

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE



Année : 2010

N°

**ASPECTS REGLEMENTAIRES DES MEDICAMENTS ORPHELINS
DESTINES A LA POPULATION PEDIATRIQUE : CONTRAINTES ET
OPPORTUNITES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.**

*THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE*

DIPLOME D'ETAT

Aurélie TIREFORD

Née le 25 juillet 1986.....A Ambilly (74)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE LE **13 DECEMBRE 2010**.

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du Jury :

Pr Denis WOUESSI DJEWE

Membres :

Mme Martine ZIMMERMANN

Mme Martine DELETRAZ-DELPORTE

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens ici à exprimer mes remerciements à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont permis la réalisation de ce travail de thèse qui marque l'aboutissement de six ans d'études.

Je remercie tout particulièrement les membres du jury qui ont bien voulu accepter de juger ce travail:

Mme **Martine Zimmermann**, Docteur en Pharmacie et Directeur Affaires Réglementaires chez Alexion Europe. Je souhaite vous exprimer ma gratitude de m'avoir proposé ce sujet de thèse, de m'avoir encadrée, et de m'avoir accordé votre confiance tout au long de ce travail.

Mr **Denis Wouessi Djewe**, Professeur de Pharmacotechnie à l'UFR de Pharmacie de Grenoble, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Au-delà de ce travail de thèse, je souhaiterais vous remercier pour vos enseignements et vos conseils tout au long de mon cursus universitaire.

Mme **Martine Deletraz-Delporte**, Maître de Conférences en Droit Pharmaceutique à l'UFR de Pharmacie de Grenoble, pour avoir accepté de faire partie du jury de thèse. Je vous remercie également d'avoir été présente tout au long de mes études de pharmacie et d'avoir eu une influence sur mon orientation professionnelle.

Je souhaiterais remercier ma famille qui a joué un rôle déterminant dans ma réussite :

Mes parents et mes frères pour leur soutien inconditionnel et leur présence ;

Ma grand-mère qui n'a cessé de me témoigner sa fierté.

Mes derniers remerciements iront à tous les amis qui m'ont entourée ces dernières années, que ce soit à Grenoble, à Québec, à Paris ou à Lyon. Un merci tout particulier aux stagiaires de Sanofi Pasteur, présents lorsque je rédigeais ce travail, pour leur soutien et leur bonne humeur.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
1. LA MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS ORPHELINS EN EUROPE 9	9
1.1. Qu'est-ce qu'un médicament orphelin ?.....	9
1.2. Le règlement (CE) n°141/2000 sur les médicaments orphelins	10
1.2.1 La naissance du règlement européen (CE) n° 141/2000	10
1.2.2 Les grandes lignes du Règlement (CE) n° 141/2000	11
1.3. Les médicaments orphelins en Europe	16
1.4. La position de l'industrie pharmaceutique face aux médicaments orphelins.....	20
1.4.1 Les petites et moyennes compagnies de biotechnologies	20
1.4.2 Des compagnies spécialisées dans les médicaments orphelins.....	21
1.4.3 Des alliances entre des big pharma et des plus petites compagnies	23
2. LA NOUVELLE REGLEMENTATION PEDIATRIQUE EUROPEENNE	25
2.1 Contexte de la mise en place du règlement pédiatrique	25
2.2 Les plans d'investigations pédiatriques : un pré-requis pour l'obtention de l'AMM	30
2.3. Premier bilan de la nouvelle réglementation pédiatrique	36
2.3.1 Des questions en suspens	37
2.3.2 Les propositions de l'EFPIA pour améliorer la soumission des PIP et le processus d'approbation.....	44
3. IMPACT DE LA REGLEMENTATION PEDIATRIQUE SUR LES MEDICAMENTS ORPHELINS	48
3.1 Médicaments orphelins et médicaments pédiatriques : un double challenge	49
3.1.1. Le challenge des essais cliniques	49
3.1.1.1 Challenges dûs à la faible incidence des maladies orphelines.....	49
3.1.1.2 Challenges des essais cliniques dans la population pédiatrique.....	51
3.1.2. Des difficultés pour évaluer la valeur clinique ajoutée	55
3.1.3. Autres challenges spécifiques aux médicaments orphelins.....	56
3.2 Impact de la réglementation pédiatrique sur le développement des médicaments orphelins.....	56
3.2.1 Apports positifs du règlement pédiatrique	58
3.2.1.1 Une exclusivité de marché augmentée à 12 ans	58
3.2.1.2 L'assistance au protocole et la demande d'avis scientifique.....	58
3.2.1.3 La création d'un réseau européen de recherche en pédiatrie.....	60
3.2.1.4 Les activités du réseau TEDDY ayant trait aux médicaments orphelins	62
3.2.1.5 La création de compagnies spécialisées dans le développement pédiatrique.....	64
3.2.2 Contraintes apportées par le règlement pédiatrique	66
3.3 Le développement de médicaments pédiatriques en oncologie.....	68
3.3.1 Etude de cas 1 oncologie : l'everolimus.....	70
3.3.2 Etude de cas 2 oncologie : l'imatinib mesilate (Glivec®)	71
3.3.3 Etude de cas 3 oncologie : le vandetanib	73
3.4 Le développement de médicaments pédiatriques dans les maladies génétiques héréditaires	76
3.4.1 La mucoviscidose.....	76
3.4.1.1 Etude de cas 1 : la tobramycine inhalée	77

3.4.1.2	Etude de cas 2: le N-(2,4-Di-tertbutyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide (VX-770).....	79
3.4.2	La maladie de Gaucher.....	81
3.4.2.1	Etude de cas n°1: la taliglucerase alpha.....	82
3.4.2.2	Etude de cas n°2: la velaglucerase alpha.....	84
4.	LES MEDICAMENTS ORPHELINS PEDIATRIQUES AUX USA	88
4.1.	L'Orphan Drug Act	88
4.2.	La réglementation pédiatrique US.....	89
4.3	Le « Creating Hope Act of 2010 »	93
4.3.	Autres mesures mises en place par la FDA pour les maladies pédiatriques rares.....	94
4.3.1	La création d'un poste de Directeur Associé des maladies rares au sein du CDER	94
4.3.2	La formation des évaluateurs de la FDA.....	95
4.3.3.	La création d'un groupe d'évaluation des maladies rares et négligées	95
4.4.	Comparaison des réglementations US et Européenne.....	95
4.4.1	Réglementation des médicaments orphelins	95
4.4.2	Réglementation pédiatrique.....	96
	CONCLUSION.....	100
	BIBLIOGRAPHIE.....	102

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Répartition des opinions du COMP en 2009 sur les désignations orphelines en fonction des différentes aires thérapeutiques	17
Figure 2. Répartition des AMM de produits orphelins en fonction de l'aire thérapeutique	17
Figure 3. Nombre de médicaments orphelins disponibles dans les différents pays de l'UE	18
Figure 4. Nombre de jours écoulés entre l'octroi de l'AMM européenne et la mise sur le marché	19
Figure 5. Algorithme de développement pédiatrique	34
Figure 6. Calendrier d'évaluation du PIP	36
Figure 7. Répartition des PIPs évalués par le PDCO en fonction des aires thérapeutiques	36
Figure 8. Répartition des opinions du COMP en fonction de la tranche d'âge de la population cible entre 2000 et 2009	48
Figure 9. Algorithme de développement d'une formulation pédiatrique	55
Figure 10. Demandes soumises au PDCO et proportion de médicaments ayant reçu la désignation orpheline	57
Figure 11. Demandes soumises au PDCO pour les médicaments ayant reçu une désignation orpheline	57
Figure 12. Soumission d'un plan pédiatrique à la FDA	97
Figure 13. Soumission d'un PIP à l'EMA	97

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Avantages financiers prévus pour les médicaments ayant reçu la désignation orpheline.....	15
Tableau 2. Demandes de désignation orpheline soumises de 2000 à juillet 2010	16
Tableau 3. Nombre de demandes d'avis scientifique et d'assistance au protocole en pédiatrie.....	59
Tableau 4. Résumé des dates clés et des mesures prévues par le PIP pour les exemples en oncologie.....	75
Tableau 5. Résumé des dates clés et des mesures prévues par le PIP pour les exemples de traitement de maladies génétiques.....	86
Tableau 6. Comparaison des réglementations sur les médicaments orphelins US et EU	96
Tableau 7. Comparaison des réglementations pédiatriques US et EU.....	98

ABBREVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM/MA	Autorisation de Mise sur le Marché / Marketing Authorization
BPCA	Best Pharmaceuticals for Children Act
CE	Commission Européenne
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
COMP :	Comité Pédiatrique
CP	Centralised Procedure
CRO	Contract Research Organization
CTFG	Clinical Trials Facilitation Group
DCP	Decentralised Procedure
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EnprEMA	European paediatric research network at the EMA
EURORDIS	European Organisation for Rare Diseases
FDA	Food and Drug Agency
FDAAA	Food and Drug Administration Amendments Act
FDAMA	Food and Drug Administration Modernization Act
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
MRP	Procédure de Reconnaissance Mutuelle
NEPHIRD	Network of Public Health Institutions on Rare Diseases
ODA	Orphan Drug Act
OOPD	Office of Orphan Products Development
OPT	Office of Pediatric Therapeutics
PDCO	Paediatric Committee
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PK	Pharmacocinétique
PME/SME	Petites et Moyennes Entreprises / Small and Medium Enterprises
PPSR	Proposed Pediatric Study Request
PREA	Pediatric Research Equity Act
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
R&D	Recherche & Développement
SAWG	Scientific Advice Working Group
SPC	Supplementary Protection Certificate
TEDDY	Task-force in Europe for Drug Development for the Young
TOPRA	The Organisation for Professionals in Regulatory Affairs
WP	Working Package
WR	Written Request

INTRODUCTION

Au cours de cette dernière décennie, deux nouveaux textes majeurs ont été adoptés par la Commission Européenne dans le domaine du médicament.

Le règlement (CE) n°141/2000, entré en vigueur en avril 2000, a permis la mise en place des mesures incitatives en faveur du développement des médicaments orphelins.

Plus récemment, le règlement (CE) n°1901/2006, entré en vigueur en janvier 2007, a pour objectif d'inciter le développement de médicaments destinés à la population pédiatrique. Il rend ainsi obligatoire la soumission par les industriels de données d'efficacité et de sécurité d'emploi des médicaments chez les enfants ou de justifier le fait que de telles données ne puissent pas être obtenues.

Le rationnel de la mise en place de ces nouvelles législations européennes réside dans le constat que le développement, d'une part des médicaments orphelins, et d'autre part des médicaments pédiatriques, était souvent délaissé par les industries pharmaceutiques. En effet, le retour sur investissement étant dépendant de la taille de la population cible et du prix du produit, la recherche et le développement de ces deux catégories de médicaments étaient bien souvent jugé trop risqué ou d'une rentabilité insuffisante. Le développement des médicaments orphelins destinés aux enfants apparaît alors comme une double contrainte.

Ce travail vise dans un premier temps à rappeler les points clés et de faire un bilan, depuis leur mise en place, des règlements orphelin et pédiatrique. Cela permettra par la suite de réaliser une évaluation de l'impact, à la fois positif et négatif de ces nouvelles législations pour les industriels, et de voir comment est mené le développement des médicaments orphelins pour la population pédiatrique. Différents exemples seront traités dans le domaine de l'oncologie et dans celui des maladies génétiques héréditaires.

La dernière partie permettra de traiter de la problématique du développement des médicaments orphelins pédiatriques aux Etats-Unis et fera un parallèle avec les dispositions existantes en Europe.

1. LA MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS ORPHELINS EN EUROPE

1.1. Qu'est-ce qu'un médicament orphelin ?

La notion de médicament orphelin englobe différentes définitions et trois cas de figures sont distingués par Orphanet¹ :

- Un médicament orphelin peut être un médicament destiné au **traitement d'une maladie rare**, pour laquelle aucun traitement satisfaisant n'est disponible. Environ 5000 à 7000 maladies rares sont recensées, parmi lesquelles 4 à 5000 ne bénéficient d'aucun traitement.
En Europe, environ 25 à 30 millions de personnes sont atteintes d'une maladie rare.
- Les produits **retirés du marché** pour des raisons économiques ou thérapeutiques. Ce cas est illustré par la thalidomide, médicament hypnotique très utilisé jusqu'à la découverte de son puissant effet tératogène qui a conduit à son retrait du marché dans les années 60. Toutefois, ce médicament possède des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices très intéressantes et continue à être utilisé dans des maladies telles que la lèpre ou le lupus érythémateux, pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement satisfaisant.
- Les produits **non développés**, soit parce qu'ils sont non brevetables, soit parce qu'ils concernent des marchés importants mais non solvables : c'est le cas des médicaments destinés au Tiers Monde.

L'obtention du statut de médicament orphelin peut donc se faire par deux approches:

- soit par la notion de **prévalence**.
- soit par la notion de **non-rentabilité**.

¹ Source: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR

1.2. Le règlement (CE) n°141/2000 sur les médicaments orphelins

1.2.1 La naissance du règlement européen (CE) n° 141/2000

En Europe, la **directive 75/318/CEE** du 20 mai 1975 prévoyait déjà la possibilité qu'une AMM soit octroyée dans des circonstances exceptionnelles, notamment lorsque « les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut fournir les renseignements complets ».

En 1991, la **directive 91/507/CEE** modifiait cette première directive de 1975 en reprenant le fait qu'une AMM puisse être accordée exceptionnellement malgré l'absence de renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité du médicament et en imposant au demandeur de soumettre un programme détaillé d'essais cliniques et une évaluation régulière du rapport bénéfice/risque. Toutefois, aucune harmonisation n'était encore faite entre les mesures nationales mises en place par les différents Etats Membres et surtout, aucune mesure incitative n'était prévue pour le développement des médicaments orphelins.

La France a été l'un des pays initiateurs de la politique européenne actuelle avec la création de la Mission des Médicaments Orphelins en 1995. Son objectif était de promouvoir une politique européenne et de mettre en place des actions nationales pour les médicaments orphelins et les maladies rares. Elle s'appuyait sur des groupes de pilotage regroupant les représentants des ministères de la Santé, de l'Industrie, des Finances et de la Recherche, l'INSERM, l'AFSSAPS, ainsi que des représentants des patients, de l'industrie pharmaceutique et des professionnels de santé.

Au niveau européen, l'adoption du règlement (CE) n° 141/2000 le 16 décembre 1999 a représenté un tournant majeur dans le domaine des médicaments orphelins.

Celui-ci prévoit en effet :

- la mise en place d'une **procédure communautaire** pour la désignation des médicaments orphelins ;
- la création d'un **Comité des médicaments orphelins**, le COMP, au sein de l'Agence Européenne du Médicament;
- la mise en place de **mesures incitatives** pour la recherche, le développement et la mise sur le marché des médicaments orphelins.

1.2.2 Les grandes lignes du Règlement (CE) n° 141/2000

- **Critères de désignation (article 3)**

La désignation orpheline peut être accordée à un médicament s'il remplit l'une des deux conditions suivantes:

- le médicament est destiné au diagnostic, à la prévention, ou au traitement d'une maladie grave menaçant le pronostic vital ou entraînant une invalidité chronique, et ayant une **prévalence inférieure à 5 personnes sur 10 000** au sein de la Communauté Européenne, ou

- le médicament est destiné au diagnostic, à la prévention, ou au traitement d'une maladie menaçant le pronostic vital, d'une maladie très invalidante, ou d'une affection grave entraînant une invalidité chronique, et dont la commercialisation **ne permette pas de générer des bénéfices suffisants** en l'absence de mesures d'incitation.

A ces deux critères, épidémiologique et économique, s'ajoute la condition qu'aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement dans cette indication ne soit disponible dans la Communauté, ou que le médicament apporte un bénéfice notable.

Il est important de noter que l'octroi du statut orphelin ne se fait pas par molécule mais pour une **indication donnée**. Par exemple, nous verrons par la suite que l'ibuprofène, molécule couramment utilisée dans le traitement de la douleur, a reçu la désignation orpheline dans le traitement du canal artériel persistant chez le nouveau-né prématuré.

- **La création du Comité des Médicaments Orphelins (article 4)**

Le **Comité des Médicaments Orphelins** (COMP), a été institué en avril 2000 au sein de l'Agence Européenne des Médicaments. Celui-ci est composé d'un membre nommé par chaque pays membre, de trois représentants d'organisations de patients et de trois membres nommés par la Commission Européenne sur recommandation de l'Agence Européenne du Médicament. Ce comité siège à Londres et se réunit 11 fois par an.

Une des ses missions essentielles est l'examen des candidatures pour la désignation d'un médicament orphelin. A cela s'ajoute un rôle de conseil auprès de la Commission Européenne

concernant la mise en place des politiques et des lignes directrices relatives aux médicaments orphelins en Europe. Le COMP peut également aider la Commission en étant responsable au niveau international des dossiers liés aux médicaments orphelins. Enfin, il assure la liaison avec les groupes de soutien de patients.

- **Procédure de désignation et de radiation du registre des médicaments orphelins (Article 5)**

Une demande de désignation orpheline peut être soumise à tout stade de développement du médicament.

Les différentes sections développées dans le dossier de demande de désignation orpheline sont les suivantes :

- Une **description de la maladie** comprenant une description détaillée des causes, des symptômes, des éléments de diagnostic et un rationnel de l'utilisation du produit dans l'indication revendiquée.
- Des informations concernant la **prévalence de la maladie** afin de démontrer que moins de 5 personnes sur 10 000 en sont atteintes dans la Communauté Européenne.
- Les **retours sur investissements potentiels** doivent être évalués.
A cette fin seront pris en compte le coût des études pré-cliniques, des études cliniques, des études de formulation, des études de stabilité, des recherches dans la littérature, des rencontres avec les autorités réglementaires...
Seront notamment détaillés, le nombre d'études réalisées, leur durée, le nombre de patients inclus, la main-d'œuvre impliquée, mais aussi les avantages financiers obtenus, les coûts de développement passés et futurs, les coûts de production et de marketing (du passé, ainsi que ceux attendus pour les 10 années suivant l'AMM) et les revenus attendus des ventes dans la Communauté Européenne pour les 10 années suivant l'octroi de l'AMM. La certification des données financières doit être faite par un comptable agréé de la Communauté.

- Les **traitements alternatifs disponibles** seront listés (nom de marque, titulaire de l'AMM, indication(s), et Etats Membres dans lesquels le produit est autorisé) afin de démontrer qu'aucun traitement satisfaisant n'est disponible lors de la soumission de la demande de désignation orpheline.
L'intérêt du produit dans l'indication revendiquée doit également être justifié.
- Une description du **statut de développement** incluant un résumé du développement du produit et son statut actuel au sein de la Communauté (développement pharmaceutique, études non-cliniques, études cliniques...).
- Une bibliographie.

Le COMP est tenu de rendre un avis dans les **90 jours** suivant la réception d'une demande valide. Tout médicament ayant reçu une désignation orpheline doit être inscrit au registre communautaire des médicaments orphelins tenu par la Commission Européenne et publié sur son site Internet.

Chaque année, le titulaire d'un produit ayant reçu la désignation orpheline est tenu de soumettre un rapport sur l'état de développement du médicament.

Ce rapport doit, pour l'indication orpheline concernée, contenir des informations sur :

- les études cliniques achevées ou en cours,
- le plan des études à venir,
- le statut réglementaire du produit en Europe,
- les mesures incitatives attribuées.

Depuis le 28 février 2010, les promoteurs peuvent soumettre un rapport unique à la FDA et à l'EMA, mais chaque Agence continue à mener une évaluation indépendante de celui-ci. Une ligne directrice sur le contenu de l'Annual Report a été éditée par le COMP en avril 2010².

² COMP: **Note for guidance on the format and content of the annual report on the state of development of an orphan medicinal product** (EMA/COMP/189/2001 Rev. 2) – 20 Avril 2010

- **L'assistance à l'élaboration de protocoles (Article 6)**

Tout promoteur peut demander un avis scientifique à l'EMA avant le dépôt d'une demande d'AMM en procédure centralisée. Cela permet d'obtenir un avis de l'Agence sur les tests et essais à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament. Un groupe de travail spécifique a ainsi été constitué au sein de l'EMA pour répondre à ce type de demande : il s'agit du **Scientific Advice Working Group (SAWG)**.

Dans le cas des médicaments orphelins, le promoteur peut en plus de cela demander un avis scientifique à l'EMA concernant la conduite des études requises pour la demande d'AMM, mais également une assistance plus réglementaire concernant les éléments à développer dans le dossier d'enregistrement de façon à satisfaire aux exigences réglementaires des différents pays. Cette procédure propre aux médicaments orphelins est appelée « **assistance au protocole** ». Cette assistance, gratuite pour les médicaments orphelins, et à laquelle le promoteur peut recourir dès l'obtention de la désignation orpheline, devrait lui permettre de maximiser les chances d'octroi de l'AMM.

- **Evaluation en procédure centralisée (Article 7)**

Selon le règlement (CE) n°726/2004, tout médicament ayant obtenu la désignation orpheline est obligatoirement évalué en **procédure centralisée**, et cela sans que le promoteur n'ait à prouver son éligibilité à cette procédure.

Dans le cas des médicaments orphelins présentant un intérêt majeur de santé publique, le demandeur peut solliciter une évaluation en **procédure accélérée**, soit en **150 jours** au lieu de 210 jours pour une procédure centralisée normale.

- **Exclusivité commerciale (Article 8)**

Lorsque l'AMM a été octroyée à un médicament ayant reçu la désignation orpheline, son **exclusivité commerciale** est de **10 ans**. Cette protection, prenant effet à partir du moment où le médicament est mis sur le marché, est indépendante de celle donnée par le brevet. Cela signifie que durant cette période, **aucun médicament ne pourra bénéficier d'une AMM dans la même indication**.

Pour éviter d'éventuels abus, la période d'exclusivité commerciale peut être ramenée à 6 ans, si à la fin de la cinquième année il est établi que les critères de désignation ne sont plus remplis et/ou que la rentabilité du médicament est suffisante.

Des dérogations à cette exclusivité de marché sont prévues par l'article 8(3).

Une AMM peut en effet être octroyée pour un produit similaire (même substance active), dans la même indication, si l'une des conditions suivantes est remplie :

- le titulaire de l'AMM du produit concerné donne son consentement ;
- le produit est fourni en quantité insuffisante par le titulaire de l'AMM du produit ;
- le nouveau demandeur d'AMM peut prouver que son produit présente un meilleur profil de sécurité ou d'efficacité, ou encore qu'il donne de meilleurs résultats au niveau clinique.

• **Autres mesures incitatives**

Des **avantages financiers** sont prévus pour les médicaments ayant reçu la désignation orpheline. La dernière politique en matière de réduction des redevances a pris effet au 1^{er} février 2009 et renforce les avantages financiers accordés aux PME.

Le tableau 1 reprend les principaux avantages financiers dont bénéficient les promoteurs développant un médicament orphelin. Il est à noter que ces avantages s'appliquent uniquement pour l'indication retenue pour la désignation orpheline.

100% de réduction sur les redevances à payer pour obtenir une assistance au protocole
100% de réduction sur les redevances d'inspections ayant lieu avant l'octroi de l'AMM
50% de réduction sur les redevances relatives à une nouvelle demande d'AMM pour les demandeurs hors PME.
100% de réduction sur les redevances relatives à une nouvelle demande d'AMM pour les PME
100% de réduction sur les redevances relatives aux activités post-AMM pour les PME, dans la première année suivant l'octroi de l'AMM.

Tableau 1. Avantages financiers prévus pour les médicaments ayant reçu la désignation orpheline

1.3. Les médicaments orphelins en Europe

1.3.1. Panorama des médicaments ayant reçu une désignation orpheline

Comme en atteste le tableau 2 ci-dessous, le nombre de demandes soumises pour l'obtention d'une désignation orpheline est en constante augmentation depuis la création du COMP en avril 2000. La majorité des demandes obtiennent une opinion favorable du COMP (73% en moyenne), et la plupart des opinions favorables du COMP donnent lieu à une désignation orpheline de la part de la Commission Européenne.

Année	Demandes soumises	Opinions positives du COMP	Demandes retirées	Opinions finales négatives du COMP	Désignations octroyées par la Commission
2010*	97	73 (69%)	31 (29%)	2	52
2009	164	113 (82%)	23 (17%)	1	106
2008	119	86 (73%)	31 (26%)	1	73
2007	125	97 (83%)	19 (16%)	1	98
2006	104	81 (79%)	20 (19%)	2	80
2005	118	88 (75%)	30 (25%)	0	88
2004	108	75 (74%)	22 (22%)	4	72
2003	87	54 (56%)	41 (43%)	1	55
2002	80	43 (57%)	30 (39%)	3	49
2001	83	64 (70%)	27 (29%)	1	64
2000	72	26 (81%)	6 (19%)	0	14
Total	1157	800 (73%)	280 (26%)	16	751

* de janvier 2010 à juillet 2010

Tableau 2. Demandes de désignation orpheline soumises de 2000 à juillet 2010³

Comme en atteste la figure 1 ci-après, l'oncologie est l'aire thérapeutique largement prédominante pour laquelle le COMP a rendu un avis avec environ 45% des opinions rendues par le COMP.

³ Source: COMP Monthly report (7-8 July 2010); EMA/COMP/364048/2010 Corr.; 26/07/2010

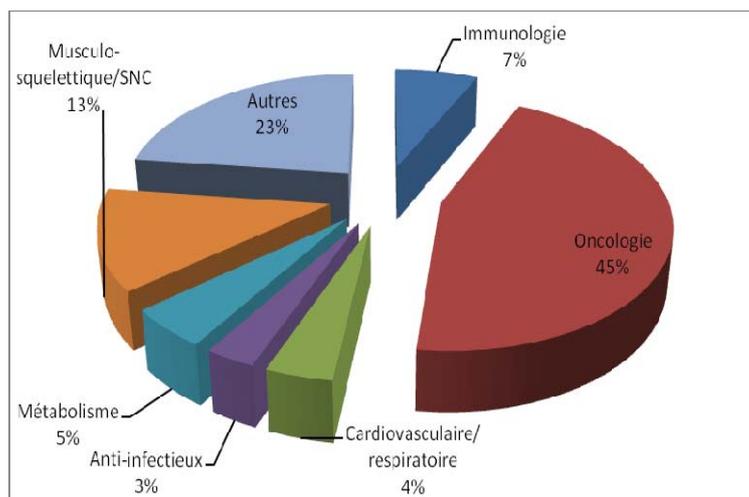


Figure 1. Répartition des opinions du COMP en 2009 sur les désignations orphelines en fonction des différentes aires thérapeutiques⁴

Depuis la mise en place du règlement (CE) n°141/2000, 62 produits portant la désignation orpheline se sont vus octroyer une AMM. Ainsi, près de 2.6 millions d'Européens ont bénéficié de l'un de ces produits entre 2000 et 2010. Ici encore, l'immunologie et l'oncologie sont les aires thérapeutiques largement représentées par les produits orphelins ayant reçu une AMM comme illustré par la figure 2.

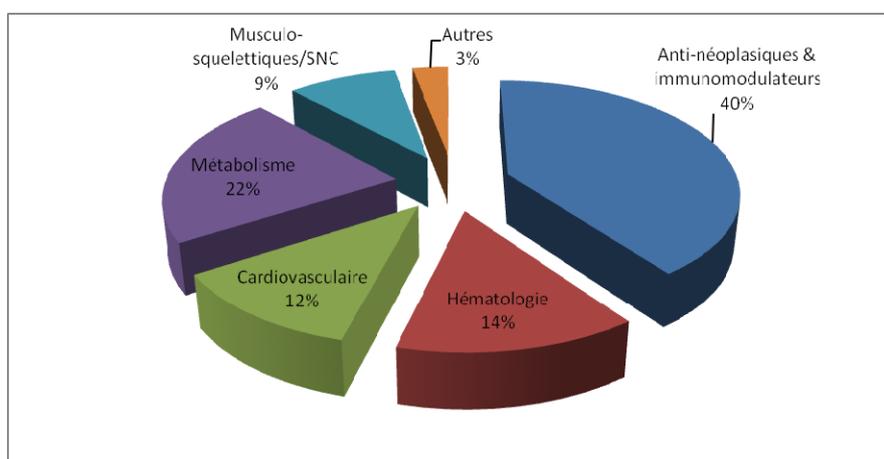


Figure 2. Répartition des AMM de produits orphelins en fonction de l'aire thérapeutique

⁴ Source : Rapport annuel 2009 de l'EMA ; EMA/MB/69923/2010

Au contraire, dans certains pays comme la Lettonie, la Lituanie, ou l'Islande, quasiment aucun médicament orphelin n'était disponible en 2007.

L'obtention de l'AMM par la procédure centralisée ne signifie donc pas pour autant que le médicament va être mis sur le marché dans tous les pays européens.

- **Une inégalité en terme de délai de mise sur le marché**

Un autre point important à souligner et illustré par la figure 4 réside dans la variabilité observée entre les différents pays européens dans le délai de mise sur le marché d'un médicament orphelin après octroi de l'AMM.

Cette différence est en partie expliquée par le fait que la fixation du prix du médicament et que la détermination du taux de remboursement reste propre à chaque Etat.

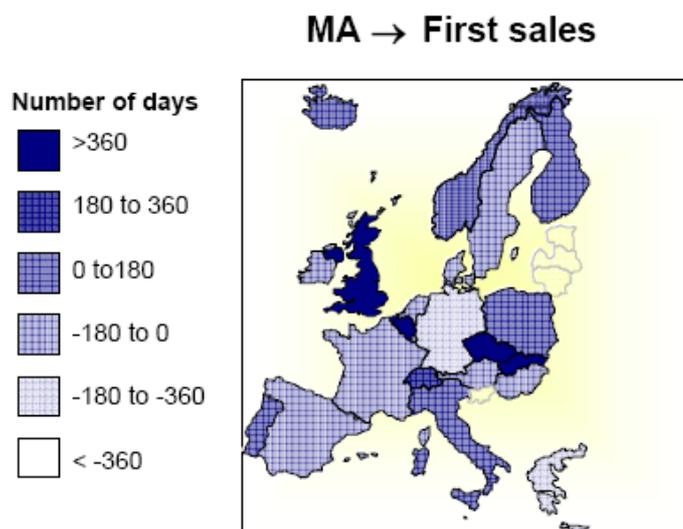


Figure 4. Nombre de jours écoulés entre l'octroi de l'AMM européenne et la mise sur le marché

Pour palier à ces différences de délai de mise sur le marché, les industriels, des associations de patients et des représentants des instances réglementaires, étudient la possible mise en place au sein de l'EMA d'un Working Party dont le rôle serait spécifiquement dédié à l'évaluation de la valeur clinique ajoutée des médicaments orphelins⁶. Cette collaboration accrue entre les autorités nationales et l'Agence Européenne du Médicament permettrait

⁶ EURORDIS: Proposal for the Practical Implementation of Policy Principles to Improve Access to Orphan Drugs in the EU (Sept 2009). Disponible sur http://www.eurordis.org/IMG/pdf/Position_PaperCAVOD_2009.pdf

d'éviter des différences d'accès au marché entre les pays européens créées par une expertise inégale des Agences nationales en matière de médicaments orphelins.

1.4. La position de l'industrie pharmaceutique face aux médicaments orphelins

A l'heure actuelle, l'industrie pharmaceutique doit faire face à des changements majeurs expliqués en partie par l'importance prise par les médicaments génériques et par l'apparition de contraintes réglementaires de plus en plus strictes.

Cela a eu pour conséquence de freiner la recherche et le développement de « blockbusters » (médicaments générant plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaires) au profit de thérapies plus personnalisées et de marchés moins importants tel que celui des médicaments orphelins, encore épargné par la concurrence des génériques.

Il est intéressant de noter qu'environ **85%**⁷ **des demandes de désignation orpheline sont réalisées par des PME**. La réglementation européenne sur les médicaments orphelins et les mesures incitatives qu'elle propose a donc permis de stimuler le développement de ces compagnies pharmaceutiques, qui pour bon nombre d'entre elles sont spécialisées dans les biotechnologies.

Nous allons par la suite prendre quelques exemples (non exhaustifs) de compagnies, de tailles différentes, ayant choisi de se focaliser sur le développement de médicaments orphelins.

1.4.1 Les petites et moyennes compagnies de biotechnologies

- **Swedish Orphan International**

Swedish Orphan International a été l'une des premières compagnies à se positionner sur le marché des médicaments orphelins. Fondée en 1988, Swedish Orphan International possède à l'heure actuelle des bureaux partout en Europe et s'est ainsi créé un réseau spécialisé dans le développement et la commercialisation de médicaments orphelins.

⁷ Heemstra, H.E. et al. (2008) **Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities**. Drug Discov. Today 13, 670–676

Sa stratégie repose sur les points suivants :

- une présence géographique couvrant toute l'Europe afin d'identifier les besoins des patients au niveau local ;
- la vente des licences de ses produits à des partenaires externes, afin de se positionner sur de nouveaux marchés ;
- le développement de l'achat de licences de produits en phase tardive afin de diversifier son portefeuille ;
- un rôle actif dans le développement clinique (surtout en phase III).

En 2008, Swedish Orphan International a acquis 14 nouvelles licences et gère actuellement la commercialisation d'un portefeuille d'environ 50 produits.

1.4.2 Des compagnies spécialisées dans les médicaments orphelins

- **Genzyme**

Genzyme est une compagnie créée en 1981 aux Etats-Unis avec pour objectif d'apporter des solutions aux patients atteints de maladies graves pour lesquelles aucun traitement n'existe. Depuis sa création, Genzyme est passée du statut de start-up à celui de société de biotechnologies parmi les leaders mondiaux avec un chiffre d'affaires de 4,5 milliards de dollars en 2009⁸.

Ceredase® (alglucerase), enzyme extraite à partir de placenta humain et utilisée dans le traitement de la maladie de Gaucher, a été le premier médicament de Genzyme à recevoir une désignation orpheline de la FDA en 1985. Ce même médicament a reçu l'AMM de la FDA en 1991 ; il s'agissait alors du premier traitement à avoir une AMM dans la maladie de Gaucher. Cette AMM a été étendue aux pays européens (France, Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas) et à l'Australie en 1994, et au Japon en 1996.

L'année 1998 peut être considérée comme un tournant pour Genzyme qui a signé des accords de joint-venture avec BioMarin Pharmaceuticals, Inc et avec Pharming Group N.v. Dès lors, Genzyme a racheté ou collaboré avec de nombreuses petites compagnies, ce qui lui a permis de diversifier son portefeuille.

⁸ Source : <http://www.genzyme.com/corp/structure/fastfacts.asp>

Aujourd'hui, les produits phares de Genzyme sont Cerezyme® dans la maladie de Gaucher et Fabrazyme® dans la maladie de Fabry qui engrangent respectivement des revenus s'élevant à 793 et 431 millions de dollars.

- **Orphan Europe**

Orphan Europe est une compagnie fondée en 1990 dans l'optique de développer des médicaments pour des maladies rares ne disposant d'aucun traitement satisfaisant.

Après son rachat par le groupe Recordati en décembre 2007, Orphan Europe dispose aujourd'hui d'un portefeuille de 7 produits orphelins ayant reçu une AMM en Europe et destinés au traitement de maladies rares touchant à la fois des adultes et des enfants.

Quatre de ces produits sont listés ci-dessous :

- Pedeia® : ce produit est une forme intraveineuse d'une molécule bien connue, l'ibuprofène. Il est destiné au traitement d'une affection touchant exclusivement les nouveau-nés prématurés, à savoir la persistance du canal artériel.
Pedeia® a reçu une AMM européenne par une procédure centralisée en 2004.
- Wilzin® : ces gélules d'acétate de zinc dihydraté sont indiquées dans le traitement de la maladie de Wilson, maladie génétique entraînant une accumulation de cuivre dans l'organisme causant une atteinte du système nerveux et du foie. D'après le RCP, ce traitement peut être administré aux enfants dès l'âge de 1 an, malgré le fait que peu de données ne soient disponibles chez les enfants de moins de 6 ans et bien que la forme pharmaceutique ne soit pas adaptée aux jeunes enfants.
Wilzin® a également reçu une AMM européenne par une procédure centralisée en 2004.
- Cystadane® : le principe actif de ce produit est la bétaine anhydre. Il est destiné au traitement des patients atteints d'homocystinurie, maladie génétique entraînant une accumulation d'homocystéine dans le sang et les urines pouvant causer un retard mental, des problèmes de vue et un risque cardiovasculaire important.

Ici encore, le RCP ne spécifie pas l'âge à partir duquel ce produit peut être administré. Ce médicament a également reçu une AMM européenne par une procédure centralisée en 2007.

- Vedrop® : cette solution buvable de vitamine E est le dernier produit d'Orphan Europe à avoir reçu une AMM européenne en 2009. Ce médicament est destiné au traitement des carences en vitamines E causée par une malabsorption digestive chez les enfants de la naissance à 16 ou 18 ans atteints de cholestase chronique, congénitale ou héréditaire.

Ces différents exemples illustrent le fait qu'Orphan Europe s'est en quelque sorte focalisé sur le développement, dans des indications orphelines, de molécules simples et couramment utilisées dans d'autres indications non orphelines (vitamine E, ibuprofène, zinc...). Orphan Europe rassemble pour cela les compétences nécessaires à toutes les étapes du circuit d'un médicament orphelin, à savoir l'expertise pour la mise au point d'essais cliniques dans des maladies rares, pour l'enregistrement des produits orphelins mais aussi pour la production et la distribution de ce type de médicaments.

1.4.3 Des alliances entre des big pharmas et des plus petites compagnies

Souvent, les produits orphelins les plus prometteurs sont revendus ou co-développés avec des grands groupes pharmaceutiques internationaux. Le développement de médicaments orphelins intéresse en effet de plus en plus les « bigs pharmas » telles que Merck, Pfizer ou GSK, ces deux derniers groupes ayant annoncé en 2010 la création d'unités de R&D spécifiquement dédiées aux maladies rares.

- **GlaxoSmithKline (GSK)**

Dans l'optique de développer sa présence sur le marché des médicaments orphelins, GSK a signé en 2009 des alliances avec deux start-ups.

La première alliance a été signée en octobre 2009 avec **Prosensa**, start-up néerlandaise fondée en 2002, spécialisée dans la recherche et le développement de traitements basés sur la technologie de l'ARN. Cette alliance va permettre à GSK de co-développer quatre de ses produits destinés au traitement de la myopathie de Duchenne.

La seconde alliance a été signée fin 2009 avec une start-up japonaise, **JCR Pharmaceuticals**. En devenant le principal actionnaire de cette compagnie, GSK va acquérir les droits de commercialisation de plusieurs molécules destinées au traitement de maladies rares métaboliques (maladie de Fabry, maladie de Gaucher).

- **Pfizer**

Fin 2009, Pfizer, le groupe américain leader de l'industrie pharmaceutique, a racheté les droits de la taliglucerase alpha, destinée au traitement de la maladie de Gaucher, à la société israélienne de biotechnologies **Protalix**. Cet accord prévoit pour Pfizer l'exclusivité de commercialisation de la taliglucerase alpha au niveau mondial, sauf en Israël où les droits de commercialisation seront conservés par Protalix.

Pfizer et Protalix se partageront respectivement 60% et 40% des bénéfices générés.

- **Merck**

En 2005, la compagnie américaine **BioMarin** a signé un partenariat avec **Merck Serono** pour le développement et la commercialisation de Kuvan® dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie due à une maladie rare résultant d'une anomalie génétique du métabolisme de la phénylalanine. Il s'agit du premier traitement autorisé en Europe dans cette indication.

Selon les termes de l'accord avec BioMarin, Merck Serono finance à parts égales les coûts de développement de phase III, et possède en retour les droits exclusifs de commercialisation de Kuvan® dans tous les pays en dehors de l'Amérique du Nord et du Japon. BioMarin détient les droits exclusifs de commercialisation de Kuvan® aux Etats Unis et au Canada.

D'autres compagnies sont également fortement positionnées sur le marché des médicaments orphelins, notamment Shire HGT, Actelion, et Alexion.

2. LA NOUVELLE REGLEMENTATION PEDIATRIQUE EUROPEENNE

Le règlement européen (CE) n°1901/2006, adopté le 12 décembre 2006 et entré en vigueur le 27 janvier 2007, est considéré comme une évolution en matière de législation des médicaments destinés à la population pédiatrique.

En rendant **obligatoire** la soumission de données d'efficacité et de sécurité chez les enfants, son objectif principal est de leur assurer la mise à disposition de médicaments adaptés.

La nouvelle réglementation pédiatrique a été introduite afin d'améliorer la santé des enfants en Europe et vise à :

- ✓ améliorer la qualité de la recherche clinique dans la population pédiatrique ;
- ✓ promouvoir le développement et l'autorisation de médicaments destinés aux enfants au niveau européen ;
- ✓ améliorer l'information sur l'usage des médicaments destinés aux enfants.

Le tout doit être mis en œuvre en évitant des études inutiles chez les enfants, cela sans retarder l'autorisation du médicament dans la population adulte.

2.1 Contexte de la mise en place du règlement pédiatrique

Selon un état des lieux de la Commission Européenne, entre 50 et 90%⁹ des médicaments administrés aux enfants ne faisaient l'objet d'aucun test ni d'aucune autorisation pour un usage dans cette population. Par conséquent, les enfants sont potentiellement exposés, soit à des effets indésirables inattendus dus à un surdosage, soit à un manque d'efficacité lié à un sous-dosage.

Nous allons ici passer en revue les différents éléments qui expliquent les besoins spécifiques de la population pédiatrique concernant les traitements médicamenteux.

⁹ Watson R. (2002). **Drugs industry urged to develop medicines for children**. BMJ. 2002 Mar 9;324(7337):563.

- **De nombreuses différences physiologiques et pharmacologiques**

Contrairement aux idées reçues, les enfants ne sont pas des adultes « miniatures » et le devenir des médicaments dans l'organisme est très différent chez l'enfant par rapport à l'adulte. A cela s'ajoute une grande variabilité observée au sein même de la population pédiatrique qui implique que celle-ci soit traitée en différents sous-groupes en fonction de l'âge. Différents sous-groupes sont définis dans la guideline **ICH E11**, à savoir :

- les nouveau-nés (0-28 jours),
- les nourrissons (28 jours – 2 ans),
- les enfants (2 à 12 ans),
- les adolescents (12 à 18 ans).

Nous verrons par la suite que cette non-homogénéité tient en partie au fait que les différents systèmes et organes acquièrent leur maturité à des âges différents, et que cela a une répercussion sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'une molécule donnée.

Avant de rentrer plus en détails dans les différences observées en fonction des classes d'âge, notons que les facteurs suivants ont un impact majeur sur les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament:

- les différences dans la **composition de l'organisme**, principalement en eau extracellulaire ou en graisses ;
- les différences dans les **sites de liaisons aux protéines** ;
- les différences dans la **nature et l'activité des enzymes** impliquées dans la métabolisation;
- les différences dans la fonction rénale, et plus généralement dans le **fonctionnement de tous les organes excréteurs**.

Quant à la pharmacodynamie, des différences dans le **nombre et l'affinité des récepteurs** ainsi qu'un **profil de maturation différent des organes** ont des effets sur l'activité des médicaments. Ainsi, soit la durée et/ou l'intensité de l'action peuvent être différentes de celles obtenues chez l'adulte, soit le médicament peut provoquer des effets indésirables qui n'apparaissent que chez un organisme en croissance.

Ces différences en termes de pharmacocinétique et pharmacodynamie justifient le fait que l'extrapolation des données obtenues chez l'adulte peut difficilement être appliquée à l'enfant.

Intéressons-nous maintenant aux différents sous-groupes de la population pédiatrique afin de voir leurs particularités en termes de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques :

○ **Les nouveau-nés prématurés**

De grandes différences peuvent exister au sein-même de ce sous-groupe. En effet, les différences de développement et de maturité des organes sont majeures entre un prématuré né à 25 semaines ou à 30 semaines de grossesse. Les systèmes d'élimination rénal et hépatique sont immatures, tout comme la barrière hémato-encéphalique qui va laisser passer plus facilement des substances au niveau du système nerveux central.

Les essais cliniques sont très délicats à réaliser dans ce sous-groupe, dû au faible nombre de sujets prématurés dans chaque centre, de leur prise en charge variable en fonction de l'expertise des centres, mais également du fait de questions pratiques comme le faible volume de sang qui peut être prélevé sur un prématuré.

Ces spécificités propres aux enfants prématurés rendent également l'extrapolation des résultats obtenus dans d'autres sous-groupes de la population pédiatrique difficile.

○ **Les nouveau-nés à terme**

Même si la maturité des organes est plus complète que chez les prématurés, les nouveau-nés à terme présentent des caractéristiques physiologiques à prendre en compte.

Listons ici quelques spécificités propres aux nouveau-nés:

- Le taux de bilirubine étant plus élevé chez les nouveau-nés, un déplacement des sites de liaison pour les médicaments se liant à l'albumine peut être observé. ;
- Les mécanismes de clairance rénale et hépatique sont en cours de maturation, ce qui implique une surveillance rapprochée des médicaments ayant une forte élimination rénale ou hépatique.
- Le contenu en eau, la teneur en graisses et la grande surface corporelle propres aux nouveau-nés ont pour conséquence un plus grand volume de distribution des médicaments par rapport à celui observé dans d'autres sous-groupes de la population pédiatrique. Cela est d'autant plus vrai pour les molécules hydrophiles pour lesquelles une dose plus importante doit être administrée afin d'obtenir la concentration plasmatique désirée.

- La consommation en oxygène est deux fois plus importante chez l'enfant par rapport à l'adulte. Cela entraîne des adaptations des systèmes cardiaque et respiratoire.
- Le flux sanguin est plus important que chez l'adulte au niveau du foie, du cerveau, des poumons et des reins. Cela implique une clairance plus importante et donc des paramètres pharmacocinétiques très différents de ceux obtenus chez l'adulte ou chez les enfants plus âgés.
- L'absorption orale peut être modifiée car les nouveau-nés ont un pH gastrique beaucoup plus élevé que les adultes.

Toutes ces différences physiologiques propres aux nouveau-nés peuvent par conséquent avoir des répercussions positives ou négatives sur la toxicité des médicaments

- **Les nourrissons (28 jours à 23 mois)**

Dans cette tranche d'âge, une rapidité dans le développement et dans le processus de maturation des organes est observée. Le pH gastrique retourne à sa valeur normale à l'âge de 23 mois. Si les organes de clairance gagnent en maturité, les variabilités inter-individus sont importantes et les clairances sont généralement supérieures à celles observées chez l'adulte. Par exemple, chez les nourrissons, le foie peut représenter jusqu'à 50% du poids total. Pour les médicaments ayant une clairance hépatique, il peut donc être nécessaire d'administrer des doses supérieures par rapport à l'adulte.

- **Les enfants (2-11 ans)**

Dans ce sous-groupe de la population pédiatrique, la maturité des organes reste encore plus ou moins incomplète. Pour cette tranche d'âge, il est important d'évaluer l'impact d'une substance sur la croissance et sur le développement des organes et systèmes, notamment sur le système nerveux central.

Les enfants présentent également une surface corporelle plus grande, ce qui peut les exposer à une toxicité accrue des médicaments administrés par voie topique.

- **Les adolescents**

Une attention particulière doit être portée aux médicaments ayant un impact sur la maturation physique, psychique et sexuelle. L'effet de la puberté ne doit pas être sous-estimé et peut avoir un impact sur les enzymes de métabolisation. La prise en compte des variations hormonales est également importante et peut influencer certaines maladies/symptômes (migraine, crise d'asthme...).

- **Des maladies spécifiques à l'enfant**

L'oncologie pédiatrique est un bon exemple illustrant le fait que certaines maladies ne surviennent que chez les enfants. Cela sera repris plus en détails dans la section 3.3. dans laquelle nous verrons que les cancers pédiatriques présentent des caractéristiques très différentes des cancers survenant chez les adultes.

D'autre part, de nombreuses maladies génétiques, telle la mucoviscidose, surviennent dès le plus jeune âge et nécessitent la mise au point de traitements spécifiquement destinés aux enfants.

- ✓ **Des formes galéniques et des excipients inadaptés**

Le CHMP a diffusé en 2006, un « reflection paper¹⁰ », qui peut être considéré comme un document clé concernant la problématique de la mise au point de formulations adaptées aux enfants. Ce document a été rédigé à partir d'informations collectées par un groupe d'experts constitué de représentants du secteur académique, de l'industrie pharmaceutique, et des autorités réglementaires. Il est basé sur le constat que de nombreux médicaments n'ont pas de formulations adaptées aux enfants et que par conséquent, il est fréquent que ceux-ci se voient administrer des préparations reconstituées, au cas par cas, à partir de formulations et de dosages destinés aux adultes.

¹⁰ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). **Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population.** EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 (21/09/2006)

La mise au point de formulations pédiatriques s'inscrit donc dans un besoin :

- d'avoir des médicaments adaptés au mode de vie et aux aptitudes des enfants ;
- à disposition des doses reproductibles et offrant une sécurité d'emploi chez les enfants ;
- de minimiser les erreurs médicamenteuses et la non observance chez les enfants.

✓ **Considérations éthiques : la problématique de la recherche clinique chez l'enfant**

Les barrières éthiques posées par la réalisation des essais cliniques chez les enfants seront reprises plus en détails dans la section 3.1.1.2.

Notons déjà que les questions d'éthiques associées aux essais cliniques menés dans cette population ont une importance majeure dans le fait que de nombreux industriels n'ont pas souhaité prendre le risque de mener des études chez les enfants.

Un des objectifs du règlement pédiatrique est ainsi de stimuler la recherche clinique chez les enfants en rendant obligatoire l'obtention de données d'efficacité et de sécurité d'emploi du médicament dans les différents sous-groupes de la population pédiatrique.

2.2 Les plans d'investigations pédiatriques : un pré-requis pour l'obtention de l'AMM

L'obtention de données d'efficacité et de sécurité d'usage d'un médicament dans la population est devenue obligatoire pour tous les nouveaux produits.

L'industriel est ainsi tenu de soumettre une demande de plan d'investigation pédiatrique (PIP) qui doit être approuvée par le PDCO.

Ce PIP contient la description et la chronologie de toutes les études qui seront menées dans les différents sous-groupes de la population pédiatrique. Le PIP doit donc couvrir toutes les classes d'âges définies par la Guideline ICH E11 et citées précédemment.

Les études prévues par le PIP doivent concerner à la fois :

- le **développement pharmaceutique**, et doit notamment renseigner la mise au point d'une formulation pédiatrique spécifique ;

- le **développement pré-clinique**, à savoir principalement la réalisation d'études de toxicité sur des animaux juvéniles ;
- le **développement clinique**, en renseignant les différents essais cliniques prévus dans la population pédiatrique.

2.2.1. Les grandes lignes du Règlement Pédiatrique

L'**Article 7**, applicable au 26 juillet 2008, stipule que toute nouvelle demande d'AMM doit être accompagnée, pour tous les sous-groupes de la population pédiatrique:

- des résultats détaillés des études effectuées conformément à un PIP approuvé, ou
- d'une décision de dérogation (waiver) spécifique au produit, ou de dérogation par classe, accordée par l'EMA, ou
- d'une décision de report (deferral) accordée par l'EMA.

L'**article 8**, applicable au 26 janvier 2009, concerne les médicaments ayant déjà reçu une AMM, couverts par un SPC ou par un brevet, et pour lesquels est faite une demande de **nouvelle indication**, ou de **nouvelle forme pharmaceutique**, ou de **nouvelle voie d'administration**.

Les documents à fournir concernant les données dans la population pédiatrique sont ceux visés par l'article 7. Ils doivent concerner à la fois les nouvelles indications/formes pharmaceutiques ou voies d'administration, mais aussi celles existantes.

L'**article 16** précise que le PIP, ou la demande de dérogation, doivent être présentés au plus tard à la **fin des études de pharmacocinétique dans la population adulte** (sauf cas justifiés). Selon l'article 17, le PDCO dispose alors d'un délai de **60 jours** pour rendre son avis. Le calendrier d'évaluation d'un PIP par le PDCO sera détaillé ultérieurement dans la section 2.2.3.

L'**article 44** prévoit la création d'un **réseau européen** dont l'objectif est de coordonner les études portant sur les médicaments pédiatriques, et de réunir les compétences scientifiques et administratives, afin d'éviter des études inutiles sur la population pédiatrique. Les modalités de mise en place de ce réseau seront reprises dans la section 3.2.1.3.

L'article 45 rend obligatoire la soumission de **toutes les études pédiatriques déjà réalisées** (quel que soit le promoteur), concernant des produits autorisés dans la Communauté. Ces études peuvent être incluses dans un PIP (même si elles ont débuté avant la date d'entrée en vigueur du règlement pédiatrique), mais les récompenses prévues ne peuvent être accordées que si les études significatives entrant dans le PIP sont achevées après l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique.

L'article 46 prévoit quant à lui que toute étude sur la population pédiatrique menée par le titulaire de l'AMM, sur un médicament déjà autorisé, doit être présentée à l'autorité compétente dans les 6 mois suivant son achèvement. Cela s'applique, que l'étude ait été menée ou non selon un PIP approuvé, et indépendamment du fait que le titulaire de l'AMM ait l'intention de faire une demande d'indication pédiatrique.

Selon les résultats de ces études, l'autorité compétente est en mesure de modifier le RCP, la notice ou l'AMM.

Les articles 45 et 46 s'appliquent quelle que soit la voie d'autorisation du produit (CP, MRP, DCP, procédure nationale).

Les études pédiatriques visées par le règlement sous-entendent toutes les études incluant des sujets de moins de 18 ans, y compris celles incluant à la fois des sujets adultes et enfants.

2.2.2. Le contenu du plan d'investigation pédiatrique

Intéressons-nous maintenant aux différents éléments devant figurer dans un PIP.

Dans un premier temps, toutes les **informations disponibles sur le produit** doivent être fournies, à savoir :

- les données relatives aux essais cliniques,
- le stade de développement du produit (notamment si l'AMM a déjà été octroyée ou non),
- les possibles avis déjà donnés par les autorités réglementaires,
- l'éventuelle désignation orpheline au sein de la Communauté.

Toute demande planifiée d'AMM, d'extension de gamme ou de variation doit être mentionnée.

Un PIP doit comporter des **éléments comparatifs** entre la population adulte et la population pédiatrique en termes de :

- prévalence/incidence de la maladie,
- forme clinique de la maladie,
- d'action du produit,
- des méthodes de diagnostique/prévention et traitement disponibles,
- bénéfice thérapeutique et couverture du besoin thérapeutique

Le demandeur doit faire part de sa **stratégie globale de développement du produit dans la population pédiatrique**, à savoir :

- dans quelle(s) indication(s) le produit sera développé dans la population pédiatrique ?
- quelle est la stratégie adoptée pour la formulation du produit ?
- quel est le programme de développement non-clinique et clinique ?

Un **calendrier prévisionnel détaillé** du développement pédiatrique doit être fourni. Il reprend les dates clés des différentes étapes du développement et le résumé des études prévues.

- **Les dérogations (waivers)**

Le règlement pédiatrique prévoit la possibilité d'obtenir une dérogation pour un médicament donné ou pour une classe de médicaments, cela pour un sous-groupe ou pour l'ensemble de la population pédiatrique. Ces demandes de dérogations doivent être fondées sur une argumentation scientifique pour chaque sous-groupe d'âge.

L'**article 11** du règlement pédiatrique mentionne ainsi trois cas justifiant la demande de waiver :

- le médicament ou la classe du médicament a de grandes chances d'être inefficace ou de ne pas garantir une sécurité d'emploi dans une partie ou dans la totalité de la population pédiatrique ;
- la maladie à laquelle est destiné le médicament donné ou la classe du médicament n'est présente que dans la population adulte ;
- le médicament donné ou la classe du médicament n'apporte pas de bénéfice thérapeutique significatif dans la population pédiatrique par rapport aux traitements disponibles.

- **Les reports (deferrals)**

Conformément à l’**article 20** du règlement pédiatrique, une demande de report peut être faite pour l’initiation ou la fin de la totalité ou d’une partie des études prévues par le PIP. Ces reports peuvent être accordés notamment dans les cas suivants :

- l’obtention des résultats d’études menées chez l’adulte est nécessaire avant de les réaliser dans la population pédiatrique ;
- les études réalisées chez les enfants prennent plus de temps que celles réalisées chez les adultes.

Les demandes de « deferrals » doivent être soumises, sur la base d’éléments justificatifs, à un stade précoce du développement.

Idéalement, l’algorithme de développement pédiatrique pourrait être le suivant :

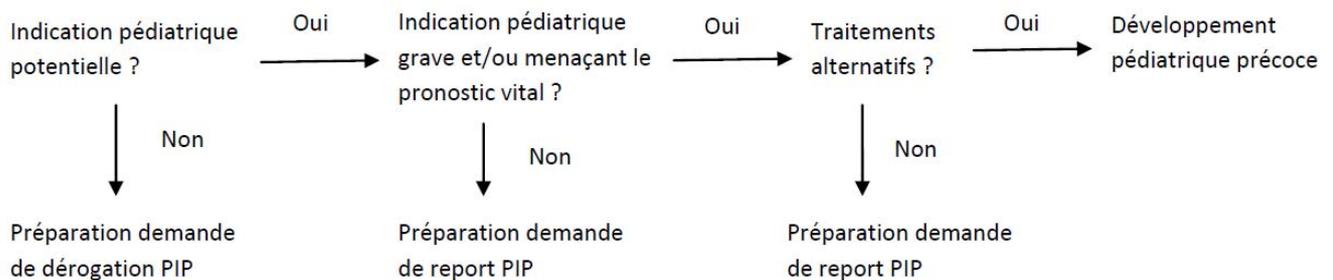


Figure 5. Algorithme de développement pédiatrique

2.2.3. Calendrier d’évaluation du PIP

Le demandeur doit prévenir par écrit l’EMA de son intention de soumettre un PIP au moins deux mois avant la date planifiée (environ 70 jours à l’avance).

Le rapporteur et le peer-reviewer sont désignés au sein du PDCO à J-60.

La première étape est une phase de **validation** par l’EMA qui dure **30 jours**. Au cours de cette phase, l’EMA peut demander des informations complémentaires nécessaires à la validation de la demande.

L’horloge débute lorsque l’EMA a validé la demande de PIP (J0).

La première phase d'évaluation scientifique du PIP par le PDCO dure **60 jours**. Durant les 30 premiers jours, un rapport d'évaluation est préparé par un coordinateur pédiatrique de l'EMA ; celui-ci est revu par deux membres du PDCO spécifiquement désignés pour une demande donnée : le rapporteur et le peer-reviewer.

A J30, ce premier rapport d'évaluation est présenté au PDCO.

De J30 à J60, les autres membres du PDCO ont la possibilité de revoir le rapport d'évaluation et de faire leurs commentaires.

A J60, le PDCO émet son rapport final et peut:

- soit donner une opinion positive ou négative sur la demande,
- soit émettre une liste de questions et faire une demande de modifications.

Dans le cas où le PDCO fait une demande de modification du PIP, un **arrêt d'horloge** (clock stop) d'une durée maximale de 3 mois débute à J60.

Une téléconférence réunissant le demandeur, le peer-reviewer, le rapporteur et l'EMA peut également être planifiée à ce moment-là.

Une seconde phase d'évaluation débute à J61 et tient compte des modifications apportées par le demandeur.

A J90, le rapport d'évaluation est révisé afin de tenir compte des modifications apportées puis est présenté au PDCO et transféré au demandeur.

A J120, le PDCO émet son opinion sur la demande. L'EMA a alors 10 jours pour informer le demandeur de l'opinion du PDCO. Cette opinion devient finale sous 30 jours sauf si le demandeur fait appel contre cette décision (le PDCO dispose alors de 30 jours supplémentaires pour revoir son opinion).

Sous 10 jours, l'EMA adopte l'opinion finale du PDCO qui est alors appelée « décision ».

A tout moment au cours de la procédure, le demandeur ou le PDCO peut demander une explication orale afin de discuter des questions majeures (major issues).

Les grandes étapes de l'évaluation du PIP sont reprises par la figure 6 ci-après :

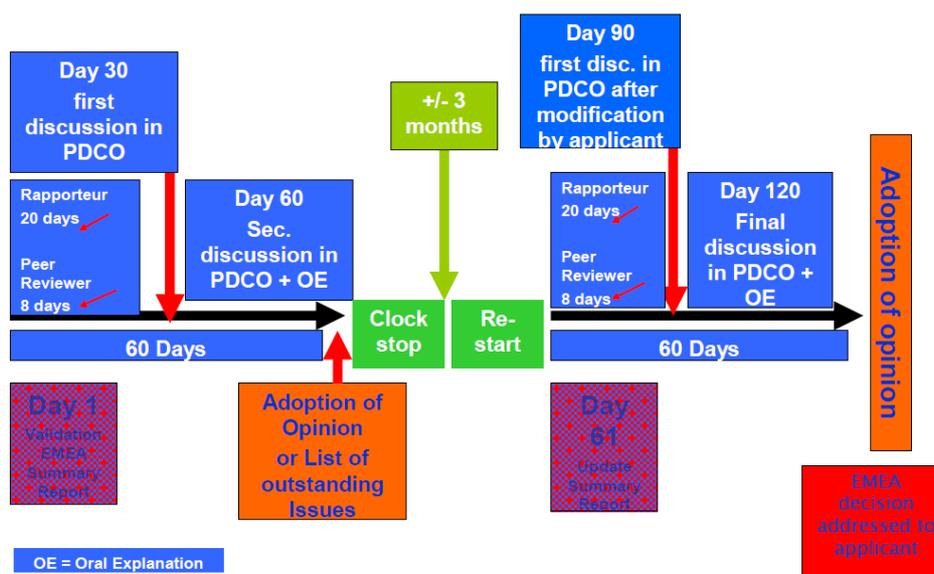


Figure 6. Calendrier d'évaluation du PIP

2.3. Premier bilan de la nouvelle réglementation pédiatrique

La figure 7 ci-dessous représente, en fonction des différentes aires thérapeutiques, la répartition des PIPs évalués par le PDCO depuis sa création en 2007 jusqu'en juillet 2010¹¹ :

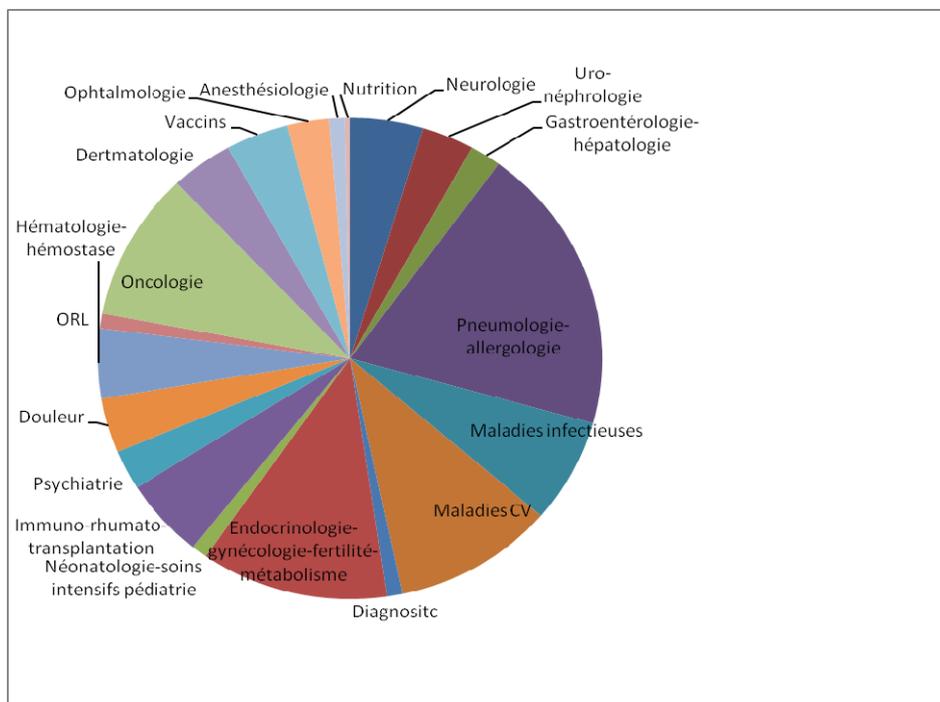


Figure 7. Répartition des PIPs évalués par le PDCO en fonction des aires thérapeutiques

¹¹ Source: Meeting highlights from the Paediatric Committee, 14-16 July 2010 – (EMA/PDCO/451774/2010)

Force est de constater que certaines aires thérapeutiques sont plus fortement représentées. Par exemple, 46% des PIPs soumis de janvier à juin 2010 avaient trait à la pneumologie-allergologie. Les maladies cardio-vasculaires, l'endocrinologie-maladies du métabolisme et l'oncologie sont les autres aires thérapeutiques prédominantes ayant fait l'objet d'une évaluation par le PDCO.

2.3.1 Des questions en suspens

Près de 4 ans après l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique, son impact est largement discuté par les compagnies pharmaceutiques.

Un groupe de travail réunissant des membres de l'Association des Professionnels en Affaires Réglementaires (TOPRA), de la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA), des Entreprises Biopharmaceutiques Européennes (EBE) et de l'Agence de Médecine Européenne (EMA) s'est tenu le 15 septembre 2009 afin de permettre d'échanger les expériences, à la fois des industriels et de l'Agence Européenne du Médicament, sur l'implémentation de la nouvelle réglementation pédiatrique.

Voyons maintenant les principaux points qui sont ressortis de ce groupe de travail.

- **Les dérogations ou waivers**

Une question majeure soulevée concernait la possibilité d'obtenir une **dérogation** pour un produit donné ou une classe de produits.

Rappelons que les conditions à remplir pour qu'une dérogation soit accordée sont définies dans le règlement pédiatrique par l'article 11. Toutefois, pour un produit se trouvant à un stade de développement précoce, notamment lorsque les essais concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi chez l'adulte ne sont pas terminés, il est très difficile d'évaluer :

- si celui-ci apporte ou non un bénéfice thérapeutique majeur par rapport aux traitements déjà disponibles, ou
- s'il présente de grandes chances, soit d'être inefficace, soit d'avoir une sécurité d'emploi insuffisante dans un sous-groupe ou dans la totalité de la population pédiatrique ;

Dans ce cas, il est fort probable que le PDCO accepte un PIP qui propose un report pour le début des études chez l'enfant, jusqu'à ce que le profil de sécurité de la nouvelle molécule soit établi.

Par ailleurs, une dérogation de PIP peut être accordée si de nombreux essais cliniques menés avec différents produits sont en cours dans une indication donnée, cela afin de limiter la concurrence dans le recrutement des patients.

Enfin, l'octroi d'une dérogation peut être justifié lorsque la mise en place d'études cliniques est difficile du fait d'un très faible nombre de patients disponibles à l'inclusion. Les médicaments orphelins rentrent pleinement dans ce cas de figure.

Le demandeur doit alors justifier la dérogation en fournissant une évaluation détaillée de la non-faisabilité d'une étude clinique, ainsi qu'en fournissant une justification scientifique se basant à la fois sur des données épidémiologiques, des données de la littérature, de l'expérience en interne et en externe (experts), et en reprenant les informations disponibles dans les bases de données des essais cliniques.

La question que l'on peut se poser dans le cas mentionné ci-dessus est de savoir à partir de quel seuil d'incidence d'une maladie donnée dans la population pédiatrique il est légitime de recourir à une dérogation justifiée par un nombre trop faible de patients disponibles pour les essais cliniques ?

En examinant plusieurs dérogations de classe définies par l'EMA, ce seuil semble être fixé à une incidence de 1 : 100 000 de la maladie chez les enfants.

Néanmoins la question suivante découle de cette constatation : ne faudrait-il pas plutôt considérer l'intérêt de la molécule dans cette population, notamment si le besoin thérapeutique est élevé, plutôt que l'incidence de la maladie ?

De plus, il faudrait considérer que toutes les études menées chez un faible nombre de patients sont potentiellement intéressantes afin de générer des données de sécurité, de pharmacocinétique, et d'activité de la molécule chez les enfants.

La question des waivers, et notamment des désavantages mis en évidence par leur octroi systématique dans certains cas, sera reprise et illustrée dans la section 3.3 concernant le développement de médicaments en oncologie pédiatrique.

○ **Un PIP pour quelle(s) indication(s) ?**

La question est ici de savoir si un PIP doit concerner uniquement **une ou toutes les indications développées chez l'adulte**, ou s'il peut être élargi à d'autres indications dans la population pédiatrique ?

Ici encore, la section 3.3 reprendra plus en détail l'exemple des anticancéreux mais d'une manière générale, soulignons que le PDCO doit évaluer un PIP proposé pour une molécule donnée en considérant son potentiel à répondre à un besoin médical chez les enfants, quelle que soit son indication dans la population adulte.

Pour cela, comme nous l'avons mentionné auparavant, toutes les indications potentielles devraient être considérées et devraient être basées sur le mécanisme d'action d'une molécule.

○ **Quand soumettre un PIP ?**

Selon l'article 16 du règlement pédiatrique, le PIP ou la demande de dérogation doivent être soumis à la **fin des études de pharmacocinétique** dans la population adulte, afin que le développement pédiatrique fasse partie intégrante du développement global du médicament.

Néanmoins, à ce stade précoce du développement, la mise en place d'un programme de développement dans la population pédiatrique peut s'avérer difficile pour plusieurs raisons:

- les groupes de patients cibles peuvent ne pas avoir été encore identifiés ;
- les données pré-cliniques sont limitées ;
- le taux d'attrition est élevé, ce qui signifie que de nombreuses molécules ne parviennent pas en phase III.

A cela s'ajoute la constatation que le plan de développement d'un médicament peut être totalement modifié suite à l'obtention de nouvelles données majeures lors des essais de phase II chez les adultes.

D'importantes modifications sont donc fréquemment apportées à un PIP approuvé lors du stade précoce du développement d'un médicament. De ce fait, il est très difficile de prévoir avec certitude la stratégie globale du développement clinique et le design des études cliniques prévues par le PIP, notamment le(s) critère(s) de jugement, les modalités de l'analyse statistique ou encore les critères d'inclusion et d'exclusion.

Il est donc légitime de se demander si la soumission du PIP ne devrait pas intervenir plus tard dans le développement d'un médicament ?

Au cours de ce groupe de travail, il a d'ailleurs été mis en avant qu'un PIP approuvé avant la phase II n'apporte aucun bénéfice en termes de disponibilité du médicament pour les enfants. Par conséquent, il est recommandé que le PIP soit soumis plutôt après la preuve de l'efficacité du médicament chez les adultes, ou du moins, qu'il y ait la possibilité de soumettre un PIP moins détaillé avant que de telles données soient disponibles.

○ **La procédure de validation d'un PIP**

La validation d'une demande de PIP est une procédure administrative qui permet de vérifier que le PIP contienne bien les informations nécessaires à son évaluation par le PDCO. Si des informations supplémentaires sont demandées, le demandeur dispose alors de 48 heures pour les fournir, ce qui représente un délai très court.

Le premier rapport, édité à J30 par le PDCO, permet à l'industriel d'avoir une idée de la position de l'évaluateur et de se préparer aux questions posées par le PDCO. L'expérience des industriels montre que le PDCO demande souvent la soumission de modifications suite à cette première évaluation.

Les demandes du PDCO conduisant à une modification du PIP sont séparées en trois groupes (qualité, non-clinique, clinique). Les plus fréquemment identifiées sont les suivantes :

- Qualité :
 - Nécessité de mettre au point une ou plusieurs formulation(s) spécifiquement adaptée(s) à un sous-groupe de la population pédiatrique.
 - Demande d'informations complémentaires sur la sécurité des excipients.
 - Demande d'informations complémentaires sur la composition d'une formulation.
 - Acceptabilité d'une voie d'administration.

- Non-clinique :
 - Résultats des premières études de pharmacodynamique : disponibilité et possibilité d'extrapolation à l'homme.
 - Renseignement des études de toxicité chez des animaux juvéniles.

- Clinique :
 - Nécessité d'études cliniques supplémentaires chez des groupes d'âge au sein desquels une faible prévalence de la maladie est observée (par exemple les enfants de moins de deux ans).
 - Design d'une étude clinique (critères d'efficacité adaptés à l'âge, justification des doses utilisées, méthodes statistiques...).
 - Informations préalablement disponibles, et rationnel du design de l'étude.
 - Etudes de sécurité à long terme.
 - Développement pédiatrique dans des indications additionnelles ne faisant pas l'objet d'un développement dans la population adulte.
 - Avis d'experts externes de la sphère thérapeutique concernée.
 - Acceptabilité éthique du placebo ou de comparateurs non autorisés dans tous les Etats Membres.
 - Rejet ou diminution du délai proposé pour le report des études (par exemple dans le cas de maladies présentant un besoin thérapeutique important).

Dans les cas où les demandes de modifications du PDCO obligerait à revoir complètement un PIP au cours de la procédure d'évaluation, cela apparaît comme une difficulté pour les demandeurs de répondre à ces demandes dans les temps impartis.

Par ailleurs, les changements majeurs à apporter au PIP ne pouvant généralement pas être complètement validés au cours de la seconde partie de la procédure (J61-J120), il apparaît donc nécessaire que les questions majeures (major issues) soient résolues avant la re-soumission du PIP modifié et donc avant le redémarrage de l'horloge à J61. Les changements à apporter au PIP sont faits après discussion avec le coordinateur, le rapporteur, le peer reviewer et les experts externes.

Afin de palier aux fréquentes demandes de modification de PIP par le PDCO, l'introduction d'un **pre-submission meeting** optionnel, à l'initiative du demandeur, pourrait être mis en place pour tous les PIPs et dans toutes les aires thérapeutiques. Cela permettrait au demandeur d'obtenir des conseils du PDCO sur les problèmes qu'il peut rencontrer lors de la préparation du PIP, notamment concernant la définition de l'indication pédiatrique ou encore concernant les données préalables nécessaires pour les produits en phase précoce de développement.

- **Les modifications de PIPs après approbation du PDCO**

Le demandeur peut à tout moment faire une demande de modification d'un PIP approuvé, dans le cas où l'implémentation des mesures prévues par ce PIP est difficile et/ou non adéquate. L'évaluation de la demande de modification de PIP se fait par une procédure qui dure **60 jours**. Elle est idéalement menée par le même coordinateur de l'EMA, et les mêmes rapporteurs et peer reviewers que pour la procédure initiale d'évaluation du PIP.

Ces demandes de modification sont très fréquentes puisque selon un rapport de la Commission Européenne¹², **3 à 5 modifications par PIP sont soumises après son approbation initiale**. Soulignons que seuls les changements affectant les éléments sur lesquels le demandeur s'était engagé (key binding elements) sont soumis à une demande de modification du PIP.

Dans le cas de changements importants, une évaluation plus approfondie peut être nécessaire, et le délai de 60 jours apparaît alors comme insuffisant. Dans ce cas, une demande d'avis scientifique ou une téléconférence précédant la soumission sont des options intéressantes à considérer.

Pour rappel, un PIP doit couvrir toutes les indications pour lesquelles le médicament est développé dans la population adulte (lors de la demande initiale d'AMM). Si le titulaire de l'AMM décide de développer son médicament dans une nouvelle indication chez l'adulte et/ou chez l'enfant, il est alors recommandé de soumettre un nouveau PIP ou de faire une demande de modification du PIP existant pour couvrir cette nouvelle indication.

¹² EMA Report to the European Commission – Companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the paediatric regulation and companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation covering the years 2007 to 2009 (EMA/ 50813/2009); 27 April 2010

Dans le cas où une compagnie décide d'arrêter le développement d'un médicament dans la population adulte suite à des problèmes de sécurité d'emploi, une demande de modification de PIP doit être faite pour préciser que le développement pédiatrique est également stoppé dans cette indication. Des justifications scientifiques valides doivent supporter cette demande de modification qui ne doit pas être basée sur des arguments commerciaux.

- **Compliance check**

Le « compliance check » est un **pré-requis à la validation du dépôt d'une demande d'AMM**. Il est réalisé par le PDCO, généralement dans un délai de **30 jours**.

Celui-ci vérifie que la compagnie a bien respecté ses engagements concernant les « key binding elements » dans les délais fixés par le PIP.

Cette vérification est toujours réalisée en se basant sur les rapports d'essais cliniques fournis par le demandeur. Dans le cas où un report ait été accordé à la compagnie, la vérification ne se fait que sur les mesures ayant été mises en œuvre avant la soumission de la demande d'AMM.

Cette étape est souvent jugée problématique par les industriels qui mettent en avant une trop grande rigidité de la part du PDCO, notamment concernant les éléments clés sur lesquels reposent le PIP (key binding elements).

Prenons l'exemple d'un PIP qui prévoyait l'inclusion d'au moins 250 patients dans une étude clinique: 125 dans le groupe A et 125 dans le groupe B. Si au final, 249 patients au total ont été inclus (125 dans un groupe et 124 dans l'autre), le PDCO risque de ne pas valider la compliance au PIP. Par conséquent, l'industriel peut ne pas être éligible aux récompenses prévues par le règlement pédiatrique et la validation de sa demande d'AMM peut se trouver retardée.

Il est ainsi recommandé aux compagnies de faire une demande de compliance check au PDCO avant la soumission de la demande d'AMM.

- **L'approbation des demandes d'essais cliniques chez l'enfant**

Les essais cliniques menés dans la population pédiatrique doivent bien évidemment être en accord avec la directive 2001/20/EC, et plus particulièrement avec l'article 4 de celle-ci qui fait part des provisions requises pour mener des recherches sur les mineurs. Toutefois, la mise

en place des essais cliniques est un obstacle qui subsiste encore dans le développement des médicaments pédiatriques en Europe du fait de l'**hétérogénéité des législations nationales**. Cette directive européenne sur les essais cliniques a en effet été implémentée très différemment dans le droit national des différents pays de la Communauté.

Une enquête menée par le réseau TEDDY (ce dernier sera développé par la suite) a permis d'examiner les mesures mises en place par les Etats Membres afin d'implémenter la directive 2001/20/EC. De nombreuses différences entre les pays sont ressorties, notamment en ce qui concerne la protection des enfants inclus dans des protocoles de recherche clinique.

Une **harmonisation européenne** serait donc **nécessaire** afin que les provisions requises par la directive 2001/20/EC soient implémentées également dans tous les Etats Membres.

2.3.2 Les propositions de l'EFPIA pour améliorer la soumission des PIP et le processus d'approbation

En juin 2010, l'EFPIA a publié un « position paper »¹³ faisant part de ses recommandations qui permettraient d'améliorer la procédure de soumission et d'approbation des PIPs.

Ces recommandations ont pour objectif ultime de **diminuer le nombre de retraits de PIPs** liés à la procédure elle-même. Elles ont été élaborées en se basant sur l'expérience acquise par les industriels au cours des 3 années suivant la mise en place du règlement pédiatrique.

Les changements proposés par l'industrie pharmaceutique s'inscrivent dans l'optique d'une meilleure implémentation de la réglementation pédiatrique, cela afin d'assurer le développement des médicaments dans la population pédiatrique sans retarder leur mise sur le marché chez les adultes.

Passons en revue ces différentes propositions en suivant l'ordre chronologique de la procédure de soumission et d'approbation d'un PIP.

¹³ EFPIA. **EFPIA position on PIP submission and approval process improvements**. 24 Juin 2010.

- **La phase de pré-soumission et de validation**

L'EFPIA met en avant la **difficulté de définir la ou les indication(s) pédiatrique(s)** pour laquelle ou lesquelles est soumis le PIP au regard des indications dans lesquelles sont développées le médicament dans la population adulte.

A cela s'ajoute le fait qu'il n'est pas toujours évident de savoir quelles informations minimales il est nécessaire de fournir pour qu'un PIP soit significatif.

Par le procédé actuellement en place, de nombreux commentaires scientifiques sont émis lors de la phase de validation ; cette phase ne peut donc pas être considérée comme pure évaluation administrative. Il est ainsi fréquent que des commentaires émis lors de la phase de validation résultent en des modifications importantes du PIP. Dans le cas où les modifications à apporter sont trop nombreuses, le demandeur peut préférer retirer sa demande lors de la phase de validation et resoumettre plus tard un nouveau PIP.

Afin d'éviter de telles situations, l'EFPIA met en avant la nécessité de mettre en place un « **pre-submission meeting** » optionnel pour tous les PIPs, quelle que soit l'aire thérapeutique concernée. Il se ferait à l'initiative du demandeur, et réunirait le coordinateur et le rapporteur. L'objectif de ce pre-submission meeting serait d'avoir un avis de l'EMA et du PDCO sur les problèmes rencontrés par le demandeur lors de la préparation du PIP, notamment concernant la définition de la ou des indication(s) pédiatrique(s) couverte(s) par le PIP, ou encore pour avoir des informations concernant les données nécessaires qui doivent être obtenues par le PIP pour les produits en phase précoce de développement.

- **La phase d'évaluation**

Rappelons que l'évaluation du PIP est divisée en 2 périodes, séparées par un arrêt d'horloge d'environ 3 mois.

Entre J61 et J120, les opportunités sont très limitées pour discuter des questions majeures avec le PDCO, ces questions ayant notamment trait au design des études, au développement d'une formulation pédiatrique ou à la nécessité de compléter le PIP en cas de refus d'un waiver. L'explication orale prévue lors de la seconde phase d'évaluation (à J120) n'est pas adaptée à la discussion des questions majeures dans la mesure où le délai est trop court pour

implémenter correctement les mesures adoptées suite à la discussion avec le PDCO. Dans quelques cas, cette discussion a même conduit au retrait du PIP puisqu'il était impossible d'implémenter les modifications adoptées avant la fin de la procédure.

L'EFPIA met ainsi en avant le **besoin d'interactions plus précoces**, notamment avant J120. Une téléconférence après la discussion se tenant à J30 permet aux différents acteurs de mieux saisir la stratégie de développement de la compagnie, de mieux comprendre l'évaluation du coordinateur et du rapporteur, et de discuter du rapport édité à J30. Cette téléconférence est donc nécessaire afin d'identifier et de clarifier les questions et les désaccords potentiels.

Un **arrêt d'horloge supplémentaire optionnel**, entre J90 et J120, pourrait également s'avérer nécessaire pour les PIP plus complexes. Cela laisserait plus de temps pour résoudre les questions majeures avant l'adoption de l'opinion finale du PDCO à J120. A l'inverse, pour les PIP plus simples, une téléconférence à J30 pourrait permettre d'avoir une fin de procédure à J60.

L'EFPIA revendique également la **possibilité d'introduire des nouvelles données disponibles au cours de la procédure d'évaluation** du PIP. Cela est d'autant plus nécessaire que le produit est en phase précoce de développement.

Dans le cas des maladies rares, l'expertise nécessaire peut ne pas être présente au sein du PDCO. L'EFPIA propose ainsi que la **participation d'experts externes** soit mieux définie et mieux intégrée au processus en routine, et non pas d'une manière ponctuelle comme cela est le cas actuellement. Ces experts travailleraient en collaboration avec le rapporteur et le peer reviewer tout au long de la phase d'évaluation.

Enfin, l'EFPIA souhaiterait une meilleure information quant aux discussions avec la **FDA** portant sur le développement pédiatrique d'un produit.

- **L'opinion du PDCO et la décision de l'Agence**

A l'issue de la procédure, le PDCO émet une opinion, par la suite convertie en décision de l'EMA. Les mesures mentionnées dans l'opinion et dans la décision sont des éléments « liants » (key binding elements), c'est-à-dire que le demandeur se doit de les mettre en œuvre.

Dans les premiers temps suivant la mise en place de la réglementation pédiatrique, le PDCO montrait une **très grande rigidité** concernant le **respect des engagements** pris par le demandeur, et vérifiait que ces engagements étaient respectés au mot près.

A l'heure actuelle, le PDCO semble montrer une plus grande flexibilité.

Par le procédé actuellement en place, l'ébauche d'opinion (draft opinion) ne reflète pas toujours le rapport émis à J90. Dans le cas où des discordances majeures apparaissent entre l'ébauche d'opinion et le rapport émis à J90, le demandeur n'a qu'un délai très court pour apporter les modifications nécessaires suite à l'apparition de questions majeures.

D'autre part, aucune procédure n'est en place afin d'informer le demandeur si les modifications apportées lors de la seconde phase d'évaluation sont satisfaisantes ou non. Par conséquent, il n'a aucune indication pour savoir si le PDCO est susceptible d'adopter une opinion positive ou négative.

3. IMPACT DE LA REGLEMENTATION PEDIATRIQUE SUR LES MEDICAMENTS ORPHELINS

La problématique des médicaments orphelins destinés à la population pédiatrique est majeure puisqu'en 2009, plus de **75% des opinions du COMP** sur l'octroi de la désignation orpheline concernaient des maladies touchant soit uniquement des enfants, soit à la fois des enfants et des adultes (cf. figure 8). En effet, de nombreuses maladies rares sont d'origine génétique et surviennent dès le plus jeune âge. D'autres maladies, notamment les cancers pédiatriques, ne peuvent pas être considérées comme des maladies rares mais leur prévalence dans la population pédiatrique est tellement faible que les médicaments qui leur sont destinés portent la désignation orpheline.

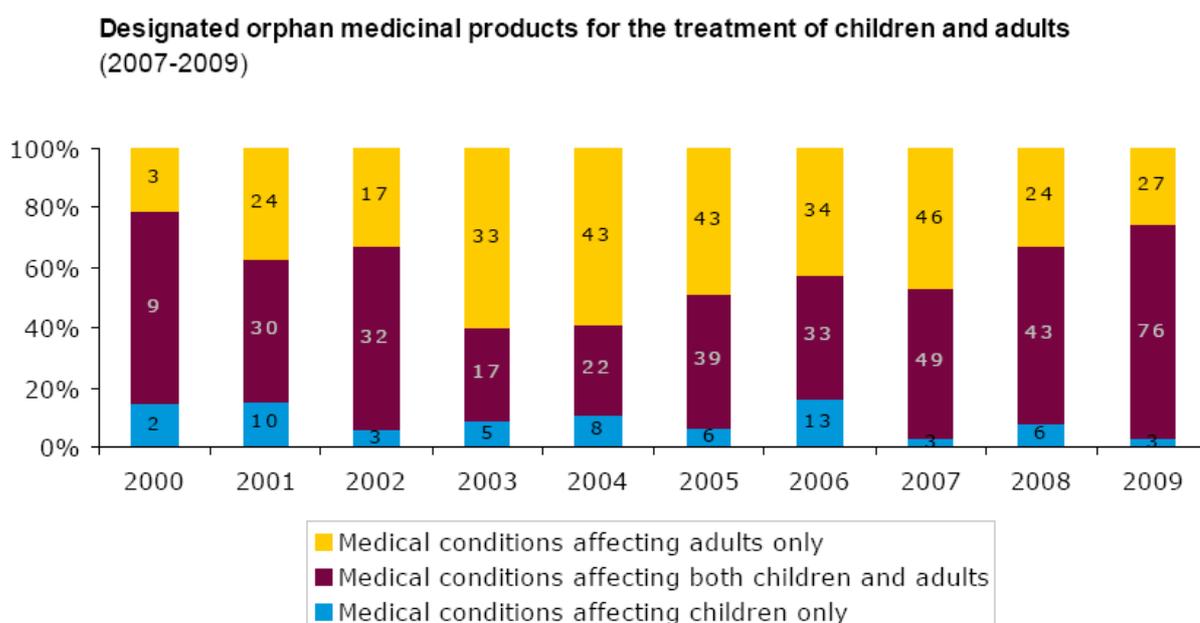


Figure 8. Répartition des opinions du COMP en fonction de la tranche d'âge de la population cible entre 2000 et 2009¹⁴.

Cette partie vise à définir les challenges apportés par le développement, à la fois des médicaments orphelins et des médicaments pédiatriques, et de voir l'impact des deux réglementations propres à ces médicaments.

¹⁴ Source: EMA: **Orphan medicines in number ; The success of ten years of orphan legislation** (EMA/279601/2010); 03/05/2010

3.1 Médicaments orphelins et médicaments pédiatriques : un double challenge

3.1.1. Le challenge des essais cliniques

3.1.1.1 Challenges dûs à la faible incidence des maladies orphelines

La problématique des essais cliniques est majeure dans le cas des médicaments orphelins, à la fois pour des questions de **logistique**, mais aussi de **complexité de la maladie**. Voyons ici les principaux défis à relever dans le développement d'un médicament orphelin.

Au niveau du développement clinique, le **nombre de patients éligibles** à l'inclusion dans un essai portant sur un médicament orphelin est souvent **très faible**. En effet, par définition peu de patients sont atteints d'une maladie orpheline donnée, et la sévérité de la maladie est variable selon les individus. A cela s'ajoute le fait que les patients atteints d'une maladie rare sont souvent **déjà inclus dans un protocole**.

Une des solutions permettant de palier à ce manque de patients susceptibles d'être inclus dans un essai réside dans la mise en place de **registres de patients** atteints d'une maladie rare donnée. Un tel registre a été mis en place en France pour les patients atteints de la mucoviscidose : le Registre Français de la Mucoviscidose a ainsi reçu en 2009 un label du Comité National des Registres Maladies Rares garantissant l'exhaustivité et la qualité des données qu'il comporte.

L'hétérogénéité des maladies rares et les **connaissances limitées** sur celles-ci apparaissent comme un frein au développement de nouveaux traitements.

La complexité des maladies orphelines demande généralement que les patients soient pris en charge dans des centres nationaux présentant une expertise et des requis spécifiques en termes d'infrastructures pour la conduite des essais cliniques. A l'heure actuelle, de telles infrastructures demeurent insuffisantes en Europe.

Un challenge majeur rencontré par un promoteur dans le développement clinique d'un médicament orphelin réside donc dans l'obtention de preuves suffisantes de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de son médicament. Par conséquent, de nombreux essais cliniques

incluant un médicament orphelin ne peuvent pas être randomisés, en double aveugle et/ou réalisés contre placebo. La difficulté réside par conséquent dans la mise au point d'un essai dont le design permette d'obtenir des résultats significatifs avec la molécule testée, en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi.

D'autre part, le nombre de patients inclus dans un essai portant sur un médicament orphelin est généralement trop faible pour permettre de détecter des **effets indésirables rares** (définis par une prévalence inférieure à 1%). Le suivi post-AMM est donc extrêmement important pour les produits orphelins.

Du fait que les données d'efficacité et de sécurité d'emploi d'un médicament ayant reçu une désignation orpheline soient souvent limitées, il est fréquent que de tels médicaments se voient octroyer soit une **AMM conditionnelle**, soit une **AMM sous circonstances exceptionnelles**. Ces deux types d'autorisations sont délivrées pour des produits évalués en procédure centralisée.

Une AMM conditionnelle peut être accordée pour des traitements prometteurs, destinés à des maladies menaçant le pronostic vital pour lesquelles aucun traitement satisfaisant n'existe. L'AMM est octroyée en se basant sur un dossier incomplet mais le rapport bénéfice/risque est réévalué annuellement. Une fois que les données sont suffisantes pour que le rapport bénéfice/risque soit clairement démontré, l'AMM conditionnelle devient alors une AMM à part entière.

Une AMM sous circonstances exceptionnelles est susceptible quant à elle d'être octroyée lorsque le demandeur peut démontrer que des données exhaustives d'efficacité et de sécurité ne peuvent pas être fournies du fait :

- de la rareté de l'indication, ou
- des connaissances scientifiques limitées sur la maladie, ou
- de raisons éthiques.

Le rapport bénéfice/risque du médicament est réévalué régulièrement mais une AMM sous circonstances exceptionnelles ne deviendra jamais une AMM normale.

3.1.1.2 Challenges des essais cliniques dans la population pédiatrique

Dans le cas des essais cliniques menés dans la population pédiatrique, des problématiques similaires aux maladies rares se posent pour le recrutement des patients puisque deux obstacles communs sont observés :

- une **population cible de petite taille** ;
- **l'hétérogénéité** de cette population qui oblige le promoteur d'un essai à différencier la population pédiatrique en sous-groupes en fonction de la classe d'âge.

Les autres obstacles développés ci-dessous peuvent être considérés comme plus spécifiques à la population pédiatrique.

- ✓ L'obtention du consentement de l'enfant et des parents

La recherche clinique chez les enfants est bien souvent considérée comme non-éthique, notamment lorsqu'il s'agit d'études contre placebo.

La prise en compte de l'aspect éthique est donc primordiale pour la mise au point d'essais cliniques dans la population pédiatrique. Rappelons que tout essai ne doit être mené dans la population pédiatrique que s'il est possible de justifier que les résultats obtenus chez l'adulte ne sont pas extrapolables à l'enfant.

Les facteurs suivants doivent être pris en compte afin d'évaluer la nécessité de réaliser un essai dans la population pédiatrique :

- la **gravité** de la maladie ;
- la **prévalence** de la maladie dans la totalité ou dans un sous-groupe donné de la population pédiatrique ;
- la disponibilité de **traitements alternatifs** ;
- la nécessité de déterminer des **critères d'efficacité spécifiques** dans la population pédiatrique ;
- la nécessité d'obtenir des informations supplémentaires concernant la sécurité d'emploi dans cette population ;
- la nécessité de développer une **formulation plus adaptée** aux enfants.

A cela s'ajoute le fait que l'obtention du **consentement des parents**, et dans certains cas de **l'assentiment de l'enfant**, est un élément obligatoire pour toute recherche menée chez l'enfant. Il peut toutefois être perçu comme un obstacle majeur dans la conduite des essais cliniques pédiatriques.

La définition du **consentement libre et éclairé** est donnée par la directive 2001/20/CE portant sur les essais cliniques. Cette définition fait part des différents éléments requis pour que le consentement donné par le patient pour participer à un essai clinique soit considéré comme libre et éclairé. La participation à une étude clinique doit ainsi être **volontaire** et le patient doit avoir préalablement reçu des informations facilement compréhensibles sur tous les aspects de l'essai.

Pourtant, lorsque le patient est un enfant, est-il possible que ces différentes conditions soient respectées ?

Dans le cas des essais pédiatriques, il est nécessaire d'obtenir non seulement le consentement des parents ou du représentant légal mais aussi, dans la mesure du possible, celui de l'enfant. En effet, en règle générale il est considéré qu'un enfant en âge de comprendre l'essai proposé, notamment ses risques et bénéfices attendus, n'est pas capable de donner un consentement libre et éclairé mais plutôt un « assentiment ». Cet assentiment ne dispense pas d'obtenir le consentement éclairé des parents ou du représentant légal.

Quant à la problématique de la compréhension de l'essai par un enfant, elle dépend bien évidemment de l'âge du sujet, mais il est généralement considéré que les enfants n'ont pas les capacités nécessaires leur permettant de prendre une décision éclairée.

Quels sont maintenant les facteurs dont il faut tenir compte dans l'obtention du consentement des parents ?

Un des éléments majeurs est l'anxiété des parents suite au diagnostic de la maladie chez leur enfant, à son pronostic d'évolution, et surtout à sa participation à des procédures « expérimentales ». La peur de la douleur et des actes invasifs, de même que la peur de prendre la responsabilité de décider à la place de leur enfant peuvent également conduire les parents à refuser de donner leur consentement.

D'autres éléments importants à fournir influencent également la décision des parents, par exemple :

- Des informations exhaustives mais compréhensibles sur l'essai, notamment concernant les raisons et le but de l'étude, le rationnel d'un nouveau traitement expérimental, ainsi que des informations sur la maladie.
- Une évaluation complète du rapport bénéfice/risque.
- Les mesures mises en place afin d'assurer la sécurité de l'enfant.
- Un délai suffisamment important pour permettre aux parents de prendre leur décision en considérant les différentes options proposées, et en laissant la possibilité d'en discuter avec les proches.
- La disponibilité de l'investigateur et de l'équipe médicale afin de répondre aux questions de la famille.
- Une information permanente du déroulement de l'étude

Si le consentement des parents est indispensable pour qu'un enfant soit inclus dans un essai, l'enfant lui-même doit autant que possible être impliqué dans le processus de décision. Des brochures informatives et des formulaires d'assentiment spécifiques doivent être préparés et doivent être facilement compréhensibles par les enfants.

Ils doivent faire part, d'une manière claire et adaptée à l'âge de l'enfant, du but de la recherche, des procédures requises, des risques et bénéfices attendus, du fait que l'enfant est volontaire, et surtout de l'approbation de l'enfant pour participer à l'essai.

Encore une fois, il est important de souligner que l'implication de l'enfant est variable en fonction de son âge, de sa maturité, voire de son milieu social.

L'âge à partir duquel l'enfant est tenu de donner son assentiment est variable selon les pays : aux USA il est fixé à 7 ans, alors qu'en Europe, aucune recommandation n'est établie à ce sujet mais l'âge de 9 ans est considéré comme approprié.

L'âge à partir duquel l'assentiment est requis devrait toutefois être déterminé au préalable par le Comité d'Ethique en fonction de la complexité de la recherche. Il n'en reste pas moins que l'investigateur est considéré comme la personne la plus apte à déterminer si un enfant possède les capacités nécessaires à la compréhension de l'étude, et s'il est capable de donner son assentiment.

Notons toutefois que dans quelques cas, même si l'enfant n'a pas pu ou voulu donner son assentiment, et si les parents ont donné leur consentement, l'inclusion de l'enfant dans l'étude est possible si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques. On peut retrouver ici le cas des maladies orphelines, présentant une menace du pronostic vital et/ou pour lesquelles aucun traitement satisfaisant n'est disponible.

✓ Une expertise clinique spécifique

Chez les enfants, le diagnostic est parfois rendu difficile et les connaissances sur la maladie peuvent être limitées (histoire naturelle, épidémiologie, physiopathologie...). Tout comme pour les maladies orphelines, les essais menés en pédiatrie nécessitent des investigateurs ayant une **expertise clinique importante**, et la prise en charge des patients doit se faire dans des infrastructures spécifiques.

✓ La difficulté du design des essais cliniques chez l'enfant

La **méthodologie** de la recherche clinique en pédiatrie est rendue complexe, notamment du fait des éléments suivants :

- L'absence fréquente de traitements de référence dans cette population ;
- Le manque de critères de jugement validés ;
- La nécessité d'une analyse statistique plus complexe.

Prenons l'exemple des essais cliniques en oncologie pédiatrique : la survie globale à long terme ne peut pas être considérée comme un critère de jugement utilisable chez les enfants, cela pour des raisons d'éthique évidentes.

Un protocole d'essai pédiatrique doit ainsi être travaillé afin d'obtenir les résultats les plus significatifs possibles avec un faible nombre de sujets inclus.

✓ La mise au point de formulations pédiatriques

Comme mentionné auparavant, les formulations pédiatriques doivent tenir compte des contraintes quant au choix des excipients, de la forme galénique et des doses.

La réalisation d'essais cliniques chez l'enfant nécessite ainsi des études préalables afin de s'assurer de la mise au point de **formulations** appropriées.

La figure 9 ci-dessous propose un algorithme de développement d'une formulation pédiatrique en fonction de la classe d'âge et de la forme galénique:

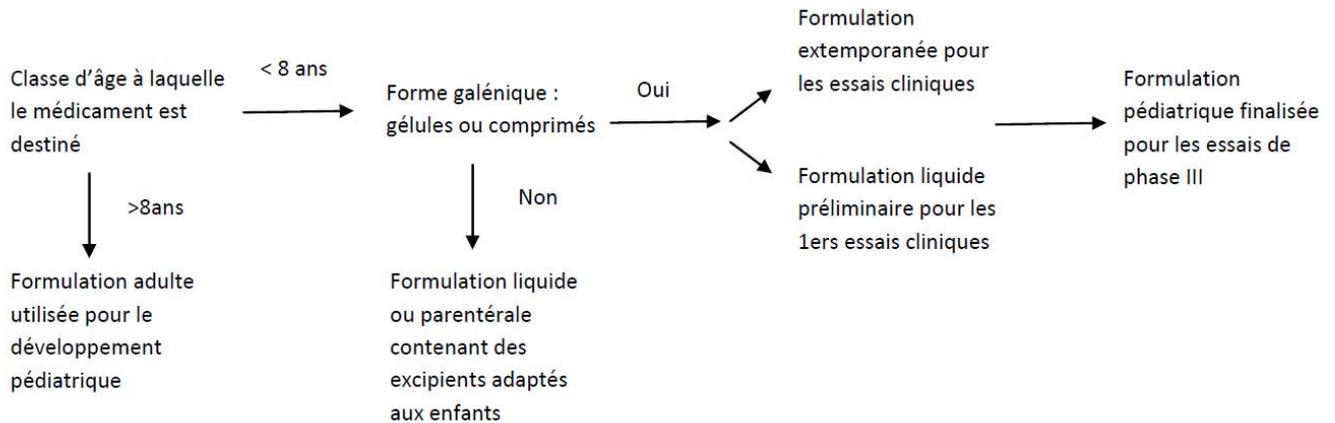


Figure 9. Algorithme de développement d'une formulation pédiatrique

Au final, les différents challenges rencontrés, d'une part pour la mise en place d'essais cliniques dans une indication orpheline, et d'autre part dans la population pédiatrique, expliquent les obstacles rencontrés à l'inclusion des enfants atteints d'une maladie rare dans un essai clinique.

3.1.2. Des difficultés pour évaluer la valeur clinique ajoutée

Comme nous l'avons déjà cité précédemment, les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité d'emploi à long terme de médicaments orphelins pédiatriques sont limitées dans la mesure où les essais cliniques n'incluent qu'un faible nombre de patients.

Dans le cas de médicaments orphelins et de médicaments pédiatriques, la **valeur clinique ajoutée** est donc souvent **difficilement évaluable**, ce qui est susceptible d'avoir un impact sur le prix et sur le taux de remboursement du médicament.

3.1.3. Autres challenges spécifiques aux médicaments orphelins

Le règlement pédiatrique recommande que le PIP soit soumis au plus tard à la fin des études de pharmacocinétique dans la population adulte. Si, comme nous l'avons vu précédemment, cela est déjà difficile à réaliser pour les médicaments non destinés au traitement d'une maladie rare, le challenge est encore plus important pour les médicaments orphelins.

En effet, comme nous venons de le citer, les médicaments orphelins ne suivent pas toujours un développement classique (phase I à III), et que bien souvent une AMM conditionnelle ou une AMM sous circonstances exceptionnelles leur est octroyée.

En plus de cela, du fait du faible nombre de patients adultes, les données obtenues dans la population adulte à la fin des études de PK ne sont pas toujours suffisantes pour soumettre un PIP dans une indication orpheline.

N'oublions pas non plus que certaines maladies orphelines ne touchent que les enfants, et que par conséquent, aucune étude n'est menée dans la population adulte.

Ces différents exemples illustrent le fait que pour les médicaments orphelins, il s'avère difficile d'être en « compliance » totale avec le règlement pédiatrique et de soumettre le PIP à la fin des études de phase I chez les adultes.

3.2 Impact de la réglementation pédiatrique sur le développement des médicaments orphelins

La figure 10¹⁵ ci-après représente le pourcentage de médicaments ayant reçu une désignation orpheline, ou pour lesquels une demande de désignation orpheline est en cours ou planifiée par rapport au nombre total de demandes soumises au PDCO.

¹⁵ et ¹⁶ Source : Birka Lehman – 2nd DIA Paediatric Forum – London- Oct 30-31, 2008

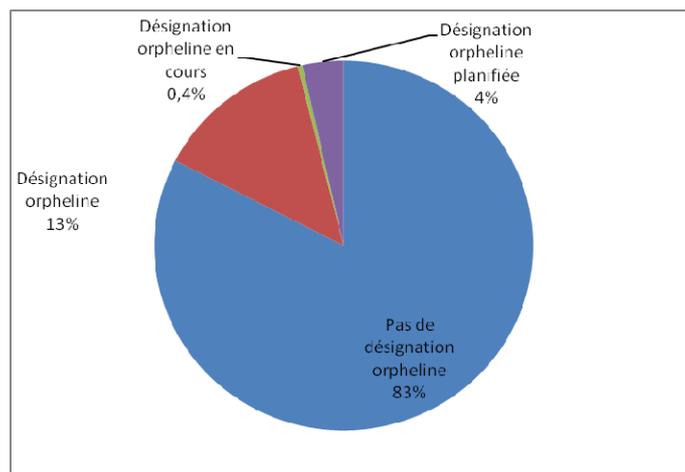


Figure 10. Demandes soumises au PDCO et proportion de médicaments ayant reçu la désignation orpheline

Ainsi, environ 17% des demandes soumises au PDCO concernent des médicaments ayant reçu une désignation orpheline, ou pour lesquels une telle désignation est en cours ou planifiée.

La figure 11¹⁶ représente quant à elle, le pourcentage de médicaments ayant reçu une désignation orpheline pour lesquels un PIP a été soumis ou pour lesquels une demande de dérogation a été faite.

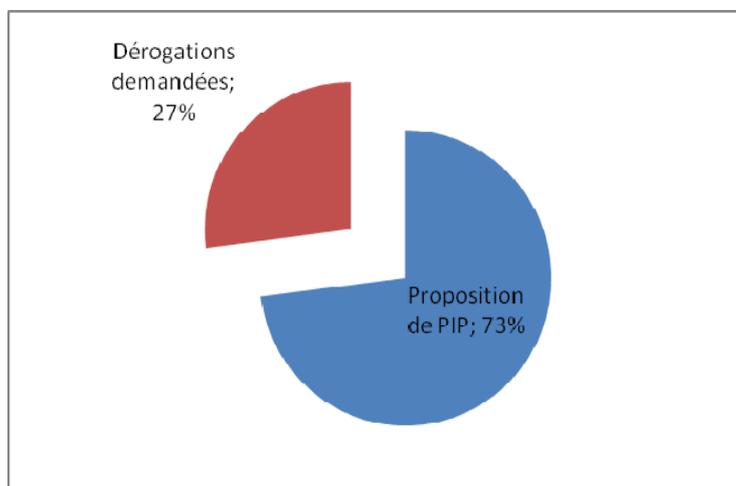


Figure 11. Demandes soumises au PDCO pour les médicaments ayant reçu une désignation orpheline

On constate ainsi que, **pour les médicaments ayant reçu une désignation orpheline, la majorité des demandes soumises au PDCO contiennent un PIP** et non pas une demande de dérogation (73% contre 27% pour les demandes de dérogations).

3.2.1 Apports positifs du règlement pédiatrique

3.2.1.1 Une exclusivité de marché augmentée à 12 ans

L'impact positif majeur, facilement identifiable du règlement pédiatrique est l'augmentation de la durée de l'**exclusivité de marché** pour les médicaments orphelins non protégés par un SPC. Selon l'article 37, celle-ci est en effet portée de 10 à **12 ans** si des données issues de l'ensemble des études réalisées selon un PIP approuvé sont générées, même si cela n'aboutit pas à une indication pédiatrique.

Il est important de souligner que cette récompense ne s'applique **que pour l'indication sur laquelle a porté le PIP**, alors qu'un médicament orphelin peut être développé dans plusieurs indications.

A l'heure actuelle (en avril 2010), aucun médicament orphelin n'avait obtenu les deux ans supplémentaires d'exclusivité de marché.

3.2.1.2 L'assistance au protocole et la demande d'avis scientifique

Une demande d'**avis scientifique** peut être faite à l'EMA pour tous les produits médicinaux et à tous les stades de développement d'un produit. Cet avis se limite aux questions scientifiques et peut par exemple concerner l'obtention de conseils sur le design des études cliniques mises en place pour démontrer la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un produit.

Comme nous l'avons mentionné dans la section 1.2.2, le groupe spécifiquement dédié à la réponse aux demandes d'avis scientifiques qui a été constitué au sein du CHMP est le **SAWP**. Outre les avis scientifiques donnés sur des questions relatives à la qualité, au développement non-clinique ou clinique, le SAWP peut également fournir des conseils sur l'interprétation et l'implémentation des lignes directrices européennes.

Notons toutefois que les recommandations données par le SAWP ne sont pas liantes pour l'industriel.

Dans le cas où un produit a déjà reçu une désignation orpheline par le COMP, le promoteur a la possibilité de demander une **assistance au protocole** en accord avec ce que nous avons développé dans la partie traitant des médicaments orphelins.

A cette assistance au protocole s'ajoute le fait que le SAWP est tenu de fournir un avis scientifique gratuit pour toute question relative au développement pédiatrique (selon l'article 26 du règlement pédiatrique). Par contre, toute question relative au PIP, concernant par exemple une demande de dérogation ou de report, n'entre pas dans le cadre de la demande d'avis scientifique et doit être directement adressée au PDCO.

Pour les demandes d'avis scientifique ayant trait à un développement pédiatrique, des membres du PDCO peuvent être consultés par le SAWP en tant qu'experts.

La demande d'avis scientifique peut être faite préalablement à la soumission du PIP ou une fois que celui-ci a été soumis. Il est néanmoins déconseillé de soumettre en même temps une demande d'avis scientifique et une demande de PIP.

Pour les médicaments orphelins destinés aux enfants, les membres du PDCO et du COMP peuvent donc intervenir afin d'apporter une expertise propre au développement pédiatrique dans le cas d'une maladie rare.

Le tableau 3 ci-dessous fait part d'une augmentation du nombre total de demandes d'avis scientifiques depuis 2007.

	2007	2008	2009
Nombre total de demandes d'avis scientifiques	213	264	311
Nombre total de demandes d'assistance au protocole	68	56	77
Avis scientifique pédiatrique	14	13	14
Assistance au protocole pédiatrique		5	4
Suivi d'avis scientifique pédiatrique	4	5	9
Suivi d'assistance au protocole pédiatrique	3	0	3
Nombre total avis scientifique et assistance au protocole pédiatrique	21	23	30

Tableau 3. Nombre de demandes d'avis scientifique et d'assistance au protocole en pédiatrie¹⁷

¹⁷ Source : Report to the European Commission – Companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the paediatric regulation and companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation covering the years 2007 to 2009 (EMA/ 50813/2009); 27 April 2010

Le nombre de demandes d'avis scientifique pédiatrique et d'assistance au protocole pédiatrique reste cependant encore relativement faible par rapport au nombre total de demandes mais tend tout de même à augmenter.

3.2.1.3 La création d'un réseau européen de recherche en pédiatrie

Selon la directive 2001/20/CE, chaque Etat Membre est responsable de l'autorisation d'un essai clinique. Toutefois, une collaboration entre le PDCO et les Agences nationales a été instaurée via le Groupe de Facilitation des Essais Cliniques (CTFG), cela dans le but d'éviter des désaccords sur des études cliniques prévues par le PIP.

De nombreux réseaux spécialisés dans la recherche en pédiatrie existent au niveau européen. Une mission de l'EMA est de regrouper ces différents réseaux sous un seul grand réseau européen.

A ce titre, l'**article 44** du règlement prévoit la création d'un réseau européen d'investigation clinique en pédiatrie. Celui-ci regroupera les structures nationales et européennes déjà existantes et possédant un savoir-faire dans la conduite d'essais cliniques chez les enfants. Ce réseau aura pour objectif d'assurer la conduite d'études cliniques de qualité dans la population pédiatrique, en évitant toute étude inutile dans cette population.

Un premier workshop¹⁸ s'est tenu à l'EMA en février 2009 afin de discuter de la mise en place de ce réseau. Dans un premier temps, 38 réseaux et/ou centres d'investigations cliniques ont été retenus.

Au cours de ce workshop, 2 groupes de travail ont été constitués :

- Un groupe en charge de définir la structure et l'organisation fonctionnelle du futur réseau, nommé **EnprEMA** (European paediatric research network at the EMA) ;
- Un groupe en charge de définir les critères requis pour adhérer au futur réseau.

¹⁸ European Medicines Agency (EMA). **Report on first workshop on a European Paediatric Research Network, 16 February 2009.** (EMEA/105690/2009); 3/03/2009.

Un second workshop¹⁹ s'est tenu à l'EMA en mars 2010 afin de discuter des propositions faites par les deux groupes de travail en février 2009 et d'arriver à un accord quant à la structure et aux critères d'appartenance de l'EnprEMA.

- **Structure opérationnelle de l'EnprEMA :**

La création d'un groupe de coordination a été décidée ; celui-ci aura pour mission de contribuer à la stratégie à court et à long terme du réseau ainsi que de résoudre tout problème opérationnel et scientifique lié au réseau.

- *Composition du groupe de coordination :*

Ce groupe sera composé de 20 membres dont 4 membres représentant des activités ou des groupes d'âge spécifiques (réseau européen néonatal, pharmacien spécialisé en pédiatrie, expert en pharmacovigilance, pédiatre de ville).

Il a été décidé que l'industrie pharmaceutique (y compris les CROs) ne serait pas représentée au sein du groupe de coordination.

- *Missions du groupe de coordination :*

Les tâches principales du groupe de coordination seront :

- de faciliter l'accès des industries aux sites de recherche clinique en pédiatrie et aux réseaux/experts/sociétés spécialisés en pédiatrie ;
- de travailler sur les accords/contrats avec les industries pharmaceutiques concernant les essais cliniques menés chez les enfants ;
- d'identifier les réseaux pédiatriques qui ne sont pas encore référencés par l'EMA ;
- de développer des outils éducationnels pour les patients et parents afin d'encourager la participation à des essais cliniques
- d'aider à garantir la faisabilité des études, notamment en s'assurant du recrutement des patients pour les essais.

¹⁹ European Medicines Agency (EMA). **Report on second workshop of the European Paediatric Research Network (EnprEMA), 16 March 2010.** (EMA/205816/2010); 5/05/2010.

- **Critères d'appartenance à l'EnprEMA :**

Six critères requis pour appartenir à l'EnprEMA ont été retenus. Les réseaux de recherche en pédiatrie déjà existant avaient jusqu'au 31 juillet 2010 pour réaliser leur auto-évaluation afin de déterminer s'ils sont éligibles pour faire partie de l'EnprEMA.

Les principaux critères pris en compte sont :

- l'expérience en recherche clinique pédiatrique et les compétences scientifiques,
- la structure et l'organisation du réseau et les processus de management de la qualité mis en place,
- les programmes de formation offerts,
- la prise en compte des patients/parents et association de malades dans leur travail.

3.2.1.4 Les activités du réseau TEDDY ayant trait aux médicaments orphelins

En plus de l'EnprEMA, **TEDDY (Task-force in Europe for Drug Development for the Young)** est un réseau d'excellence financé par le 6^{ème} programme Européen pour la Recherche et le Développement Technologique de la Commission Européenne.

Sa mission est de promouvoir la mise à disposition des enfants de médicaments sûrs et efficaces, cela en intégrant l'expertise déjà disponible au sein de la Communauté afin de stimuler le développement de nouveaux médicaments.

Ce réseau a également pour but de développer la collaboration entre le secteur académique, l'industrie pharmaceutique, les comités d'éthique, et les autorités réglementaires.

Pour mener à bien sa mission, TEDDY a identifié 7 objectifs principaux et 12 sujets sur lesquels une attention particulière sera portée, aussi appelés « Working Package ».

Les 7 objectifs du réseau TEDDY sont ainsi :

- La mise en place d'un rationnel pour une utilisation sûre et efficace des médicaments chez les enfants ; celui-ci devant notamment être basé sur une meilleure connaissance de la biologie, de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique ;

- L'identification des besoins non satisfaits en termes de développement et d'utilisation des médicaments chez l'enfant ;
- Le développement, la validation et l'harmonisation de méthodes pré-cliniques et cliniques permettant d'évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments (à la fois des nouvelles molécules et de celles déjà sur le marché) ;
- L'exploration, la validation, et la consolidation des bases de données existantes et contenant des informations sur les médicaments utilisés chez les enfants, dans l'optique de mettre au point une base de données européenne contenant de telles informations.
- De favoriser la prise de conscience des problèmes éthiques associés à la recherche médicale et à l'utilisation des médicaments (y compris hors AMM) en pédiatrie et de stimuler le développement des méthodes biotechnologiques à visée diagnostique ou thérapeutique.
- De favoriser la collaboration entre les industriels et les autres parties prenantes concernées afin de permettre le développement de nouveaux médicaments et d'optimiser la mise au point de formulations pédiatriques.
- De mettre en place des activités de formation, de partage de l'information, et de contribuer à la mise au point de nouvelles lignes directrices.

Parmi les 12 Working Packages prévus par TEDDY, l'un d'eux est consacré à la problématique des maladies rares et des médicaments orphelins. Ce dernier a pour objectifs :

- de collecter le maximum d'informations concernant les médicaments destinés au traitement de maladies rares chez l'enfant ;
- de favoriser le développement de médicaments orphelins innovants, sûrs et efficaces destinés aux enfants ;
- **de favoriser la mise à disposition de médicaments sûrs et efficaces pour les enfants de la Communauté atteints d'une maladie rare ;**
- d'assurer une prise en charge optimale pour les enfants de la Communauté atteints d'une maladie rare.

Ces objectifs s'inscrivent dans différentes échelles de temps :

- à court terme, afin de permettre le développement et la mise à disposition de traitements visant à améliorer la qualité de vie des patients :
 - par l'évaluation de la disponibilité des médicaments destinés au traitement des maladies rares au sein des Etats Membres, et de l'identification des besoins dans ces mêmes pays ;
 - par le développement de lignes directrices, en collaboration avec des associations de patients, afin de garantir une disponibilité identique de ces traitements à travers toute l'Europe ;
 - **par le développement de lignes directrices portant sur les spécificités des essais cliniques dans le cas de maladies rares.**

- à plus long terme, afin de favoriser la mise au point de médicaments innovants par le biais d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la maladie :
 - en favorisant le développement de méthodes pharmacogénétiques et pharmacogénomiques ;
 - en mettant au point des lignes directrices et des méthodes permettant un diagnostic précis afin de permettre une prise en charge ciblée et donc plus efficace ;
 - en partageant et exploitant les résultats d'autres projets européens afin de mieux connaître l'épidémiologie des maladies rares en Europe. Cela permettra également de mieux évaluer les besoins en termes de traitements, et facilitera l'inclusion des patients dans les essais cliniques.

Les maladies rares ciblées par ce programme seront sélectionnées sur la base des priorités définies par le réseau européen d'institutions de santé publique sur les maladies rares (NEPHIRD).

3.2.1.5 La création de compagnies spécialisées dans le développement pédiatrique

Suite à l'implémentation de la nouvelle réglementation pédiatrique dans l'Union Européenne, plusieurs PME spécialisées dans la réalisation d'études pédiatriques sont apparues.

Nous allons ici prendre l'exemple de deux d'entre elles : Only For Children Pharmaceuticals et Therakind.

- **Only for Children Pharmaceuticals**

« Only for children pharmaceuticals » (O4CP) est une entreprise pharmaceutique française fondée en janvier 2007 par Vincent Grek, médecin spécialiste de médecine interne. Dédiée au développement de médicaments et de dispositifs médicaux pédiatriques, O4CP s'appuie sur un réseau international de pédiatres, de pharmaciens, d'experts en recherche pédiatrique et d'industriels.

O4CP est une PME innovante qui a bénéficié des avantages présentés dans les parties précédentes, puisqu'en septembre 2007, ses deux premiers produits (le méthotrexate et la mercaptopurine) ont reçu la désignation orpheline de l'EMA.

O4CP a ainsi été éligible à toutes les mesures incitatives prévues par le règlement (CE) n° 141/2000, ainsi qu'aux exonérations des redevances accordées aux PME.

O4CP bénéficie également des mesures prévues par le règlement pédiatrique, ainsi que d'un financement de la Communauté Européenne pour deux de ses projets. Ce financement se fait par l'intermédiaire du septième programme cadre dédié au développement de médicaments pédiatriques dans le cadre des projets Loulla&Philla (projet Européen concernant le développement du méthotrexate et de la mercaptopurine pour le traitement de maintenance de la leucémie lymphoblastique aigue) et NEMO (projet mondial concernant le développement de la bumétanide pour les convulsions du nouveau né).

- **Therakind**

Therakind est une compagnie anglaise fondée en 2006 suite à une collaboration entre la School of Pharmacy de l'Université de Londres et IPSO Ventures.

Therakind apporte une expertise à la fois scientifique et réglementaire aux compagnies souhaitant développer un médicament dans la population pédiatrique.

Cette expertise couvre les différentes étapes du développement d'un médicament pédiatrique, notamment concernant :

- les formulations et les systèmes d'administration des médicaments afin qu'ils soient adaptés aux enfants ;
- la stratégie réglementaire et clinique permettant la mise au point d'un programme de développement optimal, évitant la réalisation d'études inutiles chez les enfants ;
- le design des études cliniques pédiatriques ;
- l'interaction avec les autorités de santé, notamment afin d'obtenir des avis scientifiques ;
- la mise au point de PIPs répondant aux attentes du PDCO.

3.2.2 Contraintes apportées par le règlement pédiatrique

3.2.2.1 Une charge de travail et une procédure supplémentaire pouvant impacter le délai d'obtention de l'AMM dans la population adulte

Les PIPs demandés par la législation européenne sont des documents complexes et détaillés qui ont conduit à une augmentation considérable de la charge de travail pour les industries pharmaceutiques.

Juste après l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique, les industries qui avaient une molécule en développement à un stade ultérieur à la phase I ont souvent déposé leur PIP en phase III. Cela a entraîné des délais majeurs dans le développement du produit et dans l'approbation de l'AMM dans l'indication adulte puisque le PIP (ou la demande de report/dérogation) n'avait pas été approuvé par le PDCO.

Selon l'enquête menée par TOPRA auprès des industriels en 2009, **70% des 23 industries représentées considéraient que la réalisation des études prévues par un PIP a pour conséquence un retard dans la soumission de la demande d'AMM.**

3.2.2.2 Une charge financière supplémentaire

Même s'ils sont difficiles à évaluer avec précision, les coûts engendrés pour obtenir l'approbation du PIP ne sont pas négligeables et doivent être pris en compte dans le budget des compagnies pharmaceutiques.

Les ressources financières supplémentaires peuvent être liées au recrutement de personnel possédant une expertise dans le développement pédiatrique, notamment d'un point de vue clinique ou réglementaire.

Les compagnies qui ne possèdent pas les compétences nécessaires en interne sont elles susceptibles de faire appel à des **consultants réglementaires** tels O4CP ou Therakind.

A cela s'ajoute le fait que les **études pré-cliniques ou cliniques** requises par un PIP ont un coût élevé, lié à la complexité logistique (recours à des centres spécialisés) et à la nécessité d'avoir des investigateurs ayant une certaine expertise dans les maladies pédiatriques.

N'oublions pas non plus les coûts liés à la réalisation des **études galéniques** visant à mettre au point différentes formulations ou posologies adaptées au poids ou à l'âge.

A ces coûts additionnels s'ajoute le fait que **les investissements faits aujourd'hui par les industriels ne porteront leur fruit que 10 ou 20 ans plus tard**, lorsque le brevet arrivera à expiration.

Ces différents éléments permettent de constater que malgré les mesures incitatives prévues par le règlement pédiatrique, son impact immédiat peut également être perçu à juste titre comme une menace financière, surtout pour les petites compagnies.

3.3 Le développement de médicaments pédiatriques en oncologie

Selon la définition donnée par le règlement (CE) n°141/2000, les cancers pédiatriques sont considérés comme des maladies rares et les traitements qui leur sont destinés devraient donc recevoir la désignation orpheline. Le domaine de l'oncologie pédiatrique est ainsi fortement impacté, à la fois par la législation portant sur les médicaments orphelins et sur les médicaments pédiatriques.

Chaque année, un cancer est diagnostiqué chez environ 15 000 enfants en Europe.

Cette incidence est heureusement nettement inférieure à celle observée dans la population adulte. Soulignons toutefois que les cancers survenant chez l'enfant sont très différents de ceux survenant chez l'adulte.

Les cancers pédiatriques les plus fréquents sont : les leucémies (30%), les tumeurs du système nerveux central (20%), puis avec une fréquence moindre, les lymphomes non hodgkiniens, la maladie de Hodgkin, les neuroblastomes, les néphroblastomes, et les tumeurs osseuses²⁰. Les carcinomes, majoritaires chez les adultes, restent très rares chez les enfants.

Une autre différence réside dans le fait que les cancers solides de l'adulte se développent sur plusieurs années, alors que les cancers solides de l'enfant touchent principalement les cellules à renouvellement rapide et se développent donc très rapidement. Quant aux cancers non-solides, bien qu'ils portent souvent le même nom, leur origine biologique est souvent très différente chez les enfants.

Les tumeurs de l'enfant ont donc généralement une évolution rapide, mais régressent également plus vite sous l'effet de la chimiothérapie à laquelle elles sont plus sensibles.

Grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique, la survie globale des enfants atteints de cancer est aujourd'hui estimée à 75%. Les objectifs thérapeutiques du traitement d'un cancer pédiatrique sont non seulement l'augmentation du taux de guérison, mais aussi la limitation des séquelles à long terme. Malheureusement, bien souvent les industriels ne développaient pas leurs médicaments anticancéreux dans la population pédiatrique et l'amélioration de la

²⁰ André N., Leblond P., Verschuur A. (2010). **Spécificités pharmacologiques en oncologie pédiatrique**. Bulletin du Cancer ; Volume 97, N°2 ; Février 2010.

stratégie thérapeutique en oncologie pédiatrique a longtemps reposé sur des essais menés au niveau académique.

A ce jour, **plus de 75% des médicaments utilisés en oncologie pédiatrique sont des anciennes molécules, initialement destinées au traitement des cancers de l'adulte.**

Plusieurs années s'écoulent généralement entre le développement d'un nouveau anticancéreux chez l'adulte, et son utilisation dans la population pédiatrique.

Ce constat permet de soulever différents problèmes relatifs à cette pratique :

- Le manque d'informations quant au profil d'efficacité et de sécurité de l'usage de la molécule chez les enfants. Souvent, les protocoles prévoient une diminution empirique de la dose en fonction de l'âge. Cela expose à un risque de toxicité et/ou à un manque d'efficacité chez les sujets les plus jeunes.
- De nombreuses formulations, notamment les comprimés ou les gélules, ne sont pas adaptées pour une administration aux jeunes enfants.
- La survenue d'une toxicité à (très) long terme, avec par exemple la survenue de cancers secondaires à un traitement anticancéreux dans l'enfance, ou encore à des complications cardiaques dues à un traitement par anthracyclines...

Un article publié dans le « European Journal of Cancer »²¹ pose la question de savoir si les enfants atteints d'un cancer vont réellement tirer bénéfice du règlement pédiatrique.

Un des points négatifs mis en avant à juste titre est le risque de **demandes trop fréquentes de dérogations** (waivers). En effet, sur la liste des 35 maladies ne survenant que chez les adultes établie par le PDCO en juillet 2008, et donc éligibles à une dérogation quasi systématique, 20 ont trait à l'oncologie (par exemple l'adénocarcinome du pancréas ou le cancer du sein). L'approbation d'un PIP n'est donc pas requise pour tous les produits destinés au traitement de ces maladies.

La crainte d'une demande quasi systématique d'une dérogation par les compagnies pharmaceutiques est justifiée car, sous prétexte qu'un type de cancer donné ne survient pas chez les enfants, le développement d'une molécule qui aurait un intérêt potentiel dans le traitement d'un autre type de cancer pédiatrique pourrait être abandonné.

²¹ Vassal G. **Will children with cancer benefit from the new European Paediatric Medicines Regulation?** European Journal of Cancer; Volume 45, Issue 9, June 2009, 1535-1546

Selon ce raisonnement, les molécules destinées au traitement du cancer du sein obtiendraient d'office une dérogation de PIP et leur efficacité ne sera jamais évaluée dans d'autres cancers pédiatriques. Rappelons pourtant que les anthracyclines et la cyclophosphamide sont des traitements de référence, non seulement dans les cancers du sein, mais aussi dans des cancers pédiatriques tels que les leucémies, les sarcomes, les neuroblastomes ou les lymphomes. De plus, il est légitime de se poser la question de l'efficacité des thérapies ciblées, telles que le trastuzumab, dans les cancers pédiatriques, notamment si les mêmes récepteurs sont identifiées comme ayant un rôle dans l'histoire naturelle du cancer.

Une dérogation de PIP en oncologie ne devrait donc pas être basée uniquement sur l'histologie de la maladie, mais plutôt sur le mécanisme d'action de la molécule.

Idéalement, le développement précoce d'un médicament en oncologie (pré-clinique, phase I et phase II) serait donc réalisé par l'industrie pharmaceutique, en accord avec un PIP basé sur le mécanisme d'action de la molécule et de son intérêt dans les cancers pédiatriques.

Les molécules présentant un rapport bénéfice/risque favorable seraient alors susceptibles de recevoir une autorisation conditionnelle. Les études de phase III seraient alors menées au niveau académique, avec un co-financement des industriels et de la recherche publique. Cette collaboration est justifiée par le fait que le traitement des cancers repose de plus en plus sur des thérapies personnalisées, en fonction des caractéristiques histologiques des tumeurs, ou encore sur la présence ou non de marqueurs tumoraux. L'industrie pharmaceutique est ainsi peu susceptible d'investir autant de ressources dans la mise au point de ces thérapies personnalisées, celle-ci préférant limiter ses recherches aux indications couvertes par le PIP

Nous allons par la suite prendre l'exemple de trois molécules ayant reçu une désignation orpheline pour une indication en cancérologie et pour lesquelles une demande a été soumise au PDCO.

3.3.1 Etude de cas 1 oncologie : l'everolimus

✓ **Désignation orpheline accordée par la CE le 5 juin 2007**

La demande de désignation orpheline a été déposée par Novartis Europharm Limited UK dans l'indication « carcinome des cellules rénales ». Environ 193 000 personnes sont touchées par

cette maladie dans la Communauté (4.2 pour 10 000). Lors de la soumission de cette demande, des essais cliniques chez des patients étaient en cours.

L'everolimus a reçu une AMM en Europe le 3 août 2009 pour le traitement du cancer du rein.

✓ **Décision PIP : 11 décembre 2007**

Les indications approuvées pour l'everolimus sont les carcinomes des cellules rénales et les tumeurs pancréatiques neuroendocrines.

La demande de PIP a été soumise par Novartis Europharm Limited le 23 juillet 2007 pour les comprimés d'everolimus.

La procédure a débuté le 30 août 2007 et a abouti le 26 octobre 2007 à une opinion positive du PDCO quant à l'octroi d'un « product specific waiver » basé sur la justification que les indications concernées n'existent que dans la population adulte.

Cet exemple illustre donc bien ce qui a été souligné auparavant quant au risque d'octroi trop fréquent d'une dérogation pour les produits d'oncologie basée sur le fait que l'indication du médicament dans la population adulte n'existe pas chez les enfants.

3.3.2 Etude de cas 2 oncologie : l'imatinib mesilate (Glivec®)

✓ **Désignation orpheline accordée par la CE le 26 août 2005**

La demande de désignation orpheline a été déposée par: Novartis Europharm Limited UK pour l'indication « leucémie lymphoïde aigüe ». Environ 23 000 personnes sont touchées par cette maladie dans la Communauté Européenne.

L'imatinib mesilate, inhibiteur des tyrosines kinases, est présenté comme étant susceptible d'apporter un bénéfice potentiel significatif dans l'indication revendiquée car il augmenterait la survie à long terme.

Lors de la soumission de la demande de désignation orpheline, des essais cliniques étaient en cours chez des patients.

L'imatinib mesilate a reçu la désignation orpheline en Europe et aux USA pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique et pour le traitement de tumeurs stromales gastriques.

✓ **Décision PIP : 2 décembre 2009**

Le PIP a été soumis par Novartis Europharm Limited le 4 décembre 2008, pour les formes pharmaceutiques « comprimé pelliculé » et « gélule » par voie orale.

La procédure d'évaluation a débuté le 5 mars 2009 et des informations complémentaires ont été soumises par le demandeur le 5 août 2009. Le PDCO a donné son opinion finale le 16 octobre 2009 et la décision de l'EMA le 2 décembre 2009.

Waiver :

Une dérogation a été accordée pour deux indications :

- La **leucémie myéloïde chronique** (translocation BCR-ABL positive) : le waiver s'applique à tous les sous-groupes de la population pédiatrique (de la naissance à moins de 18 ans), pour les deux formes pharmaceutiques.
Ce waiver est justifié par l'absence de bénéfice thérapeutique significatif dans la mesure où les besoins thérapeutiques sont déjà couverts dans cette population.
- La **leucémie lymphoïde aigüe** (translocation BCR-ABL positive) : le waiver s'applique aux sous-groupes de la naissance aux enfants de moins de 1 an, pour les deux formes pharmaceutiques. La justification étant que la maladie à laquelle est destiné ce traitement ne survient pas dans ces sous-groupes de la population pédiatrique.

PIP :

L'indication proposée pour le PIP est le traitement des patients venant de recevoir un diagnostic de leucémie lymphoïde aigüe (translocation BCR-ABL positive), en association avec la chimiothérapie après un traitement d'induction.

Les sous-groupes de la population pédiatrique concernés par le développement sont les enfants de 1 an à moins de 18 ans :

Les formes pharmaceutiques étudiées sont les comprimés pelliculés et les gélules.

Il n'y a donc pas eu de formulation pédiatrique spécialement développée.

Quatre études cliniques sont prévues par le PIP :

- Une étude en ouvert, non randomisée, de recherche de dose et d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'emploi chez les enfants de 1 an à moins de 18 ans.
- Une étude en ouvert, randomisée visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'emploi chez les enfants de 1 an à moins de 18 ans.
- Une étude de pharmacocinétique.
- Une étude afin d'évaluer l'extrapolation de l'efficacité à la population pédiatrique.

Le PIP prévoit un suivi à long terme afin d'évaluer les problèmes potentiels ayant trait à la sécurité d'emploi dans la population pédiatrique.

La date prévue à laquelle le PIP sera terminé est juin 2011, soit 18 mois après le dépôt de la demande de PIP..

Il n'y a pas eu de demande de report des études prévues par le PIP.

3.3.3 Etude de cas 3 oncologie : le vandetanib

✓ Désignation orpheline accordée par la CE le 24 janvier 2006

La demande de désignation orpheline a été déposée par AstraZeneca UK pour le traitement du carcinome médullaire de la thyroïde, considéré comme une maladie mettant en jeu le pronostic vital. Environ 32 000 personnes sont touchées par cette maladie au sein de la Communauté Européenne.

Aucun traitement n'était autorisé dans cette indication au moment de la demande de désignation orpheline. La seule option thérapeutique était alors la résection chirurgicale de la thyroïde.

Le mécanisme d'action du vandetanib passe par l'inhibition des tyrosines kinases.

Lors de la soumission de la demande de désignation orpheline, des essais cliniques chez des patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde étaient en cours.

Le vandetanib avait déjà obtenu la désignation orpheline aux USA.

✓ Décision PIP : 3 novembre 2008

Un PIP a été déposé le 19 septembre 2007 par AstraZeneca AB Suède pour les comprimés de vandetanib, avec pour indication le carcinome médullaire de la thyroïde. La procédure

d'évaluation a débuté le 16 janvier 2008. Des informations complémentaires ont été fournies par le demandeur le 17 juillet 2008. L'opinion finale du PDCO a été rendue le 18 septembre 2008.

Waiver :

Une demande de waiver a été faite pour les enfants de la naissance à moins de 5 ans sur la base justificative que ce médicament n'apporte pas de bénéfice thérapeutique significatif puisque les études cliniques ne peuvent pas être réalisées du fait de sa forme galénique.

PIP :

La demande de PIP porte précisément sur l'indication « traitement du carcinome médullaire héréditaire de la thyroïde non résécable, récurrent, ou métastatique ».

Les différents sous-groupes de la population pédiatrique concernés sont les enfants de 5 ans à ceux de moins de 18 ans.

Les études seront réalisées avec des comprimés par voie orale

Une seule étude clinique est prévue par le PIP. Il s'agit d'une étude en ouvert, visant à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'activité du vandetanib chez les enfants de 5 ans à moins de 18 ans.

La date prévue à laquelle le PIP sera terminé est octobre 2011, soit près de 3 ans après le dépôt de la demande de PIP.

Aucune demande de report de l'initiation d'une partie ou de toutes les études prévues par le PIP n'a été faite, par contre, un report de l'achèvement d'une partie ou de toutes les études prévues par le PIP a été accordé.

Un suivi à long terme afin d'évaluer les problèmes potentiels ayant trait à la sécurité de l'usage de vandetanib chez les enfants est également prévu par le PIP.

Le tableau 4 ci-après reprend, pour les 3 exemples en oncologie que nous venons de voir, les dates clés de la procédure d'évaluation du PIP ainsi que les grandes lignes du PIP.

	Everolimus	Imatinib mesilate	Vandetanib
Date désignation orpheline par la CE	5 juin 2007	26 août 2005	24 janvier 2006
Indication(s) orpheline(s)	Carcinome des cellules rénales	Leucémie lymphoïde aigüe	Carcinome médullaire de la thyroïde
Date soumission PIP	23 juillet 2007	4 décembre 2008	19 septembre 2007
Début procédure	30 août 2007	5 mars 2009	16 janvier 2008
Infos complémentaires fournies en cours de procédure	/	Oui (5 août 2009)	Oui (17 juillet 2008)
Date opinion PDCO	26 octobre 2007	16 octobre 2009	19 septembre 2008
Date décision EMA	11 décembre 2007	2 décembre 2009	3 novembre 2008
Indication(s) PIP	Carcinome des cellules rénales et tumeur pancréatique neuroendocrine	Leucémie lymphoïde aigüe (translocation BCR-ABL positive), en association avec la chimiothérapie après un traitement d'induction	Traitement du carcinome médullaire héréditaire de la thyroïde non résécable, récurrent, ou métastatique
Formulation pédiatrique	/	Non	Non
Waiver	Oui Product specific waiver (les indications concernées n'existent que dans la population adulte)	Oui. * Leucémie myéloïde chronique : tous les sous-groupes de la population pédiatrique (absence de bénéfice thérapeutique significatif). * Leucémie lymphoïde aigüe : naissance → < 1 an (maladie ne survenant pas dans ce sous-groupe).	Oui Naissance - < 5ans → pas de bénéfice thérapeutique significatif puisque les études cliniques ne peuvent pas être réalisées du fait de sa forme galénique (comprimés par voie orale)
Classes d'âge PIP	/	1 an - < 18 ans	5 ans - < 18 ans
Études prévues PIP	/	4 études cliniques	1 étude clinique
Suivi à long terme	/	Oui	Oui
Deferral	/	Non	Oui (pour l'achèvement des études).
Date fin PIP	/	Juin 2011	Octobre 2011

Tableau 4. Résumé des dates clés et des mesures prévues par le PIP pour les exemples en oncologie

Il n'est bien évidemment pas possible de tirer de conclusions générales à partir de ces trois exemples, mais il est intéressant de noter que les délais d'évaluation des PIP et les mesures prévues sont différents pour ces trois cas.

En effet, entre la soumission du PIP et le début de la procédure, un délai d'environ 1 mois est observé pour l'everolimus, de 3 mois pour l'imatinib mesilate, et de 4 mois pour le vandetanib. Le nombre d'études prévues par le PIP est également très variable (1 pour le vandetanib contre 4 pour l'imatinib mesilate). De plus, comme nous l'avons précédemment cité, le cas de l'everolimus illustre bien le risque d'octroi d'une dérogation de classe basée sur le fait que l'indication n'existe pas dans la population pédiatrique alors que le mécanisme d'action de la molécule devrait plutôt justifier une dérogation.

Ces exemples montrent bien que plusieurs années s'écoulent entre le moment où le PIP est soumis et le moment où les résultats des différentes études prévues par le PIP sont disponibles (3 ans ½ pour l'imatinib mésilate et 4 ans pour le vandetanib).

3.4 Le développement de médicaments pédiatriques dans les maladies génétiques héréditaires

3.4.1 La mucoviscidose

La mucoviscidose, aussi appelée fibrose kystique, est la plus fréquente des maladies génétiques mortelles survenant dans les populations blanches. Un enfant sur 4500 est touché en France, c'est-à-dire que près de 200 enfants naissant chaque année sont atteints de mucoviscidose. Cette maladie atteint les deux sexes et peut survenir aussi bien à la naissance, durant l'enfance ou encore à l'âge adulte dans les cas les moins sévères.

La mucoviscidose est due à la mutation d'un gène, localisé sur le chromosome 7, codant pour la protéine CFTR impliquée dans la régulation du transport du chlore à travers la membrane des cellules. Cette maladie est extrêmement invalidante car elle altère le fonctionnement des cellules de différents organes tels que les voies respiratoires, le tube digestif, ou les glandes sudorales, par altération de leurs sécrétions (mucus, sueur...). De nombreuses complications sont dues à l'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa* et par *Staphylococcus aureus*.

L'obtention de données concernant la sécurité et l'efficacité des traitements de la mucoviscidose dans la population pédiatrique est d'autant plus importante qu'il s'agit d'une maladie souvent diagnostiquée dès les premiers mois de la vie et que les enfants sont donc exposés à ces traitements sur une longue durée.

Nous allons ainsi voir les mesures prévues par le PIP pour deux traitements de la mucoviscidose : la tobramycine inhalée et le N-(2,4-Di-tertbutyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide (ou VX-770).

3.4.1.1 Etude de cas 1 : la tobramycine inhalée

✓ Désignation orpheline accordée par la CE le 27 février 2009

La demande de désignation orpheline a été déposée par PARI Pharma GmbH pour la tobramycine en usage inhalé dans le traitement des infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

PARI Pharma GmbH est une compagnie allemande spécialisée dans le développement d'aérosols innovants qui permettent de diminuer la durée d'administration et donc de favoriser l'observance, de mieux contrôler les symptômes de la maladie, et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Le nombre de patients atteints de mucoviscidose infectés par *P.aeruginosa* est estimé à 1.3 pour 10 000 au sein de la Communauté, ce qui représente un total d'environ 65 000 patients.

Au moment du dépôt de la demande de désignation orpheline, la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose infectés par *P.aeruginosa* repose sur des traitements antibiotiques (comprimés, perfusions, solution pour inhalation administrée à l'aide d'un nébuliseur), des bronchodilatateurs, et des mucolytiques.

Le demandeur a fourni suffisamment d'informations pour prouver que son produit délivre la même quantité d'antibiotiques aux poumons dans un temps moindre. Il apporte ainsi un bénéfice significatif du fait de son mode d'administration qui contribue à favoriser l'observance du patient et qui facilite sa prise en charge.

✓ **Décision PIP : 27 mars 2009**

La demande de PIP a été déposée par Novartis Europharma Limited pour la tobramycine en usage inhalé le 4 avril 2008. La procédure a démarré le 1^{er} juillet 2008 et des informations complémentaires ont été soumises par le demandeur le 27 novembre 2008.

L'indication revendiquée est le traitement de l'infection ou de la colonisation à *P.aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

Waiver :

Une demande de waiver a été faite pour les enfants de la naissance à moins de 3 mois sur les bases justificatives que ce médicament est susceptible de ne pas apporter une sécurité d'emploi suffisante et qu'il n'apporte pas de bénéfice thérapeutique significatif dans la mesure où les besoins dans cette sous-population sont déjà couverts.

PIP :

La demande de PIP porte précisément sur l'indication « traitement des infections ou de la colonisation par *P.aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose ».

Les différents sous-groupes de la population pédiatrique concernés sont les enfants de 3 mois à ceux de moins de 18 ans.

Les études seront réalisées avec les formes galéniques suivantes : poudre pour inhalation, capsules pour inhalation, solution pour nébulisation.

Le PIP prévoit 2 études cliniques :

- une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, afin d'évaluer la sécurité de la poudre pour inhalation de tobramycine par rapport à la solution pour nébulisation chez les enfants de 6 ans et plus.
- Une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contre placebo, en cross-over, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la solution de tobramycine pour nébulisation dans le traitement précoce des infections à *P.aeruginosa* chez les enfants de 3 mois à moins de 7 ans atteints de mucoviscidose.

La date prévue à laquelle le PIP sera terminé est septembre 2012, soit près de 4 ans après le dépôt de la demande de PIP. Une demande de report d'une partie ou de toutes les études prévues par le PIP a été accordée. Par contre, aucun suivi à long terme afin d'évaluer les problèmes potentiels ayant trait à la sécurité ou à l'efficacité de la tobramycine par voie inhalée dans la population pédiatrique n'est prévu par le PIP.

3.4.1.2 Etude de cas 2: le N-(2,4-Di-tertbutyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide (VX-770)

✓ Désignation orpheline accordée par la CE le 8 juillet 2008

La demande de désignation orpheline a été déposée par Voisin Consulting S.A.R.L France pour le N-(2,4-Di-tertbutyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide (ou VX-770) dans le traitement de la mucoviscidose. Vertex Pharmaceuticals, compagnie développant le VX-770, a donc fait appel à un consultant réglementaire pour cette demande de désignation orpheline.

Le VX-770 est susceptible d'apporter un bénéfice thérapeutique significatif dans la prise en charge de la mucoviscidose dans la mesure où son mécanisme d'action est différent de celui des traitements actuellement disponibles (antibiotiques, bronchodilatateurs...). En effet, son action passe par la restauration des canaux CFTR transporteurs de chlorures défectueux chez les patients atteints de mucoviscidose. En rétablissant des taux normaux de sels et d'eau à la surface des voies respiratoires et en diminuant l'accumulation de mucus au niveau des organes sécréteurs, il permettrait d'améliorer les symptômes de la maladie.

Lors du dépôt de la demande, le VX-770 avait déjà reçu la désignation orpheline aux Etats-Unis.

✓ Décision modification PIP : 28 juillet 2010

Deux demandes de modification de PIP avaient déjà été déposées par Vertex Pharmaceuticals le 9 novembre 2009 et le 1^{er} avril 2010. Ces demandes de modification concernaient des changements proposés par le demandeur sur les mesures et délais prévus par le PIP. Elles faisaient suite à des décisions de l'EMA datant du 13 février 2009, du 18 décembre 2009 et du 8 février 2010.

L'indication revendiquée par le PIP est le traitement de la mucoviscidose chez tous les sous-groupes de la population pédiatrique (de la naissance à moins de 18 ans).

La forme galénique étudiée est un comprimé par voie orale. Le PIP mentionne également qu'une forme galénique (voie orale) appropriée sera utilisée pour les enfants de moins de 6 ans.

Les études prévues par le PIP sont les suivantes :

- 1 étude de qualité sera réalisée sur les comprimés et sur la forme galénique utilisée chez les enfants de moins de 6 ans.
- 1 étude non-clinique sera mise en place chez des animaux juvéniles.
- 8 études cliniques seront réalisées :
 - o 1 étude randomisée, en double-aveugle, versus placebo, en groupes parallèles afin d'étudier l'efficacité et la sécurité du N-(2,4-Di-tertbutyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide chez les adolescents de 12 ans à moins de 18 ans atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation G551D. Cette étude conjointement menée dans la population adulte.
 - o 1 étude randomisée, en double-aveugle, versus placebo, en groupes parallèles afin d'étudier l'efficacité et la sécurité du N-(2,4-Di-tertbutyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation G551D.
 - o 1 étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, versus placebo menée chez les adultes et chez les enfants de 6 ans à moins de 18 ans, atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins un allèle de classe III (non G551D), de classe IV, ou de classe V (mutation CFTR).
 - o 1 étude multicentrique, en double-aveugle, versus placebo, chez les adultes et enfants de 12 ans à moins de 18 ans, atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation $\Delta F508/ \Delta F508$ -CFTR.
 - o 1 étude de sécurité à long terme chez des adultes et des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, et porteurs d'au moins un allèle G551D-CFTR.
 - o 1 étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, versus placebo chez les enfants de 6 ans à moins de 18 ans atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation G551D-CFTR, visant à évaluer l'effet à long-terme du traitement par le

N-(2,4-Di-tertbutyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide sur la progression de la maladie.

- 1 étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, en croisé, afin d'évaluer l'effet du VX-770 sur la clairance pulmonaire chez les sujets atteints de mucoviscidose, porteurs de la mutation G551D avec une FEV1 > 90% de la valeur prédite, âges de 6 ans et plus.
- 1 étude de PK/PD chez les enfants atteints de mucoviscidose de la naissance à moins de 6 ans.

Suite aux différentes modifications apportées, la date prévue à laquelle le PIP sera terminé est décembre 2015.

Une demande de report d'une partie ou de toutes les études prévues par le PIP a été accordée.

Un suivi à long terme afin d'évaluer les problèmes potentiels ayant trait à la sécurité ou à l'efficacité du VX-770 dans la population pédiatrique est prévu par le PIP.

3.4.2 La maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher est une maladie génétique rare, autosomique, récessive, liée à un déficit enzymatique en une enzyme lysosomale (la β -glucocérébrosidase). Du fait du déficit en cette enzyme impliquée dans le métabolisme des lipides, des dépôts graisseux se font dans les cellules hépatiques et dans la moelle osseuse. Cette maladie aboutit fréquemment à une hépatosplénomégalie, une atteinte hématologique (anémie, thrombocytopénie), une atteinte osseuse pouvant être sévère, et dans certaines formes rares à une atteinte neurologique. Trois types de formes sont décrits, la forme de type I étant la plus fréquente (94% des cas). Cette maladie a une prévalence d'environ 1 / 100 000 dans la population générale, et environ 10 000 personnes en seraient atteintes partout dans le monde. L'âge du diagnostic est extrêmement variable, mais plus de la moitié des patients ont moins de 10 ans lors du diagnostic.

3.4.2.2 Etude de cas n°2: la velaglucerase alpha

✓ Désignation orpheline accordée par la CE le 6 juin 2010

La demande de désignation orpheline a été déposée par Shire Pharmaceuticals pour la velaglucerase alpha dans le traitement de la maladie de Gaucher.

Lors du dépôt de la demande, deux traitements étaient déjà approuvés dans la maladie de Gaucher : le miglustat (Zavesca®) et l'imiglucerase (Cerezyme®).

De même que pour la taliglucerase alpha, la velaglucerase alpha est susceptible d'apporter un bénéfice thérapeutique significatif dans la prise en charge de la maladie de Gaucher dans la mesure où il s'agit d'un traitement alternatif à l'imiglucerase.

La velaglucerase alpha est également susceptible de présenter un pouvoir immunogénique inférieur à celui de l'imiglucerase.

Lors du dépôt de la demande de désignation orpheline, la velaglucerase alpha avait été évaluée sur des modèles expérimentaux et des essais cliniques étaient en cours chez des patients atteints de la maladie de Gaucher.

La désignation orpheline avait été octroyée à la velaglucerase alpha aux Etats-Unis.

✓ Décision PIP : 27 novembre 2009

La demande de PIP a été déposée par Shire Pharmaceuticals pour la velaglucerase alpha le 27 mars 2009. La procédure a démarré le 30 avril 2009 et des informations comp aux Etats-Unis. a t v

Pour la maladie de Gaucher de type 2, une demande de waiver a été faite pour les enfants de la naissance à moins de 18 ans, pour le lyophilisat pour solution injectable sur la base justificative que ce médicament avait de grandes chances de ne pas être efficace.

PIP :

La demande de PIP porte sur le traitement de la maladie de Gaucher de types 1 et 3.

L'indication précise investiguée est la thérapie enzymatique substitutive à long terme dans le traitement des symptômes systémiques chez les enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ou de type 3.

Les différents sous-groupes de la population pédiatrique concernés sont les enfants de 2 ans à ceux de moins de 18 ans. Les études seront réalisées avec le lyophilisat pour solution injectable.

Trois études cliniques sont prévues par le PIP:

- Une étude en ouvert, à long terme, afin d'étudier le traitement enzymatique substitutif par velaglucérase alpha chez les enfants et adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1.
- Une étude en ouvert, en groupes stratifiés selon la gravité de la maladie, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la velaglucérase alpha chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Gaucher de type 1.
- Une étude en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité de la velaglucérase alpha chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Gaucher de type 3.

La date prévue à laquelle le PIP sera terminé est décembre 2015, soit près de 7 ans après le dépôt de la demande de PIP. Une demande de report d'une partie ou de toutes les études prévues par le PIP a été faite.

Aucune mesure de suivi à long terme afin d'évaluer les problèmes potentiels ayant trait à la sécurité de l'usage de la velaglucérase alpha chez les enfants n'est prévue par le PIP.

Le tableau 5 ci-après récapitule les dates clés et mesures prévues par le PIP pour les quatre exemples de médicaments destinés au traitement d'une maladie génétique.

	Tobramycine inhalée	VX-770	Taliglucerase alpha	Velaglucerase alpha
Date désignation orpheline par la CE	27 février 2009	8 juillet 2008	23 mars 2010	6 juin 2010
Indication(s) orpheline(s)	Usage inhalé dans le traitement des infections pulmonaires à <i>P. aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose	Traitement de la mucoviscidose	Traitement de la maladie de Gaucher	Traitement de la maladie de Gaucher
Date soumission PIP	4 avril 2008	Modif 1 : 9 nov 2009 Modif 2 : 1 avril 2010	17 juillet 2009	27 mars 2009
Début procédure	1 ^{er} juillet 2008	Modif 1 : 19 nov 2009 Modif 2 : 15 avril 2010	20 août 2009	30 avril 2009
Infos complémentaires fournies en cours de procédure	Oui (27 novembre 2008)		Oui (7 décembre 09)	Oui (14 août 2009)
Date opinion PDCO	6 février 2009	Modif 1 : 15 janv 2010 Modif 2 : 11 juin 2010	19 février 2010	13 novembre 2009
Date décision EMA	27 mars 2009	13 fév 2009 18 décembre 2009 Modif 1 : 8 fév 2010 Modif 2 : 28 juil 2010	9 avril 2010	27 novembre 2009
Indication(s) PIP	Traitement de l'infection ou de la colonisation à <i>P.aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose	Traitement de la mucoviscidose	Traitement de la maladie de Gaucher de type 1, de type 2 et de type 3.	Traitement de la maladie de Gaucher de type 1, de type 2 et de type 3.
Formulation pédiatrique	Non (poudre pour inhalation, capsules pour inhalation, solution pour nébulisation → adapté pour les enfants (chambre à inhalation))	Oui	Non (poudre pour solution injectable)	Non (lyophilisat pour solution injectable)
Waiver	Oui : naissance - < 3 mois (sécurité d'emploi non assurée et pas de bénéfice thérapeutique significatif)	Non	Oui *Maladie de Gaucher de type 1 et 3 : naissance - < 24 mois (études cliniques non réalisables) * Type 2 : naissance - < 18 ans (non efficace)	Oui *Maladie de Gaucher de type 1 et 3 : naissance - < 24 mois (études cliniques non réalisables) * Type 2 : naissance - < 18 ans (non efficace)
Classes d'âge PIP	3 mois - < 18 ans	Naissance - < 18 ans	Type 1 et 3 : 2 ans à < 18 ans	Type 1 et 3 : 2 ans à < 18 ans
Etudes prévues PIP	2 études cliniques	8 études cliniques 1 étude non-clinique (sur animaux juvéniles) 2 études de qualité	3 études cliniques	3 études cliniques
Suivi à long terme	Non	Oui	Non	Non
Deferral	Oui	Oui	Oui	Oui
Date fin PIP	Septembre 2012	Décembre 2015	Décembre 2014	Décembre 2015

Tableau 5. Résumé des dates clés et des mesures prévues par le PIP pour les exemples de traitement de maladies génétiques

Encore une fois, il est impossible de tirer des conclusions générales à partir de ces quatre exemples. Toutefois, il est intéressant de noter que pour la tobramycine par voie inhalée, la demande de désignation orpheline a été déposée par le développeur du dispositif d'administration (PARI Pharma GmbH) alors que pour le VX-770, un consultant réglementaire a soumis cette demande de désignation.

Les deux exemples de traitements de la maladie de Gaucher sont des cas un peu particuliers car leur enregistrement, et donc les demandes de PIP et de désignation orpheline, se faisait dans un contexte de restriction d'approvisionnement des traitements de référence de cette maladie. Ainsi, pour la taliglucerase alpha et la velaglucerase alpha, un délai de 1 mois a été observé entre la soumission du PIP et le début de la procédure d'évaluation par le PDCO (contre 3 mois par exemple pour la tobramycine inhalée). Notons également que la taliglucerase alpha et la velaglucerase alpha sont des traitements destinés à la même indication et peuvent être donc considérés comme des biosimilaires. Dans ce cas, des PIPs séparés sont soumis mais le PDCO a accepté le fait qu'un nombre limité de patients (30) soit inclus dans les études de phase 3.

Le délai entre la soumission de la demande de PIP et la décision finale de l'EMA est d'un an pour la tobramycine inhalée, et d'environ 8 mois pour la taliglucerase alpha et la velaglucerase.

Le nombre d'études prévues par les PIP pour ces différents traitements est relativement constant (2 ou 3 études cliniques), sauf pour le VX-770 pour lequel un PIP très complet a été soumis. Celui-ci comprend à la fois des études cliniques, non-clinique et de qualité, et couvre tous les sous-groupes de la population pédiatrique (pas de demande de dérogation). On peut penser que cette complexité est à l'origine des demandes de modification déjà soumises par Vertex Pharmaceuticals concernant les mesures et délais prévus par le PIP.

Enfin, ces exemples illustrent encore clairement que plusieurs années s'écoulent entre le moment où le PIP est soumis et le moment où les résultats des différentes études prévues par le PIP sont disponibles : de 3 ans $\frac{1}{2}$ pour la tobramycine inhalée à une moyenne d'environ 6 ans pour les autres médicaments.

4. LES MEDICAMENTS ORPHELINS PEDIATRIQUES AUX USA

4.1. L'Orphan Drug Act

Les Etats-Unis ont été les premiers à s'intéresser aux médicaments orphelins, puisqu'en 1982, la FDA a créé un bureau pour le développement des médicaments orphelins, l'Office of Orphan Products Development (OOPD).

Une année plus tard, en **1983**, sous la pression d'associations de malades, d'industriels et d'associations, la FDA établit le statut du médicament orphelin dans un texte de loi, l'**Orphan Drug Act** (ODA) et le définit comme *«indiqué pour une maladie ou une circonstance assez rare aux Etats-Unis pour que l'on ne puisse raisonnablement en amortir les coûts de développement et de distribution par les seules ventes sur le territoire national.»*

L'ODA introduit les mesures incitatives suivantes vis-à-vis des industries :

- une réduction voire exonération de redevances,
- une exclusivité de marché pour 7 ans à compter de la date de mise sur le marché,
- une évaluation par une procédure accélérée.

Ces mesures sont introduites afin d'éviter que les patients atteints de maladies rares ne soient écartés des progrès en matière de recherche pharmaceutique.

Plusieurs amendements ont été apportés à l'ODA afin de préciser la définition du médicament orphelin. En 1984, le premier amendement détaille la notion de prévalence : la maladie doit affecter moins de 200 000 personnes aux USA.

Les amendements de 1985 et 1990 étendent la notion de médicament orphelin à des produits autres que les médicaments (matériel biologique, dispositif médical, produit nutritionnel médical).

Le **Rare Disease Act** de **2002** a réaffirmé l'attention apportée par les Etats Unis à la problématique du traitement des maladies rares, avec notamment une augmentation des crédits de recherche à cet égard, ainsi que la mise en place d'un bureau des maladies rares au sein du National Institute of Health (NIH). Cette nouvelle entité est chargée de coordonner les initiatives des différents centres de recherche, et notamment des centres régionaux spécialisés

dans les maladies rares. Le texte stipule en outre qu'un rapport annuel sur la recherche portant sur les maladies rares doit désormais être soumis au Congrès américain, et qu'un effort particulier doit être fait en matière d'information au grand public, via l'établissement d'une structure centralisée d'information sur les maladies rares et les maladies génétiques.

En mai 2009, soit 26 ans après l'adoption de l'Orphan Drug Act, 2000 produits avaient reçu la désignation orpheline et en août 2008, 326 médicaments orphelins avaient obtenu une AMM de la FDA. Le nombre moyen de produits ayant reçu la désignation orpheline est en constante augmentation : il était de 47 par an entre 1983 et 1989, de 65 par an sur la période 1990-1999, et de 109 par an sur la période 2000-2008.

4.2. La réglementation pédiatrique US

Dès **1979**, la FDA a mis en place un « **labelling requirement** » spécifiant que les textes de labelling devaient indiquer si l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit avaient été spécifiquement évaluées chez les enfants.

En **1994**, un autre texte de loi, le « **Pediatric Labeling Rule** » prévoyait que les industries soumettent toutes les données de la littérature disponibles quant à l'utilisation de leurs médicaments chez les enfants.

Toutefois, ces requis se sont avérés peu efficaces, et un nouveau texte de loi concernant le développement des médicaments dans la population pédiatrique a été introduit aux Etats-Unis en **1997**. Celui-ci s'inscrivait dans l'acte de modernisation de la FDA, le **FDAMA** (US Food and Drug Administration Modernization Act), et prévoyait une période de protection supplémentaire de 6 mois pour les médicaments protégés par un brevet. Le FDAMA a été reconduit en 2002 sous la forme du **BPCA** (Best Pharmaceuticals for Children Act) et complété en 2003 par le **PREA** (Pediatric Research Equity Act).

Le BPCA et PREA ont été à nouveau autorisés en 2007 par le FDAAA (FDA Amendments Act). Le FDAAA a également permis la création de l'**Office of Pediatric Therapeutics** (OPT) au sein de la FDA. La mission principale de l'OPT est d'assurer aux enfants l'accès à des médicaments innovants, sûrs et efficaces.

L'OPT a ainsi mis en place quatre groupes traitant des thématiques suivantes :

- l'éthique : ce groupe s'assure que les études cliniques dans lesquelles sont inclus des enfants répondent aux exigences scientifiques et éthiques pour la population pédiatrique ;
- la sécurité : ce groupe coordonne l'évaluation de la sécurité des médicaments pour lesquels un changement dans l'information produit a été effectué suite à des études pédiatriques ;
- les activités scientifiques : ce groupe travaille en collaboration avec des scientifiques et des évaluateurs de la FDA afin de s'assurer que les études pédiatriques sont adaptées aux enfants et sont menées en accord avec les connaissances scientifiques en vigueur, notamment concernant la relation dose-réponse et l'extrapolation des données obtenues chez les adultes ;
- la collaboration internationale : ce groupe assure une bonne communication entre la FDA et les autres agences, notamment avec l'Agence Européenne.

Voyons maintenant plus en détails les principales provisions du BPCA et du PREA.

o **Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)**

Le BPCA, mis en place en 2002, n'a pas de caractère obligatoire. Il prévoit l'obtention de données pédiatriques sur une **base volontaire** de l'industriel et concerne :

- les produits couverts ou non par un brevet ;
- les indications couvertes ou non par l'AMM, y compris les indications orphelines.

Pour les médicaments couverts par un brevet, le demandeur soumet à la FDA un « Proposed Pediatric Study Request » (PPSR). La FDA va alors évaluer en 120 jours si le besoin de santé public justifie les études pédiatriques.

Le BPCA prévoit également que la FDA prenne l'initiative d'envoyer à l'industriel une « Written Request » afin que des études pédiatriques soient initiées. Celui-ci a alors 180 jours pour accepter ou décliner la proposition de la FDA.

La FDA considère plusieurs éléments avant d'émettre une « Written Request », notamment :

- le **bénéfice de santé publique** : est-ce que le médicament s'adresse à une maladie grave et/ou mettant en jeu le pronostic vital ? Quelles sont les autres alternatives thérapeutiques ? Y'a-t-il des traitements déjà approuvés dans la population pédiatrique dans cette indication ? Quelle est la fréquence d'utilisation de ce médicament hors AMM chez les enfants ?
- les **informations disponibles sur le médicament** : est-ce qu'il existe des alertes concernant la sécurité d'emploi, provenant notamment des études pré-cliniques ou des essais cliniques menés chez les adultes ? Les données de sécurité disponibles sont-elles suffisantes pour initier des études cliniques chez les enfants ? Quel est le rapport bénéfice-risque attendu ?
- les **informations qu'il apparaît nécessaire d'obtenir**: pour quel(s) groupe(s) d'âge des données sont –elles nécessaires ? Quelles sont les études qui permettraient d'obtenir ces données ? Est-ce que ces données pourraient être obtenues à partir de l'extrapolation des résultats des études menées chez les adultes ?

La récompense prévue par le BPCA est une extension de brevet de 6 mois (Pediatric Exclusivity) pour les produits encore protégés par un brevet. A noter toutefois que les produits suivants ne sont pas éligibles aux récompenses prévues par le BPCA : les produits biologiques, les produits génériques, les produits non couverts par un brevet.

Pour ces produits, de même que pour les produits couverts par un brevet pour lesquels l'industriel ne souhaite pas mener d'études dans la population pédiatrique, un accord existe entre la FDA et le secteur public, notamment avec le NIH (National Institute of Health) afin que celui-ci prenne en charge la réalisation de ces études.

Les résultats de toutes les études menées selon le BPCA sont disponibles sur le site de la FDA.

○ **Pediatric Research Equity Act (PREA)**

Mis en place en 2003, ce texte prévoit l'obligation de fournir des données pédiatriques pour toute nouvelle demande d'AMM pour :

- les produits protégés par un brevet ;
- les produits biologiques et chimiques ;
- l'indication pour laquelle est faite la demande d'AMM ;
- tous les sous-groupes de la population pédiatrique.

Le PREA s'applique à tous les produits dont la demande d'AMM a été soumise après le 1^{er} avril 1999.

Le PREA se rapproche du PIP européen du fait de son caractère **obligatoire**, mais deux différences majeures sont à souligner :

- l'absence de récompense ;
- l'exemption des indications orphelines.

D'autre part, tout comme pour le PIP européen, des demandes de dérogations et de reports peuvent être faites pour la totalité ou pour un sous-groupe de la population pédiatrique.

Les conditions requises pour qu'une **dérogation**, partielle ou totale, soit accordée sont les suivantes :

- le demandeur peut justifier qu'il n'est pas possible de réaliser les études dans la totalité ou dans une partie de la population pédiatrique ;
- le demandeur peut justifier que le produit est inefficace ou que son utilisation n'offre pas une sécurité suffisante chez les enfants (cela doit alors apparaître dans les textes de labelling) ;
- le demandeur peut justifier que le bénéfice thérapeutique attendu n'est pas significatif par rapport aux traitements déjà existants et que le produit n'est pas susceptible d'être utilisé par un grand nombre de patients.

Les conditions requises pour qu'un **report**, partiel ou total, soit accordé sont les suivantes :

- l'octroi de l'AMM pour l'utilisation du produit dans la population adulte se fera avant que les études dans la population pédiatrique ne soient terminées ;

- les études pédiatriques doivent être retardées afin que des données additionnelles de sécurité et d'efficacité soient obtenues ;
- le demandeur apporte une justification acceptable quant au report des études pédiatriques.

Le plan du développement pédiatrique (Pediatric Plan) prévu conformément au PREA doit être soumis à la fin des études de phase I pour les produits destinés au traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital ou invalidante. Pour les autres produits, ce plan peut être soumis jusqu'à la fin de la phase II.

4.3 Le « Creating Hope Act of 2010 »

Le *Creating Hope Act* est un projet de loi introduit en **août 2010** afin d'amender les provisions du *Food and Drug Administration Amendments Act* de 2007.

Ce texte de loi de 2007 prévoit en effet la mise en place de mesures incitatives pour les compagnies développant des médicaments destinés au traitement de maladies tropicales et/ou négligées (tuberculose, malaria, dengue...). Selon les provisions de cette loi, une compagnie pharmaceutique ayant reçu l'AMM pour un tel médicament reçoit un « bon pour une évaluation prioritaire » (**priority review voucher**), c'est-à-dire pour une évaluation accélérée par la FDA d'un autre de ses médicaments en 6 mois au lieu de 10 mois.

Du fait que ce bon peut être utilisé pour un médicament blockbuster générant un important chiffre d'affaires, cette mesure incite donc fortement les industries pharmaceutiques à développer un médicament destiné au traitement d'une maladie négligée. En effet, ce « bon pour une évaluation prioritaire » permet de diminuer de 4 à 12 mois le délai d'évaluation par la FDA et donc le délai de mise sur le marché.

Cette mesure permet donc à une compagnie de mettre sur le marché un médicament avant la concurrence. Dans le cas où une compagnie ayant reçu un « bon pour une évaluation prioritaire » ne dispose pas de médicament susceptible de générer un fort chiffre d'affaires, elle a la possibilité de le revendre à une autre compagnie. Selon certains experts, un « bon pour une évaluation prioritaire » aurait une valeur de plusieurs millions de dollars.

Par rapport au texte de 2007, le *Creating Hope Act* introduit la possibilité pour une compagnie développant un médicament destiné au traitement d'une maladie pédiatrique rare de bénéficier également de ce « bon pour une évaluation prioritaire ».

La définition de maladie « rare » étant celle donnée par l'Orphan Drug Act, c'est-à-dire touchant moins de 200 000 personnes aux USA ou dont le développement d'un traitement s'avère non-rentable.

Par ailleurs, les traitements susceptibles d'entrer dans le cadre de ce programme devront être innovants et ne devront pas avoir reçu l'approbation de la FDA pour une indication dans la population adulte.

Cet amendement prévoit également la transmission illimitée des bons pour évaluation prioritaire à une autre compagnie, sous réserve que chaque transfert soit notifié à la FDA. Cette mesure augmente ainsi la valeur d'un tel bon.

Enfin, le *Creating Hope Act* rend obligatoire la soumission, par la compagnie, d'une déclaration de bonne foi quant à son intention de mettre sur le marché le médicament éligible au programme ainsi qu'un rapport décrivant la demande et le processus de distribution de ce dernier. Cette provision vise à s'assurer que les médicaments décrits dans cette loi seront bien mis à disposition des patients dans les meilleurs délais.

4.3. Autres mesures mises en place par la FDA pour les maladies pédiatriques rares

4.3.1 La création d'un poste de Directeur Associé des maladies rares au sein du CDER

Ce nouveau poste a été créé en février 2010. Le Directeur Associé des maladies rares, en collaboration avec l'OOPD, assure la collaboration entre les experts cliniques et scientifiques au sein de la FDA, y compris au sein de l'OPT. Il a également pour mission de promouvoir les innovations scientifiques et réglementaires afin de faciliter le développement et l'approbation de nouveaux traitements destinés aux patients atteints de maladies rares.

4.3.2 La formation des évaluateurs de la FDA

Depuis 2008, la FDA a mis en place une formation annuelle destinée à enseigner aux évaluateurs et aux experts cliniques concernés, les spécificités de l'analyse des essais cliniques menés dans une population de petite taille.

La FDA prévoit également la mise en place de plusieurs groupes de travail focalisés sur les spécificités et les difficultés de la recherche clinique sur les maladies rares.

De nombreuses collaborations ont également été mises en place entre la FDA et des associations de patients, cela afin de permettre plus de transparence.

4.3.3. La création d'un groupe d'évaluation des maladies rares et négligées

En mars 2010, la FDA a créé deux nouveaux groupes d'experts : un groupe d'évaluation des traitements destinés aux maladies rares et un groupe d'évaluation des traitements destinés aux maladies négligées.

D'autre part, la FDA a parrainé une étude débutée en 2009 et visant à évaluer les réglementations nationales concernant la recherche sur les maladies rares et sur les produits destinés au traitement de ces maladies.

4.4. Comparaison des réglementations US et Européenne

4.4.1 Réglementation des médicaments orphelins

Le tableau 6 ci-après récapitule les éléments essentiels concernant la réglementation portant sur les médicaments orphelins prévue par l'Agence Européenne du Médicament et par la FDA aux USA.

Mesures incitatives	EMA	FDA
Cadre legal	Règlement (CE) 141/2000	Orphan Drug Act
Année d'adoption	1999	1983
Seuil de prevalence	5 : 10 000	7.5 : 10 000 (200 000 personnes touchées aux USA)
Exclusivité de marché	10 ans dans les 27 Etats Membres	7 ans
Processus d'évaluation	Procédure centralisée dans les 27 EMs	Possibilité de demande d'évaluation accélérée
Financières	Exemption à 100 % des redevances d'inspections ayant lieu avant l'octroi de l'AMM. Exemption à 50% des redevances relatives à une nouvelle demande d'AMM pour les demandeurs hors PME	Crédits d'impôts sur le coût des essais cliniques (jusqu'à 50%). Orphan Products Grant Program : fonds pour la recherche clinique dans le domaine des maladies rares.
Avis scientifique	Gratuit au cours du développement (assistance au protocole)	/
Incitatives pour les PME	Exemption à 100 % des frais relatifs à une nouvelle demande d'AMM et aux activités post-AMM pour la 1 ^{re} année suivant l'octroi de l'AMM.	/

Tableau 6. Comparaison des réglementations sur les médicaments orphelins US et EU

4.4.2 Réglementation pédiatrique

Nous avons pu voir que les exigences requises par les législations US et européenne pour la soumission des données pédiatriques sont différentes. Ainsi, les discussions avec la FDA concernant la soumission des études pédiatriques sont relativement flexibles et dépendent de la sévérité de la maladie alors que, selon la législation européenne, les exigences sont indépendantes de la sévérité de la maladie.

Les figures 12 et 13 ci-dessous reprennent les différents moments où la soumission d'un plan de développement pédiatrique doit être fait ou envisagé, d'une part auprès de la FDA et d'autre part auprès de l'EMA.

FDA

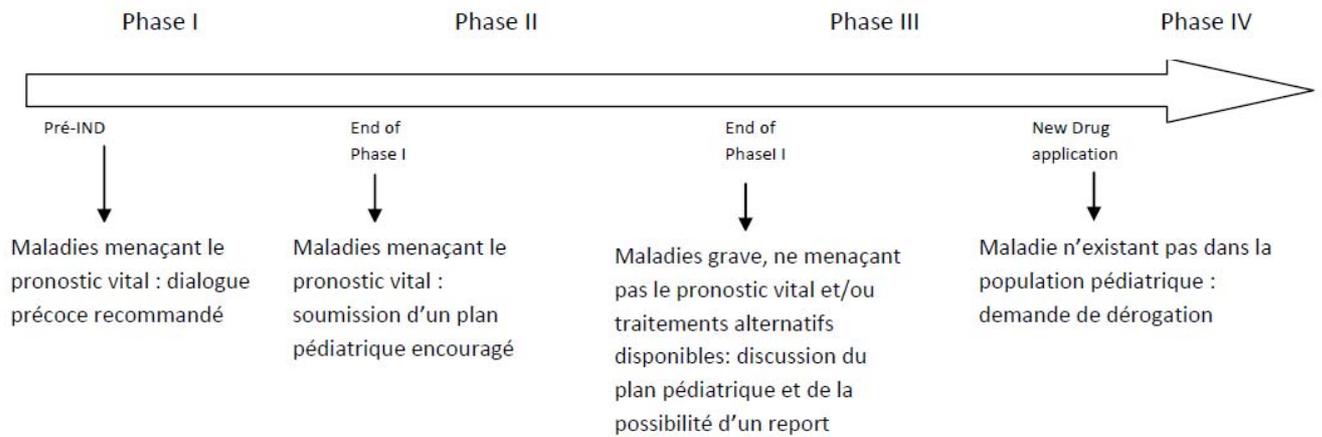


Figure 12. Soumission d'un plan pédiatrique à la FDA

EMA

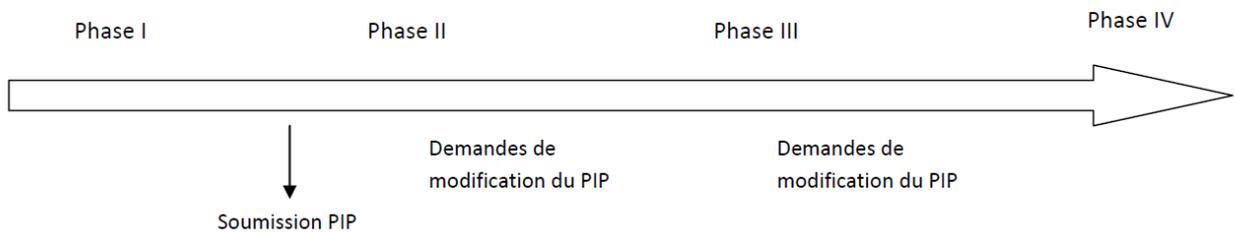


Figure 13. Soumission d'un PIP à l'EMA

Le tableau 7 ci-après reprend les points clés des législations US (BPCA et PREA) et de la législation européenne.

	US BPCA	US PREA	EU
Date d'entrée en vigueur	2002	2003	2007
Caractère	Volontaire	Obligatoire si population cible large et/ou si le bénéfice est significatif. Pour tous les produits dont la demande d'AMM a été soumise après le 1/04/1999.	Obligatoire pour toutes les nouvelles demandes d'AMM, les extensions d'indication, de dosage et/ou de voie d'administration
Document	Soumission d'un PPSR par l'industriel → WR émise par la FDA, ou WR directement émise par la FDA	Pediatric Plans	PIP
Produits concernés	Produits couverts par un brevet ou non. Indications couvertes ou non par l'AMM, y compris les médicaments orphelins	Produits protégés par un brevet. Produits biologiques et chimiques. Indication(s) couverte(s) par l'AMM. Possibilité de demande de dérogation ou de report des études.	Tous. Possibilité de demande de dérogation ou de report des études.
Produits non éligibles	Produits biologiques. Produits génériques. Produits non couverts par un brevet.	Médicaments ayant reçu la désignation orpheline.	Produits génériques ou biosimilaires. Produits homéopathiques.
Soumission	Fin de phase 2	Fin de phase 2	Fin de phase 1
Récompense	Extension de 6 mois du brevet et de l'exclusivité de marché.	Aucune	Extension de 6 mois du SPC Pour les médicaments orphelins : 12 ans d'exclusivité de marché.
Population pédiatrique	< 16 ans	< 16 ans	< 18 ans

Tableau 7. Comparaison des réglementations pédiatriques US et EU

Une différence majeure est à souligner dans le cadre des médicaments orphelins entre les réglementations US et Européenne. En effet, du fait que le PREA ne s'applique pas aux médicaments orphelins, et que le BPCA implique une base volontaire de l'industriel, l'obtention de données pédiatriques pour un médicament dans une indication orpheline donnée n'est pas obligatoire aux Etats-Unis, cela sans que le demandeur n'ait à soumettre de demande de dérogation.

Enfin, contrairement à la législation US, la législation européenne n'exclut pas les médicaments biologiques. Son impact est donc nettement supérieur dans la mesure où une grande partie des médicaments actuellement en développement sont des médicaments biologiques.

Thèse soutenue par : Mlle Aurélie TIREFORD

Titre : Aspects réglementaires des médicaments orphelins destinés à la population pédiatrique : contraintes et opportunités pour l'industrie pharmaceutique.

CONCLUSION

La mise en place des nouvelles législations européennes concernant d'une part les médicaments orphelins, et d'autre part les médicaments pédiatriques, témoigne de la nécessité de mettre au point des traitements destinés à des groupes de patients bien souvent délaissés par l'industrie pharmaceutique.

Dix ans après l'entrée en vigueur du règlement (CE) n° 141/2000, plus de 1000 demandes de désignation orpheline ont été soumises au Comité des Médicaments Orphelins (COMP), et plus de 60 produits ayant reçu la désignation orpheline se sont vus octroyer une AMM. Pourtant, des progrès restent encore à faire afin d'assurer une disponibilité égale des médicaments orphelins à travers l'Union Européenne. En effet, des disparités subsistent entre les différents pays européens en termes de nombre de médicaments orphelins disponibles et de délai de mise sur le marché.

Par ailleurs, la nécessité de mettre au point des médicaments offrant une sécurité et une efficacité d'emploi pour les enfants a conduit à l'adoption du règlement (CE) n°1901/2006, amendé par le règlement (CE) n°1902/2006. Celui-ci rend obligatoire la réalisation d'études dans la population pédiatrique pour toute nouvelle demande d'AMM et pour toute extension de gamme ou demande de nouvelle indication.

Près de quatre ans après sa mise en place, certaines limites de la nouvelle réglementation pédiatrique ont été identifiées et résident dans :

- les **coûts liés aux études complémentaires** (études de toxicologie juvénile, études de mise au point d'une formulation pédiatrique) ;
- les **coûts et la logistique** liés aux **essais cliniques** (infrastructures spécifiques, mise au point d'essais cliniques adaptés à cette population en termes d'analyse statistique et de critères d'évaluation) ;

- les **ressources humaines** nécessaires, à la fois pour l'élaboration des Plans d'Investigation Pédiatriques (PIPs), mais aussi la nécessité d'investigateurs hautement qualifiés pour la réalisation des essais cliniques.

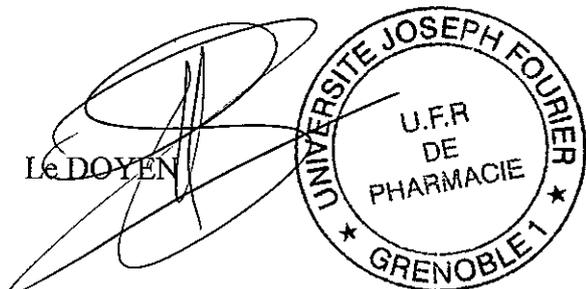
Le développement des médicaments orphelins destinés à la population pédiatrique est un double challenge qu'il est important de mettre en avant puisque près de 75% des médicaments ayant reçu une opinion du COMP sont potentiellement destinés au traitement des enfants. Dans le cas des médicaments orphelins, le bénéfice majeur apporté par le règlement (CE) n° 1901/2006 est l'extension de l'exclusivité de marché de 10 à 12 ans pour l'indication sur laquelle a porté le PIP. D'autres mesures telles que la création d'un réseau européen de recherche en pédiatrie devraient faciliter la recherche clinique chez les enfants atteints d'une maladie rare. L'oncologie est un domaine particulièrement impacté par ces deux réglementations et la mise au point de nouveaux médicaments destinés au traitement des cancers pédiatriques doit s'appuyer sur une stratégie globale de développement et impliquer une collaboration entre l'industrie pharmaceutique et le secteur académique.

Rappelons que les Etats-Unis ont été les précurseurs dans le domaine des médicaments orphelins et pédiatriques. Dans le cadre précis des médicaments orphelins, une des différences majeures avec la réglementation européenne réside dans le caractère facultatif de la soumission d'études pédiatriques auprès de la FDA.

Au final, même si les industriels peuvent percevoir les obligations apportées par la nouvelle réglementation pédiatrique comme une contrainte, cette législation couplée à la réglementation portant sur les médicaments orphelins devrait stimuler la recherche et permettre une meilleure connaissance des maladies rares touchant les enfants. Ces nouvelles réglementations devraient également entraîner une modification du paysage pharmaceutique en favorisant la création de nouvelles Petites et Moyennes Entreprises (PME) possédant une expertise spécifique dans les médicaments orphelins et/ou pédiatriques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 8 novembre 2010



A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized name followed by a horizontal line.

LE PRESIDENT DE LA THESE

Dr. Denis WOUESSISTEWE

BIBLIOGRAPHIE

- Publications

- Altavilla A. et al. (2009). **Activity of Ethics Committees in Europe on issues related to clinical trials in paediatrics: Results of a Survey.** *Pharmaceuticals Policy and Law* 11 (2009); 79-87
- André N., Leblond P., Verschuur A. (2010). **Spécificités pharmacologiques en oncologie pédiatrique.** *Bulletin du Cancer* ; Volume 97, N°2 ; Février 2010.
- Aulois-Griot. (2008). **La mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique dans l'Union Européenne et en France: entre incitations et obligations pour l'industrie pharmaceutique.** *Médecine & Droit* 2008 ; 114-120.
- Aymé S. (2010). **Etat de la R&D dans les maladies rares, 10 ans après le règlement européen du médicament orphelin.** *Presse Med* (2010), doi : 10.1016/j.lpm.2010.02.001.
- Breitkreutz J. (2008). **European Perspectives on Pediatric Formulations.** *Clinical Therapeutics – Vol 30; Number 11*; 2146-2154.
- Buckley B. (2008). **Clinical trials of orphan medicines.** *Lancet* 208; 371:2051-2055.
- Butlen-Ducuing F. et al. (2010). **European Medicines Agency support mechanisms fostering orphan drug development.** *Drug News Perspect* 23(1); January/February 2010; 71-81.
- Cheltob Concé M.C. (2006). **Le médicament orphelin: un cadre juridique incitatif.** *Médecine & Droit* 2006; 176-184.
- Ernest T.B et al. (2007). **Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; Vol 59, 1043-1055.
- Grans-Brangs K.R., Plourde P.V. (2006). **The evolution of legislation to regulate pediatric clinical trials : Present and continuing challenges.** *Advanced Drug Delivery Reviews* 58; 106-115.
- Gross T. **Challenges and practicalities of obtaining parental consent and child assent in paediatric trials.** *Regulatory Rapporteur – Vol 7, N°6, June 2010*
- Heemstra, H.E. et al. (2008) **Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities.** *Drug Discov. Today* 13, 670–676
- Heemstra, H.E. et al. (2008) **Predictors of orphan drug approval in the European Union.** *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 64, 545–552
- Miles Braun M. et al (2010). **Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years.** *Nature Reviews -Drug Discovery*; Vol 9; July 2010; 519-522
- Permanand G., Mossialos E., McKee M.(2007)**The EU's new paediatric medicines legislation: serving children's needs?** *Arch Dis Child* 2007;92:808-811
- Rose K. (2008). **Ethical, Regulatory and Scientific Challenges in Paediatric Drug Development.** *Pharmaceutical Medicine*; Volume 22, Issue 4, pp 221-234.
- Sharma V. (2009). **EU Paediatric Regulation delaying new drugs, says TOPRA survey.** *RAJ Pharma*; 22/09/2009.
- Sinha Y., Cranswick N.E. (2007). **How to use medicines in children: Principles of paediatric clinical pharmacology.** *Journal of Paediatrics and Child Health*; 43 (2007); 107-111.
- Vassal G. **Will children with cancer benefit from the new European Paediatric Medicines Regulation?** *European Journal of Cancer*; Volume 45, Issue 9, June 2009, 1535-1546.

Watson R. (2002). **Drugs industry urged to develop medicines for children**. BMJ. 2002 Mar 9;324(7337):563.

Wellman-Labadie O., Zhou Y. (2010). **The US Orphan Drug Act: Rare disease research stimulator or commercial opportunity?** Health Policy 95(2010); 216-218.

- Guideline, rapports de l'EMA et textes de loi

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). **Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population**. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 (21/09/2006)

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). **Guideline on Clinical Trials in Small Populations**. CHMP/EWP/83561/2005 (27/07/2006).

Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). **Committee for Orphan Medicinal Products. Monthly Report 7-8 July 2010**. (EMA/COMP/364048/2010 Corr.); 26/07/2010.

Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). **Note for guidance on the format and content of the annual report on the state of development of an orphan medicinal product** (EMA/COMP/189/2001 Rev. 2) – 20 Avril 2010

European Medicines Agency (EMA). **EMA Public Statement on Fee Reduction for Designated Orphan Medicinal Products**. EMEA/63200/2009 (4/02/2009).

European Medicines Agency (EMA). **European Medicines Agency Guidance for Companies requesting Scientific Advice and Protocol Assistance**. EMEA-H-4260-01-Rev.6 (21/05/2010).

European Medicines Agency (EMA). **Report to the European Commission – Companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the paediatric regulation and companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation covering the years 2007 to 2009** (EMA/50813/2009); 27 April 2010

European Medicines Agency (EMA). **“Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population”**. (CPMP/ICH/2711/99). Janvier 2005.

European Medicines Agency (EMA). **European Medicines Agency Guidance for Companies requesting Scientific Advice and Protocol Assistance**. (EMEA-H-4260-01-Rev.6); 21/05/2010.

European Medicines Agency (EMA). **The Network of Paediatric Networks at the EMEA. Implementing Strategy**. (EMEA/MB/543523/2007); 15/01/2008.

European Medicines Agency (EMA). **Report on first workshop on a European Paediatric Research Network, 16 February 2009**. (EMEA/105690/2009); 3/03/2009.

European Medicines Agency (EMA). **Report on second workshop of the European Paediatric Research Network (EnprEMA), 16 March 2010**. (EMA/205816/2010); 5/05/2010.

European Medicines Agency (EMA). **Orphan medicines in number: The success of ten years of orphan legislation** (EMA/279601/2010); 03/05/2010.

European Medicines Agency/Paediatric Committee (EMA/PDCO). **Meeting highlights from the Paediatric Committee, 14-16 July 2010** (EMA/PDCO/451774/2010).

Paediatric Committee (PDCO). **Meeting highlights from the Paediatric Committee, 14-16 July 2010**. (EMA/PDCO/451774/2010).

International Conference on Harmonisation Tripartite Guideline **E11 “Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population”**. 20 juillet 2000.

Règlement (CE) n°141/2000 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. Journal Officiel des Communautés Européennes du 22.01.2000; L 18/1-5.

Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004. Journal Officiel des Communautés Européennes du 27.12.2006; L 378/1-19.

Règlement (CE) n° 1902/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 20 décembre 2006 modifiant le règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie. Journal Officiel des Communautés Européennes du 27.12.2006; L 378/20-21.

Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Journal Officiel des Communautés Européennes du 1.05.2001; L 121/34 – 44.

Best Medicines for Children Act (BPCA); January, 4 2002 ; Public Law 107-109.

Pediatric Research Equity Act (PREA) of 2003 ; Public Law 108-155.

Food and Drug Administration Amendments Act of 2007; Public Law 110- 85.

Creating Hope Act of 2010 (S 3697), introduced in the Senate on 4 August 2010

- Présentations:

De Adrès-Trelles F. **The Paediatric Committee (PDCO) and the Paediatric Investigation Plan (PIP). What is relevant for Rare Diseases? The regulation on paediatric medicines to stimulate useful research on medicines for children is already in its 3rd year.** Présenté le 14 mai 2010 lors de la 5^{ème} conférence Européenne sur les maladies rares, Krakow (13-15 mai 2010).
http://www.rare-diseases.eu/2010/IMG/File/Session_4_Fernando%20Andres%20Trelles.pdf

Edfjäll C. **EMA Conference 10 yrs of EU OMP Regulation. Pharmaceutical Industry Perspective.** Présenté au cours de la conférence tenue par l'EMA à l'occasion des 10 ans de la Réglementation portant sur les médicaments orphelins (les 3 et 4 mai 2010).
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/05/WC500090765.pdf

EMA. **Collaboration and exchange of information between the COMP and the Paediatric Committee.** (20/05/2010). Présenté au cours de la conférence tenue par l'EMA à l'occasion des 10 ans de la Réglementation portant sur les médicaments orphelins (les 3 et 4 mai 2010).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/05/WC500090763.pdf

Fürst-Ladani S. **Challenges for Manufacturers of Orphan Medicinal Products and PIP Case Studies.** Présenté au 22^{ème} EuroMeeting, Monaco (8-10/03/2010).

Lehmann B. **Case Studies. Experience from the Regulators.** Présenté au 2^{ème} DIA Paediatric Forum, Londres (30-31/03/2008).

Mathis L. **Unapproved Drug Workshop Pediatric Studies.** Présenté le 9 janvier 2007. Consulté sur <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm118687.pdf> le 08/09/2010

Rose K. **EU Paediatric Regulation: Strategic Challenges and Opportunities for the Pharmaceutical Industry.** IFAAP (Octobre 2007). http://www.powershow.com/view/114b42-MTU00/EU_Paediatric_Regulation_Strategic_Challenges_and_Opportunities_for_the_Pharmaceutical_Industry (consulté le 07/09/2010).

Rose K. **Impact of the EU Paediatric Regulation: Assessing the first 3 years.** Présenté au 22ème EuroMeeting Monaco(8-10/03/2010).

Tumnavuori A. **EU Paediatric Regulation: How to prepare PIP/waiver dossier?** Présenté à l'EMEA SME Workshop (23/10/2009).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/11/WC500013716.pdf

Westermark K. **10 years of experience with Orphan drugs and challenges for the future.** Présenté le 14 mai 2010 lors de la 5ème conférence Européenne sur les maladies rares, Krakow (13-15 mai 2010).

http://www.rare-diseases.eu/2010/IMG/File/Session_4%20_Westermark.pdf

- Sites Internet et articles en ligne

Borfitz D. **Orphan Drug Research Suddenly in Vogue.** <http://www.ecliniqua.com/2010/08/16/orphan-drug.html>. Consulté le 20/08/2010.

EFPIA. **EFPIA position on PIP submission and approval process improvements**, du 24 juin 2010.

FDA, Déclaration de Jesse L Goodman (FDA's chief scientist and deputy commissioner for science and public health) before Senate HELP Committee, 21 July 2010, **Treating Rare and Neglected Pediatric Diseases: Promoting the Development of New Treatments and Cures.**

Consulté sur <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm219765.htm> Consulté le 12/08/2010.

Healthnewsdigest. com. **Orphan Drugs to Create Paradigm Shift in the Pharmaceuticals Industry.** Article du 6/04/2010), consulté le 15/06/2010 sur

http://healthnewsdigest.com/news/Research_270/Orphan_Drugs_to_Create_Paradigm_Shift_in_the_Pharmaceutical_Industry_printer.shtml

Hoppu K. **A Summary of the EU Paediatric Initiatives.** WHO Expert Consultation on Essential Medicines for Children, 9 - 13 July 2007, Geneva, Switzerland.

Consulté sur http://archives.who.int/eml/expcom/children/Items/EU_Initiatives.pdf le 10/08/2010.

Kids v Cancer press release, August 2010. Consulté sur www.kidsvcancer.org/drugs/ le 12/08/2010.

Meeting Report. **Regulators and Industry Look for Common Ground on EU Paediatric Regulation.** RAJ Pharma. January 2010.

Only for Children Pharmaceuticals. <http://www.o4cp.com>. Dernière consultation le 08/08/2010.

Orphanet. <http://www.orpha.net>. Dernière consultation le 29/09/2010.

Sachs H.C. Pediatric Drug Development : The FDA Experience. CDER Forum for International Drug Regulatory Authorities (2008).

Consulté sur <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM167307.pdf> le 08/09/2010.

Task-force in Europe for Drug Development for the Young.[online]: <http://www.teddyoung.org>. Dernière consultation le 5/07/2010.

Therakind. <http://www.therakind.com/>. Dernière consultation le 08/08/2010.

TOPRA Paediatric Workshop Survey du 15.09.2009. www.topra.org/paediatric-workshop-survey. Dernière consultation le 10/08/2010.

Vanchieri C., Stith Butler A., Knutsen A. (2008). **Addressing the Barriers to Pediatric Drug Development: Workshop Summary** (téléchargé sur <http://www.nap.edu/catalog/11911.html> le 16/08/2010).



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2009-2010

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI - TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

Mise à jour le 03/09/2009



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



PROFESSEUR EMERITE (N=1)

FAVIER

Alain

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=2)

RIEU

Isabelle

Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)

TROUILLER

Patrice

Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)

GAUCHARD

Pierre Alexis

Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

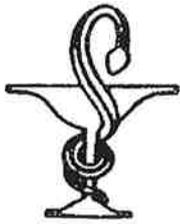
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03/09/2009



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2009-2010

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)



ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	ELAZZOUI Samira	Pharmacie Galénique
ATER	SHEIKH HASSAN Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	MAS Marie	Anglais Master ISM
ATER	ROSSI Caroline	Anglais Master ISM
ATER	SAPIN Emilie	Physiologie Pharmacologie

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

