

Numero unique de document : GT242015021

Date document : 30/06/2015

Direction : Evaluation

Pôle : Accès Innovation et Développement

Personne en charge : Sylvie Benchetrit

## GT 24 Pédiatrie – N° 2015-02

Séance du 30 juin 2015 de 14h à 18h en salle A012

### 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° 2015-01	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	- Information workshop Registres Hémophilie 2015 - Information règlement pédiatrique - PDCO : coordination SAWA/PRAC, discussions « early consultation » et « white paper », préparation du rapport PDCO/EMA à 10 ans - Inventaires des besoins pédiatriques : « consultation » - Information guideline de pharmacovigilance en pédiatrie - Point sur les développements pédiatriques discutés, en particulier en épilepsie (groupe nouveau-nés, modifications PIP et SA perempanel – lacosamide)	Pour information / discussion
<b>3</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	Crayon au Nitrate d'Argent	Pour discussion
<b>4</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1	PIP 1105 M2 Dopamine – BrePco Biopharma	Pour discussion
4.2	PIP 1296 M2 pegylated rec Factor VIII – Baxalta Innovations	Pour discussion
4.3	PIP class waiver Imetelstat – Janssen-Cilag	Pour discussion
4.4	PIP 1187 M1 Tafluprost (Taflotant®) – Santen Oy	Pour discussion
<b>5</b>	<b>Tour de Table</b>	

PIP\* : Plan d'Investigation Pédiatrique

PDCO\*\* : Peadiatric Committee, EMA: European Medicines Agency

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

### Déroulement de la séance

<b>3.1 Nom du dossier</b>	Crayon au Nitrate d'Argent
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>

Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Sylvie BENCHETRIT / Elodie SOLE
Horaire de passage	14h15 – 14h30

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 type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique	
Effets indésirables reportés, ré-évaluation suite à un premier avis en 2011 (Comité d'Orientation Pédiatrique)	
<b>Question posée</b>	Le besoin est-il indispensable en pédiatrie ?

### Dossier Produits – Substances (Europe)

3.1	<b>Nom du dossier</b>	PIP 1105 M2 Dopamine – BrePco Biopharma
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique	
Modification majeure demandée pour ce développement chez le nouveau-né prématuré en autres enfants, dans le traitement de l'hypotension (PUMA).	
Une formulation contenant un anti-oxidant, le métabisulfite, pour une solution intraveineuse, avec une présentation de 1500 microgrammes/ml dans une ampoule de 30 ml. La demande du sous-groupe formulation du PDCO avait été de supprimer cet excipient, ce qui a été précisé dans l'opinion du PIP. De plus, le volume à administrer était jugé acceptable pour les seuls enfants < 3 kg.	
Le critère de jugement validé est composite ( <i>'survival without significant brain injury at 36 weeks completed gestational age survival without neurodevelopmental disability at 2 years corrected age'</i> ).	
<b>Question posée</b>	L'excipient antioxydant métabisulfite (0.5 mg/ml) est-il nécessaire/acceptable (réactions d'hypersensibilité) ? Quelles seraient les alternatives possibles ?
<b>Question posée</b>	Une 2 <sup>e</sup> présentation rajoutée 4500 microgrammes/ml dans 60 ml convient-elle pour les enfants de 3 kg et plus (doses 20 mcg/KG/minute), à restreindre chez les plus jeunes ?
<b>Question posée</b>	La demande de soumission d'AMM de l'étude, avec les données à 36 semaines (âge gestationnel) et la modification du critère principal de jugement et non pas après 2 ans sont-elles acceptables (avec report de développement) ?

### Dossier Produits – Substances (Europe)

3.2	<b>Nom du dossier</b>	PIP 1296 M2 pegylated rec Factor VIII – Baxalta Innovations
	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>	
Plusieurs modifications sont demandées pour ce facteur VIII recombinant pégylé, dont le développement pédiatrique a été établi sur la base du guideline européen EMA de traitement sur les facteurs VIII. Demande d'AMM prévue bientôt. Modifications en particulier dans l'étude des patients non traités (PUPs) (n°261203) et de suivi ou naïfs prétraités (PTPs, prophylactic use) (n°261302). L'ajout d'une étude PK Guided Dosing (n°261303) est proposée.	
<b>Question posée</b>	Les patients définis comme " <i>minimally treated patients (MTPs) with <math>\leq 3EDs</math> to Advate or BAX855 &lt;6 years of age with severe haemophilia A (baseline FVIII level &lt; 1%)</i> " peuvent-ils être considérés comme des patients non traités ?
<b>Question posée</b>	Les doses proposées sont-elles acceptables chez les PUPs: on-demand (10-80 IU/kg) / prophylaxis (25 – 80 IU/kg at least once weekly) /surgery : individualisée (major surgery initial levels in plasma $\geq 80-100\%$ of normal FVIII level, for minor surgery target FVIII levels $\geq 30-60\%$ ./ ITI (bras rajouté : daily 100-200 IU/kg or three times weekly 50 IU/kg) ?
<b>Question posée</b>	L'inclusion du bras ITI (« Immune Tolerance Induction ») est-elle nécessaire / étude PUPs ?
<b>Question posée</b>	La possibilité de la posologie fixée en plus de la dose individualisée dans l'étude en prophylaxie des prétraités est-elle acceptable ?
<b>Question posée</b>	L'exclusion des patients naïfs dans l'étude en prophylaxie est-elle justifiée ?
<b>Question posée</b>	L'exclusion du comité de surveillance indépendant (« External Data Safety Monitoring Board ») est-il acceptable (données nécessaires pour l'extension pédiatrique d'AMM, au moins 60 évalués < 12 ans) ?
<b>Question posée</b>	Le design de l'étude rajoutée « PK dose guiding » est-il acceptable ? ( absence de « DSMB », critères de jugements secondaires) ?

### Dossier Produits – Substances (Europe)

3.1	<b>Nom du dossier</b>	PIP class waiver Imetelstat dans la myélofibrose primaire – Janssen-Cilag
	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>	
Développement d'un médicament innovant dans Imetelstat (thiophosphoramidate oligonucleotide), puissant inhibiteur spécifique des télomérases, en développement dans l'hématologie. Des études ont été réalisées dans la myélofibrose et la leucémie aiguë myéloblastique, où l'inhibition des télomères est efficace pour éliminer les cellules souches leucémiques.	
La myélofibrose est extrêmement rare en pédiatrie. Le diagnostic s'effectue en Europe à partir de 24 ans (données de 4 pays européen entre 1996 et 2007), âge médian du diagnostic : 65 ans (Cervantes <i>et al</i> , 2012). Moins de 100 cas ont été reportés dans le monde en pédiatrie (Barbui, 2012). En Europe, le réseau RARECARE (Surveillance of Rare Cancers in Europe) de 1995-2002 n'a pas de cas recensés (" <i>other MPN</i> " : <i>primary MF, PV, and ET</i> ) en dessous de 15 ans, avec une faible incidence (0,1/100.000) dans les 15-24 ans (Visser <i>et al</i> , 2012).	
A noter un développement potentiel en pédiatrie dans la leucémie aiguë myéloblastique et le syndrome myélodysplasique, en fonction des résultats, selon la firme.	
<b>Question posée</b>	La dérogation de développement totale en pédiatrie est-elle acceptable dans la myélofibrose primaire ?

## Dossier Produits – Substances (Europe)

3.1	<b>Nom du dossier</b>	PIP 1187 M1 Tafluprost (Taflotant <sup>®</sup> ) – Santen Oy
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Modification demandée du développement pour une extension d'indication en pédiatrie dans pression intraoculaire ou le glaucome, due à des difficultés de recrutement dans la cohorte âgée de 1 mois à moins de 3 ans, selon la firme.

La pathologie est hétérogène en pédiatrie, il faut diminuer des pressions oculaires parfois importantes.

Il est noté le développement pédiatrique d'autres prostaglandines, en particulier de latanoprost, ayant abouti à l'extension d'AMM chez les enfants, avec une inclusion de 8 enfants < 3 ans. Une surexposition 5-7 fois supérieure avait été observée chez eux, sans toutefois d'accumulation reportée.

<b>Question posée</b>	La justification basée sur les données PK similaires (AUC et Cmax) publiées de latanoprost (prostaglandine) est-elle recevable pour diminuer le nombre d'enfants inclus de 8 à 2 nourrissons / jeunes enfants ? Les données PK seront-elles suffisantes pour répondre aux questions de surexposition et accumulation potentielle ?
<b>Question posée</b>	Les données de sécurité (complétées par du post-AMM) seraient-elles suffisantes ?