

Date document : 03/12/2019
 Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI)
 Pôle Politiques publiques et Process Innovation
 Modérateur : Sylvie BENCHETRIT
 Numéro du document : 2019_11_25_CR_CSP_Pédiatrie

Comité scientifique permanent « Pédiatrie »

Séance du jeudi 11 juin 2020 de 14h00 à 17h00, par audiovisioconférence

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
1.	CSP Pédiatrie		
I	Approbation CR CSP du 25 Novembre 2019 – Ordre du Jour du 11 Juin 2020 et conflits d'intérêts	Pour discussion	Non
II	II - Point sur le covid-19 : - ansm typologie essais cliniques - Retour PDCO et SPF : épidémiologie et signal en pédiatrie : syndrome inflammatoire multi- systémique pédiatrique (PIMS)	Pour information / discussion	Non
III	Méthodologie : - Faisabilité (épidémiologie, réseaux et modalités en pratique clinique, éthique) et design des essais cliniques en pédiatrie (cf. maladies rares), pour pouvoir démontrer l'efficacité clinique et la sécurité d'un médicament ; - Apport possible des autres données (histoires naturelles, registres)	Pour avis	Non

IV	Développement en épilepsie : - Design essai clinique POS < 4 ans : extrapolation partielle d'efficacité ? Nécessité de la (vidéo)-Electroencéphalogramme ((v)EEG) pour le diagnostic et l'évaluation efficacité-sécurité d'un médicament, dans les catégories d'âge < 4 ans, modalités. - (v)EEG et/ou agenda électronique ou papier chez les enfants et adolescents.	Pour avis	Non
Conclusion – Tour de table			Non

Nom des participants	Statut	Par audio-visioconférence	Absent /excusé
Membres du CSP			
BENSMAN Albert	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CORNU Catherine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAOUD Patrick	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE CARLI Emilie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DURRMEYER Xavier	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KAGUELIDOU Florentia	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NGUYEN THE TICH Sylvie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEAU-VINCENT Fabienne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PLOIN Dominique	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PROT-LABARTHE Sonia	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RUBIO-GRIFFET Amandine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SPITZ Marie-Aude	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARRAL Eliane	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUET-SALVETAT Isabelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERGELY Catherine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membres ANSM			
SCHURTZ Camille	Cheffe de Pôle Politiques publiques et Process Innovation Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENCHETRIT Sylvie	Modérateur – secrétaire Réfèrent pédiatrie Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZAMIA Philippe	Réfèrent méthodologie Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIGNOT Stéphane	Conseiller médical Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUMEAU Céline	Évaluatrice PV Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Par audio- visioconférence	Absent /excusé
CHEMALA Katia	Stagiaire Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEGUINES Catherine	Chef de pôle Direction NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHEMALA Katia	Stagiaire Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FORNACCIARI Roxanne	Evaluatrice Direction DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FLUKIGER Laurence	Evaluatrice Direction DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VILAIN Caroline	Evaluatrice Direction GENER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ce CSP pédiatrie s'est tenu dans des conditions particulières, par audiovisioconférence, suite à la pandémie du COVID-19.

Point sur le covid-19

Direction concernée	DPAI
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

Références documentaires

- Présentation « Essais cliniques RIPH 1 COVID-19 Bilan ansm »
- Présentation « Covid19 FR PDCO Juin 2020 »

Présentations

Ce sujet est présenté en l'état au 11 juin 2020 à la demande de membres du CSP pédiatrie, compte tenu de l'actualité.

- ANSM typologie essais cliniques.

Une description globale de l'ensemble des essais soumis à l'ansm depuis le 4 mars dernier est donnée, ainsi que celui des essais autorisés (médicaments, hors produits de santé, dispositifs médicaux). Le délai moyen d'évaluation, compte tenu de la situation, a été court. Les principales catégories de traitements expérimentaux visant à traiter les différentes phases de la maladie sont décrites : hydrochloroquine/chloroquine, antiviraux (remdesivir, lopinavir/ritonavir, immunomodulateurs (anti-interleukines 6 et 1), immunoglobulines, plasma convalescents, inhibiteurs de kinase, sartans/IECs. Enfin, certains liens internet sont indiqués, décrivant les études (non-)interventionnelles autorisées en France, les essais des médicaments autorisés en Europe, les essais déclarés dans le monde.

- Retour PDCO et SPF, signal en pédiatrie : syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS).

Un point pédiatrie de la pandémie COVID-19 est réalisé, suite en particulier aux discussions au Comité Pédiatrique de l'EMA et aux publications de Santé Publique France (ie rapport du 4 mai 2020), et européennes.

Concernant l'épidémiologie, les enfants semblent à ce stade globalement épargnés de la pandémie COVID-19. Comparée à la population adulte, la fréquence des cas pédiatrique est moindre, de 1% à

5% à ce jour sur des dizaines de publication (< 1,5% en France), en particulier chez les enfants de moins de 15 ans, néanmoins les très jeunes enfants < 3 ans et ceux > 11 ans compte légèrement plus d'hospitalisations. La contagiosité serait moindre, près de 90% étant infecté par l'intermédiaire d'une exposition intrafamiliale.

De plus, les symptômes connus à ce jour chez l'enfant sont moins sévères (moins d'hospitalisations, de réanimations, d'urgences, le nombre de décès serait divisé par 10.000). Bien que la physiopathologie soit à ce stade peu connue, avec des facteurs qui restent à identifier en pédiatrie, des raisons évoquées chez l'enfant seraient une immunité croisée, globalement plus réactive/rapide, des récepteurs au coronavirus situés sur les cellules de l'appareil respiratoire (ACE2) moins nombreux / moins exprimés ou présentant des configurations différentes (ie Jama NY nasal epithelium ACE2 expression). De plus, les processus immunitaires pourraient être distincts, avec des poumons en meilleur état. Cependant, le syndrome inflammatoire multi/pluri-systémique pédiatrique (PIMS), associé souvent à une défaillance circulatoire et une fréquente atteinte cardiaque, en faveur d'une myocardite, ou « syndrome Kawasaki-like » de par les syndromes s'apparentant à la maladie de Kawasaki, est à noter en post-infection, à différents âges (8,9 cas par million d'habitants, plus de cas en semaine 22). Les diverses phases de la maladie pourraient expliquer cette particularité. L'alerte a été donnée rapidement par les sociétés de pédiatrie en France, même si les caractéristiques d'apparition après 4-5 semaines semblaient étranges (PCR et/ou sérologie positive sur plus de la moitié des cas), avec le descriptif publié et la surveillance épidémiologique rapprochée effectuée en conséquence. Un terrain génétique a été évoqué. La définition de cas a été établie par l'OMS. Le traitement est discuté, avec une résolution rapide très souvent.

Les médicaments en cours d'investigation ou planifiés pour évaluation au PDCO sont brièvement décrit.

Discussion du CSP

Il est constaté qu'à ce stade, la population pédiatrique est relativement épargnée, avec des lits ouverts à l'hôpital en pédiatrie destinés aux adultes.

Cependant, la nécessité de se préparer au mieux en cas de besoin est discutée par des membres, notamment avec la possibilité d'interpeller les sociétés savantes, mais il est rappelé que ceci n'est pas du ressort de l'ansm.

Par ailleurs, compte tenu du faible nombre de cas en pédiatrie, souvent peu sévère, la possibilité de les inclure dans des essais cliniques est réduite, encore plus avec une méthodologie robuste. Il faut donc prioriser en pédiatrie les études en ouvert de pharmacocinétique, pharmacodynamie, voire l'usage compassionnel, avec une mise-à-disposition rapide en cas de besoin, en particulier dans les cas sévères, si la preuve d'un rapport bénéfice /risque favorable d'un médicament est démontré chez l'adulte.

III – Méthodologie :

Direction concernée	DPAI
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

Références documentaires

- «Des études mono-bras aux études de comparaison externe. Considérations méthodologiques et recommandations» Cucherat M. et al, *Thérapie*. Jan-Feb 2020;75(1):13-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32063401/> -
- Présentation de Catherine Cornu, en support : « restitution TR 2 - Les essais mono-bras(2)»

Présentation de la problématique

La présentation reprenait l'article publié par Thérapies en 2020 intitulé « Des études mono-bras aux études de comparaison externe. Considérations méthodologiques et recommandations », par Cucherat et coll. et les participants à la table ronde Recherche clinique des Ateliers de Giens XXXIV.

L'objectif étant de voir si ces recommandations peuvent être utilisées pour les études chez l'enfant ou dans les maladies rares, et si des aménagements ou des adaptations sont nécessaires.

Les études mono-bras sont parfois utilisées comme études pivots mais elles présentent des limites méthodologiques qui ne leur permettent pas d'obtenir un niveau de fiabilité égal à celui de l'essai contrôlé randomisé, standard de l'évaluation des nouveaux traitements. Exemples : CarT cell, Atezolizumab pour lequel les résultats de l'étude mono-bras n'ont pas été confirmés par l'essai randomisé, montrant la fragilité des études monobras. Plusieurs publications montrent cependant que des AMM basées sur des études mono-bras sont de plus en plus fréquentes.

Les études mono-bras sont intrinsèquement inadaptées pour démontrer le bénéfice d'un nouveau traitement car il est impossible de déduire ce bénéfice à partir d'une valeur sous traitement sans connaître ce qu'elle aurait été en l'absence du nouveau traitement : absence de groupe contrôle comparable, risque de comparaison post-hoc avec une cohorte historique, effets des facteurs confondants difficiles à prendre en compte, risque de biais de sélection, de mesure, d'attrition. La taille de l'effet est aussi à prendre en compte, car si l'effet est majeur, un essai randomisé aura besoin de peu de patients, ou la comparaison historique pourra être suffisante (exemple de la thérapie génique dans l'amyotrophie spinale, dont la forme la plus grave est mortelle avant l'âge de deux ans, et qui a permis aux bébés traités de respirer, manger et s'asseoir sans aide, et pour certains d'entre eux, traités très tôt après la naissance, de marcher, ce qui était inimaginable).

Une comparaison avec d'autres données est par conséquent implicite. Cependant cette comparaison est limitée par 1) le choix post hoc de la référence de la comparaison, 2) par le biais de confusion qui nécessite impérativement une approche d'ajustement, et 3) par les autres biais, de mesure et d'attrition entres autres.

La prise en considération de ces limites devrait conduire, avant tout, à la réalisation d'essais à contrôle externe (« externally controlled trial ») à la place des essais mono-bras comme le propose la dernière version d'ICH E10. La comparaison externe doit être formalisée dans le protocole de l'étude avec un choix *a priori* de la référence de comparaison ainsi que la méthode de comparaison formelle : test par rapport à une norme, ajustement avec des données individuelles, groupe contrôle synthétique ou « Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) ».

Finalement, l'essai de comparaison externe doit être réservé aux situations où la randomisation est irréalisable. Pour être acceptable, ces études doivent pouvoir donner la garantie d'absence de biais de confusion résiduelle, ce qui n'est vraiment recevable que si l'effet observé est extrêmement important et l'évolution de la maladie fortement prévisible.

Questions posées

1. *ces recommandations sont adaptables à la pédiatre / maladies rares*
2. *Si des aménagements sont à prévoir pour différentes situations, par exemple:*
 - *groupes d'âge les plus petits.*
 - *efficacité étant démontrée dans des groupes d'âges supérieurs (adultes ?)*
 - *selon les types de cohortes historiques disponibles*

Avis du CSP

Il faut se référer aux documents de l'EMA (ou de la FDA) pour définir les situations où il faut une étude d'efficacité chez l'enfant (ou un groupe d'enfants), qui sont généralement des études à faibles effectifs, en particulier dans les maladies rares.

Rarement, l'effet du médicament est tellement important que le bénéfice/risque est positif d'emblée avec un essai à faible effectif. Mais même dans ces situations, un suivi à long terme est nécessaire en pédiatrie, sur les risques identifiés ou pas, afin de prendre en compte les effets potentiels du médicament dans la maturation et le développement, en particulier avec les génothérapies / médicaments innovants, dans les secteurs thérapeutiques d'onco-hématologie / maladies génétiques. Ces méthodes de comparaison externe dans les essais monobras sont à utiliser, avec un protocole définissant la stratégie *a priori*, en recueillant des données au préalable. Les scores d'ajustement sur les covariables ou de propension sont à préciser en amont.

Ceci est possible à détailler dans l'opinion du Plan d'Investigation Pédiatrique, car il doit être soumis avant l'AMM, dès que la PK est déterminée chez l'adulte, et permet d'inclure les éléments du design de l'essai clinique en amont de sa réalisation (sections statistique, contrôle, population à étudier).

On pourrait aussi systématiser l'utilisation des registres ou la collecte des données à long terme de patients dans les maladies rares afin d'avoir des cohortes historiques adéquates, permettant de préciser les événements à comparer, avec les échelles de mesure d'effet clinique pertinents par maladie, la survie, la qualité de vie, ainsi que les facteurs d'ajustement pertinents. Un design prospectif est recommandé. Ceci demande un travail en amont avec les cliniciens et réseaux académiques, ainsi que les associations de patients, et pas seulement au niveau national (exemple du registre en hémophilie). La mesure de l'effet *versus* placebo est à discuter. Ceci d'autant plus que les designs randomisés avec un groupe placebo peuvent parfois soulever des problèmes éthiques ou de faisabilité en fonction le contexte clinique (alternatives thérapeutiques).

IV – Développement en épilepsie :

Direction concernée	DPAI
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

Références documentaires

- Présentation « *List of questions regarding signal ibuprofen/ketoprofen and exacerbation of serious infections* »
- Retour « *2020 research roundtable for epilepsy* » (participation FDA, EMA/PDCO)

Présentation de la problématique

Les essais cliniques en épilepsie dans les très jeunes enfants en particulier en dessous de 4 ans pose des problèmes de faisabilité, en particulier lié à l'utilisation du vidéo- électroencéphalogramme ((v)EEG) chez les enfants, qui doivent alors rester avec leur parents/accompagnateurs pendant plusieurs heures à l'hôpital, avec un appareillage contraignant, afin de pouvoir diagnostiquer et mesurer des épilepsies, en particulier infra-cliniques. Un état des lieux a été présenté par une firme lors de la réunion « *research round table for epilepsy (RRE) 2020*», avec une durée et des difficultés de réalisation de l'étude qui appellent à une simplification des designs d'essais cliniques, à discuter. L'utilisation concomitante de l'agenda électronique ou papier en pédiatrie est à discuter, la pandémie ayant favorisé l'utilisation des agendas électroniques, et la FDA a exposé des aspects à prendre en compte à cette réunion. Ceci suite à des demandes de modification d'essais cliniques en pédiatrie et des reports constatés dans la réalisation des PIPs, avec des médicaments déjà commercialisés et autorisés chez les sujets plus grands. La logistique particulièrement complexe à mettre en œuvre, des résultats discordants, ont été également discutées durant la réunion RRE (incluant des patients, académiciens, firmes, réglementaires).

En particulier l'extrapolation partielle d'efficacité < 4 ans dans les épilepsies focales afin d'obtenir au moins des données PK en priorité et d'efficacité à court terme semble nécessaire, afin d'éviter l'utilisation hors-AMM très présente actuellement, sans pouvoir définir la dose à recommander, chez les plus jeunes enfants.

Questions posées

- Nécessité du (vidéo)-Electroencéphalogramme ((v)EEG) pour le diagnostic et l'évaluation efficacité-sécurité d'un médicament, dans les catégories d'âge < 4 ans, modalités,
- (v)EEG et/ou agenda électronique ou papier chez les enfants et adolescents
- Design essai clinique Partial Onset Seizures < 4 ans : extrapolation partielle d'efficacité ?

Avis du CSP

Pour le diagnostic, la mesure d'au moins deux crises d'épilepsie avec l'aide de la vidéoEEG de 24h semble possible à effectuer et nécessaire pour confirmer l'épilepsie, au moins durant l'année, voir les derniers 6 mois ou le dernier mois précédant l'inclusion, en fonction de l'âge de l'enfant et le type de crise/syndrome, car effectué en pratique clinique. Ceci en utilisant les appareils pour réaliser la vEEG en local, propre à chaque hôpital, sans demander d'installer un appareillage spécifique par une firme, comme ce fut le cas dans une récente étude dans l'épilepsie focale, ce qui s'est avéré difficilement irréalisable. En effet, en plus de la rareté de la maladie, s'ajoute la difficulté de mise-en-œuvre due à la nécessité d'installer les équipements de la firme, complexes (logiciels de mesure, caméra), nécessitant la disponibilité d'un technicien spécialisé alors, sans compter l'organisation nécessaire avec la disponibilité des parents, les explications des cliniciens et la mise-à-disposition de la chambre. Au moins 8 dérivations (en fonction de l'âge), voire 14, semblent à conseiller. La lecture du VEEG en aveugle central rajoutée à celle locale est nécessaire. Il est noté que d'autres enregistrements se font tel l'électrocardiogramme.

De même pour la mesure d'efficacité, en fin de traitement, une vEEG sur 24h permettrait de mieux analyser l'effet du traitement sur l'épilepsie, en identifiant le type de crise / syndrome, ainsi que les possibles autres types d'épilepsie survenus, car les évolutions vers d'autres types de crise ne sont pas rares en particulier chez les très jeunes enfants.

Les corrélations des vEEG avec les anomalies cliniques sont à rechercher.

La durée de l'enregistrement peut être modulée selon le type de crise à mesurer, afin de pouvoir caractériser au mieux l'épilepsie, tout en facilitant l'inclusion des patients. Une durée d'enregistrement de 72h en continu semble très difficile et 24h réaliste, à adapter en fonction de la crise et des patients. Il est noté que maintenant la codification de l'acte EEG est mieux prise en compte récemment.

Il faudra également prendre en compte l'agenda tenu à jour régulièrement, avec les parents ayant reçus en amont une formation pour identifier les types de crises ou syndromes d'épilepsie, ce qui permettra de prendre en compte durant toute la durée de l'étude des impacts du médicament sur la maladie.

Concernant l'extrapolation partielle dans les épilepsies focales, il est important de mesurer la PK et d'obtenir des données de PD/efficacité, les conséquences de l'épilepsie sur le cerveau en cours de maturation des très jeunes enfants doivent être prises en compte, de même que la possibilité d'une généralisation des crises d'épilepsie, au départ uniquement focales. En particulier chez les nourrissons âgés de 1 mois à 2 ans, notamment en raison du développement cognitif. Cependant l'évolution vers d'autres types d'épilepsie peut néanmoins apparaître à tout âge chez les enfants. L'hétérogénéité des patients est à noter, en particulier quand ils sont très jeunes, ainsi que la nécessité d'un suivi à long terme.