

Numéro unique de document : GT92018033  
Date document : 12/03/2019  
Direction : des Politiques d'Autorisation et d'Innovation  
Pôle : Politiques publiques et process d'Innovation  
Personne en charge : Sylvie Benchetrit

## GT 9 Pédiatrie – N° 2018 - 03

Séance du 8 octobre 2018 de 14h à 18h en salle A 14

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
ÃIACHE 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusée
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"/>	(par téléconférence, pour les dossiers thématiques)
LEROUX Stéphanie	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusée
PINARD Jean-Marc	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TARRAL Eliane	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(par téléconférence)
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ZHAO Wei	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Excusé
KIM NGUYEN An	expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(par téléconférence)
BENCHETRIT Sylvie	secr�etaire, r�edacteur, �evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SCHURTZ Camille	chefe de P�ole	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PARENT Isabelle	chefe de P�ole	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MALEC Laurence	�evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TEODOSIU Simona	�evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JUMEAU Céline	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LESOURD Monique	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HADDAD Jacqueline	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
POROKHOV Béatrice	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VILAIN Caroline	évaluateur	<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 <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <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 GT16201802 du 18 juin 2018		Pour adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques (Europe)</b>				
2.1	Publication du compte-rendu <i>EMA-EC multi-stakeholder workshop to further improve the implementation of the Paediatric Regulation</i> ", propositions d'amélioration à court-terme EMA/PDCO - EC		Pour information		
<b>3</b>	<b>Dossiers thématiques (National)</b>				
3.1	Programme de travail pédiatrie		Pour discussion		<b>NON</b>
3.2	Modalités d'Information - formation sur les développements et médicaments en pédiatrie auprès des pédiatres et le corps médical		Pour discussion		<b>NON</b>
3.3	Essais cliniques : critères d'inclusion des adolescents avec les adultes, critères d'inclusion des jeunes enfants et des nouveau-nés (cf. Cerped -CPPs)		Pour discussion		<b>NON</b>
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
4.1	Utilisation du violet de gentiane en préparation magistrale chez la femme qui allaite dans les candidoses mammaires		Pour discussion		<b>NON</b>
<b>5.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
5.1	2 <sup>e</sup> modification, évaluation initiale (J0) du PIP 1975 M2 pimodivir – Janssen-Cilag		Pour discussion		<b>OUI</b>
5.2	2 <sup>e</sup> modification, évaluation après une 1 <sup>e</sup> discussion au PDCO (J30) du PIP 2068 M2 vaccine Influenza virus surface antigens (haemagglutinin and neuraminidase) of		Pour discussion		<b>OUI</b>

	strain A (H1N1) / of strain A (H3N2) / strain B (Yamagata lineage) / strain B (Victoria lineage) (marketed as Fucelvax quadrivalent in the US) – Seqirus				
5.3	PIP 877-3 bupivacaine - Pacira		Pour discussion		<b>OUI</b>
<b>6.</b>	<b>Tour de Table</b>				

PIP\* : Plan d'Investigation Pédiatrique

PDCO\*\* : Peadiatric Committee, EMA: European Medecines 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 18 juin 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) - 1-2

#### Nom du dossier

Programme de travail pédiatrie

#### Laboratoire

Modalités d'Information - formation sur les développements et médicaments en pédiatrie auprès des pédiatres et le corps médical

Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Noms des évaluateurs/experts	Camille Schurtz – Sylvie Benchetrit
Horaire de passage	14h15-14h45

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

#### Références documentaires

- Report EMA-EC multi-stakeholder workshop to further improve the implementation of the paediatric regulation-20.03.2018
- Rapport de la Commission au Parlement européen : État des médicaments pédiatriques dans l'Union - 10 ans du règlement pédiatrique de l'Union
- livret rapport CE au parlement 2017\_childrensmedicines\_report\_en  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017\\_childrensmedicines\\_report\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf)
- ema\_10\_year\_report paediatric european regulation  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016\\_pc\\_report\\_2017/ema\\_10\\_year\\_report\\_for\\_consultation.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf)

#### Présentation de la problématique

Point sur le programme de travail de l'ansm en pédiatrie en cours et à venir.

Point sur le besoin de faire un point formation – information sur les développements et suivi de médicaments en pédiatrie auprès des professionnels de santé et plus spécifiquement des pédiatres, suite au bilan à 10 ans du règlement pédiatrique et des propositions d'optimisation, incluant un rappel sur le règlement pédiatrique et une information sur les réalisations à ce jour au niveau PDCO/EMA-Commission européenne (recommandations et réunions sur des thématiques, dossiers produits).

<b>Question posée</b>	Quels seraient les modalités seraient à considérer pour mieux informer / former sur les développements et suivi de médicaments en pédiatrie, les actions du PDCO-EMA et de l'agence ?
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	8/9
Nombre d'avis favorables	-
Nombre d'avis défavorables	-
Nombre d'abstention	-
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Le programme de travail de l'agence pour 2018-2021 est présenté par la cheffe de pôle politiques publiques et processus d'innovation. Ce programme se décline en trois axes : transparence et suivi des spécialités, formation et information des acteurs dans l'évaluation des dossiers, priorisation de la pédiatrie en interne. En effet, plusieurs projets sont en cours et à venir. Ainsi, concernant la transparence, la mise en place d'un guichet unique pour les ATU nominatives, avec publication des spécialités disponibles, avec leurs critères d'octroi, ainsi que des protocoles d'utilisation unique, et un suivi dédié ATUn et ATU de cohorte en pédiatrie. Pour les préparations hospitalières, l'actualisation des bonnes pratiques de préparation incluant la pédiatrie est en cours. Mise en place d'une formation pédiatrie en collaboration avec les comités de protection des personnes pour 2019. Enfin, le rôle de la France dans l'agence européenne

	pour l'évaluation des PIPs et recommandations européennes scientifiques et réglementaires reste important, et en lien avec le GT pédiatrie. Concernant les modalités d'information - formation sur les développements et médicaments en pédiatrie auprès des pédiatres et le corps médical, il est noté que cela concerne en particulier les cliniciens impliqués dans des réseaux cliniques et des formations d'étudiants, concernant les développements de médicaments en pédiatrie et le règlement européen pédiatrique, avec des réunions dédiées, auxquelles peut participer l'ansm sur demande. Des congrès tels que la SFP (table ronde, autre) semblent moins pertinents à ce stade.	
<b>Par</b>	<b>Proposition d'action</b>	<b>Échéance</b>
Sylvie Benchetrit	Réponse aux demandes de formation sur demande externe	2018-2019

### Dossiers thématiques (National) - 3

<b>Nom du dossier</b>	Dans le cadre des essais cliniques pédiatriques, suite aux échanges avec les CPP, et suite aux documents du CERPED, discussion des critères d'inclusion de l'adolescent dans les essais cliniques adultes et critères d'inclusion des jeunes enfants et nouveau-nés (Cerped Avis mai 2018 et recommandations juillet 2017)
<b>Laboratoire</b>	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Noms des évaluateurs/experts	
Horaire de passage	

	<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

- 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

Dans le cadre de la stratégie pédiatrie et le programme de travail avec les CPPs - Essais cliniques en pédiatrie, suite au retour du GT associations patients médicaments pédiatriques, discussion des critères d'inclusion des adolescents dans les essais cliniques adultes proposés par le CERPED et des critères d'inclusion des jeunes enfants et nouveau-nés.

<b>Question posée</b>	Les critères d'inclusion pour les essais cliniques concernant les adolescents peuvent-ils être améliorés ? Quels critères d'inclusion pour les essais cliniques des jeunes enfants et nouveau-nés sont à considérer en priorité ?
-----------------------	--

Votes		
Nombre de votants sur nombre global	8/9	
Nombre d'avis favorables	-	
Nombre d'avis défavorables	-	
Nombre d'abstention	-	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	<p>Les essais cliniques chez l'enfant, puis plus particulièrement chez l'adolescent, ont fait l'objet d'une recommandation puis d'un avis du Cerped en 2017 puis 2018.</p> <p>Hors, actuellement, les développements de médicaments pédiatriques sont confrontés à des délais de réalisation importants, comme montré dans le bilan à 10 ans du règlement européen, qui le deviennent encore plus (+2,2 ans) lorsque l'AMM est octroyé chez l'adulte, au risque de ne pas avoir d'information sur tout ou partie de la population pédiatrique, lorsque le médicament n'est plus protégé. Hors, le groupe de patients le plus fragile et donc à risque, est justement celui des plus jeunes enfants, notamment les nouveau-nés.</p> <p>Face à cette problématique, le PDCO a été interpellé par des groupes d'académiciens et de patients, pour mieux développer et plus vite, des médicaments. Plusieurs possibilités sont discutées, notamment celui des essais adultes qui pourraient inclure des adolescents, du moins à partir d'un certain âge, sous certaines conditions, en fonction des besoins pédiatriques, de la physiopathologie du patient, du mode d'action et de la classe thérapeutique du médicament ainsi que des preuves de concepts et résultats intermédiaires préalable, en particulier.</p> <p>Les recommandations du Cerped d'avril 201, d'inclusion des adolescents avec les adultes dans les phases précoces sont discuté, sur les 4 possibilités avancées, d'après Gill 2004 Eur J Pediatr :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maladie sans aucune correspondance en médecine adulte,</li> <li>- maladie affectant essentiellement les enfants ou particulièrement graves chez l'enfant ou ayant une histoire naturelle différente,</li> <li>- maladie affectant les enfants ou les adultes, sans traitement connu ou dont les traitements sont peu efficaces,</li> <li>- maladie affectant les enfants ou les adultes, avec des traitements établis.</li> </ul> <p>Est discuté en particulier la 2<sup>e</sup> situation, car il faudrait la démonstration de l'efficacité chez l'adulte avant de pouvoir inclure un adolescent, alors que la physiopathologie est différente. Le cas particulier de la cancérologie est soulevé, les types histologiques sont différents entre adulte et adolescents « jeune » de moins de 15 ans et les posologies ne sont pas les mêmes. La possibilité de réaliser des essais avec les adultes devraient pouvoir être débattues tôt dans le développement, validé par des pédiatres. Les modèles expérimentaux prédictifs validés (la preuve de concept est indispensable) sont à prendre en compte, pour pouvoir initier l'essai clinique en pédiatrie, sans attendre l'efficacité de l'adulte qui, par définition, ne peut-être « prédictive » chez l'enfant. Le risque majeur de retard prolongé du développement pédiatrique est à prendre en compte.</p> <p>D'autre part, il est signalé que dans le consentement, les prélèvements biologiques (sang-urines-LCR) sont à signaler, parfois non réalisés surtout en cas d'urgence.</p> <p>Il est convenu de pouvoir rediscuter de ce sujet complexe avant de proposer des commentaires au cerped, à confirmer.</p>	
<b>Par</b>	<b>Proposition d'action</b>	<b>Échéance</b>
Sylvie Benchetrit	Commentaires sur ces documents du Cerped à confirmer, un deuxième tour de discussion pour préciser les items sera nécessaire	2019

## Dossier Produit – Substance (National)

<b>Nom du dossier</b>	Utilisation du violet de gentiane en préparation magistrale chez la femme qui allaite dans les candidoses mammaires
<b>Laboratoire</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	
Noms des évaluateurs/experts	
Horaire de passage	15h30

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

<b>Références documentaires</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rapport du CRPV de Lyon</li> </ul>

<b>Présentation de la problématique</b>
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.

<b>Question posée</b>	<p>Comment définir la candidose du mamelon ?</p> <p>Quelles sont les utilisations du violet de gentiane en pédiatrie ?</p> <p>Quelles sont les solutions alternatives au violet de gentiane dans la candidose du mamelon ?</p>
-----------------------	--

<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	7/8
Nombre d'avis favorables	-
Nombre d'avis défavorables	-
Nombre d'abstention	-

<b>Avis relatif à la question posée</b>	<p>Un citoyen a fait part de son étonnement qu'une pharmacie conseille et dispense à sa femme allaitante une préparation magistrale de violet de gentiane à usage cutané, substance connue pour être cancérigène. A noter que la réglementation interdit de délivrer une préparation magistrale sans prescription médicale à l'appui.</p> <p>Une augmentation des ventes est remarquée depuis le début 2018, basée sur les données du seul fournisseur en France de qualité pharmaceutique de cette substance, et semble être due à une augmentation des prescriptions par les sages-femmes.</p> <p>Cette pratique ancienne semble revenir à la mode, pouvant faire penser à une méthode naturelle à base de gentiane. Elle ne semble pas connue de tous les experts présents.</p> <p>Dans le cas présent, il existe un problème de diagnostic de la candidose : le germe en cause est-il un Candida ou un autre germe ? Il apparaît important aux experts de poser un bon diagnostic pour ce type de dermatose, afin d'éviter des traitements systématiques (imidazolés par exemple).</p> <p>Les traitements alternatifs au violet de gentiane sont actuellement les suivants : fluconazole par voie locale – nystatine par voie orale chez la mère. L'idéal serait un médicament convenant à la fois pour le nourrisson et pour la femme allaitante.</p>
---	--

	Pour le groupe de travail, l'utilisation à l'hôpital n'est pas connue ou exceptionnelle. Cependant, les réseaux de santé en périnatalité pourraient être consultés pour connaître les pratiques et les faire valider par des dermatologues. Des membres se proposent d'enquêter dans leur secteur respectif. Cette approche est adoptée.	
<b>Par</b>	<b>Proposition d'action</b>	<b>Échéance</b>
Experts du GT pédiatrie	Retour suite à une consultation terrain	GT pédiatrie mars 2019

Les dossiers PIP produits suivants ont été discutés au sein du GT (PIP 877-3 bupivacaine non discuté) :

- 2<sup>e</sup> modification, évaluation initiale PIP 1975 M2 pimodivir – Janssen-Cilag
- 2<sup>e</sup> modification, évaluation après une 1<sup>e</sup> discussion au PDCO (J30) du PIP 2068 M2 vaccine Influenza virus surface antigens (haemagglutinin and neuraminidase) of strain A (H1N1) / of strain A (H3N2) / strain B (Yamagata lineage) / strain B (Victoria lineage) (marketed as Fucelvax quadrivalent in the US) – Seqirus

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