

Numéro unique de document : GT162017041

Date document : 23/11/2017

Direction : Evaluation

Pôle : Accès Innovation et Développement

Personne en charge : Sylvie Benchetrit

## GT 16 Pédiatrie – N° 2017- 04

Séance du 27 novembre 2017 de 14h à 18h en salle A015

### Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	CR du GT 16 Pédiatrie – N° 2017-03 et N° 2017-04	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
	Publication du rapport à 10 ans par la Commission Européenne sur le règlement pédiatrique	Pour information
	Guideline Vaccins et Facteur VIII EMA	Pour information
<b>3</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	Posologie du paracétamol IV chez les enfants < 10 kgs – Sanofi, BMS, ...	Pour discussion
3.2	Expression de la posologie du paracétamol oral – Sanofi, BMS, ...	Pour discussion
<b>4</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1	Tramadol : questions du PRAC – Grunenthal, ...	Pour discussion
4.2	PIP 2164 (RS)-baclofen/naltrexone/D-sorbitol 2e tour - Pharnext SA	Pour discussion
4.3	PIP 402-3 (en lien avec PIP 402-2) modifications Lacosamide - UCB	Pour discussion
<b>5</b>	<b>Tour de Table</b>	

PIP\* : Plan d'Investigation Pédiatrique

PDCO\*\* : Pediatric Committee, EMA: European Medicines Agency

### Dossiers Produits – Substances (National)

<b>3.1</b>	<b>Posologie du paracétamol IV chez les enfants de moins de 10 kg</b>	
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

## Références documentaires

- **PhVWP** 2012. Paracetamol, solution for infusion (MRP Perfalgan (FR) and generic products) and risk of accidental overdosing of neonates and infants (due to medication errors following confusion between mg and ml) and underweight adults.
- **Veyckemans, F.**, 2014. Posologie du paracétamol IV chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 10kg. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 33, 147–148.
- **Veyckemans, F.**, Anderson, B.J., Wolf, A.R., Allegaert, K., 2014. Intravenous paracetamol dosage in the neonate and small infant. British Journal of Anaesthesia 112, 380–381
- **ANSM** 2015. Extrait du rapport au PRAC
- **ANSM** 2016. PERFALGAN 10 mg/ml, solution pour perfusion - Résumé des caractéristiques du produit (Mis à jour le : 04/05/2016)
- **ANSM** 2017. Rapport d'évaluation pharmacocinétique.

## Présentation de la problématique

### Contexte : inadéquation des libellés européens chez les moins de 10 kg ?

En 2014, Veyckemans et al. avaient publié deux articles<sup>1,2</sup> qui remettaient en cause les [libellés](#) définis par le groupe de travail de pharmacovigilance (PhVWP) du CMDh d'avril 2012. Ces libellés faisaient notamment suite à un signal de surdosages accidentels chez le nouveau-né, dus à une confusion entre mg et ml. Les auteurs estimaient notamment :

- que la posologie de 7.5 mg/kg/administration actuellement recommandée était le fruit d'une réaction excessive des autorités par rapport aux surdosages accidentels ;
- que les recommandations actuelles de dilution manquaient de clarté, et qu'elles pourraient amener à l'administration d'un volume dangereux chez les nouveau-nés.

### ANSM : Première revue limitée, et nouvelles données à évaluer

Ces publications ont été évaluées au cours de la première évaluation des rapports périodiques de pharmacovigilance par substance active (PSUSA) du paracétamol IV, pour laquelle la France est Rapporteur (finalisation en décembre 2015). Lors de cette évaluation, la France a rappelé que la posologie actuelle n'était pas issue d'un problème de sécurité mais de la présentation en 2006 de données de pharmacocinétique lors d'une demande d'extension d'AMM de PERFALGAN aux enfants de moins de 10 kg. Elle reposait alors sur l'analyse des publications suivantes :

- **Granry, J. c.**, Rod, B., Boccard, E., Hermann, P., Gendron, A., Saint-Maurice, C., **1992**. Pharmacokinetics and antipyretic effects of an injectable pro-drug of paracetamol (propacetamol) in children. Pediatric Anesthesia 2, 291–295.
- **Autret, E.**, Dutertre, J.P., Breteau, M., Jonville, A.P., Furet, Y., Laugier, J., **1993**. Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol chlorhydrate. Dev Pharmacol Ther 20, 129–134.
- **Allegaert, K.**, Anderson, B.J., Naulaers, G., de Hoon, J., Verbesselt, R., Debeer, A., Devlieger, H., Tibboel, D., **2004**. Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. Eur. J. Clin. Pharmacol. 60, 191–197.
- **Allegaert, K.**, Marel, C.D.V. der, Debeer, A., Pluim, M. a. L., Lingen, R.A.V., Vanhole, C., Tibboel, D., Devlieger, H., **2004**. Pharmacokinetics of single dose intravenous propacetamol in neonates: effect of gestational age. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 89, F25–F28.

Le rationnel de la réduction de la posologie reposait donc sur des données de pharmacocinétique, et notamment sur l'observation d'une clairance qui augmente avec l'âge et qui atteint environ 84 % à l'âge de un an (environ 10 kg). Il

<sup>1</sup> Veyckemans, F., 2014. Posologie du paracétamol IV chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 10kg. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 33, 147–148.

<sup>2</sup> Veyckemans, F., Anderson, B.J., Wolf, A.R., Allegaert, K., 2014. Intravenous paracetamol dosage in the neonate and small infant. British Journal of Anaesthesia 112, 380–381.

découlait de cette évolution de la clairance réduite qu'une concentration plasmatique efficace pouvait être atteinte avec une dose réduite chez les enfants les plus jeunes.

Concernant les recommandations de dilution, la France avait rappelé que les recommandations ne proposaient qu'une dilution maximale d'un volume de produit dans 10 de diluant, et rappelait par ailleurs que ce volume ne devait jamais dépasser 7.5 mL par dose.

En conclusion, la France avait notamment noté de ces publications qu'il existait effectivement de nouvelles publications qui devraient faire l'objet d'une évaluation dédiée.

### Revue de la littérature [2004 – 2017] et évaluation PK

Une recherche a été menée dans la base PubMed par l'ANSM sur la période 2004 (année de la précédente évaluation) - avril 2017. L'ensemble des nouvelles publications pertinentes ont été incluses dans l'évaluation PK.

L'évaluation de PK a notamment discuté 8 nouvelles publications :

- **Allegaert** 2011 (Arch Dis Child)
- **Allegaert** 2011 (Expert Rev. Clin. Pharmacol)
- **Zuppa** 2011
- **Palmer** 2008
- **Van Ganzewinkel** 2012
- **Van Ganzewinkel** 2014
- **Wang** 2014
- **Cook** 2015 (Clin Pharmacokinet)

Constats généraux :

- absence de consensus sur la modélisation PK du paracétamol chez les nouveau-nés,
- incertitude sur l'expression pertinente de l'âge (post-natal ou post-menstruel),
- 7.5 mg/kg/6 h ne permet pas d'atteindre la concentration cible de 10-20 mg/L,
- 15 mg/kg/6h a parfois débouché sur une concentration plasmatique supérieure à 20 mg/L.

### Conclusions

Au regard des nouvelles publications, il semblerait que la posologie de 7.5 mg/kg toutes les 6 heures soit insuffisante pour atteindre la concentration minimale cible de 10 mg/L, mais la posologie de 15 mg/kg toutes les heures pourrait entraîner des surdosages. Une posologie intermédiaire pourrait être adéquate mais une telle posologie n'a pas été étudiée à ce jour.

On peut également noter que les libellés actuels de la posologie permettent une administration toutes les 4 h.

En l'état, les données semblent insuffisantes pour modifier la posologie chez le nouveau-né de moins de 10 kg.

### Question posée

En l'état des connaissances, le groupe de travail est-il favorable au maintien de la posologie actuelle de 7.5 mg / kg chez les enfants de moins de 10 kg ?

<b>3.2</b>	<b>Expression de la posologie du paracétamol oral chez l'enfant : âge ou poids ?</b>	
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

#### Références documentaires

- **MHRA 2011.** Liquid paracetamol for children: revised UK dosing instructions have been introduced.

#### Présentation de la problématique

En novembre 2011, l'agence britannique des médicaments (MHRA) a revu les posologies pédiatriques des suspensions orales de paracétamol afin:

1. d'affiner les sous-groupes posologiques de façon à ce que l'intégralité des posologies vise une dose par prise de 10 à 15 mg/kg ;
2. d'exprimer les posologies pédiatriques de paracétamol en termes d'âge (et de supprimer les références au poids) afin de simplifier l'administration par les parents.

Cette position unilatérale n'a pas fait l'objet de discussions avec les autres pays européens. Notamment, l'expression de la posologie pédiatrique uniquement en termes d'âge soulève de nombreuses questions :

- le rapport public de la MHRA n'a pas explicité les données de croissance utilisée pour faire le lien entre la dose / kg et l'âge ;
- la sensibilité de la dose administrée en fonction du poids n'a pas été discutée, notamment :
  - les éventuelles différences entre les pays en termes de poids selon l'âge,
  - l'évolution tendancielle du poids des enfants, et la nécessité ou non de revoir régulièrement de telles recommandations,
  - la dose administrée aux poids extrêmes des catégories d'âge ;
- les solutions commercialisées en France sont accompagnées de seringues graduées en kg ;
- la posologie dépend également du poids chez l'adulte (distinction des adultes de moins ou de plus de 50 kg).

Toutefois, le pôle DOLOR considère que ce rapport a le mérite :

- de questionner avec pertinence la compréhension des consignes posologiques, relativement complexes, et la bonne utilisation du paracétamol dans l'ensemble de la population ;
- d'amener à s'interroger sur la variabilité des doses selon le poids des formes unitaires existantes.

<b>Question posée</b>	Le groupe de travail a-t-il connaissance de difficultés de compréhension par les parents des posologies basées sur le poids ? Le groupe de travail pourrait-il être favorable à une posologie exprimée uniquement en termes d'âge ? Si oui, à quelles conditions ?
-----------------------	---

### Dossier Produits – Substances (Europe)

<b>4.1</b>	Tramadol (dont Grunenthal) : information des discussions européennes au PRAC et discussion sur les questions adressées au PDCO sur une mise-en-garde ou une contre-indication pédiatrique dans les situations cliniques avec risque accru	
------------	---	--

	(dont post amygdalectomie / adénoïdectomie pour Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil).	
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

#### Références documentaires

- **HAS** 2016. [Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codeine.](#)
- **UK/BE** 2017. Request for PRAC advice.
- **ANSM** 2017. Commentaires européens.
- **SFETD, PEDIADOL, SFORL** 2017. Réponses aux demandes d'information de l'ANSM.
- **PDCO Novembre 2017**. Questions adressées par le PRAC.

#### Présentation de la problématique

Le 12 octobre 2017, l'ANSM a été informée de la programmation de discussions européennes sur les risques liés au polymorphisme du métabolisme du tramadol. Ces discussions étaient notamment basée sur la proposition des rapporteurs d'ajouter deux nouvelles contre-indications absolues chez les métaboliseurs ultra-rapides et chez les enfants de moins de 18 ans après amygdalectomie et /ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

- Suite à la réception de cette information, l'ANSM a interrogé en urgence la SFETD, la SFORL et PEDIADOL. Les trois sociétés sont parvenues à nous répondre dans des délais particulièrement courts, résumées ci-après qu'un risque similaire pourrait être retrouvé avec d'autres opioïdes,
- qu'il était souhaité que d'éventuelles contre-indications n'aboutissent pas à un recul de la prise en charge antalgique pédiatrique,
- que le cas échéant, des recommandations claires devraient être formulées sur les alternatives thérapeutiques dans ces situations,
- mais qu'une surveillance renforcée, en milieu hospitalier, dans les premières heures suivant l'initiation pourrait être suffisante (et nécessaire) quel que soit l'opioïde.

#### Position défendue par l'ANSM à ce stade

Compte-tenu de la complexité des questions soulevées, nous avons souhaité nous opposer (à ce stade) aux rapporteurs afin que toute nouvelle contre-indication repose sur une discussion solide, complète et dans des délais plus raisonnables. En particulier, nos commentaires ont insisté sur :

- l'obligation éthique (et légale en France) de soulagement d'une douleur modérée à sévère (indication du tramadol),
- un niveau de preuve qui ne permet pas à ce stade de démontrer une spécificité du tramadol dans ce contexte par rapport aux autres opioïdes,
- un risque qui nous apparaissait trop étroitement défini, et que nous préférierions voir élargi aux situations à risque de dépression respiratoire,
- le risque que de telles contre-indications, en l'absence de spécificité, n'aboutissent à une contre-indication générale et absolue des opioïdes dans ces situations, et donc potentiellement un défaut d'options thérapeutiques chez l'enfant.

Par conséquent, nous avons recommandé une mise en garde forte (encadré dans les RCP et notice) portant sur :

- les situations à risques (dont les contre-indications proposées),
- la nécessité dans ces cas de considérer les alternatives,

- le cas échéant, d'une surveillance renforcée au cours d'une hospitalisation
- la nécessité d'informer les parents sur les signes devant amener à consulter en urgence.

**Discussions au PRAC** Les discussions se sont tenues mardi 24 octobre au Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA). A ce stade, le PRAC a noté les inquiétudes de la France quant à la prise en charge antalgique pédiatrique et a admis qu'il existait certainement des pratiques et des cultures spécifiques aux différents États-Membres.

Par conséquent, une consultation du PDCO a été demandée le 10 novembre, sur les questions ci-après pour le tramadol. La France est incluse dans le groupe rapporteurs du PDCO qui adressera la réponse au PRAC, après discussion en plénière au Comité pédiatrique de l'ensemble des réponses reçues.

Sur la base de l'ensemble des éléments collectés, de nouvelles discussions, en vue d'une décision, auront lieu en janvier 2018 au PRAC.

<b>Question posée</b>	A partir de votre expérience clinique, quelle est la place du tramadol dans la prise en charge thérapeutique de la douleur chez les enfants ? Il y a-t-il une différence entre les enfants âgés de 0 à < 12 ans et les adolescents (12 à 18 ans)?
<b>Question posée</b>	Si l'utilisation du tramadol devait être restreinte dans la population pédiatrique (0 à <18 ans) en relation avec l'utilisation dans certaines situations avec risque accru (dont post amygdalectomie / adénoïdectomie pour Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil), comment cela impacterait la prise en charge pédiatrique A partir de votre expérience clinique, il y a-t-il des risques associés avec l'utilisation d'autres analgésiques alternatifs dans cette population pédiatrique?

### Dossier Produits – Substances (Europe)

<b>4.2</b>	<b>Nom du dossier</b>	PIP 2164 (RS)-baclofen/naltrexone/D-sorbitol 2e tour -
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

#### Présentation de la problématique

Réponses aux questions posées par le PDCO sur cette maladie orpheline de Charcot-Marie-Tooth type 1A, pour la dérogation, formulation, PK, efficacité et sécurité, au 2<sup>e</sup> tour.

<b>Question posée</b>	Les réponses proposées sont-elles acceptables (développement pharmaceutique et clinique, comprenant la PK, efficacité, sécurité) ?

### Dossier Produits – Substances (Europe)

<b>4.3</b>	<b>Nom du dossier</b>	PIP 402-3 (en lien avec PIP 402-2) Lacosamide – UCB
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

#### Présentation de la problématique

Modifications majeures liées aux propriétés pharmacologiques spécifiques de cet anti-épileptiques, des difficultés rencontrées / lectures EEGs dans les développements pédiatriques des épilepsies focales et généralisées ou spécifiques pédiatriques, et compte tenu de l'étude en cours d'un autre produit de la même firme (faisabilité et priorisation). Retour et discussion sur l'étude dans l'épilepsie partielle de 1 mois à < 4 ans.

**Questions posées**

Quelles mesures proposer concernant les difficultés de mesure des crises épileptiques (EEG et agendas, crises infra-cliniques et cliniques) ?

Les changements des EC sont-ils acceptables dans l'ensemble des études en cours (épilepsies focales et généralisées ou spécifiques pédiatriques) ?

La suppression de l'étude chez le nouveau-né est-elle acceptable ?