

# Notice d'information aux parents de patients mineurs sur l'utilisation hors AMM du dapaglifozine pour les parents

Madame, Monsieur,

L'équipe médicale vous propose à votre enfant un traitement par Dapaglifozine (Forxiga®).

L'objet de ce présent document est de vous expliquer en quoi consiste ce traitement et de vous informer sur les éventuels effets secondaires indésirables de celui-ci.

**Dans votre cas, ce traitement vous est proposé hors des indications de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et par l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency en anglais).**

Avant d'accepter ou de refuser, il est important que vous compreniez pourquoi ce traitement est proposé et ce que cela implique. Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information et de poser toutes les questions que vous souhaitez au médecin prescripteur avant de prendre une décision.

## 1) Pourquoi ce traitement ?

Votre enfant est porteur d'une glycogénose de type Ib ou d'une neutropénie de type G6PC3.

Ces 2 maladies sont des maladies génétiques chroniques et ont de nombreuses conséquences sur votre vie quotidienne. Certaines conséquences sont spécifiques à un type de maladie précis. Il existe ainsi une difficulté particulière, dans la glycogénose de type I b, à tolérer le jeûne, rendant nécessaire la prise fréquente de collations ou de repas.

Mais d'autres conséquences sont communes aux 2 maladies: la neutropénie – baisse des neutrophiles (sous-groupe des globules blancs) dans le sang – , la susceptibilité aux infections cutanées et buccales, à faire des aphtes, et une inflammation chronique des gencives avec risque de perte dentaire prématurée ; enfin dans les 2 maladies, il existe un risque d'avoir une inflammation du tube digestif, entraînant des diarrhées fréquentes, des maux de ventre, parfois du sang dans les selles. Cette atteinte digestive est souvent appelée maladie de Crohn ou maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) (ou IBD pour Inflammatory bowel disease en anglais).

Pour chacune des 2 maladies, la présentation des symptômes est complètement personnelle et chaque patient a une combinaison propre à lui des symptômes physiques et de leur gravité.

Pour traiter et prévenir les infections et les manifestations digestives, dans la glycogénose Ib et dans la neutropénie G6PC3, de nombreuses approches sont couramment utilisées. On peut citer l'utilisation du GCSF (facteur de croissance des neutrophiles) qui est commercialisé sous le nom de filgrastim Neupogen®, Zarzio®, Nivestim® ou Lenograstim, Granocyte® pour faire remonter le nombre de neutrophiles. On peut citer les corticoïdes, les immunosuppresseurs (Imurel®, Methothexate®), la Salazopyrine, les anti-TNF-alpha (étanercept : ENBREL® ; adalimumab : HUMIRA® ; infliximab : REMICADE® ; certolizumab pegol : CIMZIA® et golimumab : SIMPONI®) pour traiter la maladie de Crohn. Ces traitements sont des traitements correcteurs des conséquences de la maladie et non un traitement spécifique de la cause de la maladie.

De façon très récente, un travail fondamental a montré que les 2 maladies (Glycogénose Ib et G6PC3) partageaient un mécanisme commun expliquant la neutropénie et la présence d'une maladie de Crohn.

En effet, dans ces maladies, il a pu être montré que la neutropénie était le résultat est l'accumulation excessive dans les neutrophiles d'un sucre qui s'appelle le 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate. L'accumulation de ce sucre entraîne non seulement la neutropénie, mais facilite l'inflammation du tube digestif.

A partir de cette découverte fondamentale, une nouvelle voie thérapeutique s'est ouverte puisque ce sucre phosphorylé est formé à partir de 1,5 anhydroglucitol et peut être éliminé par des médicaments appelés inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines.

Ces médicaments agissent en bloquant une protéine située au niveau des reins appelée SGLT2 et entraînent l'élimination du glucose et du 1,5-anhydroglucitol par l'urine. Ceci a pour conséquence une diminution modérée du taux de glucose dans le sang et une diminution profonde de la concentration de 1,5-anhydroglucitol dans le sang.

La première indication de ce type de médicament est le diabète sucré de type 2, qui est lié à une mauvaise utilisation de l'insuline. Cela permet à ces patients diabétiques de faire baisser leur glucose sanguin.

L'utilisation de ce type de produit pour traiter les neutropénies dans les glycoséose Ib et les déficiences en G6PC3 est apparue possible pour 4 raisons:

- Ce type de médicaments fait baisser le 1,5-anhydroglucitol sanguin
- Ce type de médicaments n'a pas d'effet sur le taux de glucose s'il n'est pas élevé.
- Un modèle de souris porteuse de l'anomalie G6PC3, voit son 1,5-anhydroglucitol baisser dans le sang et une presque correction de sa neutropénie
- L'expérience d'un médicament de cette classe (empaglifozone) chez 4 patients porteurs de glycoséose Ib – dont 3 enfants – est apparue spectaculaire et a permis d'arrêter le GCSF et d'améliorer – voire de faire disparaître- les signes d'inflammation digestive et aussi d'infections telles que celles de la peau, des muqueuses et de la bouche.

Dès lors, nous vous proposons d'administrer ce type de traitement à votre enfant pour traiter sa neutropénie et la maladie de Crohn qu'il peut présenter cadre de la Glycoséose Ib ou d'un déficit en G6PC3.

Parmi plusieurs spécialités pharmaceutiques de la classe des inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozine, notre choix s'est porté sur la dapagliflozine, commercialisée sous le nom de Forxiga®.

Ce choix a été fait car, sur le plan biochimique, c'est un produit très actif, qu'il y a déjà une large expérience dans le diabète de type 2, et qu'il est déjà commercialisé en France avec une AMM dans le cadre du diabète de type 2 et de type 1. Par ailleurs, un autre médicament de même classe, l'empaglifozine, qui a été le premier utilisé avec succès pour des patients atteints de neutropénie n'est pas disponible en France.

## **2) Quels sont les bénéfices attendus ?**

Nous espérons à la fois pour votre enfant mais aussi globalement pour tous les patients porteurs d'une neutropénie G6PC3 ou d'une Glycoséose Ib pouvoir corriger la neutropénie, les manifestations de la maladie de Crohn, tout en arrêtant ou en diminuant de façon très importante, le GCSF et les médicaments immunosuppresseurs.

## **3) Quels sont les risques prévisibles ?**

Ce médicament est couramment utilisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, du diabète de type 1 et du diabète de type 2. Dans ce cadre-là ont été observés des acido-cétoses diabétiques, des hypoglycémies, des infections génitales, des infections urinaires et plus rarement un angio-œdème ou des troubles des vaisseaux aboutissant à des amputations. Ces troubles étaient potentiellement liés au diabète lui-même et non au médicament, mais seront surveillés très attentivement.

## **4) Quel est le calendrier du traitement?**

Le schéma thérapeutique que nous proposons se déroule en 3 phases : une phase de pré-bilan, une phase d'initiation du traitement, une phase d'entretien du traitement.

Dans la **phase de pré-bilan**, il importe qu'il y ait une évaluation la plus précise de la situation médicale de votre enfant : antécédents médicaux, histoire de ses traitements et un bilan biologique qui comprend une évaluation sanguine et une ponction de moelle osseuse. Une échographie du cœur et de l'abdomen, des reins est effectuée.

Dans la **phase d'initiation** du traitement, le Forxiga® est d'abord proposé en plus de ses traitements usuels de votre enfant et une surveillance très rapprochée est mise en place.

Cette surveillance doit comporter un contrôle du dosage du sucre en continu dans le cas des glycosémiens Ib, qui sont à risque de faire des hypoglycémies.

Dans le même temps, usuellement après 4 à 6 semaines de traitement par Forxiga®, il devient possible d'espacer les autres traitements de la maladie de Crohn et les injections de GCSF.

La concentration de 1,5-anhydroglucitol dans le sang est aussi contrôlée.

Cette période se termine par une nouvelle évaluation hématologique avec une ponction de moelle.

#### **Phase d'entretien :**

Cette phase ne doit plus comporter que le traitement par Forxiga®, mais pour certains patients il est possible que des doses faibles de GCSF soient encore utiles.

Le suivi est d'abord toutes les 2 semaines, mais si les contrôles sont satisfaisants, il sera possible d'espacer les consultations.

Nous prévoyons une durée totale de surveillance de 2 ans et pourrait être prolongé après. Au delà de ce délai, nous espérons que le médicament pourra faire l'objet d'une disposition réglementaire permettant son utilisation (AMM) pour le traitement de la neutropénie G6PC3 ou d'une Glycosémie Ib.

#### **5) Modalité d'utilisation du Forxiga®**

##### **Quelle dose prendre ?**

- La dose initiale de Forxiga® est décidée en fonction du poids de votre enfant : 0,15 à 0,2 mg/kg par jour. Les comprimés sont à 5 mg. Il faut prendre le médicament une fois par jour.
- Le médecin pourrait limiter la dose si votre enfant a des problèmes rénaux.
- Le médecin prescrira le dosage approprié pour votre enfant. Ne changez pas sa dose à moins que le médecin ne vous ait indiqué de le faire.

##### **Prise du médicament**

- Avaler le comprimé entier avec de l'eau.
- Le comprimé peut être pris avec ou sans aliments.
- Le comprimé peut être pris à n'importe quel moment de la journée. Cependant, essayez de le donner à la même heure tous les jours. Ceci vous aidera à vous souvenir de le donner.

##### **Si vous avez donné plus de Forxiga® que vous n'auriez dû**

Si vous avez donné plus de Forxiga® à votre enfant que vous n'auriez dû, informez-en son médecin.

##### **Si vous oubliez de donner Forxiga®**

Ce que vous devez faire si vous oubliez de donner un comprimé à votre enfant dépend de l'intervalle de temps avant la prise de la dose suivante.

- Si l'intervalle est de 12 heures ou plus avant la dose suivante, donnez Forxiga® dès que vous vous en souvenez. Puis donnez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si l'intervalle est de moins de 12 heures avant la dose suivante, ne donnez pas la dose oubliée. Puis donnez la dose suivante à l'heure habituelle.

- **Ne DONNEZ PAS de dose double de Forxiga® pour compenser la dose oubliée.**

**Forxiga® contient du lactose**

Forxiga ® contient du lactose (un sucre présent dans le lait). Si votre médecin vous a dit que votre enfant à une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

**Comment conserver Forxiga® ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée de votre enfant.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et la boîte après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été manipulé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**6) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes?**

En cas de problèmes, d'événements indésirables au cours de l'étude ou de questions, vous pouvez vous adresser aux personnes suivantes :

Vos contacts dans l'étude (titre, nom, prénom, adresse et téléphone) :

.....  
.....

**Nous reconnaissons avoir été informé(e)s du fait**

- 1. que l'utilisation du Forxiga® dans le cadre de la Glycogénose Ib ou d'un déficit en G6PC3 n'a pas encore été validée par les autorités sanitaires françaises.**
- 2. que la prescription de ce traitement chez notre enfant va nécessiter une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière pour dépister d'éventuelles complications décrites plus haut.**

Après avoir pris connaissance de ce document, nous soussigné(e)s .....(père/mère)  
et .....(père/mère) de l'enfant.....

Donnons notre accord au Dr .....pour la réalisation de ce traitement chez notre enfant.

Ne donnons pas mon accord pour la réalisation de ce traitement.

Date,

Signature