

Numéro unique de document : GT092018013
Date document : 11/07/2018
Direction : des Politiques d'Autorisation et d'Innovation
Pôle : Politiques publiques et process d'Innovation
Personne en charge : Sylvie Benchetrit

GT 09 Pédiatrie – N° 2018 - 01

Séance du 12 mars 2018 de 14h à 18h en salle 3

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
BENCHETRIT Sylvie	secrétaire, rédacteur, évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SCHURTZ Camille	chef de pôle DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SEMAILLE Caroline	Directrice DP4	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SARGI Lama	rédacteur, évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TEODOSIU Simona	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
INOUBLI Adrien	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FERNANDEZ Augusto	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PERRIOT Sylvain	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
AÏACHE Jean-Marc	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BENSMAN Albert	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BLASCO-RESPAUD Hélène	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
CHAMBIN Odile	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DAOUD Patrick	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MOSCA Alexis	expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PINARD Jean-Marc	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PLOIN Dominique	membre, PDCO alternante	<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"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : mentionner 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 : - GT16201704 du 27 novembre 2017		Pour adoption		
1.3	Retour sur tramadol en pédiatrie suite au PRAC	AI	Pour information		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Réunion à l'EMA du 20 mars " <i>EMA-EC multi-stakeholder workshop to further improve the implementation of the Paediatric Regulation</i> "		Pour discussion		
2.2	Guideline EMA épilepsie		Pour information		
2.3	Guidelines EMA pharmacovigilance population pédiatrique et plan de gestion de risque (GVP5 et 4)		Pour information		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	Médicaments à base d'argiles (diosmectite, attapulgit de mormoiron, hydrotalcite, kaolin)	LS	Pour discussion		Oui
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	Modifications PIPs 183-01 M6 et PIP 183-02 M2 apixaban (Eliquis®) - Bristol-Myers Squibb / Pfizer	SB	Pour discussion	Oui	Oui
4.2	Modification PIP 1208 M4 h fibrinogen (Fibryga®) - Octapharma	SB	Pour discussion	Oui	
4.3	Modification PIP 467 M9 perampanel (Fycompa®) - Eisai	SB	Pour discussion	Oui	Oui
5.	Tour de Table				

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. Seuls des liens d'intérêts mineurs (liens de type 1) ont été répertoriés pour deux des membres, ces liens ne sont pas susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêt et ces membres pourront 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.

Il informe les membres du GT qu'un expert externe ponctuel va être auditionné lors de la séance de ce jour.

Il précise que cet expert ne sera présent que pour le dossier le concernant, et qu'il ne participera pas à l'avis donné par le GT sur le dossier, ni au vote le cas échéant.

Déroulement de la séance

Adoption du Compte rendu

Le modérateur procède à l'approbation du Compte rendu de la séance du :

- GT16201704 du 27 novembre 2017

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

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

Dossier (1)

Nom du dossier	Réunion à l'EMA du 20 mars "EMA-EC multi-stakeholder workshop to further improve the implementation of the Paediatric Regulation"
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	14h30-15h00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

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"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

- Commission report on 10 years of the EU Regulation
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf
- Draft agenda de cette réunion
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2018/01/WC500242785.pdf
- Objectifs du règlement pédiatrique et rapports de la Commission Européenne et de l'EMA/PDCO
https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines_en
- Retours consultation publique règlement pédiatrique de la Commission Européenne
https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/2016_pc_report_2017_fr

Présentation de la problématique

Contexte :

Suite au bilan à 10 ans, et au retour des différentes parties prenantes (associations patients-parents, académiciens, industriels, réglementaires), il est décidé d'optimiser/accélérer les développements et la disponibilité des médicaments pédiatriques en Europe. Il est constaté un frein en particulier pour les développements non liées à ceux de l'adulte. Cette réunion de travail se veut une étape clé pour proposer des actions concrètes par rapport aux freins identifiés.

Objectifs principaux :

- Apprendre des expériences et idées concernant les critères et méthodologies qui pourraient être utilisées pour identifier les maladies/affections où les besoins médicaux sont non satisfaits en pédiatrie

- Proposition/discussion sur les mesures visant à améliorer/résoudre de manière proactive les obstacles à la finalisation dans les temps impartis des plans d'investigation pédiatrique (PIPs)
- Identifier les challenges opérationnels liés aux procédures pédiatriques puis échanger des idées pour les améliorer
- Informer les parties prenantes sur les initiatives actuelles et futures de collaboration internationale des organismes de réglementation pour le développement de la médecine pédiatrique, ainsi que sur les mesures de transparence prévues en matière de recherche clinique et de nouveaux médicaments pour les enfants

Les propositions des membres du GT pédiatrie au regard des expériences vécues sera importante pour faciliter les développements de médicaments pédiatriques. Des publications scientifiques pourraient être suggérées aux regards des objectifs de cette réunion.

Questions posées	<p>1) Quelles propositions, pouvant être étayées par des publications, pourraient faciliter les développements pédiatriques, selon les objectifs précisés ci-dessus.</p> <p>En particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - critères et méthodologies qui pourraient être utilisées pour identifier les maladies/affections où les besoins médicaux sont non satisfaits - mesures visant à améliorer/résoudre de manière proactive les obstacles à la finalisation dans les temps impartis des plans d'investigation pédiatrique (dont méthodes innovantes PK/PD, méthodologie, etc) - principales difficultés de mise-en-œuvre liés aux procédures pédiatriques (et essais cliniques pédiatriques) et suggestions d'amélioration. <p>2) Auriez-vous d'autres commentaires / propositions pour améliorer la mise-en-œuvre des développements pédiatrique et la disponibilité des médicaments pédiatriques en Europe.</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>Il est remarqué que les essais cliniques en pédiatrie ne posent pas d'avantage de problèmes de recrutement globalement selon une étude en France (« <i>Recruitment in pediatric clinical research was influenced by study characteristics and pediatricians' perceptions: a multicenter survey</i> », Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 1151-1157), avec un taux médian de refus de 12,5%. L'attitude de l'investigateur est fondamentale, et l'aide apporté par un réseau pédiatrique structuré fondamentale car il rassure les parents et enfants qui sont mieux suivis, et assurent le suivi médical nécessaire, ce qui représente un gain de temps pour le praticien.</p> <p>De plus, les données PK/PD doivent être optimisées et facilitées, en les définissant en amont, avec un lien entre les différents groupes d'âge, une modélisation et les rendant plus faisables. Chez très jeunes enfants, inclus les nouveau-nés, les prélèvements sanguins « opportun » possibles à récupérer, sont une approche qui facilite les déterminations de paramètres PK et PD dans le plasma et le LCR (« <i>Penetration of Cefotaxime into Cerebrospinal Fluid in Neonates and Young Infants</i> », Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2018), et une modélisation PK peut permettre d'individualiser le dosage, méthode faisable en pratique clinique (« <i>Model-based Dosage Individualization</i></p>

of Ganciclovir in Neonates and Young Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection: A Pilot Study », Antimicrob. Agents Chemother.2018).

Concernant la formulation, il est constaté que le temps de développement est plus long, sur des formulations plus complexes voire difficiles, mais avec moins de moyen. Cependant l'utilité des formulations pédiatriques pour certaines personnes âgées devrait être prise en compte. De nouvelles galéniques comme les mini-comprimés se développent et ces innovations sont à poursuivre, permettant d'augmenter le taux d'adhérence au traitement, à la juste dose.

L'aspect éthique spécifique pour les enfants et adolescents concernant l'autorisation des essais cliniques par les CPP, ainsi que l'implication des 2 parents peuvent rendre plus complexe la participation à des essais cliniques. La connaissance de la spécificité pédiatrique par les CPPs est à développer, en particulier l'existence du Comité Pédiatrique à l'Agence européenne du Médicament (EMA) et des Plans d'investigation Pédiatriques (PIPs) à soumettre dès la connaissance de pharmacocinétique (PK) chez l'adulte en fin de phase I du développement clinique. De même, sont à développer les méthodes innovantes permettant d'inclure moins d'enfants (modélisations en pharmacologie), avec l'expertise en pharmacopédiatrie (importance de la PK/PD pour définir la dose), et les formulations adaptées aux enfants. D'autre part, les textes de consentement sont trop long ; avec un vocabulaire complexe, à simplifier.

Enfin, les critères de sélection des centres pour un essai clinique sont parfois trop sélectifs.

Pour conclure, la recherche dans les méthodes d'optimisation des essais cliniques (design adaptatif et calculs statistiques pour des petits échantillons, PK/PD et modélisation) ; ainsi que le développement français et européen de réseaux avec des centres spécialisés en pédiatrie devraient se développer pour faciliter et accélérer les développements pédiatriques en France, en plus des optimisations possibles concernant les autorisations des essais cliniques.

Proposition d'action :	Par	Échéance
Workshop Avril 2018 EMA-CE et actions à court terme du PDCO	Sylvie Benchetrit	2018-2019-2020

Dossier (2)

Nom du dossier	Médicaments à base d'argiles (diosmectite, attapulгите de mormoiron, hydrotalcite, kaolin)
Laboratoire	Ipsen, Beaufour, Bayer, Lehning
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	15h00-15h45
--------------------	-------------

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Kaguelidou Florentia (Co-investigateur)					Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

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"> ▪ ICH Q3D ▪ Overview clinique du dossier Smecta : étude PK pour étudier la plombémie après administration de Smecta chez l'adulte et l'enfant en aigu et en chronique

Présentation de la problématique

Contexte : Entrée en vigueur de la note explicative sur les impuretés élémentaires dans les médicaments (ICHQ3D)

Les impuretés élémentaires sont essentiellement des impuretés minérales métalliques, connues pour être toxiques. Elles sont réglementées par le guideline ICH Q3D lequel est applicable aux AMM existantes depuis décembre 2017. ICH Q3D a établi des doses journalières admissibles (DJA) pour ces impuretés. Ainsi, pour le plomb, la DJA est de 5 µg/jour.

La population pédiatrique est considérée comme la plus sensible à la toxicité du plomb en raison de la biodisponibilité du plomb qui est d'environ 50% versus 10-15% chez l'adulte. Selon ICH Q3D, la plombémie ne doit pas dépasser 50 µg/L, seuil qui pourrait déjà être associé à des troubles neurocomportementaux chez l'enfant.

Le guideline ICH Q3D recommande aux titulaires d'AMM d'effectuer une analyse de risque concernant la présence d'impuretés élémentaires dans leurs produits et de vérifier la conformité aux DJA établies. Une demande de modification doit être soumise par les titulaires d'AMM aux autorités de santé, dans l'éventualité où des actions seraient nécessaires pour assurer cette conformité. La majorité des modifications attendues devraient porter sur la mise en place d'une stratégie de contrôle de la qualité pharmaceutique des matières premières et du produit fini.

Spécialités à base d'argile et exposition au plomb

Les argiles sont des minéraux extraits du sol ayant une forte capacité d'adsorption. De ce fait, ils captent les impuretés métalliques du sol et peuvent contenir des quantités importantes d'impuretés élémentaires (dont le plomb). Leur purification est difficile à mettre en œuvre car elle détruit la maille cristalline et altère les capacités d'adsorption présumées à l'origine de l'activité clinique. Tous les argiles présentent des teneurs en plomb total telles que la DJA du guideline ICH Q3D est dépassée. Toutefois, le plomb étant piégé dans la maille cristalline, il est attendu que seule une

fraction du plomb total soit libérée *in vivo*. Cette fraction est cependant inconnue. De plus, il n'existe pas de modèle *in vitro* validé pour la mesurer. Des études cliniques semblent donc nécessaires pour mesurer l'exposition réelle au plomb.

Certains médicaments utilisés en pédiatrie sont à base d'argile. Les substances actives concernées sont :

- la diosmectite (Smecta, Smectalia)
- l'attapulгите de mormoiron (Actapulгите Enfants et Adultes)
- l'hydrotalcite (RennieLiquo Sans Sucre)
- le kaolin (Gastropax)

Ces médicaments sont indiqués chez l'enfant dans le traitement des diarrhées aiguës et le traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections œso-gastro-duodénales. Toutes les spécialités sont en prescription médicale facultative.

Dans le cadre de l'entrée en vigueur du guideline ICH Q3D, le laboratoire Ipsen, a soumis un dossier de variation pour sa spécialité Smecta (diosmectite) visant à :

- modifier la stratégie de contrôle de la qualité pharmaceutique du produit fini
- verser les résultats d'une étude pharmacocinétique chez l'adulte pour étudier la plombémie suite à l'administration de Smecta.

Les résultats de plombémie chez l'adulte après 35 jours d'administration ont été utilisés pour modéliser l'exposition en aigu (7 jours) chez l'enfant, et en chronique (3 et 6 mois) chez l'adulte.

Concernant l'enfant, il apparaît que :

- chez l'enfant de moins de 2 ans, l'exposition au plomb est telle que la plombémie est $> 50 \mu\text{g/L}$ après 7 jours d'exposition,
- chez l'enfant de plus de 2 ans, le risque reste à approfondir : les insuffisances de la modélisation ne permettent pas de tirer une conclusion claire dans cette population à ce jour.

Les actions nécessaires sur les autres argiles seront à étudier de manière plus précise après examen des dossiers de variations correspondants, dont la soumission est attendue pour la fin du premier semestre 2018.

Conclusion

Au vu des résultats de plombémie dans la population pédiatrique, une option possible serait de restreindre des spécialités à base d'argile à la population adulte. Toutefois, avant d'envisager toute suppression des indications chez l'enfant, il est nécessaire :

- d'étudier le besoin thérapeutique dans les indications actuelles
- d'identifier d'éventuelles niches thérapeutiques
- de discuter la nécessité d'un point d'information auprès des professionnels de santé concernés.

Question posée

1) Existe-t-il un besoin thérapeutique dans les situations suivantes :

- Traitement de la diarrhée aiguë
- Traitement de la diarrhée chronique
- Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme et diarrhée
- Traitement symptomatique des manifestations douloureuses liées aux affections œso-gastro-duodénales

Pour chacune des indications ci-dessus, la question est posée :

- chez l'enfant de moins de 2 ans
- chez l'enfant de 2 à 12 ans

2) En cas de suppression des spécialités à base d'argiles chez les moins de 2 ans ou chez les 2-12 ans, un point d'information sur les raisons de la contre-indication vous semble-t-il nécessaire auprès des pédiatres, médecins généralistes et associations de patients ?

Votes

Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée

Diosmectite :

La diosmectite est citée dans le guideline ESPGHAN (2014) pour le traitement de la gastroentérite aiguë chez l'enfant mais en grade IIB (faible recommandation, niveau d'évidence modéré). Il est noté que le racécadotril est également cité en grade II,B . Les probiotiques en association avec les solutés de réhydratation orale (SRO) sont cités en grade IA (forte recommandation, niveau d'évidence modéré)

On ne peut pas dire que la diosmectite n'est pas efficace dans le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant, toutefois :

- le maintien de la diosmectite dans cette indication pourrait avoir comme conséquence de diminuer le recours aux SRO. Or le principal risque est la déshydratation aiguë (à noter toutefois que les cas de déshydratation aiguë en France restent très limités, sur des patients très sévèrement atteints),
- il n'y a pas de besoin thérapeutique pour la diosmectite chez l'enfant (que ce soit chez les moins de 2 ans ou les 2 à 12 ans), des alternatives existent dans la diarrhée aiguë, et il n'y a pas d'indication dans la diarrhée chronique.

Certains experts étaient d'avis que la suppression de la diosmectite dans le traitement des gastroentérites virales aiguës de l'enfant ne poserait pas de problème pour les gastroentérologues en pratique clinique (car rarement confrontés à cette situation) mais pourrait être problématique pour les généralistes qui eux ont l'habitude de l'utiliser, face à des patients nécessitant une prise en charge thérapeutique.

Il y a une petite niche thérapeutique (dans les hôpitaux spécialisés en pédiatrie tels que Robert Debré) dans laquelle la diosmectite est utilisée en chronique : insuffisance intestinale (en cas de résection intestinale, et des grêles courts) avec des diarrhées chroniques acides provoquant des érythèmes fessiers extrêmement importants. La diosmectite est alors utilisée seule ou en association avec la cholestyramine. Un expert indique qu'il pourrait dorénavant faire des plombémies chez ses patients pour vérifier le risque, mais que ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble des patients.

Le risque de saturnisme avec la diosmectite semble théorique (traitement très souvent court et ponctuel, non-observation du traitement par les enfants, goût particulier du médicament). Il aurait été souhaitable d'avoir des données d'exposition réelles au plomb chez l'enfant, permettant de confirmer la modélisation. Le risque sera alors avéré. La faisabilité de cette étude semble toutefois difficile, entre autres pour des raisons évidentes d'éthique

Il serait intéressant aussi d'avoir une modélisation par Ipsen avec exposition sur 2-3 jours au lieu de 7 jours pour vérifier si la plombémie reste acceptable avec une exposition plus courte, en adéquation avec la durée réelle de traitement thérapeutique. Une alternative à la contre-indication serait alors une limitation du traitement à 3 jours (à noter que pour Smectalia, la durée de traitement est déjà limitée à 3 jours).

Argiles autres que diosmectite :

La discussion a été très limitée, il a été d'emblée acté que les argiles autres que diosmectite sont très peu utilisés en gastropédiatrie. La décision finale concernant ces argiles dépendra toutefois des données soumises par IPSEN en fin du premier semestre 2018.

Conclusion

- Chez les moins de 2 ans, le risque de saturnisme semble possible pour une durée de traitement de 7 jours avec la diosmectite et le bénéfice faible. Le risque ne mérite pas d'être pris. Dans cette population, possibilité de restreindre l'indication aux plus de 2 ou, alternativement, de limiter la durée d'utilisation à 3 jours. En ce qui concerne la niche thérapeutique dans l'insuffisance intestinale, il est proposé d'introduire une mise en garde (non recommandation en dessous de 2 ans et traitement le plus court possible).

- Chez les 2 à 12 ans, le risque semble moins important, même si le bénéfice est faible. Le groupe ne semblait pas totalement opposé au maintien des indications des argiles dans cette population, surtout si une réduction de durée de traitement est possible. A voir en fonction des réponses d'Ipsen sur les insuffisances identifiées concernant la modélisation utilisée.

- Pour les argiles autres que la diosmectite, le bénéfice dans la population pédiatrique est faible. Toutefois, la décision finale concernant ces argiles dépendra des données soumises par IPSEN en fin du premier semestre 2018.

- Concernant la diosmectite, il semble nécessaire de faire un point d'information, en incluant notamment les généralistes (grands utilisateurs de la diosmectite).

Proposition d'action :	Par	Échéance
Voir conclusion ci-dessus	DP4	2018-2019

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

- Modifications PIPs 183-01 M6 et PIP 183-02 M2 apixaban (Eliquis®) - Bristol-Myers Squibb / Pfizer
- Modification PIP 1208 M4 human fibrinogen (Fibryga®) – Octapharma
- Modification PIP 467 M9 perampanel (Fycompa®) - Eisai

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