

Date document : 19/04/2021
 Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI)
 Pôle Politiques publiques et Process Innovation
 Modérateur : Sylvie BENCHETRIT
 Numéro du document : 2020_11_30_CR_CSP_Pédiatrie

Comité scientifique permanent « Pédiatrie »

Séance du lundi 30 novembre 2020 de 14h00 à 17h00, par
 audiovisioconférence (contexte de pandémie du COVID-19)

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
	CSP Pédiatrie _ 9		
I	Approbation CR CSP pédiatrie 11 Juin 2020 – OJ 30 Novembre 2020 et conflits d'intérêts – Dates CSP pédiatrie 2021	Pour information / discussion	Non
II	Restitution enquête auprès des comités : - Présentation - Questions Réponses	Pour information / discussion	Non
III	Révision règlement pédiatrique : - Questions posées par la Commission Européenne au PDCO, retour 1 ^e discussion en plénière du PDCO de novembre - Commentaires à adresser pour le PDCO de décembre	Pour information / discussion	Non
IV	Information concernant la prescription des compléments alimentaires à base de vitamine D	Pour information / discussion	Non
V	Informations sur le covid-19 :	Pour information	Non

	- Retour PDCO / EMA et PIPs : point développements en prévention et en thérapie soumis, spécificités pédiatriques / Covid-19 - Information travaux Necker JL Casanova		
VI	PIP Anti-COVID-19 Hyperimmune Globulin (H-IG) (CoVlg-19 Plasma Alliance, soumission de CSL Behring & Takeda) : - Besoins pédiatriques - Etude pédiatrique ou extrapolation (sur quelles données, concernant les aspects PK, PD, dose, efficacité et sécurité) ?	Pour avis	Non
VII	PIPs décembre PDCO (Fr rapporteurship) questions cliniques : - Larotrectinib (advanced solid / primary CNS tumours harbouring an NTRK fusion - Bayer) - Imetelstat (r or r AML, MDS and JMML - Gédéon) - Crovalimab (PNN-aCHU - Roche) - Vatiquinone (mitochondrial epilepsy - PTC)	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"/>
HUET-SALVETAT Isabelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERGELY Catherine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AUBERT-FOURMY Chantal	Expert ponctuel (CERPED)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NGUYEN Huu-Kim-An	Expert ponctuel (CSP grossesse)	<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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Par audio-visioconférence	Absent /excusé
	Référent pédiatrie Direction DPAI		
JUMEAU Céline	Evaluatrice clinique Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AURICHE Caroline	Référent avis scientifiques Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VAILLANT Marguerite	Stagiaire Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUDRAHEM Sarah	Stagiaire Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Chef de pôle Direction NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Chef de pôle Direction SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE-FRANSSU Axelle	Direction communication	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MESSINA Amandine	Institut Viavoice (sur le sujet : enquête 2019 comités ansm)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

II - Restitution enquête auprès des comités :

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

Références documentaires

- Présentation « Presentation_resultats_2019_comite_Pediatrie »

Présentations

L'enquête de satisfaction est présentée par l'institut Viavoice, envoyé en ligne fin novembre auprès des membres du Comité Scientifique Permanent (CSP) pédiatrie, nommés en Juillet 2019 (54% de répondus, peut-être lié au contexte particulier de la pandémie pour cette première année du CSP). Les informations sur l'organisation du comité sont claires et les documents de travail sont suffisants pour la majorité des membres du CSP pédiatrie, légèrement supérieurs comparés à l'ensemble des CSPs. Surtout, pour tous les membres (vs 3/4 des membres en moyenne au global), le choix des sujets à l'ordre du jour correspond aux attentes, les informations reçues sont suffisamment claires, adaptées et complètes pour comprendre le sujet.

En point d'amélioration global de l'ensemble des comités, sont remontés :

- l'envoi des documents plus en amont des séances (19%),
- le renforcement du respect du cadre de la réunion (contenu et tenue des horaires),
- la réalisation du tour de table et la décision formulée des sujets discutés (13%).

L'utilisation de la visioconférence est particulièrement souhaitable pour les réunions les plus courtes < 5h, jusqu'à 16h (en cas de transport de retour en province).

Les connaissances des participants sont suffisantes pour assurer une bonne participation aux débats.

LECSP pédiatrie, a davantage exprimé le besoin de mieux cadrer les sujets par rapport aux autres CSP, même si la durée est considérée satisfaisante. De plus, chacun des membres a pu s'exprimer, avec des échanges constructifs, une écoute-prise en compte de l'avis et un profil des membres adapté (100% pour ces 3 items, à comparer aux 75%, 80% et 90% en moyenne des CSPs),

Le point d'amélioration le plus exprimé pour le CSP pédiatrie est le relai des échanges et conclusion auprès du réseau (57% vs 82% en moyenne), ainsi que les informations transmises à la suite du CSP pédiatrie (18% d'écart).

Discussion du CSP

L'ANSM a détaillé pendant la séance les situations dans lesquelles les informations sont confidentielles et quand elles ne le sont pas. D'une façon générale, les informations relatives à un médicament ou une classe de médicament en cours de discussion dans l'un des comités européen sont considérées confidentielles.

Pour plus de lisibilité pour les membres du CSP pédiatrie, il est proposé d'indiquer pour chaque sujet discuté, le niveau de confidentialité demandé.

Pour ce qui est des sujets abordés, il est proposé de faire un retour systématique des décisions de l'EMA au CSP pédiatrie. Pour les recommandations européennes ou nationales publiées suite aux discussions du CSP pédiatrie, la publication (lien) sera précisée, avec un point synthèse, quand la décision sera prise, dans la mesure du possible.

Les sujets seront d'avantage cadrés, avec des documents de synthèse préférés, ce qui impliquera d'avantage de rigueur également pour l'ensemble des participants, compte tenu des sujets parfois complexes discutés en pédiatrie.

III – Révision règlement pédiatrique :

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

Références documentaires

- Document «EC questions to PDCO - Paed Reg_FR-» ; présentation «INC 2020 Dr Ploin v4 final»
- Document «Réponses UNAPECLE CERPED Fr»

Présentation de la problématique

Des questions sont posées par la Commission Européenne concernant les plans possibles de révision du règlement pédiatrique au Comité Pédiatrique.

Questions posées

Elles concernent les aspects scientifiques liés au PIP exceptionnellement par étapes, la détermination de la maladie en tenant compte des besoins non satisfaits chez l'enfant, les priorisations de PIP, les besoins non satisfaits et incitations/ dispositions ainsi que la "liste des priorités" et de "l'inventaire pédiatrique" ou autre proposition d'identification des besoins.

Avis du CSP

La Commission Européenne propose une révision règlement pédiatrique européen, réalisée simultanément avec la révision du règlement sur les maladies orphelines européennes. Cette proposition est actuellement en phase de commentaires dans les comités européens concernés (PDCO, COMP). A ce titre, ces propositions sont présentées et discutées au niveau national, au sein du CSP Pédiatrie, notamment :

- L'accès au traitement hors-AMM chez l'enfant, une fois que l'AMM a été donné chez les patients plus âgés, peut limiter l'inclusion dans un essai clinique, il y a « concurrence ».
- Un déséquilibre d'accès aux essais cliniques en pédiatrie en fonction des pays de l'UE, liés en particulier aux conditions d'accès aux thérapeutiques, avec des modalités de réalisation qui pourraient être variable.
- L'existence d'algorithme de décision pour initier un développement pédiatrique est rappelée.
- La notion de mécanisme d'action d'un médicament pouvant répondre à un besoin thérapeutique distinct entre enfant et adulte peut s'appliquer en onco-hématologie, mais également dans d'autres secteurs thérapeutiques : maladies métaboliques, neuromusculaires, néphrologie, cardiologie. Ceci en fonction de la pharmacologie (voie métabolique) du produit, les données de génétique et de physiopathologie de la maladie.
- Les structures de recherche, les différents réseaux pédiatriques doivent être plus lisibles et accessibles aux industriels afin de faciliter la réalisation des essais et bien les encadrer (parfois complexes/spécifiques ou demandant du temps pour informer les parents et l'enfant). L'existence de C4C et d'Empr-EMA est soulignée, et mériterait d'être plus accessible.
- Des possibilités de recueil de données, de consultation de registres, de la base d'assurance maladie permettraient d'avoir des informations utiles sur les besoins thérapeutiques et la faisabilité.
- Dans le cas de développement non faisable dans une indication donnée car trop peu de patients peuvent être inclus, le nombre de patients non inclus dans des essais cliniques, avec leurs caractéristiques, seraient à mieux identifier avec le concours des académiciens et représentants patients.
- Il est considéré que les incitations économiques sont suffisantes, avec des dérives économiques remarquées pour certains médicaments. La notion de santé publique doit être prépondérante. Dans ce contexte, il faudrait plutôt faciliter les aspects techniques de la recherche, et améliorer la prise en compte de données existantes dans l'évaluation scientifique, comme par exemple des données de cohorte observationnelle prospective, et données de vie réelle.

Sur ce sujet complexe, la proposition française (incluant les 3 membres français du PDCO) pour le PDCO est finalisée dans un sous-groupe ad-hoc, puis soumise aux membres du CSP pédiatrie, avant la discussion du PDCO de décembre, compte tenu des délais très court imposés par le PDCO.

A noter, la consultation publique européenne d'analyse d'impact initiale ouverte fin novembre
<https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12767-Medicines-for-children-rare-diseases-updated-rules>

IV – Information/discussion concernant la prescription des compléments alimentaires à base de vitamine D :

Direction concernée	DP4
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

Références documentaires

- Point d'information « *PI-compléments alimentaires à base de vitamine D* »

Présentation de la problématique

Suite à la prise de compléments alimentaires à base de vitamine D, des cas graves d'intoxication ont été signalés aux autorités sanitaires. Ces cas se manifestent par une hypercalcémie avec pour conséquence une atteinte rénale (lithiase / néphrocalcinose).

Une proposition de note d'information est soumise, après consultation des sociétés savantes impliquées, qui ont sollicité l'ansm.

Ainsi, l'ANSM rappelle que lorsqu'ils sont présents dans les médicaments à base de vitamine D, les excipients répondent toujours aux normes de sécurité actuellement en vigueur. L'ANSM recommande également de toujours privilégier l'utilisation d'un médicament par rapport à celle d'un complément alimentaire, tant au regard du bénéfice attendu que du risque.

Questions posées

- Le Point d'Information est-il informatif et compréhensible pour les professionnels de santé ET pour les parents ?

Avis du CSP

La note d'information est favorablement accueillie. Le CSP est d'accord pour diffuser ce message d'alerte.

Cependant, certains messages sont de niveau différent, voire complexes, car adressés aux professionnels de santé et au grand public. De plus, les messages concernent à la fois des médicaments et des compléments alimentaires, et portent sur les excipients et des doses importantes à respecter. Or ce document doit rester simple. Les membres font des propositions de rédaction afin d'améliorer la compréhension de certains paragraphes.

V – Informations sur le covid-19 :

- Retour PDCO / EMA et PIPs : point développements en prévention et en thérapie soumis (PIPs), spécificités pédiatriques / Covid-19

- Information travaux Necker JL Casanova

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

Références documentaires

- Présentation « covid-19 updates nov 2020_CSP»
- INF deficiency severe covid_Meffre Iwasaki Nature_nov 2020 ; Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 Science_oct2020 ; genetic variants & autoAb suppressing antiviral immunity severe covi-19 Science_oct2020.

VI – PIP Anti-COVID-19 Hyperimmune Globulin (H-IG) (CoVlg-19 Plasma Alliance, soumission de CSL Behring & Takeda)

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

Références documentaires

- Présentation « EMA PIP - CoVlg-19 Alliance_CSP 30/11»

Présentation de la problématique

Les questions du besoin thérapeutique et donc de l'indication en pédiatrie ainsi que de l'extrapolation à partir des données adultes sont posées pour les Globulines Hyperimmunes Anti-COVID-19.

Questions posées

- *Besoins pédiatriques*
- *Etude pédiatrique ou extrapolation (sur quelles données, concernant les aspects PK, PD, dose, efficacité et sécurité)*

Avis du CSP

Le besoin de ce type de produit, rare, sur la population pédiatrique reste à clarifier en fonction du bénéfice/risque attendu.

En effet, les besoins thérapeutiques pourraient concerner les patients immuno-déprimés (les nouveau-nés, les fratries d'immunodéprimés, dont les patients en cure de chimiothérapie, ou avec des maladies chroniques lymphopéniques). De plus, le traitement est contre le virus et non pas la réponse inflammatoire de l'organisme, il devrait être plutôt administré en phase initiale de la maladie due au COVID-19.

L'extrapolation semble acceptable au vu des données préalables soumises à ce jour, pour ce concentré de poly-immunoglobulines. Une étude PK sur peu de patients concernant un produit hétérogène sera peu informatif et peu reproductible.

Les dossiers PIP produits suivants ont été discutés durant ce CSP pédiatrie:

- 1) Modification de PIP : EMEA-001971-PIP03-18-M01 larotrectinib (Vitrakvi), Bayer
- 2) PIP 2e tour (J90) : EMEA-001910-PIP03-20 imetelstat (GRN163L; previously JNJ-63935937), Gédéon
- 3) PIP 2e tour (J90) : EMEA-002709-PIP01-19 crovalimab (RO7112689), Roche
- 4) PIP 1e tour (J30) : EMEA-001238-PIP02-20 vatiquinone (PTC743, alpha tocotrienol quinone), PTC

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