

Numéro unique de document : GT162017043  
Date document : 01/12/2017  
Direction : des Politiques d'Autorisation et d'Innovation  
Pôle : Politiques publiques et process d'Innovation  
Personne en charge : Sylvie Benchetrit

## GT 16 Pédiatrie – N° 2017- 04

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

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
BENCHETRIT Sylvie	secrétaire, rédacteur, évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INOUBLI Adrien	rédacteur, évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUEHO Sylvain	chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERNANDEZ Augusto	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUN Yseult	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PLOIN Dominique	membre, PDCO alternate	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AÏACHE Jean-Marc	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> excusé
BENSMAN Albert	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLASCO-RESPAUD Hélène	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAMBIN Odile	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> excusée
DAOUD Patrick	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FONTAN Jean-Eudes	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KAGUELIDOU Florentia	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEROUX Stéphanie	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINARD Jean-Marc	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARRAL Eliane	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZHAO Wei	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	<b>Introduction</b>				
1.1	Ordre du jour	SB	Pour adoption		

1.2	CR du GT 16 Pédiatrie – N° 2017-03 et N° 2017-02	SB	Pour adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>			Non	Non
2.1	Publication du rapport à 10 ans par la Commission Européenne sur le règlement pédiatrique		Pour information / discussion		
2.2	Guidelines Vaccins et Facteur VIII EMA		Pour information / discussion		
<b>3</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Posologie du paracétamol IV chez les enfants < 10 kgs – Sanofi, BMS, ...		Pour discussion	Non	Non
3.2	Expression de la posologie du paracétamol oral – Sanofi, BMS, ...		Pour discussion	Non	Non
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	Tramadol : questions du PRAC – Grunenthal, ...		Pour discussion	Oui	Non
4.2	PIP 2164 (RS)-baclofen/naltrexone/D-sorbitol 2e tour - Pharnext SA		Pour discussion	Oui	Non
4.3	PIP 402-3 (en lien avec PIP 402-2) modification Lacosamide - UCB		Pour discussion	Oui	Non
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

PIP\* : Plan d'Investigation Pédiatrique

PDCO\*\* : Paediatric Committee, EMA

SAWP\*\*\* : Scientific Advice Committee, EMA

### Dossiers Produits – Substances (National)

<b>3.1 Nom du dossier</b>	Posologie du paracétamol IV chez les enfants < 10 kgs – Sanofi, BMS, ...
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Noms des évaluateurs/experts	INOUBLI Adrien / BRUN Yseult / GUEHO Sylvain / PERRIOT Sylvain / FERNANDEZ Augusto
Horaire de passage	14h15 à 15h00

<b>Critères de passage</b>	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<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 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.

<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.

## 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.

<b>Question posée</b>	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>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Les experts du GT pédiatrie n'utilisent pas en pratique la posologie de 7,5 mg/kg par voie IV chez les nouveau-nés et nourrissons de moins de 10 kg, mais la posologie recommandée par la SFAR (cf. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 33 (2014) 147–148), suite à la publication de Veyckemans <i>et al</i> , Arch Ped 2014. Ainsi, pour un enfant né à terme, de 15 mg/kg, toutes les 4 à 6 h, avec un maximum de 4 administrations journalières, avec dose de charge possible de 20 mg/kg/j reportée, variable selon l'âge gestationnel.	

	<p>Il est souligné la faiblesse des données existantes, avec des études utilisant des mêmes données sources, une modélisation avec nombre de compartiments variable, des simulations toutes les 6 heures mais non réalisées toutes les 4 heures. En conclusion toutefois, la dose de 7.5 mg/kg/6h conduit à une sous-exposition quasi-systématique par rapport à la fenêtre d'exposition habituelle, définie à 10-20 mg/L.</p> <p>Une co-administration avec d'autres médicaments (morphine, AINS, etc) afin d'obtenir une efficacité optimale antalgique, antipyrétique voire anti-inflammatoire est fréquente.</p> <p>Dans ces conditions, entreprendre une étude de pharmacocinétique et de sécurité, et qui serait si possible couplée à l'effet obtenu, bien que très utile, semble complexe à entreprendre. De plus, des critères fondamentaux de sécurité et d'efficacité seraient à définir en amont : seuils de toxicité aiguë et chronique et seuils d'efficacité (et selon l'indication) en particulier, afin de pouvoir conclure et déterminer une posologie adéquate. La base de pharmacovigilance, les cas déclarés hors-AMM, pourraient apporter des éléments utiles concernant la sécurité mais ne saurait remplacer un essai clinique.</p>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
La Direction Produit concernée (DP 3) explorera l'existence d'une hiérarchie dans la qualité entre les études revues, et les possibilités réglementaires de revue de la posologie.	DP 3	2018

<b>3.2 Nom du dossier</b>	Expression de la posologie du paracétamol oral – Sanofi, BMS, ...
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Noms des évaluateurs/experts	INOUBLI Adrien / BRUN Yseult / GUEHO Sylvain / PERRIOT Sylvain / FERNANDEZ Augusto
Horaire de passage	15h00 à 15h45

<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>

<b>Références documentaires</b>
<b>MHRA 2011. Liquid paracetamol for children: revised UK dosing instructions have been introduced.</b>
<b>Présentation de la problématique</b>
<p>En novembre 2011, l'agence britannique des médicaments (MHRA) a revu les posologies pédiatriques des suspensions orales de paracétamol afin:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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 ;</li> <li>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.</li> </ol>

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 ?
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	11
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	11
Nombre d'abstention	0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	<p>Les praticiens du GT pédiatrie n'ont pas de retour de mauvaise compréhension de la posologie de la part des parents.</p> <p>Il est remarqué que les cas d'automédication représentent des situations différentes.</p> <p>De plus, les experts ne sont pas favorables à une posologie exprimée selon l'âge uniquement. La posologie type semble convenir aux praticiens, car il permet aux pharmaciens de ville d'expliquer la posologie au patient.</p> <p>Il est rappelé qu'un pédiatre raisonne le plus souvent en termes de poids pour adapter la posologie d'un médicament à un enfant, ce qui est en fait le plus simple pour la prescription et la compréhension de chacun. Ceci d'autant plus que le risque de posologie inadéquate est proportionnellement plus importante que le patient est jeune, du nouveau-né jusqu'à la maternelle.</p> <p>Une dose fixe diminue effectivement la variabilité, pourvu qu'on puisse avoir une référence unique, et donc peut faciliter la prescription et favoriser l'observance. Cependant, la référence de courbe de croissance n'est pas unique à ce jour, effectuée sur des populations différentes et utilisant parfois des données non actualisées. A noter qu'il existe des critères ICH définissant des catégories d'âge au niveau international.</p> <p>Il est remarqué que cela ne résoudra pas les risques d'erreur et de confusion de posologie possibles, lors des pipettes graduées conservées et administrés pour d'autres médicaments. La possibilité d'intoxication aigüe au paracétamol est mentionnée.</p>

<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
La DP3 tiendra compte de la position défavorable du GT pédiatrie quant à la disparition du poids dans les procédures et projets à venir.	DP 3	2018

Les dossiers produits suivants ont été discutés au sein du GT :

- Tramadol : questions du PRAC – Grunenthal, ...
- PIP 2164 (RS)-baclofen/naltrexone/D-sorbitol 2e tour - Pharnext SA
- PIP 402-3 (en lien avec PIP 402-2) modification Lacosamide – UCB

Ces dossiers sont discutés au niveau européen, avec le résultat final du débat rendu public par l'Agence Européenne du Médicament.