

Numéro unique de document : GT162019023  
Date document : 30/09/2019  
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 - 02

Séance du 17 juin 2019 de 14h à 18h en salle A 014

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
BENSMAN Albert	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BLASCO-RESPAUD Hélène	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusée
CHAMBIN Odile	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DAOUD Patrick	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"/>	
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusée
TARRAL Eliane	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusée
ZHAO Wei	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusé
GIDARO Teresa	expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VUILLEROT Carole	expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/> par TC	<input type="checkbox"/>	
BENCHETRIT Sylvie	secrétaire, rédacteur, évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SCHURTZ Camille	cheffe de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JUMEAU Céline	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VILAIN Caroline	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DEGUINES Catherine	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HADDAD Jaqueline	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEPLAY Melanie	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SOARES Ricardo	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
BOUNABI Anissa	stagiaire évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FORNICCIARI Roxane	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
AURICHE Caroline	avis scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>		
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption	
1.2	Adoption du Compte rendu du GT16201901 du 11 mars 2019	Pour adoption	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques (Europe)</b>		
2.1	EMA Amsterdam	Pour information	
2.2	"Conference on the evaluation of orphan & paediatrics legislations", 17/05/2019	Pour information	
2.3	Point développements patients non traités (« Previous Untreated Patients ») et modification PIP 1215 M7 Ionococog alfa (hémophilie A) CSL Behring - D30	Pour information	
2.4	Développements pédiatriques dans le Duchenne : contraintes actuelles et optimisations possibles / en cours	Pour discussion	
<b>3</b>	<b>Dossiers thématiques (National)</b>		
3.1	Projet de référencement des spécialités autorisées en pédiatrie	Pour discussion	<b>NON</b>
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>		
4.1	Projet de communication sur l'utilisation du violet de gentiane dans le cadre de l'allaitement maternel	Pour information	<b>NON</b>
<b>5.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>		
5.1	PIP 332 M9 Brivaracetam_ UCB-D30	Pour discussion	<b>OUI</b>
5.2	PIP 2036 RE-024 (pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN))_ Retrophin-D90	Pour discussion	<b>OUI</b>
5.3	PIP 2596 rivipansel (sickle cell disease)_ Pfizer-D30	Pour discussion	<b>OUI</b>
<b>6.</b>	<b>Tour de Table</b>		

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 GT16201901 du 11 mars 2019

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

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

## Dossiers thématiques (Europe) – 2.4

<b>Nom du dossier</b>	Développements pédiatriques dans le Duchenne et PIPs : contraintes actuelles et optimisations possibles / en cours
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Noms des évaluateurs/experts	Anissa Bounabi Sylvie Benchetrit
Horaire de passage	16h-17h

	<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 checked="" type="checkbox"/>

<b>Nom, Prénom</b>	<b>DPI &gt; 1 an</b>	<b>Type de lien</b>	<b>Niveau lien</b>	<b>Période</b>	<b>Traitement en séance</b>
--------------------	----------------------	---------------------	--------------------	----------------	-----------------------------

Carole Vuillerot (expert ponctuel)	Type 2	Co-investigateur Investigateur principal Consultant sur des développements dans la maladie de Duchenne (nb : sujet général discuté)	<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/> (par téléconférence)
---------------------------------------	--------	--	--	--	---

Teresa Gidaro (expert ponctuel)	Type 2	Co-investigateur Investigateur principal Consultant sur des développements dans la maladie de Duchenne (nb : sujet général discuté)	<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>
------------------------------------	--------	--	--	--	---

#### Références documentaires

- 

#### Présentation de la problématique

- Présentation synthèse de l'état des lieux des développements pédiatriques soumis aux réglementaires et problématiques posées

**Question posée** Au vu des problématiques rencontrées, quels sont les enjeux-questions principales ?  
Solutions possibles et/ou en cours ?

#### Votes

Nombre de votants sur nombre global	N/A
Nombre d'avis favorables	-
Nombre d'avis défavorables	-
Nombre d'abstention	-

#### Avis relatif à la question posée

1. Etat des lieux et problématique réglementaire :

En plus de 10 ans depuis le règlement pédiatrique européen, seulement 10 PIPs ont pu aboutir avec une opinion avalisée par le PDCO, avec souvent des dérogations pour les très jeunes enfants, en fonction du mécanisme d'action.

Actuellement, une AMM conditionnelle est à noter en Europe, et une différente aux USAs, avec encore des études en cours, sur les mêmes populations cibles, une problématique de dose.

Plusieurs molécules (50% des PIPs) ne sont plus en développement. D'autres molécules sont en développement, dont des géno-thérapies, pour cette maladie rare.

Constat d'un retard de soumission de plusieurs plans d'investigations pédiatriques (PIPs), à soumettre selon le règlement pédiatrique européen en fin de Ph1 des essais cliniques.

Et ceci après réalisation de divers essais cliniques à niveau français / européens / internationaux, parfois en phase avancée.

Par ailleurs, des avis scientifiques sont en nombre conséquent, sans PIP soumis.

Enfin, parfois des modifications sont importantes par PIP, ce qui est cohérent pour un développement en progression, mais avec des contraintes importantes de faisabilité d'une

population trop restreinte, ou de changement de critères de jugement, de dose, ou de délais, signes de difficultés de développement pédiatrique.

A noter deux recommandations thérapeutiques publiées sur la maladie de Duchenne, par l'EMA (« *guideline EMA Duchenne Muscular Disease* ») et récemment par la FDA.

- ⇒ Nécessité d'évaluation possible complète d'un développement pédiatrique par le PDCO, avec un dépôt en amont, en fin de phase I et non pas tardivement, aux risques de la firme.
- ⇒ Nécessité de cohérence entre les procédures, un PIP/modification ne devrait pas être déposé concomitamment avec un avis scientifique, voire un essai clinique, rendant les différentes évaluations difficiles et complexes.

## 2. Problématique de choix de design d'essais pédiatriques, avec nécessité de méthodes innovantes dans le développement :

La plupart des patients sont déjà inclus dans des essais cliniques, du fait de la rareté de la maladie, mais aussi car la population cible d'étude est restreinte, d'enfants ambulants de 7 à 12 ans préférentiellement. De plus, la plupart des enfants en Europe sont de fait traités par ataluren, ou sont déjà inclus dans des essais, donc non éligibles à un recrutement, si l'information est bien communiquée.

Il est noté l'interruption de poursuite d'essais cliniques, de par le manque d'efficacité/sécurité suffisamment acceptable du produit et/ou l'évolution de la maladie, qui de fait, ne permet plus de suivre un patient pour un critère de jugement qui ne devient plus possible à mesurer (ex. la marche) Cela représente une perte de chance pour le patient, ayant déjà peu d'options thérapeutiques.

Il devient donc de plus en plus critique de bien concevoir un essai clinique au départ, en prenant en compte les caractéristiques d'une maladie qui évolue.

Une revue critique des développements pédiatriques fait ressortir les points de discussion suivants :

- a) Identification et recrutement des patients
  - ⇒ Nécessaire de différencier les populations cibles selon le mécanisme d'action de la molécule en test (ambulant / non ambulant : critère de jugements capturant ces états différents -afin d'éviter l'arrêt de l'étude- ou essais cliniques distincts).
  - ⇒ Nécessité d'augmenter le niveau de « preuve de concept » et de mieux « prévoir l'efficacité potentielle » en plus de la « sécurité potentielle » d'un produit à investiguer : les recherches pré-clinique et de biomarqueur(s) doivent être renforcées, avec un critère de décision à formaliser (« Go / No Go ») et un choix de dose efficace à justifier, en prenant en compte les phénotypes (statut locomoteur) et âges distincts des enfants (jusqu'à < 18 ans).
- b) Critères de jugements principaux insuffisants
  - ⇒ Problématique d'une pathologie évolutive, avec perte progressive des fonctions locomotrices, cardiaque et respiratoire, variable selon le patient. Aucune échelle ne permet de mesurer toutes, avec leur évolution, depuis les nourrissons jusqu'aux adolescents. Le critère principal doit donc dépendre de la population d'étude (ambulant / non ambulant) et de son évolution escomptée. Le délai attendu d'obtention d'un effet ne doit pas être trop court.
  - ⇒ Limite des échelles « ponctuelles » temps-dépendantes (« *time-tests* ») :
    - « *6 minutes walking test* (6MWT) » : antérieurement le critère de jugement principal de plusieurs études cliniques, aujourd'hui très peu utilisé, avec une amélioration plus faible qu'attendue par produit, en plus d'une variabilité à prendre en compte,

- « 4 stairs climb (4SC) » : variabilité accrue de mesure sur une épreuve courte (de quelques secondes), donc encore moins d'homogénéité et de reproductibilité.
  - Problématique de mesure lié à l'investigateur et parfois au site clinique : variabilité parfois importante (pouvant-être > 50%) selon le temps de réaction du thérapeute, lié de plus au lieu de mesure → Proposition : mesure automatique du temps + enregistrement vidéo + prolongation de la durée
  - Problématique de mesure « patient dépendant » (de sa forme physique le jour du test, de sa motivation, de son entraînement préalable par les parents, de l'effet mémoire du test,...).

→ Proposition : évaluer plusieurs critères afin d'établir une tendance globale (impliquant un / des critère(s) d'évaluation robuste, précis et cliniquement pertinent), ou leur préférer une échelle multidimensionnelle, couvrant plusieurs critères.

- ⇒ Importance des échelles pluridimensionnelles : conçues et validées (pré-déterminées en amont) sur plusieurs fonctionnalités, de plus en plus utilisées, notamment « *North Start Ambulatory* » (NSAA) aux USA, « *Motor Function Measure* » (MFM) en France, certes avec plus de temps demandé au global, mais limitant les erreurs de mesure, car couvrant différentes dimensions, et porteuses d'un sens clinique compréhensible.
- ⇒ Prise en compte des nouveaux outils de mesure, plus pratiques et plus sensibles
- ⇒ Actimyo®, objet d'un avis EMA, mesure des membres, appareillage relativement facile à utiliser. Les myotools permettent d'obtenir des mesures précises ; ils mesurent notamment la force distale chez les patients Duchenne ayant perdu la marche ou en cours de perte, et permettent d'orienter la thérapeutique en clinique, en fonction de la stabilisation ou le déclin (arrêt ou non de la cortico-thérapie).
- ⇒ Non ambulant : Mesure de la fonction motrice via MFM par exemple ou échelle PUL révisée, avec évaluation des fonctions cardiaque et respiratoire tout aussi importante.
- ⇒ Fonction cardiaque à suivre, par exemple via IRM cardiaque et/ou biopsie à la baseline et à 3 mois post traitement (à adapter en fonction du design de l'étude).  
Exploration à ne pas négliger notamment pour la preuve de concept chez les ambulants et non ambulants, car l'atteinte n'est pas parallèle à l'atteinte motrice. De plus, cela permettrait de dépister les atteintes cardiaques plus précocement.

- c) Extrapolation : est-ce possible, du moins en partie, d'extrapoler des données obtenues chez les ambulants aux non-ambulants, sans refaire d'études « pivots » ?

L'avis des experts est réservé à ce stade des connaissances, car le statut fonctionnel des patients est distinct. En effet, chez les patients ambulants, le processus de nécrose et régénération est encore présent via les cellules satellites qui produisent encore des fibres musculaires alors que chez les non-ambulants ce processus n'existe plus, en plus de la fibrose qui s'installe.

- ⇒ Il semble nécessaire à ce stade de séparer les deux populations et de réaliser des essais distincts afin de prouver une efficacité réelle. L'extrapolation semble complexe.
- ⇒ Néanmoins, une étude d'extrapolation « partielle », permettrait d'utiliser les résultats existants pour optimiser le design et diminuer le nombre de patients dans l'étude à réaliser dans la population cible (en explicitant les hypothèses de départ et les incertitudes).

- d) Modélisation et simulation PK et PK/PD, recherche de biomarqueur : ces outils devrait être mieux utilisés, car trop peu présentes dans les PIPs initiaux en général.

Ils permettent l'optimisation de doses (détermination de la dose initiale et confirmation avec des résultats réels) et donc de minimiser le nombre de patients nécessaire à inclure. A noter qu'il faut considérer l'analyse de sous-groupes pédiatrique et adulte distincts afin de ne pas « noyer » l'information pédiatrique.

	<p>De plus, l'exploration de(s) paramètre(s) PD pertinent permettrait de mieux investiguer une efficacité clinique optimale. Le point de vue outre-atlantique distinct sur les biomarqueurs est discuté. Cependant, la fonctionnalité clinique des protéines élaborées pour les géno-thérapies par exemple, restent à démontrer en clinique. En effet, les protéines tronquées sont produites, appelées « micro-dystrophine » (vu la grandeur du gène impliqué).</p> <p>En outre, d'un design optimal d'étude pivot clinique pourrait être mieux exploré.</p> <p>e) Pré-clinique « preuves de concept » ?</p> <p>⇒ Les études de pharmacologie sont de fait réalisées lors de soumission de PIP. Cependant, la question du niveau de preuve de concept est à développer chez l'animal se pose. Il est certain que ces résultats sont importants.</p> <p>⇒ Le choix de l'espèce est d'autant plus important. L'objectif serait de proposer un modèle fiable et représentatif.</p> <p>Conclusion : un état des lieux actualisé semble nécessaire par les différents acteurs, et le PDCO en a fait un thème à développer pour cette année.</p>	
<b>Par</b>	<b>Proposition d'action</b>	<b>Échéance</b>
Sylvie Benchetrit	Etat des lieux, commentaires et discussions en lien avec le PDCO sur ce sujet.	2019-2020

### Dossiers thématiques (National) – 3.1

<b>Nom du dossier</b>	Projet de référencement des spécialités autorisées 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	Jacqueline Haddad Camille Schurtz
Horaire de passage	14h50-15h20

<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

- Liste des médicaments indispensables / essentiels en cas de pandémie grippale (version de janvier 2008, actualisée en septembre 2013)

#### Présentation de la problématique

Dans le cadre de l'axe 1 du programme de travail 2018-2021 : « Transparence et suivi des spécialités pouvant être administrées aux enfants », la DPAI travaille sur des modalités de mise à disposition d'une liste des spécialités autorisée en pédiatrie. Pour ce faire, ces spécialités autorisées en pédiatrie doivent être référencées dans nos bases de données.

La DPAI souhaite présenter la méthodologie de travail, notamment en ce qui concerne la reprise de l'existant, aux Membres du GT pédiatrie et recueillir leur avis.

<b>Questions posées</b>	NA	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<b>Par</b>	<b>Proposition d'action</b>	<b>Échéance</b>

### Dossiers substances (National) – 4.1

<b>Nom du dossier</b>	Projet de communication sur l'utilisation du violet de gentiane dans le cadre de l'allaitement maternel	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Noms des évaluateurs/experts	Caroline Vilain An Le	
Horaire de passage	14h30-14h50	

<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

- Reco Violet gentiane GENER 16 avril 2019\_CSSB\_sept2019

#### Présentation de la problématique

- 

<b>Question posée</b>	N/A	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global	N/A	
Nombre d'avis favorables	-	
Nombre d'avis défavorables	-	
Nombre d'abstention	-	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Un projet de communication sur l'utilisation du violet de gentiane dans le cadre de l'allaitement maternel est examiné. Les experts proposent de le compléter par les mentions suivantes : - Limiter le volume du flacon délivré à 60 mL	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limiter la durée de traitement à 7 jours en raison de risques de contamination microbienne de la solution de violet de gentiane</li> <li>- Prescription non renouvelable pour éviter une utilisation prolongée.</li> </ul>	
<b>Par</b>	<b>Proposition d'action</b>	<b>Échéance</b>

Les dossiers PIPs produit suivant ont été discutés au sein du GT:

- PIP 332 M9 Brivaracetam
- PIP 2036 RE-024 (pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN))\_ Retrophin-D90
- PIP 2596 rivipansel (sickle cell disease) \_ Pfizer-D30

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