



HAL
open science

**Le Règlement (CE) n°1901/2006, relatif aux
médicaments à usage pédiatrique en Europe :
autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage
pédiatrique**

Astrid Gaudouin

► **To cite this version:**

Astrid Gaudouin. Le Règlement (CE) n°1901/2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique en Europe : autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01234680

HAL Id: dumas-01234680

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01234680>

Submitted on 27 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 30 octobre 2015

Par

Astrid GAUDOUIN

Née le 27 octobre 1989 à Bois-Guillaume

**Le Règlement (CE) n°1901/2006, relatif aux médicaments à usage
pédiatrique en Europe :**

Autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique

Président du jury : Mr Jean COSTENTIN, Professeur émérite de pharmacologie

Membres du jury : Mme Marie-Laure VAREILLES, Directeur de la coordination internationale
Q/R/V/I, Pierre Fabre

Mr Philippe VERITE, Responsable de la filière Industrie Pharmacie Rouen

Mme Hélène LINCKER, Docteur en pharmacie

REMERCIEMENTS

J'exprime tout d'abord mes sincères remerciements à mes deux directeurs de thèse, le professeur Jean Costentin et Marie-Laure Vareilles, pour la confiance qu'ils m'ont témoignée et pour leur précieuse complémentarité.

J'adresse mes premiers remerciements au professeur Jean Costentin, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Je le remercie également pour son œil averti et ses remarques précieuses lors de la relecture de cet ouvrage. Enfin, sa patience, sa disponibilité à chaque fois que j'ai sollicité son aide et ses nombreux encouragements m'ont permis d'aborder mon travail avec sérénité. Qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Je remercie Marie-Laure Vareilles pour avoir accepté d'encadrer ma thèse. Un immense merci pour son attention et sa disponibilité malgré son emploi du temps chargé, ainsi que pour son expertise en réglementaire qui m'a permis de mener à bien ce travail. Je tiens à lui exprimer également ma profonde reconnaissance pour son accompagnement précieux depuis que j'ai intégré Pierre Fabre en tant que stagiaire et pour m'avoir permis ensuite de débiter ma carrière dans la filiale allemande du groupe.

J'adresse également mes vifs remerciements aux autres membres du jury, Philippe Vérité et Hélène Lincker, pour avoir accepté d'évaluer mon travail. Merci à Philippe Vérité pour sa grande disponibilité et son accompagnement tout au long de mon cursus universitaire dans la filière Industrie. Merci à Hélène Lincker pour sa bonne humeur réconfortante et pour le temps qu'elle a consacré à la relecture de ma thèse.

Je tiens ensuite à remercier Dunja Pfeiffer, responsable market access chez Pierre Fabre Allemagne, et Peggy Michel, chef de projets affaires réglementaires internationales chez Pierre Fabre, pour leur précieuse contribution à cette thèse. Je remercie tout particulièrement Peggy Michel pour avoir pris le temps de répondre à mes nombreuses questions au sujet d'Hemangirol®.

Je remercie Mélanie Petit-Pote pour son enthousiasme et pour ses bons conseils, ainsi qu'Anne-Caroline Fondère et son amie de l'Université de Toronto pour toute l'aide qu'elles m'ont apportée. Je remercie enfin mes amis, de pharmacie et autres, pour les tous bons moments partagés au cours ces belles années d'études.

Pour finir, je remercie ma famille et lui adresse toute mon affection. Merci à mes parents pour leur écoute, leurs conseils avisés et leurs encouragements tout au long de mon parcours scolaire et universitaire. Merci à Isabelle, Antoine, Mathieu et mon grand-père pour leur soutien affectif, et plus particulièrement à Isabelle, dont la belle plume m'a beaucoup aidée. Merci enfin à Gauthier pour ses multiples conseils et ses encouragements pendant ces mois bien remplis de préparation de thèse.

A ma famille.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane
MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER Mme	HCN	Cardiologie
Soumeya BEKRI Mr	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Jacques BENICHOU Mr	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUJA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie

Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la
santé Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCO	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maité NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la
santé Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale

Mr Alain MERCIER UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	14
LISTE DES TABLEAUX	17
LISTE DES FIGURES	18
LISTE DES ANNEXES	19
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION.....	22
1. LA NÉCESSITÉ D'UNE RÉGLEMENTATION POUR LES MÉDICAMENTS À USAGE PÉDIATRIQUE.....	24
1.1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION PÉDIATRIQUE	25
1.1.1. <i>La population pédiatrique</i>	25
1.1.2. <i>Particularités pharmacologiques du nourrisson et de l'enfant</i>	26
1.1.2.1. Particularités Pharmacocinétiques.....	26
1.1.2.2. Particularités Pharmacodynamiques.....	30
1.2. ESSAIS CLINIQUES ET ÉTHIQUE EN PÉDIATRIE	33
1.2.1. <i>Etat des lieux des essais cliniques en pédiatrie</i>	35
1.2.1.1. L'intérêt de la recherche sur les enfants.....	35
1.2.1.2. Les difficultés de mise en œuvre des essais cliniques en pédiatrie	36
1.2.2. <i>Cadre juridique et encadrement des essais cliniques en pédiatrie avant 2007</i>	37
1.2.2.1. Les textes internationaux	37
1.2.2.2. Les textes européens.....	39
1.2.3. <i>Aspects éthiques des essais cliniques en pédiatrie</i>	40
1.2.3.1. Les grands principes éthiques de la recherche biomédicale.....	40
1.2.3.2. Conditions de validité de la recherche biomédicale en pédiatrie.....	41
1.2.3.3. Régulation de la recherche en pédiatrie	44
1.3. ETAT DES LIEUX DES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES	48
1.3.1. <i>Qu'est-ce qu'un médicament pédiatrique ?</i>	48
1.3.1.1. Définition et statut juridique	48
1.3.1.2. Différentes classes de médicaments pédiatriques.....	49
1.3.2. <i>Développement difficile et rareté des médicaments pédiatriques</i>	51
1.3.2.1. Pourquoi les médicaments pédiatriques sont-ils rares ?	51
1.3.2.2. Médicaments prescrits hors AMM ou non-autorisés.....	52
2. LE RÈGLEMENT EUROPÉEN SUR LES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES.....	57
2.1. LA MISE EN PLACE PROGRESSIVE DU RÈGLEMENT EUROPÉEN SUR LES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES	58
2.1.1. <i>Le modèle de la réglementation pédiatrique aux USA</i>	58
2.1.1.1. La mise en place d'une législation à caractère incitatif.....	59
2.1.1.2. La mise en place d'une législation à caractère contraignant	60
2.1.1.3. Le « Food and Drug Administration Amendments Act », 2007.....	62
2.1.2. <i>Une réglementation européenne récente</i>	63
2.1.2.1. Table ronde d'experts à l'EMA, 1997	63
2.1.2.2. La Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), 1998.....	64
2.1.2.3. La Résolution du Conseil des ministres européen, 2000.....	64
2.1.2.4. Le « Better medicines for children », 2002	65
2.1.2.5. L'adoption du règlement européen sur les médicaments pédiatriques, 2004-2007.....	66
2.2. LE CONTENU DU RÈGLEMENT EUROPÉEN SUR LES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES	68

2.2.1.	<i>Objectifs et dispositions du règlement européen sur les médicaments pédiatriques</i>	68
2.2.1.1.	Objectifs et champ d'application.....	68
2.2.1.2.	Un système d'incitations et de récompenses	69
2.2.1.3.	Sanctions de non-respect du règlement européen sur les médicaments pédiatriques	72
2.2.2.	<i>Les principales mesures du règlement européen sur les médicaments pédiatriques</i>	73
2.2.2.1.	Comité pédiatrique de l'Agence européenne des médicaments.....	73
2.2.2.2.	Plan d'investigation pédiatrique	75
2.2.2.3.	Demande de dérogation, de report et de modification d'un PIP.....	79
2.2.2.4.	Exigences autour de l'autorisation de mise sur le marché	81
2.2.3.	<i>Autres mesures prévues</i>	84
2.2.3.1.	Réseau européen pour la recherche en pédiatrie.....	85
2.2.3.2.	Base de données européenne sur les essais cliniques	85
2.2.3.3.	Evaluation des données existantes par le programme « Paediatric worksharing »	87
2.2.3.4.	Inventaire des besoins thérapeutiques en pédiatrie	87
2.2.3.5.	Conseil scientifique du comité pédiatrique.....	88
2.3.	ETAT DES LIEUX À SEPT ANS.....	91
2.3.1.	<i>Recherche et développement des médicaments pédiatriques</i>	91
2.3.1.1.	Retour sur les plans d'investigation pédiatrique.....	91
2.3.1.2.	Retour sur les essais cliniques en pédiatrie.....	93
2.3.2.	<i>Accessibilité des médicaments autorisés pour une utilisation en pédiatrie</i>	95
2.3.2.1.	Données sur les médicaments pédiatriques	95
2.3.2.2.	Récompenses et incitations.....	97
2.3.3.	<i>Informations sur l'usage des médicaments dans la population pédiatrique</i>	98
2.3.4.	<i>Impact sur les médicaments destinés à l'adulte et limitation des essais cliniques inutiles</i>	98
3.	LES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ EN VUE D'UN USAGE PÉDIATRIQUE	100
3.1.	UNE MESURE PARTICULIÈRE DU RÈGLEMENT EUROPÉEN SUR LES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES	101
3.1.1.	<i>Brevet, CCP et protection des données du dossier d'AMM</i>	101
3.1.1.1.	Brevet	101
3.1.1.2.	Certificat complémentaire de protection.....	104
3.1.1.3.	Protection des données du dossier d'autorisation de mise sur le marché	108
3.1.2.	<i>Qu'est-ce qu'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique ?</i>	109
3.1.2.1.	Définition et conditions d'accès à la « PUMA »	109
3.1.2.2.	Avantages d'une « PUMA ».....	111
3.1.2.3.	Le financement de la recherche en pédiatrie sur les médicaments hors brevet.....	113
3.2.	HEMANGIOL [®] , UN RARE EXEMPLE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN VUE D'UN USAGE PÉDIATRIQUE	116
3.2.1.	<i>Qu'est-ce qu'un hémangiome infantile ?</i>	116
3.2.1.1.	Définition	116
3.2.1.2.	Facteurs de risque	117
3.2.1.3.	Evolution.....	118
3.2.1.4.	Complications	119
3.2.1.5.	Diagnostic	121
3.2.2.	<i>Le propranolol comme traitement des hémangiomes infantiles</i>	121
3.2.2.1.	Etat des lieux des traitements disponibles avant Hemangiol [®]	121
3.2.2.2.	La découverte de l'effet du propranolol sur les hémangiomes infantiles	125
3.2.3.	<i>Le développement du médicament</i>	127
3.2.3.1.	La raison de la demande de « PUMA »	127
3.2.3.2.	Le plan d'investigation pédiatrique.....	129
3.2.3.3.	Développement clinique du médicament	133
3.2.3.4.	Forme pharmaceutique et formulation pédiatrique.....	136

3.2.4.	<i>L'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique</i>	139
3.2.4.1.	La procédure de demande de « PUMA »	139
3.2.4.2.	Une « PUMA » pour Hemangiol®	141
3.2.4.3.	Plan de gestion des risques	142
3.2.4.4.	Bilan pour le laboratoire.....	143
3.3.	ÉTAT DES LIEUX ACTUEL DU SYSTÈME DES « PUMA » ET PERSPECTIVES D'AMÉLIORATION	145
3.3.1.	<i>Etat des lieux actuel</i>	145
3.3.2.	<i>Perspectives d'amélioration et situation aux USA</i>	148
CONCLUSION		152
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		154
ANNEXES		163

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des réglementations pédiatriques aux USA et dans l'Union européenne.	90
Tableau 2 : Avis rendus sur les plans d'investigation pédiatrique et les dérogations. (d'après European Medicines Agency, 2015 (1))	92
Tableau 3 : Données sur les essais cliniques en pédiatrie au cours du temps. (d'après European Medicines Agency, 2015 (1))	94
Tableau 4 : Nombre d'enfants recrutés dans des essais cliniques au cours du temps. (d'après European Medicines Agency, 2015 (1))	95
Tableau 5 : Nombre de nouvelles AMM avec indications pédiatriques (IP) entre 2007 et 2011. (d'après Commission européenne, 2013 et European Medicines Agency, PDCO, 2012)	95
Tableau 6 : Nombre de nouvelles indications pédiatriques (IP) entre 2007 et 2011. (d'après la Commission européenne, 2013 et European Medicines Agency, PDCO, 2012)	96
Tableau 7 : Nombre de nouvelles formes pharmaceutiques (FP) adaptées à la pédiatrie entre 2007 et 2011. (d'après Commission européenne, 2013 et European Medicines Agency, PDCO, 2012)	96
Tableau 8 : Incitations financières pour les demandes de « PUMA ». (d'après European Medicines Agency, 2015 (3)).....	112
Tableau 9 : Mesures prévues dans le plan d'investigation pédiatrique du propranolol hydrochloride approuvé par l'EMA le 21 janvier 2013. (d'après European Medicines Agency, 2013 (4)).....	131
Tableau 10 : Nombre de demandes d'AMM soumises et d'avis émis par le CHMP, par type de produit, par année, entre janvier 2012 et août 2015. (d'après European Medicines Agency, 2015 (4)).....	145

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les étapes du développement d'un médicament.....	34
Figure 2 : Chronologie de la mise en place des réglementations pédiatriques aux USA et dans l'Union européenne.	67
Figure 3 : Le plan d'investigation pédiatrique dans le cadre du développement d'un médicament.	82
Figure 4 : Domaines thérapeutiques abordés par les plans d'investigation pédiatrique entre 2007 et 2011. (d'après Commission européenne, 2013)	93
Figure 5 : Brevet de médicament et certificat complémentaire de protection.	107
Figure 6 : Structure chimique du principe actif d'Hemangirol® (Propranolol hydrochloride). (d'après European Medicines Agency, 2014 (2)).....	125
Figure 7 : La procédure centralisée pour l'enregistrement d'un nouveau médicament. (d'après Les entreprises du médicament, 2012)	140

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1 Résumé EPAR d'Hemangiol® (propranolol) à l'attention du public.
(d'après European Medicines Agency, 2014 (3))
- Annexe 2 Résumé du plan de gestion des risques d'Hemangiol® (propranolol).
(d'après European Medicines Agency, 2014 (5))

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM / MA	Autorisation de mise sur le marché / Marketing authorisation
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BPCA	Best Pharmaceuticals for Children Act
CBE	Convention sur le brevet européen
CCP	Certificat complémentaire de protection
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CIOMS	Conseil international des organisations de sciences médicales
CMDh	Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
EEE	Espace économique européen
EMA	European medicines agency
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EnprEMA	European network of paediatric research at the European medicines agency
EPAR	European public assessment report
EudraCT	European Union drug regulating authorities Clinical Trials database
FDA	Food and Drug Administration
FDAAA	Food and Drug Administration Amendments Act
FDAMA	Food and Drug Administration Modernization Act
FDASIA	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
ICH	International conference on harmonisation
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPT	Office of pediatric therapeutics
PC / PC	Procédure centralisée / Centralised procedure
PDC / DCP	Procédure décentralisée / Decentralised procedure
PDCO	Paediatric committee
PEG	Pediatric Experts Group
PeRC	Pediatric Review Comite
PGR	Plan de gestion des risques
PIP	Plan d'investigation pédiatrique

PPSR	Proposed pediatric study request
PREA	Pediatric Research Equity Act
PRM / MRP	Procédure de reconnaissance mutuelle
PTN	Pediatric trials network
PSP	Pediatric study plan
PUMA	Paediatric-use marketing authorisation
PWR	Pediatric written request
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
R&D	Recherche et développement
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
UE	Union européenne
SPC	Supplementary protection certificate
USA	United States of America
WMA	World medical association

INTRODUCTION

La population pédiatrique occupe une place importante dans l'Union européenne. En 2010, l'ensemble des individus âgés de moins de 18 ans, prématurés compris, représentait près de 21% de la population totale, soit plus de 100 millions de personnes (Commission européenne, 2013). Néanmoins, plus de la moitié des médicaments prescrits à cette population n'a pas été développé, testé, ni autorisé en vue d'un usage pédiatrique. De ce fait, entre 36% et 100% des médicaments sont prescrits chez l'enfant en-dehors des conditions d'autorisation de mise sur le marché (Pflieger et Bertram, 2014).

Les raisons de cette situation sont diverses. Encore récemment et pour des raisons éthiques évidentes, aucun essai clinique n'était mené sur les enfants, considérés comme des personnes vulnérables. L'étroitesse du marché visé, ainsi que la complexité et le coût de développement des médicaments destinés à la population pédiatrique rendent, par ailleurs, les laboratoires pharmaceutiques peu enclins à développer ce type de médicaments. Le problème est accentué lorsqu'il s'agit de médicaments déjà autorisés, qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle, le retour sur investissement étant moins assuré.

Les enfants ne sont pourtant pas des « adultes miniatures » : ils présentent des particularités physiologiques et métaboliques qui, d'une part, diffèrent de celles de l'adulte et d'autre part, varient d'une classe d'âge à l'autre de la population pédiatrique. Extrapoler les doses adultes à l'enfant en se fondant sur un simple rapport taille/poids peut exposer ce dernier à des effets indésirables ou au contraire à une inefficacité du traitement. Ainsi, la rareté des médicaments spécifiquement développés pour la population pédiatrique et l'absence d'information scientifique disponible sur l'utilisation des médicaments en pédiatrie constituent un réel problème de santé publique.

Le *Règlement (CE) n°1901/2006* a été adopté dans l'optique de résoudre ce problème. Entré en vigueur en le 26 janvier 2007, il a pour principaux objectifs de faciliter l'accessibilité de médicaments dûment autorisés en vue d'un usage pédiatrique et de garantir la disponibilité d'informations précises sur leur utilisation au sein des différents sous-ensembles de la population pédiatrique. Pour atteindre ces objectifs, le règlement a mis en place un système associant obligations, incitations et récompenses, dont la nature dépend du statut du médicament concerné.

Concernant les médicaments déjà autorisés, qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle, ils sont tout autant susceptibles de présenter des propriétés thérapeutiques intéressantes en pédiatrie que les autres médicaments. C'est pourquoi, afin de promouvoir la recherche en pédiatrie sur de tels médicaments, un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché a été créé : l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique ou « *Paediatric-use marketing authorisation* » (PUMA). Elle s'applique aux médicaments qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle et qui sont développés exclusivement en vue d'un usage pédiatrique.

Le système des « PUMA », qui implique un certain nombre d'incitations et de récompenses avantageuses pour les industriels, n'a cependant pas encore rencontré le succès escompté : depuis l'entrée en vigueur du *Règlement (CE) n°1901/2006* il y a 7 ans, seules deux autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique ont été accordées.

Cette thèse s'intéresse au système particulier des autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.

La première partie rendra compte de la nécessité d'une réglementation européenne sur les médicaments à usage pédiatrique, à travers la description des spécificités de la population pédiatrique et des essais cliniques en pédiatrie, ainsi que de la situation actuelle des médicaments utilisés en pédiatrie.

La deuxième partie retracera la mise en place du *Règlement (CE) n°1901/2006*, présentera ses différentes mesures et s'achèvera par une courte analyse de l'efficacité des mesures du règlement 7 ans après sa mise en œuvre.

La troisième partie sera consacrée à l'étude du système des autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA). Dans un premier temps, une définition de cette autorisation de mise sur le marché particulière sera donnée. Dans un second temps, à travers l'exemple d'Hemangirol®, la procédure d'obtention d'une des deux seules « PUMA » à avoir été accordée depuis 2007 sera présentée. Enfin, un bilan de ce système sera établi et quelques perspectives d'amélioration seront proposées.

1. La nécessité d'une réglementation pour les médicaments à usage pédiatrique

La prise de conscience de la vulnérabilité particulière des enfants aux effets des médicaments s'est faite tardivement. Des accidents graves, liés aux effets toxiques de certains médicaments chez l'enfant, ont attiré l'attention sur la particularité des effets des médicaments notamment chez le nouveau-né et le jeune enfant. Un des drames les plus connus est celui du thalidomide à la fin des années 1950, un anti-nauséeux prescrit aux femmes enceintes qui a entraîné d'importantes malformations (phocomélies) chez plus de 12000 nouveau-nés dans le monde. D'autres drames dans l'Histoire de la médecine pédiatrique peuvent être cités, tel que celui du chloramphénicol, un antibiotique largement utilisé chez l'adulte qui a conduit au décès d'enfants dans les années 1950. Moins graves, dans les années 1970, de nombreuses dysplasies et dyschromies dentaires en pédiatrie ont été induites par les tétracyclines.

Il a ainsi pu être observé au cours du XXème siècle que sans étude spécifique des effets des médicaments sur l'organisme des enfants, certains d'entre eux se sont révélés de véritables poisons. De même, un lien a pu être établi entre la prise de certains médicaments chez la femme enceinte et la survenue d'accidents graves ou de malformations chez le fœtus ou le nouveau-né, ou de révélation plus tardive.

De ce fait, alors que pendant longtemps il n'était pas considéré comme éthique de mener des essais cliniques chez les enfants en raison de leur vulnérabilité, il est aujourd'hui, au contraire, estimé comme non éthique de mettre sur le marché des produits destinés aux enfants qui n'ont pas été testés expressément chez eux.

Afin de comprendre pourquoi il était devenu nécessaire et urgent d'un point de vue sanitaire de mettre en place une réglementation pédiatrique en Europe et en quoi cela a été complexe, ce premier développement s'intéresse à trois aspects : les spécificités de la population pédiatrique ; la question de l'éthique dans le cadre des essais cliniques en pédiatrie ; enfin, la situation des médicaments utilisés en pédiatrie.

Pour faciliter la lecture de cet ouvrage, le terme « règlement pédiatrique européen » sera utilisé par la suite pour désigner le *Règlement (CE) n°1901/2006*, de même que le terme « PUMA » sera utilisé pour désigner les autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (« *Paediatric-use marketing authorisations* »).

1.1. Caractéristiques de la population pédiatrique

Il convient de considérer en matière de pédiatrie, que « l'enfant n'est pas un adulte miniature ». La population pédiatrique regroupe, en effet, des individus en développement, dont le corps et les organes sont en croissance et en maturation. Cette population est très hétérogène.

Une définition de la population pédiatrique sera proposée dans une première partie ; la seconde partie énumèrera les caractéristiques de cette population sur le plan pharmacologique.

1.1.1. La population pédiatrique

Au sein de l'Union européenne, la population pédiatrique correspond à l'ensemble des patients de moins de 18 ans : de la naissance (dont les nouveau-nés prématurés) à l'âge de 17 ans inclus.

Cependant, il est évident que la physiologie d'un enfant de 17 ans est proche de celle d'un adulte et est très différente de celle d'un enfant de 5 ans et plus encore d'un nourrisson. La population pédiatrique est donc une population très hétérogène.

De ce fait, afin de tenir compte de la maturation des différents systèmes d'un individu en fonction de son âge, le *Guideline ICH E11*, relatif aux essais cliniques en pédiatrie, précise cinq catégories d'âge dans la population pédiatrique, qui correspondent à des stades de développement différents :

- nouveau-né prématuré : moins de 37 semaines de gestation ;
- nouveau-né à terme : de 0 à 27 jours ;
- nourrisson : de 28 jours à 23 mois ;
- enfant : de 2 à 11 ans ;
- adolescent : de 12 à 16 ou 18 ans selon les pays (18 en Europe).

1.1.2. Particularités pharmacologiques du nourrisson et de l'enfant

La population pédiatrique subit une série de transformations physiologiques rapides, qui modifient :

- le devenir de nombreux médicaments dans l'organisme : il s'agit de leur pharmacocinétique ;
- la réponse à certains médicaments : il s'agit de la pharmacodynamie.

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie diffèrent considérablement d'une catégorie d'âge à l'autre de la population pédiatrique et très profondément de celles attendues chez l'adulte. Ceci explique qu'il n'est pas possible d'extrapoler des données acquises chez les adultes à la population pédiatrique et rend ainsi compte de la nécessité de l'évaluation des médicaments à usage pédiatrique (Autret-Leca *et al.*, 2006).

La connaissance de la pharmacocinétique du médicament chez l'enfant s'est développée tout d'abord par le biais d'observations cliniques, qui ont permis la prévention primaire de nombreux accidents médicamenteux. Puis plus tard, la mise au point de techniques de dosage a permis de faire des études de cinétique, par des séries de dosages répétés sur de petites quantités de plasma.

1.1.2.1. Particularités Pharmacocinétiques

Sur le plan pharmacocinétique, les modifications portent sur les quatre étapes du devenir des médicaments dans l'organisme : la résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

Résorption

La résorption est le processus par lequel le médicament passe de son site d'administration dans la circulation générale. Elle se mesure par la biodisponibilité, c'est à dire par la fraction de dose administrée de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Ce processus peut être influencé par des caractéristiques liées au médicament (forme pharmaceutique, solubilité, etc.), mais aussi au patient (âge, surface et perméabilité de la peau s'il s'agit d'une application cutanée, etc.).

Certains paramètres physiologiques sont particuliers à l'enfant (Reboul Salze, Inserm, 2010) :

- le rapport du poids corporel sur la surface de la peau et la perméabilité cutanée sont plus importants chez l'enfant que chez l'adulte ;
- la surface de l'intestin et sa perméabilité sont plus importantes chez l'enfant, ce qui signifie qu'une plus grande quantité de médicament peut être résorbée ;
- la fonction pancréatique est immature chez l'enfant de moins d'un an. De ce fait, certaines enzymes (trypsine, chymotrypsine, lipase) nécessaires à la résorption peuvent ne pas être encore présentes.

La voie d'administration joue également un grand rôle dans l'effet des médicaments utilisés en pédiatrie et doit être choisie de façon à ce que le médicament administré soit le plus efficace et le moins toxique possible (Strolin Benedetti et Baltes, 2002) :

- la résorption des médicaments chez le jeune enfant est ralentie par voie **orale**. Les médicaments accèdent dans le sang généralement plus tardivement que chez l'adulte ;
- par voie **intramusculaire**, la résorption est réduite et aléatoire chez le nouveau-né, car ses masses musculaires sont faibles et le flux sanguin local est peu abondant ;
- la résorption est augmentée par voie **cutanée**, notamment chez l'enfant de moins d'un an dont la peau est très perméable et très vascularisée, et dont la couche cornée est fine et peu kératinisée. De plus, la surface corporelle rapportée au poids est large : à dose égale, la biodisponibilité chez le nouveau-né est 2,7 fois plus importante que chez l'adulte. Il faut alors surveiller le risque de surdosages et d'intoxications ;
- la résorption par voie **rectale**, en théorie peu modifiée, est en réalité très aléatoire, car elle dépend du degré de remplissage de l'ampoule rectale. Par conséquent, il est conseillé d'éviter cette voie, sauf en cas d'intolérance gastrique ou quand la voie orale n'est pas possible.

Distribution

La distribution est l'étape de diffusion des médicaments dans tous les compartiments à partir du sang. Cette étape dépend des caractéristiques physico-chimiques des médicaments, de leur liaison aux protéines plasmatiques et du milieu dans lequel ils diffusent.

La taille des compartiments hydriques chez l'enfant et le nourrisson est relativement élevée : un nouveau-né est constitué d'environ 80% d'eau, alors que les adultes n'en sont constitués en moyenne que de 55 à 65% (Strolin Benedetti et Baltes, 2002). Cela influence la distribution des médicaments en fonction de leur solubilité : les médicaments hydrosolubles diffuseront de manière plus large, que les médicaments liposolubles. De ce fait, pour de nombreux médicaments administrés chez l'enfant, le volume de distribution rapporté au poids est plus élevé que chez l'adulte et il sera alors nécessaire d'administrer des doses unitaires rapportées au poids plus élevées que chez l'adulte. Cette proportion en eau diminue entre un et deux ans jusqu'à atteindre celle de l'adulte. En revanche, le tissu grasseux chez l'enfant est moins important que chez l'adulte. Il faudra surveiller les risques de surdosage chez l'enfant avec les médicaments lipophiles (Reboul Salze, Inserm, 2010).

De plus la liaison aux protéines plasmatiques, telles que l'albumine, est réduite surtout dans la première année de vie (Loichot et Grima, 2004). Or, c'est la fraction libre d'un médicament, qui est active, car elle est susceptible de diffuser et d'atteindre le site d'action. Une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques entraîne ainsi une plus grande sensibilité à certains médicaments et demande de faire preuve d'une plus grande prudence vis-à-vis des surdosages en période néonatale et notamment en cas de co-prescriptions de médicaments fortement liés, tels que les sulfamides et la ceftriaxone (Autret-Leca, 2010).

Métabolisme

Le métabolisme d'un médicament est l'étape de sa transformation en un ou plusieurs composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique, par une réaction enzymatique. Cette étape peut se faire au niveau de nombreux sites de biotransformation (poumon, rein, intestin, peau, etc.), dont le principal est le foie.

Le métabolisme et l'élimination d'un médicament peuvent être mesurés par sa clairance : elle représente le volume de plasma ou de sang, qui en est totalement débarrassé par unité de temps (en mL/min). Dans le cas de l'étape de métabolisme hépatique, il s'agit de la clairance métabolique. Elle dépend de la clairance intrinsèque - c'est-à-dire de la capacité des systèmes enzymatiques à métaboliser le médicament indépendamment des autres facteurs - et de la fraction libre plasmatique du médicament.

Les différentes voies métaboliques ne sont pas, tant s'en faut, toutes matures dès la naissance. Des voies métaboliques, telles que les réactions de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) et de

phase II (glucuroconjugaison, acétylation, méthylation, conjugaison au glutathion), ont une activité moins importante que chez l'adulte. Cela a pour conséquence de réduire la clairance de nombreux médicaments (paracétamol, diazépam, etc.) et nécessite de diminuer leur dose quotidienne (Autret-Leca, 2010).

Enfin, en ce qui concerne plus précisément le métabolisme hépatique des médicaments, les cytochromes P450, éléments fondamentaux aux biotransformations (réactions de phase I), présentent un profil ontogénique variable (Diezi, 2009) :

- les isoenzymes CYP2D6 et 2E1, apparaissent dès le 2^{ème} jour de vie (quel que soit l'âge gestationnel) ;
- le CYP2C apparaît dans les semaines qui suivent la naissance ;
- le CYP1A2 apparaît dans les mois qui suivent la naissance ;
- le CYP3A7, absent chez l'adulte, prédomine dans le foie fœtal ; il laisse place au CYP3A4 quelques semaines après la naissance. De ce fait, un médicament substrat du CYP3A4, mais pas du 3A7, verra son métabolisme diminuer chez le nouveau-né. Il faudra alors veiller à administrer des doses inférieures à celles de l'adulte (Autret-Leca *et al.*, 2006).

Au contraire, après les premiers mois de vie, l'activité métabolique peut dépasser celle de l'adulte, ce qui entraîne une clairance plus élevée et nécessite donc d'augmenter proportionnellement la dose quotidienne de certains médicaments après la période néonatales (théophylline, carbamazépine, ciclosporine, digoxine, etc.) (Autret-Leca, 2010).

La vitesse de maturation des différentes voies métaboliques est à prendre en compte lors de l'adaptation des posologies. Il faut être particulièrement vigilant lorsque des inducteurs enzymatiques ont été administrés à la mère en fin de grossesse, comme le phénobarbital. Ces derniers peuvent en effet modifier les variations au cours de la maturation des voies métaboliques chez le nouveau-né et augmenter la vitesse d'élimination de certains médicaments (Dupont, 2011).

Élimination

L'élimination d'un médicament se fait soit après sa biotransformation (métabolisme), soit directement sous sa forme native. Elle peut être opérée par le rein, par filtration glomérulaire ou sécrétion tubulaire ; ou par le foie, dans la bile, après la traversée du foie par le médicament ; ou encore par d'autres émonctoires (élimination pulmonaire, lacrymale, sudorale, salivaire ou lactée).

L'élimination, se faisant principalement par le rein, les fonctions de ce dernier ne sont pas matures pendant les premiers jours de vie (Loichot et Grima, 2004) :

- la filtration glomérulaire est réduite de 30% en période néonatale ; elle devient rapidement comparable à celle de l'adulte au cours du premier mois de vie (Autret-Leca, 2010) ;
- la sécrétion tubulaire, elle, devient mature au cours du second mois de vie ;

Cette immaturité rénale à la naissance contribue à l'augmentation de la demi-vie d'élimination de certains médicaments et peut donc conduire à une augmentation de la fréquence et de la gravité des effets indésirables des médicaments éliminés par cette voie. Cela implique d'administrer les médicaments concernés, tels que les céphalosporines (Strolin Benedetti et Baltes, 2002), à moindre dose que chez l'adulte et d'augmenter les intervalles entre chaque dose (Autret-Leca *et al.*, 2002).

Conclusion

L'adaptation des thérapeutiques est donc plus complexe dans la population pédiatrique, du fait de l'évolution permanente et rapide des paramètres influençant la pharmacocinétique, tels que le poids, la surface corporelle, la maturité enzymatique ou encore l'état de la fonction rénale. Toutes ces particularités nécessitent d'appliquer des schémas posologiques différents (dose unitaire rapportée au poids, voie d'administration, espacement des prises...), d'une part, entre enfants et adultes, et d'autre part, d'une classe d'âge à l'autre de la population pédiatrique.

1.1.2.2. Particularités Pharmacodynamiques

La pharmacodynamie d'un médicament est l'étude de l'effet de ce médicament sur l'organisme.

Un médicament possède :

- un effet principal, qui est recherché en thérapeutique. On parle de réponse thérapeutique ;
- des effets secondaires (latéraux). Ils peuvent être bénéfiques, neutres ou bien nuisibles. On appelle « effet indésirable », « *une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme pour la prophylaxie,*

le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant du mésusage du médicament » (OMS, 1972).

Les phénomènes de maturation chez l'enfant entraînent pour certains médicaments utilisés en pédiatrie des effets différents de chez l'adulte : ils conduisent à une efficacité et un profil de sécurité particuliers des médicaments administrés à l'enfant.

Réponse thérapeutique

La réponse thérapeutique chez l'enfant ne peut pas toujours être comparée à celle de l'adulte. En effet, certains médicaments sont utilisés pour des pathologies exclusivement pédiatriques, comme la maladie des membranes hyalines (syndrome de détresse respiratoire idiopathique), ou pour des pathologies qui s'expriment différemment chez l'adulte, telle que l'hypertension artérielle (Autret-Leca, 2010).

L'immaturation d'un organe cible chez l'enfant, peut être liée soit à une variation du nombre de récepteurs, soit à une altération du couplage récepteur-effecteur, ce qui peut entraîner une variabilité de réponse thérapeutique (Loichot et Grima, 2004). Le *Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indications* du CHMP de 2008 dresse une liste du développement général des grands systèmes fonctionnels en fonction de l'âge. Il souligne de cette manière les différences d'état de maturation de ces systèmes chez un nouveau-né, un enfant et un adulte :

- « *Système nerveux : en développement jusqu'à l'âge adulte,*
- *Système reproducteur : en développement jusqu'à l'âge adulte,*
- *Système pulmonaire : en développement jusqu'à l'âge de 2 ans,*
- *Système immunitaire : en développement jusqu'à l'âge de 12 ans,*
- *Système rénal : en développement jusqu'à l'âge de un an,*
- *Système squelettique : en développement jusqu'à l'âge adulte,*
- *Organes et/ou systèmes impliqués dans la résorption et le métabolisme des médicaments : développement des enzymes de biotransformation jusqu'à l'adolescence. »*

Cela explique les différences dans la réponse thérapeutique à un médicament, d'une part, entre les enfants et les adultes, et d'autre part, entre les différentes classes d'âge de la population pédiatrique. Des études cliniques à chacun des stades de maturation des grands systèmes

fonctionnels doivent donc être prévues dans le plan de développement des médicaments à usage pédiatrique.

Effets indésirables

Les médicaments sont en général mieux tolérés chez l'enfant que chez l'adulte, ce qui peut s'expliquer notamment par de moins fréquentes polyopathologies ou par de moindres polyprescriptions chez l'enfant que chez l'adulte. La déclaration des effets indésirables médicamenteux aux centres régionaux français de pharmacovigilance montre que la mortalité due à ces effets indésirables n'est que de 1,7% chez l'enfant, alors qu'elle est de 3% chez l'adulte (Autret-Leca *et al.*, 2006).

Cependant, les nouveau-nés, souvent très malades et polymédiqués, sont exposés à un risque médicamenteux élevé : la survenue d'effets indésirables médicamenteux, en soins intensifs, est estimée à 30%. Cela s'explique notamment par la fréquente utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments qui leur sont administrés et par l'immaturation de leur organisme (Autret-Leca *et al.*, 2006).

De plus, les médicaments administrés en fin de grossesse peuvent avoir des conséquences sur la santé du nouveau-né. Par exemple, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à la mère en fin de grossesse peut conduire à une insuffisance rénale avec oligurie chez le nouveau-né. Les benzodiazépines, quant à elles, peuvent entraîner des troubles de la succion ou encore des apnées. Les bêta-bloquants peuvent provoquer des hypoglycémies et des bradycardie (Autret-Leca, 2010).

Certains effets indésirables surviennent préférentiellement, voire exclusivement, dans la population pédiatrique. Ils peuvent être dus :

- à une insuffisance d'évaluation de l'effet des médicaments chez l'enfant ;
- à la cible elle-même : survenue d'effets indésirables liés à des médicaments réservés à la population pédiatrique, comme le purpura thrombopénique idiopathique après le vaccin ROR ;
- aux phénomènes de croissance et de maturation : risque de retard de croissance avec les corticoïdes ou encore de dyschromie dentaire avec les tétracyclines (Autret-Leca *et al.*, 2002).

Enfin, d'autres effets indésirables, propres à la population pédiatrique, s'expliquent encore mal. C'est le cas du syndrome de Reye lié à l'aspirine ou d'autres salicylés dans un contexte d'infection virale ; des effets paradoxaux sous benzodiazépines ; ou encore de l'hépatotoxicité de l'acide valproïque.

Conclusion

Une évaluation spécifique des médicaments est donc indispensable en pédiatrie, du fait des caractéristiques particulières de pharmacocinétique et de pharmacodynamie à cette période de la vie. Ces particularités doivent être impérativement prises en compte au moment de prescrire un médicament sans indication posologique validée par une autorisation de mise sur le marché, afin d'éviter tout accident médicamenteux en cas de surdosage ou de mauvaise formulation, ou l'inefficacité du traitement en cas de sous-dosage.

1.2. Essais cliniques et éthique en pédiatrie

En Europe, pour être commercialisé, un médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée soit au niveau européen, par l'Agence européenne des médicaments (EMA), soit au niveau national, par les autorités compétentes nationales. L'AMM ne peut être délivrée qu'après évaluation du dossier de demande d'AMM et, plus précisément, après l'évaluation de la qualité pharmaceutique du produit, de son efficacité thérapeutique et de son innocuité dans les conditions normales d'utilisation. La balance bénéfices/risques, donc l'efficacité et l'innocuité d'un produit, est appréciée au cours des essais cliniques et doit être positive dans l'indication revendiquée pour qu'un médicament puisse prétendre à sa mise sur le marché (Aulois-Griot, 2008).

Le développement clinique d'un médicament a pour objectif de mettre en évidence son efficacité, de définir la dose et les conditions optimales d'utilisation mais également ses éventuels effets indésirables. Le développement clinique d'un médicament se divise en 4 phases, comme le montre la figure 1.

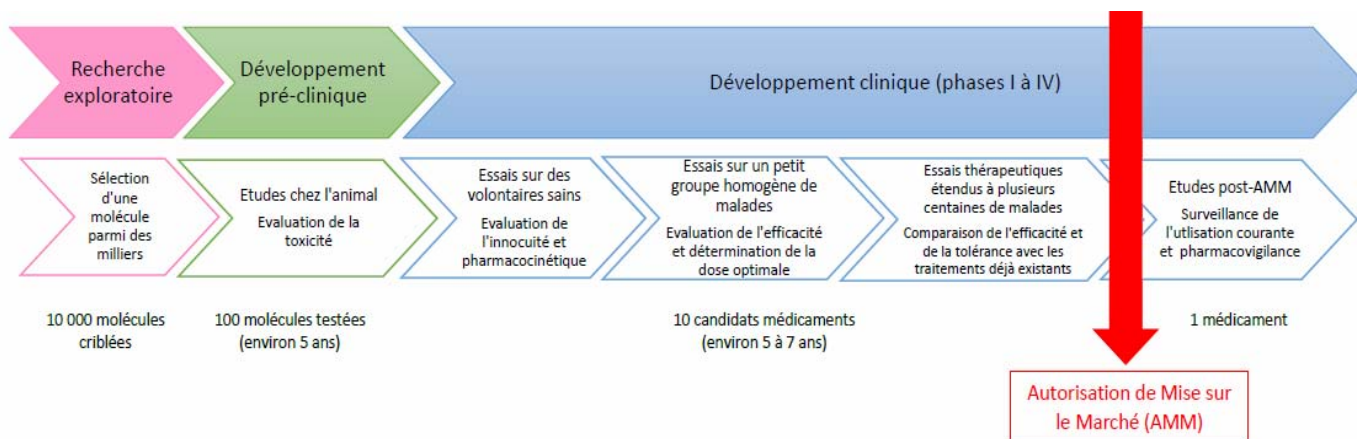


Figure 1 : Les étapes du développement d'un médicament.

Un essai clinique se déroule en 4 phases (Les entreprises du médicament, 2011) :

- la phase de préparation et de rédaction du protocole de recherche, avec mise en évidence, de manière très précise, de la question à laquelle on souhaite répondre ;
- l'obtention de l'autorisation de mise en œuvre de l'essai clinique, délivrée par l'autorité compétente, après avis d'un comité d'éthique (en France, *Comité de Protection des Personnes*) ;
- la phase dite « opérationnelle », qui comprend le recrutement des patients et la réalisation de l'essai ;
- la phase d'analyse et de publication, lorsque toutes les données issues de l'essai clinique ont été recueillies et jugées cohérentes. Le promoteur doit informer dans les 90 jours suivant la fin de l'essai (date de la dernière consultation du dernier patient) les autorités compétentes concernées, ainsi que le comité d'éthique. Dans un premier temps, les données sont traitées et analysées, puis un rapport d'étude est rédigé avant de faire potentiellement l'objet d'un article publié dans une revue scientifique.

Les enfants, considérés comme des êtres vulnérables, ont longtemps été exclus de la recherche biomédicale. Cependant, parallèlement à l'avancée des connaissances en pharmacologie pédiatrique, la recherche biomédicale a été reconnue au fil du temps comme essentielle pour assurer l'efficacité et le bon profil de sécurité des médicaments administrés à l'enfant. Il semble aujourd'hui indispensable de procéder à des essais cliniques pédiatriques, car la pharmacocinétique d'un médicament chez l'enfant diffère de celle de l'adulte ; elle est d'autant plus différente que

l'enfant est plus jeune. Il est nécessaire d'adapter le dosage et la durée du traitement à la catégorie d'âge de l'enfant et de définir certaines caractéristiques du médicament (goût et texture), afin d'assurer l'observance optimale du traitement.

Nous allons aborder maintenant les aspects éthiques et réglementaires de la recherche en pédiatrie.

1.2.1. Etat des lieux des essais cliniques en pédiatrie

L'absence d'essais cliniques pratiqués chez les enfants les prive de produits spécialement conçus pour eux, avec un schéma posologique adapté et une forme pharmaceutique adéquate. Elle les prive également des innovations thérapeutiques ou de l'accès à certaines formulations galéniques. Cette partie traite dans un premier temps de l'intérêt de la recherche biomédicale en pédiatrie et dans un second temps des difficultés de réalisation des essais cliniques impliquant des mineurs.

1.2.1.1. L'intérêt de la recherche sur les enfants

Dans la partie précédente, il a été montré que la population pédiatrique est un ensemble hétérogène d'individus en cours de développement, dont la physiologie et la psychologie diffèrent de celles d'un adulte. La réalisation d'essais cliniques spécifiques sur les enfants est donc essentielle, afin de déterminer la dose appropriée et le profil d'efficacité et de sécurité d'un traitement dans chaque tranche d'âge concernée, et de déterminer ainsi, pour une affection donnée, le meilleur traitement médical possible.

Selon la définition des essais par l'OMS, ces derniers visent à faire progresser le bien-être, le traitement, la prévention et le diagnostic des maladies, y compris chez les enfants. Ainsi, la recherche sur les mineurs est justifiée lorsqu'elle permet (Rial-Sebbag, 2011) :

- de mettre sur le marché de nouveaux médicaments avec une formulation et une forme pharmaceutique adaptées à chaque tranche d'âge de la population pédiatrique ;
- de développer les connaissances sur les mécanismes d'une pathologie propre aux enfants et sur l'influence de l'environnement sur leur développement particulier.

1.2.1.2. Les difficultés de mise en œuvre des essais cliniques en pédiatrie

L'hétérogénéité de la population pédiatrique justifie l'importance de réaliser des essais cliniques spécifiques à chaque tranche d'âge, ce qui rend la mise en œuvre de ces essais plus complexe. Les essais cliniques en pédiatrie sont plus difficiles, plus longs et donc plus coûteux que chez l'adulte ; ils posent également des problèmes d'ordre éthique.

Difficultés techniques

La première difficulté technique concerne le recrutement. La population pédiatrique représente un nombre restreint d'individus ; le recrutement par tranche d'âge peut prendre du temps et peut avoir comme conséquence de retarder la mise en œuvre de l'essai envisagé.

La deuxième difficulté est liée au caractère hétérogène de la population pédiatrique. Les essais doivent être réalisés sur chacune des tranches d'âge concernées par la maladie, ce qui a pour conséquence de multiplier le nombre d'études spécifiques à mener. De plus, les appareils de mesure ou de dosage, les méthodes techniques et les formulations doivent être adaptés à chaque sous-population pédiatrique.

Enfin, du fait de la vulnérabilité des enfants, d'autres contraintes techniques réglementaires viennent s'ajouter : l'utilisation de placebos est discutée ; la recherche de l'assentiment de l'enfant en plus du recueil du consentement éclairé des parents est obligatoire avant tout essai ; il convient de veiller particulièrement à la minimisation des risques et des souffrances ; enfin, en ce qui concerne les prélèvements sanguins, les micro-volumes sont à privilégier, etc.

Difficultés logistiques

Un enfant qui participe à la recherche biomédicale est souvent en âge d'être scolarisé ; des difficultés logistiques propres aux essais cliniques en pédiatrie en découlent.

Au moment de mettre en œuvre un essai, l'investigateur doit prendre en compte le rythme scolaire de l'enfant, afin de limiter au maximum les absences de ses cours. Les visites de contrôle tout au long de l'essai doivent être limitées et se tenir dans la mesure du possible en dehors des plages horaires réservées aux activités scolaires (European Medicines Agency, 2001).

D'ailleurs, le nombre de jours d'absence de l'enfant de ses cours peut constituer un des critères d'évaluation de l'efficacité d'un traitement : plus un enfant est en bonne santé, et donc plus le traitement est efficace, plus le nombre de jours d'absence à l'école est faible.

Difficultés éthiques

L'aspect éthique des essais cliniques en pédiatrie est complexe car :

- d'un côté la protection contre les risques que peut comporter la recherche clinique dans une telle population vulnérable étant primordiale, elle est très encadrée et donc contraignante ;
- d'un autre côté les avantages qui peuvent être tirés de la recherche clinique ne doivent pas leur être refusés.

La recherche biomédicale chez les mineurs est donc indispensable ; elle doit être effectuée dans des conditions qui assurent leur meilleure protection possible.

1.2.2. Cadre juridique et encadrement des essais cliniques en pédiatrie avant 2007

Les principes éthiques à prendre en compte pour la réalisation des essais cliniques chez les enfants se réfèrent à divers textes internationaux et européens, dont les plus importants vont être cités ici (Pinxten *et al.*, 2009).

1.2.2.1. Les textes internationaux

Les principales règles internationales applicables aux essais cliniques sur l'Homme sont issues des textes suivants.

Le *Code de Nuremberg* (1947) est l'acte fondateur de l'éthique médicale moderne. Il énumère les règles d'éthique à respecter et les critères de qualité scientifique nécessaires à l'expérimentation médicale sur l'Homme (Amiel et Violla, 2009).

La *Déclaration d'Helsinki* (1964) est un document officiel qui a été adopté par la 18^{ème} Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale (en anglais, WMA : *World Medical Association*) en juin 1964. Sa dernière révision date de 2013. Elle s'adresse aux médecins et fait

état de leurs obligations éthiques vis-à-vis des sujets qui participent à la recherche biomédicale (Association Médicale Mondiale, 2013).

La *Déclaration de Manille* (1981) est constituée d'un ensemble de directives internationales, élaborées conjointement par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (le « *Council for International Organizations of Medical Sciences* ») en 1981 (OMS et CIOMS, 1981).

Le *Good Clinical Practice Consolidated Guideline ICH¹ E6* (1996), ligne directrice sur les bonnes pratiques cliniques, rassemble des exigences internationalement reconnues sur le plan scientifique, éthique et sur la qualité en matière d'essais cliniques (ICH, 1996).

En ce qui concerne plus précisément les essais cliniques en pédiatrie, le *Guideline ICH E11 sur les essais cliniques en pédiatrie* a été publié le 20 juillet 2000. Il a ensuite été transposé en droit européen ; il est entré en vigueur en janvier 2001. Avant 2007, ce texte constituait en Europe la principale référence en matière de recherche pédiatrique, dont l'objectif était d'encourager le développement international des médicaments spécifiquement destinés à une utilisation en pédiatrie.

Le *Guideline ICH E11* (ICH, 2000):

- présente les règles standards à suivre pour mener des essais cliniques efficaces, en toute sécurité et éthiquement appropriés à la recherche en pédiatrie ;
- définit, pour la première fois, 5 sous-classes au sein de la population pédiatrique ;
- aborde les questions du calendrier des études dans le plan de développement du médicament et de l'adaptation des formes pharmaceutiques aux différents sous-groupes d'âge de la population pédiatrique ;
- introduit de nouvelles mesures pour défendre les droits des participants aux études pédiatriques et pour les protéger contre les risques inutiles.

¹ L'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), créé en 1990, a pour mission d'harmoniser l'interprétation des textes réglementaires sur le développement des médicaments dans les trois groupes d'Etats qui la constituent : les Etats-Unis, l'Union européenne et le Japon. Les lignes directrices ICH donnent les objectifs à atteindre ; elles sont ensuite transposées dans chacun des systèmes juridiques des trois ensembles ICH, en tenant compte de leurs exigences locales (Pflieger et Bertram, 2014).

1.2.2.2. Les textes européens

Au niveau européen, il faut citer tout d'abord la *Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine, dite Convention d'Oviedo*, promulguée par le Conseil de l'Europe le 4 avril 1997. Elle contient des normes de base, pour lesquelles il existe un consensus entre les pays européens (Conseil de l'Europe, 1997). Par ailleurs, cette convention comporte 4 protocoles additionnels, dont le *Protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale*, qui a été signé à Strasbourg en 2005 et qui traite plus précisément de la recherche en pédiatrie dans son article 17 (Conseil de l'Europe, 2005).

Par ailleurs, les essais cliniques en pédiatrie en Europe sont gouvernés aujourd'hui principalement par deux textes : la *Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques* du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 et les *Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population* de la Commission européenne de février 2008.

La *Directive 2001/20/CE* a pour principal objet d'harmoniser les dispositions prises au niveau international sur les bonnes pratiques cliniques et de faciliter les essais cliniques multicentriques à travers les différents Etats membres de l'Union européenne (Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 2001 (1)). Elle s'applique à toutes les études biomédicales de la phase I à IV, à l'exception des études observationnelles. Dans son article 4, elle stipule pour la première fois les droits et le bien-être des enfants qui se prêtent à la recherche clinique en Europe et établit des prérequis aux essais cliniques sur les mineurs (Ceci A. et al., 2011).

Enfin, les *Recommandations sur les essais cliniques de médicaments en pédiatrie* ont été mises au point par un groupe ad hoc, présidé par la Commission européenne en février 2008. Elles donnent des orientations sur différents aspects éthiques de la recherche en pédiatrie, pour faciliter l'application de la *Directive 2001/20/EC* (Gevers, 2008).

Conclusion

Avant 2007, au fil des années, de nombreux textes ont été élaborés afin d'encadrer tout d'abord la recherche sur les humains, puis plus spécifiquement sur les personnes vulnérables et enfin sur la population pédiatrique. Cependant, il faut attendre le *Règlement (CE) n°1901/2006* de 2007, pour que la réalisation d'essais cliniques sur les mineurs en Europe devienne obligatoire. Il sera le sujet de la deuxième partie de cette thèse.

Indiquons enfin que, le « *Règlement (UE) N° 536/2014, du Parlement européen et du Conseil, du 16 avril 2014* » sur les essais cliniques, a été adopté en 2014 et qu'il entrera en application fin mai 2016. Il va permettre d'homogénéiser l'application de la directive de 2001 par les Etats membres de l'Union européenne (Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 2014).

Ce nouveau règlement a pour objet d'augmenter l'attractivité de l'Europe pour la recherche biomédicale, en créant un cadre simple pour faciliter l'accès précoce aux traitements innovants d'un plus grand nombre de patients, en diminuant les coûts administratifs pour la recherche publique et privée. Il prévoit la possibilité de soumettre un dossier de demande unique à travers un portail centralisé, pour faciliter la conduite des essais cliniques dans plusieurs Etats membres. Enfin, la recherche clinique en pédiatrie est traitée spécifiquement dans ses articles 10, 28, 29 et 32.

1.2.3. Aspects éthiques des essais cliniques en pédiatrie

1.2.3.1. Les grands principes éthiques de la recherche biomédicale

Les grands principes éthiques de la recherche biomédicale en pédiatrie sont le respect des personnes (principes de bienfaisance et de non-malfaisance), l'autonomie et la justice (Commission européenne, 2008).

Le respect des personnes : bienfaisance et non-malfaisance

La bienfaisance est l'obligation éthique d'agir pour le bien-être des autres, tandis que la non-malfaisance est l'obligation éthique de ne pas faire de mal aux autres. Dans le cadre de la recherche biomédicale, il faut s'efforcer d'assurer le bien-être des patients et de les protéger en limitant les risques au maximum. Cette recherche doit toujours être faite dans l'intérêt du patient (Pinxten *et al.*, 2009).

L'autonomie

L'autonomie désigne la capacité de penser, de décider et d'agir librement de sa propre initiative. Il impose de traiter les individus se prêtant à la recherche clinique comme des sujets indépendants du médecin, et de protéger les personnes dont l'autonomie est diminuée (dites personnes vulnérables).

Dans le cas des essais cliniques pédiatriques, le principal moyen mis à disposition de l'investigateur pour veiller au respect de ce principe est l'obligation de recueil libre et sans pression du consentement éclairé des parents ou du représentant légal, en complément de l'assentiment de l'enfant (Pinxten *et al.*, 2009).

La justice

Le principe de justice dépend de la répartition équitable des avantages et des inconvénients de la recherche. Il s'agit de l'obligation de traiter les cas égaux de la même façon. Cela signifie, que des patients dans des situations semblables devraient avoir accès aux mêmes soins. Cela signifie également que, l'impact du choix de ressources affectées à un groupe de patients, doit toujours être évalué sur les autres groupes : ce choix pour le premier groupe de patients ne doit pas être un fardeau pour les autres (Pinxten *et al.*, 2009).

1.2.3.2. Conditions de validité de la recherche biomédicale en pédiatrie

Plusieurs conditions doivent obligatoirement être réunies pour que la recherche biomédicale puisse être menée sur un enfant. Elles sont énumérées à l'article 17 de la *Convention d'Oviedo* du 4 avril 1997 « *Protection des personnes qui n'ont pas la capacité de consentir à une recherche* ».

Deux conditions cumulatives

En raison de la protection qu'ils méritent, la recherche biomédicale sur des enfants ne peut se faire que si deux conditions strictes de validités cumulatives sont réunies (article 17 de la *convention d'Oviedo*) :

- la recherche qui inclue des enfants ne peut se faire autrement ;
- le bénéfice escompté est réel et direct pour leur santé.

Il revient au responsable de l'étude de prouver qu'il n'existe pas de « *méthode alternative à la recherche sur des êtres humains, d'efficacité comparable* » (article 16 de la *Convention d'Oviedo*) et qu'elle ne peut pas être menée sur des adultes capables de consentement éclairé. Le choix des sous-ensembles de la population pédiatrique à inclure doit être fait sur la base de la plus probable population cible du médicament testé, après validation des données scientifiques disponibles, et de la possibilité d'extrapolation. Enfin, si la recherche avec des enfants s'avère nécessaire, elle doit être menée en priorité sur les moins vulnérables d'entre eux : sur les enfants les plus âgés.

En outre donc, le bénéfice attendu pour les enfants grâce à la réalisation de l'étude doit également être démontré (Rial-Sebbag, 2011).

Mais à titre exceptionnel, si le bénéfice démontré n'est pas direct pour la santé de l'enfant, l'article 17 de la *Convention d'Oviedo* énonce deux conditions supplémentaires pour que la recherche biomédicale sur un enfant puisse être autorisée :

- les risques et les contraintes de l'essai doivent être minimales pour l'enfant sollicité ;
- malgré le risque encouru, la recherche doit être justifiée au regard des bénéfices attendus sur le patient lui-même ou sur d'autres personnes de la « *même catégorie d'âge ou souffrant de la même maladie ou trouble ou présentant les mêmes caractéristiques* ».

Consentement éclairé et assentiment

Un mineur est considéré comme une personne vulnérable et ne peut donc donner son consentement à titre principal. C'est pourquoi, l'article 17 de la *Convention d'Oviedo* prévoit deux conditions obligatoires à remplir avant d'entreprendre des essais cliniques sur les enfants :

- l'autorisation des parents ou du représentant légal averti(s) doit être donnée spécifiquement par écrit : il s'agit du consentement éclairé ;
- l'enfant « *n'y oppose pas de refus* » : il doit donc donner son assentiment.

○ ***Le consentement éclairé***

La recherche du consentement éclairé est une obligation qui découle des principes fondamentaux d'inviolabilité et d'intégrité du corps humain. Il peut être « *annulé à tout moment sans que l'enfant en pâtisse* » (article 4(a) de la *Directive 2001/20/CE*).

Le consentement éclairé doit être donné par écrit, au moyen d'un formulaire de consentement, daté et signé par les deux parents ou par le représentant légal, après que ce(s) dernier(s) ont été correctement informé(s) par l'investigateur « *de la nature, de la portée, des conséquences et des risques* » qu'implique la réalisation de l'essai et avoir reçu une documentation appropriée (article 2(j)).

La recherche du consentement éclairé est un processus dynamique et continu : il doit être recherché avant d'inclure l'enfant dans un essai, mais également pendant toute la durée de l'essai,

car chaque nouvelle information qui survient pendant l'essai peut affecter la volonté des parents ou de l'enfant de continuer l'étude.

Enfin, un mineur émancipé ou un enfant de 16 à 18 ans considéré comme majeur selon le droit national, doit donner lui-même son consentement écrit, comme n'importe quel adulte capable de donner son consentement. Cependant, il sera toujours considéré comme une personne vulnérable et pourra alors requérir de plus amples explications ou des discussions supplémentaires (Commission européenne, 2008).

○ *L'assentiment*

La *Directive 2001/20/CE* rappelle que le consentement éclairé reflète la volonté présumée du mineur (article 4 (a)). De ce fait, tout comme pour le consentement, la recherche de l'assentiment du mineur est un processus dynamique, car il doit être recherché pendant toute la durée de l'essai.

Les *Recommandations de la Commission européenne sur les aspects éthiques des essais cliniques en pédiatrie* précisent que (Commission européenne, 2008) :

- l'enfant doit participer au processus de décision avec ses parents, en tenant compte de son degré de maturité : l'assentiment de l'enfant sera donné au moyen d'un formulaire d'assentiment écrit daté et signé, ou à l'oral ;
- l'assentiment du mineur, seul, n'est pas suffisant pour lui permettre de participer à un essai ; il doit donc être complété par le consentement de chacun des parents ou du représentant légal.

Afin d'être en mesure de donner son assentiment, l'enfant doit avoir reçu toutes les informations nécessaires sur le but de l'essai, les risques et les bénéfices, adaptées à sa capacité de compréhension (article 4(b) de la *Directive 2001/20/CE*). Des fiches d'informations illustrées, différentes de celles remises aux parents, peuvent être utilisées, une discussion en utilisant des mots appropriés peut être prévue, etc. Dans la mesure du possible, l'information doit être donnée en double : par l'investigateur d'une part, et par les parents ou le représentant légal, d'autre part (Rial-Sebbag, 2011).

Enfin, si le mineur n'a pas la capacité de consentir lui-même à la recherche, son refus d'y participer ou la révocation ultérieure de son acceptation doivent toujours être respectés (Déclaration d'Helsinki) et documentés dans le formulaire de consentement des parents ou du

représentant légal. La décision de l'enfant prévaut sur celle de ses parents ou de son représentant légal, sauf si c'est au détriment de sa santé (Commission européenne, 2008).

1.2.3.3. Régulation de la recherche en pédiatrie

Sur le plan réglementaire, une étude en pédiatrie ne peut être mise en œuvre que si les conditions strictes de validité, détaillées précédemment, sont rassemblées et si les dispositions suivantes sont respectées. Elles ont pour objectif de protéger les droits des participants à la recherche clinique et de minimiser les risques encourus (Rial-Sebbag, 2011).

Les acteurs de la régulation des essais cliniques pédiatriques

Un **comité d'éthique** est défini dans l'article 2(k) de la *Directive 2001/20/CE*. Il s'agit d'un «organe indépendant, dans un État membre, composé de professionnels de la santé et de membres non médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé » (Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 2001 (1)).

Les compétences et les qualifications des membres de ces comités sont choisies de façon à couvrir l'ensemble des expertises nécessaires à l'évaluation scientifique, éthique, psychosociale et juridique des protocoles de recherche. Ils garantissent ainsi leur indépendance vis-à-vis des investigateurs et des promoteurs. Leur composition peut varier sensiblement selon les réglementations nationales.

De plus, afin d'évaluer les protocoles de recherche en pédiatrie, les comités d'éthique doivent se doter d'experts en pédiatrie, aussi bien sur le plan scientifique qu'éducationnel, ou en consulter avant de rendre leur avis (Commission européenne, 2008). Ainsi en France, la présence d'un pédiatre est obligatoire (l'article R.1123-14 du *Code de la Santé Publique*).

Les éléments que les comités d'éthique doivent vérifier avant d'émettre leur avis motivé sur un essai clinique sont énoncés à l'article 6(3) de la directive de 2001 sur les essais cliniques.

Le **promoteur** est la personne physique ou morale « *responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique* » (article 2(e), *Directive 2001/20/CE*). Il peut s'agir par exemple d'un laboratoire pharmaceutique, d'un établissement de soins, ou encore d'un groupe d'experts.

L'**investigateur** est la personne physique qui dirige et qui est responsable de la conduite de l'essai clinique sur un lieu donné (article 2(f), *Directive 2001/20/CE*). Il doit donc justifier d'une expérience appropriée dans les domaines visés par l'essai clinique : en pédiatrie, il s'agira généralement d'un pédiatre. Il a un rôle d'interface entre le promoteur et le patient et est l'interlocuteur privilégié du patient. Il a donc pour rôle :

- d'élaborer le protocole d'étude clinique, de renseigner les cahiers d'observation et de rédiger le rapport final, et l'article si nécessaire ;
- d'encadrer le recrutement des patients participant à l'étude et les assiste tout au long de l'essai, d'informer le patient et de recueillir son consentement, ou son assentiment selon son âge ;
- de veiller au respect des bonnes pratiques cliniques, de surveiller le bon déroulement de l'essai et le respect du protocole ;
- de remonter tout effet indésirable survenu pendant l'étude au promoteur.

Obligation d'information

L'information est un élément essentiel de la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale en pédiatrie et doit être validée par un comité d'éthique. Elle aide les parents à prendre librement la décision de faire participer ou non leur enfant à un essai, mais également d'aider les enfants à prendre la décision de donner ou non leur assentiment, ou leur consentement selon leur âge (Les entreprises du médicament, 2011).

L'investigateur, ou son représentant, ne doit en aucun cas participer à la prise de décision. De ce fait, il doit s'assurer que l'information donnée est suffisante et la plus complète possible, et qu'elle a été comprise.

S'assurer que l'information donnée est suffisante et a été comprise est une exigence particulièrement complexe en pédiatrie en raison du triptyque parents-soignants-enfants (les parents ont aussi un rôle d'information envers leur enfant). Ce schéma multiplie les interactions possibles et diversifie les niveaux d'information à donner en fonction de l'âge de chacune des

personnes, et de leur niveau social et intellectuel. L'investigateur doit présenter aux adultes et à l'enfant des fiches d'information différentes et des formulaires séparés de consentement et d'assentiment (Commission européenne, 2008). Les modes de recueil de données sont eux-mêmes adaptés à l'âge de l'enfant : par exemple, pour un enfant en bas âge, des dessins seront utilisés pour illustrer les questions qui lui sont posées.

La maîtrise des risques et de la souffrance physique et émotionnelle

La maîtrise des **risques encourus** doit être une préoccupation majeure de l'investigateur au moment de la rédaction d'un protocole d'essais clinique, et d'avantage encore lorsqu'il s'agit de la recherche en pédiatrie. L'article 4(g) de la *Directive 2001/20/CE* dispose que les essais cliniques sur les mineurs doivent avoir « *été conçus pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement ; le seuil de risque et le degré d'atteinte doivent être expressément définis et constamment réexaminés* ». Ces risques peuvent être liés au produit testé, mais également aux examens requis en cours d'essai.

De même, la **souffrance physique et émotionnelle** de l'enfant qui se prête à la recherche biomédicale, notamment liée à la douleur, la peur, la détresse et la séparation des parents, doit être évitée autant que possible ou traitée efficacement lorsque cela est inévitable. Le protocole de recherche doit être adapté spécifiquement aux essais sur la population pédiatrique, afin de prendre en compte tous ces critères. C'est pourquoi l'expertise et l'expérience de l'investigateur en pédiatrie est essentielle. De même, le personnel qui interagit avec l'enfant doit être formé et suffisamment compétent sur le plan relationnel comme sur le plan médical en matière de pédiatrie (Commission européenne, 2008).

Afin de diminuer l'anxiété de l'enfant, il est important de lui expliquer le déroulement de la procédure avant chaque intervention, de manière honnête et appropriée à son âge, en prenant soin d'éviter les termes potentiellement effrayants. De plus, les installations et les locaux doivent être adaptés à l'âge de l'enfant : si cela est possible, les interventions se feront dans un environnement familial à l'enfant (Commission européenne, 2008).

Enfin, une attention particulière doit être portée sur les prématurés, les nouveau-nés et les enfants qui ne sont pas dans la mesure d'exprimer leur souffrance, chez lesquels les interventions douloureuses doivent être limitées au maximum (Commission européenne, 2008).

La protection individuelle des données

Un autre aspect auquel il faut prêter attention en raison de la vulnérabilité des enfants concerne la protection individuelle des données.

Les enfants sont moins susceptibles de contester des documents les concernant. C'est pourquoi les investigateurs ont le devoir supplémentaire de protéger leur confidentialité et l'accès à leurs données. Lorsqu'une information à caractère personnel sur un enfant est collectée, stockée, consultée, utilisée, ou éliminée, l'investigateur doit s'assurer que la vie privée et la confidentialité du patient et de ses proches sont respectées. A l'inverse, les enfants qui participent à un essai doivent avoir accès à toutes les informations recueillies qui concernent leur santé.

De plus, les documents d'étude en pédiatrie doivent être archivés pour une durée suffisante, afin de prendre en considération la nécessité éventuelle d'évaluer à plus long terme les essais réalisés chez les enfants.

Conclusion

La recherche clinique chez les enfants est indispensable, afin de mettre au point des médicaments spécifiquement conçus pour une utilisation en pédiatrie. Or la difficulté dans le recrutement, la complexité de la mise en œuvre et le coût des essais cliniques chez les enfants sont des freins au développement de ces médicaments à usage pédiatrique. Un juste équilibre devait alors être trouvé entre d'un côté, rendre obligatoire, et d'un autre, faciliter l'intégration de la recherche en pédiatrie dans le développement général des médicaments. C'est à ce problème de santé publique que la Commission européenne a tenté de répondre lors de l'élaboration du « règlement pédiatrique européen » : un ensemble de mesures partagées entre obligations et incitations pour l'industrie pharmaceutique ont été prévues. Elles seront détaillées dans la deuxième partie de cette thèse. Pour faciliter la lecture de cet ouvrage, le terme de « médicaments pédiatriques » sera utilisé pour désigner les médicaments **à usage pédiatrique**.

1.3. Etat des lieux des médicaments pédiatriques

1.3.1. Qu'est-ce qu'un médicament pédiatrique ?

1.3.1.1. Définition et statut juridique

Il n'existait pas de définition réglementaire des médicaments pédiatriques avant la mise en place du *Règlement (CE) n°1901/2006*. En Europe, avant 2007, il fallait donc simplement entendre par « médicament pédiatrique », médicament destiné à l'enfant, sans plus de précision.

L'article 2 du « règlement pédiatrique européen » fait apparaître pour la première fois les deux définitions suivantes :

- **médicament autorisé avec une indication pédiatrique :**

« médicament dont l'utilisation est autorisée sur une partie ou la totalité de la population pédiatrique, et pour lequel des informations détaillées concernant l'indication autorisée figurent dans le résumé des caractéristiques du produit, établi conformément à l'article 11 de la Directive 2001/83/CE »

- **autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique :**

« autorisation de mise sur le marché accordée pour un médicament à usage humain qui ne fait pas l'objet d'un certificat complémentaire de protection conformément au règlement (CEE) no 1768/92, ni d'un brevet pouvant donner lieu à l'émission du certificat complémentaire de protection, et couvrant exclusivement des indications thérapeutiques qui ont une importance pour l'utilisation sur la population pédiatrique ou ses sous-ensembles, y compris le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration approprié du produit concerné »

Ces deux définitions font apparaître le terme de « sous-ensembles » de la population pédiatrique. Cela sous-entend donc que face aux médicaments, la population pédiatrique ne doit pas être considérée comme un groupe homogène, mais comme un ensemble hétérogène d'individus de caractéristiques différentes quant au devenir et à l'effet des médicaments sur l'organisme. Cette particularité est à prendre en compte lorsqu'un médicament est utilisé en

pédiatrie : il faut veiller à adapter notamment les posologies et les formes pharmaceutiques à chaque sous-catégorie pédiatrique.

Le *Règlement (CE) n°1901/2006* a également apporté un cadre juridique européen aux médicaments pédiatriques. Des mesures spécifiques ont été ainsi mises en place telle que l'obligation de présenter les résultats des études réalisées selon un plan d'investigation pédiatrique préalablement approuvé lors de toute nouvelle demande d'AMM ou de modification d'AMM.

Les mesures prévues par le *Règlement (CE) n°1901/2006* sont évoquées dans la « Partie 2 : Le règlement européen sur les médicaments pédiatriques ».

1.3.1.2. Différentes classes de médicaments pédiatriques

Il existe différentes classifications possibles pour les médicaments pédiatriques. Ils peuvent par exemple être classés selon leur forme galénique, selon le type de maladie ou encore selon les critères de prescription des médicaments pédiatriques.

Selon la forme galénique

Cette classification a son importance dans le sens où, selon la sous-catégorie d'âge pédiatrique, une forme galénique sera à privilégier plutôt qu'une autre.

Les **formes orales liquides**, par exemple, sont considérées comme les formes de choix chez l'enfant pour des raisons de stabilité, de goût et de facilité d'administration (lorsqu'elles s'accompagnent d'une seringue graduée). Tandis que les **formes orales solides** (comprimés et gélules) ne sont utilisées que chez l'enfant de plus de 6 ans, en raison du risque de fausse route chez le jeune enfant et de l'impossibilité d'administrer des doses précises. Les **médicaments à inhaler** nécessitent une coordination main-bouche-poumons et ne sont pas adaptés à un usage chez les très jeunes enfants, à moins que des chambres d'inhalation soient développées. Enfin, d'autres voies présentent un obstacle à l'acceptation du traitement par l'enfant, telles que d'autres **formes orales solides** (poudres et microgranules), en raison de leur possible mauvais goût, ou encore les **formes injectables**, qui sont source de douleur à l'injection (Autret-Leca, 2010).

Selon le type de maladie (classification du *Guideline ICH E11*)

Le *Guideline ICH E11* distingue trois catégories de médicaments (ICH, 2000) :

- médicaments utilisés pour soigner des **maladies affectant principalement ou exclusivement les patients en pédiatrie**, développés expressément pour la population pédiatrique ;
- médicaments utilisés pour soigner des **maladies sérieuses ou mortelles affectant les adultes et les enfants, pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées ou inexistantes**, présentant une avancée thérapeutique potentiellement importante ;
- les autres médicaments utilisés en pédiatrie.

Selon les critères de prescription des médicaments pédiatriques

Cette classification distingue également trois catégories (Autret-Leca *et al.*, 2002).

- les **médicaments ayant une AMM pour un usage pédiatrique** :

Ils doivent être choisis en priorité, car ils ont une indication, une posologie et une forme galénique adaptées à un usage en pédiatrie. Ils pourront être prescrits à l'enfant après analyse du rapport bénéfice-risque par rapport aux autres alternatives. En effet, l'AMM signifie seulement que le médicament est efficace dans une indication précise, mais ne situe pas ce médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques.

- les **médicaments expressément réservés à l'adulte** :

Leur prescription en pédiatrie est théoriquement contre-indiquée. Cependant il faut distinguer deux types de contre-indication. Une contre-indication « absolue », fondée sur un risque réel chez l'enfant, ne doit jamais être outrepassée. Une contre-indication est dite « relative » lorsque le médicament n'a pas été évalué chez l'enfant et sous-entend l'absence de preuve d'efficacité. La prescription exceptionnelle hors AMM d'un médicament à contre-indication relative est possible pour traiter une maladie sévère et en l'absence d'alternative thérapeutique autorisée, mais devra être justifiée scientifiquement en cas de survenue d'effets indésirables ou d'inefficacité.

- les **médicaments dépourvus de mention particulière chez l'enfant** :

Ils ont une indication pouvant correspondre à une pathologie pédiatrique. Ils pourront être prescrits chez l'enfant, si aucun autre médicament n'a obtenu d'AMM dans cette indication et si leur forme galénique est adaptable.

1.3.2. Développement difficile et rareté des médicaments pédiatriques

On estime que dans le monde, 50 à 75% des médicaments destinés à l'usage humain n'ont pas été conçus, développés, testés ou même évalués pour une utilisation en pédiatrie. De ce fait, de nombreuses mentions « *réservé à l'adulte* » ou « *contre-indiqué chez l'enfant* » sont présentes dans le résumé des caractéristiques de ces produits et leurs formes galéniques ne sont pas adaptées à un usage en pédiatrie. Les professionnels de santé sont parfois amenés à déconditionner les médicaments pour adapter eux-mêmes les formes galéniques à un usage en pédiatrie.

De plus, la prescription de médicaments chez l'enfant en dehors des indications comprises dans l'AMM est très répandue et estimée entre 36% et 100% du fait de l'absence d'évaluation pédiatrique des médicaments (Pflieger et Bertram, 2014).

Nous allons traiter maintenant, dans un premier temps, des raisons de la rareté des médicaments pédiatriques, puis, dans un second temps, du recours à la prescription de médicaments en dehors des spécificités de leur AMM ou de médicaments non autorisés en pédiatrie.

1.3.2.1. Pourquoi les médicaments pédiatriques sont-ils rares ?

Plusieurs raisons peuvent expliquer la rareté des médicaments pédiatriques.

La première raison est liée à une difficulté d'ordre **économique** que rencontrent les laboratoires pharmaceutiques dans le développement des médicaments à usage pédiatrique. La R&D en pédiatrie est peu attrayante, du fait d'un trop grand écart entre des investissements considérables nécessaires à cette dernière et les faibles retours sur investissement qui s'en suivent (Commission européenne, 2013).

La grande hétérogénéité de la population pédiatrique et ses caractéristiques propres complexifient le processus de recherche et développement des médicaments à usage pédiatrique. Les études pédiatriques nécessitent de plus grands investissements que chez l'adulte, de nouvelles formes pharmaceutiques adaptées à l'âge doivent être mises au point et les conditionnements doivent parfois être repensés pour conférer une sécurité d'emploi en pédiatrie.

La rentabilité n'est pas assurée du fait de l'étroitesse du marché, d'autant plus étroit que la maladie visée est peu fréquente. Une exception peut cependant être faite pour les médicaments très prescrits, tels que les antibiotiques, les antipyrétiques, les vaccins ou les médicaments du traitement de l'asthme.

La deuxième raison est liée aux difficultés particulières rencontrées dans la conduite des essais cliniques en pédiatrie, comme cela a été abordé précédemment dans le « III. Essais cliniques et éthique en pédiatrie » (Reboul Salze, 2010) :

- des difficultés d'ordre **technique** et **logistique** : il faut mettre au point des appareils adaptés à chaque tranche d'âge, affiner les méthodes d'analyse, concilier la participation de l'enfant à l'essai avec sa vie scolaire et familiale, etc. ;
- des difficultés d'ordre **éthique** : pendant longtemps, pour des raisons sociales et éthiques, l'enfant a été protégé de la recherche clinique. Aujourd'hui, alors qu'il est toujours considéré parmi les personnes vulnérables, des mesures facilitant sa participation à la recherche clinique ont été mises au point, afin de mieux le protéger grâce au développement de produits qui leur sont spécialement adaptés. Pourtant, les parents sont encore souvent réticents à faire participer leurs enfants à des essais cliniques (Commission européenne, 2013).

En raison du manque d'évaluation pédiatrique des médicaments, les prescripteurs n'ont souvent pas d'autre choix que de recourir à des prescriptions hors AMM. Par ailleurs, l'absence de schéma posologique adapté augmente le risque d'effets indésirables.

1.3.2.2. Médicaments prescrits hors AMM ou non-autorisés

Une spécialité pharmaceutique, avant d'être commercialisée, doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour cela, un laboratoire pharmaceutique doit présenter un dossier

rassemblant des données sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament dans l'indication revendiquée ; informations issues notamment des études précliniques et des études cliniques conduites chez l'Homme. Ces données permettront d'établir le rapport entre les bénéfices et les risques de la spécialité présentée, qui doit être favorable et au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés dans la même indication.

Une spécialité prescrite hors AMM est une spécialité qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché, mais dont la prescription ne respecte pas les termes de l'AMM : le médicament est prescrit en dehors des indications thérapeutiques mentionnées dans l'AMM, ou les conditions d'utilisation du produit (la posologie, la voie d'administration ou l'âge) diffèrent de celles de l'AMM.

Un médicament non-autorisé est un médicament qui n'a pas été évalué ou n'a pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché pour être commercialisé dans le pays dans lequel il est prescrit : préparations hospitalières, médicaments en développement clinique, médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation, etc.

Rareté des médicaments pédiatriques et recours aux prescriptions hors AMM

La prescription hors AMM est contraire à l'objectif général de l'Union européenne, qui est de fournir des médicaments de haute qualité à toute sa population. Cependant, face à la rareté des spécialités ayant obtenues des AMM pour des indications en pédiatrie ou qui ont été spécialement conçues pour la population pédiatrique avec une forme pharmaceutique et une voie d'administration adaptées, les médecins n'ont souvent pas d'autre choix que de recourir à des prescriptions hors AMM ; cette pratique étant communément légitimée par l'intérêt du patient.

La prescription hors AMM des médicaments en pédiatrie est estimée à environ 94% en soins intensifs, 67% à l'hôpital et 30% en pratique de ville. Les chiffres les plus élevés sont trouvés en néonatalogie, où il manque le plus fréquemment des médicaments spécialement adaptés. Ces chiffres varient selon les études (Autret-Leca *et al.*, 2002). En 2000, une étude de l'*European Network on Drug Investigation in Children* (ENDIC) a été menée afin de déterminer l'ampleur du recours à des prescriptions hors AMM ou à des médicaments non autorisés chez les enfants à l'hôpital dans cinq pays européens différents : Grande-Bretagne, Suède, Allemagne, Italie et Pays-Bas. Sur quatre semaines, 2262 prescriptions concernant 624 jeunes patients âgés de 4 jours à 16 ans - pour un nombre moyen de 3,6 ordonnances par enfant - ont été étudiées. Cette étude a montré que 39% (872) des prescriptions avaient été faites en dehors des conditions d'AMM (formulation, voie d'administration, fréquence, indication ou âge différents de ceux de l'AMM) et

que 7% (164) comprenaient des médicaments non autorisés. Enfin, plus de deux tiers des enfants (421 ; 67%) avaient reçu un médicament prescrit hors AMM ou non autorisé pendant leur séjour à l'hôpital (Conroy *et al.*, 2000).

Cependant, prescription hors AMM ne veut pas dire prescription illégale.

En effet, en France, la *loi n° 2011-2012*, dite « *Bertrand* » du 29 décembre 2011 (du nom du ministre Xavier Bertrand) reconnaît et définit le cadre juridique d'une prescription hors AMM. Cette loi dispose qu'une spécialité pharmaceutique ne peut être prescrite hors AMM qu'en l'absence d'une alternative médicamenteuse appropriée bénéficiant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et ce, sous deux conditions :

- soit le médecin a recours à une prescription **hors AMM « classique »**, lorsqu'il le juge indispensable, au regard des données acquises de la science, pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient ;
- soit le médecin a recours à une prescription **hors AMM « encadrée »**, par le biais d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Le recours à ce type de prescription hors AMM « encadrée » ne peut se faire que s'il n'existe pas de médicament ayant une AMM dans l'indication de la RTU et si le rapport bénéfice/risque établi à partir des données disponibles a été présumé favorable.

Le médecin est libre de ses prescriptions : la pratique de la prescription hors AMM est déontologiquement autorisée (*article 8* du Code de déontologie médicale). Cependant, en cas de survenue d'un effet indésirable grave, sa responsabilité pénale sera engagée. Le choix du recours à une telle prescription devra être justifié à partir de l'avis d'experts et des données scientifiques disponibles au moment de la prescription. Toute prescription hors AMM doit être documentée dans le dossier médical du patient, afin d'assurer la traçabilité ; de plus, le médecin prescripteur a l'obligation de mentionner sur l'ordonnance : « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » (Autret-Leca *et al.*, 2006).

De plus, la loi impose au médecin prescripteur de pouvoir apporter la preuve qu'il a informé le patient et sa famille (Ordre national des Pharmaciens, 2002) :

- que la prescription du médicament n'est pas conforme à son AMM ;
- de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée ;

- des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
- des conditions de prise en charge par l'assurance maladie.

Enfin, il est à noter que la responsabilité des pharmaciens, qui ont un « devoir de vigilance », est engagée lorsqu'ils dispensent des spécialités prescrites en dehors du cadre de leur AMM (Ordre national des Pharmaciens, 2002). La responsabilité des laboratoires pharmaceutiques est également engagée si les règles de promotion de leurs produits ne correspondent pas au strict contenu de l'AMM.

Prescriptions hors AMM et effets indésirables

Des études ont montré que le risque d'effets indésirables chez l'enfant augmente lors de prescriptions en dehors des conditions d'AMM, tant en pratique de ville qu'à l'hôpital.

En octobre 2004, à la demande de la Commission européenne, l'Agence européenne des médicaments, à l'époque EMEA, a publié un rapport sur l'utilisation hors AMM ou non autorisée des médicaments en pédiatrie, à partir des données issues de la littérature ou de la base de données Eudravigilance de l'agence européenne. Les données présentées indiquent que des effets indésirables graves ont été rapportés avec l'utilisation hors AMM ou non autorisée de médicaments en pédiatrie. Elles étayaient la thèse selon laquelle l'utilisation des médicaments prescrits hors AMM chez les enfants augmente l'incidence et la gravité des effets indésirables. Ce rapport a notamment présenté l'étude suivante (European Medicines Agency, 2004).

Une étude a été menée dans cinq services de pédiatrie d'un même hôpital anglais pendant 13 semaines (entre octobre 1995 et décembre 1996). Son objectif était de déterminer la fréquence de survenue d'effets indésirables médicamenteux lors de leur utilisation hors AMM ou non autorisée de médicaments chez des enfants hospitalisés. Elle a montré, sur les 1046 admissions étudiées, que les effets indésirables survenus étaient associés dans 6% des cas à des prescriptions de médicaments utilisés hors AMM ou non autorisés (sur 1574 prescriptions hors AMM ou non autorisées), contre 3,9% à des prescriptions de médicaments autorisés (sur 2881 prescriptions autorisées). Cette étude montre qu'un patient hospitalisé qui a reçu un médicament prescrit hors AMM est plus exposé au risque d'effets indésirables médicamenteux, qu'un autre patient qui a reçu un médicament dans le cadre de son AMM (Turner *et al.*, 1999).

Une autre étude a été conduite en Haute-Garonne (France) sur un échantillon de 1419 enfants de moins de 16 ans (entre octobre 2000 et janvier 2001). Son objectif était aussi de déterminer la fréquence de survenue d'effets indésirables médicamenteux lors de l'utilisation de médicaments hors AMM ou non autorisés, mais cette fois en médecine ambulatoire pédiatrique. Elle a montré que 42% des enfants avaient été exposés à au moins un médicament prescrit hors AMM. Les effets indésirables médicamenteux survenaient plus fréquemment (2%) lors de prescription hors AMM que dans la population totale des patients (1,4%), et plus particulièrement lorsque la raison de la prescription hors AMM concernait l'indication. Ces données montrent ainsi un risque accru de survenue d'effets indésirables liés à l'utilisation hors AMM de médicaments en pédiatrie ambulatoire (Horen, 2002).

Conclusion

Alors que la prescription pédiatrique hors AMM d'un médicament est encadrée, prescrire un médicament hors AMM à la population pédiatrique, malgré le manque d'évaluation dans cette population et l'absence d'information scientifique disponible, constitue un réel problème de santé publique. C'est pour répondre à cela que le *Règlement (CE) n°1901/2006*, le « règlement pédiatrique européen », a été mis en place. Il a en effet comme objectifs notamment de faciliter le développement et l'accessibilité aux médicaments pédiatriques, et d'améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments en pédiatrie.

2. Le règlement européen sur les médicaments pédiatriques

Comme il a été vu dans la « partie I - Cadre juridique et encadrement des essais cliniques en pédiatrie avant 2007 », le premier grand pas vers une réglementation pédiatrique mondiale date de juillet 2000, avec la publication de la *Ligne directrice ICH E11*. Son objectif était d'harmoniser les mesures à prendre pour assurer une recherche clinique de haute qualité, dans de bonnes conditions de sécurité et éthique chez les enfants dans les trois groupes de pays de l'ICH.

Cette ligne directrice représente un instrument précieux au niveau mondial pour régir la recherche clinique en pédiatrie, mais il ne s'agit cependant que d'une recommandation et sa mise en application n'est donc pas obligatoire. En se basant sur ces recommandations, il était donc nécessaire de mettre au point dans chacun des trois groupes de pays de l'ICH des législations spécifiques contraignantes et/ou incitatives afin d'encourager le développement de médicaments testés et adaptés à la population pédiatrique.

Cette partie retracera tout d'abord les différentes étapes de la mise en place de la réglementation sur les médicaments pédiatriques en Europe. Dans un second temps, les mesures et dispositions du *Règlement (CE) n°1901/2006* seront rapportées. Enfin, une courte analyse de l'efficacité des mesures prises pour répondre à chacun des objectifs du règlement au terme de 7 ans de sa mise en œuvre sera faite.

Pour rappel, afin de faciliter la lecture de cet ouvrage, le terme « règlement pédiatrique européen » est utilisé pour désigner le *Règlement (CE) n°1901/2006*, de même que le terme « PUMA » est utilisé pour désigner les autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (« *Paediatric-use marketing authorisations* »).

2.1. La mise en place progressive du règlement européen sur les médicaments pédiatriques

Afin d'expliquer la mise en place du *Règlement (CE) n°1901/2006*, il est intéressant de s'attarder, dans un premier temps, sur l'établissement de la réglementation sur les médicaments pédiatriques aux Etats-Unis, car elle a servi de modèle à l'Union européenne. Aujourd'hui, aux Etats-Unis, comme dans l'Union européenne, la législation mise en place a pour objectif d'augmenter le nombre d'essais cliniques chez les enfants, d'augmenter la quantité, la qualité et la disponibilité des données générées par la recherche en pédiatrie et de déterminer les meilleures conditions dans lesquelles un médicament peut être utilisé en pédiatrie.

2.1.1. Le modèle de la réglementation pédiatrique aux USA

Les Etats-Unis sont les précurseurs de la mise en place d'une législation spécifique aux médicaments pédiatriques. L'Union européenne s'est par la suite largement inspirée des textes législatifs américains, qui avaient vu le jour 10 ans auparavant (en 1997).

Aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration (FDA)*, l'agence américaine des aliments, des médicaments et des produits cosmétiques, a été créée en 1938. Il faut pourtant attendre les années 1970, pour que l'agence mandate l'*American Academy of Pediatrics (APP)* afin d'établir des lignes directrices pour inciter à l'évaluation des médicaments à usage pédiatrique.

En 1979, l'agence a émis un *Labelling requirement*, créant une section « *Pediatric use* » dans la notice des médicaments. Des informations sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation des médicaments chez l'enfant devaient désormais être ajoutées et justifiées à partir de données issues d'études adéquates réalisées dans la population pédiatrique. Cependant, le cadre de cette mesure n'étant pas suffisamment clair et défini, de nombreuses notices de médicaments ne faisaient encore apparaître aucune donnée concernant l'usage en pédiatrie (Pflieger et Bertram, 2014).

En 1994, les États-Unis ont adopté le *Pediatric Use Labelling Rule*. Pour implémenter la section « *Pediatric use* » dans la notice des médicaments, il était dès lors possible pour les laboratoires d'extrapoler les données d'efficacité et de sécurité de l'adulte à la population pédiatrique, si la physiopathologie de la maladie et les effets du médicament étaient jugés suffisamment similaires

chez l'adulte et l'enfant. De plus, les laboratoires n'avaient pas à fournir de données en pédiatrie, si la maladie ne concernait pas les enfants ou si les effets du médicament n'étaient pas les mêmes entre l'adulte et l'enfant. Cette loi ne s'adressait qu'aux médicaments déjà sur le marché et la réalisation de nouveaux essais cliniques en pédiatrie n'était pas obligatoire pour les laboratoires pharmaceutiques : ce deuxième texte de loi ne s'est pas non plus révélé suffisamment efficace (Auby, 2008).

2.1.1.1. La mise en place d'une législation à caractère incitatif

Le « Food and Drug Administration Modernization Act », 1997

En novembre 1997, le Congrès américain a promulgué le texte de loi *Food and Drug Administration Modernization Act*, Public Law n°105-115. Il est le premier amendement du *Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938, qui précisait les mesures jusqu'alors nécessaires à l'obtention de l'AMM. Un des apports majeurs de cette nouvelle loi a été l'ébauche d'une réglementation sur les médicaments destinés à la population pédiatrique. Il est mis en place pour la première fois des incitations financières, sous le nom de « *pediatric exclusivity* », pour inciter les laboratoires pharmaceutiques à étudier et développer des médicaments spécialement adaptés à la population pédiatrique (Pflieger et Bertram, 2014). La « *pediatric exclusivity* » consiste en une extension du brevet de 6 mois pour les produits encore protégés par un brevet.

Il s'agit ici de la première initiative législative incitative qui a réellement dynamisé le développement des médicaments pédiatriques aux Etats-Unis. Cette loi, qui était applicable jusqu'en 2002, a été reconduite dans le *Best Pharmaceutical for Children Act* (BPCA) (Auby, 2008).

Le « Best Pharmaceuticals for Children Act » (BPCA), 2002

Cette nouvelle loi, signée le 2 janvier 2002, vise à promouvoir la recherche en pédiatrie sur les médicaments déjà autorisés chez l'adulte protégés ou non par un brevet. Elle renouvelle la mesure incitative de la loi FDAMA de 1997 : 6 mois d'extension du brevet (« *pediatric exclusivity* ») sont accordés aux laboratoires pharmaceutiques qui transmettent sur une base volontaire à la FDA des informations relatives à l'utilisation de leurs médicaments en pédiatrie, qu'elles donnent lieu ou non à l'obtention d'une indication en pédiatrie (Pflieger et Bertram, 2014). La récompense peut être accordée pour le médicament qui a fait l'objet d'études cliniques en pédiatrie, ainsi qu'à tout autre médicament commercialisé par le même laboratoire qui contient le même principe actif.

Les *National Institutes of Health* (NIH), institutions gouvernementales des USA dédiées à la recherche médicale, établissent périodiquement une liste des médicaments déjà autorisés qui doivent faire l'objet d'études en pédiatrie en priorité : cette liste s'appelle la « *Pediatric priority list* ». La FDA formule des demandes écrites d'études à mener en pédiatrie sur des médicaments spécifiques issus de la liste des priorités de recherche (en anglais, « *Pediatric written request* », PWR). Les demandes écrites peuvent également être formulées en réponse à une proposition d'étude pédiatrique (en anglais, « *Proposed pediatric study request* », PPSR) émise par un laboratoire. Sur une base volontaire, un laboratoire pharmaceutique peut alors répondre à une demande écrite de la FDA, pour mettre en place des études en pédiatrie sur un médicament et bénéficier par la suite de la récompense prévue par la loi BPCA.

Contrairement à la loi de 1997 qui excluait les médicaments tombés dans le domaine public, cette nouvelle loi prévoit qu'une demande écrite peut être formulée pour tout médicament nouveau ou déjà commercialisé, **protégé ou non** par un brevet ou un monopole de commercialisation. Les médicaments tombés dans le domaine public ou qui ont déjà été testés dans la population pédiatrique en dehors d'une demande écrite n'ouvrent cependant le droit à aucune récompense financière (Congrès américain, 2001).

2.1.1.2. La mise en place d'une législation à caractère contraignant

Le « Final Pediatric Rule », 1998

La FDA a fait une proposition de *Pediatric Rule* en 1997, qui a été publiée en 1998 sous le nom de *Final Pediatric Rule*, introduisant cette fois-ci des mesures contraignantes : désormais, tous les médicaments doivent être étudiés dans la population pédiatrique (FDA, 1998).

Une dérogation à ces mesures peut néanmoins être accordée si le médicament est peu susceptible d'être utilisé sur un nombre important d'enfants ou s'il ne présente pas un intérêt significatif en pédiatrie. Cette nouvelle loi exclut les médicaments orphelins de son champ d'application.

En octobre 2002, le tribunal d'instance des Etats-Unis a annulé le *Final Pediatric Rule*, car la FDA n'avait pas le pouvoir nécessaire pour édicter des lois et pour exiger de telles études auprès des industriels. C'est pourquoi en 2003, le Congrès américain a voté un nouveau texte de loi, le *Pediatric Research Equity Act* (PREA), qui reprend les mesures contraignantes de la *Final Pediatric*

Rule. Cette nouvelle loi de 2003 est ainsi complémentaire du *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) de 2002. Ce sont ces deux nouvelles lois qui encadrent désormais le développement des médicaments pédiatriques aux USA.

Le « Pediatric Research Equity Act » (PREA), 2003

Le PREA reprend et étend la plupart des dispositions du *Pediatric Rule* ; son caractère contraignant complète le caractère incitatif de la loi BPCA (Congrès américain, 2003).

Comme il avait été prévu dans le *Finale Pediatric Rule*, toute nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (en anglais, « *New Drug Application* » ou « *Biologics Licensing Applications* ») ou modification d'autorisation de mise sur le marché portant sur un nouveau médicament, même s'il n'est destiné qu'à l'adulte, doit être accompagnée d'un dossier pédiatrique comportant des données issues d'études menées en pédiatrie. Le « *Pediatric study plan* » (PSP) doit être soumis au plus tard à la fin de la phase II du développement clinique, à l'exception des produits destinés au traitement d'une maladie mortelle ou invalidante, pour lesquels le plan de développement pédiatrique doit être soumis à la fin des études de phase I. Cette loi exclut une nouvelle fois les médicaments orphelins de son champ d'application.

De même que dans la loi de 1998, la FDA peut, lorsqu'elle le juge nécessaire, exiger la soumission d'un dossier d'études pédiatriques pour un médicament déjà commercialisé. Les données issues de ces études doivent permettre de déterminer l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans chacune des indications revendiquées et de déterminer le dosage et la voie d'administration les plus appropriés à chaque sous-groupe d'âge de la population pédiatrique.

Sous certaines conditions, la FDA peut accorder un droit de report des études pédiatriques ou une dérogation complète ou partielle d'effectuer des essais cliniques en pédiatrie (Pflieger et Bertram, 2014). Les demandes de report ou de dérogation doivent être justifiées et les sous-groupes d'âge concernés doivent être précisés dans les demandes.

Enfin, la FDA permet d'utiliser les données obtenues en application de cette loi PREA de 2003 pour bénéficier de la « *pediatric exclusivity* » prévue par la loi BPCA de 2002. Cela est possible notamment lorsque les laboratoires pharmaceutiques reçoivent une demande écrite préalable et justifient que les études cliniques prévues dans le cadre de la loi PREA répondent aux exigences nécessaires à l'obtention de la « *pediatric exclusivity* » de la loi BPCA (Pflieger et Bertram, 2014).

2.1.1.3. Le « Food and Drug Administration Amendments Act », 2007

La mise en place des lois à caractère contraignant de 2003 (loi PREA) et à caractère incitatif de 2002 (loi BPCA) ont eu un impact positif sur la recherche et le développement de médicaments à usage pédiatrique (Pflieger et Bertram, 2014). C'est pourquoi elles ont été reconduites pour une période de 5 ans dans la nouvelle loi *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA), signée le 27 septembre 2007. Les principes de la loi PREA et de la loi BPCA ont été revus et sont rappelés respectivement dans les parties IV et V du texte (FDA, 2007).

Cette nouvelle loi a créé l'*Office of Pediatric Therapeutic* (OPT) au sein de la FDA, dont le rôle est d'assurer la mise à disposition de médicaments innovants, sûrs et efficaces en pédiatrie (page internet [FDA organizations]).

De plus, la FDA a également mis en place un *Pediatric Review Comite* (PeRC), composé d'experts de la FDA choisis de façon à couvrir un panel large de compétences en pédiatrie grâce à la présence de représentants de l'OPT, d'experts en pharmacologie clinique, en chimie, en sécurité des médicaments, en statistique, en toxicologie, en droit éthique, etc. Ce comité pédiatrique a pour principales missions :

- de revoir toutes les demandes écrites avant qu'elles ne soient transmises aux laboratoires pharmaceutiques (reprise de la loi BPCA) ;
- d'évaluer toutes les demandes de report ou de dérogation des plans de développement pédiatrique (reprise de la loi PREA) ;
- d'évaluer les plans pédiatriques (reprise de la loi PREA) et de donner ensuite son avis à la *Review Division* de la FDA sur l'attribution ou non de la « *pediatric exclusivity* ». La *Review Division* prend la décision finale.

Les mesures de la loi nouvelle loi de 2007 (loi FDAAA) ont été reconduites, cette fois-ci pour une durée indéterminée, dans la nouvelle loi *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* (FDASIA) (Congrès américain, 2012).

Conclusion

Depuis les années 1990, les Etats-Unis ont mis en place deux législations complémentaires, qui ont été reconduites en 2007 dans le *Food and Drug Administration Amendments Act*, puis en 2012 dans le *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* :

- une législation à caractère incitatif, avec le *FDA Modernization Act* de 1997, puis le *Best Pharmaceuticals for Children Act* de 2002 ;
- une législation à caractère contraignant, avec le *Final Pediatric Rule* de 1998, puis le *Pediatric Research Equity Act* de 2003.

Cet ensemble de mesures partagées entre obligations et incitations pour la promotion du développement de médicaments à usage pédiatrique a conduit à l'octroi de nombreuses autorisations de mise sur le marché (AMM) avec une indication en pédiatrie et des centaines d'études cliniques sont en cours chez l'enfant. Ces mesures ont eu un réel impact positif et ont servi d'exemple à l'Europe dans la mise en place de sa propre réglementation pédiatrique.

A la fin de la partie « 2.2. *Le contenu du règlement européen sur les médicaments pédiatriques* », le tableau 1 récapitule les éléments essentiels de la réglementation sur les médicaments pédiatriques aux USA et dans l'Union européenne.

2.1.2. Une réglementation européenne récente

Si le premier texte législatif sur les médicaments en Europe date de 1965 (*Directive 65/65/CEE*), ce n'est qu'à partir de 1997 que des mesures ont été prises pour promouvoir la recherche et le développement de médicaments spécialement adaptés à la population pédiatrique. Suivant l'exemple des Etats-Unis, ces mesures s'équilibrent entre obligations et incitations pour l'industrie pharmaceutique.

2.1.2.1. Table ronde d'experts à l'EMA, 1997

Le 18 décembre 1997, la Commission européenne a donné le coup d'envoi à l'élaboration d'une réglementation pédiatrique en Europe. Elle a organisé une table ronde d'experts à l'« *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* » (l'Agence européenne des médicaments, créée en 1995), pour discuter de l'usage des médicaments chez les enfants à l'échelle européenne. Des pédiatres et pharmacologues de toute l'Union européenne ont alors pu échanger leurs expériences devant les représentants du Parlement européen et d'associations européennes (European Medicines Agency, 1998).

Les premiers constats à cette époque étaient : que trop peu d'essais cliniques étaient réalisés en pédiatrie ; qu'il existait trop peu de recommandations sur les dosages et l'utilisation des médicaments dans cette population ; et que trop peu de formes pharmaceutiques avaient été mises au point pour s'adapter à un usage en pédiatrie. Cet état des lieux a fait prendre conscience, qu'il était devenu nécessaire de renforcer la législation sur ce sujet en tenant compte des difficultés éthiques et techniques du développement des médicaments à usage pédiatrique (European Medicines Agency, 2007 (1)).

Un certain nombre de mesures ont donc été proposées à la Commission européenne, dont les principales sont (Commission européenne, 2002) :

- un passage en revue des médicaments déjà utilisés chez l'enfant, dans le but d'établir une liste de priorité en matière de recherche et d'acquérir de nouvelles données sur l'usage des médicaments chez l'enfant ;
- un renforcement de la législation européenne pour les médicaments largement utilisés chez les enfants ou indiqués dans certaines maladies graves pédiatriques, avec la mise en place d'un système d'incitations-récompenses suivant le modèle américain.

2.1.2.2. La Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), 1998

Lors de la Conférence de 1998, la Commission a insisté sur la nécessité d'une discussion internationale sur la conduite des essais cliniques chez les enfants. Suite à cela, une ligne directrice a donc été mise au point pour encourager et faciliter le développement des médicaments pédiatriques en temps opportun au niveau international : le *Guideline ICH E11* sur les essais cliniques en pédiatrie (European Medicines Agency, 2007 (1)).

Ce texte a été transposé en droit européen sous le nom de « *ICH Topic E1, Note for Guidance on Clinical Investigation of medicinal products in the paediatric population* » et est entré en force en juillet 2002. Il complète la *Directive 2001/20/CE* sur les bonnes pratiques cliniques en matière de médicaments à usage humain du 4 avril 2001 (European Medicines Agency, 2001).

2.1.2.3. La Résolution du Conseil des ministres européen, 2000

Un mémorandum est présenté en juillet 2000 au Conseil des Ministres Européens de la Santé sous la présidence française de l'Europe. Il rappelle l'importance du développement spécifique des

médicaments pédiatriques, ainsi que l'obtention indispensable de données supplémentaires sur les médicaments qui sont déjà sur le marché.

Une Résolution est alors adoptée le 14 décembre 2000 et publiée au Journal Officiel le 19 janvier 2001. Cette Résolution invite la Commission européenne à mettre en place une réglementation spécifique, considérée comme une priorité de santé publique, ainsi que des mesures incitatives pour soutenir les industriels dans le développement des médicaments spécialement adaptés à la population pédiatrique (Conseil de l'Union européenne, 2000).

C'est dans le cadre de cette Résolution qu'à l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 2001, le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) a mis en place un groupe d'experts en pédiatrie, l'*Expert Group on Paediatrics* (PEG), dont le rôle est d'évaluer et rendre des avis au CHMP sur les nouveaux médicaments pédiatriques ou sur ceux qui sont déjà sur le marché (European Medicines Agency, 2007 (1)).

2.1.2.4. Le « Better medicines for children », 2002

En février 2002, la Commission européenne a publié un texte intitulé « *Better medicines for children - proposed regulatory actions in paediatric medicinal products* », qui constitue un précurseur important du *Règlement (CE) n°1901/2006* (European Medicines Agency, 2007 (1)).

Ce texte a six objectifs (Commission européenne, 2002) :

- augmenter la disponibilité des médicaments autorisés spécifiquement adaptés aux besoins des enfants dans les différents groupes d'âge de la population pédiatrique ;
- assurer que des mécanismes de pharmacovigilance spécifiques sont mis en place pour surveiller les effets possibles à long terme ;
- éviter la réalisation d'essais cliniques inutiles ;
- établir une liste de priorités de recherche pour les médicaments déjà autorisés ;
- développer l'expertise européenne en matière de recherche et développement des médicaments pédiatriques et d'évaluation des essais cliniques en pédiatrie ;
- assurer que les règles d'éthique sont respectées.

Le processus législatif ne pouvait commencer qu'après une évaluation d'impact approfondie de ces propositions de mesures, afin d'analyser toutes les conséquences sociales, économiques et environnementales possibles de la mise en place d'une nouvelle réglementation pédiatrique.

2.1.2.5. L'adoption du règlement européen sur les médicaments pédiatriques, 2004-2007

A la suite de l'évaluation d'impact approfondie de ses propositions de mesures réglementaires, la Commission européenne a tout d'abord présenté un projet de « règlement pédiatrique européen » au Conseil des ministres et au Parlement européen en mars 2004, puis elle a publié sa première proposition de Règlement le 29 septembre 2004, intitulée « *Regulation on medicinal products for paediatric use* ». Cette proposition était accompagnée d'un mémorandum explicatif, de l'étude d'impact, ainsi que d'un document de questions-réponses. L'avantage du règlement par rapport à une directive est qu'il s'applique directement et immédiatement, sans transposition en droit national.

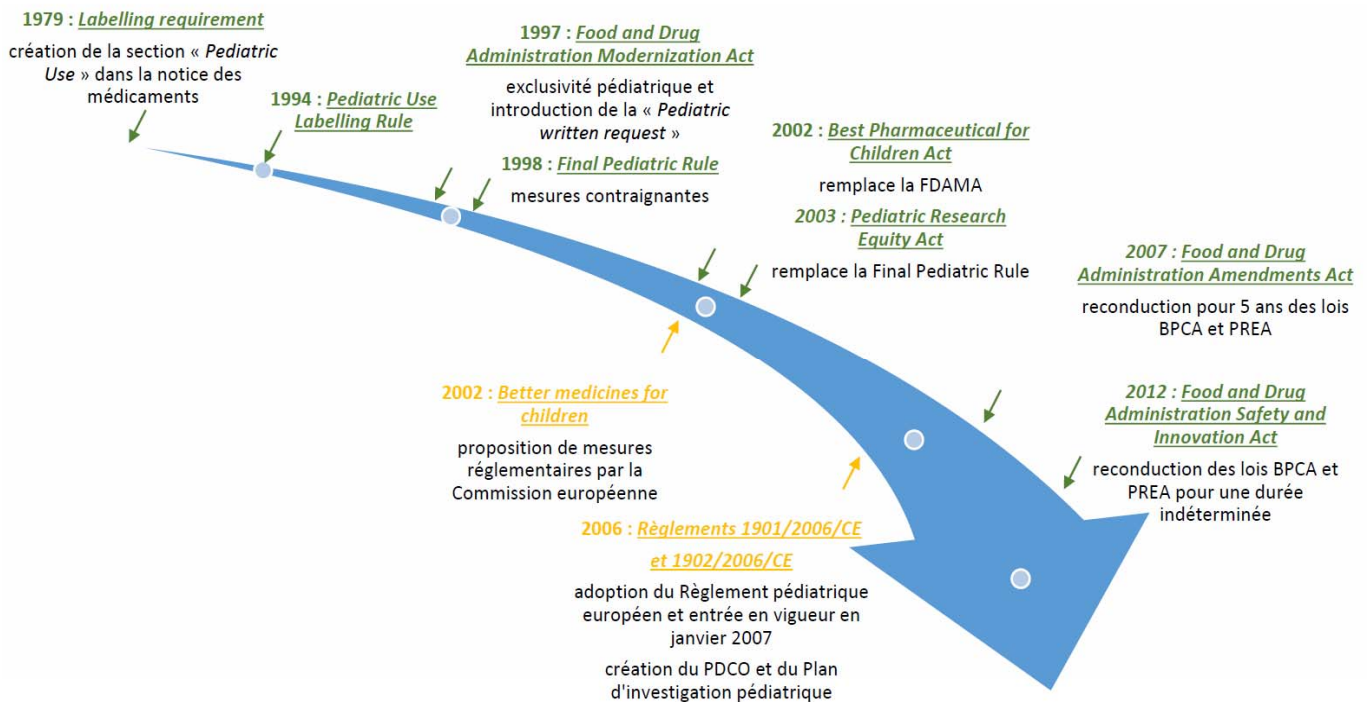
Rappelons qu'à cette même période, en mai 2004, la *Directive 2001/20/CE* sur les bonnes pratiques cliniques des médicaments à usage humain du 4 avril 2001 est entrée en application, dont l'article 4 porte sur la protection des mineurs se prêtant aux essais cliniques.

Après de nombreux amendements déposés par les députés de la Commission environnement et santé du Parlement européen, la proposition de « règlement pédiatrique européen » a été votée en séance plénière le 7 Septembre 2005. Puis en décembre 2005, le Conseil des ministres de la santé et le Parlement ont conclu un accord politique sur la proposition de règlement de la Commission européenne. Ainsi, le 1er juin 2006, la nouvelle proposition de règlement sur les médicaments à usage pédiatrique a enfin été approuvée par le Parlement européen (European Medicines Agency, 2007 (1)).

Le « règlement pédiatrique européen » a été publié au Journal officiel de l'Union européenne le 27 décembre 2006 et est entré en vigueur le 26 Janvier 2007. La nouvelle législation pédiatrique est constitué du *Règlement (CE) n°1901/2006*, appelé couramment le « règlement pédiatrique européen » et de son amendement, le *Règlement 1902/2006/CE* (Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 2006 (1) et (2)).

Conclusion

La figure 2 récapitule la mise en place de la législation pédiatrique aux Etats-Unis et en Europe.



Union européenne

Etats-Unis

Figure 2 : Chronologie de la mise en place des réglementations pédiatriques aux USA et dans l'Union européenne.

Ainsi, les objectifs de la nouvelle législation sur le développement et l'autorisation des médicaments à usage pédiatrique sont les mêmes que ceux de la législation aux États-Unis : améliorer la santé des enfants en encourageant la recherche en pédiatrie et fournir un nouveau cadre pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments administrés aux enfants (Auby, 2008).

La législation européenne a connu des changements plus tardifs mais plus rapides en matière de développement des médicaments pédiatriques : ces changements se sont produits en Europe dans un plus court laps de temps. De plus, la réglementation européenne va plus loin que la réglementation américaine : les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de soumettre un plan de développement pédiatrique au plus tard à la fin des études pharmacocinétiques chez les adultes dans la Communauté européenne, alors qu'ils peuvent être soumis à la fin des études de phase II aux États-Unis.

2.2. Le contenu du règlement européen sur les médicaments pédiatriques

2.2.1. Objectifs et dispositions du règlement européen sur les médicaments pédiatriques

2.2.1.1. Objectifs et champ d'application

De manière générale, le règlement européen sur les médicaments pédiatriques a été mis en place afin de faciliter et de garantir dans tous les Etats membres de l'Union européenne un large accès aux nouveaux médicaments spécialement testés et adaptés à un usage en pédiatrie.

Le *Règlement CE n°1901/2006* a pour but de :

- « faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique ;
- d'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie ;
- d'améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments au sein des diverses populations pédiatriques.

Il convient d'atteindre ces objectifs sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population » (alinéa (4) du « règlement pédiatrique européen »).

Il faut noter qu'en même temps que le *Règlement (CE) n°1901/2006*, un addendum à ce dernier a été adopté : le *Règlement n°1902/2006/CE* relatif aux médicaments à usage pédiatrique. Cet addendum introduit deux dispositions générales sur le rôle de la Commission européenne dans l'application du « règlement pédiatrique européen » : la commission est habilitée à définir les motifs d'octroi d'un report de plan d'investigation pédiatrique (PIP) et doit fixer les montants maximums des sanctions financières, ainsi que les conditions et les modalités de leur mise en œuvre en cas de non-respect du « règlement pédiatrique européen » ou de ses mesures d'application.

Afin d'assurer un large accès aux médicaments spécialement conçus pour la population pédiatrique, le « règlement pédiatrique européen » s'adresse à l'ensemble des médicaments dont

la population pédiatrique a besoin. Selon l'alinéa (6) du « règlement pédiatrique européen », son champ d'application s'applique donc :

- aux « *produits en cours de développement et non encore autorisés* » ;
- aux « *produits autorisés qui sont protégés par des droits de propriété intellectuelle* » ;
- et aux « *produits qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle* ».

2.2.1.2. Un système d'incitations et de récompenses

Le « règlement pédiatrique européen » introduit un système d'incitations et de récompenses pour les industriels, dont la nature dépend du statut du médicament concerné. En contrepartie des obligations prévues par le nouveau règlement, les laboratoires pharmaceutiques bénéficient ainsi d'incitations financières et de récompenses accordées par l'Union européenne ou par les Etats membres eux-mêmes, chacun dans le cadre de ses compétences et de ses responsabilités.

Incitations

Les incitations prévues par la Communauté ou par les États membres ont pour but de favoriser la recherche, le développement et la disponibilité de médicaments à usage pédiatrique. Un financement communautaire pour la recherche et le développement des médicaments à usage pédiatrique est prévu pour toutes les activités du comité pédiatrique de l'EMA (article 40 du *Règlement (CE) n°1901/2006*). Ces incitations financières pour les laboratoires peuvent prendre différentes formes :

- l'Agence européenne des médicaments (EMA) met à disposition gratuitement des laboratoires pharmaceutiques des conseils scientifiques « *au sujet de la conception et de la conduite des différents essais et études nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sur la population pédiatrique* » ou « *sur la conception et la mise en œuvre de la pharmacovigilance et des systèmes de gestion des risques* » relatifs aux médicaments à usage pédiatrique (article 26) ;
- l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique (PIP), celle des demandes de dérogations ou de reports de PIP, ou encore celle de la conformité des données pédiatriques avec les PIP approuvés sont également dépourvues de frais pour les laboratoires concernés ;
- enfin, le montant des redevances requises pour l'examen des demandes ou des modifications d'AMM est réduit pour les médicaments à usage pédiatrique.

Par ailleurs, un financement communautaire pour la recherche sur les médicaments en faveur de la population pédiatrique est prévu pour encourager et soutenir les études sur ces médicaments ou substances actives qui ne sont plus couverts par des droits de propriété intellectuelle. Il peut être « *octroyé à travers les programmes-cadres de la Communauté pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration ou toute autre initiative communautaire pour le financement de la recherche* » (article 40).

Récompenses

L'objectif n'est pas de récompenser les industriels pour la démonstration d'une quelconque efficacité-sécurité pour un médicament, mais de récompenser la mise en œuvre des études. De ce fait, l'obtention d'une dérogation totale n'ouvre droit à aucune des récompenses prévues dans le cadre du « règlement pédiatrique européen ». La nature des récompenses pour les industriels tient compte du statut du médicament concerné : elles se feront la plupart du temps sous forme de prorogation des droits de propriété intellectuelle ou de la protection des données (Bélorgey, Afssaps, 2006).

- ***Les nouveaux médicaments autorisés, et les médicaments déjà autorisés et encore couverts par les droits de propriété intellectuelle (article 36 du Règlement (CE) n°1901/2006)***

Ils sont éligibles à 6 mois d'extension du certificat complémentaire de protection (CCP), quels que soient les résultats obtenus, même si l'AMM ne possède pas d'indication pédiatrique, sous réserve de l'application des conditions suivantes (Pflieger et Bertram, 2014) :

- le dossier de demande doit contenir les études pédiatriques menées, suivant un plan d'investigation pédiatrique (PIP) préalablement approuvé (article 36). Si les études n'ont pas suivies le PIP approuvé, une AMM peut être obtenue, mais il ne s'agira pas d'une AMM pédiatrique et elle ne donnera lieu à aucune récompense ;
- le résumé des caractéristiques du produit a été mis à jour en fonction des nouvelles données pédiatriques obtenues et quand cela est nécessaire, la notice du médicament concerné également. Ceci, même si ces études n'aboutissent pas à l'autorisation d'une indication en pédiatrie (article 36) ;
- le produit est enregistré dans tous les Etats membres (article 36) ;

- la demande d'extension du certificat complémentaire de protection (CCP) déjà délivré est soumise au plus tard deux ans avant son expiration. Ce délai était portée à 6 mois pendant les 5 premières années d'application du « règlement pédiatrique européen », pour permettre aux médicaments arrivant à la fin de leur période de protection pendant la mise en place du règlement de pouvoir bénéficier des récompenses (article 52) ;
- la durée totale du certificat complémentaire de protection (CCP), extension comprise, ne dépasse pas 5 ans.

○ ***Les médicaments déjà autorisés, qui ne sont plus couverts par les droits de propriété intellectuelle (article 38 du Règlement (CE) n°1901/2006)***

Lorsqu'ils ont été développés exclusivement en vue d'un usage pédiatrique et qu'ils présentent une formulation adaptée aux sous-populations concernées, ils peuvent obtenir une *autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique* (en anglais, « *Paediatric-use marketing authorisation* », PUMA).

L'obtention de cette AMM ouvre le droit à un statut d'exclusivité dans le cadre de l'indication pédiatrique revendiquée sous la forme d'une protection des données de 8 ans et de 2 ans supplémentaires d'exclusivité commerciale. En outre, un tel médicament a le droit d'utiliser la dénomination d'un médicament du même titulaire déjà commercialisé avec le même principe actif, afin de pouvoir bénéficier de sa renommée.

○ ***Les médicaments orphelins (article 37 du Règlement (CE) n°1901/2006)***

Aux termes de l'article 3 du *Règlement 141/2000/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins*, un médicament peut être désigné comme tel lorsqu'il est :

- destiné « *au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite* », ou « *au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique* » même si la prévalence de l'affection est supérieure à cinq personnes sur dix mille ;

- et « *qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection* ».

Si les études sont menées en conformité avec un plan d'investigation pédiatrique (PIP) approuvé et les résultats des études figurent dans le résumé des caractéristiques du produit et, quand cela est nécessaire, dans la notice du médicament concerné, ces médicaments peuvent bénéficier de 2 ans supplémentaires d'exclusivité commerciale. Ainsi, les 10 ans d'exclusivité commerciale obtenus lors de la délivrance de l'AMM pour un médicament désigné comme orphelin peuvent être étendus à 12 ans (Aulois-Griot, 2008).

Publications de la Commission européenne

Le « règlement pédiatrique européen » prévoit que, sur la base d'un rapport de l'EMA, la Commission européenne publie au moins une fois par an une liste des entreprises et des produits qui ont bénéficié d'une récompense ou d'une incitation (article 50 du *Règlement (CE) n°1901/2006*).

Enfin, selon l'article 39 du « règlement pédiatrique européen », les médicaments à usage pédiatrique peuvent également bénéficier d'incitations prévues par les Etats membres. La Commission rend accessible la liste régulièrement mise à jour des incitations et des récompenses proposées par la Communauté et par les Etats membres.

2.2.1.3. Sanctions de non-respect du règlement européen sur les médicaments pédiatriques

Chaque Etat membre doit déterminer le régime des sanctions « *effectives, proportionnées et dissuasives* » applicable aux violations du « règlement pédiatrique européen », le notifier à la Commission et doit prendre toute mesure nécessaire pour assurer sa mise en œuvre (article 49(1)). Toute modification de ces dispositions doit être signalée dans les plus brefs délais.

De plus, à la demande de l'EMA, la Commission peut également prévoir des sanctions financières en cas de non-respect du « règlement pédiatrique européen » (article 49(3)).

Enfin, par principe de dissuasion, la Commission européenne doit publier la liste des entreprises qui ne se sont pas conformées aux obligations énoncées dans le « règlement pédiatrique européen » (article 50) et rendre public le nom des entreprises qui n'ont pas respecté

les dispositions prévues par le « règlement pédiatrique européen » ou les mesures d'application adoptées en vertu de celui-ci. Elle doit publier enfin le montant et les motifs des pénalités financières infligées (article 49(4)).

2.2.2. Les principales mesures du règlement européen sur les médicaments pédiatriques

2.2.2.1. Comité pédiatrique de l'Agence européenne des médicaments

Une des principales mesures du *Règlement (CE) n°1901/2006* est la mise en place d'un comité pédiatrique au sein de l'EMA.

Le *Paediatric Committee* » (PDCO) remplace l'ancien groupe d'experts en pédiatrie (en anglais, le « *Pediatric Experts Group* » (PEG) créé à l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 2001 ; Il a tenu sa réunion inaugurale les 4-5 juillet 2007. Le « *Pediatric Experts Group* » avait pour mission d'émettre des conseils scientifiques et des recommandations sur toute question directement ou indirectement liée à la pédiatrie et de coordonner les tâches qui lui avaient été attribuées par le comité des médicaments à usage humain de l'EMA (en anglais, le « *Committee for Medicinal Products for Human Use* » (CHMP)).

Le PDCO est un comité scientifique multidisciplinaire, doté d'expertise et de compétences dans le développement et l'évaluation de tous les aspects des médicaments destinés aux populations pédiatriques (European Medicines Agency, 2007 (1)).

Composition

Suivant l'article 4 du « règlement pédiatrique européen », le PDCO est composé de (Dunne, 2007) :

- cinq membres du comité des médicaments à usage humain (CHMP) qui siège à l'Agence européenne des médicaments (EMA) et leurs suppléants, nommés par le CHMP lui-même. Ces 5 membres constitue un lien important entre les deux comités ;
- un membre et son suppléant nommés par chaque Etat membre qui n'est pas déjà représenté au PDCO par un membre du « *Committee for Medicinal Products for Human Use* » (CHMP) ;

- trois membres et leurs suppléants, représentants des professionnels de santé, nommés par la Commission européenne sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt et après avis du Parlement Européen ;
- trois membres et leurs suppléants, représentants des associations de patients, également désignés par la Commission européenne sur la base d'un appel public à manifestation d'intérêt et après avis du Parlement Européen.

D'autres experts, choisis de façon pertinente en fonction des sujets traités, peuvent être invités à se joindre aux réunions du comité. Les membres de ce comité sont nommés pour une période de 3 ans renouvelables et le président est élu parmi eux pour un mandat de 3 ans renouvelables une fois. Les membres, leurs suppléants et les experts s'engagent à agir en toute indépendance, vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique, dans l'intérêt de la santé publique.

L'EMA et la Commission européenne doivent s'assurer que la composition finale du comité pédiatrique couvre l'ensemble des domaines d'expertise pertinents en matière de médicaments pédiatriques : le développement pharmaceutique, la médecine pédiatrique, la pharmacologie pédiatrique, la recherche pédiatrique, l'éthique, la pharmacovigilance, la santé publique etc. (Breitkreutz, 2008). La liste des noms et qualifications de chacun des membres du PDCO est publiée par l'EMA.

L'EMA apporte un appui technique et scientifique au PDCO et assure une coordination adaptée entre le PDCO, d'une part, et différents groupes de travail du CHMP ou du COMP (le comité des médicaments orphelins de l'agence) et tout autre groupe scientifique consultatif, d'autre part (article 3 du *Règlement (CE) n°1901/2006*).

Rôle

Le comité pédiatrique a un nombre important de responsabilités et de son fonctionnement efficace dépend le succès de la réglementation pédiatrique européenne.

Les principales missions qui lui sont imparties sont d'évaluer le contenu des plans d'investigation pédiatrique (PIP), les demandes de modification du PIP, les demandes de dérogations et de reports, et d'émettre des avis favorables ou défavorables à leur sujet. Tous les avis rendus par le PDCO sur les PIP sont publiés sur le site de l'EMA (article 5). Ce comité doit également évaluer la conformité d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) avec un PIP approuvé et émettre un avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament destiné

à une utilisation en pédiatrie à partir des données obtenues conformément à un PIP approuvé, à la demande du CHMP ou d'une autorité compétente. Les autres missions du PDCO sont énumérées à l'article 6 du « règlement pédiatrique européen ».

Par ailleurs, le comité pédiatrique doit veiller à ce que les études inutiles soient évitées et veiller aussi à ce que l'autorisation de médicaments destinés à d'autres populations ne soit pas retardée par la mise en œuvre des études chez les enfants. Pour cela, il établit d'une part des listes de dérogations en faveur de médicaments ou groupe de médicaments spécifiques, dont le développement ne concerne pas la population pédiatrique, et d'autre part il peut délivrer des autorisations de report des études pédiatriques (Dunne, 2007).

Si les membres du comité pédiatrique (PDCO) adoptent des positions divergentes au moment de l'émission des différents avis - notamment après évaluation des plans d'investigation pédiatrique (PIP) - et si un consensus scientifique ne peut être trouvé, les raisons des divergences doivent être indiquées dans l'avis qui est publié. Il est à noter que si le PDCO rend des avis sur les PIP, la décision finale d'approuver ces PIP est, elle, rendue par l'agence. Les décisions sont publiées sur le site de l'agence, accompagnées de l'avis du PDCO (article 25).

2.2.2.2. Plan d'investigation pédiatrique

Définition

L'article 2 du « règlement pédiatrique européen » définit un plan d'investigation pédiatrique (PIP) comme étant un :

« programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique » (article 2 du « règlement pédiatrique européen »).

Sauf si une dérogation a été accordée, il est obligatoire de concevoir et de suivre un tel plan de développement lors de :

- toute nouvelle demande d'AMM ;
- toute demande de modification d'AMM pour toute nouvelle indication (pédiatrique ou non), toute nouvelle forme pharmaceutique et toute nouvelle voie d'administration ;

- pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (en anglais, « *Paediatric-use marketing authorisation* », PUMA).

Cependant, certains produits autorisés selon des procédures d'enregistrement simplifiées ne sont pas concernés par une soumission de PIP :

- les médicaments génériques ;
- les biosimilaires ;
- les médicaments contenant une ou plusieurs substances actives dont l'usage médical est bien établi ;
- les produits homéopathiques ;
- les médicaments traditionnels à base de plantes ;
- les médicaments hybrides.

Les PIP doivent être présentés au comité pédiatrique de l'EMA au plus tard à la fin des études de pharmacocinétique chez l'adulte, afin d'assurer que les études pédiatriques seront conduites en temps opportun avant le dépôt des demandes d'AMM (article 16(1) du « règlement pédiatrique européen »).

En cas de non présentation de données pédiatriques recueillies dans le cadre d'un PIP précédemment approuvé, les dossiers de demande ou de modification d'AMM sont désormais automatiquement rejetés, à moins qu'une décision de report de PIP ou qu'une autorisation de dérogation spécifique au produit ou à la classe thérapeutique du produit soient présentées (article 7 du « règlement pédiatrique européen »).

Contenu d'un plan d'investigation pédiatrique

Un plan d'investigation pédiatrique (PIP) doit contenir obligatoirement un ensemble d'éléments clés (Pflieger et Bertram, 2014) :

- il doit décrire les moyens à mettre en œuvre et les études nécessaires à la fourniture des données démontrant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans chacune des tranches d'âge de la population pédiatrique, qui sont définies dans le *Guideline ICH E11* ;
- il précise les différentes catégories d'âge de la population pédiatrique à étudier ;

- il indique les mesures à prendre pour adapter la formulation du médicament de façon à rendre son utilisation plus facile, plus sûre, plus efficace et d'augmenter son acceptabilité par les patients dans chacun des sous-ensembles pédiatriques ;
- il doit définir le calendrier détaillé et les délais à respecter pour mener les études chez l'enfant par rapport à celles menées chez l'adulte.

Afin d'aider les laboratoires dans la présentation de leurs demandes, la Commission européenne a publié le 27 septembre 2014 le *Guideline européen n°2014/C 338/01* sur la structure et le contenu des demandes d'approbation ou de modification de PIP, ainsi que des demandes de dérogation ou de report. Il s'agit d'une révision de la ligne directrice de septembre 2008, qui tient compte de l'expérience acquise et des commentaires formulés par les développeurs de médicaments (Commission européenne, 2014).

Procédure d'approbation d'un plan d'investigation pédiatrique

Pour remplir les critères d'éligibilité aux récompenses prévues par le « règlement pédiatrique européen » et les conditions de validité des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM), les demandes de PIP et les demandes de modification de PIP, de report et de dérogations doivent être soumises à l'Agence européenne des médicaments (EMA) et revues par le comité pédiatrique de l'agence (PDCO). La procédure de demande de PIP est détaillée dans cette partie.

○ **Validation de la demande de soumission**

Le demandeur doit notifier à l'EMA son intention de soumettre une demande de PIP environ deux mois avant la date prévue de demande sous la forme d'une lettre d'intention.

La validité de la demande de soumission de PIP est vérifiée dans les 30 jours par l'EMA et un premier rapport succinct est ensuite rédigé à l'attention du PDCO (article 16). Pendant ces 30 jours, le demandeur peut solliciter une réunion de pré-soumission pour discuter du projet. La date de validation de la demande est considérée comme le jour 1 de la procédure de validation du PIP.

○ *Evaluation*

Le comité pédiatrique (PDCO) nomme un rapporteur, chargé d'évaluer le PIP et de rendre un avis dans les 60 jours à compter du jour de validation de la demande. Le rapporteur vérifie :

- si les études proposées permettent la collecte des données nécessaires pour l'utilisation du médicament dans la population pédiatrique ou certaines sous-catégories d'âge ;
- si les bénéfices thérapeutiques escomptés justifient les essais envisagés ;
- si des mesures ont été prévues pour adapter la formulation du médicament dans chaque tranche d'âge concernée de la population pédiatrique.

Au cours de cette période, une réunion peut être organisée à la demande du comité ou du demandeur, pour permettre à ce dernier de s'expliquer oralement sur les questions des experts.

Au jour 60, le comité pédiatrique (PDCO) peut alors :

- soit émettre un avis favorable, qui sera adopté en conséquence par l'EMA. Cela est rare ;
- soit enjoindre le demandeur à apporter des modifications à son PIP. Il s'agit en anglais d'une « *Request for Modification* », RfM.

Cette deuxième situation donne lieu à un « arrêt de l'horloge » (en anglais « *clock-stop* ») et une nouvelle procédure d'évaluation de 60 jours démarre lorsque les informations complémentaires demandées ou les réponses aux questions ont été fournies par le demandeur (article 17).

A l'issue du second examen, le comité pédiatrique (PDCO) peut alors :

- soit émettre un avis favorable, qui sera adopté en conséquence par l'EMA ;
- soit émettre un avis défavorable, qui doit être transmis au demandeur par l'EMA dans les 10 jours.

A la réception d'un avis défavorable, le demandeur peut saisir l'EMA dans les 30 jours à l'aide d'une demande écrite motivée pour demander un nouvel examen du PIP. Ce délai dépassé, l'avis devient définitif. Pour procéder à la nouvelle évaluation, le PDCO désigne un nouveau rapporteur et le second avis qui est alors rendu dans les 30 jours est cette fois-ci définitif (article 25).

○ **Décision de l'Agence européenne des médicaments (EMA)**

La décision de l'EMA est adoptée dans les 10 jours après réception de l'avis définitif du PDCO. Elle est communiquée par écrit au demandeur accompagnée de l'avis définitif du PDCO et est rendue publique après suppression de toutes les données présentant un caractère de confidentialité commerciale.

Pour chaque étude, l'EMA liste les éléments contraignants (par exemple, la date d'achèvement de l'étude, les principaux critères d'exclusion, le plan statistique, etc.). Tout changement apporté à ces éléments contraignants doit faire l'objet d'une demande de modification de PIP.

2.2.2.3. Demande de dérogation, de report et de modification d'un PIP

Dérogation (en anglais, « *waiver* »)

De manière à éviter la mise en place d'essais inutiles chez les enfants, un système de dérogation à l'obligation d'effectuer des essais en pédiatrie est prévu à l'article 11 du « règlement pédiatrique européen ». Une dérogation peut être demandée par l'industriel sous certaines conditions :

- le médicament ou sa classe thérapeutique n'est pas efficace ou sûr pour l'ensemble ou une partie de la population pédiatrique ;
- la maladie ou l'affection traitée par le médicament ou sa classe thérapeutique n'affecte que les adultes, par exemple dans le cas de la maladie de Parkinson ;
- les bénéfices thérapeutiques susceptibles d'être apportés par le médicament sont insuffisants par rapport aux traitements déjà existants en pédiatrie.

Selon les cas, la dérogation peut être demandée :

- pour l'ensemble (dérogation totale) ou bien seulement pour une ou plusieurs catégorie(s) d'âge (dérogation partielle) de la population pédiatrique ;
- pour une ou bien pour plusieurs indication(s) thérapeutique(s) du médicament ;
- pour un médicament particulier ou pour l'ensemble d'une classe thérapeutique (en anglais, il s'agit alors d'une « *class-waiver* »).

Dans tous les cas, la dérogation doit être approuvée avant la demande d'AMM. Tel que prévu à l'article 14 du « règlement pédiatrique européen », la liste de toutes les dérogations adoptées par

le comité pédiatrique (PDCO) est publiée sur le site de l'EMA ; elle est régulièrement mise à jour. De plus, le PDCO rend accessible au public la liste des médicaments et des classes thérapeutiques pour lesquelles une dérogation est prévue (Aulois-Griot, 2008).

Report du commencement ou de l'achèvement des essais (en anglais, « deferral »)

Il est prévu à l'article 20 du « règlement pédiatrique européen », par ailleurs, qu'au moment de la présentation d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP), un laboratoire peut solliciter le report du commencement ou de l'achèvement de la totalité ou seulement d'une partie des essais prévus dans ce PIP, sous deux conditions :

- lorsqu'il est nécessaire, afin d'assurer que la recherche chez l'enfant est menée en toute sécurité et qu'elle est éthique ; lorsqu'il est également nécessaire d'effectuer des essais sur l'adulte avant d'entamer ceux sur la population pédiatrique. C'est le cas notamment des médicaments pour le traitement du cancer (Breitkreutz, 2008) ;
- lorsque la réalisation des études sur la population pédiatrique prend plus de temps que la conduite des études sur l'adulte et donc pour ne pas retarder la mise à disposition du médicament pour l'adulte.

Les raisons des demandes de report (scientifiques, techniques ou de santé publique) doivent être explicitées dans le PIP.

Lors de l'émission d'un avis favorable au report d'une ou de plusieurs mesure(s) d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP), le comité pédiatrique (PDCO) précise les délais à respecter pour la mise en œuvre de ces mesures une fois que l'AMM a été obtenue pour les adultes et le laboratoire doit alors présenter annuellement un rapport d'état d'avancement des études pédiatriques.

Modification

Le processus d'approbation et de mise en œuvre d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) est un processus dynamique. En effet, le « règlement pédiatrique européen » prévoit que :

« Si, à la suite de la décision approuvant le plan d'investigation pédiatrique, le demandeur éprouve des difficultés telles à mettre en œuvre ce plan, que celui-ci devient irréalisable ou n'est plus approprié, il peut proposer au comité pédiatrique des modifications ou solliciter un report ou une dérogation, en motivant sa demande de manière détaillée » (article 22).

Des modifications peuvent également être apportées à un PIP à un stade plus avancé en fonction de l'augmentation des connaissances sur le produit. Le PDCO examine les demandes de modifications, de report ou de dérogation et rend un avis favorable ou défavorable dans les 60 jours.

2.2.2.4. Exigences autour de l'autorisation de mise sur le marché

Demande d'autorisation de mise sur le marché et plan d'investigation pédiatrique

Selon le « règlement pédiatrique européen », une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est valable que si elle comprend, pour chacun des sous-ensembles de la population pédiatrique, les éléments suivants (article 7) :

- les résultats de toutes les études menées en temps opportun et les détails de toutes les données collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique (PIP) approuvé, accompagnées de l'approbation du PIP par l'Agence européenne des médicaments (EMA). L'étape de vérification de conformité au PIP approuvé s'appelle en anglais la « *compliance check* » (articles 23 et 24). Une vérification de conformité partielle peut être menée lorsque des mesures prévues dans le PIP approuvé font état d'un report, mais seule une conformité complète ouvre droit aux récompenses prévues par le « règlement pédiatrique européen » ;
- une décision de l'EMA accordant une dérogation ou un report, lorsque c'est le cas.

Ces éléments s'ajoutent à ceux visés à l'article 8 de la *Directive 2001/83/CE*, requis pour toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 2001 (2)).

En outre, les éléments demandés à l'article 7 pour toute nouvelle demande d'AMM s'appliquent également à toute demande de nouvelle indication, de nouvelle forme pharmaceutique et de nouvelle voie d'administration pour les médicaments déjà autorisés au moment de l'entrée en vigueur du « règlement pédiatrique européen » et protégés par un brevet ou un CCP (article 8).

Procédure d'enregistrement

Dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une indication en pédiatrie, toutes les procédures d'enregistrement sont possibles : procédure nationale, de reconnaissance mutuelle (PRM) ou décentralisée (PDC), mais également la procédure centralisée.

Par ailleurs, il est possible de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une indication en pédiatrie selon une procédure centralisée pour des médicaments déjà enregistrés par PRM ou PDC (article 29). La procédure centralisée appliquée aux médicaments à usage pédiatrique est utile, car elle permet d'augmenter la rapidité d'accès aux nouveaux médicaments dans toute l'Union européenne, en donnant lieu à une autorisation de mise sur le marché pour le médicament dans tous les Etats membres au même moment (Breitkreutz, 2008).

Il faut noter cependant que si une autorisation de mise sur le marché est obtenue selon les procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelle, le médicament doit être autorisé dans tous les pays de l'Union européenne pour pouvoir prétendre à l'obtention de 6 mois supplémentaires de protection intellectuelle.

La figure 3, présente l'évolution du plan d'investigation pédiatrique au cours du développement d'un médicament.

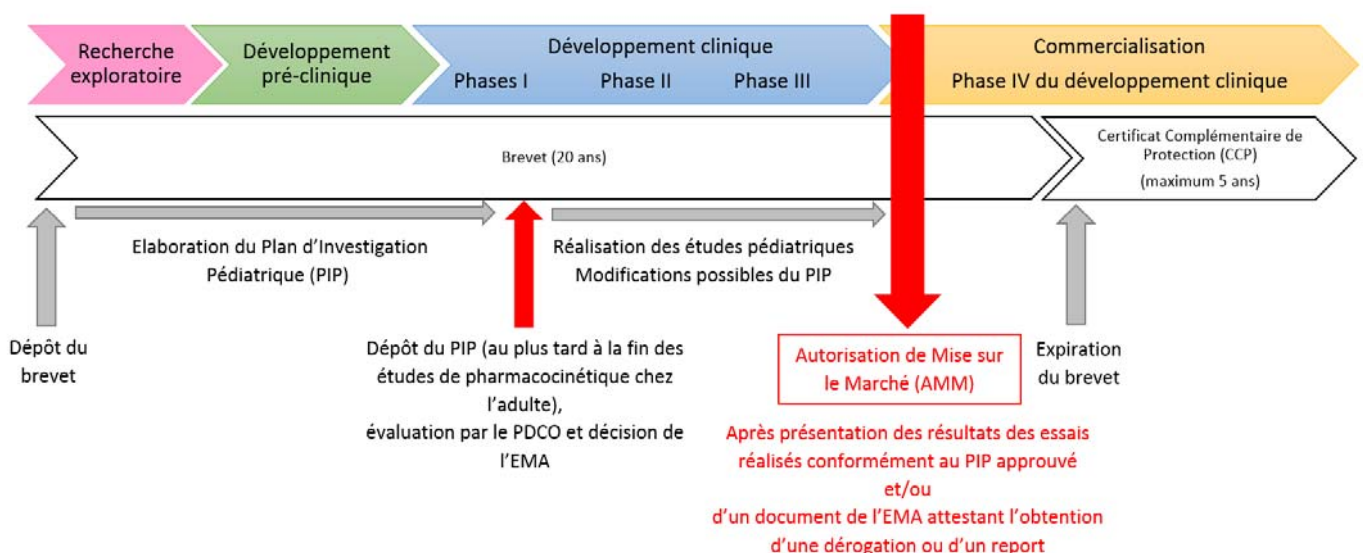


Figure 3 : Le plan d'investigation pédiatrique dans le cadre du développement d'un médicament.

Après obtention d'une autorisation de mise sur le marché avec une indication pédiatrique

Lorsqu'un médicament déjà sur le marché a obtenu une autorisation en vue d'un usage pédiatrique après la réalisation d'un plan d'investigation pédiatrique approuvé, il doit être **commercialisé dans les deux ans** suivant la date d'autorisation de l'indication pédiatrique (article 33).

Selon l'article 34 du « règlement pédiatrique européen », des informations précises sur les mesures prises pour **assurer le suivi à long terme de l'efficacité et des effets indésirables** des médicaments utilisés en pédiatrie doivent être fournies pour toute :

- nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) comportant une indication en pédiatrie ;
- demande d'ajout d'une indication pédiatrique dans une AMM existante ;
- demande d'AMM en vue d'un usage pédiatrique.

De plus, s'il existe des motifs de préoccupation particuliers, l'autorité compétente peut exiger lors de l'octroi de l'AMM :

- qu'un système de gestion des risques soit mis en place ;
- ou que des études post-AMM spécifiques soient effectuées et présentées pour examen après la mise sur le marché.

L'évaluation de l'efficacité des plans de gestion des risques mis en place et les résultats des études post-AMM effectuées doivent être inclus dans des rapports périodiques de sécurité.

Enfin, les médicaments sûrs, efficaces et autorisés avec une indication en pédiatrie devraient toujours être disponibles. De ce fait, lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un tel médicament a bénéficié des récompenses et des incitations prévues par le « règlement pédiatrique européen » et qu'il souhaite retirer son médicament du marché, il doit **informer l'Agence européenne des médicaments (EMA) de son intention de suspendre l'AMM au moins six mois avant cette suspension** (article 35). Ce délai permet à l'agence de publier cette information et de faire un appel d'offre pour la reprise de l'AMM du médicament concerné.

2.2.3. Autres mesures prévues

Les mesures prévues par le « règlement pédiatrique européen » ont pour préoccupation la valorisation de la communication et de la transparence des informations disponibles sur les médicaments à usage pédiatrique. Le but est de promouvoir la recherche, le développement et la bonne utilisation des médicaments destinés à la population pédiatrique, et ainsi d'améliorer la santé publique, tout en évitant les études cliniques et les prises de risque inutiles.

Comme il a été vu précédemment, dans un souci de transparence, un certain nombre de documents et d'informations relatifs aux médicaments à usage pédiatrique sont rendus accessibles au public :

- par l'Agence européenne des médicaments (EMA) : les informations sur les membres du comité pédiatrique (PDCO), les décisions de l'agence et les avis du PDCO sur les demande de plan d'investigation pédiatrique (PIP), de modification, de dérogation et de report, la liste annuelle des dérogations accordées, le nom des titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments pédiatriques qui ont l'intention de suspendre l'AMM, etc. (Dunne, 2007) ;
- par la Commission européenne : la liste tenue à jour de toutes les récompenses, incitations et sanctions prévues par la Communauté européenne et par les Etats membres, le nom des contrevenants aux dispositions du « règlement pédiatrique européen », la liste des laboratoires et des médicaments bénéficiant d'une récompense ou d'une incitation, etc.

En outre, toute donnée issue de toute étude menée chez l'enfant et jugée utile pour le patient par l'autorité compétente doit être incluse dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et, le cas échéant, dans la notice du médicament (article 28). Ceci est valable, que toutes les indications pédiatriques concernées aient été approuvées ou non par l'autorité compétente. L'obtention d'une dérogation ou un report doit être également mentionnée dans le RCP et le cas échéant, dans la notice du médicament.

Les autres mesures mises en place ou simplement révisées par le *Règlement (CE) n°1901/2006* sont abordées succinctement dans cette partie (Bélorgey, Afssaps, 2006).

2.2.3.1. Réseau européen pour la recherche en pédiatrie

Il existe un certain nombre de réseaux d'investigation clinique en pédiatrie dans l'Union européenne. L'article 44 du « règlement pédiatrique européen » a prévu que l'Agence européenne des médicaments (EMA) développe un réseau européen d'investigation clinique en pédiatrie, afin de permettre une collaboration entre les différents acteurs et réseaux pour la recherche en pédiatrie au sein de l'Europe et dans le monde, par exemple avec l'organisation mondiale de la santé (OMS) ou la FDA (Breitkreutz, 2008).

Ce réseau facilite et coordonne les études relatives aux médicaments pédiatriques, afin d'augmenter le nombre de médicaments développés expressément pour la population pédiatrique et d'éviter la duplication des études. Il enrichit et consolide les compétences scientifiques et administratives nécessaires au niveau national et européen et permet de développer de nouvelles méthodes de travail chez l'enfant.

Il est important de noter, que ce réseau européen ne finance pas la recherche en pédiatrie : les réseaux individuels de recherche, les centres spécialisés et les investigateurs doivent rechercher des fonds dont ils ont besoin pour le matériel et leurs activités de recherche auprès d'autres sources, telles que les gouvernements nationaux, les industries pharmaceutiques ou les programmes-cadres communautaires. De plus, le « règlement pédiatrique européen » n'a pas prévu de fonds particuliers pour entretenir ce réseau : de tels fonds doivent donc être prévus dans le budget de l'Agence européenne des médicaments (EMA) (Dunne, 2007).

L'EMA a donc lancé officiellement en mars 2011 ce réseau, appelé « *réseau Enpr-EMA* ». Elle lui fournit des services de secrétariat ; elle organise et anime ses réunions (page internet [Enpr-EMA]).

2.2.3.2. Base de données européenne sur les essais cliniques

La base de données européenne sur les essais cliniques EudraCT (« *European union drug regulating authorities Clinical Trials* ») a été créée par la *Directive n°2001/20/CE* relative aux bonnes pratiques cliniques ; elle est gérée par l'Agence européenne des médicaments. Le *Règlement (CE) n°1901/2006* a prévu dans son article 41 que la Commission établit une ligne directrice pour actualiser la nature des informations à introduire dans cette base de données.

Afin d'accroître la disponibilité des informations sur l'utilisation des médicaments en pédiatrie, d'augmenter la transparence sur les études cliniques pédiatriques et d'éviter la mise en place

d'essais cliniques inutiles chez l'enfant, les mesures du « règlement pédiatrique européen » vont plus loin que ce qui était prévu dans la directive.

Premièrement, l'Agence européenne des médicaments (EMA) rend aujourd'hui accessible au public une partie des informations sur les essais pédiatriques issues de la base de données, alors que l'accès était auparavant réservé aux autorités compétentes des Etats membres, à l'EMA et à la Commission européenne. De ce fait, en plus des acteurs précédents, les patients et leur famille ont désormais directement accès à des informations sur l'utilisation des médicaments pédiatriques (page internet [EudraCT]).

Deuxièmement, alors qu'auparavant seules les études interventionnelles réalisées au sein de la Communauté européenne devaient être consignées, la base de données EudraCT regroupe aujourd'hui des informations sur les protocoles de recherche relatifs à tous les essais cliniques pédiatriques interventionnels en cours ou achevés réalisés dans l'Espace économique européen, mais également les essais cliniques réalisés dans le cadre d'un PIP approuvé à travers le monde (page internet [EudraCT]). Par ailleurs, depuis le 21 juillet 2014, la publication des résumés des résultats de tous les essais cliniques interventionnels qui ont été enregistrés dans la base de données européenne EudraCT est obligatoire (European Medicines Agency, 2014 (1)).

De ce fait, les informations enregistrées et rendues accessibles au public aujourd'hui dans la base de données peuvent être (European Medicines Agency, 2013 (1)) :

- des informations portant sur les protocoles de recherche pédiatrique ;
- les résumés de résultats d'essais cliniques interventionnels.

La *Ligne directrice 2009/C 28/01* de la Commission européenne de 2009 définit la nature des informations à faire figurer dans EudraCT et celles à rendre accessibles au public, ainsi que les résultats des essais cliniques en pédiatrie qui doivent être soumis et rendus accessibles au public (Commission européenne, 2009). Ce texte est complété par une seconde ligne directrice de la Commission européenne de 2012, qui traite plus précisément du dépôt et de la publication des informations relatives aux résultats des essais cliniques, la *Ligne directrice 2012/C 302/03* (Commission européenne, 2012).

2.2.3.3. Evaluation des données existantes par le programme « Paediatric worksharing »

Afin d'augmenter la quantité disponible d'informations de qualité sur l'usage des médicaments en pédiatrie, un programme d'évaluation des données issues des essais en pédiatrie a été mis en place. Il s'agit du « *Paediatric worksharing programme* ».

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments autorisés en pédiatrie ont dû soumettre aux autorités compétentes toutes les données qu'ils détenaient avant l'entrée en vigueur du « règlement pédiatrique européen » sur la sécurité et l'efficacité de leurs médicaments (article 45). De plus, les résultats de toute nouvelle étude en pédiatrie, menée sur des médicaments déjà autorisés, qu'elle soit ou non réalisée selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé, doivent être soumis aux autorités compétentes dans les 6 mois qui suivent l'achèvement de l'étude (articles 46).

Ces données et les références à ces données sont ensuite évaluées par les autorités compétentes, qui peuvent ainsi demander d'actualiser le résumé des caractéristiques du produit ou la notice, ou encore modifier l'autorisation de mise sur le marché lorsque cela est nécessaire. Les autorités compétentes doivent partager entre elles les informations relatives aux essais qui leur ont été présentées et préciser leur impact potentiel sur les autorisations de mises sur le marché concernées. Un groupe de coordination a été mis en place à l'EMA au sein du CMDh (groupe de coordination de l'EMA pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain, « *Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures Human* »), afin de faciliter les échanges d'informations.

2.2.3.4. Inventaire des besoins thérapeutiques en pédiatrie

Le *Règlement (CE) n°1901/2006* a prévu, dans son article 43, l'établissement d'un inventaire des besoins thérapeutiques en pédiatrie pour déterminer les priorités en matière de recherche pédiatrique. Cet inventaire permet :

- aux entreprises pharmaceutiques d'identifier les opportunités de développement commercial ;
- au comité pédiatrique (PDCO) de juger de la nécessité des médicaments et des études lors de l'évaluation des PIP, des dérogations et des reports ;

- aux professionnels de santé de disposer d'une information harmonisée et sûre, pour supporter leur décision dans le choix des traitements médicamenteux.

Afin de dresser un état des lieux complet sur l'usage des médicaments en pédiatrie par classe thérapeutique, le comité pédiatrique de l'Agence européenne des médicaments (EMA) se base :

- sur les rapports d'évaluation des besoins thérapeutiques en pédiatrie établies par classe thérapeutique entre 2001 et 2007 par l'ancien groupe de travail en pédiatrie de l'Agence européenne des médicaments (le « *Paediatric Working Party* ») ;
- sur toutes les données existantes sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique recueillies par les Etats membres et communiquées à l'EMA au plus tard le 26 janvier 2009, conformément à l'article 42 du « règlement pédiatrique européen ». Des lignes directrices ont été établies par le comité pédiatrique (PDCO) pour définir le contenu et le format des données à collecter.

Le rapport de l'enquête sur les médicaments utilisés en pédiatrie dans chaque Etat membre de l'Union européenne a été publié par l'EMA le 10 décembre 2010 (European Medicines Agency, 2010). Jusqu'à ce jour, seuls les inventaires sur les médicaments pédiatriques dans les domaines des pathologies cardiovasculaires, des pathologies endocriniennes et des maladies infectieuses ont été adoptés et publiés. Mais de nombreux autres sont actuellement en consultation (page internet [Needs for paediatric medicines]).

2.2.3.5. Conseil scientifique du comité pédiatrique

Du fait des difficultés spécifiques et de la complexité du développement des médicaments à usage pédiatrique, le *Règlement (CE) n°1901/2006* a prévu la mise en place d'un soutien technique pour les industriels (Dunne, 2007).

Il se présente sous la forme de conseils scientifiques dispensés par l'Agence européenne des médicaments et les autorités compétentes des Etats membres aux promoteurs d'essais précliniques et cliniques en pédiatrie. L'accès à ces conseils scientifiques est gratuit (article 26), contrairement à ceux qui sont émis dans le cadre du développement des médicaments destinés à l'adulte. Ils peuvent porter sur toute question relative aux médicaments pédiatriques, telle que sur l'élaboration d'un PIP, sur la méthodologie des essais, au sujet de la pharmacovigilance, etc. (Bélorgey, Afssaps, 2006).

Conclusion

A côté des différentes mesures prévues par le « règlement pédiatrique européen » citées dans cette partie, il faudrait en ajouter une dernière. En effet, il était prévu à l'article 32 du « règlement pédiatrique européen », que tout médicament, qui a obtenu une autorisation pour un usage en pédiatrie, porte sur son étiquette un symbole spécifique, afin de pouvoir les distinguer facilement et d'en permettre la prescription.

Ce symbole devait être choisi par la Commission européenne au plus tard le 26 janvier 2008, sur recommandation du comité pédiatrique (PDCO). Cependant en décembre 2007, le PDCO a déclaré ne pas être en mesure de proposer un symbole « *pour lequel les bénéfices l'emporteraient sur les risques identifiés et dominés par la possibilité de conduire à des erreurs médicales potentiellement fatales.* » (European Medicines Agency, 2007 (2)). De ce fait, cette mesure est restée en suspens et la Commission européenne a d'ailleurs déclaré en 2008, qu'elle n'était pas en mesure de sélectionner un symbole pour les médicaments autorisés pour une indication pédiatrique et que les dispositions prévues à l'article 32 du « règlement pédiatrique européen » ne peuvent donc pas être mises en œuvre (Boone, 2009).

Les principales mesures prévues par le *Règlement (CE) n°1901/2006* ayant été présentées, le tableau 1 suivant récapitule les éléments essentiels de la réglementation sur les médicaments pédiatriques aux USA et dans l'Union européenne.

	ETATS-UNIS			UNION EUROPEENNE
	US BPCA	US PREA		
Développement	Optionnel	Obligatoire		Règlement (CE) n°1901/2006
Outil	Demande écrite (« Written request ») émise à l'initiative de la FDA ou en réponse à une « Proposed pediatric study request » (PPSR) faite par un laboratoire	Plan d'étude pédiatrique (« Pediatric study plan », PSP)		Obligatoire (sauf pour les médicaments hors brevet) Plan d'investigation pédiatrique (PIP)
Dérogation (« waiver »)	Non	Dérogation totale ou partielle possible		Dérogation totale ou partielle possible
Report (« deferral »)	Non	Possible		Possible
Soumission du plan de développement pédiatrique	Variable	A la fin des études de phase II		A la fin des études de pharmacocinétique chez l'adulte (phase I)
Récompense	6 mois d'extension du brevet (« Pediatric exclusivity ») → pas de récompense possible pour les médicaments hors brevet	Non		Variable selon le type de produits : - 6 mois de prorogation du CCP (médicament protégés par un brevet) - 2 ans supplémentaires d'exclusivité commerciale (médicaments orphelins) - 10+2 ans d'exclusivité commerciale (médicaments autorisés dans le cadre d'une PUMA)
Champ d'application : - Médicaments - Médicaments orphelins - biosimilaires	- oui* - oui - oui	- oui - NON - oui		- oui - oui - NON
Plan de développement pédiatrique approuvé par	La « FDA Review division » (Le « Pediatric Review Comité », PeRC, évalue les demandes écrites)	La « FDA Review division » (Le PeRC, évalue les demandes de report et de dérogation)		Le comité pédiatrique de l'EMA (PDCO)

* médicaments biologiques : depuis le « Patient Protection & Affordable Care Act » de 2010.

Tableau 1 : Comparaison des réglementations pédiatriques aux USA et dans l'Union européenne.

2.3. Etat des lieux à sept ans

Cinq ans après l'entrée en vigueur du « règlement pédiatrique européen », le 26 janvier 2007, la Commission européenne a présenté un « *rapport général sur l'expérience acquise à la suite de la mise en œuvre du Règlement (CE) n°1901/2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique* » au Parlement européen et au Conseil, tel qu'il était prévu dans son article 50 (Commission européenne, 2013). Ce rapport a été établi à partir du « *rapport à la Commission européenne au terme de 5 ans* » de l'Agence européenne des médicaments (EMA) (European Medicines Agency, PDCO, 2012) et sur les réponses à la consultation publique lancée par l'EMA fin 2012.

La Commission fait un état des lieux quantitatif et qualitatif des mesures mises en place depuis 2007 pour répondre à chacun des objectifs du « règlement pédiatrique européen ». Cette partie dresse donc un bilan des mesures prises pour répondre à chacun de ses objectifs.

L'état des lieux présent se base sur les données contenu dans le rapport de 2013 de la Commission européenne, mais également sur le « *Report to the European Commission - Year 2014* » publié par l'EMA en 2015 (European Medicines Agency, 2015 (1)).

2.3.1. Recherche et développement des médicaments pédiatriques

2.3.1.1. Retour sur les plans d'investigation pédiatrique

Fin 2012, le comité pédiatrique (PDCO) avait approuvé plus de 600 plans d'investigation pédiatrique (PIP), dont le nombre chaque année est relativement stable (100 PIP en moyenne). Une dérogation totale a été accordée pour 30% des PIP soumis jusque fin 2011 (European Medicines Agency, PDCO, 2012). Selon le rapport de l'EMA sur l'année 2014, le nombre annuel d'opinions positives sur les PIP semble s'être stabilisé ces dernières années (European Medicines Agency, 2015 (1)).

De plus, de façon presque permanente, plusieurs demandes de modifications sont introduites dans un même plan d'investigation pédiatrique (PIP). Le tableau 2 indique que le nombre déjà élevé d'avis favorables émis pour des modifications de PIP approuvés est en constante augmentation depuis 2011. Les chiffres de 2013 et 2014 laissent cependant penser que le nombre de modifications de PIP tend à se stabiliser. Cela tient notamment au fait, que les PIP doivent être

soumis très tôt dans le développement adulte et pédiatrique et qu'ils doivent ensuite être adaptés pour prendre en compte les premiers résultats d'études. La Commission a donc jugé nécessaire de simplifier les procédures de modification des plans, en diminuant leur niveau de détail, et a l'intention de modifier le format et le contenu des demandes d'approbation ou de modification des PIP (Mentzer, 2014).

	2011	2012	2013	2014
Number of positive opinions on first PIP applications	107	87	96	91
Number of positive opinions on product-specific ("full") waivers	44	47	51	46
Number of positive opinions on a modification of an agreed PIP	151	165	184	195
Number of product-specific waivers granted on PDCO's own motion when original application was for PIP	1	0	1	5
Negative opinions on first PIP	1	1	2	1
Negative opinions on product-specific waivers	2	2	2	1
Negative opinions on modifications of an agreed PIP	2	0	3	3
Grand total of opinions	308	302	339	342

Tableau 2 : Avis rendus sur les plans d'investigation pédiatrique et les dérogations.
(d'après European Medicines Agency, 2015 (1))

Fin 2012, seulement 33 plans d'investigation pédiatrique (PIP) approuvés par le comité pédiatrique (PDCO) ont été achevés et ont conduit à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour de nouveaux médicaments destinés à la population pédiatrique. Cela peut s'expliquer notamment par le grand nombre de reports des études pédiatriques qui ont été autorisés, afin de ne pas retarder la mise à disposition des médicaments destinés aux adultes. D'ailleurs il est à noter, que sur les 130 PIP qui devaient être terminés avant juin 2014, 79 ont effectivement été achevés (61%) et sur les 51 PIP qui n'ont pas pu être achevés, 21 - soit 16% du total - n'ont donné aucune justification, soumis aucune demande de modification du calendrier ou pas notifié l'arrêt du programme de développement (European Medicines Agency, 2015 (1)).

Parmi les PIP approuvés jusqu'à fin 2012 :

- la grande majorité, 76% (453 exactement) concernait des médicaments qui n'étaient pas encore autorisés dans l'Union européenne (article 7) ;

- 22% (147 exactement) étaient liés à des demandes d'extension d'indication, d'introduction de nouvelles formes pharmaceutiques ou de nouvelles voies d'administrations pour des médicaments déjà autorisés dans l'Union européenne (article 8) ;
- seulement 2% ont été soumis dans le cadre d'une demande de « PUMA » (article 30).

Les soumissions de PIP couvrent un large éventail d'axes thérapeutiques depuis 2007. Cependant, les domaines thérapeutiques majoritairement concernés par la soumission des PIP sont très liés à la prévalence des maladies chez l'adulte, tel que le montre la figure 4.

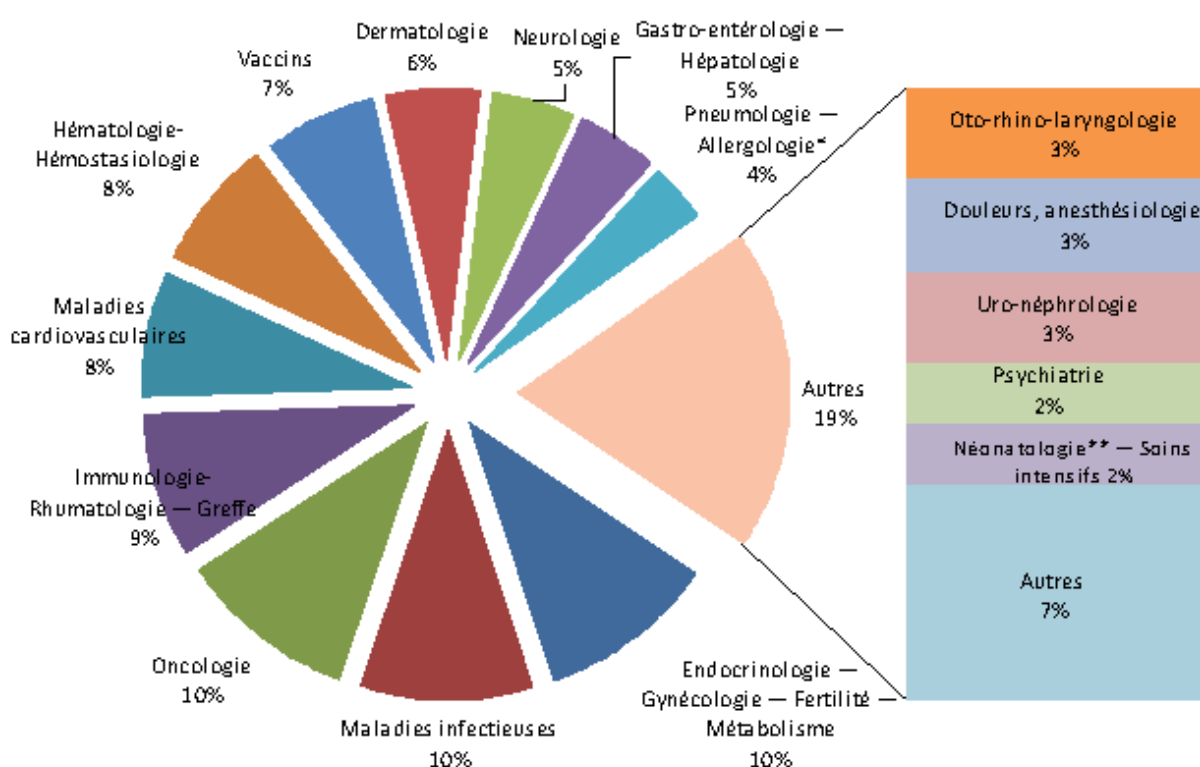


Figure 4 : Domaines thérapeutiques abordés par les plans d'investigation pédiatrique entre 2007 et 2011. (d'après Commission européenne, 2013)

2.3.1.2. Retour sur les essais cliniques en pédiatrie

Il n'a pas été observé entre 2006 et 2012 de nette augmentation du **nombre d'essais cliniques en pédiatrie** : comme le montre le tableau 3 et selon la base EudraCT, environ 350 à 400 essais cliniques incluent annuellement des enfants de la naissance à 18 ans.

Cela peut s'expliquer une nouvelle fois par le fait que des reports de commencement d'essais inscrits dans le cadre d'un PIP ont été accordés pour la très grande majorité des médicaments. Une augmentation du nombre d'essais cliniques pédiatriques enregistrés est donc attendue pour les années à venir.

Il faut noter cependant, que le nombre d'essais cliniques menés chez les adultes a, lui, diminué d'environ 6% par an entre 2007 et 2011 (European Medicines Agency, PDCO, 2012). D'ailleurs, d'après le tableau 3, la proportion d'essais cliniques sur le nombre total d'essais ne cesse d'augmenter depuis 2007 malgré la baisse du nombre total d'essais cliniques (European Medicines Agency, 2015 (1)). De plus, la part d'essais pédiatriques faisant partie d'un PIP approuvé sur le nombre total d'essais pédiatriques a largement augmentée : elle était de 23% en 2011 et 2012, alors qu'elle était majoritairement très inférieure à 8% auparavant (European Medicines Agency, PDCO, 2012).

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Paediatric ¹ trials (number)	340	362	342	406	392	372	401	337	432
Total number of trials (adults and / or children)	4274	4854	4641	4553	4138	3969	3866	3442	3484
<i>Proportion of paediatric trials of all trials (%)</i>	8.0	7.5	7.4	8.9	9.5	9.4	10.4	9.8	12.4
Exclusively ² paediatric trials (number)	196	188	185	241	231	217	257	211	278

Source: EudraCT Data.

1 A paediatric¹ trial is a trial that includes at least one participant < 18 years of age

2 An exclusively paediatric trial is a trial that includes only participants < 18 years of age

Tableau 3 : Données sur les essais cliniques en pédiatrie au cours du temps.
(d'après European Medicines Agency, 2015 (1))

En revanche, **le nombre de participants aux les essais cliniques pédiatriques** est en nette et constante augmentation depuis 2007, comme le montre le tableau 4. D'ailleurs depuis 2008, les nouveau-nés et les enfants de moins de 23 mois peuvent bénéficier de la recherche clinique : fin 2012, 30 % des PIP approuvés par le comité pédiatrique (PDCO) comprenaient des essais cliniques incluant des nouveau-nés et des nourrissons (Pflieger et Bertram, 2014).

Number of subjects	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Preterm newborns	0	0	0	327	82	2,522	1,552	3,724	4,331
Newborns	0	98	5	184	169	1,348	2,283	1,496	1,948
Infants and toddlers	530	119	20	54,715	2,212	13,313	62,224	13,414	39,615
Children	2,683	706	270	5,783	2,721	21,654	30,826	23,230	62,979
Adolescents	435	36,458	285	5,801	4,831	20,206	22,680	17,300	42,353
Sum of above	3,648	37,381	580	66,810	10,015	59,043	119,565	59,164	151,226

Source: EudraCT Data. All clinical trials have been reported in this table, including clinical trials for immunological medicinal products.

Tableau 4 : Nombre d'enfants recrutés dans des essais cliniques au cours du temps.
(d'après European Medicines Agency, 2015 (1))

2.3.2. Accessibilité des médicaments autorisés pour une utilisation en pédiatrie

2.3.2.1. Données sur les médicaments pédiatriques

De 2007 à 2011, les données suivantes sur les médicaments pédiatriques ont été fournies par le PDCO et prennent en compte les procédures prévues aux articles 45 et 46 (European Medicines Agency, 2013 (2)).

Nouvelles AMM

	Procédure centralisée (PC)	Procédure nationale (PRM ² ou PDC ³)	Total
Nouvelles AMM avec indications pédiatriques (IP), résultant de l'article 7 du règlement	10	3	13
Nouvelles AMM avec IP, résultant ou non du Règlement (CE) n°1901/2006	31 (sur 152 nouvelles AMM)	-	-

Tableau 5 : Nombre de nouvelles AMM avec indications pédiatriques (IP) entre 2007 et 2011.
(d'après Commission européenne, 2013 et European Medicines Agency, PDCO, 2012)

² PRM : procédure de reconnaissance mutuelle

³ PDC : procédure décentralisée

Le tableau 5 montre qu'environ 7% des nouveaux médicaments autorisés par procédure centralisée entre 2007 et 2011 contiennent une autorisation en pédiatrie obtenues dans le cadre de l'article 7 du « règlement pédiatrique européen ».

Nouvelles indications pédiatriques

	Procédure centralisée (PC)	Procédure nationale (PRM, PDC)	Total
Nouvelles IP pour des produits autorisés dans l'UE, résultant de l'article 8 du règlement	18	12	30
Nouvelles IP pour des produits déjà autorisés dans l'UE, résultant ou non du Règlement (CE) n°1901/2006	39 (sur 128 extensions d'indication, IP ou non)	33	72

Tableau 6 : Nombre de nouvelles indications pédiatriques (IP) entre 2007 et 2011.
(d'après Commission européenne, 2013 et European Medicines Agency, PDCO, 2012)

Le tableau 6 montre que 30 médicaments déjà autorisés dans l'Union européenne ont obtenu de nouvelles indications pédiatriques dans le cadre de l'article 7 du « règlement pédiatrique européen » entre 2007 et 2011.

Nouvelles formes pharmaceutiques

	Procédure centralisée (PC)	Procédure nationale (PRM, PDC)	Total
Nouvelles FP adaptées à la pédiatrie pour des produits autorisés dans l'UE, résultant de l'article 8 du règlement	3	6	9
Nouvelles FP adaptées à la pédiatrie pour des produits déjà autorisés dans l'UE, résultant ou non du Règlement (CE) n°1901/2006	15 (sur 109 nouvelles FP, adaptées à la pédiatrie ou non)	11	26

Tableau 7 : Nombre de nouvelles formes pharmaceutiques (FP) adaptées à la pédiatrie entre 2007 et 2011.
(d'après Commission européenne, 2013 et European Medicines Agency, PDCO, 2012)

Le tableau 7 montre que 9 nouvelles formes pharmaceutiques spécialement conçues pour un usage pédiatrique ont été autorisées dans l'Union européenne entre 2007 et 2011.

Ces résultats sont encourageants et, une nouvelle fois, il est prévu que ces chiffres augmentent dans les années à venir en raison du nombre considérable de médicaments concernés par un report des études pédiatriques. En effet, 63% des nouveaux médicaments autorisés ont obtenu une autorisation de report des études prévues dans un PIP approuvé. Les rapports annuels sur les reports d'études pédiatriques indiquent que la majorité des PIP progressent a priori suivant le plan et les délais annoncés. De plus, le nombre de nouveaux médicaments autorisés par an sur la même période (2007-2011), que ce soit pour les adultes ou pour les enfants, a diminué (European Medicines Agency, PDCO, 2012).

Enfin en 2014, le PDCO a rendu le plus haut nombre annuel d'avis favorables sur les « *final compliance checks* », qui représente à peu près le double de 2013 : 16 avis favorables ont été rendus en 2013 et 31 en 2014, sur un total de 82 depuis 2008. Cela aboutira certainement à l'obtention d'un plus grand nombre d'AMM et à une augmentation des informations sur les médicaments pédiatriques (European Medicines Agency, 2015 (1)).

2.3.2.2. Récompenses et incitations

En ce qui concerne les récompenses, le bilan est mitigé : fin 2011, 11 médicaments avaient obtenus 6 mois d'extension de leur certificat complémentaire de protection (CCP) dans 16 Etats membres et jusqu'en 2015, seuls deux médicaments autorisés dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) ont obtenu les 10 ans de protection commerciale. Il est à noter qu'en 2014, il a été observé une augmentation de 40% par rapport à 2013 du nombre de substances actives ayant obtenues 6 mois de prorogation du CCP : 13 en 2014 et 9 en 2013. Et enfin, la même année, deux premiers médicaments orphelins ont obtenus le droit de bénéficier des 2 ans supplémentaires d'exclusivité commerciale (European Medicines Agency, 2015 (1)).

De plus, les mesures incitatives prévues par le « règlement pédiatrique européen », pour stimuler le développement en pédiatrie des molécules tombées dans le domaine public n'ont pas eu l'impact escompté. Si 16 projets de recherches couvrant 20 principes actifs qui ne sont plus couverts par les droits de propriété intellectuelle ont été financés par le *7ème programme-cadre communautaire pour la recherche et le développement technologique*, d'un montant total de 80 millions d'euros, seules deux autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage

pédiatrique (PUMA) ont été obtenues jusqu'à ce jour. Ce chiffre est extrêmement faible et en deçà de ce qui avait été espéré. Le cas des « PUMA » sera étudié dans la troisième partie de cette thèse.

2.3.3. Informations sur l'usage des médicaments dans la population pédiatrique

Les mesures prévues par « règlement pédiatrique européen » en vue d'augmenter la transparence et la quantité et la qualité des informations sur les médicaments pédiatriques semblent être un succès.

En effet, les données d'efficacité ou de sécurité existantes sur les médicaments à usage pédiatrique soumises dans le cadre du « *Paediatric worksharing programme* » ont été évaluées ou sont actuellement encore en évaluation par les autorités compétentes. Entre 2007 et fin 2011, plus de 18000 rapports d'essais en pédiatrie menés sur environ 2200 médicaments avaient déjà été soumis. Ainsi, de nombreux changements ont pu être apportés aux résumés des caractéristiques du produit (RCP) de médicaments commercialisés dans l'Union européenne, dont 221 nouvelles informations sur la sécurité et l'efficacité et 89 nouvelles informations sur le dosage pédiatrique des médicaments (European Medicines Agency, 2013 (2)).

De plus, depuis 2007, les professionnels de santé, les jeunes patients et leurs parents peuvent accéder librement à tous les avis rendus par le comité pédiatrique (PDCO) sur les plans d'investigation pédiatriques (PIP), ainsi qu'à de nombreuses données issues de la base EudraCT sur les essais cliniques pédiatriques et sur leurs résultats depuis peu.

Néanmoins, quelques progrès sont encore attendus dans la communication des nouvelles informations aux professionnels de santé, qui sont souvent très influencés par leur expérience personnelle.

2.3.4. Impact sur les médicaments destinés à l'adulte et limitation des essais cliniques inutiles

Jusqu'à ce jour, le développement de médicaments pédiatriques n'a pas retardé l'autorisation de médicaments destinés aux autres populations.

De plus, le Comité pédiatrique de l'EMA veille constamment à ce que les enfants ne soient pas soumis à des essais cliniques inutiles et développe pour cela, sans cesse, depuis 2007, de nouveaux

outils pour optimiser l'utilisation des données existantes : l'utilisation de techniques d'extrapolation des données obtenues chez l'adulte, de modélisation ou de simulation, etc. De plus, une plus grande transparence sur les essais pédiatriques en cours ou achevés est encouragée pour éviter la répétition d'études ; l'enrichissement des fonctions pédiatriques de la base EudraCT en est un bon exemple.

Conclusion

Malgré la mise en exergue de quelques lacunes du « règlement pédiatrique européen », les résultats au terme de ses 7 ans d'existence sont encourageants : de nombreux médicaments autorisés avec des nouvelles indications pédiatriques et des formes pharmaceutiques adaptées à l'âge ont vu le jour et le grand nombre de PIP approuvés laisse imaginer que de nombreux autres médicaments pédiatriques seront bientôt autorisés à leur tour. De plus, le développement en pédiatrie fait maintenant partie intégrante de la conception générale des médicaments dans l'Union européenne.

Néanmoins, le rapport de la Commission européenne au Parlement européen et au Conseil doit être considéré comme un rapport intermédiaire. En effet, en tenant compte du fait que les industriels ont besoin de temps pour mettre en place de nouvelles stratégies de développement de médicaments pour cette nouvelle population et que le développement d'un nouveau médicament peut durer en moyenne 10 ans, il semble nécessaire d'attendre 2017 pour mesurer l'impact réel de la nouvelle réglementation sur les médicaments pédiatriques.

D'ailleurs, le *Règlement (CE) n°1901/2006* avait déjà prévu cela, en précisant dans son article 50 que la Commission européenne devrait présenter au Parlement européen et au Conseil un second rapport sur l'expérience au plus tard le 26 janvier 2017. En vue de suggérer d'éventuelles améliorations, ce rapport devra comprendre une « *analyse de l'impact économique des récompenses et incitations* », ainsi qu'une « *analyse des répercussions estimées du présent règlement sur la santé publique* ».

Une des plus grandes déceptions aux termes de sept ans de mise en œuvre du Règlement (CE) n°1901/2006, est le très faible nombre d'autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) délivrées : depuis 2007, seules deux PUMA ont été octroyées. Ce sujet fera l'objet de la prochaine partie de cette thèse.

3. Les autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique

Cette partie s'intéresse à un point particulier du *Règlement (CE) n°1901/2006* : la création d'un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché (AMM), appelé l'« autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique ». Ce nouveau type d'AMM s'adresse aux médicaments qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle, qui sont destinés exclusivement à la population pédiatrique et dont la formulation et la forme pharmaceutique ont été développées spécifiquement pour un usage en pédiatrie. L'objectif principal de ce dispositif est de stimuler la recherche sur des médicaments existants, qui peuvent présenter un intérêt thérapeutique important pour le traitement d'un certain nombre de maladies chez l'enfant.

Pour rappel, afin de faciliter la lecture de cet ouvrage, le terme « règlement pédiatrique européen » est utilisé pour désigner le *Règlement (CE) n°1901/2006*. De la même façon, le terme « PUMA » est utilisé pour désigner les autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (« *Paediatric-use marketing authorisations* »).

Dans un premier temps, les termes « brevet », « certificat complémentaire de protection », « protection des données de l'AMM » et le système des autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique seront définis. Dans un second temps, un exemple de procédure d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique sera traité, à travers l'exemple d'Hemangiol®, qui a obtenu une des deux seules « PUMA » délivrées depuis 2007. Enfin, un bilan de la situation des « PUMA » sera fait dans un troisième temps.

3.1. Une mesure particulière du règlement européen sur les médicaments pédiatriques

Afin de comprendre en quoi consiste une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, les définitions seront rappelées dans un premier temps : celles du brevet, du certificat complémentaire de protection (CCP) et de la protection des données du dossier d'AMM. La définition d'une « PUMA » et ses avantages seront traités dans un second temps.

3.1.1. Brevet, CCP et protection des données du dossier d'AMM

Cette partie présente les différents outils de protection commerciale et de protection des données d'un médicament : le brevet, le certificat complémentaire de protection (CCP) et la protection des données du dossier d'AMM.

3.1.1.1. Brevet

Le développement d'un nouveau médicament est long et de plus en plus coûteux. Il faut compter aujourd'hui en moyenne une douzaine d'années et 800 millions d'euros avant de mettre sur le marché un médicament (page internet [Recherche et développement - L'économie du médicament]). De plus, sur 10 000 substances actives présentes au stade de la recherche exploratoire, une seule donne lieu à un médicament autorisé. Enfin, la rentabilité du développement d'un médicament n'est pas toujours assurée lorsque ce dernier est commercialisé : 10% seulement des médicaments actuellement sur le marché constituent 75% du « profit » des laboratoires pharmaceutiques (Chemtob-Concé, 2009).

Le brevet assure une période d'exclusivité d'exploitation au médicament, qui est nécessaire pour permettre un juste retour sur investissement au laboratoire pharmaceutique développeur. Il représente pour les laboratoires un outil indispensable de soutien de l'innovation pharmaceutique.

Définition

Un brevet est un élément juridique, qui vise à réserver à un certain titulaire de droit, un certain domaine de la technique, pendant un certain temps, sur un certain territoire et sous certaines

conditions. Un brevet de médicament confère à son titulaire une exclusivité commerciale d'une durée 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande, en contrepartie de la publication de son invention.

Au niveau mondial, le régime de protection intellectuelle conféré par le brevet est issu de l'*Accord sur les aspects des droits de la propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC)*, signé le 15 avril 1994 dans le cadre de l'*Accord instituant l'Organisation mondiale du commerce (OMC)*.

Les trois conditions de fond

Il existe trois conditions de fond à remplir pour qu'une invention soit brevetable : l'invention doit être nouvelle, inventive et d'application industrielle (Chemtob-Concé, 2008).

Selon l'article 54 de la *Convention sur le brevet européen (CBE)*, une **invention nouvelle** est une invention qui n'est pas comprise dans l'état de la technique. L'état de la technique est défini par « *tout ce qui a été rendu accessible au public avant la date de dépôt de la demande de brevet européen par une description écrite ou orale, un usage ou tout autre moyen* ». L'article 55 de cette même convention précise qu'une divulgation de l'invention avant la date du dépôt de la demande de brevet n'est pas prise en considération, si elle a été faite dans les 6 mois précédant la date de dépôt de la demande et si elle résulte directement ou indirectement, soit « *d'un abus évident à l'égard du demandeur* », ou soit « *du fait que le demandeur (...) a exposé l'invention dans les expositions officielles ou officiellement reconnues au sens de la Convention concernant les expositions internationales* » (Office européen des brevets, 1973).

Selon l'article 56 de la *CBE*, une invention porte un **caractère inventif**, lorsqu'elle ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique pour un homme du métier (Office européen des brevets, 1973).

Enfin, d'après l'article 57 de la *CBE*, la dernière condition de brevetabilité pour une invention est qu'elle doit être **susceptible d'application industrielle** : elle doit être reproductible ou utilisable dans un domaine industriel (Office européen des brevets, 1973). Les applications industrielles doivent être précisées dans les demandes de brevet.

Spécificités du brevet de médicament

Le brevet appliqué au domaine pharmaceutique est un instrument indispensable pour les industriels, car il confère à un médicament un monopole d'exploitation de 20 ans, qui permet d'amortir les coûts investis dans la recherche et le développement. Par ailleurs, il permet de lutter temporairement contre la contrefaçon des médicaments, face à laquelle l'industrie pharmaceutique est très exposée. La contrefaçon des médicaments présente un risque financier pour l'industriel et un grand risque pour la santé publique. Le brevet de médicament est donc un outil économique précieux pour les industriels, mais également un outil au service de l'innovation pharmaceutique et l'intérêt général (Chemtob-Concé, 2008).

La première particularité du brevet de médicament concerne ses exclusions. D'après l'article 53 de la CBE, sont exclus de la brevetabilité (Office européen des brevets, 1973) :

- les inventions dont l'exploitation commerciale serait contraire à l'ordre public ou aux bonnes mœurs. L'article 6 de la *Directive 98/44/CE* présente une liste de quatre inventions contraires à l'ordre public et aux bonnes mœurs. Les « *procédés de clonage des êtres humains, les procédés de modification de l'identité génétique germinale de l'être humain, les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales et les procédés de modification de l'identité génétique des animaux de nature à provoquer chez eux des souffrances sans utilité substantielle pour l'homme ou l'animal, ainsi que les animaux issus de tels procédés* » ne sont pas brevetables (Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 1998).
- les méthodes de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain ou animal, et les méthodes de diagnostic appliquées au corps humain ou animal. Elles ne sont pas susceptibles d'application industrielle et relèvent davantage de l'art de guérir. En revanche, les produits (substances, compositions, instruments, appareils, etc.) utilisés pour la mise en œuvre de ces méthodes ou pour le recueil des résultats intermédiaires sont brevetables, de même que les méthodes de diagnostic in vitro.

La deuxième particularité du brevet de médicament est qu'un même médicament peut être protégé par différents brevets. Il faut distinguer quatre catégories de brevets pharmaceutiques :

- les brevets de formulation. Ils consistent en la combinaison de substances connues, réunies dans la perspective de produire un résultat nouveau par coopération ou synergie ;

- les brevets de produit. Ils sont applicables à un ensemble de produits qui répondent à une même formule globale, à une substance spécifique ou à un produit intermédiaire (dont l'intérêt réside dans son utilisation pour la préparation du produit final) ;
- les brevets de procédé de fabrication. Seul le procédé doit être nouveau, le résultat peut, quant à lui, avoir déjà été atteint par d'autres moyens ;
- les brevets d'application thérapeutique. Il peut s'agir notamment des brevets de second usage thérapeutique. Un second usage thérapeutique est défini comme l'application thérapeutique nouvelle d'une substance aux propriétés thérapeutiques connues (article 54(5) de la CBE).

3.1.1.2. Certificat complémentaire de protection

Une demande de brevet pour un médicament doit être déposée très tôt dans le processus de développement du produit - généralement au début du développement clinique - afin d'éviter toute divulgation avant la mise sur le marché du médicament et toute étude en parallèle. Cependant, le rassemblement des données de sécurité, d'efficacité et de qualité du médicament est très long et les formalités administratives nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché sont de plus en plus complexes (Chemtob-Concé, 2008).

Pour un nouveau médicament, il s'écoule en moyenne douze ans entre le dépôt de la demande de brevet et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). De ce fait, une fois que le médicament est sur le marché, il reste seulement en moyenne 8 ans seulement au laboratoire pour amortir les coûts de recherche et développement du produit. Cela réduit considérablement la durée effective de protection conférée par le brevet et pénalise donc l'innovation dans le secteur pharmaceutique. En conséquence, cela peut conduire au déplacement des centres de recherche de l'Union européenne vers des pays tiers, offrant une meilleure protection, et à des problèmes de santé publique.

C'est pourquoi des outils spécifiques de prolongation de la durée de protection du brevet de médicament ont été créés en Europe, aux Etats-Unis et au Japon. En Europe, le *Règlement 1768/92/CEE* du 18 juin 1992, a instauré le certificat complémentaire de protection (CCP) (en anglais, « *Supplementary Protection Certificate* », SPC). L'équivalent du CCP existait depuis les années 1990 en Europe, mais seulement en France et en Italie. Aujourd'hui, le texte en vigueur qui encadre les CCP est le *Règlement 469/2009/CE* (Chemtob-Concé, 2009).

Conditions d'octroi

Le certificat complémentaire de protection (CCP) s'applique à la date d'expiration du brevet de base. Il permet une augmentation de l'exclusivité d'exploitation du brevet. Selon l'article 3 du *Règlement 469/2009/CE*, l'octroi d'un CCP est subordonné à quatre conditions de fond (Chemtob-Concé, 2008) :

- le médicament doit être protégé par un brevet de produit, de procédé de fabrication ou d'utilisation ;
- le médicament doit avoir obtenu une AMM en cours de validité ;
- le médicament ne doit pas avoir déjà fait l'objet d'un CCP ;
- la demande de CCP repose sur la première autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament en cours de validité, obtenue dans le pays où se fait la demande de CCP, ou sur la première AMM obtenue dans un autre pays de l'Espace économique européen (EEE), si la date de délivrance de cette dernière est antérieure.

Durée de validité

Selon l'article 7 du *Règlement 469/2009/CE*, une demande de CCP doit être déposée dans les 6 mois qui suivent l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Si la date d'obtention de l'AMM est antérieure la date d'obtention du brevet de base, le délai de 6 mois compte à partir de la date d'obtention du brevet de base (Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 2009).

La date d'expiration du CCP dans tous les Etats membres de l'Espace économique européen (EEE) est calculée à partir de la date de **première délivrance de l'autorisation de mise sur le marché** du médicament dans un Etat membre de l'EEE ou de **première exploitation de l'AMM** dans un Etat membre de l'EEE, si l'AMM a été délivrée par un Etat tiers. Le titulaire d'un brevet et d'un CCP doit pouvoir bénéficier au total de 15 ans d'exclusivité maximum à partir d'une de ces deux dates.

Selon l'article 13 du *Règlement 469/2009/CE*, le certificat complémentaire de protection (CCP) « *produit effet au terme légal du brevet de base pour une durée égale à la période écoulée entre la date du dépôt de la demande du brevet de base et la date de la première autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, réduite d'une période cinq ans* ». De plus, la durée de validité du certificat ne peut être supérieure à cinq ans (Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 2009).

Dans le cadre de la réglementation pédiatrique européenne

Selon l'article 36 du *Règlement (CE) n°1901/2006*, une prorogation de 6 mois de la durée du certificat complémentaire de protection (CCP) peut être accordée pour les médicaments encore couverts par un brevet ou par un CCP. Cette récompense peut être octroyée sous réserve des conditions suivantes :

- toutes les mesures prévues dans le plan d'investigation pédiatrique (PIP), ont été réalisées conformément au PIP préalablement approuvé et les résultats sont présentés au moment de la demande d'AMM ;
- les nouvelles données issues des études pédiatriques figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et, lorsque cela est nécessaire, dans la notice du médicament ;
- le médicament est enregistré dans tous les Etats membres de l'Union européenne ;
- la demande de prorogation du CCP est soumise au plus tard 2 ans avant sa date d'expiration ;
- la durée totale du CCP, incluant sa prorogation de 6 mois, ne peut dépasser 5 ans.

C'est l'effort de recherche et l'apport d'information sur les médicaments pédiatriques qui sont récompensés et non le résultat. Ainsi, lorsque toutes les conditions précédentes sont réunies, la prorogation du CCP est accordée, même si la réalisation du plan d'investigation pédiatrique (PIP) n'a pas abouti à l'autorisation d'une indication pédiatrique (Chemtob-Concé, 2009).

La figure 5 illustre les règles établies sur les durées de validité et les dates de dépôt des demandes de brevet et de CCP.

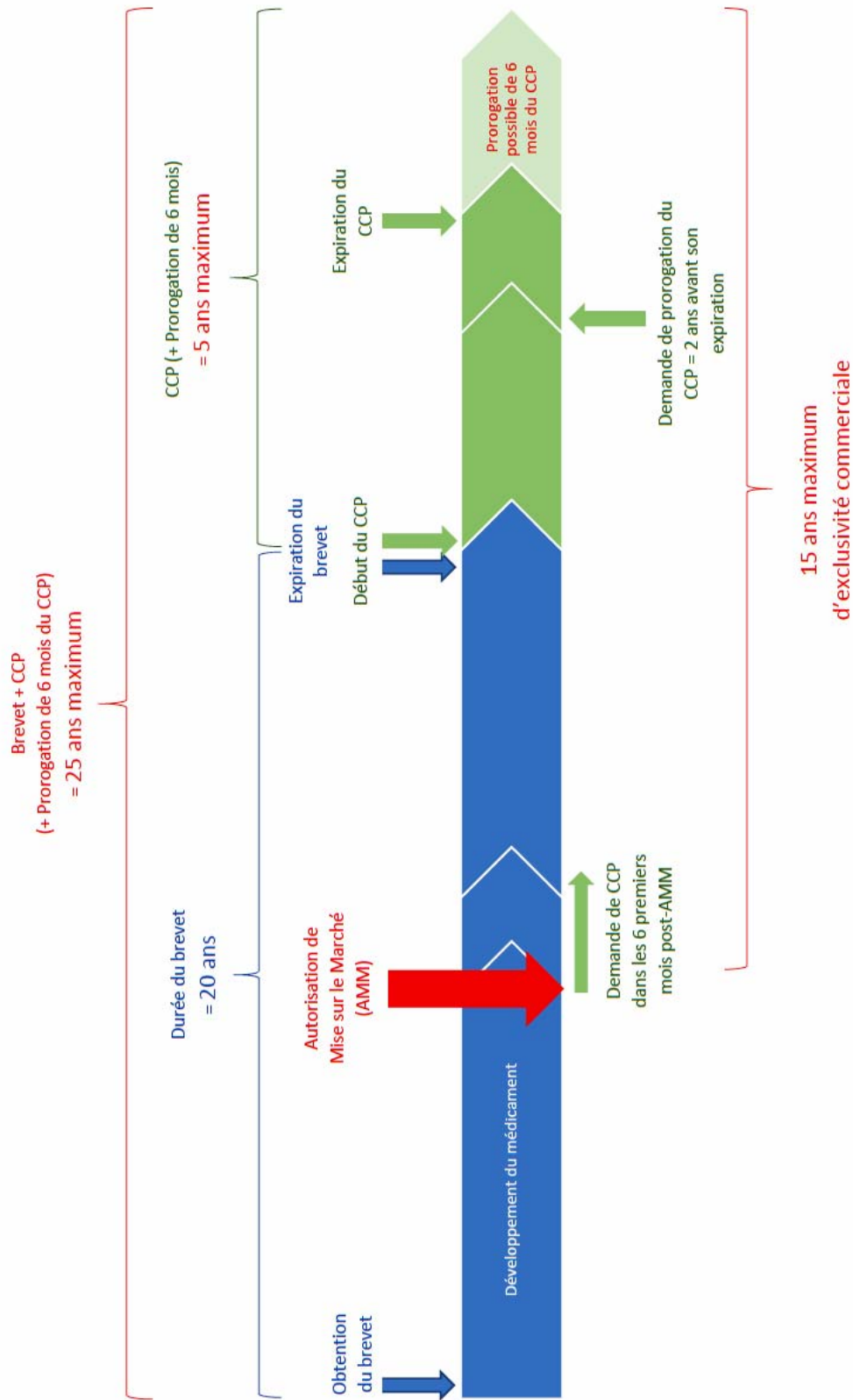


Figure 5 : Brevet de médicament et certificat complémentaire de protection.

3.1.1.3. Protection des données du dossier d'autorisation de mise sur le marché

La troisième forme de protection des médicaments est prévue par la *Directive 2004/27/CE* (Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 2004 (1)). Son objectif est de préserver, pendant une durée déterminée, les données déposées dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui ont occasionnées d'importants investissements de recherche et développement.

Les données du dossier d'AMM bénéficient d'une double protection à compter de la date de délivrance de l'autorisation :

- l'accès aux données du dossier d'AMM n'est pas possible pendant huit ans ;
- l'exploitation des données du dossier d'AMM n'est pas possible pendant 10 ans (exclusivité d'exploitation).

Ainsi, un fabricant de génériques ne peut obtenir d'AMM pour un médicament que si, d'une part, le médicament princeps n'est plus couvert par un brevet ou par un CCP et si, d'autre part, les 10 ans de protection des données de l'AMM de ce dernier sont écoulés.

En outre, cette période de 10 ans peut être portée à 11 ans, si au cours des huit premières années, le titulaire de l'AMM a obtenu une autorisation pour une nouvelle indication thérapeutique (article 14(11) du *Règlement 726/2004/CE*). Dans le cadre du « règlement pédiatrique européen », si toutes les mesures prévues dans le cadre d'un PIP approuvé ont été réalisées et conduisent, dans les huit ans après l'obtention de l'AMM, à l'obtention d'une autorisation pour une nouvelle indication pédiatrique apportant un bénéfice thérapeutique important par rapport aux thérapies existantes, le titulaire de l'AMM peut solliciter la prorogation d'un an de la protection des données du dossier d'AMM du médicament concerné (article 36 du *Règlement (CE) n°1901/2006*).

Il est à noter que la prolongation d'un an de la durée de protection des données du dossier d'AMM ou la prorogation de 6 mois du CCP ne sont pas cumulables : le titulaire d'AMM devra choisir entre les deux récompenses.

3.1.2. Qu'est-ce qu'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique ?

3.1.2.1. Définition et conditions d'accès à la « PUMA »

Définition

Le *Règlement (CE) n°1901/2006* a pour objectifs d'accroître la disponibilité des médicaments développés spécifiquement pour les enfants et d'augmenter la quantité d'information disponible sur l'utilisation des médicaments en pédiatrie. Seulement, ces objectifs sont difficiles à remplir pour les médicaments déjà autorisés et qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle, alors que ces médicaments sont tout autant susceptibles de présenter des propriétés thérapeutiques intéressantes en pédiatrie que ceux qui relèvent des articles 7 et 8 ; en effet, pour ces médicaments, un juste retour sur les investissements nécessaires à la recherche et au développement n'est pas garanti.

C'est pourquoi, afin de stimuler la recherche sur les médicaments déjà autorisés, le « règlement pédiatrique européen » a prévu, dans son article 30, la création d'un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché. Ce nouveau type d'AMM s'appelle *autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique* (en anglais « *Paediatric-use marketing authorisation* », PUMA). Les demandes de « PUMA » relèvent d'une démarche volontaire des entreprises.

Une « PUMA » est une autorisation de mise sur le marché accordée pour un médicament à usage humain qui ne fait pas l'objet d'un certificat complémentaire de protection (CCP), ni d'un brevet pouvant donner lieu à l'émission du CCP, qui contient exclusivement des indications thérapeutiques destinées à la population pédiatrique ou à certains de ses sous-ensembles, et dont le dosage, la forme pharmaceutique et la voie d'administration sont appropriés à l'âge (article 2 du *Règlement (CE) n°1901/2006*).

Conditions d'accès à la « PUMA »

L'article 30 du *Règlement (CE) n°1901/2006* énonce les conditions nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) :

- le médicament candidat fait déjà l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ;

- le médicament n'est plus couvert par un CCP ou par un brevet qui peut donner lieu à un CPP ;
- le médicament est développé exclusivement pour la population pédiatrique ;
- le dosage, la forme pharmaceutique et la voie d'administration sont adaptés à chaque sous-catégorie d'âge pédiatrique concernée ;
- les résultats des études réalisées en conformité avec un plan d'investigation pédiatrique préalablement approuvé sont présentés au moment de la demande de PUMA.

Contenu du dossier de demande de « PUMA »

Le dossier de demande de « PUMA » doit inclure toute la documentation nécessaire habituelle pour les demandes d'AMM, c'est à dire toutes les données nécessaires à la démonstration de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans la population pédiatrique. Des données spécifiques justifiant l'adaptation du dosage, de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration du produit à chaque catégorie d'âge concernée doivent également être présentées (European Medicines Agency, 2011).

Le dossier de demande de « PUMA » doit inclure les résultats de toutes les études réalisées, conformément à un PIP préalablement approuvé (article 30 du *Règlement (CE) n°1901/2006*). La décision de l'EMA approuvant le PIP, l'avis du PDCO et l'attestation de l'autorité compétente sur la conformité de la demande au plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme, doivent être également présentés dans le dossier de demande.

Des données du dossier de demande peuvent provenir de la littérature ou faire référence à d'autres données pertinentes issues du dossier d'un médicament contenant la même substance active, qui est, ou a été, autorisé dans l'Union européenne, à condition de ne pas porter préjudice aux règles de protection des données du dossier.

Pour finir, les demandeurs de « PUMA » doivent fournir des informations précises sur les mesures qui seront prises, pour assurer le suivi à long terme de l'efficacité et des éventuels effets indésirables, lors de l'utilisation du médicament en pédiatrie. Si nécessaire, un plan de gestion des risques (PGR) ou des études spécifiques, à réaliser après la mise sur le marché, devront être mis en place (article 34 du « règlement pédiatrique européen »).

3.1.2.2. Avantages d'une « PUMA »

Une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) présente un certain nombre d'avantages pour les enfants, leurs parents et les prescripteurs. Les médicaments qui ont obtenu une « PUMA » ont été spécifiquement testés dans l'indication pédiatrique revendiquée. De plus, leur formulation et leur forme pharmaceutique sont adaptées à un usage dans chacune des catégories d'âge pédiatriques concernées. Par ailleurs, ces médicaments sont produits dans des conditions de fabrication industrielle rigoureuses, faisant régulièrement l'objet d'inspections par les autorités de santé. Leur utilisation chez les enfants est donc sûre et adaptée à chaque catégorie d'âge.

Le système encadrant les « PUMA » présente également des avantages pour les laboratoires pharmaceutiques.

Incitations

Tout d'abord, si toutes les procédures d'enregistrement (procédure nationale, procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée et procédure centralisée) sont applicables aux demandes de « PUMA », le *Règlement (CE) n°1901/2006* prévoit dans son article 31 un « accès automatique » à la procédure centralisée.

Les demandes de « PUMA » soumises par procédure centralisée peuvent bénéficier d'exemptions partielles de paiement des redevances prévues par le *Règlement 297/95/CE*, pour la soumission du dossier de demande, les inspections au cours de la procédure d'évaluation de la demande, mais également pour la gestion d'autres activités réglementaires au cours de la première année après obtention de la « PUMA ». En outre, la gratuité des conseils scientifiques, prévue par le « règlement pédiatrique européen », est applicable aux demandes de « PUMA ». Ces incitations financières sont énumérées dans le document *Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency* (European Medicines Agency, 2015 (3)), dont le tableau 8 est issu.

Application for a paediatric use marketing authorisation	50% reduction to the total applicable fee
Inspection (pre-authorisation)	
During the first year after marketing authorisation for: <ul style="list-style-type: none"> • extension of a marketing authorisation; • type-IA, type-IB and type-II variations; • annual fee; • inspection (post-authorisation). 	
Scientific advice on the development of a medicinal product for the paediatric population (when the advice requested does not include the adult population)	100% reduction to the total applicable fee

Tableau 8 : Incitations financières pour les demandes de « PUMA ».

(d'après European Medicines Agency, 2015 (3))

Par ailleurs, il est à noter que si la demande de « PUMA » concerne exclusivement la population pédiatrique, il est possible de déposer en parallèle une autre demande d'AMM pour le même médicament, pour une indication chez l'adulte. Les deux AMM seront cependant distinctes (article 30(1) du *Règlement (CE) n°1901/2006*).

Enfin, il est possible pour un laboratoire, qui souhaite réaliser des études pédiatriques sur un médicament qui n'est plus couvert par un brevet ou par un certificat complémentaire de protection, de bénéficier du soutien financier de la Communauté européenne. Ce point est abordé dans la partie « 2.3. *Le financement de la recherche en pédiatrie sur les médicaments hors brevet* ».

Récompenses

Plusieurs récompenses peuvent être octroyées au laboratoire qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) pour un médicament.

Elles se présentent tout d'abord sous la forme d'une protection des données et d'une exclusivité commerciale (article 38 du *Règlement (CE) n°1901/2006*) :

- une protection des données du dossier d'AMM est assurée pendant huit ans après obtention de la « PUMA ». Cela signifie qu'aucun autre laboratoire ne pourra accéder aux données du dossier de demande et les utiliser pour obtenir une autre AMM ;

- le laboratoire titulaire de la « PUMA » bénéficie également de deux ans supplémentaires d'exclusivité commerciale. Cela signifie qu'il ne sera pas possible pour un autre laboratoire de commercialiser un médicament avec la même substance active dans la même indication pendant 10 ans à partir de la date d'obtention de la « PUMA ». Ce même article prévoit que, sous certaines conditions, la période de 10 ans de protection commerciale peut être portée à onze ans (voir « 1.3 Protection des données du dossier d'autorisation de mise sur le marché »).

Par ailleurs, d'après l'article 30(4) du règlement, un laboratoire qui a obtenu une « PUMA » pour un médicament peut utiliser la même dénomination commerciale qu'un autre médicament contenant la même substance active et pour lequel le même laboratoire a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché chez l'adulte. Le laboratoire titulaire peut ainsi faire bénéficier son nouveau médicament de la notoriété d'un autre médicament déjà commercialisé.

3.1.2.3. Le financement de la recherche en pédiatrie sur les médicaments hors brevet

Les programmes-cadres de l'Union européenne pour la recherche en pédiatrie

Comme il vient d'être vu, la recherche sur les vieilles molécules peut donner lieu à certaines récompenses, mais ces dernières ne suffisent pas toujours à assurer aux laboratoires un juste retour sur investissement. C'est pourquoi, le *Règlement (CE) n°1901/2006* a prévu la mise en place d'un financement communautaire des études sur les médicaments hors brevet.

De ce fait, un financement des études à mettre en œuvre dans le cadre des demandes de « PUMA » peut être octroyé « *à travers les programmes-cadres de la Communauté pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration ou toute autre initiative communautaire pour le financement de la recherche* » (article 40 du « règlement pédiatrique européen »).

Le montant exact du financement n'est pas précisé dans le règlement. Il doit être déterminé par la Commission européenne, après consultation du Parlement européen, des Etats membres, des communautés scientifiques, des industriels et des autres parties intéressées (Dunne, 2007).

Pour obtenir le financement communautaire d'une étude en vertu des règles régissant ce programme-cadre européen, deux conditions sont nécessaires :

- l'étude doit se tenir dans plus d'un Etat membre de l'Union européenne, un Etat associé ou candidat, ou encore un pays tiers ;
- l'intéressé doit avoir répondu à un appel à projet de recherche, lancé suite à la publication par l'EMA d'un inventaire des besoins thérapeutiques en pédiatrie, identifiant les priorités en matière de recherche (voir ci-dessous). Les premiers appels à projet de recherche en pédiatrie ont été émis par la Commission européenne fin 2006-début 2007 (Dunne, 2007).

Entre 2007 et 2013, le financement des études sur les médicaments hors brevet a été prévu à travers le 7^{ème} programme-cadre communautaire pour la recherche et le développement technologique (en anglais « 7th Framework Programme », FP7). Le programme-cadre communautaire actuel est appelé *Horizon 2020* et couvre la période 2014-2020.

Liste des études pédiatriques prioritaires sur les médicaments hors brevet

En ce qui concerne les médicaments à usage pédiatrique, afin de s'assurer que les fonds sont investis en priorité dans la recherche sur les médicaments répondant aux besoins thérapeutiques les plus importants en pédiatrie, le PDCO dresse annuellement une *Liste des priorités d'études sur les médicaments pédiatriques hors brevet*. Ce document se présente sous la forme d'un tableau regroupant, par axe thérapeutique, un ensemble de spécialités qui ne sont plus protégées par un brevet, pour chacune desquelles les priorités de recherche ont été déterminées. Les financements issus des programmes cadres de l'Union européenne pour la réalisation d'études sur les médicaments à usage pédiatrique se réfèrent directement à cette liste. Avant de faire une demande de financement, il est recommandé aux laboratoires de soumettre un plan d'investigation pédiatrique au PDCO (European Medicines Agency, 2013 (3)).

Un inventaire avait été établi en 2003, avant la mise en place du « règlement pédiatrique européen », sur la base de différents critères, tels que la gravité de la maladie et sa prévalence dans la population pédiatrique, la disponibilité de traitements alternatifs et les groupes d'âge pédiatriques concernés. Pour chacun de ces facteurs, les médicaments hors brevet avaient ensuite été identifiés. Pour dresser l'inventaire de 2008, le PDCO s'est inspiré, entre autres, de la liste établie en 2003. Les projets de recherche qui ont déjà été financés, ainsi que les observations ou les

propositions faites par des sociétés scientifiques à la suite d'un appel à manifestation d'intérêt sont pris en compte pour les mises à jour annuelles de la liste.

L'inventaire des besoins prioritaires en matière de recherche sur les médicaments hors brevet présente cependant certaines limites. Tout d'abord, les informations sur l'état de l'autorisation, sur le statut hors brevet des médicaments et sur la disponibilité des formulations pédiatriques ne sont pas toujours disponibles dans tous les Etats membres. Ensuite, les critères choisis pour identifier les axes de priorité sont subjectifs et peuvent donc évoluer au fil du temps, en fonction des nouvelles informations qui seront rendues disponibles au PDCO, par exemple sur la pharmacocinétique ou sur les données de sécurité et d'efficacité des médicaments.

Le rapport de 2013 de la Commission européenne sur le « règlement pédiatrique européen » après 5 ans de mise en œuvre, indique que, fin 2012, 16 projets de recherche et développement en pédiatrie couvrant au moins 20 substances actives hors brevet avaient reçu un financement à travers les programmes cadre de l'Union européenne, pour un montant total d'environ 80 millions d'euros (Commission européenne, 2013).

L'inventaire des besoins prioritaires en matière de recherche sur les médicaments hors brevet compte actuellement 67 substances. La dernière mise à jour de l'inventaire date du 19 juillet 2013 et a servi de base pour la détermination du financement dans le cadre du programme-cadre communautaire actuel pour la recherche et le développement technologique *Horizon 2020* (European Medicines Agency, 2013 (3)).

3.2. Hemangiol[®], un rare exemple d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique

Depuis la mise en œuvre du *Règlement (CE) n°1901/2006*, seules deux autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) ont été octroyées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) ; la dernière a été délivrée pour Hemangiol[®] en mai 2014.

Cette partie a été rédigée à la suite d'un entretien téléphonique avec la responsable réglementaire de la demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique pour Hemangiol[®] (manager Affaires réglementaires internationales de Pierre Fabre Dermatologie). La procédure de demande de « PUMA » pour ce médicament sera décrite, mettant en exergue les principales difficultés rencontrées par le laboratoire au cours de la procédure de demande de « PUMA » et le bilan fait par ce dernier après obtention de l'AMM.

La première partie décrira la pathologie, les traitements disponibles avant Hemangiol[®] et la découverte des effets du propranolol sur les hémangiomes infantiles ; le développement particulier du produit sera exposé dans une deuxième partie ; la demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique sera alors détaillée dans une troisième partie.

3.2.1. Qu'est-ce qu'un hémangiome infantile ?

3.2.1.1. Définition

Les hémangiomes infantiles appartiennent au groupe des tumeurs vasculaires, selon la classification de l'*International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)* de 1996. Ces tumeurs vasculaires bénignes, caractérisées par une prolifération des cellules endothéliales, très souvent spontanément régressives, se différencient ainsi des malformations vasculaires, pour lesquelles il n'existe pas de régression naturelle possible (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010).

Il s'agit de la tumeur vasculaire infantile la plus fréquente du nourrisson : elle concerne 4 à 10% des nourrissons de moins d'un an et 30% des prématurés de moins de 1500 grammes.

Les hémangiomes sont situés majoritairement au niveau cutané et plus rarement au niveau viscéral. Si leur localisation est ubiquitaire, la majorité des lésions semblent cependant apparaître

sur le visage (40%) et dans le cou (20%). La tumeur peut être cutanée superficielle (hémangiome tubéreux), sous-cutanée ou mixte. Dans 80% des cas, la taille d'un hémangiome infantile est inférieure à 3 cm, mais l'hémangiome peut couvrir, dans certains cas, un membre entier ou un hémित्रonc (Dreyfus *et al.*, 2013). En fonction de son importance ou de sa localisation, un hémangiome infantile peut poser des problèmes esthétiques, fonctionnels voire même vitaux.

Sur le visage, il faut distinguer les formes focales situées sur les proéminences, qui concernent les ¼ des hémangiomes, et les formes diffuses à distribution segmentaire. Les hémangiomes segmentaires s'ulcèrent fréquemment et sont à l'origine de onze fois plus de complications que les hémangiomes focaux. Ils peuvent être associés à des anomalies du développement, comme dans le cas des syndromes PHACES et PELVIS (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010).

Le syndrome PHACES associe des anomalies de la fosse postérieure, un hémangiome segmentaire facial, des anomalies artérielles intra- et extra-crâniennes, des anomalies cardiaques congénitales et coarctation aortique, une atteinte oculaire (eyes) et éventuellement des anomalies sternales et ventrales.

Le syndrome PELVIS est l'homologue du syndrome PHACES impliquant les hémangiomes infantiles touchant le périnée et/ou la région lombaire. Ce syndrome associe des hémangiomes périnéaux, des malformations congénitales externes, une lipomyélo-méningocèle, des anomalies vésico-rénales, une imperforation de l'anus et un autre marqueur cutané (skin tag). L'acronyme SACRAL proposé en 2007 par l'équipe de Bordeaux peut également être utilisé : dysraphisme spinal, anomalies anogénitales, anomalies cutanées, anomalies rénales et urologiques, angiome de la localisation lombosacrée.

3.2.1.2. Facteurs de risque

Différents facteurs de risques ont été identifiés (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010) :

- sexe féminin : 2,5 à 4 filles sont touchées pour 1 garçon, avec une prédominance encore plus nette pour les formes graves (PHACES) avec 9 filles touchées pour 1 garçon.
- type caucasien ;
- faible poids de naissance : les hémangiomes infantiles touchent 30% des prématurés de moins de 1500 grammes et pour chaque diminution de 500g du poids de naissance, le risque d'hémangiome infantile augmente de 40% (Hoeger *et al.*, 2015) ;
- grande prématurité (25-29 semaines) ;

- stress hypoxique anté- ou perinatal ;
- âge maternel avancé ;
- grossesse multiple ;
- grossesse à problème : anomalie du placenta (placenta prævia, décollement placentaire, insertion anormale du cordon ombilical) ou pré-éclampsie (haute pression sanguine chez la femme enceinte) (Hoeger *et al.*, 2015) ;
- antécédents familiaux d'hémangiomes : des antécédents familiaux sont retrouvés dans 10% des cas.

Actuellement, le phénomène initiateur des hémangiomes infantiles est encore incertain. Cependant, il est probable que les hémangiomes résultent d'une prolifération cellulaire endothéliale anarchique, secondaire à une augmentation du taux de facteurs pro-angiogéniques et à une diminution du taux de facteurs anti-angiogéniques normalement présents dans les tissus.

En effet, pendant l'étape de prolifération des hémangiomes, les facteurs pro-angiogéniques VEGF (« *vascular endothelial growth factor* ») et bFGF (« *basic fibroblast growth factor* ») sont retrouvés à des taux élevés *in situ*, ainsi que dans le sang et les urines. Leur surexpression serait à l'origine de la prolifération des cellules endothéliales. Au contraire pendant la phase d'involution, les niveaux de VEGF et bFGF ont tendance à diminuer, ce qui expliquerait la stabilisation de la tumeur (Dreyfus *et al.*, 2013). Parmi toutes les hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène, le stress hypoxique, qui pourrait être à l'origine de la sécrétion de VEGF et bFGF, semble jouer un rôle important (Léauté-Labrèze, 2013).

Enfin, dans chacune des phases d'évolution des hémangiomes, des facteurs anti-angiogéniques sont retrouvés à des taux bas : le TGF β (« *transforming growth factor β* ») et l'interféron β (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010).

3.2.1.3. Evolution

Les lésions, rarement détectables à la naissance, apparaissent le plus souvent au cours des 4 à 6 premières semaines de vie. Cependant, lorsque le développement est sous-cutané, les premières lésions peuvent apparaître jusqu'à l'âge de 2 à 3 mois. L'évolution des hémangiomes se définit par trois phases : la phase de prolifération, la phase de stabilisation et la phase d'involution (Dreyfus *et al.*, 2013).

La phase de prolifération se caractérise par une rapide augmentation de la taille de l'hémangiome jusqu'au 6^{ème} ou 8^{ème} mois de vie pour les formes superficielles et jusqu'au 9^{ème} ou 12^{ème} mois pour les formes sous-cutanées. 80% de la croissance des hémangiomes se fait avant l'âge de 3 mois. L'augmentation rapide de la taille de l'hémangiomes est due à une prolifération anarchique des cellules endothéliales vasculaires, qui s'organisent progressivement en capillaires. Pendant cette phase, 12% des hémangiomes peuvent conduire à de graves complications esthétiques, fonctionnelles ou vitales (Dreyfus *et al.*, 2013).

La phase de stabilisation se caractérise par un arrêt spontané de la croissance de l'hémangiome et dure 12 à 36 mois (Haute autorité de santé, 2014).

La phase d'involution se caractérise par l'apoptose spontanée et progressive des cellules endothéliales. Des marqueurs de l'apoptose, les caspases, sont exprimés. Cette phase peut durer plusieurs années, la plupart du temps entre 3 et 7 ans et dans 60% des cas une régression complète est observée à l'âge de 4 ans (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010). La régression de l'hémangiome peut laisser place à des séquelles plus ou moins importantes : la persistance d'un résidu fibro-adipeux, des cicatrices atrophiques, une déformation des cartilages sous-jacents, ou encore des télangiectasies cutanées (Dreyfus *et al.*, 2013).

3.2.1.4. Complications

Selon sa taille, sa localisation (les zones sensibles à risques sont notamment les zones de contour des yeux ou le système ORL) et son évolution, un hémangiome peut entraîner certaines complications pendant la phase de prolifération. Ces complications peuvent être de différentes natures.

Des ulcérations douloureuses

Il s'agit de la complication la plus fréquente, avec une incidence de 16% selon une étude américaine prospective incluant 1058 patients (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010). Les régions les plus à risque d'ulcération sont la région centro-faciale et la région périnéale, plus particulièrement les régions de la couche, de la lèvre inférieure et du cou. Les ulcérations ne concernent en principe que les hémangiomes superficiels ; parmi ces derniers, les hémangiomes étendus et segmentaires sont les plus à risques. Cette complication apparaît en général deux à trois mois après la naissance, mais peut apparaître plus tôt, pendant la période néonatale. Les

ulcérations peuvent être à l'origine de douleurs (Hoeger *et al.*, 2015), mais également de saignements dans 41% des cas et d'infections dans 16% des cas (Abas Malik *et al.*, 2013).

Des cicatrices permanentes ou des déformations anatomiques inesthétiques

Dans à peu près 50% des cas, la régression de l'hémangiome laisse place à des séquelles plus ou moins importantes : télangiectasie cutanée, résidu fibro-adipeux ou cicatrice atrophique (Hoeger *et al.*, 2015). Elle peut également entraîner la destruction de structures nobles (hypodéveloppement mammaire, alopecie) (Haute autorité de santé, 2014). Ces cicatrices ou ces déformations anatomiques, la plupart du temps localisées dans des endroits visibles (nez et lèvres le plus souvent, mais également cou, front, joue, oreille, main, etc.), peuvent avoir un impact psycho-social important et affecter la qualité de vie des patients et de leur famille. Une stigmatisation sociale, de l'anxiété et une faible estime de soi sont quelques-unes des conséquences les plus fréquemment rapportées par les patients et leur famille (Masnari *et al.*, 2013).

Une atteinte au pronostic fonctionnel lors des atteintes péri-orificielles

Selon la localisation de l'hémangiome, ce type de complication peut s'exprimer, par exemple, sous la forme de troubles visuels (strabisme, astigmatisme, amblyopie, obstruction du canal lacrymal, etc. (Hoeger *et al.*, 2015)), de troubles auditifs (fermeture ou infection du canal auditif, surdité, etc.), d'altération des futures glandes mammaires, d'une obstruction nasale, ou encore de troubles de la succion (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010).

Une atteinte au pronostic vital

Le pronostic vital peut être mis en jeu lors de la survenue d'une détresse respiratoire, par obstruction des voies aériennes supérieures associée aux hémangiomes des voies aériennes, ou d'une insuffisance cardiaque, associée aux hémangiomes extensifs, aux hémangiomes hépatiques (Dreyfus *et al.*, 2013) ou à une hémangiomatose miliaire disséminée (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010).

3.2.1.5. Diagnostic

Dans la plupart des cas, le diagnostic est clinique et il n'est pas nécessaire d'effectuer des examens complémentaires. C'est notamment le cas lorsque l'hémangiome est superficiel et que sa surface est rouge et irrégulière en forme de « fraise » (hémangiome tubéreux). Plus le diagnostic est précoce, plus la probabilité de succès du traitement est élevée. Pour cette raison, une surveillance clinique étroite doit être maintenue au cours des premiers mois de vie.

Dans le cas des hémangiomes sous-cutanés, ou en cas de suspicion de composante sous-cutanée, le médecin peut envisager de procéder à une échographie ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), afin de vérifier le diagnostic et de déterminer la profondeur ou la localisation de l'hémangiome.

Par ailleurs, il a été découvert que le transporteur de glucose 1 (GLUT1) est systématiquement exprimé à la surface des cellules endothéliales pendant les trois phases d'évolution de l'hémangiome. Ce marqueur est absent dans les autres formes de tumeurs ou de malformations vasculaires. La présence de ce dernier constitue donc un élément essentiel du diagnostic des hémangiomes infantiles (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010).

3.2.2. Le propranolol comme traitement des hémangiomes infantiles

3.2.2.1. Etat des lieux des traitements disponibles avant Hemangiol®

Le fardeau de la maladie

Comme nous l'avons vu dans la définition de l'hémangiome infantile, il s'agit de la tumeur vasculaire infantile la plus fréquente du nourrisson : elle touche 4 à 10% des nourrissons au cours de la première année de vie.

De plus, bien que la plupart des hémangiomes infantiles ne soient pas inquiétants, environ 12% sont à risques de complications sévères : l'ulcération peut par exemple être à l'origine de douleurs, de saignements et d'infections ; le pronostic fonctionnel peut être mis en jeu lors des atteintes oculaires, auditives, nasales, etc. ; le pronostic vital, enfin, peut également être mis en jeu lors des atteintes respiratoires et viscérales.

Dans tous les cas, des séquelles inesthétiques permanentes ou simplement transitoires persistent après la phase d'involution des hémangiomes. Puisque la majorité des hémangiomes infantiles apparaissent dans une zone visible du visage et du cou, le préjudice esthétique peut être à l'origine d'une détresse psychologique :

- chez les parents : anxiété et stress en raison de l'évolution imprévisible de la maladie, sentiment de culpabilité et sentiment de panique ;
- puis plus tard, chez les enfants affectés : faible estime de soi.

La cicatrisation, la défiguration ou les limitations fonctionnelles, même si elles ne portent pas atteinte au pronostic vital, peuvent donc fortement altérer la qualité de vie des patients et de leur famille (Masnari *et al.*, 2013).

C'est pourquoi, une surveillance rapprochée de l'évolution des hémangiomes infantiles est primordiale, afin de mettre au point en urgence un traitement adapté lorsque cela est nécessaire.

Des besoins thérapeutiques non satisfaits

La plupart des hémangiomes de forme nodulaire et de petite taille ne nécessitent pas de traitement particulier ; une surveillance clinique étroite de leur évolution est suffisante. Mais dans 12% des cas, notamment dans le cas des hémangiomes segmentaires, une prise en charge thérapeutique rapide est requise dans les cinq premiers mois de vie, pendant la phase de prolifération de l'hémangiome. Les principaux objectifs de la gestion des hémangiomes infantiles et de la surveillance de leur évolution sont :

- de prévenir les atteintes au pronostic fonctionnel ou vital ;
- de prévenir l'apparition de cicatrices permanentes et de déformations anatomiques après la phase d'involution ;
- de prévenir ou de traiter les ulcérations, pour atténuer la douleur et le risque de saignements et d'infection ;
- de minimiser la détresse psychosociale, à la fois pour le patient et pour sa famille ;
- d'éviter le traitement inutile des hémangiomes infantiles qui sont de bon pronostic.

En pratique, avant Hemangiol®, le choix du traitement des hémangiomes infantiles se faisait sur la base de l'évaluation du risque de complications.

○ *La corticothérapie générale ou locale*

Avant la découverte de l'efficacité du propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles, les corticoïdes étaient le pilier du traitement thérapeutique des hémangiomes infantiles depuis leur découverte dans les années 1960. Une corticothérapie générale ou locale était mise en place en première intention pour arrêter la croissance de l'hémangiome. Cependant, la corticothérapie par voie locale est prescrite hors AMM, tandis que la corticothérapie générale n'est autorisée, en Europe, qu'en France et en Allemagne dans l'indication des formes graves d'hémangiomes infantiles.

Les taux de réponse, correspondant à une régression ou une simple stabilisation de l'hémangiome, varient de 30 à 60% seulement et l'effet n'apparaît qu'à partir de la 2^{ème} ou 3^{ème} semaine de traitement (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010).

Les effets secondaires sont nombreux, mais la plupart sont bénins et transitoires. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des changements de comportement, de l'irritabilité, des insomnies, un faciès cushingoïde, des reflux gastro-oesophagiens, des retards de croissance, de l'acné, de l'hirsutisme. Certains effets secondaires sont plus sévères : hypertension artérielle, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et insuffisance surrénalienne, en fin de traitement, augmentant le risque d'infection. Une surveillance cardio-vasculaire et tensionnelle est donc indispensable lors de la mise en place de la corticothérapie (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010).

○ *L'interféron-α 2a et la vincristine*

Des agents anti-angiogéniques pouvaient être utilisés dans les formes graves en cas de résistance aux corticoïdes ou en cas d'atteinte au pronostic vital :

- l'interféron-α 2a, à la dose quotidienne de 1 à 3 millions d'unités/m², par voie sous-cutanée, pendant 6 à 12 mois ;
- la vincristine, à la dose de 0,05 mg/kg ou 1 mg/m², en injection intraveineuse 1 fois par semaine, pendant au moins 15 semaines.

Le taux de réponse complète de l'interféron-α 2a varie entre 40 et 50% et les premiers effets apparaissent entre la 2^{ème} et la 12^{ème} semaine de traitement ; tandis que l'efficacité de la vincristine est proche de 100% et les premiers effets apparaissent après 3 semaines de traitement.

Leurs effets secondaires sont fréquents, nombreux et potentiellement graves :

- les effets secondaires rapportés lors de l'utilisation de l'interféron- α 2a sont des cas de fièvre et de douleurs musculaires (syndrome pseudo-grippal), surtout en début de traitement, d'éruptions cutanées, de syndrome dépressif, de symptômes gastro-intestinaux, de toxicité hématologique et hépatique et des cas d'hypothyroïdie. La complication la plus grave est une neurotoxicité avec diplégie spastique et retard de développement dans 10% à 30% des cas ;
- ceux rapportés lors de l'utilisation de la vincristine sont des cas de neuropathies périphériques, de toxicité hématologique, de fatigue, d'alopécie, de constipation, de douleurs abdominales et osseuses (douleurs des mâchoires le plus souvent) et de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010).

Par conséquent l'interféron- α 2a et la vincristine sont rarement utilisés. Ils sont prescrits hors AMM.

○ *Les autres traitements*

Une prise en charge chirurgicale, précoce ou tardive, peut être discutée en fonction de l'évolution de l'hémangiome, de sa localisation, des possibles séquelles inesthétiques à long terme et de la réponse aux traitements médicamenteux. Elle peut être mise en place notamment dans le cas des hémangiomes de la pointe du nez (Haute autorité de santé, 2014).

Par ailleurs, la thérapie photodynamique et le laser à colorant pulsé (PDL) peuvent être efficaces, mais uniquement sur la composante superficielle. Le laser peut être utilisé pendant les phases précoces d'évolution, afin d'accélérer le processus naturel de l'hémangiome, ou en phase tardive, dans un intérêt esthétique (Haute autorité de santé, 2014).

Enfin, dans le cas des hémangiomes ulcérés, d'autres soins peuvent être prévus : un soulagement de la douleur par des antalgiques, le soin des plaies, la pose de pansements hydrocolloïdaux et une antibiothérapie en cas de surinfection.

Conclusion

A l'exception de la corticothérapie générale, qui n'est autorisée qu'en France et en Allemagne, pour le traitement des formes graves d'hémangiomes infantiles, aucun des médicaments cités ci-

dessus n'a été autorisé par les autorités de santé au niveau national ou européen pour le traitement des hémangiomes infantiles. Ils ont donc été prescrits hors AMM. Or, des risques potentiels peuvent être associés à la prescription de médicaments hors AMM : risque de surdosage ou de sous-dosage, variabilité de stabilité du médicament, formulation non adaptée à chacune des tranches d'âge concernées de la population pédiatrique, etc. Par ailleurs, les profils d'efficacité et de sécurité de ces médicaments semblent insatisfaisants.

Au vu de ces informations sur les traitements disponibles et de la sévérité des complications potentielles (dont l'impact sur la qualité de vie des patients et de leur entourage), il existait un réel besoin thérapeutique pour le traitement des hémangiomes infantiles nécessitant un traitement systémique.

3.2.2.2. La découverte de l'effet du propranolol sur les hémangiomes infantiles

Le propranolol est un bêta-bloquant non cardiosélectif de 1ère génération utilisé depuis de nombreuses années en cardiologie. En pédiatrie, il était déjà utilisé chez les nourrissons dans l'indication des myocardiopathies hypertrophiques et de certaines formes de tachycardie (Léauté-Labrèze et Sans-Martin, 2010).

Le principe actif d'Hemangiol® est le propranolol hydrochloride (4,28 mg/mL de propranolol hydrochloride équivalent à 3,75 mg/mL de propranolol base), dont la structure chimique est la suivante :

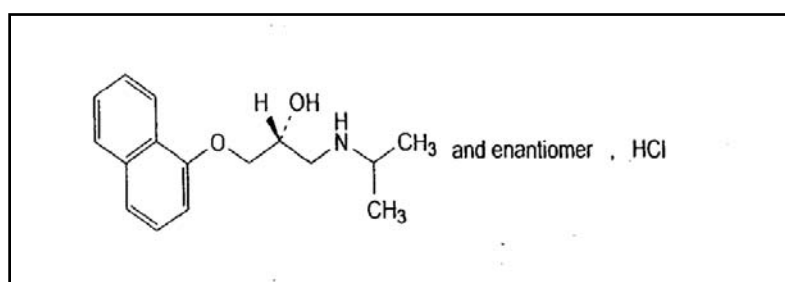


Figure 6 : Structure chimique du principe actif d'Hemangiol® (Propranolol hydrochloride).
(d'après European Medicines Agency, 2014 (2))

Les effets des bêta-bloquants sur les hémangiomes infantiles ont été découverts en 2007 par l'équipe du Dr Labrèze, de l'unité de dermatologie pédiatrique du CHU de Bordeaux.

Une corticothérapie générale avait été instaurée chez un nourrisson atteint d'un hémangiome de la pyramide nasale et avait entraîné une myocardiopathie hypertrophique obstructive. Afin de

traiter cette myocardopathie, le nourrisson avait alors reçu, à l'âge de 4 mois, du propranolol à la dose de 3 mg/kg/jour. Le jour qui a suivi l'administration de propranolol, la couleur de l'hémangiome avait changé (passant du rouge vif au violet) et la taille de la tumeur avait diminuée. La corticothérapie générale a pu être arrêtée après deux mois de traitement sous bêta-bloquants sans observer aucune augmentation de volume de l'hémangiome. Ce dernier a fini par disparaître après quelques semaines.

Après ce premier résultat, l'efficacité et la rapidité d'action du propranolol sur les hémangiomes infantiles ont été démontrées chez dix autres patients. L'équipe a tout de même souligné la possibilité d'une sensible ré-augmentation du volume et d'une recoloration de l'hémangiome, en cas d'arrêt du traitement avant la fin de la phase de croissance de l'hémangiome. Ces 11 premiers cas ont été rapportés en annexe d'un article de l'équipe du Dr. Léauté-Labrèze, publié en 2008 dans la revue *The new england journal of medicine* (Léauté-Labrèze *et al.*, 2008) et un brevet a été déposé par l'Université de Bordeaux.

Depuis la publication de cette découverte, le propranolol a fait l'objet de nombreuses communications dans les congrès internationaux et plusieurs autres équipes ont publié sur ce sujet. Le propranolol par voie orale s'est alors peu à peu imposé comme traitement de première intention des hémangiomes infantiles, dans le cadre de préparations magistrales. Malgré les risques potentiels associés son statut hors AMM (dose inappropriée, stabilité et biodisponibilité variables, etc.) en particulier dans la population infantile, le propranolol a en effet montré une plus grande efficacité et un meilleur profil de sécurité que les autres traitements historiques des hémangiomes infantiles (Haute autorité de santé, 2014).

Le mécanisme d'action du propranolol sur les hémangiomes infantiles est encore discuté. Les hypothèses actuelles avancent différents mécanismes qui pourraient se cumuler (Dreyfus *et al.*, 2013) :

- un effet hémodynamique local, par une vasoconstriction à l'intérieur de la tumeur, qui est une conséquence classique d'un blocage bêta-adrénergique, entraînant une baisse du débit sanguin, qui expliquerait alors l'affaissement et le changement de couleur de l'hémangiome ;
- un effet anti-angiogénique, par diminution de la prolifération des cellules endothéliales vasculaires, réduction de la néo-vascularisation et de la formation des tubules vasculaires et réduction de la sécrétion de la Matrix Métalloprotéinase 9 (Michel et Patural, 2009) ;

- un déclenchement de l'apoptose des cellules endothéliales des capillaires ;
- une réduction des voies de signalisation de VEGF et bFGF, qui aurait pour conséquence une diminution de l'angiogénèse et donc de la prolifération des cellules endothéliales vasculaires.

Il reste encore à déterminer quelles sont les cellules cibles du traitement : des récepteurs bêta-adrénergiques sont en effet présents sur de nombreuses cellules (cellules endothéliales, mésoenchymateuses, mastocytes ou encore péricytes).

3.2.3. Le développement du médicament

3.2.3.1. La raison de la demande de « PUMA »

Une demande de « PUMA » justifiée

Premièrement, le médicament remplissait les trois conditions d'accessibilité aux demandes d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) :

- des médicaments à base de propranolol étaient déjà autorisés et commercialisés ;
- ces médicaments ne sont plus protégés par un certificat complémentaire de protection (CCP) ou par un brevet qui peut conduire à un CCP. Le propranolol est une ancienne molécule qui existe depuis les années 1960 ;
- le nouveau médicament a été développé en vue d'une utilisation exclusivement pédiatrique.

De plus, il existait un besoin thérapeutique non couvert dans l'indication des hémangiomes infantiles, comme détaillé précédemment. Par ailleurs, aucune formulation de propranolol adaptée à la population pédiatrique n'avait été développée et autorisée pour le traitement des hémangiomes infantiles. Au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, des solutions buvables de propranolol sont disponibles, mais elles n'ont pas été formulées pour la population pédiatrique, ni testées dans cette même population et enfin ne sont pas autorisées pour le traitement des hémangiomes infantiles.

Depuis la découverte de l'effet du propranolol sur les hémangiomes infantiles en 2007, les médecins ont eu recours à la prescription des préparations magistrales à partir de comprimés de propranolol, qui comporte de nombreux risques pour l'enfant : formulation non adaptée à un usage en pédiatrie, risque d'altération du produit, dose de principe actif variable et non précise, etc. Une étude publiée en 2014, mesurant la teneur en principe actif dans les quarts de 70 comprimés de propranolol, a montré que 58% seulement des préparations entraient dans la plage d'acceptation de $\pm 10\%$ de la teneur théorique. Elle a donc mis en évidence une imprécision de dosage dans les préparations magistrales à partir de comprimés de propranolol, ce qui n'est pas acceptable pour une administration chez les enfants (Casiraghi *et al.*, 2014).

Par conséquent, l'augmentation rapide de l'utilisation du propranolol hors AMM pour le traitement des hémangiomes infantiles a justifié la nécessité du développement accéléré d'une formulation pédiatrique et d'une forme pharmaceutique spécifiquement adaptée à un usage en pédiatrie, ainsi que la détermination d'un schéma posologique optimal.

La nouvelle spécialité était donc attendue et remplissait les conditions d'accessibilité nécessaires aux demandes de « PUMA », garantes d'une qualité, d'une efficacité et d'une sécurité démontrées scientifiquement.

Les motivations du laboratoire

Plusieurs raisons ont amené le laboratoire à faire une demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une « PUMA ».

La première raison concernait l'« accès automatique » à la procédure centralisée, prévu pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique. Pour le laboratoire, un accès à la procédure centralisée pour l'enregistrement d'Hemangiol® était intéressant, car :

- un enregistrement par procédure centralisée permet un accès rapide à la totalité du marché européen. Le laboratoire souhaitait mettre le médicament le plus rapidement possible à la disposition des médecins dans le monde entier ; la procédure centralisée permet un enregistrement unique dans tous les Etats membre de l'Union européenne et ainsi facilite une mise sur le marché rapide du produit sur tout le territoire européen.
- un enregistrement par procédure centralisée présente des avantages en termes d'organisation et d'évaluation. Un seul dossier de demande d'autorisation de mise sur le

marché dans l'Union européenne doit être soumis ; il s'ensuit une procédure d'enregistrement unique pour tout le territoire européen, avec une seule évaluation et la délivrance d'une seule autorisation de mise sur le marché. Cette évaluation unique se poursuivra tout au long du cycle de vie du médicament, lors notamment des demandes ultérieures de variation et de renouvellement.

- l'enregistrement d'une demande de « PUMA » par procédure centralisée présente des avantages financiers intéressants. La procédure centralisée ouvre droit à des exemptions partielles (50%) de paiement d'un certain nombre de redevances prévues par le *Règlement 297/95/CE*. Les activités réglementaires concernées sont énumérées dans le document *Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency* (European Medicines Agency, 2015 (3)), dont le tableau 8 est issu. Sachant par exemple que la soumission d'une demande d'AMM par procédure centralisée coûte 278 200 euros (European Medicines Agency, 2015 (3)), cet avantage financier n'est pas négligeable pour les laboratoires.

La seconde raison tenait aux récompenses envisageables après obtention d'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA), prévues à l'article 38 du *Règlement (CE) n°1901/2006* : huit ans de protection des données du dossier d'AMM et deux ans supplémentaires d'exclusivité commerciale.

Enfin, mettre sur le marché un médicament destiné au traitement d'une maladie « dermatologique » pour laquelle il n'existait pas de traitement autorisé et qui s'adressait à une population très jeune (nourrissons âgés de 5 semaines à 11 mois) est sans aucun doute une démarche éthique qui correspondait aux valeurs du Laboratoire et à son image de sérieux et de recherche de solutions pour répondre aux attentes des médecins.

3.2.3.2. Le plan d'investigation pédiatrique

Selon le « règlement pédiatrique européen », le développement d'un médicament dans le cadre de l'obtention d'une d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) doit suivre un plan d'investigation pédiatrique (PIP), préalablement approuvé par le PDCO.

Le laboratoire souhaitait suivre un plan de développement commun à l'Europe et aux USA, avec des protocoles d'études identiques, pour arriver sur ces deux marchés en même temps. Cela permettait également de ne pas multiplier les essais cliniques, qui sont longs et chers, surtout ceux menés chez les jeunes enfants.

Le laboratoire a fait une demande particulière et rarement utilisée, d'avis scientifique commun aux deux agences (EMA et FDA), appelé « *Parallel Scientific advice* », dans laquelle il a présenté pour avis les grandes lignes des protocoles d'études qu'il prévoyait de mettre en place. Différents points ont alors été discutés avec les agences et les grandes lignes d'un plan de développement commun ont pu être ainsi établies.

PIP du propranolol hydrochloride pour le traitement des hémangiomes infantiles

Au niveau européen, le plan de développement discuté dans l'avis scientifique commun à l'Union européenne et aux Etats-Unis a été transcrit de façon plus précise dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP). Le plan d'investigation pédiatrique a été élaboré en respectant la **structure** prévue dans le *Guideline européen n°2014/C 338/01* (Commission européenne, 2014).

La demande de plan d'investigation pédiatrique portait sur l'indication « *traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique* » :

- *hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel,*
- *hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples,*
- *hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration. »*

La population pédiatrique cible était les nourrissons âgés de 35 jours à 11 mois. La forme pharmaceutique choisie pour les études était une solution buvable.

Le tableau suivant (tableau 9) présente les mesures prévues dans le dernier amendement de plan d'investigation pédiatrique du propranolol hydrochloride dans le traitement des hémangiomes infantiles, approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) le 21 janvier 2013 (European Medicines Agency, 2013 (4)).

Area	Number of measures	Description
Quality	2	Measure 1) Study to Evaluate the Compatibility and Stability of the Formulation in the Presence of Milk. Measure 2) Study to Evaluate the Palatability of a New Propranolol Hydrochloride Formulation (Solution).
Non-clinical		Not applicable.

Clinical	3	Measure 3) An Open-Label, Monocentric, Randomized, Single Dose, Two-way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Parameters of a New Propranolol Hydrochloride Formulation (Solution) Compared to the Reference Propranolol Hydrochloride Formulation (Tablet). Measure 4) A Randomised, Controlled, Double-Blinded, Multidose, Multicentre Study in Paediatric Subjects from 35 Days to less than 11 months of Age with Proliferating Infantile Hemangiomas (IHs) Requiring Systemic Therapy to Compare 4 regimens of Propranolol to Placebo and to Evaluate Efficacy and Safety. Measure 5) A Multicentre, Open-Label, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Propranolol in Paediatric Subjects from 35 Days to less than 11 months of Age Treated for Proliferating Infantile Hemangiomas (IHs) Requiring Systemic Therapy.
----------	---	--

Tableau 9 : Mesures prévues dans le plan d'investigation pédiatrique du propranolol hydrochloride approuvé par l'EMA le 21 janvier 2013.

(d'après European Medicines Agency, 2013 (4))

Deux demandes de dérogation ont été faites :

- une première pour les enfants âgés de la naissance (prématurés et nouveau-nés) à 35 jours, au motif que le médicament est susceptible d'être dangereux pour cette population ;
- une seconde pour les enfants âgés de 11 mois à 18 ans, au motif que le médicament est susceptible d'être inefficace dans cette population : le propranolol est efficace pendant la phase de croissance de l'hémangiome, qui a lieu avant l'âge de un an.

Les demandes de dérogation font partie intégrante de la demande de plan d'investigation pédiatrique : les demandes, accompagnées de leurs justifications, doivent figurer dans la partie C du plan d'investigation pédiatrique.

Procédure d'évaluation du PIP

Le plan d'investigation pédiatrique a été déposé par le laboratoire à l'Agence européenne des médicaments (EMA) à la fin des études de pharmacocinétique chez l'adulte, le 27 février 2009.

La première procédure d'évaluation de 60 jours a débuté le 2 avril 2009. S'en est suivi un arrêt d'horloge (« clock-stop »), période à l'issue de laquelle, le 12 Juin 2009, le laboratoire a soumis des informations complémentaires à l'EMA. Une seconde procédure d'évaluation de 60 jours a débuté et le PDCO a émis un avis favorable sur le plan d'investigation pédiatrique le 21 août 2009. Enfin, la décision de l'Agence européenne des médicaments, approuvant le plan d'investigation pédiatrique, a été rendue le 7 octobre 2009.

Ainsi, 5 mois se sont écoulés entre le début de la procédure d'évaluation du plan d'investigation pédiatrique et l'émission de l'avis favorable du PDCO.

La date prévue pour la complétion du plan d'investigation pédiatrique était mai 2012. Il n'a pas été demandé de report de l'initiation ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des études prévues dans le PIP. Un suivi à long terme de l'efficacité et du profil de sécurité du produit a été demandé au laboratoire (European Medicines Agency, 2013 (4)).

Evaluation de la conformité des études menées au PIP approuvé

Au total, quatre amendements ont été apportés au plan d'investigation pédiatrique pour le développement d'Hemangirol® :

- trois amendements, en raison des modifications apportées aux protocoles d'études ;
- un dernier amendement, au moment de l'élaboration du dossier de démonstration de la conformité des études réalisées au PIP approuvé.

Une fois les études prévues dans le plan d'investigation pédiatrique menées à leur terme, un dossier de démonstration de la conformité des études réalisées au PIP approuvé doit être soumis à l'autorité par le laboratoire.

Chaque mesure inscrite dans les protocoles d'études du plan d'investigation pédiatrique est analysée : ce qui a été réalisé en pratique doit correspondre exactement à ce qui était prévu dans le PIP. Il est possible de soumettre une dernière demande de modification du plan d'investigation pédiatrique, afin de faire correspondre ce dernier à la réalité. La dernière modification apportée au plan a été approuvée par l'EMA le 21 janvier 2013 (European Medicines Agency, 2013 (4)).

Le dossier de conformité des études au dernier plan d'investigation pédiatrique approuvé a ensuite été déposé à l'EMA, pour permettre au comité pédiatrique (PDCO) de procéder à la vérification de la conformité au plan d'investigation pédiatrique approuvé (en anglais, « *compliance check* », prévue aux articles 23 et 24 du *Règlement (CE) n°1901/2006*).

La déclaration de conformité au plan d'investigation pédiatrique approuvé, mené à son terme, a été délivrée par l'agence le 14 février 2013. Cette déclaration a été insérée, à côté de la dernière version approuvée du PIP, dans le dossier de demande de « PUMA ».

Difficulté rencontrée dans l'élaboration du plan d'investigation pédiatrique

La principale difficulté dans l'élaboration du plan d'investigation pédiatrique n'était pas liée à la nature du médicament ou à la demande de « PUMA ».

Elle a résidé dans le fait que le laboratoire a souhaité mettre en place une seule étude de phase II et III, et utiliser cette étude à la fois pour la demande de « PUMA » en Europe et pour la demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis : il a fallu élaborer un protocole d'étude unique aux phases II et III, qui soit accepté à la fois en Europe et aux Etats-Unis.

Après plusieurs discussions sur le synopsis des études et sur les critères d'évaluation, un protocole commun a finalement été accepté par les deux parties. Plusieurs amendements ont ainsi été apportés au plan d'investigation pédiatrique initial.

3.2.3.3. Développement clinique du médicament

Le laboratoire n'a pas reçu de financement public pour la réalisation des essais cliniques. Pour le développement du médicament, un partenariat public-privé a été mis en place entre l'Université de Bordeaux, détenteur du brevet, et le laboratoire français, développeur du produit.

Les développements pharmaceutique, toxicologique, clinique et industriel du médicament, validé en Europe par le PDCO au travers d'un PIP, comprenait notamment (tableau 9) :

- la mise en place de trois études cliniques, dont deux études de pharmacocinétique de phase I et une étude clinique pivot de phase II/III ;
- le développement d'une formulation spécifiquement adaptée aux nourrissons.

L'étude clinique pivot de phase II/III a permis de valider les résultats des études observationnelles, de déterminer le meilleur schéma thérapeutique et de confirmer l'efficacité et le profil de sécurité du médicament. En outre, le programme d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) a permis de mettre à disposition du laboratoire des données d'efficacité chez les patients atteints d'hémangiomes à haut risque, qui n'avaient pas pu être inclus dans l'essai clinique de phase II/III. Enfin, les données issues de la littérature ont également été utilisées par le laboratoire, afin de confirmer l'efficacité et le profil de sécurité du propranolol dans l'indication des hémangiomes infantiles.

Etude Pivot de phase II/III

Pendant plusieurs années, l'efficacité du propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles a reposé sur l'avis d'experts et sur les résultats des études observationnelles. C'est en 2010 que la première étude clinique adaptative de grande envergure, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et multicentrique a été mise en place par le Laboratoire Pierre Fabre. Quatre protocoles de traitement à base de propranolol (1 ou 3 mg/kg/jour pendant 3 ou 6 mois) ont été comparés au placebo.

L'objectif de cette étude pivot adaptative de phase II/III était (Léauté-Labrèze *et al.*, 2015) :

- d'évaluer l'efficacité du traitement par rapport au placebo, sur la base d'une résolution complète ou quasi-complète de la tumeur à la 24ème semaine. Une résolution quasi-complète était définie par un degré minimal de télangiectasies, d'érythèmes, d'épaississement de la peau, de gonflement des tissus mous et/ou de distorsion des repères anatomiques par rapport à l'état initial ;
- de déterminer le schéma thérapeutique le plus approprié : la dose et la durée de traitement ;
- d'étudier le profil de sécurité du médicament, en comparant les effets secondaires dans les différents schémas thérapeutiques étudiés.

○ **Méthode**

L'étude pivot, validée par le PDCO et la FDA, a été menée pendant 24 semaines sur 460 bébés âgés de 35 à 150 jours présentant des hémangiomes infantiles prolifératifs situés sur n'importe

quelle partie du corps, à l'exception du siège, d'un diamètre d'au moins 1,5 cm et nécessitant un traitement systémique.

L'EMA et la FDA, pour des questions d'éthique, ont décidé d'un accord commun d'exclure de cette étude les patients atteints d'hémangiomes infantiles à haut risque (hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel, hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples), ainsi que les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires.

L'étude clinique s'est déroulée en trois étapes. Le but de la première étape (phase II) était de comparer au placebo les quatre protocoles de traitement à base de propranolol et de déterminer le schéma posologique le plus adapté. Au cours de l'étape 2 (phase III), le protocole de traitement sélectionné à l'issue de la première étape a été comparé au placebo. Et l'étape 3 correspond au suivi des patients pendant 72 semaines après l'arrêt du traitement. Le but de cette troisième étape était d'évaluer le maintien de l'efficacité et du profil de sécurité après l'arrêt du traitement. 56 centres répartis dans 16 pays à travers le monde ont participé à cet essai. 391 enfants ont été suivis à long terme jusqu'à la 96^{ème} semaine (Léauté-Labrèze *et al.*, 2015).

○ **Résultats**

Concernant l'efficacité du traitement, il a été démontré un **niveau élevé d'efficacité** du propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles nécessitant un traitement systémique chez les nourrissons dans la tranche d'âge de 5 semaines à 5 mois, ainsi qu'un **début d'action rapide**. La différence versus placebo en termes de taux de résolution complète ou quasi-complète de l'hémangiome infantile à la 24^{ème} semaine était statistiquement très significative ($p < 0,0001$) dans la population en intention de traiter. En effet, sur le critère principal d'évaluation, 60,4% (61/102) des patients traités par du propranolol à la dose sélectionnée de 3 mg/kg/jour ont présenté une résolution complète ou quasi complète de leur hémangiome à la 24^{ème} semaine, contre 3,6% (2/55) des patients du groupe placebo. Cette amélioration précoce s'est maintenue jusqu'à la 24^{ème} semaine chez 72,7% des nourrissons qui avaient suivi le schéma posologique sélectionné, contre 5% pour le groupe placebo (Léauté-Labrèze *et al.*, 2015).

La posologie qui a été retenue à l'issue de l'étape 1 de l'étude est celle de **3 mg/kg/jour en deux prises par jour pendant 6 mois**. C'est donc ce protocole de traitement qui a été comparé au placebo lors de la deuxième étape de l'étude.

Il a été montré que **le profil de sécurité est satisfaisant dans le schéma thérapeutique retenu** et aucun effet indésirable **inattendu** lié au propranolol n'a été observé au cours des études cliniques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants traités par le propranolol ont été des troubles du sommeil, des rhinopharyngites, des bronchites, d'autres infections des voies aériennes supérieures (bronchiolites), associées à une toux et de la fièvre, des diarrhées et des vomissements et une froideur des extrémités (mains et pieds). Au cours de la période de suivi, des effets indésirables semblables à ceux des phases précédentes ont été rapportés (Léauté-Labrèze *et al.*, 2015).

Difficulté rencontrée dans le développement du médicament

La principale difficulté dans la réalisation des essais cliniques pour Hemangiol® concernait le recrutement des jeunes patients.

Les autorités ont imposé de faire une étude contre placebo. Or, l'efficacité du propranolol dans l'indication des hémangiomes infantiles était déjà largement supposée et des préparations magistrales de propranolol hors AMM étaient déjà couramment utilisées en pratique. De ce fait certains parents ne voulaient pas prendre le risque de voir leur enfant affecté au bras placebo de l'étude (« perte de chance »).

La solution a été tout d'abord d'exclure de l'essai clinique, pour des raisons également éthiques, les patients présentant les cas les plus sévères d'hémangiomes (hémangiomes congénitaux, les syndromes de Kasabach-Merritt et le syndrome PHACE), ceux présentant des hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel ou des hémangiomes sévèrement ulcérés, ainsi que les patients présentant des antécédents cardio-vasculaires (Haute autorité de santé, 2014). Il a fallu ensuite rappeler aux parents que le patient pouvait sortir de l'étude à tout moment, notamment si l'état empirait, et donc être traité ensuite par du propranolol en préparation magistrale.

3.2.3.4. Forme pharmaceutique et formulation pédiatrique

L'article 15 du *Règlement (CE) n°1901/2006* stipule que les plans d'investigation pédiatrique doivent décrire les mesures prévues pour adapter la formulation galénique des médicaments, afin de rendre leur utilisation simple, sûre et efficace dans les différents sous-groupes de la population pédiatrique.

Deux solutions buvables de propranolol étaient déjà disponibles, l'une aux Etats-Unis et l'autre au Royaume-Uni. Cependant, ces deux médicaments n'ont pas été autorisés pour le traitement des hémangiomes infantiles, ni formulés spécifiquement pour une utilisation dans la population pédiatrique concernée pour le traitement des hémangiomes infantiles. Le développement des formulations et des présentations pharmaceutiques spécifiquement adaptées à un usage en pédiatrie est nécessaire, mais il représente cependant un véritable défi pour les industriels. Les connaissances dans ce domaine sont très limitées et le choix des formulations repose sur une multitude de critères, qui varie selon la catégorie d'âge de la population pédiatrique.

Document de réflexion du CHMP *Formulation de choix pour la population pédiatrique*

Le document de réflexion « *Formulations of choice for the paediatric population* », publié par le CHMP en 2006, est un outil majeur pour l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique et des demandes d'autorisation de mise sur le marché (European Medicines Agency, 2006). Il reflète l'état actuel des connaissances dans le domaine des formulations pédiatriques et donne notamment :

- des informations sur les particularités du développement des nouveau-nés, des nourrissons et des jeunes enfants, à prendre en compte pour le développement des formulations pédiatriques ;
- une description des différentes voies d'administration ;
- une description des différentes formes pharmaceutiques appropriées en fonction de l'âge du patient ;
- des informations sur la sécurité des excipients : ceux à choisir de préférence en pédiatrie et ceux qui pourraient s'avérer, au contraire, potentiellement toxiques ou inappropriés pour certaines catégories d'âge pédiatriques ;
- des données sur le goût, les parfums et les textures des médicaments, car ces derniers peuvent avoir une influence sur l'acceptation du traitement par les patients selon leur âge ;
- d'autres informations utiles, telles que des informations sur la manipulation des formulations destinées à l'adulte.

Le document de réflexion du CHMP doit être lu en parallèle de la *ligne directrice ICH E11* sur la recherche clinique des médicaments dans la population pédiatrique (European Medicines Agency, 2001) et du « *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use* » (European Medicines Agency, 2013 (5)). Ce dernier texte donne des recommandations sur les aspects à considérer dans le développement des médicaments spécifiques à la population pédiatrique.

Les critères appliqués par le PDCO, pour évaluer le choix des formulations et des formes pharmaceutiques dans les plans d'investigation pédiatrique, sont listés dans le document "*List of criteria for screening PIPs with regard to paediatric specific Quality issues and referring them to the PDCO FWG for discussion*" (European Medicines Agency, 2013 (6)).

Formulation pédiatrique

En ce qui concerne la formulation galénique, les excipients ont été choisis en fonction de leur compatibilité avec une utilisation chez les nourrissons :

- d'un côté, le sucre, les conservateurs et les excipients à base d'alcool ont été évités ;
- d'un autre, différents arômes ont été testés, pour couvrir l'amertume du principe actif et permettre ainsi une meilleure acceptation du traitement par l'enfant.

Forme pharmaceutique

Les formes pharmaceutiques de choix varient considérablement selon l'âge, le développement physique, la capacité de coordination et la capacité de compréhension de l'enfant. Un tableau issu du document de réflexion du CHMP (European Medicines Agency, 2006) répertorie les différentes formes pharmaceutiques possibles dans chaque catégorie d'âge de la population pédiatrique. Dans chacune des classes d'âge étudiées, chaque forme pharmaceutique est notée de 1 à 5, de la manière suivante :

- chez les enfants de moins de 6 ans, l'évaluation porte sur le caractère approprié (5) ou non approprié (1) de la forme pharmaceutique dans chacune des classes d'âge. En effet par exemple, certaines formes, comme les comprimés et les gélules, ne devraient pas être utilisées chez les enfants de moins de 6 ans en raison du risque d'étouffement ; alors que d'autres, au contraire, sont à favoriser, comme les suppositoires ou les solutions buvables ;
- chez les enfants de plus de 6 ans, en âge d'être scolarisé, toutes les formes pharmaceutiques peuvent en pratique être utilisées de façon sécuritaire. La notation repose alors d'avantage sur l'acceptabilité par le patient de la forme pharmaceutique.

Le laboratoire s'est appuyé sur ce tableau pour déterminer la forme pharmaceutique de choix pour Hemangirol®. D'après le tableau, les deux formes pharmaceutiques les plus appropriées à la population visée étaient les suppositoires et les solutions buvables. En tenant compte du fait, que

les suppositoires ne sont pas couramment utilisés et acceptés dans tous les pays européens, tel qu'en Angleterre, la forme retenue a été la solution buvable.

Conditionnement

Le conditionnement comprend tout d'abord une seringue pour administration orale graduée en milligramme de propranolol, pour faciliter l'utilisation chez les nourrissons. Cette dernière respecte la quantité maximale autorisée par prise pour un enfant de moins de 5 ans : 5 millilitres maximum par prise (European Medicines Agency, 2006). Puisqu'elle est graduée en tenant compte de la concentration en principe actif, la seringue est spécifique au médicament et ne doit pas être utilisée avec la solution buvable d'un autre médicament. La seringue est graduée de façon suffisamment fine, pour permettre de faire les ajustements de dose au poids de l'enfant. Elle permet de couvrir les plus petits poids d'enfants, avec les doses de début de traitement (1mg/kg/jour en deux prises), comme les plus hauts poids d'enfants, avec les doses de 3 mg/kg/jour, le tout en respectant un volume inférieur à 5 mL. Par ailleurs, le flacon de solution buvable est composé d'une capsule à vis résistant à l'ouverture par les enfants (« sécurité-enfant ») et d'un adaptateur non-amovible pour insérer l'extrémité de la seringue.

3.2.4. L'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique

3.2.4.1. La procédure de demande de « PUMA »

Avant de soumettre la demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, le laboratoire a déposé un formulaire de pré-soumission à l'Agence européenne des médicaments (EMA), pour demander une confirmation d'éligibilité à la procédure centralisée (European Medicines Agency, 2015 (2)).

La procédure centralisée pour la demande de PUMA est ensuite la même que la procédure centralisée pour toutes les autres demandes d'AMM. Elle est définie dans le *Règlement (CE) n°2309/93/CE*, modifié par le *Règlement (CE) n°726/2004* (Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 2004 (2)). La figure 7 rappelle les grandes étapes et le calendrier la procédure centralisée pour l'enregistrement des nouveaux médicaments.

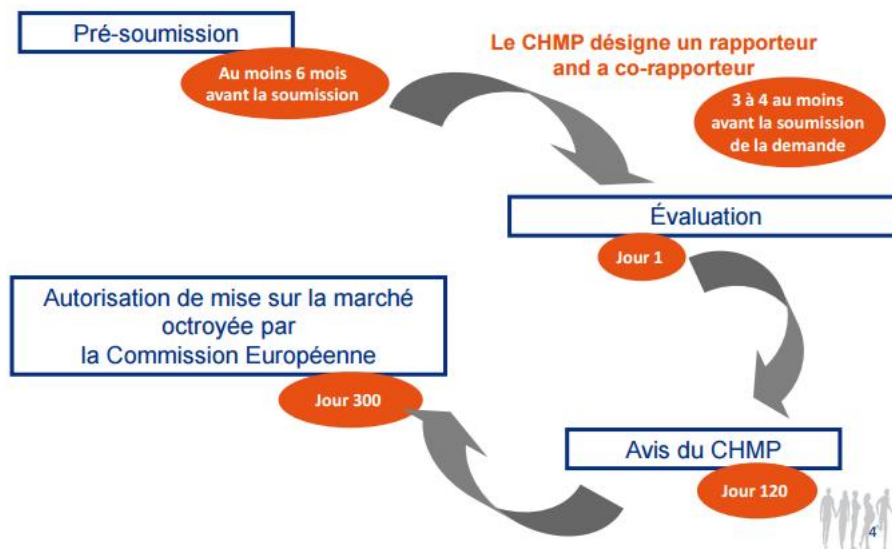


Figure 7 : La procédure centralisée pour l'enregistrement d'un nouveau médicament. (d'après Les entreprises du médicament, 2012)

Le dossier d'enregistrement du médicament en Europe a été soumis à l'Agence européenne du médicament (EMA) le 6 mars 2013.

Un rapporteur et un co-rapporteur ont été nommés et la procédure d'évaluation a débuté le 27 mars 2013. Suite à la réunion du *Comité des médicaments à usage humain* de l'EMA (le « *Committee for medicinal products for human use* », CHMP) du 25 juillet 2013, une liste consolidée de questions a été transmise au laboratoire. Ce dernier a soumis ses réponses aux questions le 16 octobre 2013. La procédure d'évaluation par le rapporteur et le co-rapporteur a recommencé. Lors de la réunion du CHMP du 19 décembre 2013, une liste des questions en suspens a été à nouveau transmise au laboratoire. Ce dernier a soumis ses réponses aux questions en suspens le 16 janvier 2014.

Le CHMP a alors émis un avis favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Hemangioliol® lors de la réunion du 20 février 2014, le second émis par le CHMP depuis 2007 pour une demande de « PUMA » (European Medicines Agency, 2014 (4)).

Questions soulevées au cours de la procédure d'évaluation

Le laboratoire n'a pas rencontré de difficulté majeure au cours de la procédure d'évaluation du dossier de demande de « PUMA ».

Les questions ont notamment porté sur les protocoles d'essais cliniques, sur les résultats obtenus, sur les informations à insérer dans le RCP et sur la gestion du traitement (fréquence des visites médicales de suivi, fréquence des réajustements de dose, etc.). Les principales questions sont présentées dans le *rapport européen public d'évaluation* (en anglais, « *European public assessment report* », EPAR), publié sur le site de l'EMA (European Medicines Agency, 2014 (2)). Le résumé EPAR à l'attention du public est disponible en annexe 1.

3.2.4.2. Une « PUMA » pour Hemangiol®

Le 23 avril 2014, donnant suite à l'avis favorable du CHMP, la Commission Européenne a délivré l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) pour Hemangiol®, 3,75 mg/mL, solution buvable. Cette nouvelle « PUMA » est donc la deuxième de ce type, tous types de pathologies confondues, octroyée depuis l'entrée en vigueur du « règlement pédiatrique européen » en 2007.

Hemangiol® a obtenu le statut de « médicament orphelin » aux USA, en Australie, au Japon et en Suisse, ces pays prenant en compte la population cible du médicament, à savoir les 12% d'hémangiomes infantiles nécessitant une prise en charge thérapeutique (sur le total de 4 à 10% de la population atteinte d'hémangiomes), entant alors dans le cadre des critères de nombre de patients atteints. Aux USA, ce statut permet au médicament de bénéficier ainsi de 7 ans d'exclusivité commerciale à partir de la date de délivrance de l'AMM.

En revanche en Europe, l'EMA tient compte de la pathologie dans sa globalité et ne considère donc pas qu'il s'agisse d'une maladie orpheline, car elle touche 4 à 10% des nourrissons.

Hemangiol® est indiqué, en première intention, dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique :

- hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel,
- hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples,
- hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.

Le traitement doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois, pendant la phase de croissance de l'hémangiome (Haute autorité de santé, 2014).

3.2.4.3. Plan de gestion des risques

En raison de l'existence de motifs de préoccupation particuliers, notamment liés au propranolol, l'EMA a enjoint au laboratoire de mettre en place un plan de gestion des risques (PGR) pour Hemangirol® et des mesures de minimisation des risques identifiés. Le PGR et les mesures de minimisation des risques identifiés sont présentés dans le module 1.2.8 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Ils reposent sur :

- le suivi de certains risques identifiés liés au principe actif (propranolol, bêta-bloquant) : risque de bradycardie, risque d'hypotension, risque d'hypoglycémie et risque de bronchospasme ;
- le suivi de certains risques potentiellement importants du médicament : risque accru de complications vasculaires cérébrales chez les patients atteints du syndrome PHACE, risque d'hyperkaliémie chez les patients présentant un hémangiome ulcéré de grande taille, risque potentiel d'erreur de dosage (car la gestion du traitement est complexe) et enfin risque potentiel d'interactions médicamenteuses avec des agents anesthésiques.
- la mise à jour d'informations manquantes sur le produit : des informations sur le risque de prescription du médicament hors AMM, sur les effets du produit à long terme (notamment sur la croissance), sur les possibles interactions médicamenteuses pendant l'allaitement et sur le schéma posologique optimal pour les nouveau-nés prématurés à appliquer avant l'âge corrigé de 35 jours.

Le plan de développement de deux études à réaliser après la mise sur le marché a également été précisé :

- une étude de suivi des prescriptions, afin d'évaluer l'utilisation hors AMM du produit (puisque'il s'agit d'un produit de dermatologie, dont le principe actif est aussi utilisé en cardiologie) et de mesurer l'efficacité des mesures de minimisation des risques ;
- une étude de suivi de sécurité à long terme, afin d'étudier le profil d'innocuité à long terme.

Des outils éducatifs d'aide à la prescription et au suivi des enfants ont été élaborés par le laboratoire à l'attention des personnes amenées à administrer le médicament aux enfants (prescripteurs, parents, etc.). Ils apportent des instructions sur l'utilisation du médicament et le suivi des risques identifiés, ainsi que des solutions sur la façon de gérer ces risques.

Pour le moment, le plan de gestion de risque d'Hemangioli® n'a pas évolué. Son résumé est publié sur le site de l'EMA (European Medicines Agency, 2014 (5)) et disponible en annexe 2.

3.2.4.4. Bilan pour le laboratoire

Pierre Fabre Dermatologie a développé une solution buvable de propranolol de formulation pédiatrique spécifique avec un profil d'efficacité et d'innocuité satisfaisant, afin de combler les besoins non satisfaits pour le traitement des hémangiomes infantiles.

Tout au long du développement du produit et de la procédure d'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, les questions soulevées n'étaient pas liées à la nature même du produit (médicament à base de propranolol, qui n'est pas protégé par un brevet ou un certificat complémentaire de protection).

Les difficultés constatées étaient davantage liées à la nature pédiatrique de la population cible du médicament, qui est une population de nature très hétérogène et vulnérable, qui nécessite la mise en place de protocoles d'essais cliniques complexes et chez laquelle la mise en œuvre des essais cliniques soulève des questions particulières d'ordre éthique, technique et logistique.

Le bilan pour le laboratoire est positif.

Le développement d'Hemangioli® a commencé en 2008 et l'autorisation de mise sur le marché a été obtenue en Europe en mai 2014. Il ne s'est écoulé que 6 ans avant de mettre le médicament sur le marché, ceci est remarquable : le cycle de conception d'un médicament dure en général plus d'une décennie.

A l'heure actuelle, le choix de la PUMA pour le laboratoire est jugé positif. Les récompenses (protection des données et d'exclusivité commerciale), les incitations financières (réduction d'un certain nombre de redevances) et l'accès rapide au marché européen dans sa totalité (grâce à l'enregistrement par procédure centralisée) font partie des éléments de ce jugement. Le premier étant d'avoir apporté aux médecins un nouveau médicament répondant à un besoin thérapeutique non couvert à ce jour.

De plus, à côté de ce bilan réglementaire, les efforts du laboratoire ont été publiquement récompensés : le laboratoire a reçu de nombreux prix, tels que le prestigieux **prix Galien France en 2014**, lors de la 45^{ème} édition du Prix Galien France, la plus grande distinction française en matière de recherche pharmaceutique. Les différents prix reçus représentent un bénéfice précieux en termes d'image, de notoriété pour le laboratoire et de reconnaissance par ses pairs.

Enfin, développer un médicament qui apporte un réel progrès thérapeutique pour le traitement des hémangiomes infantiles, pathologie sévère et impactant de manière significative la qualité de vie des jeunes enfants, est d'autant plus estimable. Le laboratoire a pu ainsi se distinguer par son sérieux et sa capacité à mener un tel projet ambitieux lors de l'obtention de la « PUMA » pour Hemangiol®.

Conclusion

En contraste avec les formulations de propranolol non autorisées dans le traitement des hémangiomes infantiles, le nouveau médicament est conforme à la réglementation pédiatrique européenne en vigueur :

- il a été développé spécifiquement pour les nourrissons et son plan de développement a été validé au travers d'un plan d'investigation pédiatrique ;
- sa formulation et sa forme pharmaceutique ont été spécialement adaptées à un usage en pédiatrie.

Cette autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique est la deuxième de ce type, toutes pathologies confondues, à être octroyée par l'Agence européenne du médicament (EMA) depuis la mise en œuvre du *Règlement (CE) n°1901/2006* en 2007. L'octroi de cette « PUMA » constitue un bel exemple de réussite, qui devrait encourager d'autres laboratoires à soumettre à leur tour une demande de « PUMA ».

3.3. Etat des lieux actuel du système des « PUMA » et perspectives d'amélioration

3.3.1. Etat des lieux actuel

Jusqu'à ce jour, le système des « PUMA » n'a pas eu l'impact escompté.

Actuellement, seules deux autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique ont été délivrées, toutes les deux par procédure centralisée. Quelques autres projets sont en cours (Commission européenne, 2013).

Le tableau ci-dessous est issu du rapport statistique d'août 2015 de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Il présente le nombre annuel de demandes d'AMM soumises à l'agence et d'avis rendus par le CHMP depuis 2012 par type de produit (European Medicines Agency, 2015 (4)).

	2012		2013		2014		2015 [†]	
	Started	Finalised	Started	Finalised	Started	Finalised	Started	Finalised
Non-orphan medicinal products								
New products	44	35	48	46	37	42	20	25
Advanced-therapy medicinal products	3 ^{**}	0	0	2	1	0	0	0
Paediatric-use (PUMA) products	0	0	1	0	0	1	1	0
Well-established use, abridged, hybrid and non-prescription switch products	5	6	6	4	12	15	8	4
Generic products	16	13	5	16	25	6	17	16
Similar biological products	8	0	1	4	3	3	3	0
Sub-total product applications	76	54	61	72	78	67	49	45
Orphan medicinal products								
New products	19	11	16	14	20	17	15	10
Advanced-therapy medicinal products	0	0	2	0	1	1	1	1
Total product applications	95	65	79	86	99	85	65	56

* Finalised applications exclude applications withdrawn prior to opinion.

** 2012 figures include two Article 29 transition products.

† Figures for the current year are cumulative, year to date. Figures for preceding years are totals for the year.

Tableau 10 : Nombre de demandes d'AMM soumises et d'avis émis par le CHMP, par type de produit, par année, entre janvier 2012 et août 2015.
(d'après European Medicines Agency, 2015 (4))

Le tableau 10 indique qu'entre janvier 2012 et août 2015, seules deux demandes de « PUMA » ont été soumises à l'Agence européenne des médicaments (EMA), sur un total de 338 demandes d'autorisations de mises sur le marché tous produits confondus. Il indique également que sur cette même période, un seul avis a été émis par l'agence sur une demande de « PUMA » (celui pour Hemangirol®) sur un total de 292 avis. Ce tableau ne présente pas le nombre de demandes soumises avant 2012, c'est pourquoi la première demande de « PUMA » n'apparaît pas ici.

En outre, les données du tableau révèlent que, depuis janvier 2012, le nombre de dossiers soumis dans le cadre d'une demande de « PUMA » est le plus faible comparé au nombre de dossiers soumis dans le cadre de demandes d'AMM pour chacun des autres types de produits : 70 demandes d'AMM ont été soumises pour des médicaments orphelins, 4 pour des médicaments orphelins de thérapie innovante, 4 pour des médicaments non-orphelins de thérapie innovante, 15 pour des médicaments biosimilaires, etc.

La réalité de ces chiffres montre que le système de l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique semble peu attirer les laboratoires pharmaceutiques et les réseaux académiques.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cela.

Premièrement, le système d'incitation et de récompenses prévu par le système des « PUMA » ne s'avère pas suffisamment avantageux. En effet, les **opportunités commerciales** dans le secteur des produits tombés dans le domaine public, essentielles au recouvrement des coûts de développement des médicaments, sont estimées trop fragiles pour l'emporter sur les risques financiers incombant au développement des médicaments en pédiatrie. De plus, la plupart du temps, les **réglementations nationales des États membres sur la fixation des prix et des remboursements** sont peu avantageuses pour ce type de produits. De ce fait, les efforts investis dans les études spécifiques nécessaires à l'obtention des « PUMA » risquent de ne pas être suffisamment récompensés à leur juste valeur lors des négociations sur les prix (Commission européenne, 2013). Enfin, les mesures d'exclusivité commerciale n'empêchent ni la **prescription hors AMM** de produits moins onéreux développés et autorisés chez l'adulte contenant la même substance active, ni l'administration de préparations pharmaceutiques à partir de la même substance active (Breitkreutz, 2008). D'ailleurs, les nouvelles données issues des essais menés chez l'enfant dans le cadre des demandes de « PUMA » bénéficient également aux médicaments déjà autorisés chez l'adulte qui contiennent la même substance active.

Deuxièmement, le **marché visé** est étroit. La population pédiatrique visée par les médicaments qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) constitue un marché trop étroit pour faire face aux coûts importants de développement et d'enregistrement. D'ailleurs, à l'heure actuelle, les deux médicaments qui ont obtenu une « PUMA » ne sont pas utilisés de façon courante dans toute la population pédiatrique (European Medicines Agency, Enpr-EMA, 2012) : Buccolam® est indiqué dans le traitement des « *crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents* » et Hemangirol® est utilisé, chez les nourrissons de moins d'un an, pour le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique.

Troisièmement, le **niveau d'exigence du PDCO** sur les dossiers soumis est jugé trop élevé par les industriels. Il semble ainsi ne pas être assez efficace pour lutter contre la pratique courante du recours à des préparations magistrales en l'absence de spécialité autorisée disponible, ni adapté « à la faisabilité des essais chez l'enfant » (Académie nationale de pharmacie, 2012).

Quatrièmement, des obstacles au succès du système des « PUMA » peuvent également se trouver du côté des acteurs. Tout d'abord, les **entreprises pharmaceutiques spécialisées dans les médicaments génériques**, qui commercialisent actuellement la majorité des médicaments hors brevet, ne sont pas suffisamment bien équipées pour les activités de recherche et développement. Ensuite, les **réseaux académiques**, au contraire très impliqués dans les activités de recherche, ne sont pas toujours conscients de leur possibilité de déposer une demande de « PUMA ». Et si c'est le cas, ils peuvent rencontrer des obstacles financiers au moment de l'enregistrement. Par ailleurs, les **chercheurs** peinent à s'engager dans la réalisation d'essais sur des substances actives qui sont sur le marché depuis des années. La mesure de protection des données ne constitue pas pour eux une incitation (European Medicines Agency, Enpr-EMA, 2012). Enfin, comme le rappelle la Commission européenne en 2013 dans son rapport après 5 ans de mise en œuvre du *Règlement (CE) n°1901/2006*, rien n'empêche les **médecins** « *de continuer de prescrire des médicaments concurrents contenant la même substance active hors RCP, à un coût moindre* » ou les **pharmaciens** de substituer « *des formes pour adultes à un prix inférieur* » à celles qui sont autorisés dans le cadre d'une « PUMA » (Commission européenne, 2013).

Ainsi, les dispositions prises dans le cadre du système des « PUMA », pour encourager la recherche en pédiatrie sur des médicaments commercialisés depuis des années et le dépôt de

demandes d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, nécessitent d'être ajustées :

- aux contraintes techniques et financières en matière de recherche et développement ;
- à la réalité des pratiques en matière de prescription hors AMM des médicaments en pédiatrie (Académie nationale de pharmacie, 2012).

3.3.2. Perspectives d'amélioration et situation aux USA

En réponse au nombre insuffisant de médicaments hors brevet autorisés en vue d'un usage pédiatrique, deux pistes complémentaires doivent être envisagées :

- encourager davantage la recherche en pédiatrie sur les médicaments autorisés et tombés dans le domaine public et le dépôt de demandes d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une « PUMA » ;
- harmoniser les pratiques pour garantir la qualité et la stabilité des préparations pharmaceutiques destinées aux enfants, en attendant la mise à disposition de spécialités autorisées en vue d'un usage pédiatrique.

○ **Optimisation du système des « PUMA »**

En janvier 2014, au cours d'une réunion organisée par le président du réseau Enpr-EMA à l'Agence européenne des médicaments sur le thème du *7^{ème} programme-cadre communautaire pour la recherche et le développement technologique*, les participants ont présenté certaines solutions pour optimiser le système des « PUMA » (Turner *et al.*, 2014).

Tout d'abord, il a été suggéré d'aménager des centres de fabrication spécialisés dans le développement de formulations pédiatriques, pour réduire les coûts de développement pédiatrique des médicaments hors brevet. De plus, au sujet de la minimisation des coûts de développement pédiatrique, l'Académie nationale de pharmacie recommande aux petites et moyennes entreprises d'« *encourager les cofinancements (...) pour des développements conjoints de nouvelles formes galéniques* » (Académie nationale de pharmacie, 2012).

La Commission européenne doit être plus flexible sur la durée et sur les coûts des projets de développement pédiatrique, car ils sont sujets à un certain nombre de difficultés et d'imprévus au moment de leur mise en œuvre. En d'autres termes, elle doit ajuster ses exigences à la réalité du terrain, afin de faciliter la réalisation des études essais cliniques en pédiatrie. Sur ce point, l'Académie nationale de pharmacie a recommandé en 2012 de mieux « *préciser les contours de développement clinique nécessaires et suffisants* » à l'élaboration des médicaments en pédiatrie, afin de diminuer le nombre et la taille des essais demandés dans le cadre des PIP (Académie nationale de pharmacie, 2012).

De plus, la Commission européenne doit renforcer le système d'incitation et de récompenses pour encourager davantage les laboratoires pharmaceutiques à soumettre des demandes d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique, et mettre en place des mesures spécifiques pour protéger le marché des médicaments nouvellement autorisés dans le cadre d'une « PUMA » face aux prescriptions hors AMM de spécialités contenant la même substance active.

Par ailleurs, au moment de la fixation des prix, il a été demandé de tenir compte du fait que les médicaments autorisés dans le cadre d'une « PUMA » ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle. Ce point est délicat en raison du risque de recours à la prescription hors AMM d'autres spécialités ou de préparations pharmaceutiques contenant la même substance active à des prix plus avantageux.

Enfin, de manière plus générale, afin de permettre l'enregistrement d'un plus grand nombre de médicaments en pédiatrie, l'Académie nationale de pharmacie recommande de soutenir les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché en les accompagnant « *de façon individuelle dans la constitution des dossiers* » et en organisant « *des formations pratiques dédiées* » au développement de ce type de médicaments en pédiatrie (Académie nationale de pharmacie, 2012).

- ***Utilisation des préparations pharmaceutiques en l'absence de spécialités autorisées en vue d'un usage pédiatrique***

En attendant la mise à disposition de spécialités autorisées en vue d'un usage pédiatrique, il est nécessaire de garantir la qualité et la stabilité des préparations pharmaceutiques utilisées en pédiatrie et de standardiser leur fabrication. Pour cela, l'Académie nationale de pharmacie a formulé certaines recommandations en 2012 (Académie nationale de pharmacie, 2012), parmi lesquelles :

- assurer un approvisionnement en matières premières de haute qualité, en maintenant à jour des listes d'établissements fournisseurs contrôlés régulièrement, capables d'assurer la fourniture, la traçabilité et la qualité de ces matières premières selon la réglementation en vigueur ;
- encourager une centralisation de la fabrication des préparations pharmaceutiques d'intérêt thérapeutique reconnu, les plus couramment demandées ;
- mettre à disposition des bases de données communes aux pharmaciens hospitaliers et officinaux, pour permettre notamment le partage d'informations et l'harmonisation des processus de fabrication des préparations, des processus de contrôle qualité, des conditions de stockage et de la gestion des risques potentiels ;
- assurer le suivi des patients et la traçabilité des prescriptions, afin de collecter des informations sur l'utilisation du produit en pédiatrie et sur les éventuels effets indésirables.

La recherche en pédiatrie sur les médicaments hors brevet aux USA

Le système des « PUMA » n'a pas d'équivalence dans la législation américaine. Néanmoins, certaines mesures incitatives ont été prévues pour promouvoir la recherche en pédiatrie sur les médicaments déjà autorisés qui ne sont plus protégés par un brevet. Les informations suivantes ont été recueillies auprès d'une chercheuse de l'Université de Toronto.

Les médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet ne peuvent bénéficier de la « *pediatric exclusivity* » (6 mois d'extension du brevet) prévue par la loi BPCA de 2002. Cependant, la loi BPCA, reconduite de façon permanente dans la loi *FDA Safety and Innovation Act* de 2012, a introduit des mesures incitatives pour promouvoir la recherche sur les médicaments, couverts ou non par un brevet, qui sont inscrits sur une liste de priorités de recherche en pédiatrie. La « liste des médicaments prioritaires en matière de recherche en pédiatrie » est élaborée par les *National Institutes of Health* (NIH) et mise à jour régulièrement. La plupart des études menées sur des médicaments issus de cette liste sont réalisées en collaboration avec le *Pediatric trials network* (PTN).

Le PTN est composé de plusieurs sites de recherche clinique états-uniens, qui travaillent ensemble à l'élaboration de protocoles de recherche et la conduite d'essais cliniques en pédiatrie,

notamment sur les médicaments hors brevet. Il prend en charge le financement et la mise en œuvre d'un certain nombre d'essais et apporte également son soutien à des projets de recherche en pédiatrie au sein des centres universitaires américains. Le *Pediatric trials network* (PTN) est subventionné par l'*Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), qui fait partie des *National Institutes of Health* (NIH) (page internet [Pediatric trials network]).

Chaque année, les NIH investissent près de 30,3 milliards de dollars dans la recherche médicale aux USA, soit environ 26,5 milliards d'euros. Plus de 80% du budget des NIH est attribué à des projets menés par plus de 300 000 chercheurs dans plus de 2 500 Universités et 10% du budget est investi dans des projets internes conduits par près de 6 000 scientifiques au sein des laboratoires de recherche des NIH (page internet [NIH Budget]). Pour comparaison, le budget du programme-cadre communautaire actuel pour la recherche et le développement technologique, *Horizon 2020*, est de 80 milliards d'euros sur 7 ans, soit environ 11,4 milliards d'euros par an tous secteurs confondus (page internet [What is Horizon 2020?]).

CONCLUSION

Les enfants ne sont pas des adultes miniatures.

Si, pendant longtemps, il n'était pas considéré comme éthique de mener des essais cliniques chez les enfants, l'état actuel des connaissances scientifiques sur les particularités physiologiques et métaboliques de la population pédiatrique a fait évoluer les mœurs sur ce sujet. Il est aujourd'hui, au contraire, estimé non acceptable d'administrer à des enfants des médicaments qui n'ont pas été testés expressément chez eux et d'empêcher ces derniers d'accéder aux innovations thérapeutiques.

Le *Règlement (CE) n°1901/2006*, entré en vigueur en le 26 janvier 2007, vise à faciliter l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique et à améliorer les informations disponibles sur l'utilisation des médicaments en pédiatrie. S'inspirant largement de la réglementation américaine, il a instauré un certain nombre de mesures contraignantes pour les industriels (la principale étant l'obligation de soumettre un plan d'investigation pédiatrique lors de toute nouvelle demande ou modification d'autorisation de mise sur le marché), compensées par un système d'incitations et de récompenses, pour permettre aux industriels de faire face au coût élevé des études pédiatriques imposées.

Le règlement s'applique à l'ensemble des médicaments dont la population pédiatrique a besoin. C'est pourquoi, un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché, unique au monde, a été créé : les autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA), spécifiques aux médicaments déjà autorisés et qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle.

Sept ans après la mise en œuvre du « règlement pédiatrique européen », il est encore trop tôt pour conclure de façon formelle quant à l'efficacité des mesures instaurées, étant donné que le développement d'un médicament dure en moyenne une dizaine d'années. Néanmoins, les résultats intermédiaires sont encourageants, malgré une déception pour le nombre dérisoire d'autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA) accordées depuis 2007.

Le système des « PUMA » semble peu attractif pour les laboratoires pharmaceutiques et nécessite sans aucun doute des ajustements.

Plusieurs raisons de la fragilité du système des « PUMA » ont été évoquées, dénonçant une réglementation trop contraignante et inadaptée « à la faisabilité des essais chez l'enfant » et des avantages trop fragiles pour l'emporter sur les risques financiers incombant au développement de ces médicaments et qui ne peuvent empêcher les prescriptions hors AMM de médicaments moins onéreux (Académie nationale de pharmacie, 2012).

Certains axes d'amélioration ont été suggérés au niveau européen et national, tels que l'aménagement de centres de fabrication spécialisés dans le développement de formulations pédiatriques, la définition des limites qualitatives et quantitatives des données à fournir dans le cadre des plans d'investigation pédiatrique, la revalorisation du prix des médicaments autorisés dans le cadre d'une « PUMA » et l'accompagnement des demandeurs d'autorisation de mise sur le marché dans la constitution des dossiers de demande.

Une collaboration étroite entre la Commission européenne, les autorités de santé, les industriels, les réseaux académiques et les associations de professionnels de santé permettra au règlement pédiatrique d'atteindre tous ses objectifs. Par ailleurs, les professionnels de santé - notamment les médecins prescripteurs et les pharmaciens officinaux - devraient être davantage sensibilisés à l'importance de la prescription et de la délivrance de médicaments spécifiquement évalués et autorisés en vue d'un usage pédiatrique.

L'octroi d'une « PUMA » pour Hemangiol® constitue un bel exemple de réussite : le médicament, dont le principe actif n'est plus couvert par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, a été développé spécifiquement pour la population pédiatrique en suivant un plan d'investigation pédiatrique préalablement validé ; sa formulation et sa forme pharmaceutique ont été spécialement adaptées à un usage dans cette population spécifique ; il apporte un réel progrès thérapeutique pour le traitement des hémangiomes infantiles ; le bilan actuel pour le laboratoire est positif. Ce rare exemple de « PUMA » est encourageant et devrait inciter d'autres laboratoires à soumettre à leur tour une demande de « PUMA ».

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abas Malik M., Menon P., Rao K.L.N., Samujh R.** (2013). Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. *Journal of Pediatric Surgery*, 48, 2453–2459.
- Académie nationale de pharmacie** (2012). Promouvoir les médicaments pédiatriques - Suite à la séance académique thématique du 16 mai 2012. Recommandations de l'Académie nationale de pharmacie, 1-8. www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_mEdicaments_pEdiatriques_VF_2012.06.14.pdf, dernière consultation le 28 septembre 2015.
- Amiel P. et Violla F.** (2009). La vérité perdue du "code de Nuremberg" : réception et déformations du "code de Nuremberg" en France. *Revue de droit sanitaire et social*, 2009(4), 673-687.
- Auby P.** (2008). Pharmaceutical research in paediatric population and the new EU Paediatric Legislation: an industry perspective. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 2(38), 1-7.
- Association Médicale Mondiale** (2013). Déclaration d'Helsinki - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/index.html, consulté le 20 mars 2015.
- Assemblée nationale et Sénat** (2011). Loi n° 2011-2012, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, dite *Loi Bertrand*.
- Aulois-Griot M.** (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(91), 114-120.
- Autret-Leca E., Beau Salinas F. et Jonville-Béra A. P.** (2002). Particularité de l'évaluation des médicaments en pédiatrie et son application à la prescription en pédiatrie. *Paediatrica*, 13(3), 48-51.
- Autret-Leca E., Bensouda-Grimaldi L., Le Guellec C. et Jonville-Béra A.P.** (2006). L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. *Archives de pédiatrie*, 13(2), 181-185.
- Autret-Leca E.** (2010). Le bon usage des médicaments en pédiatrie. *Médecine & enfance*, 30(8), 374-379.
- Bélorgey C., Afssaps** (2006). Le règlement pédiatrique européen. Guideline européenne « éthique et essais cliniques en pédiatrie ». *Ateliers de Giens, octobre 2006*. www.ateliersdegiens.org/wp-content/uploads/reglement-pediatrique-G22.pdf, consulté le 15 avril 2015.
- Boone B.** (2009). La réglementation sur les médicaments pédiatriques : un jeu d'enfant ? *Healthcare Executive*, 2009(46), 1-6.
- Breitkreutz J.** (2008). European perspectives on pediatric formulations. *Clinical Therapeutics*, 30(11), 2146-2154.
- Casiraghi A., Musazzi U.M., Franceschini I., Berti I., Paragò V., Cardosi L. et al.** (2014). Is propranolol compounding from tablet safe for pediatric use? Results from an experimental test. *Minerva pediatrica*, 66(5), 355-362.

Ceci A. et al. (2011). Changes in research and development of medicinal products since the paediatric regulation. *Drug development - a case study based insight into modern strategies*, chap.24, 585-638.

Code de la Santé Publique. Article R.1123-14.

Chemtob Concé M.C. (2008). Autorisation de mise sur le marché et durée du certificat complémentaire de protection pour les médicaments. *Médecine & Droit*, 2008(88), 29-33.

Chemtob Concé M.C. (2009). Réflexion sur l'extension du terme du Brevet : Europe, Etats-Unis, Japon. *Médecine & Droit*, 2009(98), 146-151.

Commission européenne (2002). Better medicines for children - Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products. Document de consultation.

http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf, dernière consultation le 14 juin 2015.

Commission européenne (2005). Directive 2005/28/CE, fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments. *Journal officiel de l'Union européenne du 9 avril 2005*.

Commission européenne (2008). Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. *Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use*.

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf, dernière consultation le 6 juin 2015.

Commission européenne (2009). Lignes directrices sur les informations concernant les essais cliniques pédiatriques à introduire dans la base de données de l'UE sur les essais cliniques (EudraCT) et sur les informations à publier par l'Agence européenne des médicaments (EMA) conformément à l'article 41 du règlement (CE) no 1901/2006. *2009/C 28/01*.

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_fr.pdf, consulté le 18 mai 2015.

Commission européenne (2012). Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006. *2012/C 302/03*.

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012_302-03/2012_302-03_en.pdf, consulté le 18 mai 2015.

Commission européenne (2013). Better medicines for children, from concept to reality – Progress report on the paediatric regulation (EC) n° 1901/2006. *COM(2013) 443 Final*.

http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com%282013%29443_en.pdf, dernière consultation le 13 juillet 2015.

Commission européenne (2014). Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies. *2014/C 338/01*.

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/2014_c338_01/2014_c338_01_en.pdf, consulté le 25 juin 2015.

Congrès américain (2001). Best Pharmaceuticals for Children Act., *Public law 107-109*.

www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM049874.pdf, dernière consultation le 4 juillet 2015.

Congrès américain (2003). Pediatric Research Equity Act., *Public law 108-115*.

www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM077853.pdf, dernière consultation le 4 juillet 2015.

Congrès américain (2012). Food and Drug Administration Safety and Innovation Act., *Public Law 112-144*.

www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-112s3187enr/pdf/BILLS-112s3187enr.pdf, dernière consultation le 4 juillet 2015.

Conroy S., Choonara I., Impicciatore P., Mohn A., Arnell H., Rane A. et al. (2000). Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*, 320, 79-82.

Conseil de l'Europe (1997). Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, signée à Oviedo le 4 avril 1997.

<http://conventions.coe.int/Treaty/FR/Treaties/Html/164.htm>, consulté le 27 mars 2015.

Conseil de l'Europe (2005). Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale.

<http://conventions.coe.int/treaty/fr/treaties/html/195.htm>, consulté le 27 mars 2015.

Conseil de l'Union européenne (2000). Résolution du Conseil relative aux médicaments pédiatriques. *2001/C 17/01*. Publiée au *Journal officiel n° C 017* du 19/01/2001.

[http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32001Y0119\(01\)](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32001Y0119(01)), dernière consultation le 16 juin 2015.

Diezi M. (2009). Causes développementales dans la variabilité de l'efficacité et de la toxicité des antalgiques en pédiatrie. *Revue Médicale Suisse*, 191(7), 390-394.

Dreyfus I., Maza A. et Mazareeuw-Hautier J. (2013). Quoi de neuf dans les hémangiomes infantiles ? *Archives de pédiatrie*, 20, 809-816.

Dunne J. (2007). The European Regulation on medicines for paediatric use. *Paediatric respiratory reviews*, 2007(8), 177-183.

Dupont S. (2011). Particularités de la prise en charge de la femme épileptique (contraception, grossesse). *La presse médicale*, 40(3), 279-286.

European Medicines Agency (1998). Report on the experts round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 December 1997. *EMEA/27164/98 Rev.1*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/09/WC500003759.pdf, consulté le 6 mai 2015.

European Medicines Agency (2001). ICH topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Note for guidance on clinical investigation of medical products in paediatric. *CPMP/ICH/2711/99*.

www.cardiff.ac.uk/racdv/resgov/Resources/271199en.pdf, dernière consultation le 11 juillet 2015.

European Medicines Agency (2004). Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. *EMEA/126327/2004*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf, consulté le 2 avril 2015.

European Medicines Agency (2006). Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. *EMEA/CHMP/PEG/194810/2005*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf, dernière consultation le 15 septembre 2015.

European Medicines Agency (2007) (1). The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. *EMEA/17967/04 Rev 1*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003693.pdf, dernière consultation le 14 juin 2015.

European Medicines Agency (2007) (2). Recommendation of the Paediatric Committee to the European Commission regarding the symbol. *EMEA/498247/2007*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/12/WC500026545.pdf, consulté le 13 mai 2015.

European Medicines Agency, CHMP (2008). Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indications. *EMEA/CHMP/SWP/169215/2005*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003305.pdf, dernière consultation le 28 juin 2015.

European Medicines Agency (2010). Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. *EMA/794083/2009*, 1-37.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf, consulté le 29 juin 2015.

European Medicines Agency (2011). Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA). *EMA/753370/2011*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/09/WC500112071.pdf, dernière consultation le 29 août 2015.

European Medicines Agency, PDCO (2012). 5-year Report to the European Commission - General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. *EMA/428172/2012*.

http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatic_report-annex1-2_en.pdf, dernière consultation le 13 juillet 2015.

European Medicines Agency, Enpr-EMA (2012). Response to: General report on experience acquired as a result of the application of the paediatric regulation of 19 September 2012 submitted for public consultation by the European Commission on 'experience acquired' and 'lessons learnt'. *EMA/746795/2012*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/12/WC500136563.pdf, dernière consultation le 28 septembre 2015.

European Medicines Agency (2013) (1). European Medicines Agency launches a new version of EudraCT. *Communiqué de presse du 11 octobre 2013*.

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001918.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, dernière consultation le 9 juin 2015.

European Medicines Agency (2013) (2). Successes of the Paediatric Regulation after 5 years: August 2007-December 2012. *EMA/250577/2013*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500143984.pdf, dernière consultation le 13 juillet 2015.

European Medicines Agency (2013) (3). Revised priority list for studies on off-patent paediatric medicinal products. *EMA/PDCO/98717/2012, Rev. 2013/14*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf, consultation le 1 août 2015.

European Medicines Agency (2013) (4). Decision P/0004/2013, on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for propranolol hydrochloride (EMEA-000511-PIP01-08-M04). *EMA/795938/2012*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500141483.pdf, dernière consultation le 26 septembre 2015.

European Medicines Agency (2013) (5). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. *EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf, dernière consultation le 15 septembre 2015.

European Medicines Agency (2013) (6). List of criteria for screening PIPs with regard to paediatric specific Quality issues and referring them to the PDCO FWG for discussion. *EMA/174404/2013*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/01/WC500159380.pdf, consulté le 15 septembre 2015.

European Medicines Agency (2014) (1). Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014. *Communiqué de presse du 19 juin 2014*.

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002127.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, dernière consultation le 9 juin 2015.

European Medicines Agency (2014) (2). CHMP assessment report HEMANGIOL. *EMA/CHMP/8171/2014*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002621/WC500166912.pdf, dernière consultation le 26 septembre 2015.

European Medicines Agency (2014) (3). Résumé EPAR à l'intention du public, Hemangioli. *EMA/111354/2014*.

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002621/human_med_001752.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dernière consultation le 26 septembre 2015.

European Medicines Agency (2014) (4). European Medicines Agency gives second positive opinion for a paediatric-use marketing authorisation. Press release. *EMA/99224/2014*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/02/WC500161967.pdf, dernière consultation le 10 septembre 2015.

European Medicines Agency (2014) (5). Summary of the risk management plan (RMP) for Hemangioli (propranolol). *EMA/122592/2014*.

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002621/human_med_001752.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dernière consultation le 26 septembre 2015.

European Medicines Agency (2015) (1). Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation – Year 2014. *EMA/133100/2015*.

http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2014_annual-report.pdf, dernière consultation le 6 août 2015.

European Medicines Agency (2015) (2). European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the Centralised procedure. *EMA/339324/2007, Rev. 2015*. 145-146.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004069.pdf, dernière consultation le 26 septembre 2015.

European Medicines Agency (2015) (3). Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency. *EMA/212803/2015*. 38-39.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/07/WC500190980.pdf, dernière consultation le 26 septembre 2015.

European Medicines Agency (2015) (4). Monthly statistics report: August 2015 - Medicinal products for human use (cumulative figures for the year to date). *EMA/619830/2015*.

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/09/WC500194190.pdf, dernière consultation le 27 septembre 2015.

FDA (2007). Guidance for Industry and Review Staff - Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Products Labeling. *Good Review Practice*.

www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM341394.pdf, dernière consultation le 4 juillet 2015.

Gevers J.K.M. (2008). Medicinal research involving children. *European journal of health law*, 15, 103-108.

Haute autorité de santé (2014). Avis 2 de la Commission de la transparence du 25 juin 2014, sur HEMANGIOL.

www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1753945/fr/hemangiolo-propranolol-betabloquant, dernière consultation le 26 septembre 2015.

Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Ciofi Degli Atti M. et al. (2015). Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *European journal of pediatrics*, 174(7), 855-865.

Horen B., Montastruc J.L. et Lapeyre-Mestre M. (2002). Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 54(6), 665-670.

ICH (1996). Guideline for Good Clinical Practice. *ICH E6(R1), step 4*.

ICH (2000). Guideline for Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. *ICH E11, step 4*.

Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Boralevi F. (2008). Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *The new England journal of medicine*, 358, 2649-2651.

Léauté-Labrèze C. et Sans-Martin V. (2010). Hémangiome infantile. *La Presse Médicale*, 39(4), 499-510.

Léauté-Labrèze C. (2013). Hémangiomes infantiles : actualités dans le traitement. *Archives de Pédiatrie*, 20(5), 517-522.

Léauté-Labrèze C., Hoeger P., Mazereeuw-Hautier J., Guibaud L., Baselga E., Posiunas G. et al. (2015). A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *The new England journal of medicine*, 372(8), 735-746.

- Loichot C. et Grima M.** (2004). Chapitre 12 : Médicaments chez l'enfant. *Module Pharmacologie Générale DCEM1, Université de Strasbourg*.
http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/module_dcem1.htm, consulté le 25 mars 2015.
- Les entreprises du médicament** (2011). Les études cliniques en 20 questions. *Atelier presse « Essais Cliniques »*.
www.leem.org/sites/default/files/EtUDES%20CLINIQUES20questionsmai200%5B1%5D.pdf, consulté le 08 juin 2015.
- Les entreprises du médicament** (2012). La réglementation du médicament, chapitre 4.
www.leem.org/reglementation-du-medicament-partie-2, consulté le 20 septembre 2015.
- Masnari O., Schiestl C., Rössler J., Gütlein S.K., Neuhaus K., Weibel L. et al.** (2013). Stigmatization predicts psychological adjustment and quality of life in children and adolescents with a facial difference. *Journal of Pediatric Psychology*, 38(2), 162-172.
- Mentzer D.** (2014). The Paediatric Regulation meets reality – present and future challenges. *Regulatory rapporteur*, 11(3), 4-7.
- Michel J.L., Patural H.** (2009). Efficacité des bêtabloquants par voie orale dans le traitement des hémangiomes prolifératifs du nourrisson. *Archives de pédiatrie*, 16 (12), 1565-1568.
- Office européen des brevets** (1973). La Convention sur la délivrance de brevets européens ou Convention de Munich du 5 octobre 1973 ou Convention sur le brevet européen. Dernière édition : 15^{ème} édition, 2013.
www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/2013/f/index.html, consulté le 29 juillet 2015.
- OMS, Organisation Mondiale de la Santé** (1972). International drug monitoring: the role of national centres. *Technical report series n°498*.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_498.pdf, consulté le 12 mars 2015.
- OMS et CIOMS** (1981). Déclaration de Manille. *Directives Internationales proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*.
www.tbethics.org/Textes/Declaration_de_Manille-VF.pdf, consulté le 20 mars 2015.
- Ordre national des pharmaciens** (2002). La loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. *Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens*. Mars 2002.
- Ordre national des médecins** (2012). Code de déontologie médicale. *Conseil national de l'ordre*.
- Parlement européen et Conseil de l'Union européenne** (1998). Directive 98/44/CE, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques. *Journal officiel de l'Union européenne du 30 juillet 1998*.
- Parlement européen et Conseil de l'Union européenne** (2000). Règlement 141/2000/CE, concernant les médicaments orphelins. *Journal Officiel des Communautés européennes du 22 janvier 2000*.
- Parlement européen et Conseil de l'Union européenne** (2001) (1). Directive 2001/20/CE, 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 mai 2001*.
- Parlement européen et Conseil de l'Union européenne** (2001) (2). Directive 2001/83/CE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal Officiel des Communautés européennes du 28 novembre 2001*.

Parlement européen et Conseil de l'Union européenne (2004) (1). Directive 2004/27/CE, modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal Officiel des Communautés européennes* du 30 avril 2004.

Parlement européen et Conseil de l'Union européenne (2004) (2). Règlement 726/2004/CE, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. *Journal Officiel des Communautés européennes* du 30 avril 2004.

Parlement européen et Conseil de l'Union européenne (2006) (1). Règlement (CE) n°1901/2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004. *Journal officiel de l'Union européenne* du 27 décembre 2006.

Parlement européen et Conseil de l'Union européenne (2006) (2). Règlement 1902/2006/CE, modifiant le règlement (CE) no 1901/2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie. *Journal officiel de l'Union européenne* du 27 décembre 2006.

Parlement européen et Conseil de l'Union européenne (2009). Règlement 469/2009/CE, concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments. *Journal officiel de l'Union européenne* du 16 juin 2009.

Parlement européen et Conseil de l'Union européenne (2014). Règlement (UE) No 536/2014, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. *Journal officiel de l'Union européenne* du 27 mai 2014.

Pflieger M. et Bertram D. (2014). ICH E11 : développement d'un médicament pédiatrique : comparaison entre les Etats-Unis, l'Union européenne et le Japon. *Archives de pédiatrie*, 21(10), 1129-1138.

Pinxten W., Dierickx K. et Nys H. (2009). Ethical principles and legal requirements for pediatric research in the EU: an analysis of the European normative and legal framework surrounding pediatric clinical trials. *European journal of pediatrics*, 168(10), 1225-1234.

Reboul Salze F., Inserm (2010). La recherche clinique en pédiatrie. *Mission Inserm Associations, Séminaire Ketty Schwartz*, 15-16.

Rial-Sebbag E. (2011). Vulnérabilité, enfant et recherche médicale. *Médecine & Droit*, 2011(111), 231-234.

Strolin Benedetti M. et Baltes E.L. (2002). Drug metabolism and disposition in children. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2003(17), 281-299.

Tassinari M., FDA (2010). Pediatric Regulations in the US and Europe. *ODAC Pediatric Subcommittee*. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM236390.pdf, dernière consultation le 15 juin 2015.

Turner S., Nunn A.J. et Fielding K., Choonara I. (1999). Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta paediatrica*, 88(9), 965-968.

Turner M., Boddy A., Jacqz-Aigrain E. et Bax R., European Network of Paediatric Research (2014). WP10: FP7 projects. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2014/07/WC500169616.pdf, dernière consultation le 09.10.2015.

Watson R. (2002). Drugs industry urged to develop medicines for children. *BMJ*, 324(7337), 563.

Weibel L. (2009). Propranolol - un nouveau traitement pour les hémangiomes infantiles. *Pediatrica*, 20(2), 29-31.

Pages internet

Enpr-EMA, European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency. Sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp, dernière consultation le 11 juillet 2015.

EudraCT, European union drug regulating authorities Clinical Trials database. Sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000044.jsp, dernière consultation le 9 juin 2015.

FDA organizations. Sur le site internet de la FDA.

www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm, dernière consultation le 11 juillet 2015.

Needs for paediatric medicines. Sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000096.jsp&mid=WC0b01ac05800260a1, dernière consultation le 13 juillet 2015.

NIH Budget. Sur le site internet des National Institutes of Health.

www.nih.gov/about/budget.htm, dernière consultation le 13 octobre 2015.

Pediatric trials network. Sur le site internet du Pediatric trials network.

<http://pediatrictrials.org>, dernière consultation le 13 octobre 2015.

Recherche et développement - L'économie du médicament. Sur le site internet de Les entreprises du médicament.

www.leem.org/article/recherche-developpement, dernière consultation le 26 septembre 2015.

What is Horizon 2020? Sur le site internet de la Commission européenne.

<http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/what-horizon-2020>, dernière consultation le 13 octobre 2015.

ANNEXES

Annexe 1

Résumé EPAR d'Hemangiol® (propranolol) à l'attention du public

(d'après European Medicines Agency, 2014 (3))



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/252150/2014
EMA/H/C/002621

EPAR summary for the public

Hemangiol

propranolol

This is a summary of the European public assessment report (EPAR) for Hemangiol. It explains how the Agency assessed the medicine to recommend its authorisation in the EU and its conditions of use. It is not intended to provide practical advice on how to use Hemangiol.

For practical information about using Hemangiol, patients should read the package leaflet or contact their doctor or pharmacist.

What is Hemangiol and what is it used for?

Hemangiol is a medicine that contains the active substance propranolol. It is used to treat children with proliferating infantile haemangioma, which are benign tumours (abnormal non-cancerous growths) of blood vessels.

Hemangiol is used in infants with serious complications, such as painful ulcers, scarring and breathing difficulties, who require systemic therapy (treatment which can have an effect on the whole body).

Treatment with Hemangiol is started in babies aged five weeks to five months.

How is Hemangiol used?

Hemangiol can only be obtained with a prescription. Treatment should be started by a doctor who has experience in the diagnosis, treatment and management of infantile haemangioma. Treatment should be started in appropriate facilities in case serious side effects develop.

Hemangiol is available as a solution to be taken by mouth. The recommended starting dose of Hemangiol is 0.5 mg per kilogram bodyweight (0.5 mg/kg), twice a day (at least 9 hours apart). The dose is progressively increased to a maintenance dose of 1.5 mg/kg twice a day. The dose is given to the baby during or immediately after a feed using the oral syringe provided. Treatment with Hemangiol should last for six months and the child should be monitored once a month, in particular for dose adjustments. For further information, see the package leaflet.



How does Hemangiol work?

The active substance in Hemangiol, propranolol, belongs to a group of medicines called beta-blockers, which have been widely used to treat several conditions in adults, including diseases of the heart and high blood pressure.

Although it is not exactly known how Hemangiol works in proliferative infantile haemangioma, it is thought to do so by several mechanisms including narrowing the blood vessels and so decreasing blood supply to the haemangioma, blocking the formation of new blood vessels in the growth, triggering cell death of the abnormal blood vessel cells and blocking the effect of certain proteins (called VEGF and bFGF), which are important for the growth of blood vessels.

What benefits of Hemangiol have been shown in studies?

Hemangiol was investigated in one main study involving 460 children aged from five weeks to five months at the start of treatment and who had proliferative infantile haemangioma that required systemic therapy. The study compared different doses of propranolol with placebo (a dummy treatment) and the main measure of effectiveness was based on whether the haemangiomas disappeared completely or almost completely after 6 months of treatment.

Hemangiol at a dose of 3 mg/kg per day (given as two separate doses of 1.5 mg/kg) given for 6 months was shown to be more effective than placebo. In around 60% (61 out of 101) of children treated with the most effective dose of Hemangiol (3 mg/kg/day for 6 months), haemangiomas disappeared completely or almost completely compared with around 4% (2 out of 55) in children who received placebo.

What are the risks associated with Hemangiol?

The most common side effects with Hemangiol (which may affect more than 1 in 10 children) are sleep disorders, respiratory tract infections such as bronchitis (inflammation of the airways in the lungs), diarrhoea and vomiting. Serious side effects observed with Hemangiol include bronchospasm (temporary narrowing of the airways) and low blood pressure. For the full list of all side effects reported with Hemangiol, see the package leaflet.

Hemangiol must not be used in: premature babies who have not reached the corrected age of 5 weeks (the corrected age is the age a premature baby would be if he/she had been born on the due date); breastfed children if the mother is being treated with medicines that must not be used with propranolol; children with asthma or with a history of bronchospasm; children with certain diseases of the heart and blood vessels, such as low blood pressure; and children who tend to have low blood sugar levels. For the full list of restrictions, see the package leaflet.

Why is Hemangiol approved?

The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) decided that Hemangiol's benefits are greater than its risks and recommended that it be approved for use in the EU. The Committee concluded that Hemangiol was an effective treatment for haemangioma. Regarding safety, the CHMP considered that the safety profile is acceptable; the risks identified are those already known for propranolol and can be appropriately managed.

What measures are being taken to ensure the safe and effective use of Hemangiol?

A risk management plan has been developed to ensure that Hemangiol is used as safely as possible. Based on this plan, safety information has been included in the summary of product characteristics and the package leaflet for Hemangiol, including the appropriate precautions to be followed by healthcare professionals and patients.

The Company will provide caregivers who will give Hemangiol to children with an educational pack to inform them of the need to monitor children for certain side effects and how to manage them. It will also provide instructions on how to give the medicine correctly, in order to avoid the risk of low blood sugar levels.

Further information can be found in the summary of the risk management plan.

Other information about Hemangiol

The European Commission granted a marketing authorisation valid throughout the European Union for Hemangiol on 23 April 2014.

The full EPAR and risk management plan summary for Hemangiol can be found on the Agency's website: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). For more information about treatment with Hemangiol, read the package leaflet (also part of the EPAR) or contact your doctor or pharmacist.

This summary was last updated in 04-2014.

Annexe 2

Résumé du plan de gestion des risques d'Hemangirol® (propranolol)

(d'après European Medicines Agency, 2014 (5))

Summary of the risk management plan (RMP) for Hemangiol (propranolol)

This is a summary of the risk management plan (RMP) for Hemangiol, which details the measures to be taken in order to ensure that Hemangiol is used as safely as possible. For more information on RMP summaries, see [here](#).

This RMP summary should be read in conjunction with the EPAR summary and the product information for Hemangiol, which can be found on [Hemangiol's EPAR page](#).

Overview of disease epidemiology

Infantile haemangiomas are benign tumours (abnormal non-cancerous growths) of blood vessels. They are the most common benign tumours of childhood, estimated to occur in 3 to 10% of the population.

Most infantile haemangiomas are not visible at birth but appear during the first 4 to 6 weeks of life. Characteristically, they exhibit an early rapid growth within weeks following birth, followed by a stabilisation phase and a slow spontaneous shrinkage over several months or years.

Known risk factors for their development are: female sex (female to male ratio of 2.4:1), Caucasian ethnicity, low birth weight, and being born to a mother who has had multiple pregnancies.

While most infantile haemangiomas are uncomplicated, about 12% of cases require referral to a specialist for consideration of systemic treatment (treatment which can have an effect on the whole body). This will be chosen based on the size and location of the infantile haemangiomas and how fast they are growing.

Summary of treatment benefits

Hemangiol is a solution to be taken by mouth that contains propranolol, a beta-blocking agent. It is used to treat children suffering from proliferating infantile haemangioma requiring systemic therapy. Treatment with Hemangiol should be started in children between five weeks to five months of age.

The effectiveness of propranolol in infants with proliferating infantile haemangiomas requiring systemic therapy has been assessed in one main study involving 460 children. Children treated with Hemangiol received either a dose of 1 or 3 mg/kg/day for 3 or 6 months, and were compared with children receiving placebo (a dummy treatment). Around 71.3% of children were female; 37% aged 35-90 days old and 63% aged 91-150 days old. The target haemangioma was located on the head for 70% of the children, and the majority (89%) of the infantile haemangiomas were localised (confined within an area).

Treatment success was defined as the complete or almost complete disappearance of the haemangioma as evaluated by independent assessments made on photographs taken 6 months after the start of treatment, provided treatment had not been stopped early.

Hemangirol at the most effective dose of 3 mg/kg/day for 6 months resulted in 60.4% (61 out of 101) of children with complete or almost complete disappearance of their target haemangioma, compared with 3.6% (2 out of 55) of the children who received placebo. Factors such as age (35-90 days / 91-150 days), gender and haemangioma location (head compared with body) did not influence the response to Hemangirol.

Summary of safety concerns

Important identified risks

Risk	What is known	Preventability
<p>Bradycardia (decreased heart rate)</p> <p>Atrio-ventricular block (a type of heart rhythm disorder)</p>	<p>Propranolol is a beta-blocking agent. Its ability to reduce the heart rate and affect heart rhythm is well established.</p>	<p>Hemangirol must not be given to children with bradycardia below the following limits:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 heart beats/min (children 0-3 months) -90 heart beats/min (children 3-6 months) -80 heart beats/min (children 6-12 months). <p>Before starting treatment with propranolol, the child must be screened for heart rhythm disorders or bradycardia. This requires an analysis of the medical history and a full clinical examination of the child, including heart rate measurement and cardiac auscultation (listening to the child's heart). In case of a suspected cardiac abnormality, specialist advice must be sought before starting treatment.</p> <p>Treatment is started at a low dose of 1 mg/kg/day (given as two separate doses of 0.5 mg/kg) which is gradually increased to the therapeutic dose of 3 mg/kg/day. After receiving the first dose, the child must be monitored (including measuring the heart rate) at least hourly for 2 hours. If bradycardia (slow heart rate) with symptoms, or bradycardia under 80 beats per minute occur, immediate specialist advice must be sought.</p> <p>Each dose increase must be managed and monitored by a doctor.</p> <p>Monitoring of the child's condition and dose adjustment need to be performed at least monthly.</p>
<p>Hypotension (low blood pressure)</p>	<p>Propranolol reduces blood pressure through its beta-blocking activity.</p>	<p>Hemangirol must not be given to children with blood pressure below the following limits:</p> <ul style="list-style-type: none"> -65/45 (children 0-3 months) -70/50 (children 3-6 months) -80/55 (children 6-12 months).

Risk	What is known	Preventability
		<p>Before starting treatment with propranolol, a screening for the risks associated with the use of propranolol must be performed. An analysis of the medical history and a full clinical examination of the child must be performed including blood pressure measurement. In case of suspected cardiac abnormality, specialist advice must be sought before starting treatment to determine if there is any underlying condition for which the medicine is contraindicated.</p> <p>After the first dose and each time the dose is increased, the blood pressure should be monitored for the first two hours. If the blood pressure drops, treatment should be stopped and specialist advice should be sought.</p> <p>Monitoring of the child's condition and dose adjustment need to be performed at least monthly.</p>
Hypoglycaemia (low blood sugar levels)	<p>Propranolol prevents the effects of catecholamines (hormones produced in the body during periods of stress) to correct hypoglycaemia. It masks the warning signs of hypoglycaemia, particularly tachycardia (increased heart rate), shakiness, anxiety and hunger. It can aggravate hypoglycaemia in children, especially following fasting, vomiting or overdose.</p> <p>Hypoglycaemic episodes associated with propranolol may present exceptionally as seizures (fits) and/or coma.</p>	<p>Hemangiol is contraindicated in children predisposed to hypoglycaemia.</p> <p>The daily dose is to be administered in 2 separate doses, one in the morning and one in late afternoon, with an interval of at least 9 hours between the two doses.</p> <p>Hemangiol should be given during or right after a feed to avoid the risk of hypoglycaemia. It should be administered directly into the child's mouth using the syringe, labelled with the units of propranolol in mg, which is supplied with the bottle.</p> <p>The child must be fed regularly to avoid prolonged fasting.</p> <p>If the child is not eating or is vomiting, it is recommended that a dose be skipped.</p> <p>If the child spits out a dose or if it is not certain whether he/she took all of the medicine, parents/carers should not give another dose: they should just wait until it is time for the next scheduled dose.</p> <p>If a dose is forgotten, parents/carers should not give a double dose to make up for a forgotten dose. They should continue the treatment at the usual frequency: one dose in the morning and one in the late afternoon.</p> <p>In addition, Hemangiol and the feed must be given by the same person in order to avoid any confusion about whether the child has had both. If</p>

Risk	What is known	Preventability
		different persons are involved, good communication is essential.
Bronchospasm (temporary narrowing of the airways)	An overreaction of the airways may result in bronchospasm due to the beta-blocking activity of propranolol in the lungs.	Hemangioliol is contraindicated in asthma and if there is a history of bronchospasm. Before starting treatment with propranolol, a screening for the risks associated with its use must be performed. An analysis of the medical history and a full clinical examination of the child must be performed including pulmonary auscultation (listening to the child's lungs). In case of acute (short-lived) problems with the lungs or airways, the start of the treatment should be postponed. The starting dose of 1 mg/kg/day must be adjusted gradually to the maintenance dose of 3 mg/kg/day. Each dose increase must be managed and monitored by a doctor.

Important potential risks

Risk	What is known
In patients with PHACE syndrome (large haemangioma on the face with abnormalities of several organs) there is an increased risk of cerebrovascular complications (problems with blood flow to the brain)	In the medical literature, some cases of cerebrovascular complications have been reported in patients with PHACE syndrome and severe cerebrovascular abnormalities. Propranolol may increase the risk of stroke in PHACE syndrome patients with severe cerebrovascular abnormalities by lowering blood pressure and restricting the blood flow through narrow blood vessels in the brain.
In patients with large ulcerated haemangioma there is a risk of hyperkalaemia (high potassium levels in blood)	In the medical literature, two cases of hyperkalaemia in patients with large ulcerated infantile haemangioma have been reported in the days following the start of treatment with propranolol.
Potential risk of administration error	There is a potential risk for medication errors because: <ul style="list-style-type: none"> - the dose to administer will change during the dose adjustment phase and will change according to the child's weight; - the treatment may be given to the infant by different persons.
Potential risk of drug interaction with anaesthetic agents	There is a potential risk of drug interaction with general anaesthetics, due to an increased risk of hypotension (low blood pressure). When a patient is scheduled for surgery, beta-blocking therapy should be stopped at least 48 hours before the procedure.

Missing information

Risk	What is known
Off label use (use of the medicine outside of its approved indications)	Hemangirol could potentially be used off-label to treat patients with proliferating infantile haemangioma who do not require treatment with propranolol. It could also be used off-label to treat certain heart problems in children. It could be given off-label to elderly patients who have problems swallowing propranolol pills.
Long-term effects (including on growth)	In juvenile rats given doses of up to 40 mg/kg/day of propranolol, no effects were seen on the development of the reproductive system, nervous system and heart function.
Drug interaction through breast-feeding	No cases of drug interaction through breastfeeding have been reported in children treated with propranolol.
Dosing and treatment of premature infants before the corrected age of at least 35 days	In the French compassionate use programme, among 922 patients, four infants less than five weeks of age have been treated with propranolol. The safety profile of the 4 infants was similar to the other patients treated.

Summary of risk minimisation measures by safety concern

All medicines have a summary of product characteristics (SmPC) which provides physicians, pharmacists and other healthcare professionals with details on how to use the medicine, and also describes the risks and recommendations for minimising them. Information for patients is available in lay language in the package leaflet. The measures listed in these documents are known as 'routine risk minimisation measures'.

The SmPC and the package leaflet are part of the medicine's product information. The product information for Hemangirol can be found on [Hemangirol's EPAR page](#).

This medicine has special conditions and restrictions for its safe and effective use (additional risk minimisation measures). Full details on these conditions and the key elements of any educational material can be found in Annex II of the product information which is published on Hemangirol's EPAR page; how they are implemented in each country however will depend upon agreement between the marketing authorisation holder and the national authorities.

These additional risk minimisation measures are for the following risks:

Medication errors, low blood sugar levels, low heart rate; low blood pressure, bronchospasm

Risk minimisation measure: Educational material for caregivers in order to minimise the risks associated with medication errors, hypoglycaemia, bradycardia, hypotension and bronchospasm.
Objective and rationale: considering the potential severity of the identified risks, carers should be educated on the risks of medication errors, low blood sugar levels, low heart rate, low blood pressure and bronchospasms, and informed of the need to monitor children for these side effects and about how to manage them.
Description: The educational materials for caregivers treating children with Hemangirol should include

the following key safety elements:

- Information on the conditions for which Hemangirol should not be given.
- Information on the correct procedure for product preparation and administration including:
 - instructions on how to prepare the solution with Hemangirol;
 - advice on how to feed children during treatment.
- Information on how to detect and manage any sign of hypoglycaemia during treatment with Hemangirol.
- Instructions on when to stop the administration of Hemangirol.
- The need to monitor and to contact a healthcare professional if the following signs and symptoms occur after treatment:
 - for bradycardia and hypotension: fatigue, coldness, pallor, bluish-coloured skin, and fainting;
 - for hypoglycaemia: minor symptoms like pallor, tiredness, sweating, shakiness, palpitations, anxiety, hunger and difficulty waking up; major symptoms like excessive sleeping, difficulty to get a response, poor feeding, temperature decrease, convulsions (fits), brief pauses in breathing and loss of consciousness.

Planned post-authorisation development plan

List of studies in post-authorisation development plan

Study/activity (including study number)	Objectives	Safety concerns /efficacy issue addressed	Status	Planned date for submission of (interim and) final results
Drug utilisation study	To assess the off-label use and measure effectiveness of risk minimisation measures	Off label use	Planned	Q2 2017 (final report)
V0400SB201 long term safety follow-up	To investigate long-term safety profile (including neurodevelopment assessment)	Long-term safety	Started	Final study report planned Q2 2014

Studies which are a condition of the marketing authorisation

None of the above studies is a condition of the marketing authorisation

Summary of changes to the risk management plan over time

Not applicable

This summary was last updated in 04-2014.

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



GAUDOUIN Astrid

Le Règlement (CE) n°1901/2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique en Europe : Autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 176 p.

RESUME

En Europe, la population pédiatrique représente près d'un quart de la population totale. Néanmoins, plus de la moitié des médicaments prescrits à cette population n'a pas été développé, testé, ni autorisé en vue d'un usage pédiatrique.

Encore récemment et pour des raisons éthiques évidentes, aucun essai clinique n'était mené sur les enfants. L'étroitesse du marché visé, ainsi que la complexité et le coût de développement des médicaments destinés à la population pédiatrique rendent, par ailleurs, les laboratoires pharmaceutiques peu enclins à développer ce type de médicaments. Le problème est accentué lorsqu'il s'agit de médicaments déjà autorisés qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle, le retour sur investissement étant moins assuré.

Le Règlement (CE) n°1901/2006 a été adopté afin de résoudre ce réel problème de santé publique. Un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché a été créé : l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA). Elle s'applique aux médicaments qui ne sont plus protégés des droits de propriété intellectuelle et qui sont développés exclusivement en vue d'un usage pédiatrique. Le système des « PUMA » n'a cependant pas rencontré le succès escompté : depuis l'entrée en vigueur du règlement il y a 7 ans, seules deux « PUMA » ont été accordées.

Cette thèse rappelle dans un premier temps le contexte de la mise en place du règlement (CE) n°1901/2006 et ses principales mesures ; elle étudie ensuite plus particulièrement le système des « PUMA ». La procédure d'obtention d'une des deux seules « PUMA » à avoir été accordée depuis 2007, sera présentée à travers l'exemple d'Hemangirol®.

MOTS CLES : Législation - Union européenne - Pédiatrie - Autorisation de mise sur le marché - PUMA - Plan d'investigation pédiatrique - Essais cliniques

JURY

Président : Mr Jean COSTENTIN, Professeur émérite de pharmacologie
Membres : Mme Marie-Laure VAREILLES, Directeur coordination internationale Q/R/V/I, Pierre Fabre
Mr Philippe VERITE, Professeur, responsable de la filière Industrie Pharmacie Rouen
Mme Hélène LINCKER, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 30 octobre 2015