

Date document : 01/02/2021
 Direction : Europe et Innovation (DEI)
 Pôle : Guichet Innovation et Orientation et essais précoces
 Personne en charge : Sylvie BENCHETRIT
 Numéro du document : 2022_janvier _31_CR_CSP_Pédiatrie

Comité scientifique permanent « Pédiatrie »

Séance du 31 janvier 2022 - 14h à 17h30, par audiovisioconférence (contexte de pandémie du COVID-19)

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
	CSP Pédiatrie _ 10		
I	Approbation CR CSP pédiatrie du 27 septembre 2021 - Conflits d'intérêts - Prochaines dates CSP pédiatrie 2022 - Retour réunions INCA/ACCELERATE	Pour information	Non
II	Présidence française européenne (PFUE) - Présentation générale - Agenda réunion PDCO-COMP 31 mars 2022	Pour information / discussion	Non
III	Besoin médical non couvert (« Paediatric Unmeet Need ») - Retour discussions réunion Commission Européenne 21.01.2022	Pour information / discussion	Non
IV	Projet internet ANSM dossier enfants - Présentation	Pour information / discussion	Non

V	Point de pharmacovigilance sur le covid-19 < 18 ans - Actualisation PIMS - Les troubles menstruels et hémorragies utérines	Pour information/ discussion	Non
	Conclusion – Tour de table	Pour information	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"/> excusé
DE CARLI Emilie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> excusée
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> excusée
SPITZ Marie-Aude	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERU-GAILLARD Hélène	Membre représentant associations patients	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HUET-SALVETAT Isabelle	Membre représentant associations patients	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membres ANSM			
BENCHETRIT Sylvie	Modérateur – secrétaire Référent pédiatrie Direction Europe et Innovation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCHURTZ Camille	Cheffe de pôle Direction Europe et Innovation Guichet innovation et essais précoces	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAZIN Vincent	Directeur adjoint Direction Europe et Innovation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AURICHE Caroline	Direction Europe et Innovation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARSILLE Louise	Stagiaire pédiatrie Direction Europe et Innovation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Conseillère Direction de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Direction de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BARIL Laurence	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Par audio-visioconférence	Absent /excusé
	Direction Médicale Médicaments 2 Maladies infectieuses et émergentes		
CROMMELYNCK Samuel	Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DOP Cécile	Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEBACHER Martine	CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAGHERI Haleh	CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OULDALI Naïm	CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II – Présidence française européenne (PFUE)

- Présentation générale

- Agenda réunion PDCO-COMP 31 mars 2022

Directions concernées	Europe Innovation
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

Présentation

- « Présidence française européenne (PFUE) »
 - La France est en charge de la présidence du conseil de l'union européenne pour 6 mois, depuis le 1^{er} janvier jusqu'au 30 juin 2022. Ce sera la 13^{ème} fois que la France assure la présidence européenne (la précédente en 2008).
 - Son rôle est clé dans l'avancée des travaux sur la législation européenne. Le pays détermine l'agenda des groupes de travail et arbitre les chantiers européens, afin de permettre des débats, des consensus et l'avancée des projets. Au niveau de la santé, à noter la mise en œuvre du règlement sur les essais cliniques (31/01/2022), ainsi que l'évolution de la législation pharmaceutique et la révision de la législation pour les médicaments orphelins et pédiatriques. La création d'une autorité de réponse aux urgences de santé est précisée.
 - L'ANSM organise une vingtaine de réunions, dont 7 avec l'EMA (« *European Medicine Agency* »), 9 avec les HMA (« *Heads of Medicines Agencies* ») et 3 avec le CAMD (« *Competent authorities for Medical Devices* »). A noter une réunion à l'initiative de l'ansm, sur l'analyse des données en vie réelle (« *Real World Evidence* ») tout au long du cycle de vie du médicament (pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie, utilisation de ces données dans le développement des médicaments pour l'efficacité dans le cadre des maladies en pédiatrie).
 - La réunion PFEU du PDCO-COMP se tiendra le 31 mars 2022, et portera sur les thèmes de réglementation, du développement dans le Duchenne avec le concours des académiques et des représentants d'associations patients, les travaux EMA réglementaires et scientifiques, ainsi que les recherches académiques (FR) d'utilisation des données en vie réelle, enfin, les accès précoces.

Avis du CSP

Intérêt pour la journée organisée par l'ANSM sur l'analyse des données en vie réelle tout au long du cycle de vie du médicament, qui se tiendra les 8-9 mars 2022, à laquelle les membres des CSP pourraient assister.

La question de l'utilité de créer une autorité de réponse aux urgences de santé est posée, il est suggéré d'utiliser une instance déjà existante.

A noter qu'une attitude européenne coordonnée concernant le prix du médicament est demandée, y compris dans le cadre des médicaments innovants, des différents acteurs du prix du médicament, afin de pouvoir améliorer l'accès aux traitements pour les enfants et adolescents, dans tous les pays de l'UE.

III – Besoin médical non couvert (Paediatric Unmeet Need)

- Retour discussions réunion Commission Européenne 21.01.2022

Directions concernées	Europe Innovation – DMM2
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

Présentation

- « Besoin médical non couvert (« Paediatric Unmeet Need »)

La prise en charge du besoin médical va être plus globale qu'uniquement basée sur les données épidémiologiques.

Ainsi, une prise en compte de l'impact de l'absence de traitements et les bénéfices thérapeutiques au long cours sont étudiés.

De plus, en cas d'alternatives thérapeutiques disponibles, il faudrait pouvoir évaluer leur efficacité et de leur sécurité, et caractériser l'impact de ces traitements, de couverture de la population sélectionnée, sur quels phénotypes. Cependant, il n'existe pas de modèle spécifique sur l'évaluation de l'apport d'un traitement par rapport à une maladie donnée qui pourra évoluer, et avec des phénotypes de sévérité distincts.

L'objectif est de mieux estimer le bénéfice:risque en pratique, afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique (peu de développement chez les enfants de moins de 6 ans). Ainsi, deux étapes d'évaluation sont en discussion, préalable concernant le besoin médical potentiel, puis de démonstration clinique, afin de pouvoir évaluer après l'obtention de l'AMM conditionnelle, pour être éligible à des bénéfices supplémentaires de protection et d'accès au marché.

Avis du CSP

Le besoin thérapeutique existe dès lors que les formulations galéniques disponibles ne sont pas adaptées pour toutes les catégories d'âge, ou que la dose recommandée n'est pas indiquée.

Concernant la notion d'efficacité des alternatives thérapeutiques est moduler, si autorisées ou pas, dans quel sous-groupe d'enfants, dans plusieurs pays ou pas, avec un seuil à discuter, la notion de 50% a été évoquée (en diminution).

Il faudrait mieux pouvoir accompagner les développeurs de médicaments pouvant répondre à un besoin médical non couvert, avec la désignation précoce des rapporteurs et un accompagnement (coordinateur aux avis scientifiques) aussi régulièrement que demandé lors du développement.

IV – Projet internet ANSM dossier enfants

- Présentation

- Questions

Direction concernée	Europe Innovation – Communication - Surveillance
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

Présentation

- Structure générale du site selon les différents publics (grand public, professionnels de santé, industriels), présentation en détail du dossier thématique internet dédié : « Médicaments en pédiatrie »

Documentation

- Textes revus des sections du « Dossier thématique »
- Textes actualisés des pages « Médicaments en pédiatrie », « Recherche et développement en pédiatrie » et « Plan d'investigation pédiatrique »

Présentation du projet revu, suite aux remarques du dernier CSP (27 septembre 2021) :

Chaque page est présentée et discutée :

- Pages à destination du grand public (parents mais aussi adolescents) :
 - o Médicaments en pédiatrie (ANSM / Qui somme nous / Notre périmètre / Médicament)
 - o Dossier thématique « Médicaments en pédiatrie » (ANSM / Dossiers thématiques / Médicaments en pédiatrie) :
 - La population pédiatrique et les catégories d'âge
 - Les risques liés à une mauvaise utilisation des médicaments
 - Les formes de médicaments appropriées chez l'enfant
 - Les spécificités de la recherche clinique
 - Les comités en pédiatrie
- Pages à destination des professionnels de santé :
 - o Recherche et développement en pédiatrie (ANSM / document de référence)
 - o Plan d'investigation pédiatrique (ANSM / Vos démarches / Industriels)

Avis du CSP

Globalement, en fonction du public auxquels les différentes rubriques / pages sont destinées, une simplification de l'information est demandée, ainsi qu'un contenu plus explicite, qui sera retravaillé dans un sous-groupe du CSP, suite à cette seconde discussion, pour finaliser le projet, et en incluant des représentants des associations de patients.

- **Dossier « Médicament en pédiatrie »** : destiné au grand public, le texte semble long et complexe pour être accessible à tous, à simplifier. Rajouter des liens vers d'autres parties du site plus détaillées pour les personnes qui seraient à la recherche de d'informations spécifiques. Il faut inclure les adolescents, ces messages s'adressent aussi à eux. Une plus grande interactivité est suggérée, comme joindre à chaque proposition une vignette avec un exemple (idée : « Juliette a

une otite...»). Si des exemples de médicaments sont utilisés, préciser uniquement les DCI ou les classes thérapeutiques.

- **La population pédiatrique et les catégories d'âge** : modifier le terme « catégories d'âge » par « classe d'âge » ou « tranche d'âge » ... Simplifier les informations et ajout de lien vers d'autres pages avec les informations plus spécifiques. Accord pour l'utilisation du terme « aménorrhée »
 - **Les risques liés à une mauvaise utilisation des médicaments** : il est nécessaire de mieux séparer les informations à destinations des parents et enfants de celles aux professionnels de santé. De plus il faut se focaliser sur des principes plus généraux : « bien respecter la prescription du médecin ».
 - **Les formes de médicaments appropriés chez l'enfant** : la présentation gagnerait à être plus interactive avec des questions : « Pourquoi il faut des médicaments adaptés aux enfants et adolescents ? ».
 - **Les spécificités de la recherche clinique / Les comités en pédiatrie** : rester concis, avec des liens vers des pages plus détaillées.
- Concernant les pages dédiées aux professionnels de santé, différencier ce qui les concerne dans leur pratique de ce qu'ils peuvent apporter aux parents et enfants.

IV – Point de pharmacovigilance sur le covid-19 < 18 ans (Comirnaty - Pfizer BioNTech)

- Actualisation PIMS (syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique)

- Les troubles menstruels et hémorragies utérines

Directions concernées	Europe Innovation – Surveillance – DMM2
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

Présentation (CRPV)

Une brève actualisation sur les PIMS (ou MIS-C, « *Multisystem inflammatory syndrome in children* ») est réalisé. Il est précisé le nombre de cas avec diagnostic confirmés en France (9 cas avec Pfizer, 2 cas avec Moderna), avec un taux de notification des PIMS estimée à 1,1 cas [0,5-2,1] / million de doses, dont un taux de notification de cas « consistants » post-vaccin de 0,7 cas / million de doses, soit une fréquence près de 100 fois moins élevée que le taux de survenue de PIMS post SARS-CoV-2 sur dans la même tranche d'âge. Il est noté une fréquence de cas des PIMS en diminution, avec des facteurs cliniques à mieux identifier (prédominance masculine, atteinte cardiovasculaire – cf. lien initial avec la maladie de Kawasaki – mais aussi hépatique), des critères de diagnostic précis (OMS, CDC, distinct de ceux utilisés en Grande-Bretagne). Par ailleurs, la question se pose de l'origine de cette baisse de cas, c'est grâce à la mise en place de la vaccination des enfants et/ou bien à l'apparition du nouveau variant de la Covid-19 moins sévère, Omicron. Si un variant (Omicron) est lié à moins de cas de PIMS, la réévaluation de la balance bénéfique/risque de chacun des vaccins chez l'enfant pourrait éventuellement se poser. Cependant, l'évaluation est complexe de l'impact du vaccin – biais majeur - et/ou de l'infection au SARS-Cov-2, une infection antérieure au vaccin est possible. Ainsi, des positions de pays européens sur la vaccination des enfants peuvent différer. A noter la collaboration entre sociétés savantes de pédiatrie (SPF) et les CRPVs.

Dominique Ploin rappelle le résultat de son étude sur la contamination au sein d'une famille (enfants-parents), où 80% des enfants ont été contaminé par les adultes (et pareil pour les adultes), l'impact de variants distincts est étudié.

Le cas particulier des troubles menstruels et hémorragies utérines des adolescentes âgées de 12- 18 ans est présenté à partir de la base des données françaises de pharmacovigilance disponibles au 4 novembre 2021 sur les troubles du cycle menstruels et saignements utérins chez les adolescents.

A cette date, 275 cas avaient été déclarés, d'âge médian de 16 ans. Peu d'adolescentes ont une contraception (9%), essentiellement hormonale. Sont décrits 11 cas graves (4% du total des cas), dont 6 du fait de la répercussion sur la vie quotidienne et la réalisation d'examen complémentaire dans certains cas devant les saignements utérins (5 cas). 5 patientes ont été hospitalisées, suite à des métrorragies, ménorragies ou des ménométrorragies, parmi lesquelles 4 cas d'anémies, de grade 2 et 3, dont 58% à la première dose (D1), dont un cas avec des antécédents connus de ménométrorragies. Au global, deux grands types de manifestation sont distinguées : les anomalies du saignement utérins (57%), les aménorrhées et retard de règles (48%). Le délai d'apparition des cas est court : de 39% dans les 2 jours, de 65% dans les 7 jours. L'évolution est favorable dans 29% des cas au moment de l'analyse, avec un recul insuffisant à ce jour pour pouvoir juger de l'évolution.

Au 4 mars 2022, dans la population 5-11 ans, 2 cas de ménarche ont été notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance.

Concernant les données de la base européennes de pharmacovigilance au 27 décembre 2021 pour les filles âgées de 5-11 ans, 4 cas graves sont signalés : 2 déclarations de ménarche chez des filles de 9 ans (ce qui est précoce) et 2 cas à 11 ans de ménorragie en début de puberté.

Avis du CSP

Pour les experts du CSP pédiatrie, il est noté que peu de cas graves sont notifiés (4%), que ces cas ont surtout été notifiés en début de campagne de vaccination (biais de déclaration), avec une réversibilité spontanée de ces événements, sans conséquence à long terme identifiée à ce stade. Une différence de durée de cycle chez les vaccinées comparées aux non vaccinées, et non sur la durée des règles est remarquée, sans distinction remarquée en comparaison avec l'ensemble des femmes.

Chez les plus jeunes filles, la ménarche est souvent une période associée avec une carence en fer, et la réalisation d'un bilan de l'hémostase est conseillée. Des troubles de maladies d'hémostase peuvent aussi être associés. Le rôle du stress, de l'anxiété en période de pandémie (avec impact sur la scolarité), en plus de l'interaction du système immunitaire et du cycle menstruel liée à la vaccination ou à l'acte vaccinal, sont à souligner (inflammation induite par le vaccin, pression parentale).