

Date document : 20/10/2023  
 Direction : Europe et Innovation (DEI)  
 Pôle : Guichet Innovation et Orientation et essais précoces  
 Personne en charge : Sylvie BENCHETRIT  
 Numéro du document : 2023\_juin\_28\_CR\_CSP\_Pédiatrie

### Comité scientifique permanent « Pédiatrie »

Séance du 28 juin 2023 - 14h à 17h30, audiovisioconférence

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
I	- Approbation CR CSP pédiatrie du 06 mars 2023 - Conflits d'intérêts	Pour information	Non
II	<b>Présentation du projet ANR de l'Université de Montpellier : imprimante 3D pharmaceutique</b> - Question : quels sont selon vous les molécules où il y a un besoin de formulation galénique adaptée à l'âge ?	Pour information / discussion	Non
III	<b>Révision de la guideline EMEA « investigation of medicinal products in the term and preterm neonate »</b> - Rappels du contexte : présentation des modifications prévues de la guideline par l'EMA - Présentation des commentaires France sur les sections sécurité, pharmacologie. - Question : Avez-vous des commentaires et des suggestions sur la révision de cette guideline ?	Pour information / discussion	Non

<b>IV</b>	<b>Présentation du portail CTIS (Clinical Trial Information System)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rappels du contexte : le portail CTIS, unique point d'entrée des soumissions d'essais cliniques dans l'UE depuis le 31/01/23</li> <li>- Impact sur les réglementations française et européenne</li> </ul>	Pour information	Non
<b>V</b>	<b>Présentation de la fiche développement de l'enfant et maturation des organes</b>	Pour information	Non
<b>VI</b>	<b>Conclusion – Tour de table</b>	Pour information	Non

Nom des participants	Statut	Par audio- visioconférence	Absent /excusé
<b>Membres du CSP</b>			
BERTHAUD Romain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERU-GAILLARD Hélène	Membre représentant associations patients	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DAOUD Patrick	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE CARLI Emilie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HUET-SALVETAT Isabelle	Membre représentant associations patients	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KAGUELIDOU Florentia	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NGUYEN THE TICH Sylvie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PINEAU-VINCENT Fabienne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PLOIN Dominique	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PORTEFAIX Aurélie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PROT-LABARTHE Sonia	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SPITZ Marie-Aude	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Expert ponctuel</b>			
BOILEAU Pascal	Pédiatre Néonatalogie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autre</b>			
SOULAIROL Ian	Praticien hospitalier CHU Nîmes Maitre de conférences Faculté de Montpellier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
BENCHETRIT Sylvie	Modérateur – secrétaire Réfèrent pédiatrie Direction Europe et Innovation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHU Céline	Modérateur – secrétaire Evaluatrice clinique pédiatrie Direction Europe et Innovation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KADRI Hassina	Stagiaire pédiatrie pédiatrie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Par audio- visioconférence	Absent /excusé
	Direction Europe et Innovation		
POROKHOV Béatrice	Conseillère Direction de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERARD Claire	Evaluateur clinique Direction Europe et Innovation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARTINEZ-PEYRAT Leticia	Evaluateur qualité Direction Médicale Scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROGEAU Brigitte	Evaluateur qualité Direction Médicale Scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FORNACCIARI Roxane	Evaluateur clinique Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEMAITRE Pierre	Evaluateur clinique Direction Europe et Innovation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## II – Présentation du projet ANR de l'Université de Montpellier : imprimante 3D pharmaceutique

<b>Directions concernées</b>	<b>DEI</b>
<b>Traitement des DPI</b>	Non applicable (dossier thématique)

### Présentation

Mr. Soulairol présente ses travaux scientifiques sur l'impression 3D par extrusion de filament de médicaments pédiatriques menés dans le cadre de ses activités de recherche menées à l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier et au CHU de Nîmes. Cette technologie d'impression 3D a pour but de fabriquer des formulations galénique adaptée à l'âge à partir et selon les bonnes pratiques de fabrication de médicaments à forme sèche et administrés par voie orale. Ce procédé a également pour but de personnaliser le traitement en tenant compte de la variabilité physiologique du traitement (âge, poids), d'adapter les posologies et d'améliorer l'observance des patients.

Mr Soulairol sollicite le CST pédiatrie dans le cadre d'un appel à projet de l'Agence nationale de recherche pour la campagne 2023 et auquel il a présenté un projet portant sur l'impression 3D de médicament en pédiatrie. Il souhaiterait avoir l'avis du CSP sur ce projet et en particulier sur quels sont les molécules où il y a un besoin de formulation galénique à adapter à l'âge.

### Avis du CSP

Les membres du CSP confirment l'intérêt de ce procédé de fabrication pour répondre aux besoins thérapeutiques chez l'enfant et notamment pour :

- les substances actives où il n'existe pas de médicament adapté chez l'enfant en termes de formulation galénique (suspension buvable ou comprimés de petite taille / sécables) ou en termes de dosage.

- les substances actives « essentielles »/importantes, dont la disponibilité serait à sécuriser (ex : ceux importés, ceux en rupture répétée (ex anti-infectieux sous réserve de disposer du principe actif), ceux faisant l'objet de préparation hospitalière).
- les substances actives requérant une posologie par titration (ex. antiépileptiques).
- les sirops avec une mauvaise palatabilité – acceptabilité (au niveau du goût, de la forme voire de la couleur) conduisant à une mauvaise observance chez les enfants.
- les médicaments comprenant des excipients contre-indiqués chez l'enfant (ex. alcool).
- les associations médicamenteuses non adaptées à l'enfant (différence de dosages pour une ou deux substances actives conduisant à un risque iatrogène).
- pallier aux sources d'erreurs médicamenteuses déjà identifiées, y compris ceux liés au dispositif d'administration.
- les substances où le développement d'une formulation à libération prolongée est nécessaire selon un rationnel scientifique justifié.

Les membres du CSP notent également que le circuit médicamenteux ville/hôpital pour ce type de procédé doit être bien identifié : de la prescription, à la fabrication et à la délivrance du médicament. En effet, tout réajustement de posologie (par exemple, selon le poids du patient) doit être pris en compte. Les risques d'erreurs médicamenteuses doivent être identifiés en amont et minimisés au maximum (ex. présentation des comprimés avec plusieurs dosages, en fonction du poids qui évolue). Par ailleurs, une personnalisation du traitement serait possible, si nécessaire.

L'intérêt de l'élaboration d'un placebo au même goût que les molécules princeps a également été évoqué.

De plus, ce procédé de fabrication pourrait répondre à un besoin thérapeutique chez les personnes âgées en incapacité d'avaler des comprimés.

Enfin, le développement de ce procédé dans le développement des maladies rares est également encouragé. Un projet collaboratif public-privé pour en assurer la pérennité est suggéré. Il est noté des initiatives en construction en France et en Europe sur l'impression 3D pour pallier les manques.

### III – Révision de la guideline EMEA « investigation of medicinal products in the term and preterm neonate »

<b>Directions concernées</b>	<b>DEI, SURV</b>
<b>Traitement des DPI</b>	Non applicable (dossier thématique)

- Rappels du contexte : présentation de la guideline européenne publiée en 2010, abordant les considérations et les exigences relatives à la conception et à la conduite d'évaluations cliniques chez les nouveau-nés prématurés et à terme<sup>1</sup> actuellement en cours de révision par l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

<sup>1</sup> Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate (EMA 2010) <https://www.ema.europa.eu/en/investigation-medicinal-products-term-preterm-neonate-scientific-guideline>

- Il est notamment demandé aux membres du CSP s'ils ont des suggestions particulières concernant la surveillance des nouveau-nés participant à un essai clinique.

## Avis du CSP

---

Des suggestions de révision ont été discutées par les membres du CSP. Toutefois, ce sujet sera discuté au niveau européen, avec la version finale de la guideline rendue par l'EMA.

De façon générale, cette recommandation européenne semble en cohérence avec la pratique de surveillance des nouveau-nés participant à un essai clinique, en fonction de la pathologie sous-jacente, l'âge du patient et son niveau de prématurité potentiel, et l'action pharmacologique du produit.

Il est rappelé qu'il existe trois types de population de nouveau-nés hospitalisés en médecine/réanimation néonatale, avec une surveillance qui doit être adaptée en conséquence :

- Patient malade de par son immaturité : prématuré < 37 semaines, grand prématuré < 32 semaine
- Patient atteint d'une maladie à révélation néonatale (prématuré et né à terme)
- Patient malade dû à une inadaptation à la vie extra-utérine (né à terme, souvent).

Ainsi, pour ce qui concerne la surveillance de ces nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie, en soins intensifs ou en réanimation néonatale :

- pour tous : monitoring cardio-respiratoire (scope), SaO<sub>2</sub>Tc (par oxymétrie de pouls), température (car en incubateur ou table chauffante), bilirubine transcutanée (au moins les 3 premiers jours). Poids, périmètre crânien, taille mesurés régulièrement. Si support respiratoire : paramètres de ventilation (dépendent du type de support : FiO<sub>2</sub>, Pression expiratoire positive, Pression inspiratoire, Fréquence respiratoire, etc...)
- pour les prématurés modérés et tardifs (> 32 SA et > 34 SA) : Tolérance digestive (résidus gastriques si sonde gastrique, transit)
- pour les grands prématurés (< 32 SA) hospitalisés en réanimation néonatale : tolérance digestive (ils sont tous alimentés par sonde gastrique), tension artérielle, diurèse (les premiers jours car perte majeure urinaire de sel), radiographie thoracique, échographie transfontanellaire, échocardiographie (dans les premières 24h puis à répéter en fonction de l'évolution), EEG, biologique (NFS, ionogramme sanguin, fonction rénale,...)
- pour les nouveau-nés hospitalisés pour une pathologie à révélation néonatale : surveillance clinique et biologique en fonction du type de pathologie (infectieuse, métabolique, malformative,...) et de l'âge gestationnel de naissance (cf supra).
- pour les nouveau-nés avec anomalie de l'adaptation à la vie extra-utérine hospitalisés en réanimation néonatale (persistance de la circulation fœtale et/ou détresse neurologique): tension artérielle, diurèse, échocardiographie, EEG, biologique (NFS, hémostase, ionogramme sanguin, fonction hépatique, fonction rénale,...).

Les modalités administration du médicament peuvent différer selon le stade d'immaturité des organes du patient, et le métabolisme du médicament. Les surdosages de certains médicaments peuvent parfois être graves (ex : vitamine D, administrée au long cours avec des formulations très concentrées en ville, aboutissant à des insuffisances rénales).

Les membres du CSP ont rapporté les points suivants :

- Il est important d'assurer une surveillance neuro-développementale rapprochée durant l'administration du médicament expérimental jusqu'à minimum l'âge de 2 ans avec des échelles adaptées (compte-tenu du développement neurocognitif - psychomoteur important). Il a été suggéré la fréquence suivante : 1 fois par mois les premiers 6 mois, puis à 9 mois, à 18 mois, à 2 ans, ensuite tous les ans, si possible. Cette surveillance peut être prolongée jusqu'à l'âge de 6-7 ans (phase d'apprentissage) avec un suivi plus espacé ensuite. En effet, les conséquences iatrogéniques à moyen et long terme sont majeures chez cette population pédiatrique fragile en maturation et développement.

- La croissance staturo-pondérale est un élément important à suivre pour suivre la tolérance d'un médicament
- Les échelles de mesure utilisées dans l'étude doivent être validées et adaptées à l'âge
- Le suivi neurosensoriel est important
- La surveillance du périmètre crânien chez le nouveau-né pour détecter l'hydrocéphalie ne se fait plus en pratique ; l'échographie-transfontanellaire est préférable.

Aussi, il a été rappelé que l'âge chronologique, l'âge gestationnel, la période d'exposition du médicament (« catégorie d'âge ») sont des éléments importants à préciser lors de la déclaration des effets indésirables chez les prématurés et les nouveau-nés, qui est obligatoire dans la BNPV. Il est noté des logiciels d'aide à la prescription à l'hôpital, utilisés en pratique courante (ex : logipren ou autres).

Enfin, des mesures de minimisation du risque iatrogène peuvent être rappelées dans cette recommandation. D'ailleurs, deux autres recommandations européennes sont publiées en pédiatrie, qu'il serait possible de référencer, concernant les risques d'erreur médicamenteuse et les mesures de minimisation de ce risque (« [Guideline on good pharmacovigilance practices \(GVP\) - Product- or Population-Specific Considerations IV: Paediatric population](#) », « [Good practice guide medication error risk minimisation and prevention](#) »).

Enfin, les modalités de surveillance dans un essai clinique doivent être scientifiquement justifiées (au regard de la connaissance du médicament, de la pathologie et de l'âge du patient). L'ajout d'examen inutile ainsi qu'une fréquence trop importante sont un frein à l'inclusion des patients (inclusion dépendante des parents dans un contexte particulièrement sensible), et à la faisabilité de l'étude. Ce dernier point est donc à pondérer avec une surveillance nécessaire chez les nouveau-nés.

#### IV – Présentation du portail CTIS (Clinical Trial Information System)

<b>Directions concernées</b>	<b>DEI</b>
<b>Traitement des DPI</b>	Non applicable (dossier thématique)

##### Présentation

Présentation du portail CTIS (Clinical Trial Information System) : unique point d'entrée des nouvelles demandes d'autorisations d'essais cliniques pour l'ensemble des 27 États-membres de l'Union européenne (UE) depuis, 31 janvier 2023. Au 31 janvier 2025, tous les promoteurs ayant des essais avec un centre investigateur actif doivent être basculés sur CTIS.

##### Avis du CSP

Non applicable

#### V – Présentation de la fiche développement de l'enfant et maturation des organes du kit pédiatrie

<b>Directions concernées</b>	<b>DEI</b>
<b>Traitement des DPI</b>	Non applicable (dossier thématique)



## **Présentation**

Mise à jour de la fiche « développement de l'enfant et maturation des organes » du kit pédiatrie (outils de formation à destination des évaluateurs de l'ansm).

Ajout d'une nouvelle section sur la maturation du système hémostase.

## **Avis du CSP**

---

Non applicable