

Numéro unique de document : GT162019013
Date document : 13/03/2019
Direction : des Politiques d'Autorisation et d'Innovation
Pôle : Politiques publiques et process d'Innovation
Personne en charge : Sylvie Benchetrit

GT 9 Pédiatrie – N° 2019 - 01

Séance du 11 mars 2019 de 14h à 18h en salle A 014

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DAOUD Patrick	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusé
FONTAN Jean-Eudes	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusé
KAGUELIDOU Florentia	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LE ROUX Stéphanie	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusée
PINARD Jean-Marc	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusé
PINEAU-VINCENT Fabienne	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PLOIN Dominique	membre, PDCO alternat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PROT-LABARTHE Sonia	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusé
CORNU Catherine	expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(par téléconférence)
BENCHETRIT Sylvie	secrétaire, rédacteur, évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SCHURTZ Camille	cheffe de Pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DUMARCET Nathalie	cheffe de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
AGAR Julien	interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EL-KHOURY Joëlle	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JUMEAU Céline	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LE An	cheffe de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VILAIN Caroline	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LESOURD Monique	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MASSET Dominique	évaluateur	<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.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		
1.2	Adoption du Compte rendu du GT16201803 du 8 octobre 2018		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques (Europe)				
2.1	Brexit		Pour information		
3	Dossiers thématiques (National)				
3.1	Essais cliniques : commentaires proposés pour discussion suite concernant les recommandations et avis du Cerped (Cercle d'éthique en recherche clinique) 2018-2019 en pédiatrie		Pour discussion		NON
3.2	Essais cliniques : conduite à tenir contraception		Pour discussion		NON
3.3	Problématiques sur les formulations pédiatriques		Pour discussion		NON
4.	Dossiers Produits – Substances (National)				
4.1	Retour terrain sur l'utilisation du violet de gentiane en préparation magistrale chez la femme qui allaite dans les candidoses mammaires		Pour discussion		NON
5.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.1	PIP 2343 Subunit vaccine containing tetanus toxoid, diphtheria toxoid, pertussis toxoid, filamentous haemagglutinin and pertactin_ Vakzine Projekt Management		Pour discussion	OUI	OUI
6.	Tour de Table				

PIP* : Plan d'Investigation Pédiatrique

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

Déroulement de la séance

Adoption de l'ordre du jour

Après avoir accueilli l'ensemble des participants et vérifié que le quorum est atteint, le modérateur ouvre la séance.

Il rappelle que la séance est enregistrée (enregistrement audio), conformément à la réglementation.

Il procède à la vérification des conflits d'intérêts.

Selon l'analyse des liens d'intérêts réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêts (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le modérateur. Seul un lien d'intérêt mineur (lien de type 1) a été répertorié pour un des membres, ce lien n'est pas susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêt et ce membre pourra participer aux débats sur les dossiers concernés ainsi qu'aux votes, le cas échéant.

Il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance qui n'aurait pas été répertorié.

Le modérateur rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêts et au moins 1 fois par an, avant la date d'échéance de la précédente déclaration, et ce même en l'absence de nouveaux éléments.

Il précise que conformément aux règles de fonctionnement des groupes, l'ensemble des déclarations publiques d'intérêts des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

Déroulement de la séance

Adoption du Compte rendu

Le modérateur procède à l'approbation du Compte rendu de la séance du GT16201802 du 8 octobre 2018

Ce compte rendu a été envoyé à tous les membres du GT.

Le compte rendu est adopté à l'unanimité sans modification.

Dossiers thématiques (National) - 1

Nom du dossier	Essais cliniques : commentaires proposés pour discussion suite concernant les recommandations et avis du Cerped (Cercle d'éthique en recherche clinique) 2018-2019 en pédiatrie
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Noms des évaluateurs/experts	Sylvie Benchetrit
Horaire de passage	14h20-15h

Critères de passage	
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

- Avis du CERPED intégrer les 12-17 ans dans les phases précoces (I/II) de recherche incluant des adultes – Mai 2018
- Recommandations du CERPED aux Comités de Protection des Personnes (CPP) pour l'examen d'un protocole de recherche concernant les mineurs – Juillet 2017

Présentation de la problématique

Suite aux recommandations et avis publiés par le Cerped 2018-2019 concernant les enfants et en particulier l'inclusion des adolescents dans les études chez l'adulte dans les phases précoces I/II (d'après Gill, Eur J Pediatr, 2004, 163: 53–7) , l'ansm avec le GT pédiatrie souhaite proposer des commentaires, en particulier face aux contraintes de développement pédiatriques au vu du bilan à dix ans du règlement pédiatrique européen, et à la suite des premières discussions lors du GT du 8 octobre dernier.

Question posée	Quelles sont les modifications ou compléments à apporter au draft soumis des propositions de commentaires concernant l' « avis du CERPED intégrer les 12-17 ans dans les phases précoces (I/II) de recherche incluant des adultes – Mai 2018 » ? Quelles sont les modifications ou compléments à apporter au draft soumis des propositions de commentaires concernant les « Recommandations du CERPED aux Comités de Protection des Personnes (CPP) pour l'examen d'un protocole de recherche concernant les mineurs – Juillet 2017 »?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	-
	Nombre d'abstention	-
Avis relatif à la question posée	Les recommandations du Cerped, qui incluent les critères de CESP Gill 2004, pourraient être réactualisées, en lien avec les recommandations internationales des autorités réglementaires (cf. site ansm rubrique pédiatrie actualisée, site EMA), notamment suite à la réglementation pédiatrique européenne de 2006, mais aussi grâce aux obligations US. Les développements pédiatriques obéissent à plusieurs contraintes, dont la faisabilité, et les méthodes innovantes peuvent optimiser les développements (modélisation PK/PD et dose, designs innovants), alliés à un renforcement de la preuve de concept (modèles précliniques), en diminuant le nombre de classe d'âge en cas d'approche âge-descendante nécessaire, en renforçant l'approche extrapolation à partir des données chez l'adulte. Sont annexés les recommandations générales pédiatriques suivantes : « FDA pediatric study decision tree », « EMA Guideline Extrapolation 2018 ». Ce texte du GT pédiatrie sera soumis pour proposition au CPP en suivant le canal le plus adapté dans la mesure du possible.	
Par	Proposition d'action	Échéance
Sylvie Benchetrit	Commentaires au Cerped sur ces documents pédiatriques	2019

Dossiers thématiques (National) - 2

Nom du dossier	En pratique, des difficultés se posent-elles lors de la conduite des essais cliniques concernant la contraception ?	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Noms des évaluateurs/experts	Joëlle El Khoury	
Horaire de passage	15h-15h30	

Critères de passage		
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

- Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials, CTFG (Clinical Trial Facilitation Group)
- Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors, revision 1 September 2017

Présentation de la problématique

Suite aux recommandations publiées, comment se réalise en pratique l'information sur la contraception en fonction du produit en cours d'investigation, quels sont les modalités de mise-en place et de suivi ?

Questions posées	Quelles sont les modalités d'information réalisés auprès des enfants – adolescentes/adolescents ? Des difficultés sont-elles rencontrées en pratique lors de la mise-en place (délai minimum avant l'inclusion dans l'essai) et la conduite d'un essai clinique ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	<p>1. Modalités d'information</p> <p>Il est indiqué trois points importants à considérer afin que la participation à l'essai clinique soit acceptée ou refusée en toute connaissance :</p> <p>(1) le sujet de la contraception/grossesse doit être abordé, (2) ce sujet doit être abordé par les personnes adéquates, et (3) le droit de confidentialité doit être respecté (l'adolescent(e) doit pouvoir s'exprimer en dehors de la présence de ses parents s'il/si elle le souhaite).</p> <p>Il s'agit en général d'une discussion collégiale avec les parents.</p> <p>2. Difficultés rencontrées en pratique</p> <p>Il n'est pas fait part de problématiques particulières concernant la mise en place de contraception et les tests de grossesse à réaliser dans l'essai.</p> <p>La principale difficulté réside dans un changement de situation de l'adolescent(e) possible en cours d'essai (ex. de l'abstinence à l'activité sexuelle, ou désir d'avoir un enfant), qu'il est nécessaire de réévaluer régulièrement pendant l'étude.</p> <p>Il est également mentionné les patients en oncologie ou souffrant de maladies chroniques pour lesquels la sexualité peut être un sujet délicat à aborder.</p>	
Par	Proposition d'action	Échéance

Dossiers thématiques (National) - 3

Nom du dossier	Problématiques sur les formulations pédiatriques Les développements pédiatriques avec les formulations solides et liquides les plus adaptées en fonction de l'âge des enfants posent des problématiques spécifiques
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Noms des évaluateurs/experts	Julien Agar

Horaire de passage	15h30-16h
--------------------	-----------

Critères de passage	
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
<ul style="list-style-type: none"> ▪ EMA Guideline rev. 2 on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, 2014 ▪ EMA Reflection paper : formulations of choice for the paediatric population ▪ European Commission, Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use, 2018 / EMA Annexe, 2017 ▪ EMA Q&A small volumes (Quality Working Party), 2018

Présentation de la problématique
<p>La formulation d'un médicament per os prévue pour la population pédiatrique est dépendante de deux critères principaux : la forme pharmaceutique sélectionnée et les excipients entrant dans la composition dudit médicament.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les formes orales solides ne seraient adaptées qu'à partir de 6 ans environ, mais l'existence de nouvelles formes (ex : mini-comprimés), avec des administrations dès les plus jeunes âges, demandées dans les PIPs et d'après des publications, interrogent sur le seuil minimal de taille et/ou forme acceptables dès la naissance jusqu'à 27 jours, pour les nourrissons (âgés de 1 mois à < 2 ans) et jeunes enfants âgés de 2 à < 6 ans. - De façon plus générale, de nouvelles formulations et ou dispositifs d'administration existent et/ou sont-elles en développement qui puissent convenir aux différentes classes d'âge de l'enfant, en particulier aux plus petits. - Certains excipients peuvent être à l'origine d'effets indésirables : la composition détaillée qualitativement et quantitativement du médicament doit être connue afin d'objectiver les possibles excipients à effets notoires d'une spécialité en fonction de l'âge du patient. Pour la formulation de certaines formes buvables, des mélanges d'excipients dont la composition n'est pas toujours parfaitement connue peuvent être utilisés en pratique clinique. <p>Des tests d'acceptabilité/palatabilité des formulations en développement sont demandés dans les essais cliniques des PIP.</p>

Questions posées	<p>Quelles sont les limites de taille et/ou de forme acceptables des formulations orales solides pour une utilisation dans les catégories d'âge nouveau-nés, nourrissons et jeune enfant âgé de 2 à < 6 ans, et/ou quels sont les critères à prendre en compte ?</p> <p>Dans quelle mesure est-il possible d'administrer des formes solides à des enfants de moins de 6 ans ?</p> <p>Quelles nouvelles recommandations (formulations et ou dispositifs d'administration) seraient à conseiller pour les développements de formulation en pédiatrie ?</p> <p>Dans quelle mesure l'utilisation de mélanges d'excipients dans la formulation de formes buvables est-il acceptable lorsque leur composition n'est pas parfaitement connue ?</p> <p>Existe-t-il un nombre nécessaire minimal d'enfants pour réaliser un test d'acceptabilité-palatabilité ?</p>
-------------------------	---

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée	<p>Une présentation générale des développements pharmaceutiques en pédiatrie, sur la base des discussions au PDCO des PIPs et du guideline EMA, est discutée. Un état des lieux terrain permet de clarifier plusieurs aspects ci-dessous, avec un travail ultérieur à réaliser :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il paraît possible d'administrer des comprimés aux enfants de moins de 6 ans. Cet âge limite serait dû au risque de fausses routes lors de la déglutition, mécanisme complexe et incluant des phases réflexes, mais l'existence de publications ou autres sources d'information sur ce sujet spécifique fait défaut. Différentes compétences/approches, en particulier ORL, sont nécessaires. L'âge ne semble pas être un critère si déterminant car certains enfants < 6 ans arrivent à avaler des comprimés tandis que certains
---	---

	<p>adultes n'y arrivent pas. Le plus important est que le clinicien s'informe avant la prescription sur les possibilités de prise de la formulation du patient et sur son environnement (difficultés antérieures à avaler les comprimés, difficulté de prise avec la pipette, goût pour tel ou tel médicament non/mal accepté, prise en charge et suivi des parents, ...), afin de bien prescrire et pouvoir conseiller le patient enfant/adolescent et ses parents.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les formes pharmaceutiques nouvelles telles que les micro-granules ou les mini-comprimés seraient des formes acceptables et pourraient être administrées à tous les âges. Les facteurs limitant leur utilisation restent flous. La participation à des congrès portant sur les formes galéniques innovantes en pédiatrie est à considérer (ie eupfi.org). - Il faut privilégier l'utilisation du dispositif fourni avec la spécialité lorsqu'il s'agit de formes buvables. En effet, certains dispositifs d'administration sont source d'erreur, concernant en particulier la mesure exacte de la dose à administrer, risque majeur en pédiatrie notamment quand ils ne sont pas fournis avec le médicament (ex : cuillères doseuses au ½ ou au ¼). L'utilisation de seringues pour l'administration entérale serait plus adaptée, ce qui est déjà fait dans certains hôpitaux (seringues violettes). - L'utilisation des mélanges d'excipients commerciaux devrait se limiter à la pratique hospitalière, où ils sont utiles lorsqu'il s'agit de répondre à une demande ponctuelle. En revanche, il ne paraît pas concevable d'utiliser ces excipients lors du développement industriel d'une formulation pédiatrique, car tous les excipients ne sont pas connus, à moins de permettre l'accès exceptionnel ou temporaire du médicament, face à un important besoin médical. - Pour les tests d'acceptabilité/palatabilité, un nombre minimal de patients n'est pas défini. De façon générale, un enfant peut se lasser d'un goût dans un liquide après une prise répétée, alors que les goûts plus neutres d'un médicament solide peuvent être mieux acceptés à long terme. 	
Par	Proposition d'action	Échéance

Dossier Produit – Substance (National)

Nom du dossier	Retour terrain sur l'utilisation du violet de gentiane en préparation magistrale chez la femme qui allaite dans les candidoses mammaires
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Noms des évaluateurs/experts	
Horaire de passage	16h-16h45

Critères de passage	
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 type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>

Références documentaires

- Rapport du CRPV de Lyon, suite à la discussion du GT pédiatrie du 8 Octobre 2018

Présentation de la problématique

Utilisation d'une solution de violet de gentiane à 1 % dans les candidoses mammaires : badigeonnage des seins, ainsi que la bouche des enfants allaités. Le violet de gentiane est classé cancérigène 1B ou 2. Il est interdit dans les cosmétiques.

Question posée	Comment définir la candidose du mamelon ? Quelles sont les utilisations du violet de gentiane en pédiatrie ? Quelles sont les solutions alternatives au violet de gentiane dans la candidose du mamelon ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	8
	Nombre d'avis favorables	8
	Nombre d'avis défavorables	0
	Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	<p>Des enquêtes ont été menées aux CHU de Lyon et de Montpellier (Services de pédiatrie, PMI, sages-femmes, consultant en lactation, responsable DIU Allaitement maternel). Il apparaît que l'utilisation du violet de gentiane chez les femmes allaitantes en traitement d'une candidose mammaire reste marginale. De plus, il se confirme que cette pathologie est difficile à définir. Le violet de gentiane possède l'inconvénient de tacher et de provoquer des ulcérations buccales en cas d'utilisation prolongée ou à des concentrations élevées. Dans le cas d'une utilisation de courte durée (moins de 6 mois), le potentiel cancérigène de la molécule, comme de toutes autres molécules, ne semble pas inquiétant.</p> <p>En effet, le potentiel cancérigène n'a de sens que pour une durée de traitement supérieure ou égale à 6 mois, quelle que soit la concentration utilisée.</p> <p>L'enquête menée montre qu'une autre préparation est également utilisée : la pommade du Dr Jack Newman, qui se compose de mupirocine, bétaméthasone, miconazole, avec éventuellement de l'ibuprofène. Son spectre d'action très large est plébiscité par les patientes. Il est rappelé que des alternatives thérapeutiques sous forme de spécialités avec AMM sont disponibles en France pour traiter les femmes allaitantes : miconazole, fluconazole.</p> <p>Aussi, en application du Code de la santé publique, les préparations de violet de gentiane ne doivent pas être réalisées car il existe des spécialités pharmaceutiques en alternatives. Il est ainsi décidé que l'ANSM publie sur son site une recommandation de ne pas réaliser des telles préparations avant d'avoir utilisé en 1^{ère} intention des spécialités pharmaceutiques, et que si elles doivent être réalisées, il convient de retenir une concentration très faible - la concentration de 0,00165 % possède une activité antifongique - et une durée de traitement la plus courte possible.</p>	
Par	Proposition d'action	Échéance
Direction Gener	Recommandation publiée sur le site ansm	

Le dossier PIP produit suivant a été discuté au sein du GT:
- PIP 2343 Subunit vaccine containing tetanus toxoid, diphtheria toxoid, pertussis toxoid, filamentous haemagglutinin and pertactin_ Vakzine Projekt Management
Ce dossier est discuté au niveau européen, avec le résultat final du débat rendu public par l'Agence Européenne du Médicament.