Les traitements topiques pourront contribuer au traitement à titre d'adjuvant.

L'itraconazole, ainsi que la terbinafine et le fluconazole permettent d'obtenir des taux d'efficacité similaire à celui de la griséofulvine chez l'enfant pour traiter les teignes dues au *Trichophyton* (grade A, 1b).

De même, l'itraconazole et le fluconazole ont montré des taux correspondant à celui de la griséofulvine pour traiter les teignes dues au *Microsporum*.

- Revue Cochrane de Chen et al, 2016 [4]

Dans cette actualisation de la revue de 2007 (Gonzalez, 21 essais), 4 essais récents incluant 2637 enfants ont été ajoutés : Deng – 2011, Elewski – 2008, Foster – 2005, Khan – 2011, soit un total de 25 études avec 4449 patients de moins de 18 ans.

Les traitements par itraconazole, terbinafine, et fluconazole sont au moins similaires en termes d'efficacité à la griséofulvine chez l'enfant atteint de teigne due à l'espèce *Trichophyton*.

La terbinafine est plus efficace que la griséofulvine chez l'enfant avec une teigne à *Trichophyton tonsurans*. Par contre la griséofulvine est meilleure que la terbinafine chez les enfants avec une teigne à *Microsporum*.

Des données limitées basées sur de petits essais suggèrent que l'itraconazole par voie orale à des doses ajustées au poids était efficace et sans effet indésirable pour le traitement de *Tinea capitis* causée par *Trichophyton violaceum* (2 semaines de traitement) et *Microsporum canis* (6 semaines de traitement).

- Revue systématique de Gupta et al en 2018 [5]

Dans la revue de 2018, 38 études cliniques répondant à la recherche de teigne chez l'enfant ont été identifiées dans la littérature dont 21 études randomisées contrôlées soit un total de 3998 enfants traités.

Gupta mentionne que l'itraconazole et le fluconazole ayant une affinité élevée pour les tissus kératinisés, restent dans la kératine et le cheveu après la fin du traitement, pouvant permettre des traitements de durée moins longue que la griséofulvine.

*Trichophyton tonsurans* est le dermatophyte le plus fréquent en Amérique du nord surtout chez les enfants de 3 à 7 ans. *Microsporum canis* est lui fréquent en Europe, d'autres dermatophytes sont en augmentation tels que *M. audouinii*, *T. soudanense*, *T. violaceum*.

- Revue systématique de Gupta et al en 2020 [6]

Une méta-analyse en réseau sur l'efficacité et la sécurité des traitements en monothérapie de la teigne a été réalisée pour déterminer leur efficacité relative (mycologique et taux de guérison complète). Le réseau a inclus au final 12 études dont 5 en monothérapie avec la griséofulvine, le kétoconazole, la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole ; les principaux éléments du réseau provenant d'études comparant le terbinafine et la griséofulvine avec une majorité d'études avec *Trichophyton*.

Les auteurs concluent que :

- pour traiter une teigne due à une espèce *Trichophyton*, la terbinafine est la plus efficace en termes de guérison mycologique (SUCRA=75,15%, Surface Under the Cumulative RAnking) et de guérison complète (SUCRA=78,24%) ;
- pour traiter une teigne due à une espèce *Microsporum*, la griséofulvine est la plus efficace en termes de guérison mycologique (SUCRA=66,07%) et de guérison complète (SUCRA=80,58%).

En termes de sécurité, 9 sur 12 études ont analysé les effets indésirables de ces 5 antifongiques. Le risque relatif des effets indésirables n'était pas différent parmi les 5 monothérapies.

### 3. Conclusion

Sur la base des données publiées d'efficacité de l'itraconazole formes orales dans le traitement de la teigne chez l'enfant et des données de sécurité connues dans le cadre de son AMM, le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable dans cette situation clinique.

### **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] S López-Gómez, A Del Palacio, J Van Cutsem, M Soledad Cuétara, L Iglesias, A Rodriguez-Noriega. Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis: a double-blind randomized study in children. *Int J Dermatol.* 1994 Oct;33(10):743-7. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-4362.1994.tb01525.x>
- [2] Ginter-Hanselmayer, G., Smolle, J., Gupta, A. Itraconazole in the Treatment of Tinea Capitis Caused by *Microsporum canis*: Experience in a Large Cohort. *Pediatric Dermatology* 2004; 21(4): 499– 502. <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21419.x>
- [3] Kakourou T. Guidelines for the management of tinea capitis in children, *Pediatr.Dermatol.* 2010, 27:226-28. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01137.x>
- [4] Chen X, Jiang X, Yang M, et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016 (5). <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004685.pub3/epdf/full>
- [5] A.K. Gupta, R.R. Mays, S.G. Versteeg, B.M. Piraccini, N.H. Shear, V. Pigué, A. Tosti, S.F. Friedlander. Tinea capitis in children: a systematic review of management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Dec;32(12):2264-2274. <https://doi.org/10.1111/jdv.15088>
- [6] A.K. Gupta, Mary A. Bamimore, Helen J. Renaud, Neil H. Shear, Vincent Pigué, . A network meta-analysis on the efficacy and safety of monotherapies for tinea capitis, and an assessment of evidence quality. *Pediatr Dermatol.* 2020 Nov;37(6):1014-1022. <https://doi.org/10.1111/pde.14353>

# Annexe III

## Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

### Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? »).

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peut déclarer les effets indésirables/ situations particulières (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? ») qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

### Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, potentielle ou latente,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

### Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/ situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance

### Comment et à qui déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait préférentiellement directement sur le portail de signalement : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC). D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un compte rendu d'hospitalisation, un fax, un courriel ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de santé. La liste indiquant l'adresse et

les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

Pour les patients et/ou les associations de patients :

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> en précisant que le traitement est administré dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

# Annexe IV

## Dispositions législatives et réglementaires relatives au Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)

### Généralités

L'article L.5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

Le CPC permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription au titre d'un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament dans le CPC pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Il peut s'accompagner le cas échéant d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée permettant de recueillir davantage d'informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

Le CPC peut être modifié, suspendu ou retiré si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

### 1. Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications et les conditions faisant l'objet d'un CPC s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à ce CPC et notamment :

- à informer le patient (ou son représentant légal) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels en s'assurant de la bonne compréhension de ces informations,
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- à déclarer toute survenue d'effet indésirable chez un patient dès que possible au Centre Régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.
- à remettre au patient (ou son représentant légal) la Note d'information destinée au patient (cf. Annexe I).

### 2. Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients comporte les informations suivantes :

1. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) dans le cadre de son AMM consultable sur le site internet suivant <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
2. Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC (cf. note d'information Annexe I). Le patient peut consulter la notice du produit dans le cadre de son AMM présente dans les boîtes de médicament, et également consultable sur le site internet suivant <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
3. Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de l'Itraconazole 10mg/ml solution buvable et 100 mg, gélule dans le CPC (cf. Annexe II).
4. Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe III).
5. Un rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives au Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) (cf. Annexe IV).

Un exemplaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) – Documents de référence, Accès compassionnel/accès précoce, Référentiel des spécialités en accès dérogatoire, CPC en cours) qui mentionne également la date d'entrée en vigueur du CPC. Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés sur demande par le laboratoire.