

Numéro unique de document : GT92018011
Date document : 01/03/2018
Direction : des Politiques d'Autorisation et d'Innovation
Pôle : Politiques publiques et Process Innovation
Personne en charge : Sylvie Benchetrit

GT 9 Pédiatrie – N° 2018- 01

Séance du 12 mars 2018 de 14h à 18h en salle 3

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	CR du GT 16 Pédiatrie – N° 2017-04	Pour adoption
1.3	Retour sur tramadol en pédiatrie suite au PRAC	Pour information
2.	Dossiers thématiques (Europe)	
2.1	Réunion à l'EMA du 20 mars " <i>EMA-EC multi-stakeholder workshop to further improve the implementation of the Paediatric Regulation</i> "	Pour discussion
2.2	Guideline EMA épilepsie	Pour discussion
2.3	Guidelines EMA pharmacovigilance population pédiatrique et plan de gestion de risque (GVP5 et 4)	Pour information
3	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	Médicaments à base d'argiles (diosmectite, attapulgite de mormoiron, hydrotalcite, kaolin)	Pour discussion
4	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	Modifications PIPs 183-01 M6 et PIP 183-02 M2 apixaban (Eliquis®) - Bristol-Myers Squibb / Pfizer	Pour discussion
4.2	Modification PIP 1208 M4 h fibrinogen (Fibryga®) - Octapharma	Pour discussion
4.3	Modification PIP 467 M9 perempanel (Fycompa®) - Eisai	Pour discussion
5	Tour de Table	

PIP* : Plan d'Investigation Pédiatrique

PDCO** : Paediatric Committee, EMA: European Medicines Agency

Dossiers thématiques (Europe)

2	Réunion à l'EMA du 20 mars " <i>EMA-EC multi-stakeholder workshop to further</i> "	
----------	--	--

	<i>improve the implementation of the Paediatric Regulation"</i>	
	Dossier thématique (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Références documentaires

- Commission report on 10 years of the EU Regulation
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf
- Draft agenda de cette réunion
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2018/01/WC500242785.pdf
- Objectifs du règlement pédiatrique et rapports de la Commission Européenne et de l'EMA/PDCO
https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines_en
- Retours consultation publique règlement pédiatrique de la Commission Européenne
https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/2016_pc_report_2017_fr

Présentation de la problématique

Contexte :

Suite au bilan à 10 ans, et au retour des différentes parties prenantes (associations patients-parents, académiciens, industriels, réglementaires), il est décidé d'optimiser/accélérer les développements et la disponibilité des médicaments pédiatriques en Europe. Il est constaté un frein en particulier pour les développements non liées à ceux de l'adulte. Cette réunion de travail se veut une étape clé pour proposer des actions concrètes par rapport aux freins identifiés.

Objectifs principaux :

- Apprendre des expériences et idées concernant les critères et méthodologies qui pourraient être utilisées pour identifier les maladies/affections où les besoins médicaux sont non satisfaits en pédiatrie
- Proposition/discussion sur les mesures visant à améliorer/résoudre de manière proactive les obstacles à la finalisation dans les temps impartis des plans d'investigation pédiatrique (PIPs)
- Identifier les challenges opérationnels liés aux procédures pédiatriques puis échanger des idées pour les améliorer
- Informer les parties prenantes sur les initiatives actuelles et futures de collaboration internationale des organismes de réglementation pour le développement de la médecine pédiatrique, ainsi que sur les mesures de transparence prévues en matière de recherche clinique et de nouveaux médicaments pour les enfants

Les propositions des membres du GT pédiatrie au regard des expériences vécues sera importante pour pouvoir améliorer les développements de médicaments pédiatriques. Des publications scientifiques pourraient être suggérées aux regards des objectifs de cette réunion, afin d'optimiser ces développements pédiatriques.

Questions posées

1) Quelles propositions, pouvant être étayées par des publications, pourraient faciliter les développements pédiatriques, selon les objectifs précisés ci-dessus.

En particulier :

- critères et méthodologies qui pourraient être utilisées pour identifier les maladies/affections où les besoins médicaux sont non satisfaits
- mesures visant à améliorer/résoudre de manière proactive les obstacles à la finalisation dans les temps impartis des plans d'investigation pédiatrique (dont méthodes innovantes PK/PD, méthodologie, etc)

- principales difficultés de mise-en-œuvre liés aux procédures pédiatriques (et essais cliniques pédiatriques) et suggestions d'amélioration.

2) Auriez-vous d'autres commentaires / propositions pour améliorer la mise-en-œuvre des développements pédiatrique et la disponibilité des médicaments pédiatriques en Europe.

Dossiers thématiques (Europe)

2	Guideline EMA épilepsie	
	Dossier thématique (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Références documentaires

- Draft guideline épilepsie EMA en discussion, prévu pour publication prochainement
- “*Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children ≥ 2 years of age with focal seizures: the case for disease similarity*” (Epilepsia. 2017 Oct;58(10):1686-1696; Pellock JM1, Arzimanoglou A2,3, D'Cruz O4, Holmes GL5, Nordli D6, Shinnar S7; Pediatric Epilepsy Academic Consortium for Extrapolation) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28755452>

Présentation de la problématique

Contexte :

Suite au guideline de 2010, des spécifications dans l'épilepsie et pour la pédiatrie ont été ajoutées ou modifiées, en lien avec d'autres discussions au niveau européen et international, incluant des réglementaires, en l'état des connaissances actuelles.

Questions posées

- 1) Les définitions des catégories/âges dans les épilepsies / types de crises, avec des designs proposés distinct, et les outils de mesure définies pour les critères de jugement, sont-elles pertinentes, en l'état des connaissances actuelles.
- 2) En particulier, les propositions d'extrapolation partielle d'efficacité dans l'épilepsie focale, les épilepsies idiopathiques généralisées ainsi que les épilepsies d'absences, myocloniques, crises convulsives généralisées vous semblent-elles acceptables. Et pour l'épilepsie focale, êtes-vous d'accord avec la limite inférieure d'âge est définie, similaire à celle antérieurement avalisée.
- 3) Les propositions dans la section de développement des médicaments chez les nouveau-nés sont-elles acceptables.
- 4) Les propositions concernant la pharmacocinétique et pharmacodynamie, et les approches méthodologiques, sont-elles acceptables ou à améliorer compte tenu des approches innovantes.

Dossiers Produits – Substances (National)

3.1	Médicaments à base d'argiles (diosmectite, attapulgate de mormoiron, hydrotalcite, kaolin)	
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

- ICH Q3D
- Overview clinique du dossier Smecta : étude PK pour étudier la plombémie après administration de Smecta chez l'adulte et l'enfant en aigu et en chronique

Présentation de la problématique**Contexte : Entrée en vigueur de la note explicative sur les impuretés élémentaires dans les médicaments (ICHQ3D)**

Les impuretés élémentaires sont essentiellement des impuretés minérales métalliques, connues pour être toxiques. Elles sont réglementées par le guideline ICH Q3D lequel est applicable aux AMM existantes depuis décembre 2017. ICH Q3D a établi des doses journalières admissibles (DJA) pour ces impuretés. Ainsi, pour le plomb, la DJA est de 5 µg/jour.

La population pédiatrique est considérée comme la plus sensible à la toxicité du plomb. Selon ICH Q3D, la plombémie ne doit pas dépasser 50 µg/L, seuil qui pourrait déjà être associé à des troubles neurocomportementaux chez l'enfant.

Le guideline ICH Q3D exige des titulaires d'AMM d'effectuer une analyse de risque concernant la présence d'impuretés élémentaires dans leurs produits et de vérifier la conformité aux DJA établies. Une demande de modification doit être soumise par les titulaires d'AMM aux autorités de santé, dans l'éventualité où des actions seraient nécessaires pour assurer cette conformité. La majorité des modifications attendues devraient porter sur la mise en place d'une stratégie de contrôle de la qualité pharmaceutique des matières premières et du produit fini.

Spécialités à base d'argile et exposition au plomb

Les argiles sont des minéraux extraits du sol ayant une forte capacité d'adsorption. De ce fait, ils captent les impuretés métalliques du sol et peuvent contenir des quantités importantes d'impuretés élémentaires (dont le plomb). Leur purification est difficile à mettre en œuvre car elle détruit la maille cristalline et altère les capacités d'adsorption présumées à l'origine de l'activité clinique. Tous les argiles présentent des teneurs en plomb total telles que la DJA du guideline ICH Q3D est dépassée. Toutefois, le plomb étant piégé dans la maille cristalline, il est attendu que seule une fraction du plomb total soit libérée *in vivo*. Cette fraction est cependant inconnue. De plus, il n'existe pas de modèle *in vitro* validé pour la mesurer. Des études cliniques semblent donc nécessaires pour mesurer l'exposition réelle au plomb.

Certains médicaments utilisés en pédiatrie sont à base d'argile. Les substances actives concernées sont :

- la diosmectite (Smecta, Smectalia)
- l'attapulгите de mormoiron (Actapulгите Enfants et Adultes)
- l'hydrotalcite (RennieLiquo Sans Sucre)
- le kaolin (Gastropax)

Ces médicaments sont indiqués chez l'enfant dans le traitement des diarrhées aiguës et le traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections œso-gastro-duodénales. Toutes les spécialités sont en prescription médicale facultative.

Dans le cadre de l'entrée en vigueur du guideline ICH Q3D, le laboratoire Ipsen, a soumis un dossier de variation pour sa spécialité Smecta (diosmectite) visant à :

- modifier la stratégie de contrôle de la qualité pharmaceutique du produit fini
- verser les résultats d'une étude pharmacocinétique chez l'homme adulte pour étudier la plombémie suite à l'administration de Smecta.

Les résultats de plombémie chez l'adulte après 35 jours d'administration ont été utilisés pour modéliser l'exposition en aigu (7 jours) chez l'enfant, et en chronique (3 et 6 mois) chez l'adulte.

Concernant l'enfant, il apparaît que :

- chez l'enfant de moins de 2 ans, l'exposition au plomb est telle que la plombémie est $> 50 \mu\text{g/L}$
- chez l'enfant de plus de 2 ans, le risque reste à approfondir : les insuffisances de la modélisation ne permettent pas de tirer une conclusion claire dans cette population à ce jour.

Bien que l'étude ait porté sur la diosmectite, il est attendu que l'exposition au plomb soit similaire à partir des autres argiles étant donné la similarité de structure chimique.

Conclusion

Au vu des résultats de plombémie dans la population pédiatrique, il semble prudent de contre-indiquer les spécialités à base d'argile dans la population pédiatrique. Toutefois, avant d'envisager la suppression des indications chez l'enfant, il est nécessaire :

- d'étudier le besoin thérapeutique dans les indications actuelles
- d'identifier d'éventuelles niches thérapeutiques
- de discuter la nécessité d'un point d'information auprès professionnels de santé concernés.

Questions posées

1) Le groupe de travail identifie-t-il un problème dans la prise en charge du traitement de la diarrhée aiguë et du traitement symptomatique des manifestations liées aux affections cœso-gastro-duodénales en cas de suppression de ces indications :

- chez l'enfant de moins de 2 ans ?
- chez l'enfant de 2 à 12 ans ?

2) Existe-t-il des niches thérapeutiques dans lesquelles les spécialités à base d'argiles sont utilisées de manière chronique (ex: résections intestinales) et pour lesquelles une mise en garde sur le risque lié au plomb serait nécessaire dans le RCP ?

3) Un point d'information vous semble-t-il nécessaire auprès des pédiatres, médecins généralistes et associations de patients ?

Dossier Produits – Substances (Europe)

4.2	Nom du dossier	PIPs 183-01 M6 et PIP 183-02 M2 Apixaban - Bristol-Myers Squibb / Pfizer
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

- Summaries reports
- Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use

Présentation de la problématique

Demandes de modification pour ce développement avec des modifications, incluant une formulation pédiatrique adaptée aux plus jeunes enfants, et des changements de protocole pour les études PK, et d'efficacité/sécurité, ainsi que d'extrapolation.

Question posée	Les réponses proposées sont-elles acceptables dans toutes les classes d'âge (développement pharmaceutique et clinique, comprenant la PK, efficacité, sécurité) ?
-----------------------	--

Dossier Produits – Substances (Europe)

4.3	Nom du dossier	PIP 1208 M4 h fibrinogen (Fibryga®) - Octapharma
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

Summary report

Présentation de la problématique

Modification qui introduit une nouvelle indication, "Treatment of acquired fibrinogen deficiency", à l'indication précédente du PIP "Treatment of congenital fibrinogen deficiency".

Question posée	La dérogation complète en pédiatrie est-elle acceptable (au regard de l'épidémiologie, les similarités / pathophysiologie, les médicaments disponibles en pédiatrie) ?
-----------------------	--

Dossier Produits – Substances (Europe)

4.3	Nom du dossier	P 467 M9 perempanel modifications - Eisai
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

- Summary report
- Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use

Présentation de la problématique

Modifications qui font suite à l'avis scientifique.

Questions posées	Les modifications de nombre / % de sujets selon l'âge/l'épilepsie et les objectifs PK, mais également d'efficacité et de sécurité sont-elles acceptables ?
-------------------------	--