

Numéro unique de document : GT92019011  
Date document : 25/02/2019  
Direction : des Politiques d'Autorisation et d'Innovation  
Pôle : Politiques publiques et Process Innovation  
Personne en charge : Sylvie Benchetrit

## GT 9 Pédiatrie – 2019-01

Séance du 11 mars 2019 de 14h à 18h en salle A014

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 du GT Pédiatrie – N° 2018-03	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques (Europe)</b>	
2.1	Brexit	Pour information
<b>3</b>	<b>Dossiers thématiques (National)</b>	
3.3	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
3.4	Essais cliniques : conduite à tenir contraception	Pour discussion
3.5	Problématiques sur les formulations pédiatriques	Pour discussion
<b>4</b>	<b>Dossiers Produits – Substance (National)</b>	
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
<b>4</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1	PIP 2343 Subunit vaccine containing tetanus toxoid, diphtheria toxoid, pertussis toxoid, filamentous haemagglutinin and pertactin_ Vakzine Projekt Management GmbH	Pour discussion
4.2	PIP 1868 Selonsertib_ Gilead	Pour discussion
4.3	PIP 2342 abemaciclib (Verzenios) – Lilly	Pour discussion
<b>5</b>	<b>Tour de table</b>	

PIP\* : Plan d'Investigation Pédiatrique  
PDCO\*\* : Paediatric Committee, EMA: European Medicines Agency

### 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	Dans le cadre des essais cliniques pédiatriques / CPP, et suite aux documents du CERPED (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)
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<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.

<b>Questions posées</b>	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 »?
-------------------------	---

**Avis relatif à la question posée**

#### Dossiers thématiques (National)

3.1	Essais cliniques : conduite à tenir contraception	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"/>

#### 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 ?

<b>Questions posées</b>	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 ?
<b>Avis relatif à la question posée</b>	

### Dossiers thématiques (National)

<b>3.1</b>	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"/>

#### Références documentaires

- Reflection paper : formulations of choice for the paediatric population
- Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use / Annexe
- Q&A small volumes (Quality Working Party)

#### Présentation de la problématique

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.

- 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.

Des tests d'acceptabilité/palatabilité des formulations en développement sont demandés dans les essais cliniques des PIP.

<b>Questions posées</b>	<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 &lt; 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>
-------------------------	--

	Existe-t-il un nombre nécessaire minimal d'enfants pour réaliser un test d'acceptabilité-palatabilité ?
<b>Avis relatif à la question posée</b>	

### Dossier Produits – Substance (Europe)

<b>4.1</b>	<b>Nom du dossier</b>	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"/>

#### 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.

**Questions posées**

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 ?

**Avis relatif à la question posée**

### Dossier Produits – Substances (Europe)

<b>4.1</b>	<b>Nom du dossier</b>	PIP 1868 Selonsertib_ Gilead
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

#### Références documentaires

- PIP 1868 Scientific Document\_Selonsertib\_ Gilead

#### Présentation de la problématique

Plan de développement pédiatrique initial dans l'insuffisance rénale chronique modérée à avancée résultant d'anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (CAKUT), première discussion au PDCO à venir (J30).

**Questions posées**

Le plan de développement proposé en pédiatrie par la firme est-il acceptable, en particulier :  
 - la dérogation jusqu'à moins de 3 ans est-elle acceptable ?

- la formulation, les essais cliniques pédiatriques de PK/PD, d'efficacité / sécurité, sont-ils adéquats dans toutes les classes d'âge ?  
Quels commentaires, points d'améliorations seraient à discuter ?

## Dossier Produits – Substances (Europe)

<b>4.2</b>	<b>Nom du dossier</b>	PIP 2342 abemaciclib (Verzenios) – Eli Lilly
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

- Traitement du cancer du sein PIP 2342 J30 (1e discussion au PDCO)

### Présentation de la problématique

Dérogation complète demandée dans l'indication du cancer du sein, première discussion au PDCO à venir (J30).

**Questions posées** La dérogation est-elle acceptable compte tenu du besoin médical chez les adolescentes ?