

Numero unique de document : GT242014023

Date document : 04/06/2014

Direction : Evaluation

Pôle : Accès Innovation et Développement

Personne en charge : Sylvie Benchetrit

**GT 24 Pédiatrie – N° 2014-02**

Séance du 3 juin 2014 de 14h à 18h en salle A11

| Nom des participants  | Statut (mentionner si<br>Président, membre,<br>/secrétaire, rédacteur,<br>évaluateur) | Présent  | Absent<br>/excusé                   |
|-----------------------|---|--|-------------------------------------|
| BENCHETRIT Sylvie     | secrétaire, rédacteur,<br>évaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| DUMARCET Nathalie     | évaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| GUYADER Gaëlle        | évaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| STALIN Damien         | évaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| SANCTUSSY Dina        | évaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| DOP Cécile            | évaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| VERMILLARD Violaine   | évaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| LEPLAY Mélanie        | évaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| CHATILA Khodor        | évaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| AÏACHE Jean-Marc      | membre  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| ALEXIS Mosca          | membre GT gastro-entérologie  | <input checked="" type="checkbox"/> présent pour les<br>sujets maladie de<br>Crohn et brivaracetam | <input type="checkbox"/>            |
| ARMANGAUD Didier      | membre  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| BARUTEAU Julien       | membre  | <input type="checkbox"/>   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BAVOUX Françoise      | membre  | <input type="checkbox"/>   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BENSMAN Albert        | membre  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| BLASCO-RESPAUD Hélène | membre  | <input type="checkbox"/>   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BUI Stéphanie         | membre  | <input type="checkbox"/>   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| DURANDY Yves          | membre  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| FONTAN Jean-Eudes     | membre  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| LABRUNE Philippe      | membre  | <input type="checkbox"/>   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LETAVERNIER Béatrice  | membre  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| MAURAGE Chantal       | membre  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| PINARD Jean-Marc      | membre  | <input checked="" type="checkbox"/> présent pour le sujet<br>brivaracetam                          | <input type="checkbox"/>            |
| PLOIN Dominique       | membre  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| RACLE Bruno           | membre  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| ROHRLICH Pierre Simon | membre  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |
| TARRAL Eliane         | membre  | <input type="checkbox"/>   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| TAYLOR Patricia       | membre  | <input checked="" type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>            |

| Points    | Sujets abordés   | Initiales évaluateur | Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion | Avis EU nécessaire avant publication Mentionner Oui non | Liens DPI Mentionner Oui non |
|-----------|--|----------------------|--|---|------------------------------|
| <b>1.</b> | <b>Introduction</b>  |                      |  |   |                              |
| 1.1       | Ordre du jour  | SB                   | Pour adoption  |   |                              |
| 1.2       | CR de de GT 24 Pédiatrie – N° 2014-01                        | SB                   | Pour adoption  |   |                              |
| <b>2.</b> | <b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>             |                      |  |   |                              |
| 2.1       | Thalidomide maladie de Crohn ATU pédiatrie                   |                      | Pour discussion  | Non   | Non                          |
| 2.2       | Posologies pédiatriques solutions KCl injectables            |                      | Pour discussion  | Non   | Non                          |
| <b>3.</b> | <b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>               |                      |  |   |                              |
| 3.1       | Requête PRAC (FR Rapporteur) hydroxyzine et allongement QT   |                      | Pour discussion  | Oui   | Non                          |
| 3.2       | PIP* 1242 - M01 enalapril (Proveca)                          |                      | Pour discussion  | Oui   | Non                          |
| 3.3       | SA Brivaracetam neonates (SAWP***, PDCO** coordinator - UCB) |                      | Pour discussion  | Oui   | Non                          |
| 3.4       | PIP 298 - M04 aliskiren (Novartis)                           |                      | Pour discussion  | Oui   | Non                          |
| <b>4.</b> | <b>Tour de Table</b>   |                      |  |   |                              |

PIP\* : Plan d'Investigation Pédiatrique

PDCO\*\* : Peadiatric Committee, EMA

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

#### Déroulement de la séance

|   |  |
|---|--|
| <b>2.1 Nom du dossier</b>                 | Thalidomide maladie de Crohn RTU pédiatrie |
| Dossier thématique                        | <input type="checkbox"/>                   |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/>        |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>                   |
| Nom de l'évaluateur                       | Gaëlle GUYADER                             |
| Horaire de passage                        | 15h00 à 15h30                              |

| Critères de passage   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques   | <i>Adéquation du développement avec les pratiques et prise en compte du besoin médical</i> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire | Caractère innovant du dossier  | <input type="checkbox"/>            |

#### Références documentaires

Publications: Jama 2013, Zheng 2011, Thalidomide\_Use\_and\_Outcomes\_in\_Pediatric\_Patients.8

#### Présentation de la problématique

Les Recommandations Temporaires d'Utilisation ont été mises en place afin de permettre et sécuriser l'utilisation d'une spécialité pharmaceutique (commercialisée en France) dans des conditions non conformes à son AMM en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée.

Un B/R avait été jugé favorable pour cette indication, chez l'adulte et chez l'enfant, dans le cadre d'un article 56 (prise en charge financière dérogatoire).

Du point de vue des alternatives disponibles, contrairement aux adultes qui pourront prochainement disposer du védolizumab (Entyvio), autorisé en mars 2014 par procédure centralisée européenne, les options thérapeutiques pour les enfants en échec aux anti-TNF restent plus restreintes.

L'étude récente de Lazzarini, qui certes présente des limites (avec seulement 32% des patients (soit n=9) en échec d'infliximab dans le groupe thalidomide et les effets secondaires notamment neurologiques attendus) montre néanmoins des résultats encourageants et s'ajoute aux faisceaux d'arguments pouvant soutenir l'élaboration d'une telle RTU en pédiatrie.

Enfin, les données disponibles via l'observatoire Thalidomide indiquent que depuis sa mise en place (oct. 2009) jusqu'en février 2014:

- 41 patients atteints de maladie de Crohn ont été traités par thalidomide dont 8 enfants (âge moyen 13 ans [min. 9.3 - max 16.3 ans]);
- parmi les 51 enfants traités par thalidomide, la maladie de Crohn (n=8) représente la deuxième indication derrière l'aphtose sévère (n=21); Lupus érythémateux cutané résistant n=7; Erythème polymorphe n=3; PolyArthrite Rhumatoïde n=2; Autres (oncologie) n=10).

Ainsi, nous souhaiterions connaître votre avis sur l'opportunité d'une RTU en pédiatrie (besoin thérapeutique, rapport bénéfice/risques) au vu des données disponibles.

|   |  |                 |
|---|--|-----------------|
| <b>Question posée</b>                   | La thalidomide représente t-elle une option thérapeutique chez les enfants et adolescents présentant une maladie de Crohn active réfractaire à l'ensemble des traitements usuels, en échec aux anti-TNF $\alpha$ et disposant d'une AMM/ATUc ? |                 |
| <b>Votes</b>                            |  |                 |
| Nombre de votants sur nombre global     |  | 12/12           |
| Nombre d'avis favorables                |  | 12              |
| Nombre d'avis défavorables              |  | 0               |
| Nombre d'abstention                     |  | 0               |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |  |                 |
| <i>Avis majoritaires</i>                | Réponse affirmative.   |                 |
| <i>Avis minoritaires</i>                | N/A  |                 |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>   | <b>Échéance</b> |
| Passage en GT gastro « Crohn »          | Gaëlle GUYADER   | Septembre 2014  |

|   |   |                 |
|---|---|-----------------|
| <b>Question posée</b>                   | Dans l'affirmative, faut-il réserver ce traitement à une population particulière de patients (ex. lésions ano-périnéales, fistules périanales...) |                 |
| <b>Votes</b>                            |   |                 |
| Nombre de votants sur nombre global     |   | 12/12           |
| Nombre d'avis favorables                |   | 0               |
| Nombre d'avis défavorables              |   | 12              |
| Nombre d'abstention                     |   | 0               |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |   |                 |
| <i>Avis majoritaires</i>                | Réponse négative : il faut restreindre le champ des indications du thalidamide et tout en se laissant la possibilité de traiter au cas par cas    |                 |
| <i>Avis minoritaires</i>                | N/A   |                 |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>  | <b>Échéance</b> |
| Passage en GT gastro « Crohn »          | Gaëlle GUYADER  | Septembre 2014  |

|   |  |                 |
|---|--|-----------------|
| <b>Question posée</b>                   | Des précautions d'emploi spécifiques à cette population seraient à considérer au regard de la toxicité du produit (notamment neurologique) ?   |                 |
| <b>Votes</b>                            |  |                 |
| Nombre de votants sur nombre global     |  | 12/12           |
| Nombre d'avis favorables                |  | 12              |
| Nombre d'avis défavorables              |  | 0               |
| Nombre d'abstention                     |  | 0               |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |  |                 |
| <i>Avis majoritaires</i>                | Réponse affirmative : surveillance neurologique clinique (pas d'EMG systématique car trop invasif) et autres précautions d'emploi telles que stipulées dans le RCP (notamment encadrement du risque tératogène). |                 |
| <i>Avis minoritaires</i>                | N/A  |                 |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>   | <b>Échéance</b> |
| Passage en GT gastro « Crohn »          | Gaëlle GUYADER   | Septembre 2014  |

|   |  |                 |
|---|--|-----------------|
| <b>Question posée</b>                   | Quelles sont les doses et la durée de traitement du Thalidomide dans la maladie de Crohn en pratique clinique chez les enfants ?   |                 |
| <b>Votes</b>                            |  |                 |
| Nombre de votants sur nombre global     |  | 12/12           |
| Nombre d'avis favorables                |  | 12              |
| Nombre d'avis défavorables              |  | 0               |
| Nombre d'abstention                     |  | 0               |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |  |                 |
| <i>Avis majoritaires</i>                | < 2.5 mg/kg/j pour une durée initiale de 1 an et réévaluation du B/R (s'agissant de posologies largement empiriques et d'une pathologie nécessitant une adaptation optimale de la stratégie médicamenteuse). |                 |
| <i>Avis minoritaires</i>                | N/A  |                 |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>   | <b>Échéance</b> |
| Passage en GT gastro « Crohn »          | Gaëlle GUYADER   | Septembre 2014  |

|   |   |
|---|---|
| <b>2.2 Nom du dossier</b>                 | Posologies pédiatriques solutions KCl injectables |
| Dossier thématique                        | <input type="checkbox"/>                          |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/>               |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>                          |
| Nom de l'évaluateur                       | Cécile DOP – Dina SANCTUSSY                       |
| Horaire de passage                        | 15h30 à 15h50                                     |

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <b>Critères de passage</b>  |                                     |
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques<br><i>Adéquation des posologies, en accord avec les pratiques cliniques en pédiatrie</i>                                | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire<br><i>Besoin d'un avis complémentaire / problématique du volume</i> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Caractère innovant du dossier   | <input type="checkbox"/>            |

|  |
|--|
| <b>Références documentaires</b>  |
| Point KCl présentation groupe pédiatrie juin 2014  |
| R A COMMISSION D'AMM N° 507 DU 13 OCTOBRE 2011 KCl   |
| <b>Présentation de la problématique</b>  |
| 1- Suite à une erreur fatale d'administration, une harmonisation de l'Information scientifique des spécialités à base de chlorure de Potassium injectable a été réalisée (avis de la commission d'AMM N° 507 du 13 10 2011).   |
| 2- En parallèle de cette harmonisation, une affiche sur le KCl injectable (ci joint) a été diffusée à l'attention des professionnels de santé. Suite à cette diffusion des remontées de terrain ont indiqué qu'il serait nécessaire de <u>préciser le débit et la dilution pour les enfants</u>                        |
| En effet, si la dilution et le débit préconisés pour les adultes (50 mmol/L ou 4 g / L de KCl et vitesse de perfusion inférieure à 15 mmol /H) étaient suivis pour les enfants cela entraînerait des volumes trop importants à administrer. Cela pose également le problème pour les patients en restriction hydrique. |
| Lors du CTPV de Septembre 2012, ce même point a été soulevé par le CRPV de Rennes, qui souhaitait la mise en place d'un groupe ad hoc afin d'étudier les différentes modalités d'utilisation du KCl pouvant être adoptées en pédiatrie.  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <b>Question posée</b>   | Actuellement, quelles sont les modalités pratiques de dilution et d'administration du KCl injectable en pédiatrie ?  |  |
| <b>Votes</b>  |  |  |
| Nombre de votants sur nombre global                               |  | 11/11  |
| Nombre d'avis favorables  |  | 0  |
| Nombre d'avis défavorables  |  | 11   |
| Nombre d'abstention   |  | 0  |
| <b>Avis relatif à la question posée</b>                           |  |  |
| <i>Avis majoritaires</i>  | <p>En situation d'urgence, les pousse-seringues sont toujours utilisés en pratique clinique, sur voie centrale avec un perfuseur. Le potassium est administré sur une durée courte pour éviter la survenue d'un trouble du rythme ; L'administration est effectuée sous surveillance électrocardiographique et dans une unité de soins intensifs</p> <p>La deuxième situation clinique est la recharge en potassium dans laquelle les besoins de base doivent être évalués et la pertinence d'une administration per os doit être considérée</p> <p>Le groupe Pédiatrie n'est pas d'accord avec les précédentes conclusions de la Commission d'AMM qui avait validé les remarques émises par le groupe de travail Cardiologie - Thrombose du 22-09-2011 (ancien groupe de l'Afssaps en charge de l'évaluation des solutions utilisées en réanimation) concernant l'utilisation de seringues électriques, comme suit : « Le groupe de travail [Cardiologie – Thrombose] ne souhaite pas rendre obligatoire le recours à une seringue électrique pour l'administration des perfusions de chlorure de potassium ; en effet, certains établissements de santé ne disposent pas toujours d'un tel dispositif ».</p> |  |
| <b>Proposition d'action :</b>                                     | <b>Par</b>   | <b>Échéance</b>                                |
| Retour d'information au groupe de travail erreurs médicamenteuses | Cécile DOP – Dina SANCTUSSY  | En fonction du calendrier du groupe de travail |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Question posée</b>   | Quelles sont les recommandations qui pourraient être envisagées sur la base de la pratique courante et des données d'efficacité et de sécurité disponibles ?  |  |
| <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>                           |   |  |
| <i>Avis majoritaires</i>  | Considérant les différentes situations cliniques, le groupe n'a pas envisagé l'élaboration de recommandations précises sur les modalités pratiques d'utilisation du KCl dans la population pédiatrique. |  |
| <i>Avis minoritaires</i>  |   |  |
| <b>Proposition d'action :</b>                                     | <b>Par</b>  | <b>Échéance</b>                                |
| Retour d'information au groupe de travail erreurs médicamenteuses | Cécile DOP – Dina SANCTUSSY   | En fonction du calendrier du groupe de travail |

La problématique des dossiers suivants ont été débattues au sein du GT :

- Requête PRAC (FR Rapporteur) hydroxyzine et allongement QT
- PIP 1242 - M01 enalapril (Proveca)
- SA Brivaracetam neonates (UCB)
- PIP 298 - M04 aliskiren (Novartis)

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