

Numero unique de document : GT242014021  
Date document : 27/02/2014  
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 A011

### 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 de de GT 24 Pédiatrie – N° 2014-01	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
2.1	Thalidomide maladie de Crohn ATU pédiatrie	Pour discussion
2.2	Posologies pédiatriques solutions KCl injectables	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
3.1	Requête PRAC (FR Rapporteur) hydroxyzine et QT	Pour discussion
3.2	PIP* 1242 - M01 enalapril (Proveca)	Pour discussion
3.3	SA Brivaracetam neonates (SAWP***, PDCO** coordinator - UCB)	Pour discussion
3.4	PIP 298 - M04 aliskiren (Novartis)	Pour discussion
<b>4.</b>	<b>Tour de Table</b>	

PIP\* : Plan d'Investigation Pédiatrique

PDCO\*\* : Peadiatric Committee, EMA

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

### Dossier Produits – Substances (National)

2.1	<b>Nom du dossier</b>	Thalidomide maladie de Crohn ATU pédiatrie
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Les RTU 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 dérogatoire à l'AMM).

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'aphthose sévère (n=21; Lupus erythémateux cutané résistant n=7; Erythème polymorphe n=3; PAR 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>	Le thalidomide représente t-il 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>Question posée</b>	Dans l'affirmative, faut-il réserver ce traitement à une population particulière de patients (ex. lésions ano-périnéales, fistules périanales...)
<b>Question posée</b>	Quelles sont les précautions d'emploi spécifiques à cette population qui seraient à considérer au regard de la toxicité du produit (notamment neurologique) ?
<b>Question posée</b>	Quelles sont les doses et la durée de traitement du Thalidomide dans la maladie de Crohn utilisés en pratique clinique chez les enfants ?

## Dossier Produits – Substances (National)

2.2	<b>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"/>

### Présentation de la problématique

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 préciser le débit et la dilution pour les enfants

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>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 ?
-----------------------	--

### Dossier Produits – Substances (Europe)

3.1	<b>Nom du dossier</b>	Requête PRAC (FR Rapporteur) hydroxyzine et QT
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

#### Présentation de la problématique

Les médicaments à base d'hydroxyzine sont indiqués dans des indications diverses au sein de l'UE. En France, les indications incluent les manifestations mineures de l'anxiété, la prémédication à l'anesthésie générale, le traitement symptomatique de l'urticaire et les troubles du sommeil chez l'enfant de plus de 3 ans (en 2e intention).

A la suite de la notification de cas de pharmacovigilance rapportant des effets indésirables suggérant un allongement de l'intervalle QT et de résultats d'études non cliniques, le laboratoire UCB a réalisé une revue des données disponibles concernant le risque d'allongement de l'intervalle QT de l'hydroxyzine et du bénéfice de l'hydroxyzine dans chacune de ses indications. A l'issue de son évaluation, le laboratoire conclut et propose de restreindre les indications au traitement chez l'adulte, en 2e ligne, de l'anxiété et au traitement symptomatique de l'urticaire et de limiter la dose maximum recommandée à 100 mg/jour.

Dans ce contexte, la Hongrie a souhaité initier une réévaluation du rapport balance bénéfice/risque (B/R) de l'hydroxyzine dans toutes ces indications actuelles. La France et la Hongrie ont été désignées respectivement rapporteur et corapporteurs.

Une liste de questions à destination des laboratoires concernés a été adoptée au PRAC, avec les premières discussions prévues pour novembre.

Le PDCO a été sollicité en conséquence, avec une liste de questions à discuter au prochain comité (UK rapporteur).

<b>Question posée</b>	Vu les données d'efficacité existantes des études cliniques et de la littérature en pédiatrie, et d'après votre expérience clinique, pensez-vous que les données d'efficacité et de sécurité sont suffisantes pour démontrer une balance bénéfice/risque (B/R) positive, dans toutes les classes d'âge et dans toutes les indications pédiatriques (surtout dans le prurit et les insomnies d'endormissement)
<b>Question posée</b>	Existe-t'il un besoin thérapeutique dans les indications pédiatriques compte-tenu des alternatives thérapeutiques et leur balance B/R ?
<b>Question posée</b>	Les cliniciens sont-ils susceptibles d'identifier les enfants avec un risque cardiaque accru et des prolongations du QT ?
<b>Question posée</b>	Compte-tenu de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité (y compris les pratiques cliniques), la dose proposée en pédiatrie (1 mg/kg/j) est-elle acceptable ?
<b>Question posée</b>	Quelles données supplémentaires d'efficacité, de sécurité et de PK pourraient être demandées ?
<b>Question posée</b>	Quelle mesure de minimisation de risque et avis du RCP pourrait être considérés raisonnable et proportionnés par rapport au risque cardiaque ?

### Dossier Produits – Substances (Europe)

3.2	<b>Nom du dossier</b>	PIP 1242 - M01 enalapril (Proveca)
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>

Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

<b>Présentation de la problématique</b>	
Première modification concernant les problématiques de formulation et de pharmacocinétique sur ce PUMA.	
<b>Question posée</b>	La formulation orale proposée pour les enfants n'est plus une solution mais des mini-tablettes dispersibles. Ce changement est-il acceptable ?
<b>Question posée</b>	De plus, les enfants sont inclus depuis la naissance et non pas un mois, avec une posologie débutant à 10 microgramme/kg/j jusqu'à 500 microgrammes/kg/j en 2-3 doses (cf. BNFC du UK). Le nombre de patients est réduit par contre de 140 à 80 entre 0 et < 1 an. Est-ce acceptable en fonction des pratiques cliniques ?
<b>Question posée</b>	Les justifications basées sur la PK et le « modelling and simulation » sont-elles satisfaisantes (développement dès la naissance, nombre de patients)?

### Dossier Produits – Substances (Europe)

3.4	<b>Nom du dossier</b>	SA Brivaracetam neonates (SAWP, PDCO coordinator, UCB)
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

<b>Présentation de la problématique</b>	
Avis scientifique discuté au SAWP concernant le développement chez les nouveaux-nés, consécutivement au PIP avalisé par le PDCO (FR PDCO coordinator). Une première évaluation a été réalisée par les membres du SAWP, avec une liste de questions adressée à la firme, et les réponses de la firme, à discuter au prochain comité du SAWP. L'expertise pédiatrique est demandée en conséquence.	
<b>Question posée</b>	Avis / aux commentaires des membres du SAWP : en accord, commentaires, en particulier les questions 3 et 5 ? Le critère de jugement principal et secondaires sont discutés (cf. NL et UK reports).
<b>Question posée</b>	Avis quant aux réponses de la firme : en accord ?

### Dossier Produits – Substances (Europe)

3.3	<b>Nom du dossier</b>	PIP 362 - M04 aliskiren (Novartis)
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

<b>Présentation de la problématique</b>	
La firme revient après un avis scientifique aux conclusions différentes de celles du PIP précédemment soumis, sur la base de données pré-clinique, et cliniques, notamment de PK avec modélisation.	
<b>Question posée</b>	La dérogation < 6 ans dans l'hypertension est-elle acceptable, sur la base du besoin thérapeutique, en particulier sur la base des traitements existants, et suite aux dernières données soumises par la firme ?
<b>Question posée</b>	La dérogation < 6 ans dans l'insuffisance cardiaque est-elle acceptable, sur la base du

besoin thérapeutique, en particulier sur la base des traitements existants, et suite aux dernières données soumises par la firme ?