



HAL
open science

État des lieux de la prise en charge pédiatrique : règlement pédiatrique N° 1901/2006 et équivalent aux États-Unis

Jéhanne Belkouch

► **To cite this version:**

Jéhanne Belkouch. État des lieux de la prise en charge pédiatrique : règlement pédiatrique N° 1901/2006 et équivalent aux États-Unis. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01999919

HAL Id: dumas-01999919

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01999919>

Submitted on 30 Jan 2019

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.

THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 10 Octobre 2017

par

Jéhanne BELKOUCH

ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE PEDIATRIQUE : REGLEMENT
PEDIATRIQUE N°1901/2006 ET EQUIVALENT AUX ETATS-UNIS

JURY

Président du jury :

Docteur Catherine DEMAILLY

Docteur en Pharmacie, Maitre de conférences des Universités

Membres du jury :

Docteur Marine FOURRIER

Docteur en Pharmacie, Responsable des Affaires Réglementaires

Docteur Frédéric CARTON

Docteur en Pharmacie

Thèse n°2017-39

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, 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.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont à **Mme Catherine DEMAILLY**, pour votre gentillesse et votre disponibilité tout au long de ce travail mais également au cours de ces longues années d'études. Merci d'avoir accepté de superviser ce travail et de présider cette thèse.

A **Mr Frédéric CARTON**, mon maître de stage dès la 2^{ème} année de pharmacie, mon patron au cours de mes études et dorénavant mon confrère et ami. Merci de m'avoir accueillie dans votre officine, de m'avoir formée et merci également d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Merci également à **l'équipe de la Pharmacie CARTON**, Céline, Mélanie, Laetitia, Aurélie, Laurine, pour tous ces bons moments passés ensemble et ces bons souvenirs de « chirloutes », de potins de stars ou de stagiaires, de cartons de sirops à transporter, de Yonathan et de contrôles d'ordonnances.

A **Mme Marine FOURRIER**, merci d'avance pour la belle mention très bien que tu me négocieras ☺ Plus sérieusement, je te remercie d'avoir accepté de siéger à cette thèse mais également de m'avoir donné ma première chance dans le monde du travail.

Merci également à **l'équipe d'EVOLUPHARM**, Laurence, Véronique, Christophe, Catherine, Emilie, Eugénie, Céline, Amandine et Chloé pour les nombreux bons moments et les rires déjà passés depuis 1 an au sein d'EVOLUPHARM et ceux qui restent à venir et à être vécus.

A **Mme Aurélie MOLIA**, merci de m'avoir acceptée dans ta belle équipe, celle du service Pharmacovigilance et Information Médicale à laquelle je pense toujours avec affection. C'est grâce à toi que j'ai pu découvrir la vie de l'industrie pharmaceutique et je t'en remercie d'autant plus que les 6 mois avec vous furent formateurs, mémorables et plus qu'agréables.

A toute **l'équipe de chez BOEHRINGER INGELHEIM** Reims, Angélique et Angélique, Gaëlle, Anne-Laure, Thao, Maximilien, Pauline, Philippe, Jean-Philippe et Joëlle. Je ne vous oublie pas bien que les nouvelles se fassent rares et vous assure de ma profonde et sincère amitié. Au plaisir de tous vous revoir un de ces jours.

Aux **stagiaires (et non stagiaires) de chez SANOFI** Compiègne, Alexandre, Manal, JP, Math-Math, Mathieu, Constance, Simon, Laurane, Guillemette et Angéline. Vous avez contribué à rendre mes 6 mois de stage agréables et mémorables et je vous remercie pour cela. Nos bons souvenirs et moments de rigolade, nos cafés, nos jeudis soirs et nos repas stagiaires à 160 sur une table dédiée sont encore ancrés dans ma mémoire. A tous, nos chemins se recroiseront peut être avec plaisir.

A **mes amis de la faculté de pharmacie d'Amiens**, Lucile, Véronique, Nicolas, Baptiste, Victoria, Claire, Caroline, Chloé, Quentin et j'en oublie sûrement bien d'autres. Merci de m'avoir permis de croiser votre chemin et d'en faire un bout ensemble.

Remerciement spécial à **Othmane**, mon frère et partner in crime depuis notre première année d'études. Aux heures passées à la BU, aux Paulo, aux soirées play devant Batman, aux sbresbrousbros, aux nombreux TP, exposés, travaux faits ensemble, à notre équipe, à nos tartes aux poireaux et nos petit-déjeuners à l'hôpital... A notre belle amitié.

Aux personnes rencontrées lors de mon master sur Montpellier et surtout à Agnès et Perrine. J'espère sincèrement vous revoir un jour et Perrine, je n'oublie pas notre promesse de voyager ensemble.

A **mes amis du lycée**, Dieynaba, Inès, Mathilde, Thomas, Tristan, Olivier, PG, Raph, Philipp et j'en oublie tant d'autres. C'est à vous que je repenserai en me remémorant mes belles années lycée. A nos potins, nos soirées, notre époque MSN, nos chorés, nos sessions déguisement, nos pleins d'essence pour aller à Avrigny, notre vin congolais, Pasta tartine... A nos quasi 10 ans d'amitié, déjà... This is la familia, i'll explain later.

A **Alexandre**, je t'aime.

Et aux meilleurs pour la fin, à **ma famille, mon frère Mehdi, mes parents et grands-parents**. Je n'ai d'autres mots plus sincères, plus honnêtes et pourtant plus vrais qu'un simple merci pour tout, merci d'avoir toujours été là et je vous aime.

Cette thèse s'adresse tout particulièrement à ma famille,

Bonne lecture.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	1
LISTE DES TABELUX	2
LISTE DES ANNEXES.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION	6
I. Etat des lieux de la prise en charge thérapeutique chez les populations pédiatriques	8
I.1. Définitions	8
I.1.1. Population pédiatrique	8
I.1.2. Médicaments à usage pédiatrique.....	9
I.2. Statuts des médicaments utilisés dans l'arsenal thérapeutique pédiatrique.....	11
I.2.1. Médicaments ayant une AMM pédiatrique	11
I.2.2. Statut de « prescription hors AMM ».....	14
I.2.3. Statut de « préparation hospitalière »	15
I.2.4. Statuts de « préparation magistrale » et « préparation officinale »	17
I.2.5. Statuts« ATU » et « RTU ».....	19
I.3. Essais cliniques chez l'enfant.....	23
I.3.1. Cadre juridique.....	23
I.3.2. Ethique des essais cliniques pédiatriques.....	25
I.4. Conclusion	26
II. Le Règlement pédiatrique n°1901/2006	28
II.1. Contexte	28
II.2. Objectifs	30
II.3. Obligations et principales mesures	31
II.3.1. PIP et PUMA	31
II.3.2. Création du « Paediatric Committee ».....	32
II.3.4. European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA)	34
II.3.5. Paediatric Worksharing : bases EudraCT et EUCTR.....	38
II.3.6. Identification des médicaments à AMM pédiatrique	42
II.4. Conclusion	43
III. Le Plan d'Investigation Pédiatrique Européen.....	44
III.1. Qu'est-ce qu'un PIP ?	44
III.2. Portée et hors portée	47
III.2.1. Portée	47
III.2.2. Hors portée	49
III.3. Chronologie	50
III.3.1. Pour l'évaluation d'un PIP.....	50
III.3.2. Pour l'évaluation d'une demande d'AMM	55
III.4. Récompenses et incitations.....	58
III.4.1. Incitations.....	58
III.4.2. Récompenses.....	60
III.5. Cas de non soumission de PIP.....	62
III.5.1. Dérogation.....	62
III.5.2. Report.....	66

III.6. Conclusion	67
IV. La réglementation pédiatrique aux Etats-Unis.....	71
IV.1. Les autorités de santé et réglementaires américaines.....	72
IV.1.1. La Food and Drug Administration (FDA).....	72
IV.1.2. L'Office of Pediatric Therapeutics (OPT)	74
IV.1.3. Le National Institute of Child Health and Human Development (NICHD).....	75
IV.2. Les textes de réglementation pédiatrique américains.....	76
IV.2.1. Le Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) et le Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)	76
IV.2.2. Le Paediatric Research Equity Act (PREA).....	77
IV.3. Conclusion	80
BIBLIOGRAPHIE.....	84
Annexe I. Liste des médicaments à usage pédiatrique ayant obtenu une autorisation centralisée depuis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique.....	104
Annexe II. Rapport mensuel émis le 31 mars 2017 par l'EMA concernant les opinions délivrées par le PDCO sur les PIP et activités assimilées.....	106

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Composition du Comité Pédiatrique (PDCO).....	33
Figure 2. Critères de recherche dans la base de données du Réseau Européen pour la Recherche en Pédiatrie.....	36
Figure 3. Résultats de la recherche sur la base de données du Réseau Européen pour la Recherche en Pédiatrie en ayant renseigné le champ « Country » par « France ».....	37
Figure 4. Page d'accueil d'EudraCT.....	38
Figure 5. Page d'accueil d'EU CTR.....	40
Figure 6. Etapes pour l'application des mesures « article 45 » et « article 46 ».....	42
Figure 7. Pictogramme à apposer sur les conditionnements extérieurs de certains médicaments ou produits à effets tératogènes ou foetotoxiques.....	43
Figure 8. Etapes pour la validation du PIP : de la soumission de la lettre d'intention au J0 de l'évaluation.....	52
Figure 9. Etapes pour la validation du PIP : du J0 de l'évaluation à l'avis du PDCO.....	52
Figure 10. Etapes pour la validation du PIP : de la réponse aux questions à la décision de l'EMA.....	53
Figure 11. Calendrier du mois de mars 2017 des réunions du Comité Pédiatrique et documents associés (agenda, minutes, report of opinions).....	54
Figure 12. La procédure de vérification de conformité.....	57
Figure 13. Décision de l'EMA d'accorder une dérogation pour l'association aspirine/oméprazole.....	64
Figure 14. Chronologie des réglementations pédiatriques aux Etats-Unis.....	71
Figure 15. Organigramme des organismes officiels de santé américains.....	73
Figure 16. Organigramme de la FDA.....	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Liste des laboratoires/produits ayant reçu une extension de CCP en 2015.....	61
Tableau 2. Extrait du tableau des dérogations de classes accordées par l'EMA.....	65
Tableau 3. Nombres et types de soumissions évaluées par le PDCO.....	69
Tableau 4. Nombres de reports, dérogations et d'évaluations pédiatriques conduites sur la période du 1 ^{er} janvier 2004 au 27 septembre 2007.....	80

LISTE DES ANNEXES

Annexe I. Liste des médicaments à usage pédiatrique ayant obtenu une autorisation centralisée depuis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique.....	104
Annexe II. Rapport mensuel émis le 31 mars 2017 par l'EMA concernant les opinions délivrées par le PDCO sur les PIP et activités assimilées.....	106

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act

BPP : Bonnes Pratiques de Préparations

CBER : Center for Biologics Evaluation and Research

CDER : Center for Drug Evaluation and Research

CE : Commission Européenne

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

CP : Procédure Centralisée

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Code de la Santé Publique

COMP : Committee for Orphan Medicinal Products

CVMP : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGP : Procédure Décentralisée

DHHS : Department of Health and Human Services

eCTD : electronic Common Technical Document

EEE : Espace Economique Européen

EMA : Agence Européenne du Médicament

Enpr-EMA : European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency

EUCTR : EU Clinical Trials Register

EudraCT : European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials

FDA : Food and Drug Administration

FDAMA : FDA Modernisation Act

HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products

ICH : International Conference on Harmonisation

JO : Journal Officiel
MRP : Procédure de Reconnaissance Mutuelle
NICHHD : National Institute of Child Health and Human Development
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ODE : Office of Drug Evaluation
OPT : Office of Pediatric Therapeutics
ORA : Office of Regulatory Affairs
PDCO : Paediatric Committee
PEG : Paediatric Experts Group
PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique
PN : Procédure Nationale
PPAR : Peroxisome proliferator activated receptor gamma regulator
PPSR : Proposed Paediatric Study Request
PREA : Paediatric Research Equity Act
PSP : Paediatric Study Plan
PUI : Pharmacie à Usage Interne
PUMA : Paediatric Use Marketing Authorisation
PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique
PWP : Paediatric Working Party
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
UE : Union Européenne
WR : Written Request

INTRODUCTION

En 1997, les instances de santé européennes, et plus particulièrement la Commission Européenne, commencent à se poser la question de l'adéquation des médicaments pédiatriques à ces populations au développement si particulier.

En effet, le constat suivant a été fait : plus de la moitié des thérapeutiques prescrites chez les enfants n'a en fait jamais été étudiée dans le cadre d'essais cliniques pédiatriques.

Pour pallier ce manque, les prescripteurs ne peuvent que procéder à des pratiques approximatives (exemple : si le dosage pour un adulte de 70 kg est x mg, la dose à administrer à un enfant de 10 kg est donc 7 fois moindre) et non autorisées.

Cette situation devait alors être endiguée au plus vite car elle risquait de conduire à un sous-dosage ou à un surdosage préjudiciable chez l'enfant. Ainsi, certains outils de dispensation ont vu le jour tels que la préparation magistrale, la préparation hospitalière ou l'Autorisation Temporaire d'Utilisation.

C'est donc dans l'optique d'augmenter le nombre de médicaments pédiatriques évalués et sûrs que germa l'idée de construire un système législatif et réglementaire d'application obligatoire mais aussi incitatif pour les laboratoires pharmaceutiques européens. En 2007 fut alors publié le Règlement pédiatrique n°1901/2006 dont les différentes mesures mais surtout la mesure phare, le Plan d'Investigation Pédiatrique, devaient conduire à l'obtention de données de sécurité et d'efficacité précises et pertinentes chez l'enfant. Ses objectifs étaient clairs : permettre d'augmenter le nombre de médicaments pédiatriques en Europe, dynamiser la conduite d'essais cliniques pédiatriques et obtenir le maximum de données d'utilisation des médicaments chez l'enfant.

Les Etats-Unis, pour leur part, avaient 10 ans d'avance sur l'Europe et possédaient déjà, au sein de leur arsenal législatif, des textes contraignants et incitatifs favorisant le développement de médicaments pédiatriques. Il semble d'ailleurs que le système américain ait inspiré les instances européennes pour bâtir en 2007 le Règlement pédiatrique n°1901/2006.

Ce travail de thèse s'inscrit donc dans ce contexte. Il a pour but de présenter tout d'abord un état des lieux de la prise en charge pédiatrique en Europe pour mettre en exergue le manque d'alternatives étudiées dans ces populations et la difficulté de prescription.

L'outil législatif européen cité précédemment, le règlement surnommé « Règlement pédiatrique » tout au long de ce travail, élaboré pour pallier cette situation sera également présenté, ses diverses mesures ainsi qu'en troisième partie sa mesure principale, le Plan d'Investigation Pédiatrique.

Enfin, ce travail s'attardera sur le contexte aux Etats-Unis ainsi que sur le pendant américain du Plan d'Investigation Pédiatrique.

I. ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE CHEZ LES POPULATIONS PEDIATRIQUES

I.1. Définitions

I.1.1. Population pédiatrique

La **population pédiatrique** se définit comme tout individu depuis sa naissance jusqu'à l'âge dit adulte (ou majorité), que l'on considère communément en Europe comme atteint à partir de 18 ans selon le Code Civil¹.

Cette population représente à l'heure actuelle 20% de la population européenne, soit 100 millions d'individus (chiffres 2010)².

A titre d'exemple, pour le cas de la France plus particulièrement, la population visée se chiffre à plus de 15 millions³ pour plus de 66 millions d'habitants.

Conformément au guideline « *ICH E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population* », le monde médical a subdivisé cette population en **5 sous-catégories** pour prendre en considération :

- les différences pharmacodynamiques (effet du médicament sur l'organisme⁴) ;
- les différences pharmacocinétiques (effet de l'organisme sur le médicament⁴) ;
- et l'hétérogénéité de cette population⁵.

Les 5 sous-catégories communément définies sont⁵ :

- Nouveau-né prématuré (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée) : population très hétérogène du fait de l'unicité de développement de chaque prématuré et d'une grande fragilité du fait de la naissance avant terme, soit avant la maturation physiologique complète intra-utérine⁶;
- Nouveau-né à terme (0 à 27 jours) : catégorie encore globalement immature et dont la pharmacocinétique lui est propre et singulière (volumes de distribution et ratio eau corporelle/tissu lipidique entre autres différents) mais dont la néphrogenèse et l'hépatogenèse sont achevées⁶;

- Nourrisson (28 jours à 23 mois) : individu dont le développement nerveux central, immunitaire et la croissance sont rapides en parallèle de maturations rénales et hépatiques⁵;
- Enfant (2 à 11 ans) : individu pendant cette période de la vie à fort développement morphologique, psychomoteur et cognitif ;
- Adolescent (12 à 18 ans) : catégorie dont la physiologie chez l'individu sain tend à se rapprocher de plus en plus au cours du développement de celle d'un adulte sain.

Ce sont ces différences entre la population pédiatrique et les adultes qui font qu'une extrapolation des données obtenues chez l'adulte pour en déterminer des données pédiatriques est impossible. Les risques encourus suite à toute extrapolation seraient entre autres le sous-dosage (inefficacité du traitement) ou le surdosage (toxicité du traitement). Cette situation a donc conduit à poser la définition d'un « **médicament à usage pédiatrique** ».

I.1.2. Médicaments à usage pédiatrique

Ces thérapeutiques médicamenteuses destinées à la population pédiatrique sont évoquées dans différents textes :

- le « médicament autorisé avec une indication pédiatrique » est un « *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/CE¹* »;
- une « autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique » 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 conformément au Règlement (CEE) n° 1768/92, ni d'un brevet pouvant donner lieu à l'émission du certificat complémentaire de protection, et couvrant exclusivement les 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 concerné¹».

Ainsi, comme pour le médicament dans son schéma classique, c'est à l'issue d'études précliniques et cliniques menées spécifiquement chez l'enfant, prouvant efficacité, sécurité et qualité, qu'une Autorisation de Mise sur le Marché ou AMM sera obtenue pour un médicament pédiatrique.

De par les caractéristiques particulières retrouvées dans la population pédiatrique (difficulté à avaler des formes solides orales avant 6 ans, manque de coopération chez l'enfant, importance de la palatabilité, de l'odeur, de la couleur⁷), les formes pédiatriques sont le plus souvent :

- des suspensions, solutions, émulsions, sirops, poudres et granulés avant l'âge de 6-7 ans⁸ (les formes solides étant proscrites avant cet âge du fait du risque de fausse route⁹) ;
- des comprimés, gélules à partir de 7 ans.

Dans 80% des cas¹⁰, ce sont les formes orales qui sont privilégiées chez les populations pédiatriques, toutes sous-populations confondues, notamment du fait de leur facilité de prise, de la possibilité d'adapter la dose administrée pour les formes liquides et de la précision de la concentration administrée par unité de prise solide.

Les autres formes galéniques pédiatriques, par inhalation, voie rectale ou par voie systémique, ne sont que minoritairement utilisées bien que la voie orale présente des inconvénients et parfois même des risques pour l'enfant.

En effet, il a été rappelé l'importance de l'odeur et du goût chez l'enfant or, certains principes actifs sont considérés comme désagréables. C'est notamment le cas de la quinine dont le goût très amer est reconnu¹¹.

Les formes liquides sont la plupart du temps instables (contamination microbienne et dégradation du principe actif favorisées) nécessitant alors l'ajout de conservateurs, le plus souvent l'acide sorbique et ses dérivés.

Les autres inconvénients qui peuvent également être cités au sujet de ces formes orales sont :

- leur non-adaptation en cas de symptômes de vomissements chez l'enfant qui ferait risquer une malabsorption partielle ou totale du principe actif et donc un sous-dosage ;
- et le risque potentiellement grave voire mortel de fausse route chez l'enfant qui consiste en un passage de la forme orale via les voies respiratoires plutôt qu'en direction de l'estomac.

Bien que les caractéristiques à prendre en compte soient bien décrites dans la littérature médicale et correctement appréhendées par les laboratoires développant ces formes à usage particulier, il reste encore à ce jour des thérapeutiques dispensées à la population pédiatrique sans statut de médicament pédiatrique.

I.2. Statuts des médicaments utilisés dans l'arsenal thérapeutique pédiatrique

I.2.1. Médicaments ayant une AMM pédiatrique

Le Code de la Santé Publique (CSP), en son article L5121-8, impose que « *toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement(...) doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé¹²*».

Cette exigence transposée en droit français a été instaurée suite à la mise en place d'un code communautaire européen réglementant le médicament : la Directive 2001/83/CE modifiée par la Directive 2004/27/CE¹³.

Le requis d'une autorisation préalable émanant d'une autorité de santé pour pouvoir mettre sur le marché un médicament est né en France dans les années 1940¹⁴.

La notion propre d'AMM vient quant à elle de l'année 1967 et c'est au cours des années, des histoires nationales, des crises sanitaires et des conventions entre pays que se sont développées les différentes manières d'enregistrer un médicament en vue de sa commercialisation.

Celle-ci s'obtient en bâtissant un dossier d'AMM, à ce jour au format harmonisé CTD

(format reconnu par les pays ICH), dans lequel 5 parties sont retrouvées¹⁵ :

- Module 1 : module contenant des informations administratives ;
- Module 2 : partie correspondant aux résumés du dossier ;
- Module 3 : contient les données sur la qualité du médicament ;
- Module 4 : présente les données de sécurité relatives au développement préclinique chez l'animal ;
- Module 5 : concerne les données cliniques (efficacité).

En Europe, ce dossier, pour lequel il est communément admis qu'une vingtaine d'années est nécessaire à son élaboration, peut être présenté aux autorités de santé selon 4 procédures différentes^{13,16,17} :

- La procédure nationale (PN) permet d'obtenir une AMM nationale. Elle se demande auprès de l'Autorité de Santé du pays concerné (exemple : dépôt d'AMM nationale à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou ANSM en France). Les trois pendants d'un médicament sont évalués par des experts différents : la qualité est évaluée par des experts pharmaceutiques, l'efficacité est évaluée par des experts cliniques et la sécurité par des experts pharmacologues/toxicologues, puis leurs avis sont transmis en commission d'AMM pour décision finale par le Directeur de l'Agence nationale.
- La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)(Directive 2004/27/CE) fait suite à une AMM obtenue nationalement au moment où un laboratoire décide de commercialiser son produit dans d'autres pays européens. L'Etat-membre de référence, soit le pays dans lequel l'AMM est initialement déposée, évalue le dossier et prépare un rapport d'évaluation. Les Etats-membres concernés, autrement dit les pays dans lesquels le laboratoire souhaite également obtenir une AMM, ont pour charge de commenter le rapport d'évaluation et d'accorder ou non une AMM valable dans leur pays.
- La procédure centralisée (CP) (Règlement CE 726/2004) aboutie à une AMM valable dans tous les pays d'Europe (pays de l'Union Européenne UE et de l'Espace Economique Européen EEE). La demande est déposée à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'AMM est octroyée par la Commission

Européenne (CE).

- La procédure décentralisée (DCP)(Directive 2004/27/CE) est choisie quand un laboratoire veut commercialiser son médicament dans plusieurs pays européens au choix sans qu'une AMM n'ait déjà été accordée dans un des pays de l'EEE. A la différence de la procédure nationale, les dossiers d'AMM sont déposés en même temps dans tous les pays européens visés dont un Etat-membre de référence aura été choisi au préalable (les autres pays étant de ce fait les Etats-membres concernés).

Une fois déposé auprès d'une autorité de santé (nationale ou européenne), le dossier d'AMM est évalué : une AMM pédiatrique est alors accordée lorsque la sécurité, l'efficacité et la sécurité du médicament qui revendique une indication chez ces différentes sous-populations ont été jugées favorables et sûres.

Une analyse sur 6 mois au cours des années 2011-2012, menée après la mise en place de mesures sur les lignes de prescription pédiatrique au sein de l'hôpital Debré à Paris avait conclu que¹⁸ :

- 34% des spécialités prescrites avaient une AMM pédiatrique sans limite d'âge ;
- 41% des spécialités avaient une AMM pédiatrique subordonnée à une limite d'âge et/ou de poids (avec 72% prescrites de manière conforme).

Au final, dans cette même étude, plus de 63% des spécialités étaient correctement dispensées dans les populations pédiatriques. Et depuis la mise en place du règlement pédiatrique, le bilan tend à s'améliorer notamment grâce aux nouveaux médicaments ayant obtenu une indication pédiatrique¹⁹. La liste détaillée des médicaments à usage pédiatrique ayant obtenu une autorisation centralisée depuis le règlement pédiatrique émise par la CE fait état de plus de 40 substances actives maintenant officiellement étudiées et autorisées chez l'enfant (Annexe I).

Il n'en reste pas moins que les thérapeutiques utilisées dans ces populations particulières sont encore trop souvent des médicaments n'ayant pas été étudiés chez l'enfant et dont les statuts possibles sont présentés ci-après.

I.2.2. Statut de « prescription hors AMM »

En Europe, encore trop peu de médicaments détiennent une AMM pédiatrique.

La loi du 29 décembre 2011²⁰ définit une prescription d'un médicament hors AMM comme étant une « *prescription non conforme aux indications thérapeutiques ou aux conditions d'utilisation du produit telles que mentionnées dans l'AMM* ».

Au final, chaque prescription qui ne correspondrait pas aux libellés du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ou mentions légales est une prescription hors AMM aussi bien pour²¹ :

- une prescription dans une indication non mentionnée dans le RCP ;
- une prescription à un dosage non recommandé dans le RCP ;
- une prescription ne respectant pas les précautions d'emploi et/ou contre-indications mentionnées dans le RCP ;
- une prescription dans une population non indiquée dans le RCP.

En 2005, avant la mise en place du règlement pédiatrique, 50% des médicaments prescrits aux enfants n'avaient pas été étudiés ou testés sur ces tranches d'âge¹⁹.

Il était considéré que de 11 à 80% des médicaments prescrits chez l'enfant n'avaient soit pas d'AMM pédiatrique, soit étaient prescrits en dehors du cadre de l'AMM (indication, posologie, âge différents)²². Une revue de littérature²³ dont les conclusions furent publiées cette même année rapportait que les prescriptions de thérapeutiques non conformes allaient de 16 à 62% dans les services de pédiatrie et de 55 à 80% dans les services de néonatalité.

Une autre étude menée en 2002²⁴ corrobore ces chiffres. Sur l'évaluation des prescriptions d'enfants habitant en Haute-Garonne, le Professeur Montastruc avait conclu à 43,2% de prescriptions hors AMM. En 2010, son équipe retrouvait un taux de prescription hors AMM de 37,6% dont les principales causes étaient²⁴ :

- pour 56,4% des cas, une indication non approuvée
- pour 26,5% des cas, une posologie trop faible et pour 19,5% des cas une posologie trop élevée ;
- pour 7,2% des cas, des recommandations sur l'âge non respectées ;
- pour 3,5% des cas, une voie d'administration incorrecte ;
- et pour 0,3% des cas, des contre-indications non suivies.

C'est principalement le manque de thérapeutiques disponibles dans ces populations qui explique les taux élevés de prescription hors AMM. En effet, les développements cliniques de médicaments n'incluaient presque pas, avant le règlement pédiatrique, d'études chez l'enfant ou ont mené à des études non complètes et insuffisantes. Ceci explique donc l'absence d'indications, de posologies et de données de tolérance spécifiques dans ces populations pédiatriques²⁵. Les prescriptions hors AMM qui en résultent, conscientes ou non, tentent de pallier ces lacunes.

C'est pour encadrer cette pratique risquée que le règlement pédiatrique a été mis en place, de même que d'autres statuts médicamenteux qui ont vu le jour dans ce même contexte dans le but de :

- renforcer la sécurité d'utilisation de ces thérapeutiques chez ces sujets ;
- obtenir de nouvelles données de sécurité et d'efficacité ;
- permettre le suivi de ces patients²⁶.

I.2.3. Statut de « préparation hospitalière »

L'article L5121-1 du CSP¹² donne d'une préparation hospitalière, spécificité française²², la définition suivante : *« tout médicament (...) préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché (...) par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé (...) »*.

La loi a ainsi permis de disposer d'un outil de prescription en vue de la mise à disposition de médicaments en l'absence de spécialités préalablement évaluées et autorisées. Il est désormais possible pour les établissements de santé et leurs Pharmacies à Usage Interne (PUI) de réaliser des préparations dites hospitalières, dans le respect des Bonnes Pratiques de Préparations (BPP), à destination, dans la majorité des cas, de populations pédiatriques.

Il s'agit de préparations dont la réalisation est faite en avance et non extemporanée, en petits lots et dont la dispensation se fait sur prescription médicale obligatoire pour un ou plusieurs patients d'un établissement de santé²⁷.

Une étude réalisée en 2001-2002 (PEDIAD) avait fait le constat que 66,9% des gélules administrées chez l'enfant (dont la moyenne d'âge, pour cette forme orale à avaler, était de 12,6 ans +/- 17 mois) avaient été préparées au sein des PUI selon ce type de réglementation²⁸.

Devant l'absence de recommandations pédiatriques et l'inadaptabilité des spécialités disponibles à l'hôpital, les PUI se voyaient souvent obligées de déconditionner et d'adapter ces formes sans quoi, des pratiques d'administration souvent imprécises auraient subsisté dans les services cliniques.

Par pratiques imprécises, il faut comprendre par exemple, comme l'ont montré les résultats constatés par l'enquête PEDIAD²⁹ :

- le broyage des comprimés (74% des cas) ou la séparation en deux d'un comprimé non sécable (46,7% des cas) pour l'administration de comprimés;
- le mélange du contenu d'une gélule à de la nourriture ou à un liquide ;
- l'administration incomplète d'une forme sachet (35,2 % des observations) ;
- la dilution des formes destinées à l'adulte par prélèvement de petits volumes imprécis et arbitraires ;
- l'administration en voie injectable d'un médicament voie orale (8,1% des cas) ;
- la réadministration au même patient d'une forme liquide orale (23,5% des cas) ou même à un autre patient (80% des cas).

Depuis 2004^{22,27}, les PUI réalisant des préparations hospitalières se voient tenues de les déclarer à l'ANSM (déclaration informatisée via l'application PrHosper). L'Agence s'assure alors de leur caractère justifié ou non par la déclaration :

- de la dénomination de la préparation ;
- de sa forme et son dosage ;
- du dosage en substance active ;
- de l'indication thérapeutique et de sa justification de préparation ;
- de la destination (essais cliniques, gériatrie, pédiatrie).

L'ANSM peut alors demander aux PUI l'arrêt de distribution de préparations lui paraissant comme remplaçables par une spécialité disponible sur le marché ou alors l'harmonisation de formules de préparations répondant à un besoin thérapeutique non comblé. L'arrêté ministériel du 29 mars 2011 publié pour la mise en place d'une déclaration obligatoire des préparations hospitalières réalisées nous permet ainsi de suivre le taux de préparations prescrites aux populations pédiatriques.

Par ces déclarations obligatoires amenant à un bilan bisannuel, il est possible de cartographier la nature des préparations hospitalières et notamment de savoir que :

- la majorité des préparations hospitalières est destinée aux patients pédiatriques (1360 sur 3190 dans le rapport d'analyse publié en 2008³⁰, 1048 sur 2095 dans le rapport publié en 2010³¹) ;
- que 40% des préparations hospitalières déclarées en 2004 étaient destinées à la population pédiatrique contre 51% en 2010 (et ce malgré une diminution du nombre de préparations hospitalières réalisées)²².

Cette modalité de prescription réglementée et surveillée permet de pallier temporairement les pratiques imprécises et le manque de thérapeutiques pédiatriques. D'autres statuts similaires décrits ci-après, dispensés en dehors des établissements hospitaliers, existent dans ce même but de comblement du vide réglementaire au sujet des médicaments autorisés chez l'enfant.

I.2.4. Statuts de « préparation magistrale » et « préparation officinale »

C'est le Code de la Santé Publique¹² qui donne la définition de ces deux types de préparations retrouvées notamment dans les prescriptions destinées aux patients gériatriques, aux patients souffrant de pathologies orphelines ou chroniques avec peu d'alternatives thérapeutiques, aux patients de dermatologie mais surtout aux patients pédiatriques.

Dans l'article L5121-1:

- « est définie comme préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité

pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, (...), soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-2 » ;

-« est définie comme préparation officinale, tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ».

Ainsi, le médecin³², selon sa propre estimation de la pathologie de son patient et du bénéfice/risque d'une telle prescription, a la possibilité de prescrire l'une ou l'autre des préparations en écrivant la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » sur l'ordonnance.

En dermatologie par exemple³³, ce type de prescription est plus fréquent pour les raisons suivantes :

- le principe actif souhaité par le prescripteur n'existe pas sous AMM (exemple : menthol) ou pas à la concentration désirée (exemple : acide salicylique à 10-20%) ;
- un des composants de la spécialité est contre-indiqué chez le patient pour des raisons de réaction allergique ;
- le traitement individualisé par augmentation ou diminution des doses en fonction de la réponse du sujet est possible et permet une meilleure conformité et une meilleure efficacité.

En pédiatrie³⁴ également, leur utilisation est importante notamment parce qu'elles permettent l'adaptation de la forme galénique et de la posologie à l'enfant dans le cadre de spécialités pharmaceutiques d'intérêt mais dont le dosage est inadapté à cette catégorie de patients. Leur caractère indispensable et nécessaire est reconnu au point d'être éligible au remboursement par la Sécurité Sociale en France (exemple : gélules pédiatriques d'oméprazole).

Leur réalisation sera ensuite faite au sein d'une officine, par une personne qualifiée, dans le respect des BPP (Journal Officiel du 21/11/2007) dont le but est la délivrance aux patients de produits de qualité et sûrs³⁵.

En effet, les BPP exigent premièrement que la responsabilité de réalisation soit endossée par un pharmacien titulaire ou adjoint et deuxièmement que l'acte de préparation soit réalisé par une personne formée, compétente et qualifiée (pharmacien ou préparateur).

La gestion documentaire a également son importance pour transmettre et conserver l'information dans un système qualité : registre des matières premières, ordonnancier des préparations, cahiers de suivi des appareillages/équipements/installations...

Enfin, les installations répondent à plusieurs critères particuliers cités au paragraphe « Opérations de préparation » des BPP (article R. 5125-9 du CSP)^{35,36} :

- opérations de préparation à réaliser dans un lieu dédié (préparatoire) « *exclusivement réservé à l'exécution et au contrôle des préparations* » ;
- surfaces de travail lisses, imperméables, sans fissure et facilement nettoyables ;
- utilisation de matériel propre, en état de fonctionnement et périodiquement étalonné et contrôlé ;
- règles d'hygiène du préparateur et du local/matériel (nettoyé, désinfecté et conforme aux dispositions des textes en vigueur) lors de toute préparation.

Il est bien sûr possible qu'une pharmacie établisse un contrat de sous-traitance avec une autre pharmacie d'officine ou, pour certaines catégories de préparations, à un établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments (loi n°2009-879 du 21 juillet 2009)³⁷.

I.2.5. Statuts « ATU » et « RTU »

Enfin, deux derniers statuts de médicaments actuellement trouvés dans l'arsenal thérapeutique des populations pédiatriques doivent être cités : la **Recommandation Temporaire d'Utilisation** (RTU) et l'**Autorisation Temporaire d'Utilisation** (ATU).

Dans le Règlement (CE) n°726/2004³⁸ (article 83), publié dans le but d'établir des procédures communes à l'Europe, il est question d'usage compassionnel et de la possibilité de rendre disponible un médicament à un patient ou groupe de patients ne pouvant être traité(s) par un médicament autorisé.

Par ce biais, des sujets adultes ou pédiatriques atteints d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger pour lesquelles il n'existe pas de médicament autorisé dans cette indication peuvent se voir prescrire un médicament soit en cours d'essais cliniques, soit ayant fait l'objet d'une demande d'AMM en ATU³⁹.

Les textes de loi français¹², notamment le Code de la Santé Publique en son article L5121-12, précise les conditions requises pour qu'un médicament n'ayant pas d'AMM en France (ou ayant une AMM à l'étranger) puisse être éligible au statut ATU :

« (...) médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et que l'une des conditions suivantes est remplie :

1° L'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées (...);

2° Ces médicaments, le cas échéant importés, sont prescrits, sous la responsabilité d'un médecin, à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche impliquant la personne humaine dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice pour lui et que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ».

Le statut d'ATU est donc accordé pour des molécules dont les données de toxicologie et de pharmacocinétique sont connues mais pour lesquelles il manque des informations sur le profil de sécurité et les doses exactes à administrer (pour les médicaments en cours d'essais cliniques)⁴⁰.

C'est le médecin qui, vues les données publiées, initie la demande d'**ATU nominative (ATUn)** pour un patient nommément désigné et le pharmacien de la PUI adresse ladite demande auprès de l'Agence nationale du médicament (évaluation de la demande en 24-48h)¹³.

Le formulaire de demande, disponible sur le site de l'ANSM, renseigne sur :

- les coordonnées du prescripteur et du pharmacien de l'établissement de santé ;
- le traitement envisagé ;
- le patient cible ;
- l'indication exacte et la justification de la demande.

Adjoint à ce formulaire, l'Agence fait la demande d'un dossier complémentaire au laboratoire titulaire des droits devant contenir la copie du RCP et toutes informations existantes pour l'évaluation de la qualité pharmaceutique, l'efficacité dans l'indication voulue et la sécurité d'emploi. En 2016, près de 250 ATU ont été accordées par l'ANSM⁴¹.

La demande peut aussi être faite par le laboratoire pharmaceutique exploitant lui-même pour un groupe de patients clairement identifiés (évaluation en 2-4 mois) pour une **ATU dite de cohorte (ATUc)** (Décret n°2013-66).

Le laboratoire fournit¹² alors un formulaire matérialisant les motifs de sa demande d'ATUc et son engagement à déposer ultérieurement une demande d'AMM ainsi qu'un dossier administratif incluant les projets d'annexes (RCP, notice, étiquetage) et le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) dont la trame est à disposition sur le site de l'ANSM (information au prescripteur, information patient, suivi, etc.).

Pour prendre un exemple d'ATUc destinée à une population pédiatrique⁴², voici celle du LIKOZAM® (clobazam) présentée pour avis lors de la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques du 30 janvier 2014. Cette molécule est disponible sur le marché français en comprimés et gélules pour l'indication chez l'enfant de plus de 6 ans suivante : « *en association à un autre traitement antiépileptique, pour le traitement des épilepsies généralisées, le traitement des épilepsies partielles* ».

Une ATUc a été demandée par le laboratoire exploitant cette spécialité, sous forme de suspension buvable :

- en association avec un autre traitement antiépileptique : traitement des épilepsies partielles, simples ou complexes et les épilepsies généralisées résistantes, lorsque les autres associations appropriées se sont révélées inefficaces ou mal tolérées (adapté chez l'enfant et les personnes ayant des difficultés de déglutition).

Le rapport bénéfice/risque a été jugé favorable sur la base des données post-commercialisation récoltées par le titulaire et bibliographiques (revue d'études). Les critères d'inclusion de cette ATUc sont donc : « enfant », « adulte avec difficulté de déglutition », « traitement de l'épilepsie » et « en association ». Ils devront être

renseignés par le médecin, dans le PUT, et envoyés au laboratoire afin d'officialiser l'entrée du patient dans la cohorte.

Sur les 17 ATUc actuellement en cours (avril 2017 sur le site de l'ANSM), 6 peuvent être indiquées chez les populations pédiatriques⁴³. Le site de l'ANSM a recensé :

- entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2015, 55 ATUc ayant toutes conduit à une AMM⁴⁴,
- 101 ATUc demandées avant 2010⁴⁵.

En complément de l'ATU, la RTU est née de la loi du 29 décembre 2011 en dérogation des prescriptions conformes aux AMM ou aux ATU. Re transcrite dans le CSP et dans le Décret d'application n° 2012-742 du 9 mai 2012, cette loi définit la « *Recommandation Temporaire d'Utilisation comme étant des conditions spéciales et encadrées de prescriptions hors-AMM (articles R5121-76-1 à R5121-76-9) sous réserve d'une publication expresse de l'ANSM* ».

En effet, la RTU est fixée à l'initiative de l'ANSM pour une durée maximale de 3 ans renouvelable, sur requêtes de la Sécurité Sociale, de la Haute Autorité de Santé, des associations de patients ou selon ses propres investigations¹⁷, à condition de l'existence d'un besoin thérapeutique reconnu et d'un rapport bénéfice/risque favorable⁴⁶.

A titre d'exemple, le propranolol⁴⁷, de la spécialité HEMANGIOL® 3,75 mg/ml, solution buvable, indiqué dans différents types d'hémangiomes infantiles, s'est vu octroyer une RTU en février 2016 pour l'indication suivante : traitement des patients pédiatriques atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie, de troubles du rythme, de tétralogie de Fallot, du syndrome du QT long congénital et du syndrome de Marfan, justifiant d'un traitement par bêtabloquant.

La RTU est donc différente de l'ATU car elle concerne des spécialités disposant déjà d'une AMM : le laboratoire titulaire est donc incité à déposer une demande d'extension à la suite de la procédure de RTU en sachant qu'il dispose des données récoltées grâce aux protocoles de suivi des patients sous RTU qui sont dans ce cadre obligatoires⁴⁸.

Bien évidemment, pour tous les statuts évoqués dans ce paragraphe, les informations obtenues via les PUT et le suivi des patients ne se substituent pas à l'élaboration d'essais cliniques car eux seuls permettent d'établir de manière précise et prouvée le rapport bénéfique/risque.

I.3. Essais cliniques chez l'enfant

I.3.1. Cadre juridique

La difficulté à laquelle les médecins font face pour traiter ces populations pédiatriques a longtemps été justifiée par la complexité de réaliser des essais cliniques, aussi bien de par leur coût élevé associé à un retour sur investissement faible que de par leur cadre réglementaire contraignant et l'appréhension sociétale et culturelle de faire subir des recherches à des enfants.

Une recherche impliquant la personne humaine et portant sur un médicament¹² est définie de la façon suivante : « *tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité* » (article R1121-1 du CSP).

Les essais cliniques chez l'enfant sont donc d'autant plus réglementés qu'ils s'adressent à des populations reconnues comme fragiles et vulnérables⁴⁹. L'importance des textes va être de préciser par exemple les conditions de l'adhésion à des études sans le consentement explicite de l'enfant, le choix des comparateurs, l'implication des CPP (Comités de Protection des Patients), le droit de sortir d'un essai clinique dès que souhaité etc.

Pour en délimiter le cadre, plusieurs textes de référence sont à respecter notamment⁵⁰ :

En France^{50,51} :

- le Code de la Santé Publique (Première Partie, Livre Ier, Titre I) aux articles L1121 et suivant jusqu'à L1126 et suivant ainsi qu'aux articles R1121 et suivant jusqu'à R1125 et suivant ;

- la Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine ;
- l'Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine ;
- le Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine ;
- l'Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L 1121-1 du code de la santé publique ;
- les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour les recherches biomédicales portant sur les médicaments à usage humain.

A l'échelle communautaire^{52,53,54} :

- Règlement (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique;
- Règlement (CE) n°1902/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique;
- Directive Européenne 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;
- Directive Européenne 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 ;
- Directive Européenne 2003/94/CE établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain;
- ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population ;
- ICH E6: Good Clinical Practice : Consolidated guideline ;
- Eudralex – Volume 10 Clinical trials guidelines.

I.3.2. Ethique des essais cliniques pédiatriques

Claude Bernard a annoncé dans son *Introduction à la médecine expérimentale* que l' « on a le devoir et par conséquent le droit de pratiquer sur l'homme une expérience toutes les fois qu'elle peut lui sauver la vie, le guérir ou lui procurer un avantage personnel »⁵⁵. Et pourtant, les essais cliniques réalisés sur l'enfant, de même que ceux sur la femme enceinte ou les personnes handicapées mentales, ont longtemps rendu éthiquement perplexes les scientifiques⁵⁶.

L'histoire de la prise en compte des considérations éthiques débute par le *Code de Nuremberg* (1947), ratifié à la suite des expérimentations odieuses menées par des médecins nazis puis par la *Déclaration d'Helsinki* (1964) et la *Déclaration de Manille* (1981)⁵⁶.

Par ces textes, ont été reconnus les principes suivants qui forment encore aujourd'hui le cadre des recherches cliniques⁵⁶ :

- chaque expérimentation clinique doit être décrite dans un protocole décrivant les objectifs de l'étude, la méthodologie, la durée, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques possibles, les potentielles alternatives thérapeutiques, les modalités de prise en charge post-étude et ayant été au préalable soumis pour évaluation auprès d'un comité indépendant et de l'autorité compétente ;
- un essai sur l'humain ne peut être réalisé que si des expériences sur l'animal justifiant l'intérêt de l'étude et le passage sur l'homme ont déjà été menées ;
- chaque étude ainsi que chaque entrée de sujet dans une étude doit se faire après une évaluation sérieuse des bénéfices et des risques en sachant que « *les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet*⁵⁷ » ;
- le sujet inclus dans une étude doit expressément donner son consentement de manière libre et éclairée après avoir été informé.

Un paragraphe de la *Déclaration d'Helsinki* révisée précise même au point numéro 24 de la version consolidée⁵⁷ :

« Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement ».

Les sujets « mineurs », comme ils sont nommés dans le paragraphe précédent, sont donc des populations pédiatriques pour lesquelles des essais cliniques sont nécessaires dans le développement de médicaments spécifiques et adaptés à leurs caractéristiques.

La recherche est d'autant plus indispensable lorsqu'il s'agit de thérapeutiques destinées à l'adulte et à l'enfant et/ou de traiter des maladies infantiles ou des conditions dans lesquelles les enfants sont reconnus comme sensibles (exemple les vaccins)⁵⁸.

Pour ce faire, l'investigateur⁵⁹ (c'est-à-dire la personne compétente, le plus souvent un médecin, qui coordonne et surveille la conduite de l'essai clinique) doit s'assurer qu'un parent ou représentant légal a donné son accord et, dans le cas où l'enfant est considéré comme capable, qu'il ait lui-même exprimé son assentiment. Très peu de bibliographie existe sur le sujet mais les scientifiques considèrent qu'à 4-5 ans un enfant est capable de comprendre le concept « d'essai clinique » et que vers 12-13 ans leur compréhension est suffisante pour donner un assentiment éclairé^{58,60}.

Dans tous les cas, l'investigateur doit présenter un document d'information sur l'étude aux parents ou responsables légaux ainsi qu'une explication orale complète, franche, compréhensible et loyale⁶¹.

I.4. Conclusion

Le contexte afférent aux médicaments pédiatriques et aux recherches cliniques dans ces populations a été évoqué. Il en ressort un manque reconnu et préjudiciable de moyens thérapeutiques étudiés et dont la sécurité d'utilisation et l'efficacité ne seraient plus extrapolées à partir des données adultes.

Bien que des statuts particuliers de médicaments existent, mis en place dans le but de pallier ce vide et que la recherche clinique, depuis le milieu du XX^e siècle, ait connu une reconnaissance et un essor, les instances mondiales ont dû réfléchir à un outil

réglementaire « officiel » et d'application obligatoire pour motiver l'industrie pharmaceutique à prendre part à ce problème.

Les incitations de marché n'ayant pas suffi, l'outil dont il est question est le **Règlement (CE) n°1901/2006** du Parlement Européen et du Conseil publié au JO le 27 décembre 2006.

II. LE REGLEMENT PEDIATRIQUE N°1901/2006

II.1. Contexte

C'est dans le contexte de manque de thérapeutiques pédiatriques et de réticence à conduire des études cliniques chez l'enfant présenté dans les paragraphes précédents que sont nées les initiatives pour inciter l'industrie pharmaceutique à inverser la tendance⁶. Ce sont les autorités américaines qui ont été les premières à lancer ce chantier en 1997 avec la publication du FDAMA, abréviation de FDA Modernisation Act (le contexte réglementaire pédiatrique américain sera présenté en partie IV.).

En Europe⁶², à cette même époque, les problématiques concernant le cas des enfants sont également discutées à l'échelle de l'EMA mais ne conduisent qu'à la mise au point d'un guideline sur la conduite des recherches cliniques chez l'enfant (*Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population – ICH Topic E11*). Les industriels ne sont pas alors incités à réaliser des recherches cliniques sur l'enfant, encore moins obligés car les guidelines sont des recommandations d'application volontaire.

Même constat quand en 2001 fut publiée la Directive 2001/20/EC, une directive étant cette fois-ci un texte d'application obligatoire avec nécessité de transposition en loi nationale. Avec cette directive, seule la conduite d'un essai est cadrée mais sa mise en place n'est encore une fois ni incitée ni contrainte. Il n'empêche que le « pavé dans la marre » avait été lancé concernant les risques éthiquement discutables de traiter des enfants avec des médicaments dont les données de sécurité et d'efficacité étaient inexistantes.

Le texte qui marquera un tournant dans l'incitation au développement de médicaments pédiatriques est le **Règlement (CE) n°1901/2006**, amendé par le Règlement (CE) n°1902/2006 (complétant le règlement initial en octroyant 2 missions supplémentaires à la CE), applicable depuis le 26 janvier 2007⁶³.

Cette nouvelle base légale, appelée « Règlement pédiatrique » dans la suite de ce travail, a été travaillée pendant une dizaine d'années et répond au « *Better medicines for children-proposed regulatory actions in paediatric medicinal products* » émis par la CE en

2002⁶⁴. La CE a demandé dans cette publication de répondre à 6 objectifs par l'adoption d'un consensus législatif européen précis :

- augmenter le nombre de médicaments étudiés et autorisés spécifiquement chez les enfants ;
- mettre en place des mesures de pharmacovigilance spécifiques pour surveiller les effets potentiels à long terme ;
- ne pas soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles ;
- établir, pour les médicaments déjà autorisés chez l'adulte, une liste de priorités de recherche ;
- développer l'expertise européenne en matière de recherche et développement de médicaments pédiatriques et d'évaluation des essais cliniques en pédiatrie ;
- s'assurer que les règles d'éthique en recherche clinique sont respectées.

Les objectifs de la CE ont donc conduit au règlement dont cette thèse traite, lequel s'inscrit après que l'UE et les Etats-Unis aient pris conscience des besoins thérapeutiques pédiatriques⁶⁵.

En Europe, c'est l'EMA et le Paediatric Working Party (PWP) qui a la charge depuis 2007 d'établir des listes de besoins par classes thérapeutiques dans le respect des *PWP Procedure for Identifying Paediatric Needs*⁶⁶.

Affilié au Comité des médicaments à usage humain (CHMP), le comité de l'EMA en charge de l'évaluation et de tous sujets portant sur les médicaments sous procédures européennes, ce groupe est constitué de 14 experts représentant les principaux domaines d'expertise médicale (immunologie, néphrologie, pharmacocinétique, galénique et formulation pédiatrique entre autres)⁶².

Le PWP, devenu en 2005 le Paediatric Committee, avait par exemple répertorié :

- en 2006, pour la classe thérapeutique cardiovasculaire, sur les 60 molécules disponibles dans l'arsenal thérapeutique, la nécessité d'étendre les indications aux autres sous-populations pédiatriques par des données d'efficacité et de sécurité sur le long-terme ainsi que des formulations adaptées aux différents âges pédiatriques⁶⁷ ;
- en 2016, pour le domaine respiratoire et ORL, des données de pharmacocinétiques, d'efficacité et de sécurité étaient manquantes chez certaines sous-populations pédiatriques, de même que des études de sécurité

à long terme et des formulations et systèmes adaptés⁶⁸.

II.2. Objectifs

Le *Règlement pédiatrique n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique* débute par la présentation de son objectif majeur (alinéa 4) qui est d'améliorer l'**accès à la santé aux populations pédiatriques européennes**¹ :

- en favorisant le développement et la disponibilité de thérapeutiques chez l'enfant ;
- en assurant à ces médicaments un haut niveau de qualité, des recherches éthiques également de grande qualité et une autorisation appropriée en vue d'un usage pédiatrique ;
- en améliorant la mise à disposition d'informations publiques et européennes précises concernant l'usage de ces molécules chez l'enfant ;
- sans faire subir à ces populations des essais non nécessaires et sans retarder l'autorisation de mise sur le marché de produits médicinaux chez l'adulte.

Le périmètre d'application de ce nouveau « *système associant obligations, récompenses et incitations* » est le suivant :

- « *ensemble des médicaments dont la population pédiatrique a besoin, de sorte que son champ d'application devrait s'étendre aux produits en cours de développement et non encore autorisés, aux produits autorisés qui sont protégés par des droits de propriété intellectuelle et à ceux qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle* » (alinéa 6) ;
- en ne s'adressant pour sa mesure majeure « *ni aux médicaments génériques ou biologiques similaires, ni aux médicaments autorisés selon la procédure de l'usage médical bien établi, ni aux médicaments homéopathiques et traditionnels à base de plantes* » (alinéa 11).

Attention, bien que certains statuts soient exclus du champ d'application obligatoire du Règlement pédiatrique, certaines mesures s'appliquent sur la base du volontariat.

Il est à préciser que le Règlement pédiatrique n°1901/2006 a été complété par le

Règlement n°1902/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 20 décembre 2006. Publié au Journal Officiel le même jour que le Règlement pédiatrique (soit le 27 décembre 2006)⁶⁹, il parfait le Règlement n°1901/2006 en introduisant deux nouveaux rôles à la CE.

En plus de la publication visible publiquement des laboratoires n'ayant pas respecté les obligations du présent règlement et les mesures prises (articles 49(4) et 50(1)), le règlement n°1902/2006 lui donne le droit de préciser les différents motifs de report de début ou de fin de la mesure phare, le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), et de fixer les montants, les conditions et les modalités des sanctions financières éventuelles.

Les objectifs principaux ayant été fixés, le règlement introduit également des changements organisationnels, réglementaires et plusieurs mesures pour y parvenir.

II.3. Obligations et principales mesures

II.3.1. PIP et PUMA

Pour atteindre le but fixé par le Règlement pédiatrique, notamment pour ce qui est de satisfaire au développement de thérapeutiques chez l'enfant et de recherches cliniques adéquates dans cette même population, une mesure a été créée. Il s'agit du **PIP** que devront fournir tous les industriels du secteur pharmaceutique désirant mettre sur le marché un nouveau médicament⁷⁰.

Le **PUMA**⁷⁰ (Paediatric Use Marketing Authorisation), quant à lui, se réfère à un médicament qui, à défaut d'être nouveau et donc sujet à un PIP, est utilisé depuis plusieurs années et n'est plus protégé par des droits de propriété intellectuelle.

Bien que présenté en détails dans le chapitre III, introduisons ici le concept du PIP. Ce plan prend la forme d'un dossier sur lequel se base le développement et l'AMM et dont le contenu doit décrire la stratégie de recherche, développement clinique et pharmaceutique chez les populations pédiatriques du candidat médicament⁷¹.

Ce PIP est couplé à des mesures incitatives et des récompenses qui, en plus d'obliger les industriels à se pencher sur le cas des médicaments pédiatriques, leur accordent un avantage financier non négligeable en cas de réalisation.

Déposé auprès d'un comité de l'EMA créé spécifiquement par le Règlement pédiatrique, le PIP sera évalué pour déterminer si la stratégie présentée permettra de collecter des données pertinentes et sécurisées quant à l'utilisation de ce médicament dans les populations pédiatriques¹. Si tel est le cas, l'industriel devra réaliser les recherches qu'il a proposées, ceci aboutissant dans la majeure partie des cas à une AMM à indication pédiatrique.

II.3.2. Création du « Paediatric Committee »

Le comité pédiatrique dont il est question dans le Règlement pédiatrique, siégeant au sein de l'EMA, se nomme le PDCO (« *Paediatric Committee* »)⁷².

Sa réunion inaugurale s'est tenue les 4 et 5 juillet 2007, respectant ainsi le 1^{er} alinéa de l'article 3 du Règlement pédiatrique : « *Au plus tard le 26 juillet 2007, un comité pédiatrique est institué au sein de l'Agence européenne des médicaments instaurée en application du règlement (CE) n° 726/2004* ».

Le PDCO a remplacé le « *Paediatric Experts Group* » (PEG) qui existait à l'EMA depuis 2001 et dont la mission était d'émettre des recommandations et avis scientifiques au CHMP sur toutes questions pédiatriques⁶⁴.

L'article 4 précise que le PDCO est composé de plusieurs membres nommés pour un mandat de 3 ans renouvelable (une seule fois pour le poste de président du PDCO)¹ :

- 5 membres du CHMP avec leurs suppléants nommés par le CHMP lui-même ;
- 1 membre et 1 suppléant nommés par chaque Etat membre non représenté au PDCO dans les 10 membres cités au premier tiret ;
- 3 membres et 3 suppléants représentants des professionnels de santé désignés par la CE et après avis du Parlement Européen ;
- 3 membres et 3 suppléants représentants les associations de patients désignés par la CE et après avis du Parlement Européen.

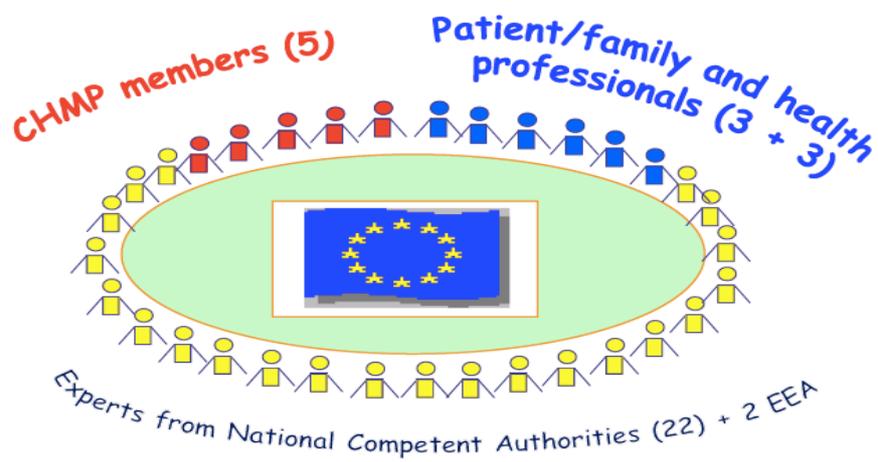


Figure 1. Composition du Comité Pédiatrique (PDCO)

Le comité est responsable de l'évaluation des PIP proposés par les industriels du secteur pharmaceutique dans le but de délivrer une validation de son contenu ou une adaptation de la stratégie de développement. Le PDCO peut aussi accorder une dispense à proposer un PIP ou un report dans le temps (cf. III.1.5.1. et III.1.5.2.).

Le comité a également un rôle de consultant auprès des industriels⁷³. En amont de la proposition de leur PIP, les laboratoires pharmaceutiques peuvent solliciter le PCDO gratuitement dans le but d'obtenir des conseils sur sa mise en œuvre, sur le développement de formes et formulations pédiatriques, sur l'élaboration de la pharmacovigilance et de la gestion des risques etc.

Si le PIP a été validé par ses soins et qu'il est en cours de réalisation, le PDCO peut être éventuellement saisi si des difficultés sont rencontrées à respecter les mesures du PIP pour discuter de sa modification, de son report ou de son arrêt.

Parmi les autres missions du PDCO, nous pouvons citer⁷² :

- l'évaluation, à la demande des autorités ou de l'EMA, des données obtenues dans les conditions approuvées dans le PIP et l'émission d'un avis quant à la qualité, sécurité, efficacité du médicament concerné au moment de sa demande d'autorisation ;
- le rôle de conseil auprès des Etats-membres et/ou de la CE concernant les données à collecter dans les études pédiatriques et pour toutes requêtes au sujet des médicaments pédiatriques ;

- la création et la mise à jour des listes de besoins en médicaments pédiatriques en tenant compte de la prévalence et de la gravité des maladies étudiées, de la disponibilité sur le marché et de la pertinence des traitements alternatifs, de la sécurité d'utilisation en pédiatrie^{49,1} etc.

Le Règlement n°1901/2006¹ précise que « *L'Agence [Européenne du Médicament] remplit les fonctions de secrétariat du comité pédiatrique et lui apporte un appui technique et scientifique* ». Ce texte demande également à ce qu'une coordination soit assurée entre le PDCO et tous les autres comités constitutifs siégeant à l'EMA, notamment :

- le Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) ;
- le Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) ;
- le Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) ;
- le Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).

Le PDCO avec ses experts dont les domaines de compétences doivent couvrir à minima le développement pharmaceutique, la médecine pédiatrique, la médecine généraliste, la pharmacie et la pharmacologie pédiatrique, la recherche, la pharmacovigilance, l'éthique et la santé publique, rend donc un avis sur les PIP et sur les protocoles de recherche clinique proposés à l'étude.

D'autres mesures mises en place à la suite du Règlement pédiatrique incitent les industriels à partager leurs données cliniques dans un but de transparence et de partage communautaire de l'état de l'art et des connaissances.

II.3.4. European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA)

Traduit en français, il s'agit du **Réseau Européen pour la Recherche en Pédiatrie** mis en place par l'EMA et le PDCO à la suite de l'article 44 du Règlement pédiatrique lequel annonce que¹ :

« *L'Agence établit, avec le concours scientifique du comité pédiatrique, un réseau européen regroupant des réseaux, chercheurs et centres existant aux niveaux national et européen et possédant un savoir-faire spécifique dans la réalisation d'études sur la population pédiatrique* ».

L'objectif de ce réseau est de faciliter la conduite d'essais cliniques pédiatriques et, par conséquent, la disponibilité de médicaments pédiatriques en centralisant et coordonnant les réseaux européens aptes à la recherche et les compétences scientifiques nécessaires.

Pour ce faire, le réseau Enpr-EMA⁷⁴ :

- apporte son aide pour le recrutement de patients pédiatriques pour les essais cliniques ;
- permet une mise en relation et une collaboration entre les réseaux de recherche et les différentes parties prenantes européennes et/ou mondiales (gouvernements nationaux, industries pharmaceutiques, institutions académiques, mécènes, hôpitaux) ;
- mène les recherches nécessaires pour éviter des études menées en doublon sur la population pédiatrique ;
- fait part de son expertise scientifique et administrative au niveau européen si besoin ;
- fait la promotion des programmes communautaires de recherche dits programmes cadres.

L'EMA a la charge de garantir le bon fonctionnement de ce réseau de recherche en lui accordant une activité de secrétariat et de support administratif. Le premier workshop du réseau s'est tenu le 16 février 2009 après que le Conseil d'Administration de l'EMA eut voté le 15 janvier 2008 une stratégie d'implémentation de ce nouveau groupe.

Le réseau Enpr-EMA⁷⁴ est composé, comme le PDCO, de différents membres dont les domaines d'expertise doivent couvrir les différentes aires thérapeutiques pédiatriques, les différents groupes d'âge et les spécialités spécifiques à la médecine pédiatrique.

Les membres et les réseaux centralisés par le réseau Enpr-EMA sont disponibles sur la base de données nommée « EnprEMA Network Database » (lien d'accès : <http://enprema.ema.europa.eu/enprema/index.php>) alimentée par les formulaires d'auto-évaluation dans lequel chaque réseau, investigateur, sponsor d'études ou centre de recherche renseigne tous les 2 ans⁷⁴ :

- l'identification de son réseau et ses coordonnées ;

- la description du réseau et sa taille ;
- ses compétences et ses précédentes expériences en recherches cliniques ;
- ses compétences scientifiques toutes spécialités confondues et sa capacité à fournir une expertise ;
- son management de la qualité ;
- ses formations et sa capacité à acquérir de nouvelles compétences ;
- l'inclusion de patients, de parents ou d'associations.

A titre d'exemple⁷⁵, en renseignant le champ « Pays » et en tapant « France » (Figure 2), il est possible de trouver tous les réseaux français compétents dans la recherche chez l'enfant.

Search EnprEMA Networks.

GLOBAL SEARCH

Enter global search word

DETAILED SEARCH

Country

Paediatric age ranges of study participants covered by the network

Preterm and/or term newborn

Infants from 1 month to less than 24 months of age

Children from 2 years to less than 12 years of age

Adolescents from 12 years to less than 18 years

Specialties/conditions covered

Speciality/disease specific

Number of collaborating countries

Number of collaborating centres

Type of activities studied

Figure 2. Critères de recherche dans la base de données du Réseau Européen pour la Recherche en Pédiatrie

Ainsi, en France, il existe 3 réseaux de catégorie 1 aptes à réaliser des essais cliniques sur toutes les tranches d'âge pédiatrique (sauf pour le réseau « ITCC » non habilité chez les prématurés) recensés dans la base de données (Figure 3).

Home Search Contact							
Click on Name to view full details							
Name	Country	Category	Coord. Group	Preterms < 1M	Infants 1M to < 24M	Children 2Y to < 12Y	Adolescents 12Y to < 18Y
Innovative Therapies fo Children with Cancer (ITCC)	France, Europe	1	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Paediatric Network of Clinical Investigation Centers - CICPed	France	1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
RIPPS (Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé Service de Pharmacologie Clinique Hôpital Saint Vincent de Paul Groupe hospitalier Cochin - Saint Vincent de Paul	France	1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Search							3 Records Found

Figure 3. Résultats de la recherche sur la base de données du Réseau Européen pour la Recherche en Pédiatrie en ayant renseigné le champ « Country » par « France »

La classification catégorielle en 4 niveaux est établie selon les critères mentionnés ci-dessous :

- les réseaux de catégorie 1 remplissent au minimum les 6 critères de qualité suivants :
 - o expériences en recherche clinique,
 - o organisation en réseau,
 - o compétences scientifiques,
 - o management de la qualité,
 - o formation,
 - o participation des patients/parents/associations ;
- les réseaux de catégorie 2 remplissent potentiellement les 6 critères ci-dessus mais des données plus précises sont en attente ;
- les réseaux de catégorie 3 ne remplissent pas les 6 critères minimums ;
- les réseaux de catégorie 4 ne réalisent pas de recherche pédiatrique mais possèdent des infrastructures disponibles nécessaires aux études et des compétences en méthodologie etc.

Le réseau Enpr-EMA travaille également avec des partenaires de renommée mondiale notamment l'autorité de santé américaine, la FDA et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) sans permettre le financement d'études.

Il agit plutôt comme un levier dans la mise en relation de promoteurs (c'est-à-dire la personne physique ou morale qui prend l'initiative de mener une recherche clinique⁷⁶) et les centres ou réseaux d'investigation clinique, ceci favorisant ainsi la bonne conduite

et la faisabilité des recherches pédiatriques en Europe et dans quelques pays à l'international.

II.3.5. Paediatric Worksharing : bases EudraCT et EUCTR

Par l'article 11 de la Directive 2001/20/CE^{77,78}, il a été créée une base de données européenne recensant les recherches cliniques interventionnelles réalisées sur l'humain au sein de la Communauté Européenne et portant sur un médicament ou un produit de santé : cette base se nomme **EudraCT** pour « *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials* » (Figure 4).

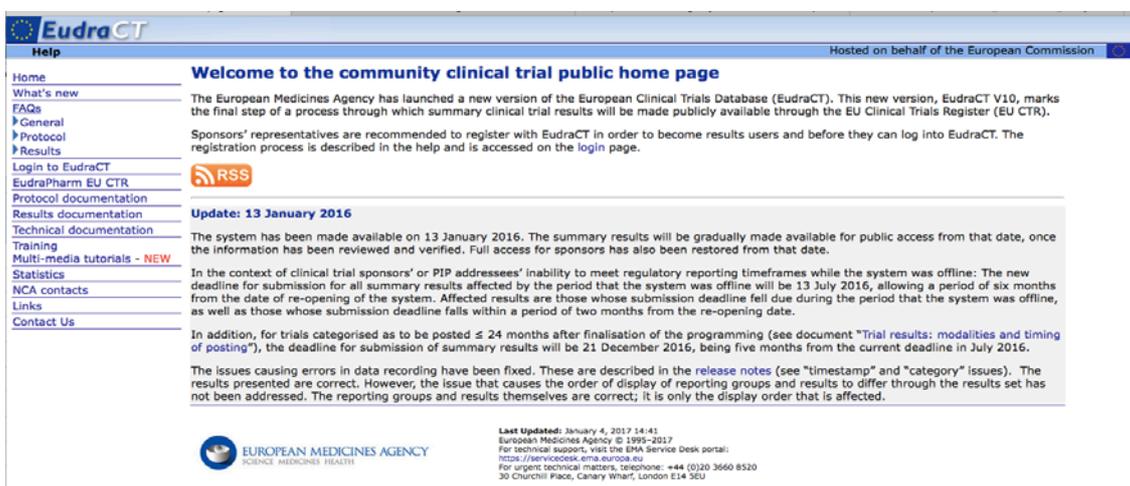


Figure 4. Page d'accueil d'EudraCT

EudraCT est donc une base de données européenne que seuls les autorités compétentes des États-membres, l'EMA et la CE peuvent consulter pour prendre connaissance des informations qui sont renseignées notamment⁷⁸ :

- « *des données extraites de la demande d'autorisation visée à l'article 9, paragraphe 2* » soit la demande d'autorisation d'essai clinique ;
- « *d'éventuelles modifications apportées à cette demande, conformément à l'article 9, paragraphe 3* » soit les modifications apportées à la demande d'autorisation précédemment citée sur requête de l'autorité compétence de l'Etat-membre ;
- « *d'éventuelles modifications apportées au protocole, conformément à l'article 10, point a)* » soit les modifications apportées par le promoteur au protocole approuvé ;

- « l'avis favorable du comité d'éthique » ;
- « la déclaration de fin de l'essai clinique »;
- « la mention des inspections réalisées sur la conformité aux bonnes pratiques cliniques ».

Cette base a été lancée par l'EMA le 1^{er} mai 2004⁷⁹. Elle sert également aux sponsors d'études cliniques qui ont accès non pas à la base de données mais seulement à la page web. Cet outil leur permet d'obtenir un numéro EudraCT et d'imprimer le formulaire, après avoir renseigné les champs requis, nécessaires à la demande d'autorisation aux autorités compétentes de conduire la recherche en question.

L'article 41 du Règlement pédiatrique, au 2^e paragraphe du 1^{er} alinéa, précisant que « par dérogation aux dispositions de l'article 11 de la directive 2001/20/CE, l'Agence rend accessible au public une partie des informations sur les essais cliniques pédiatriques introduites dans la base européenne de données », une base complémentaire à EudraCT a donc été créée.

Il s'agit de la base EU Clinical Trials Register ou **EU CTR** (Figure 5), visible par le public et comportant une partie des données entrées dans l'EudraCT.

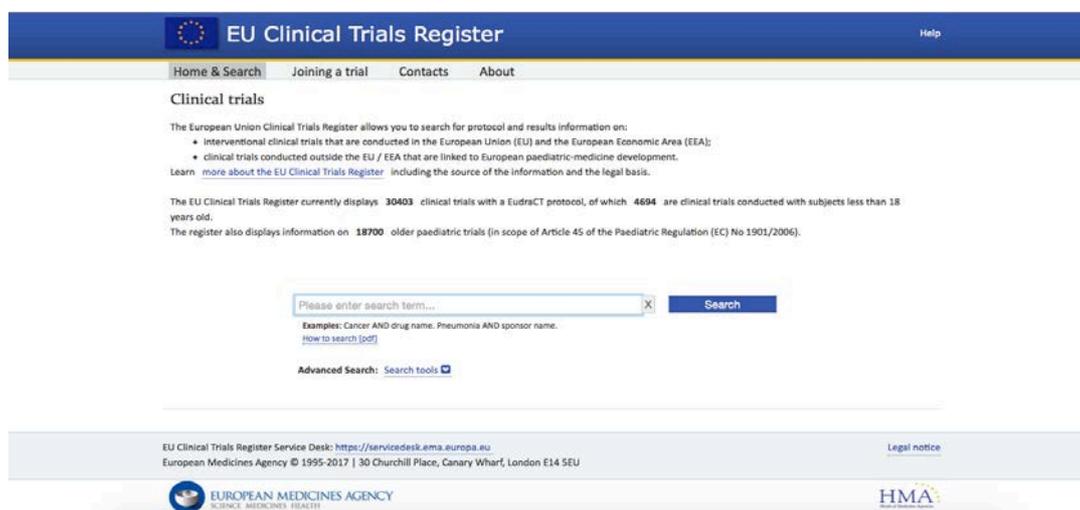


Figure 5. Page d'accueil d'EU CTR

La base EU CTR répertorie les descriptions et les résultats des phases II à IV des recherches cliniques chez l'adulte pour lesquelles au moins un site est basé en Europe mais également les descriptions et les résultats de toutes les phases de recherches

cliniques d'un essai mené sur un enfant dans un site européen ou hors Europe^{80,81}.

Pour rappel, les différentes phases d'un essai clinique comprennent⁸² :

- Phase I : effectuée chez le volontaire sain dans le but de démontrer que la sécurité chez l'animal est comparable à celle chez l'homme et d'obtenir des données quant à la pharmacocinétique de la molécule étudiée ;
- Phase II : réalisée chez un petit nombre de sujets malades pour déterminer l'efficacité du médicament (c'est-à-dire la dose optimale chez l'humain) ;
- Phase III : concernant à nouveau des patients malades mais en plus grand nombre pour évaluer le rapport efficacité/tolérance ;
- Phase IV : correspondante à des études post-marketing pour le suivi en vie réelle et à long terme du médicament une fois autorisé et mis sur le marché.

Les lignes directrices 2009/C28/01 et 2012/C302/03 complètent le processus en définissant respectivement⁶⁴ :

- les informations concernant les essais cliniques pédiatriques à introduire dans la base de données EudraCT et sur les informations à publier par l'EMA conformément à l'article 41 du Règlement (CE) n° 1901/2006 ;
- les orientations sur l'enregistrement et la publication des informations sur les résultats des essais cliniques.

En mai 2017⁸³, la page d'accueil de la base EU CTR précisait qu'à ce jour :

- 30 403 protocoles étaient renseignés et consultables ;
- 4 694 protocoles parmi les 30 403 de la base avaient trait à une recherche clinique pédiatrique ;
- au titre de l'article 45 du Règlement pédiatrique, des informations pour 18 700 anciennes recherches pédiatriques étaient disponibles.

Priorité avait été donnée à l'EMA de centraliser toutes les données disponibles sur les médicaments pédiatriques dans un souci de transparence et de partage européen des données, que les études aient été achevées, interrompues, non concluantes ou ayant conduit à une AMM pédiatrique.

Pour remplir ces bases, il faut se référer aux procédures citées aux articles 45 et 46 décrivant le « programme Paediatric Worksharing ».

Dans l'article 45 précédemment cité est introduite une obligation de soumettre toutes les études pédiatriques et les données obtenues à la date d'entrée en vigueur du Règlement pédiatrique. L'article 45 s'applique aux titulaires d'AMM pour tous les médicaments autorisés dans la Communauté Européenne et ce à destination de toutes les autorités de santé des pays dans lesquels le médicament est autorisé.

L'article 46 quant à lui introduit que les données de toutes les études réalisées sur la population pédiatrique à partir du 26 janvier 2007, sur tous les produits autorisés dans la Communauté Européenne doivent être soumises dans les 6 mois après la fin de l'étude soit après la dernière visite du dernier patient inclus. L'article 46 s'applique à tous les médicaments autorisés dans la Communauté Européenne, que les études soient ou non incluses dans un PIP et qu'elles aient lieu ou non dans un pays européen.

Le délai d'application de la mesure dite « article 45 » étant fixé au 26 janvier 2008, les autorités nationales ont eu l'occasion d'évaluer ces informations qui n'avaient pas été portées à leur connaissance par les industriels⁸⁴.

Il était possible pour les autorités des Etats membres de mettre à jour les informations produits (RCP et notice) et de modifier l'AMM en conséquence en accordant après évaluation une indication pédiatrique (Figure 6).

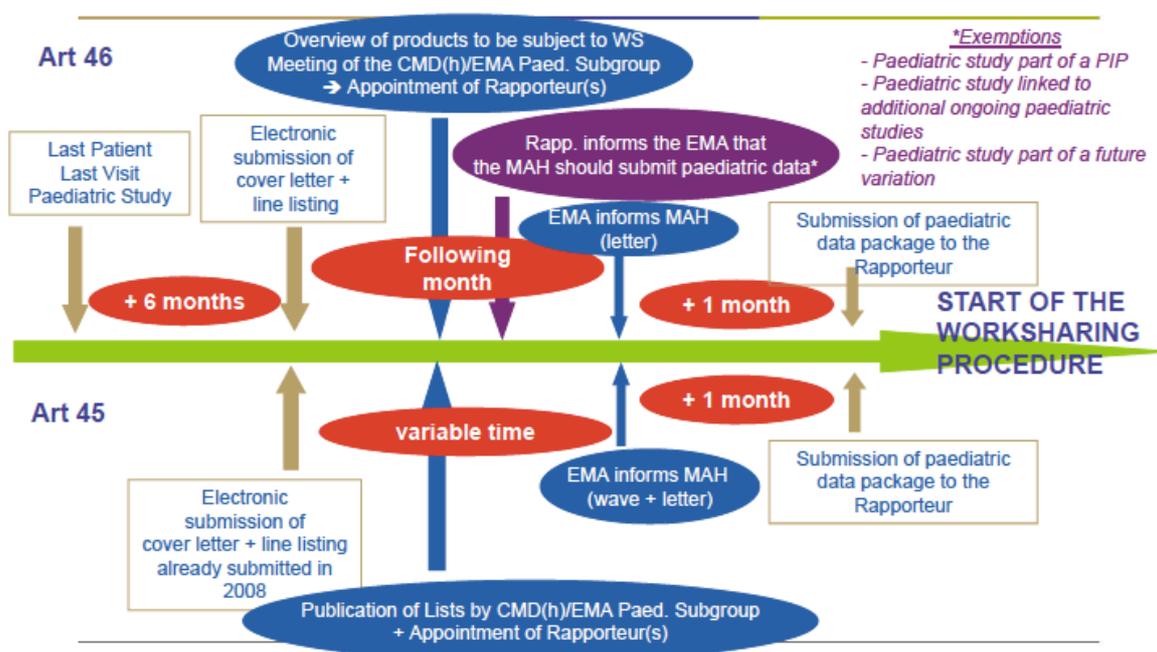


Figure 6. Etapes pour l'application des mesures « article 45 » et « article 46 »⁷⁰

II.3.6. Identification des médicaments à AMM pédiatrique

En vertu de l'article 32 du Règlement pédiatrique, une mesure d'identification des médicaments ayant fait l'objet d'un PIP et ayant donc obtenu une AMM dans une indication pédiatrique devait être mise en place¹. L'étiquette devait porter un symbole spécifique permettant sa reconnaissance par les prescripteurs en tant que médicament indiqué chez l'enfant sur la base d'études conformes au PIP. La notice devait également inclure un texte expliquant ledit symbole.

Cette mesure aurait permis aux industriels d'indiquer sur leurs conditionnements et sur leurs notices les médicaments ayant une indication pédiatrique qu'ils aient ou non fait l'objet d'un PIP car le symbole aurait dû s'appliquer également aux médicaments à indication pédiatrique autorisés et mis sur le marché avant la parution du Règlement pédiatrique.

La CE ainsi que le PDCO étaient censés travailler sur le sujet et publier au plus tard au 26 janvier 2008 le symbole choisi et les textes précis à insérer dans les notices en guise d'explication dudit symbole mais cette mesure reste à l'heure actuelle, et plus de 10 ans après la mise en place du Règlement, en suspens.

Devant être implémentée au plus tard en 2010, la mesure d'identification semble avoir été oubliée au profit d'un nouveau pictogramme publié au Journal Officiel du 16 avril 2017 à apposer sur les conditionnements extérieurs des médicaments à effets tératogènes ou foetotoxiques⁸⁵ (Figure 7).



Figure 7. Pictogramme à apposer sur les conditionnements extérieurs de certains médicaments ou produits à effets tératogènes ou foetotoxiques⁸⁶

II.4. Conclusion

Les discussions sur ce pictogramme reprendront peut être à l'avenir bien que « *du point de vue du Comité, le risque principal est la mauvaise compréhension du symbole* » (traduction du document *Recommendation of the Paediatric Committee to the European Commission regarding the symbol*)⁸⁷.

Quoiqu'il en soit, le Règlement pédiatrique, applicable depuis 10 ans, a vu la majorité de ses mesures mises effectivement en place notamment la création d'un comité pédiatrique, le PDCO, la mise en place d'un Réseau Européen pour la Recherche en Pédiatrie et de bases de données sur les essais cliniques pédiatriques.

La mesure la plus conséquente, la plus contraignante mais également la plus porteuse d'espoirs pour le développement de médicaments pédiatriques est sans nul doute le **Plan d'Investigation Pédiatrique** dont il va être question dans la suite de ce travail.

III. LE PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE EUROPEEN

III.1. Qu'est-ce qu'un PIP ?

Comme ce travail l'a introduit dans sa partie II.3.1., le **Plan d'Investigation Pédiatrique ou PIP** est une mesure mise en place à la suite du Règlement pédiatrique européen n°1901/2006.

Ledit règlement donne 2 définitions pour présenter ce nouveau requis¹ :

- article 1 : *« 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 15 : *« le plan d'investigation pédiatrique précise le calendrier envisagé et les mesures prévues pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique susceptibles d'être concernés. En outre, il décrit toute mesure qui sera éventuellement prise pour adapter la formulation du médicament de façon à rendre son utilisation plus acceptable, plus facile, plus sûre ou plus efficace pour différents sous-ensembles de la population pédiatrique ».*

Concrètement, un PIP se présente sous la forme d'un dossier dont le contenu, rédigé par le futur demandeur d'AMM, doit décrire⁶⁴ :

- sur quelle(s) catégorie(s) d'âge seraient menées des investigations cliniques et, si certaine(s) catégorie(s) sont omises, une justification scientifique et documentée doit être apportée ;
- comment est-ce que l'efficacité et la sécurité d'utilisation de ce médicament seraient démontrées chez ces catégories de patients, c'est-à-dire comment est-ce que des recherches sur les populations pédiatriques seraient conduites, suivant quel protocole, quels échéanciers et délais, quels moyens mis en œuvre etc. ;
- comment est-ce que serait assurée la qualité pharmaceutique, c'est-à-dire comment la forme galénique du candidat médicament serait adaptée à une forme qui convienne aux populations pédiatriques ;

La partie traitant du PIP correspond à la partie D du dossier présenté pour évaluation au PDCO, conformément au guideline 2014/C 338/01 arrêtant les modalités pour le format et le contenu que doivent respecter les demandes d'approbation ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique⁸⁸. L'EMA met également à disposition une aide (ou template) pour préciser les informations attendues dans les parties B à E⁸⁹.

Les parties du dossier sont :

- **Partie A** : informations administratives et données sur le produit étudié⁸⁸ ;

Cette partie doit être intégralement renseignée avec les noms et adresses du demandeur, les coordonnées de la personne de référence, la dénomination de la substance active, le type de médicament développé avec le cas échéant son mécanisme d'action, la classe pharmacothérapeutique, le code ATC, les formes pharmaceutiques développées ainsi que le dosage, la voie d'administration, la formulation etc.

- **Partie B** : développement pharmaceutique général du médicament étudié⁸⁸ ;

Cette partie doit discuter des points suivants : des mesures prises pour chaque indication et chaque sous-population pour satisfaire aux requis du Règlement pédiatrique, de la pathologie pédiatrique visée avec les similarités et différences potentielles avec l'adulte, les différences entre les sous-ensembles pédiatriques, la prévalence, l'incidence, les méthodes existantes de diagnostic et de traitement, les bénéfices escomptés (au regard des effets indésirables, des erreurs médicamenteuses, de la non-disponibilité de traitement autorisé sur le marché par exemple).

- **Partie C** : demande de dérogation (waiver)⁸⁸;

Les justifications scientifiques de cette demande (revue de littérature ou observations sur des modèles non-cliniques) doivent être présentées, qu'il s'agisse d'un manque probable d'efficacité ou de sécurité dans une sous-population ou dans la totalité de la population pédiatrique, d'une absence de la maladie traitée chez l'enfant ou d'une insuffisance d'intérêt thérapeutique significatif.

- **Partie D** : PIP proposé pour avis au PDCO⁸⁸ ;

Cette partie doit se concentrer sur le développement du candidat médicament dans la population pédiatrique.

Une sous-partie doit décrire l'indication pédiatrique visée (diagnostic, traitement,

prévention), les tranches d'âge étudiées et leur justification, les informations sur le développement pharmaceutique du produit adéquat aux différents âges pédiatriques, les résultats des études menées chez l'adulte le cas échéant ou le planning d'étude envisagé, un résumé des résultats de développement non-clinique et les conclusions des experts.

Des discussions doivent être incluses quant aux données disponibles sur les populations pédiatriques (revue littérature, rapports d'utilisation hors-AMM, effets de classe etc.), à l'adaptabilité de forme galénique existante et au besoin de l'adapter en accord avec le *Guideline for pharmaceutical development of medicines for paediatric use* (par exemple, réalisation d'une forme dispersible plutôt qu'une forme solide, d'un comprimé plus petit et/ou d'un autre dosage). Doivent également se trouver dans cette partie les descriptions des recherches non-cliniques spécifiques à l'obtention de données pertinentes pour un usage pédiatrique pour démontrer la pharmacologie et la toxicologie du médicament étudié.

Mais la majeure partie de ce module va traiter des recherches cliniques pédiatriques proposées à l'étude : la stratégie doit être discutée et justifiée (design de l'étude, type, méthodologie, dose proposée, type de contrôle, taille de l'échantillon, durée de traitement, critères d'inclusion/exclusion), de même que les potentielles extrapolations à partir de données chez l'adulte ou entre les différentes sous-populations pédiatriques, les données à récolter et les échéances etc.

- **Partie E** : demande de report (deferral)⁸⁸;

Cette partie se justifie quand le demandeur prévoit de ne pas pouvoir déposer les résultats des études cliniques ou de toutes autres mesures du PIP non initiées ou inachevées au moment de la soumission de la demande d'AMM. Le demandeur peut alors faire la requête d'un report à la condition de fournir des données suffisantes (techniques, scientifiques, de santé publique) venant justifier la demande.

- **Partie F** : annexes⁸⁸.

Les annexes potentielles peuvent être : des références de données de littérature, une brochure investigateur ou le protocole d'étude, le dernier plan de gestion des risques ou RCP approuvé, une copie de chaque requête scientifique déposée à l'EMA, à une autorité

nationale et les réponses apportées (scientific advice), etc.

III.2. Portée et hors portée

III.2.1. Portée

La présentation d'un PIP au PDCO et des résultats d'études cliniques obtenus conformément au PIP approuvé est nécessaire¹ :

- à l'obtention d'une AMM pour un médicament à usage humain non autorisé dans la Communauté Européenne, revendiquant une indication pédiatrique ou non, présentée après l'entrée en vigueur du Règlement pédiatrique (**article 7** du Règlement pédiatrique¹) ;
- à l'obtention d'une nouvelle indication (pédiatrique ou non), d'une nouvelle forme pharmaceutique et/ou d'une nouvelle voie d'administration pour les médicaments autorisés et sous protection de droits de propriété intellectuelle tels qu'un certificat complémentaire de protection (CCP) ou un brevet (**article 8** du Règlement pédiatrique¹).

Dans le contexte dicté par l'article 8, il faut se référer à 2 guidelines⁹⁰ qui introduisent la notion de « nouvelle indication » : le *Guideline on the elements required to support the significant clinical benefit in comparison to existing therapies of a new therapeutic indication in order to benefit from an extended (11-year) marketing protection*⁹¹ et le *Guideline on a new therapeutic indication for a well established substance*⁹².

Selon ces 2 guidelines, sont définies comme étant une « nouvelle indication » :

- une indication pour une nouvelle pathologie cible ;
- une indication pour un nouveau stade d'une maladie ;
- une indication pour une même maladie mais pour une population cible étendue ;
- un changement de traitement de seconde ligne à un traitement de première ligne ;
- un changement de traitement en combinaison à un traitement en monothérapie ;
- un changement d'un traitement à prendre sur le court terme à un traitement au long court etc.

Un manquement dans la présentation de ces données pour les médicaments entrant dans le champ des articles 7 ou 8 conduit automatiquement au refus d'évaluation et donc d'octroi d'AMM ou de la variation correspondante⁷⁰. C'est pour cette raison que le PIP introduit par le Règlement pédiatrique est considéré comme un système d'obligations.

Pour les médicaments autorisés non couverts par des droits de propriété intellectuelle (les génériques, les princeps sur le marché depuis plusieurs années), la présentation d'un PIP est d'application volontaire si le demandeur a comme projet de développer une indication pédiatrique, sans préjudice du droit de demander également une indication chez l'adulte.

On parle dans ce cas de **Paediatric Use Marketing Authorisation** ou **PUMA**.

Elle a généralement lieu, bien que de rares exemples aient été constatés depuis la mise en place du Règlement pédiatrique en 2007, lors d'une demande d'AMM pour un usage pédiatrique pour un médicament autorisé ou qui a été autorisé dans un des Etats-membres (**article 30** du Règlement pédiatrique¹).

En effet, un des seuls exemples pouvant étayer ce propos est le cas de l'HEMANGIOL® développé par les laboratoires Pierre Fabre⁶⁴. Ce traitement est autorisé depuis 2014 dans les cas d'hémangiomes infantiles prolifératifs, lesquels se traitaient auparavant par une corticothérapie (sans efficacité significative), des agents anti-angiogéniques (plus efficaces mais en prescription hors-AMM et provoquant de nombreux effets secondaires) ou une intervention chirurgicale.

Le principe actif de l'HEMANGIOL® est le chlorhydrate de propranolol, dont le princeps est l'AVLOCARDYL® détenu par le laboratoire AstraZeneca. Cette molécule est un bêta-bloquant utilisé depuis de nombreuses années (donc plus couvert par des droits de propriété intellectuelle et autorisé dans la Communauté Européenne) dans certaines pathologies cardiaques notamment l'hypertension artérielle, le traitement au long cours après un infarctus du myocarde ou les traitements de certains troubles du rythme.

C'est par sérendipité que furent découvertes les propriétés du propranolol sur les hémangiomes infantiles : une équipe du service de dermatologie du CHU de Bordeaux, en 2007, a traité un nourrisson atteint de cette pathologie par corticothérapie.

L'enfant a alors développé une myocardiopathie hypertrophique obstructive pour laquelle du propranolol a été instauré. Une amélioration rapide de l'hémangiome a été constatée.

Les laboratoires Pierre Fabre ont alors saisi cette opportunité pour bâtir un PIP et mener des études cliniques sur les enfants. Déposé auprès de l'EMA en février 2009, le PIP a été approuvé en octobre 2009 pour aboutir à une AMM via l'article 30 du Règlement pédiatrique (PUMA) le 23 avril 2014⁹⁷.

III.2.2. Hors portée

Les produits de santé qui n'entrent pas dans le champ d'application du PIP¹ (article 9 du Règlement pédiatrique) sont les produits autorisés au titre de la *Directive 2001/83/CE* aux articles :

- n° 10 soit les médicaments **génériques** (sauf demande de PUMA décrite en III.2.1.) ;
- n° 10 bis soit les médicaments à base de **substances actives d'usage bien établi**, c'est-à-dire les médicaments dits « well-established use » (sauf demande de PUMA décrite en III.2.1.) ;
- n° 13 à 16 soit les médicaments **homéopathiques** ;
- n° 16 bis à 16 decies soit les médicaments à **base de plantes**.

De caractère obligatoire ou non, la procédure de dépôt, d'évaluation et d'avis relatif à un PIP et la procédure pour une demande d'AMM associée à un PIP reste la même et n'est pas fonction du cas dans lequel le demandeur se trouve. Elle suit un cheminement particulier à respecter.

Les industriels doivent donc réfléchir et bâtir bien en amont de la demande d'AMM leur PIP au risque de se voir refuser l'AMM car au dossier de demande « classique » sous forme eCTD doivent également être joints :

- les résultats des études menées en conformité avec le PIP approuvé ;
- la décision de l'EMA approuvant le PIP et les éventuelles modifications ayant fait suite ;
- l'attestation de l'EMA sur la conformité des données cliniques présentées au PIP approuvé et/ou modifié.

III.3. Chronologie

III.3.1. Pour l'évaluation d'un PIP

Il est précisé dans l'article 16 du Règlement pédiatrique que le PIP ainsi que sa demande d'approbation doivent être déposés « au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études pharmacocinétiques humaines, effectuées sur des adultes »¹.

La fin des études de pharmacocinétique chez l'adulte correspond à la fin de la phase I de recherche clinique. Le demandeur est donc censé disposer de suffisamment de temps pour conduire des études chez l'enfant et demander une AMM en se basant sur des données solides d'utilisation du médicament en question dans la population pédiatrique¹.

Lors de la demande de commentaires au sujet du guideline sur le format et le contenu d'un PIP⁹⁴, les industriels ont fait part de leurs inquiétudes quant à ce timing et aux différences d'interprétation de la période énoncée comme « fin des études de pharmacocinétique chez l'adulte ».

Le moment de la soumission du PIP à l'EMA a donc été revu pour être fixé à :

- la fin des études de pharmacocinétique chez l'adulte, donc des essais initiaux de tolérance ;
- ou l'initiation de la phase II chez l'adulte mais avant que les essais pivot ou de phase III ne soient initiés.

Bien évidemment, la soumission du PIP pendant ou même avant les essais de pharmacocinétiques est la bienvenue mais l'EMA considérera comme injustifiée la présentation d'un PIP pendant la phase III chez l'adulte ou après avoir débuté des essais chez l'enfant⁷⁰.

La procédure à suivre doit être la suivante (Figures 8, 9 et 10):

- l'industriel doit informer l'EMA de son intention de soumettre un PIP au moins 2 mois avant la date supposée de dépôt. Pour ce faire, l'EMA met à disposition un formulaire spécifique pour le dépôt d'une lettre d'intention ou « Form for the letter of intent »⁹⁰ ;

- en se basant sur les dates de réunion du PDCO, l'EMA publie des échéances précises de soumission pendant lesquelles le demandeur doit fournir le dossier complet décrit au paragraphe III.1. ainsi qu'un formulaire de demande dûment renseigné⁹⁰.

- après réception du dossier contenant le PIP proposé, l'EMA nomme un rapporteur, un coordinateur et des évaluateurs techniques et en informe le demandeur¹.

Le coordinateur nommé joue un véritable rôle d'interface entre le comité et le demandeur tout au long de la procédure dans le cas de demande de réunion, d'informations supplémentaires et/ou de conseil scientifique (scientific advice)⁷⁰.

Le rapporteur dirige la revue du PIP et fait part de ses critiques. De par son expérience, il apporte son expertise pour la rédaction du summary report et du draft de l'opinion générale du PDCO.

Les évaluateurs sont bien évidemment là pour apporter une expertise additionnelle à l'évaluation du dossier.

- l'EMA¹ dispose alors d'un délai de 30 jours pour statuer quant à la validité de la demande et adresse son rapport au PDCO. Il est spécifié dans le Règlement pédiatrique que si l'EMA en exprime le besoin, le demandeur se voit tenu de présenter des documents complémentaires ou d'assister à une réunion dite de pré-soumission. Le délai de 30 jours se voit dans ce cas suspendu jusqu'à ce que le demandeur ait fourni les informations requises.

PIP Procedure Timelines Applicant "Intention" & EMA Validation Phases

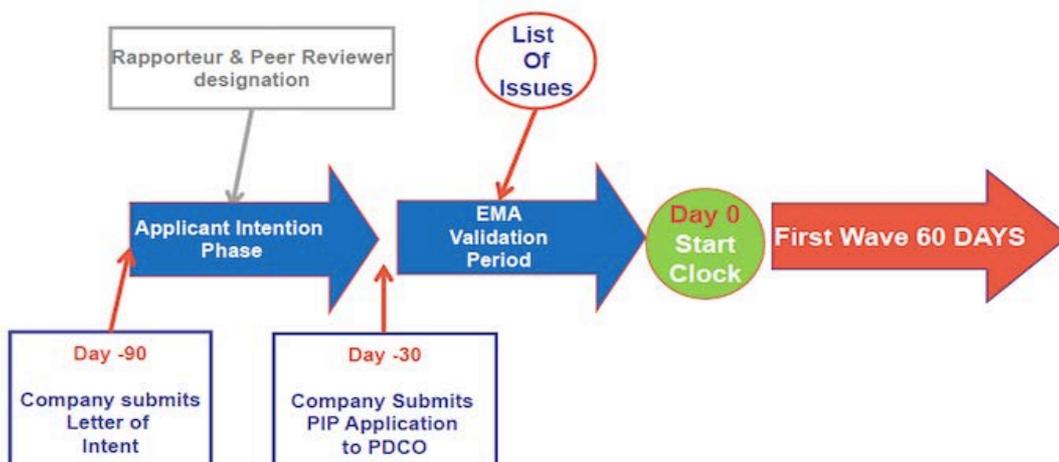


Figure 8. Etapes pour la validation du PIP : de la soumission de la lettre d'intention au J0 de l'évaluation⁷⁰

- le délai accordé au PDCO¹ s'élève ensuite à 60 jours pour évaluer le PIP proposé et donner un avis. Le PDCO doit estimer si le protocole d'étude pédiatrique proposé permettra l'obtention de données pertinentes sur l'utilisation du médicament dans les populations pédiatriques (ou sur certains sous-groupes) et sur les bénéfices thérapeutiques attendus. De même, une réflexion doit être menée sur la cohérence de la forme pharmaceutique développée pour garantir une utilisation plus sûre, plus efficace et plus pratique dans la population pédiatrique.

PIP Procedure Timelines First Wave

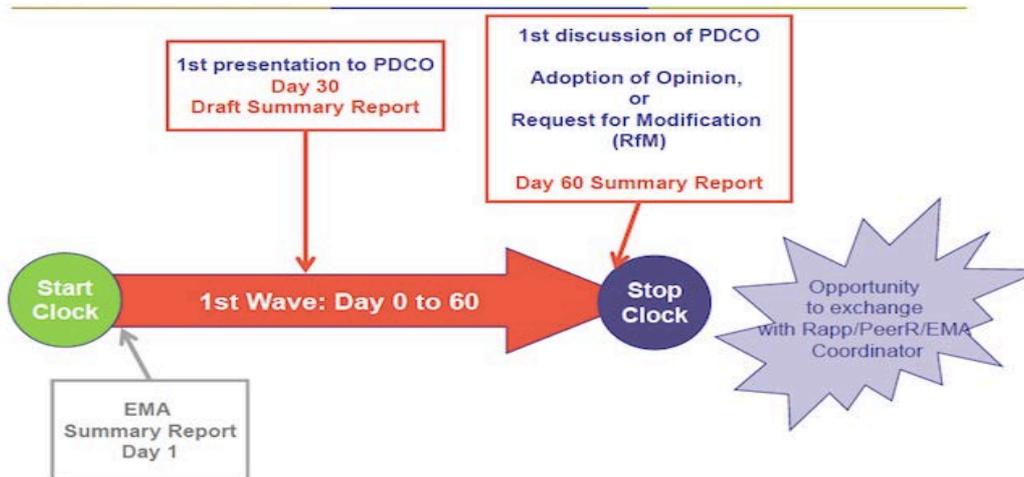


Figure 9. Etapes pour la validation du PIP : du J0 de l'évaluation à l'avis du PDCO⁷⁰

- le PDCO peut, au cours de son évaluation, solliciter le demandeur pour répondre à des questions supplémentaires ou l'inviter à effectuer des modifications sur le protocole pédiatrique envisagé ou sur la formulation à adapter. Dans ce cas ou dans la situation où le demandeur, par le biais de son rapporteur requiert une réunion, le délai d'évaluation est suspendu et prolongé de maximum 60 jours supplémentaires.
- à la fin de la procédure d'évaluation, le PDCO rend un avis favorable ou défavorable quant au contenu du PIP et le transmet à l'EMA (**procédure dite article 25**).

L'EMA a alors la charge de transmettre l'avis dans les 10 jours au demandeur¹.

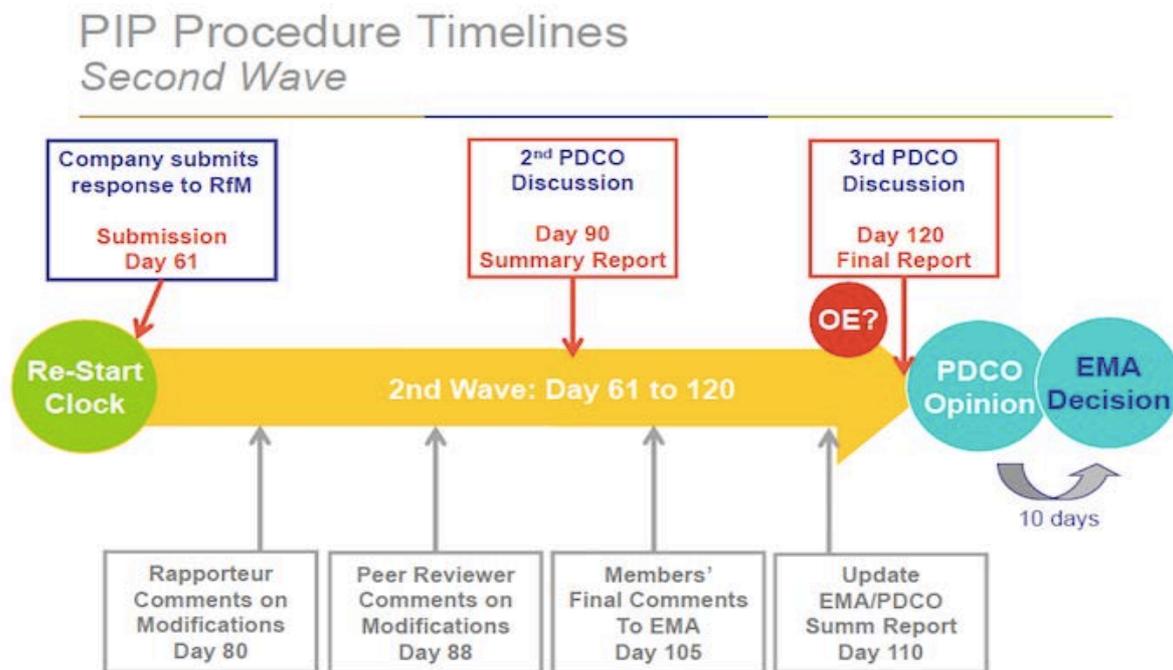


Figure 10. Etapes pour la validation du PIP : de la réponse aux questions à la décision de l'EMA⁷⁰

- dans les 30 jours¹ suivant la réception de l'avis du PDCO, le demandeur peut faire la requête d'une nouvelle évaluation de son PIP en adressant la demande à l'EMA. Elle doit alors être écrite et justifiée de manière détaillée. Trente jours sont alors encore accordés au PDCO pour rendre un nouvel avis dûment motivé et justifié.

Dans le cas où les 30 jours se sont écoulés après l'envoi au demandeur du premier avis du PDCO sans retour de sa part ou dans le cas où un second avis a été demandé au PDCO, l'avis est considéré comme définitif¹.

L'EMA a alors 10 jours pour adopter non plus un avis mais une décision ferme communiquée au demandeur. Les décisions de l'EMA sont également publiées.

Par exemple (Figure 11)⁹⁵, au mois de mars 2017, ont eu lieu du 21 au 24 mars les réunions mensuelles du PDCO, dates pour lesquelles l'EMA a publié le compte-rendu détaillé (« Minutes ») des réunions, l'agenda et le rapport mensuel des opinions délivrées par le PDCO (Annexe II). Sur l'année 2016⁹⁶, 11 rapports ont été publiés contenant les opinions délivrées par le PDCO pour un total d'environ 130 rapports émis à ce jour depuis 2007 (à la date du mois de juillet 2017).

Meetings Calendar

March 2017 Select date to display events/meetings

M	T	W	T	F	S	S
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

Year:

Month:

[SUBMIT ▶](#)

21/03/2017 - 24/03/2017 : PDCO
[Paediatric Committee \(PDCO\): 21-24 March 2017](#)

The Paediatric Committee (PDCO) is the committee that is responsible for assessing the content of paediatric investigation plans, which describe how a medicine should be studied in children, as well as waivers and deferrals.

Paediatric Committee (PDCO): 21-24 March 2017

Details | **Documents** | **Multimedia**

Name	Language	First published	Last updated
Minutes - PDCO minutes of the 21-24 March 2017 meeting	(English only)	11/05/2017	
Agenda - PDCO agenda of the 21-24 March 2017 meeting	(English only)	23/03/2017	
PDCO monthly report of opinions on paediatric investigation plans and other activities 21-24 March 2017	(English only)	11/04/2017	

Figure 11. Calendrier du mois de mars 2017 des réunions du Comité Pédiatrique et documents associés (agenda, minutes, report of opinions)⁹⁵

La décision favorable adoptée par l'EMA engage le demandeur à réaliser des essais cliniques pédiatriques en respectant les termes du PIP approuvé.

L'article 22 du Règlement pédiatrique¹ mentionne tout de même que si le demandeur rencontre des difficultés à mener les études mentionnées dans le PIP approuvé au point que sa réalisation en devient impossible ou compliquée, les termes peuvent être modifiés via une requête motivée et détaillée auprès du PDCO.

Elles sont gratuites et peuvent également porter, à défaut d'une modification des termes du PIP approuvé, sur un report ou une dérogation de réaliser telle ou telle mesure à la condition *sine qua non* qu'elles soient justifiées.

III.3.2. Pour l'évaluation d'une demande d'AMM

La bonne conduite des essais cliniques approuvés par l'EMA ou une situation suffisamment justifiée en référence à l'article 22 est dans tous les cas nécessaire pour la validité d'une demande d'AMM présentée conformément à la *Directive 2001/83/CE*.

Le code communautaire européen valable pour tous les médicaments à usage humain est la *Directive 2001/83/CE*⁹⁷. Elle statue en son article 6 que nul médicament ne peut être mis sur le marché européen sans AMM préalable (sauf cas particuliers présentés en I.2.).

Depuis l'entrée en vigueur du Règlement pédiatrique, la présentation d'une demande d'AMM est acceptable si le demandeur présente à minima, aux autorités nationales ou à l'EMA¹:

- la décision d'approbation du PIP ;
- les résultats obtenus via les essais décrits dans le PIP approuvé ;
- ainsi que les éléments décrits à l'article 10 paragraphe 3 de la *Directive 2001/83/CE* (nom du médicament, la description du procédé de fabrication, la posologie, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration etc.).

Avant de soumettre son dossier aux autorités pour évaluation et accord d'une AMM, le demandeur doit se conformer à une étape dite de vérification de conformité (**compliance check**)^{70,90}.

La procédure citée dure environ 2-3 mois car elle comprend l'envoi d'une lettre d'intention au moins 1 mois avant le dépôt pour faire la requête d'une évaluation de la

conformité puis 30 à 60 jours d'évaluation par le PDCO et 10 jours de plus pour bâtir le rapport de compliance⁹⁸.

La vérification de conformité ne permet néanmoins aucune négociation, aucun ré-examen, aucune suspension du planning d'évaluation (dit « clock-stop ») et ne consiste pas en l'évaluation de sécurité et d'efficacité des données d'étude récoltées mais seulement en une vérification administrative des éléments obligatoires⁹⁸.

Si le demandeur a respecté à la lettre tous les engagements mentionnés dans le PIP approuvé par le PDCO, l'opinion rendue quant à la vérification de conformité est alors positive.

A l'inverse, si des conditions n'ont pas été respectées, comme dans les exemples ci-dessous, l'opinion est alors négative :

- Non-conformité dans la taille d'échantillon de patients. Par exemple, le PIP approuvé indique « au moins 200 patients, 50 par groupe » et les tailles d'échantillonnage se sont avérées être des groupes de 51, 54, 48 et 48 patients chacun ;
- Non-conformité dans l'âge des patients. Par exemple, « critère d'inclusion : enfants âgés de 2 mois soit entre 55 et 89 jours » mais certains enfants dans l'étude avaient 94 jours au moment de l'inclusion ;
- Non-conformité quant aux engagements sur les délais et les dates d'échéance. Par exemple, retard non justifié de 3 semaines.

Lors d'un symposium tenu en 2014⁹⁹, de nouveaux éléments ont été introduits pour alléger cette procédure de vérification de conformité et dorénavant celle-ci peut être réalisée directement auprès de l'EMA sans l'avis du PDCO ou alors directement auprès des autorités compétentes nationales comme présenté dans la figure 12^{98,70}.

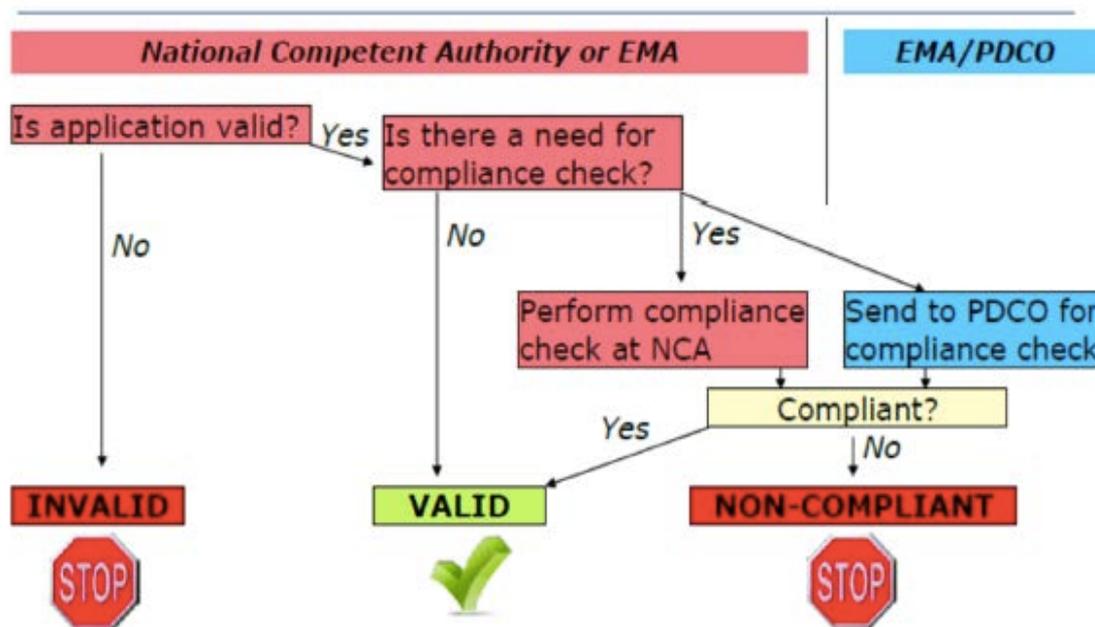


Figure 12. La procédure de vérification de conformité⁷⁰

Le PDCO, comme expliqué dans l'article 23 du Règlement pédiatrique, peut alors être sollicité par le demandeur avant d'engager la procédure de demande d'AMM. Il peut également être appelé par l'EMA ou par l'autorité nationale pour valider la demande si celle-ci ne comprend pas d'avis quant à une demande préalable de vérification de conformité ou s'il subsiste un doute.

Au moment de la présentation d'un dossier d'AMM en vue de son obtention, l'autorité sollicitée a le devoir de vérifier s'il respecte les conditions:

- de l'article 7 du Règlement pédiatrique, c'est-à-dire si le médicament n'est pas autorisé à ce jour dans la Communauté Européenne ;
- ou de l'article 8 du Règlement pédiatrique, c'est-à-dire si le dossier présenté correspond à une variation type II pour une nouvelle indication/voie d'administration/forme pharmaceutique associée à un médicament sous protection de ses droits de propriété intellectuelle ;
- ou de l'article 30 du Règlement pédiatrique, c'est-à-dire si le dossier présenté revendique au moins une indication pédiatrique pour un médicament autorisé ou ayant été autorisé dans la Communauté Européenne et n'étant plus sujet à des droits de propriété intellectuelle.

L'EMA pour une procédure centralisée ou l'autorité nationale compétente pour toute

autre procédure vérifie dans ce cas si le dossier présente bien les requis administratifs de rigueur, les éléments réglementaires nécessaires et les obligations attenantes au Règlement pédiatrique.

Cette étape qui consiste en d'autres termes à la vérification de la présence dans le module 1 de l'approbation par l'EMA du PIP et de l'opinion positive du PDCO quant à la conformité au PIP s'appelle la vérification de validité ou « **validation check** »¹.

Vérifications de conformité et de validité peuvent se réaliser en parallèle bien que la première étape soit recommandée en amont de l'étape de validation¹⁰⁰.

Enfin, il faut savoir qu'au cours de l'évaluation d'une demande d'AMM associée à un PIP, s'il est estimé que les études n'ont pas été menées en conformité avec les termes approuvés, les récompenses et incitations prévues aux articles 36 à 40 sont automatiquement refusées.

III.4. Récompenses et incitations

Une fois les procédures de vérifications de conformité et validité réalisées, les autorités compétentes procèdent à l'évaluation des informations présentées dans le dossier d'AMM.

Les données de sécurité obtenues grâce à des études pédiatriques sont également attentivement revues et peuvent amener à des récompenses si les évaluateurs estiment que les études sont conformes au PIP approuvé.

Il faut noter que c'est seulement la conduite des essais cliniques en conformité avec le PIP qui est récompensée et non pas l'obtention de résultats encourageants chez l'enfant : on parle d'obligation de moyens et non pas de résultats.

III.4.1. Incitations

Le Règlement pédiatrique est décrit comme un système d'obligations amenant à des récompenses mais également comme un système d'incitations¹.

A l'article 26, il est spécifié que les conseils scientifiques (**scientific advice**) et l'assistance pour le protocole (**protocol assistance**) demandés auprès de l'EMA sont **exemptés de paiement**, qu'ils aient lieu avant la présentation du PIP (donc au moment

de sa conception) ou au cours de la mise en œuvre de celui-ci.

Cette aide, en plus d'être gratuite, est d'un intérêt non négligeable pour les industriels qui ont l'occasion d'être épaulés pour :

- l'élaboration et la mise en œuvre de la pharmacovigilance ;
- l'élaboration et la mise en œuvre des systèmes de gestion des risques ;
- l'élaboration et la conduite des études cliniques nécessaires à la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité.

Une autre incitation est évoquée dans l'article 31 et concerne l'**accès automatique à la procédure centralisée** pour une demande de PUMA et si le demandeur le souhaite. Les redevances étant partiellement exemptées jusqu'à un an après l'obtention du PUMA, déposer un dossier pour une procédure centralisée est alors rentable pour le demandeur : à moindre coût, le médicament est commercialisable dans toute l'Europe, favorisant donc une rentabilité plus grande et plus rapide⁶⁴.

L'article 40 introduit une autre forme d'incitation destinée aux produits visés à l'article 30 : il s'agit des « **programmes-cadres** »¹⁰¹ qui ont été mis en place par l'UE en guise de financement européen de la recherche. Le Règlement pédiatrique a ainsi imposé que ces programmes-cadres concernent également la recherche sur les médicaments pédiatriques. Les demandeurs peuvent bénéficier de ce financement pour la réalisation de leurs études cliniques après évaluation de leur projet par la CE, le Parlement Européen, les Etats-membres et les experts scientifiques aux conditions suivantes^{64,101} :

- l'étude doit être conduite dans plus d'un pays de l'UE, un état associé et/ou un pays tiers ;
- le financement est accordé à la suite d'un appel à projet émis par l'EMA sur la base des listes de besoins thérapeutiques dont la dernière en date a été publiée en 2013 : « *Comments from the public consultation on the revised priority list of off-patent medicines for children* ».

La liste des incitations et récompenses accordées par la CE associées à celles accordées par chaque Etat-membre est résumée dans « *Inventory of Community and Member State rewards and incentives to support research into, and the development and availability of, medicinal products for paediatric use* »¹⁰².

La liste des laboratoires ayant bénéficié d'une incitation doit être publiée au moins une fois par an et régulièrement mise à jour par la CE (article 50). Les entreprises ayant eu droit à des récompenses sont également concernées par la publication accessible au public de la CE.

Pour information, il n'existe pas à l'heure actuelle de rapport de la CE conforme aux obligations de l'article 50. Seuls les rapports de l'EMA¹⁰³ devant servir de base à l'élaboration des listes de la CE, lesquels se nomment les « *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* », sont à ce jour disponibles et consultables sur le site de l'EMA.

III.4.2. Récompenses

L'article 36, paragraphe 1, du Règlement pédiatrique introduit la règle générale pour l'obtention de récompenses. En effet, elles sont accordées à partir du moment où la vérification de conformité a conclu à une conduite des essais cliniques conformément aux termes approuvés du PIP, que l'évaluation conduise ou non à une AMM pédiatrique¹.

La première forme de récompense décrite dans l'article 36 concerne les médicaments non autorisés sur le marché (article 7) et ceux autorisés et encore sous couverts de droits de propriété intellectuelle (article 8)¹.

Si l'évaluation du dossier a amené l'EMA ou les autorités nationales à considérer que les études ont été conduites conformément au PIP, le titulaire se voit gratifier d'une extension de **6 mois supplémentaire de protection du brevet ou du CCP**.

Cette récompense doit néanmoins remplir les 2 conditions suivantes : le produit doit être autorisé dans tous les Etats-membres et mention doit être faite dans la notice et le RCP du médicament que des études ont été menées chez l'enfant (et ont ou n'ont pas été concluantes).

Il a été accordé en 2015 une prolongation de 6 mois du CCP de 28 substances actives (par rapport à un total de 13 CCP étendus en 2014)¹⁰³ : c'est notamment le cas pour le laboratoire Boehringer Ingelheim et sa spécialité SPIRIVA® (DCI : tiotropium bromide) dont l'extension de CCP a été accordée en 2015 par les offices nationaux des brevets de Roumanie et de République Tchèque.

Tableau 1. Liste des laboratoires/produits ayant reçu une extension de CCP en 2015

Company	Invented name(s)	INN	SPC extension granted in 2015	SPC extension pending in 2015
Boehringer Ingelheim	Spiriva	Tiotropium bromide	Czech Republic Romania	
Sanofi Pasteur MSD	Gardasil	Vaccine against human papillomavirus	Austria Denmark France Greece Ireland Italy Luxembourg Spain Sweden	Germany Netherlands
Celgene Europe Limited	Abraxane	Paclitaxel		Germany

Les industriels doivent tout de même garder en tête que la demande d'extension d'un CCP déjà délivré doit se faire au plus tard 2 ans avant son expiration et qu'au total la durée du CCP ajoutée à celle de l'extension ne pourra pas excéder 5 ans⁶⁴.

Les médicaments répondant à l'article 30 obtiennent quant à eux comme récompenses¹⁰⁴ :

- le droit de garder le **nom de marque** du médicament commercialisé détenu par le même titulaire et contenant la même substance active pour profiter de sa renommée ;
- un système dit « **8 + 2** » : 8 ans de protection des données (c'est-à-dire qu'aucun concurrent n'a accès aux données du dossier d'AMM) et 2 ans en plus d'exclusivité commerciale (c'est-à-dire que pendant ces 2 années supplémentaires, aucun médicaments à base de la même substance active et traitant la même affection ne peut être commercialisé).

Concernant les pathologies pédiatriques pouvant prétendre à la désignation de maladies orphelines, les médicaments pédiatriques développés pour ce genre d'affection et présentés dans ce sens peuvent prétendre également à des récompenses. Un médicament orphelin correspond à un traitement pour une affection menaçant le

pronostic vital ou entraînant une invalidité chronique et ne touchant pas plus de 5 personnes sur 10 000 dans la Communauté Européenne¹⁰⁵.

Décrites à l'article 37¹, les récompenses associées à ce statut sont une extension de **2 ans supplémentaires d'exclusivité commerciale** s'ajoutant aux 10 ans d'office accordés au titre de la désignation orpheline.

Au cours de l'année 2015, seul un médicament orphelin a pu bénéficier de cette récompense : il s'agit de SOLIRIS® (DCI : éculizumab) du laboratoire Alexion Europe SAS, indiqué pour le traitement de l'adulte et de l'enfant atteints d'une maladie génétique rare appelée syndrome hémolytique et urémique atypique¹⁰³.

III.5. Cas de non soumission de PIP

Les procédures du paragraphe III.3. sont obligatoires pour les médicaments entrant dans le champ décrit dans les articles 7 et 8 du Règlement pédiatrique.

Néanmoins, certaines exceptions sont possibles : des dérogations (ou « **waivers** ») peuvent être sollicitées par le demandeur ou d'office appliquées ou des reports (ou « **deferrals** »).

Ces dispositions ne prorogent en rien l'obtention d'une AMM. En effet, la décision de l'EMA d'accorder une dérogation (spécifique produit ou de classe) ou un report remplace la présentation des données d'études conduites conformément au PIP approuvé au moment de la soumission d'une demande d'AMM.

III.5.1. Dérogation

Le demandeur peut, au cours de son développement, demander une **dérogation**. Ceci lui permet de s'affranchir de la présentation d'un PIP.

La dérogation peut être⁷⁰ :

- totale c'est-à-dire que le demandeur est exempté de présenter un PIP pour la totalité de la population pédiatrique ;
- partielle c'est-à-dire que le demandeur est exempté de présenter un PIP pour une ou plusieurs sous-parties de la population pédiatrique (pour les sous-ensembles non concernés par la dérogation, les procédures décrites en III.3. s'appliquent).

Elle peut concerner un médicament spécifique (exemple : dérogation obtenue le 11 août 2009 pour la desvenlafaxine suite au PIP proposé n°EMA-000523-PIP01-08¹⁰⁶) ou une classe thérapeutique entière (exemple : la classe des molécules PPAR ou peroxisome proliferator activated receptor gamma regulator), sur requête du demandeur ou de la propre initiative du PDCO.

Les demandes de dérogations suivent la même procédure dite « article 25 ».

Pour les dérogations par classe, la procédure est allégée et ne consiste qu'en l'adoption par l'EMA de l'avis du PDCO dans les 10 jours suivant la réception de ce même avis, lequel sera annexé à la décision définitive.

Une telle requête ne sera accordée que si elle est dûment justifiée et si le médicament ou la classe thérapeutique¹ :

- est supposé n'être ni sûr ni efficace sur la population pédiatrique (ou sur un de ses sous-ensemble) ;
- la pathologie pour laquelle le médicament est développé n'existe pas chez l'enfant en général ou chez une sous-population spécifique ;
- le médicament ne présente pas ou peu d'intérêt thérapeutique majeur par rapport aux traitements présents sur le marché.

Selon l'article 14 du Règlement pédiatrique¹, l'EMA doit tenir à jour une liste accessible au public de toutes les dérogations accordées. Il s'agit de la liste nommée « *Opinions and decisions on paediatric investigation plans*¹⁰⁷ » dans laquelle le sigle « W » correspond à une décision de dérogation totale et le sigle « RW » correspond à un refus d'accorder une dérogation totale.

Cette liste se présente sous la forme d'un navigateur de recherche permettant de retrouver les décisions accordées par substance active, par nom de marque ou par aire thérapeutique (consultable au lien suivant :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129).

EMA-001473-PIP01-13	
Overview	Decision
Invented name	-
Active substance	Acetylsalicylic acid / omeprazole
Decision number	P/0316/2013
PIP number	EMA-001473-PIP01-13
Pharmaceutical form(s)	Modified-release film-coated tablet
Condition(s)/indication(s)	Prevention of cerebrovascular embolism and thrombosis Prevention of ischaemic coronary artery disorders
Route(s) of administration	Oral use
PIP applicant	Pozen UK Limited United Kingdom E-mail: paediatrics@pozen.com Tel. +1 9199131030 Fax +1 9199131039
Decision type	W: decision granting a waiver in all age groups for all conditions/indications

Figure 13. Décision de l'EMA d'accorder une dérogation pour l'association aspirine/oméprazole¹⁰⁸

Dans l'exemple ci-dessus (Figure 13), l'association aspirine + oméprazole a reçu une dérogation totale le 19 décembre 2013 justifiée par le fait que ce médicament, dans l'indication étudiée de prévention des thromboses et embolismes cérébraux, ne présente pas de bénéfice thérapeutique majeur par rapport aux traitements existants¹⁰⁸.

L'EMA tient également une liste des classes thérapeutiques pour lesquelles une dérogation est d'office accordée qui apparaît dans l'annexe II du document « *Opinion of the Paediatric Committee on the review of the list of class waivers*¹⁰⁹ ».

Dans cette liste (Tableau 2), une dérogation de classe est par exemple accordée pour toutes les classes de médicaments développés pour le traitement des dysfonctions érectiles, au titre qu'elles ne s'observent pas dans les populations pédiatriques.

Tableau 2. Extrait du tableau des dérogations de classes accordées par l'EMA¹⁰⁹

Short table of the EMA class waivers (this list may be used for regulatory submissions until July 2018*):

Condition / Class of medicines	Decision date
Treatment of adenocarcinoma of the colon and rectum	21/04/2008
Treatment of adenocarcinoma of the pancreas	21/04/2008
Treatment of age-related macular degeneration	03/12/2007
Treatment of Alzheimer's disease	03/12/2007
Treatment of amyotrophic lateral sclerosis	03/12/2007
Treatment of basal cell carcinoma	03/12/2007
Treatment of benign prostatic hyperplasia	21/04/2008
Treatment of breast carcinoma	03/12/2007
Treatment of cervix and corpus uteri carcinoma	21/04/2008
Treatment of chronic lymphocytic leukaemia	21/04/2008
Treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (excluding chronic lung diseases associated with long-term airflow limitation, such as asthma, bronchopulmonary dysplasia, primary cilia dyskinesia, obstructive lung disease related to graft-versus-host disease after (bone-marrow) transplantation).	03/12/2007
Treatment of climacteric symptoms associated with decreased oestrogen levels, as occurring at menopause	03/04/2009
Treatment of coronary atherosclerosis	21/04/2008
Treatment of endometrial carcinoma	03/12/2007
Treatment of erectile dysfunction	21/04/2008

De même, la classe des molécules PPAR⁷⁰ sont exemptées de PIP car elles sont considérées comme ayant un mauvais profil de sécurité chez les enfants.

Il est néanmoins possible qu'une décision de dérogation accordée à un médicament spécifique ou à une classe soit révoquée¹. Au titre de l'article 14, paragraphe 3, les demandeurs sont alors tenus de présenter un PIP à partir du 36^e mois après la date de retrait de cette dérogation. Un des cas à présenter pour illustrer ce propos est celui du traitement du mélanome⁷⁰ : la dérogation totale de présentation de PIP a été révoquée le 14 juillet 2008 pour la tranche d'âge allant de 12 à 18 ans. Ainsi, à partir du 15 juillet 2011, les demandeurs ont eu à satisfaire les exigences des articles 7 et 8 du Règlement pédiatrique.

Les révocations de dérogation peuvent considérablement impacter les projets de développement. Si un demandeur prévoit de déposer une demande d'AMM dans les 3 ans après la révocation, l'opinion du PDCO pour passer l'étape de vérification de

conformité ne sera pas nécessaire à l'obtention de l'AMM/de la variation.

Si le projet de développement prévoit de déposer une demande d'AMM après les 36 mois réglementaires, la préparation, la soumission pour évaluation et l'obtention d'une opinion positive par le PDCO seront requises au moment de la soumission de la demande d'AMM. Dans ce cas, il est possible de demander un délai supplémentaire pour la réalisation de certaines études, ceci étant appelé dans le Règlement pédiatrique un report.

III.5.2.Report

Le demandeur est en droit de présenter une demande de report en parallèle de la présentation de son PIP à l'EMA¹.

Ce report (ou deferral), quand il est accordé, est une autorisation à commencer ses recherches pédiatriques ou certaines mesures telles que décrites dans le PIP après la présentation de l'AMM aux autorités concernées.

Il peut également s'agir d'une autorisation à ne pas finir certaines études comme prévu, c'est-à-dire les achever après dépôt du dossier d'AMM pour une ou plusieurs indications chez l'adulte.

Un report n'exempt cependant pas le demandeur de présenter un PIP complet au moment de sa soumission au PDCO et ne permet également pas de différer automatiquement toutes les mesures prévues en son sein bien que le report puisse être total (toutes les mesures sont reportées) ou partiel (certaines mesures sont autorisées à débiter ou être achevées après la demande d'AMM)⁷⁰.

Pour être autorisé, un report doit être dûment justifié sur la base de données scientifiques ou techniques ou relatives à la santé publique comme par exemple^{1,70} :

- la nécessité de conduire en premier lieu des études chez l'adulte pour avoir suffisamment d'informations avant d'initier les recherches chez l'enfant ;
- les études chez l'enfant risquent de se prolonger dans le temps et l'AMM chez l'adulte ne peut être différée ;
- des données non-cliniques complémentaires sont nécessaires avant le début de l'expérimentation dans la population pédiatrique ;
- des difficultés à développer une formulation ou forme galénique pédiatrique sont

rencontrées et l'AMM chez l'adulte ne peut être retardée.

C'est au PDCO que doivent être présentées les demandes de report. Celui-ci adopte tout d'abord un avis qui précise les délais à respecter par le demandeur. La procédure dite « article 25 » suit ensuite son cours tel que décrit en III.3.1. pour aboutir à la décision de l'EMA.

Les demandeurs ayant été autorisés à bénéficier d'un report sont tenus de soumettre une fois par an un rapport pour informer l'EMA du degré d'avancement des études pédiatriques : l'*Annual report on deferral granted in the paediatric investigation plan*¹¹⁰.

Pour un médicament répondant à la définition de l'article 7, le rapport annuel ne doit être envoyé qu'après l'AMM accordée dans l'indication chez l'adulte et, pour le premier rapport annuel, au minimum 1 mois avant la date anniversaire de l'AMM.

Pour les produits correspondant à l'article 8 ou 30, si le PIP est approuvé moins de 6 mois avant la date anniversaire de l'AMM de l'année n, le délai d'1 mois s'applique mais pour l'année n+1.

Si la date d'anniversaire de l'AMM (année n) est plus de 6 mois après l'approbation du PIP, le rapport est envoyé 1 mois avant la date d'anniversaire (année n).

Pour un PIP ayant obtenu un report, les procédures de vérification de la conformité et de la validité ne pourront alors qu'être partielles au moment de la soumission de l'AMM. Ce n'est qu'après avoir conduit les essais cliniques pédiatriques, après que la demande d'AMM chez l'adulte ait été évaluée et accordée, que le demandeur pourra se présenter pour vérifications de conformité et validité totales et ainsi être éligible aux récompenses qui lui reviennent de droit.

III.6. Conclusion

Le système de PIP prévu par le Règlement pédiatrique consiste en la présentation d'un plan d'action pour le développement pharmaceutique et clinique d'un médicament chez l'enfant.

Son seul but est de permettre le développement de thérapeutiques à destination des populations pédiatriques, autorisées sur des bases scientifiques et notamment sur des études cliniques.

Il mixe aussi bien des obligations, des incitations, des récompenses et même des sanctions.

Le système n'est pas figé et plusieurs cas de figure peuvent se présenter : des molécules inexistantes sur le marché, des médicaments autorisés, des produits encore protégés par leurs droits de propriété intellectuelle, des dérogations, des reports etc.

Les obligations s'appliquent aux produits dits articles 7 et 8, c'est-à-dire les nouveaux médicaments à ce jour non autorisés ou ceux autorisés avec des droits de protection intellectuelle en cours et pour lesquels une variation de type II est nécessaire. La présentation d'un PIP est alors obligatoire à la fin des études de phase I chez l'adulte ou, à défaut du PIP complet, une attestation autorisant le report ou la dérogation doit être sollicitée par le demandeur pour justifier la non-présentation des données cliniques pédiatriques au moment de la demande d'AMM.

Le système est dit incitatif car d'autres produits n'entrant pas dans le champs d'application des médicaments devant obligatoirement présenter un PIP peuvent tout de même le faire en vue de l'obtention d'un PUMA : cela s'applique surtout à des médicaments qui ne sont plus couverts par des droits de propriété intellectuelle et qui ont été ou sont autorisés dans l'UE. Il est également incitatif au regard des récompenses et incitations prévues par le Règlement pédiatrique : gratuité des conseils scientifiques, réduction des frais de soumission auprès de l'EMA, accès à la procédure centralisée, financement par des programmes-cadres, exclusivité commerciale, protection des données etc.

Les chiffres publiés par l'EMA pour l'année 2015¹¹¹ semblent attester de la bonne mise en place du PIP. Grâce au tableau 3, il est facilement constatable que, bien que variant, le nombre de nouveaux PIP évalués tourne autour de 200 par an pour un total, depuis la mise en place du Règlement pédiatrique, de 2017 PIP évalués.

Tableau 3. Nombres et types de soumissions évaluées par le PDCO¹¹¹

Application type	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Grand Total
Initial	109	313	301	322	192	184	214	172	210	2017
Modification	0	12	88	110	177	200	202	221	231	1241
Compliance check	0	12	36	49	59	59	64	92	74	445
Total p/a	109	337	425	481	428	443	480	485	515	3703

Source: PedRA.

Les évaluations de modification de PIP ont atteint leur paroxysme en 2015 et c'est en tout 515 demandes¹¹¹ de nouveaux PIP, de dérogations, de vérifications de conformité et de modifications qui ont été comptabilisées, chiffre également le plus élevé depuis la mise en application du Règlement pédiatrique.

Si cette mesure apparaît comme étant satisfaisante, qu'en est-il de son objectif principal qui était de rendre disponible sur le marché des thérapeutiques à destination des populations pédiatriques ? Une ébauche de réponse peut être donnée grâce au rapport à 5 ans de l'EMA¹¹². Ce rapport daté du 8 juillet 2012 fait cet état des lieux :

- Jusqu'en 2006, parmi les 317 médicaments autorisés via la PC, 108 détenaient une indication pédiatrique (soit 34%). Or, depuis l'entrée en vigueur du Règlement pédiatrique et à la date du rapport, 31 nouveaux produits sur 152 (20%) ont été autorisés en 5 ans, toujours en PC, pour un usage chez l'enfant ;
- C'est au total 72 nouvelles indications pédiatriques qui furent autorisées sur ce bilan à 5 ans.

Le rapport à 10 ans a quant à lui été publié en juin 2017 et apporte ses conclusions sur la période allant de janvier 2007 à décembre 2015¹¹³:

- pour les médicaments enregistrés en PC, 89 sur 352 (26%) ont été autorisés pour un usage pédiatrique (49 médicaments selon l'article 7) et 64 nouvelles indications pédiatriques sont dorénavant couvertes en application de l'article 8 ;
- pour les produits enregistrés en procédures nationales, 8 nouveaux médicaments pédiatriques ont été autorisés et 56 nouvelles indications pédiatriques ont été accordées pour des médicaments ayant déjà une AMM ;
- une étude plus approfondie a été menée en utilisant des données des 3 dernières années avant la mise en place du Règlement pour déterminer si ledit Règlement avait bien été à l'origine des nouveaux médicaments pédiatriques : sur la période

2004-2006, 25% des demandes d'AMM et variations visaient les populations pédiatriques contre 35 % sur la période 2012-2014.

Ces chiffres montrent que la mise en place des mesures du Règlement pédiatrique a eu un impact positif sur la disponibilité de thérapeutiques pédiatriques sûres et efficaces. L'implication des laboratoires pharmaceutiques dans le développement pédiatrique a permis dans un premier temps d'améliorer l'information-produit disponible et dans un second temps a mené à de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications adaptés aux populations pédiatriques lorsque l'information s'avérait positive.

L'un des objectifs de ce Règlement était de changer les habitudes des industriels pour que les recherches sur les populations pédiatriques s'intègrent à la routine de ce long processus qu'est le développement pharmaceutique. En 10 ans, le pari semble relevé et les considérations pédiatriques sont devenues un axe de réflexion admis et pris en compte.

Dans le domaine de la rhumatologie par exemple, les options thérapeutiques étaient quasiment inexistantes avant l'application du Règlement du fait d'un manque d'intérêt et de financement pour ce domaine. Depuis quelques années, en Europe et aux Etats-Unis, l'arsenal thérapeutique s'est visiblement élargi avec l'autorisation de 8 molécules dans diverses indications rhumatologiques via les 14 PIP achevés à ce jour (exemple : traitement de l'arthrose idiopathique juvénile par canakinumab, abatacept, etanercept etadalimumab).

La dernière partie de ce travail s'intéressera donc aux mesures incitatives et contraignantes comparables au PIP applicables alors aux Etats-Unis et favorisant donc la mise à disposition de médicaments pédiatriques à plus large échelle que celle d'application européenne.

IV. LA REGLEMENTATION PEDIATRIQUE AUX ETATS-UNIS

La prise en considération des populations pédiatriques en tant que sujets à part entière a été plus précoce aux Etats-Unis qu'en Europe.

Dès les années 1970, des initiatives dans leur intérêt sont initiées (Figure 14) notamment via l'édition de lignes directrices en 1977 par l'*American Academy of Paediatrics*, la mise en place d'une section informant sur les précautions d'emploi chez l'enfant dans les notices des médicaments (« *Pediatric Use section* ») et le « *Pediatric Labelling Rule* » en 1994 imposant aux industriels de soumettre toutes données pertinentes pour une mise à jour si besoin de leurs notices et des indications de l'AMM⁷³.

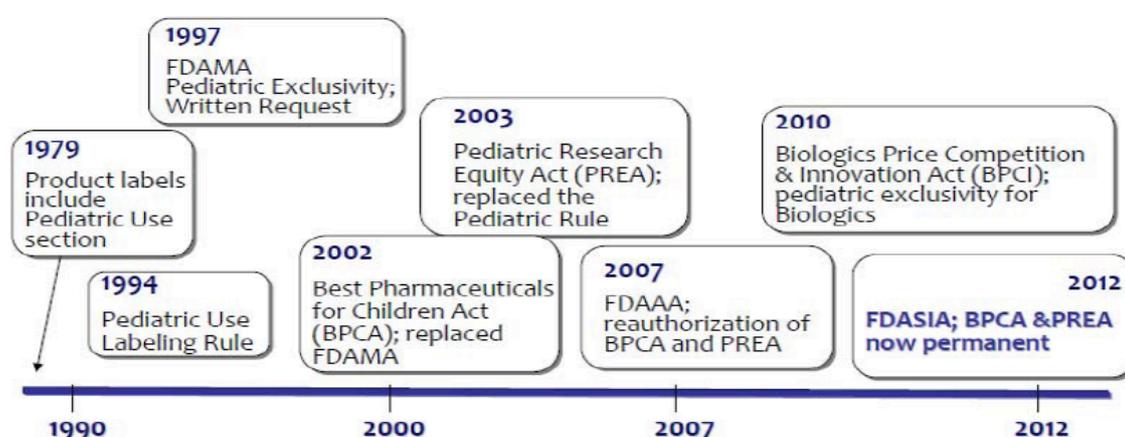


Figure 14. Chronologie des réglementations pédiatriques aux Etats-Unis⁷⁰

Les premières mesures n'étant alors qu'incitatives et d'application volontaire, peu d'informations-produits et de termes de l'AMM ont été modifiés et les autorités américaines se sont engagées alors sur une voie législative plus contraignante.

En 1997 paraît le texte initiateur d'obligations en matière de développement de médicaments pédiatriques. Il s'agit du « *Pediatric Rule* » édité par la FDA dans lequel il est dorénavant imposé que les industriels conduisent des essais cliniques pédiatriques pour certains nouveaux médicaments ou pour des médicaments déjà commercialisés⁷³.

Le « *Pediatric Rule* » sera certes invalidé en 2002 pour cause de non aptitude de la FDA à édicter des lois mais servira tout de même de base à un texte fondateur de la réglementation pédiatrique américaine.

Dans la dernière partie de ce travail seront donc présentés les instances réglementaires jouant un rôle dans l'application de la législation pédiatrique américaine et les différents

textes à ce jour en vigueur à l'origine du système américain mélangeant mesures contraignantes et incitatives mais aussi mesures d'application volontaire. Enfin une comparaison du système européen et de son pendant américain viendra clore ce chapitre.

IV.1. Les autorités de santé et réglementaires américaines

IV.1.1. La Food and Drug Administration (FDA)

La Food and Drug Administration est l'autorité de santé américaine fondée dès le début du 20^e siècle sous le nom, dans un premier temps, de « *Bureau of Chemistry* » pour être ensuite rebaptisée en 1930 « FDA »¹¹⁴. Son texte fondateur est le « *Food, Drug and Cosmetic Act* » (loi de 1938) soutenu par plusieurs règlements contenus dans le « *Code of Federal Regulations* ».

L'Agence américaine est responsable, à la différence des autorités européennes, des médicaments humains et vétérinaires, des vaccins, des produits biologiques et sanguins, des dispositifs médicaux, des cosmétiques, des compléments alimentaires de même que des denrées alimentaires, du tabac et des produits électroniques¹¹⁵.

La FDA est sous la direction du « *Department of Health and Human Services* » (DHHS), équivalent de notre Ministère de la Santé, lui-même sous l'égide du Président des Etats-Unis (Figure 15)¹¹⁴.

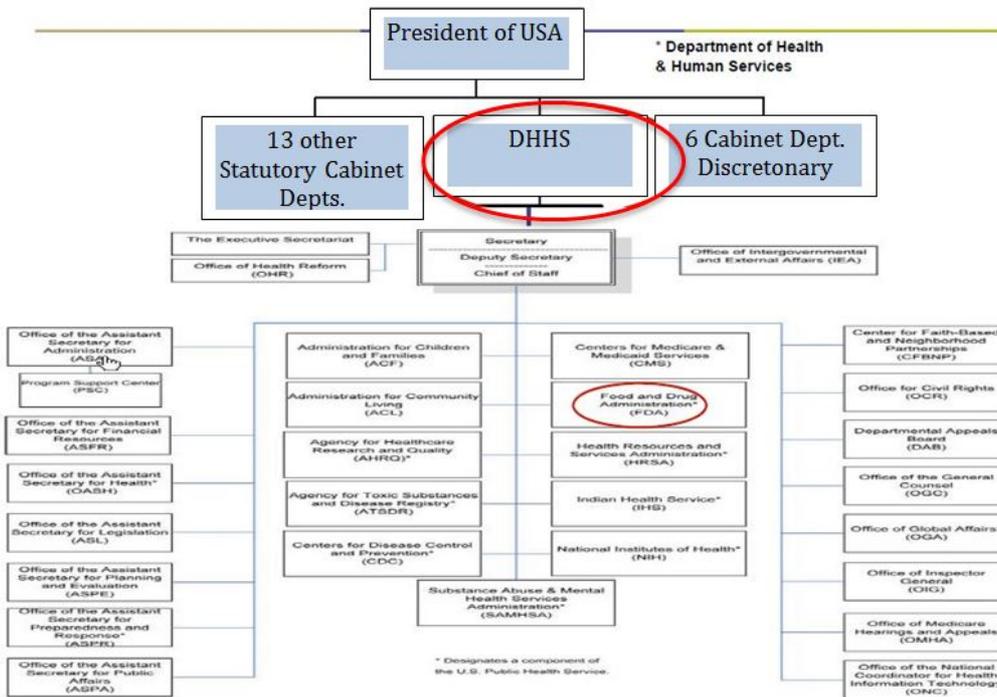


Figure 15. Organigramme des organismes officiels de santé américains¹¹⁴

La FDA est dirigée par un « *Office of the commissioner* » et comprend 8 centres (Figure 16) dont le « *Center for Drug Evaluation and Research* » (CDER), le « *Center for Biologics Evaluation and Research* » (CBER) et l'« *Office of Regulatory Affairs* » (ORA)¹¹⁶.

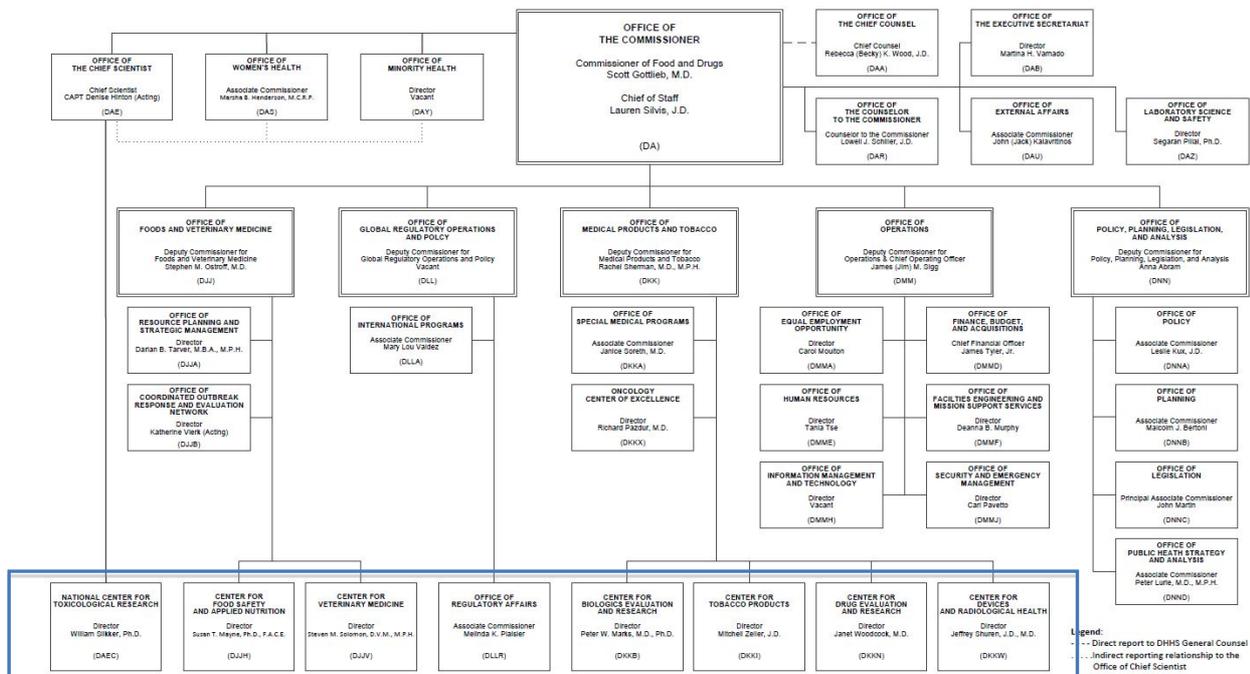


Figure 16. Organigramme de la FDA¹¹⁶

Les nouvelles demandes d'AMM arrivent donc au sein du CDER et notamment au niveau de l'« *Office of New Drugs* », lui-même divisé en 6 départements appelés « *Office of Drug Evaluation* » responsables d'aires thérapeutiques spécifiques (par exemple, l'ODE I s'occupe des nouveaux produits des catégories neurologie, psychiatrie, cardiovasculaire et rénale).

La FDA a, comme l'ANSM, l'obligation d'œuvrer pour la santé publique de ses concitoyens en leur assurant la mise sur le marché de médicaments sûrs, efficaces et de qualité.

Pour ce faire, elle fait appliquer les lois votées par le Congrès américain et signées par le Président des Etats-Unis. Ainsi, tous outils législatifs traitant du développement de médicaments pédiatriques tombent sous sa responsabilité.

Depuis 1997, le Congrès érige des lois permettant à la FDA de collecter de plus en plus d'informations sur les effets des médicaments sur les enfants par la conduite d'essais cliniques. La FDA évalue qu'à ce jour, 60 % des médicaments dispensés sur leur territoire présentent des données pédiatriques dans leurs informations produits, nouveaux et anciens produits confondus¹¹⁷.

Au sein de la FDA, une division est spécialement dédiée à la médication pédiatrique : il s'agit de l'« *Office of Pediatric Therapeutics* » (OPT) dont la mission est de faciliter l'accès des populations pédiatriques à l'innovation ainsi que de leur permettre de disposer de médicaments sûrs et efficaces.

IV.1.2. L'Office of Pediatric Therapeutics (OPT)

L'OPT est un bureau spécifique de la FDA appartenant à l'« *Office of Special Medical Programs* »¹¹⁸. Il est spécifiquement mandaté par le Congrès américain et lui apporte son aide et son expertise pour toute élaboration de textes législatifs pédiatriques.

Pour œuvrer dans sa principale tâche qui est d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments pédiatriques, l'OPT a mis en place 5 programmes¹¹⁸ :

- le programme d'activités scientifiques (**OPT Scientific Activities Programm**) : scientifiques et évaluateurs garantissent au travers de ce programme que les études cliniques pédiatriques ont une conception optimale et sont conduites dans le respect des réglementations en vigueur et de l'état de l'art scientifique ;

- le programme d'éthique (**OPT Ethics Programm**) : ce programme assure à la FDA que les enfants sont inclus dans des essais cliniques d'une part scientifiquement nécessaires, non redondants et utiles quant aux données qu'ils procureront et, d'autre part, éthiquement appropriés ;
- le programme de sécurité (**OPT Safety Programm**) : en collaboration avec le « *Pediatric Advisory Committee* », les scientifiques réalisent la revue sécurité (« *safety review* ») des données post-commercialisation des médicaments et produits biologiques rendue obligatoire 18 mois après introduction dans leurs informations-produit de données obtenues suite aux études pédiatriques ;
- le programme international (**OPT International Programm**) : par ce programme, la communication et la collaboration entre la FDA et les autres autorités de santé partenaires à travers le monde sont facilitées (exemple¹¹⁹ : téléconférences mensuelles entre la FDA et l'EMA appelées les « *Pediatric clusters* » pour discuter des développements pédiatriques, de sujets relatifs à certaines classes médicamenteuses, des essais cliniques en cours dans chaque zone, des choix de comparateurs etc.) ;
- le programme de néonatalogie (**OPT Neonatology Programm**) : ce 5^e programme participe à la promotion du développement de thérapeutiques chez les nouveau-nés et les enfants, plus particulièrement en apportant support et conseils auprès des centres de recherche.

IV.1.3. Le National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)

Aux Etats-Unis, il existe un autre organe actif dans la santé pédiatrique et le développement de thérapeutiques dédiées. Il s'agit du « *National Institute of Child Health and Human Development* », appartenant au « *National Institute of Health* » et fondé en 1962 par le Président John F. Kennedy et le Congrès¹²⁰.

Le NICHD mène des programmes de recherche et apporte son soutien aux laboratoires

de recherche pour toutes recherches cliniques et études épidémiologiques visant à étudier tout processus humain, de la conception d'un embryon aux âges avancés de la vie.

Il participe également à la formation des scientifiques et des professionnels de santé.

Ses différentes missions sont les suivantes⁴⁹ :

- agir à la manière d'un comité consultatif pour les instances réglementaires américaines ;
- mener des études de pharmacocinétique et pharmacodynamie de qualité chez les enfants ;
- apporter son aide scientifique et des supports logistiques aux normes aux centres de recherche et aux industriels désireux de mener une étude clinique chez l'enfant ;
- prioriser les maladies à étudier chez l'enfant du fait du manque d'information et faire la liste des médicaments à étudier également en priorité.

Certaines lois fédérales contenues dans l'« *U.S. Code* » nomment directement le NICHHD comme responsable d'une activité ou alors le désignent comme co-participant à une fonction dont la responsabilité incombe à la FDA.

Par exemple¹²¹, le « *Programm for Pediatric Studies of Drugs* », s'inscrivant dans le cadre d'un des 2 textes de références en matière de législation pédiatrique, a permis la création d'un programme de recherche au sein du NIH de manière à prioriser les besoins pédiatriques les plus urgents.

IV.2. Les textes de réglementation pédiatrique américains

IV.2.1. Le Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) et le Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)

Le premier texte de loi américain introduisant une mesure incitative pour le développement de médicaments pédiatriques fut le « *Food and Drug Administration Modernization Act* » de 1997⁶⁴. Cette loi publique n°105-115 fut le premier amendement du texte de référence en matière d'enregistrement et d'obtention d'AMM, le « *Food, Drug and Cosmetic Act* ».

Dans le FDAMA, une incitation financière voit le jour sous la forme d'une **extension de brevet de 6 mois supplémentaires** pour les médicaments protégés par des droits de propriété intellectuelle⁶⁴. Le FDAMA¹²² donnait également le droit à la FDA de demander des études pédiatriques supplémentaires aux demandeurs d'AMM s'il était considéré que des données chez les enfants seraient bénéfiques pour la santé publique pédiatrique. Pour ce faire, la FDA avait la possibilité d'envoyer une « *written request* » ou WR (demande écrite) dans laquelle devait figurer les délais accordés. Les 2 parties devaient alors s'accorder sur le protocole d'essai clinique à mettre en place si l'industriel répondait positivement à la WR de la FDA : on parle alors de « *written agreement* ».

Le 4 janvier 2002, le « *Best Pharmaceuticals for Children Act* » a été promulgué en tant que loi publique n°107-109¹²³. Sa mesure phare est la reconduction de l'exclusivité pédiatrique initiée par le FDAMA : on parle alors de « ***pediatric exclusivity incentive program*** ».

Le but de ce texte est de permettre la redynamisation des études pédiatriques sur des molécules appartenant à des laboratoires n'ayant pas pu ou voulu en conduire de manière volontaire.

En effet, de la même manière que le FDAMA, 6 mois d'exclusivité commerciale sont accordés aux titulaires répondant dans un délai de 180 jours à une WR et ayant conduit des essais cliniques pédiatriques conformément aux termes de cette WR.

Ce texte d'application volontaire distingue le système de développement de thérapies pédiatriques américain de celui qui est d'application obligatoire en Europe bien qu'un autre texte américain présente des mesures contraignantes, le Paediatric Research Equity Act que nous allons maintenant aborder.

IV.2.2. Le Paediatric Research Equity Act (PREA)

Le « *Pediatric Research Equity Act* » (PREA)¹²⁴ a été publié en 2003 par le Congrès Américain au cours du 108^e congrès tenu à Washington. Il fait office de loi aux Etats-Unis car il amende le « *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* » au niveau de son chapitre V et décrit un système d'application obligatoire.

Ce texte, qui est l'un des 2 textes avec le BPCA encadrant la réglementation pédiatrique

américaine, est considéré comme reprenant en substance les mesures contraignantes du « *Pediatric Rule* » invalidé en 2002⁶⁴.

Au sein du PREA, sont dictées de nouvelles règles¹²⁴. Chaque titulaire déposant une nouvelle demande d'AMM dite « **initial** » pour une nouvelle substance active (New Drug Application) ou un nouveau produit biologique (Biologics Licensing Applications) ou une demande dite « **supplements** » pour une nouvelle indication, un nouveau dosage ou une nouvelle voie d'administration doit joindre à cette demande des données pertinentes à l'évaluation de sa sécurité et de son efficacité chez les populations pédiatriques dans l'indication adulte revendiquée.

Ces données doivent être obtenues conformément à un « *Paediatric Study Plan* » (PSP), équivalent du PIP européen en substance et dont la trame est disponible sur le site de la FDA

(<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM338453.pdf>).

Le PSP doit être soumis sous 60 jours calendaires après la date correspondant à la « End-of-Phase 2 meeting », soit le jour de la réunion entre le demandeur et la FDA après clôture des études de phase II¹²⁵.

Des données qualité doivent également être fournies pour justifier du dosage et de la voie d'administration utilisés dans chaque sous-population pédiatrique dans lesquelles le médicament est jugé sûr et efficace¹²⁴.

Les industriels ont la possibilité de se référer au guideline nommé « *Guidance for Industry: How to comply with the Pediatric Research Equity Act* » pour renseigner les différentes sections requises dans un PSP, lesquelles sont¹²⁵ :

- 1. Généralités sur la maladie cible dans la population pédiatrique ;
- 2. Généralités sur le médicament ou le produit biologique ;
- 3. Généralités sur les extrapolations possibles entre populations pédiatriques;
- 4. Demande de dérogation et justifications appropriées ;
- 5. Demande de report et justifications appropriées ;
- 6. Résumé sous forme de tableau des études non cliniques et cliniques planifiées ;
- 7. Développement d'une forme galénique appropriée ;
- 8. Données non cliniques ;

- 9. Données cliniques justifiant du design des études pédiatriques ;
- 10. Etudes cliniques pédiatriques planifiées ;
- 11. Chronologie du planning de développement pédiatrique ;
- 12. Accords concernant les études pédiatriques avec d'autres autorités.

De la même manière que le PIP européen, la FDA peut accorder un report de soumission de données pédiatriques¹²⁴:

- si le secrétaire de la FDA juge que le produit est prêt à être approuvé chez l'adulte avant la fin des études pédiatriques ou que les essais pédiatriques peuvent être reportés après que de plus amples données de sécurité ou d'efficacité aient été collectées ou tout autre raison suffisamment justifiée pour la FDA ;
- et si le demandeur soumet un système de preuves robustes pour justifier la demande de report, ainsi qu'une description des études à venir ou en cours et un engagement de conduire les études le plus tôt possible et selon les termes présentés.
-

Des dérogations partielles ou totales à soumettre une évaluation sur les populations pédiatriques sont également possibles si, sur la base de preuves, il s'avère que les études sont impossibles à conduire, si le produit a tendance à être inefficace ou non sûr, si la population pédiatrique cible est en effectif trop marginal et si le bénéfice thérapeutique par rapport aux autres médicaments n'apparaît pas comme probant.

Le PREA dit de 2003 a été autorisé à nouveau dans le PREA dit de 2007 et son application s'étend désormais de manière illimitée. La FDA a conduit à ce titre, jusqu'en avril 2009, une revue rétrospective des résultats obtenus au titre du PREA 2003 (Tableau 4)¹²⁶.

Tableau 4. Nombres de reports, dérogations et d'évaluations pédiatriques conduites sur la période du 1^{er} janvier 2004 au 27 septembre 2007¹²⁶

Review Division	Waivers	Deferrals	Assessments	Total
107 – Biologic Oncology	5	1	0	6
110 – Cardio-Renal	32	10	11	53
120 – Neurology	40	42	11	93
130 – Psychiatry	27	19	7	53
150 – Drug Oncology	29	0	11	40
160 – Medical Imaging/Hematology	6	10	7	23
170 – Anesthesia, Analgesia, Rheumatology	36	37	16	89
180 – Gastroenterology	23	26	12	61
510 – Metabolic and Endocrine	87	36	29	152
520 – Anti-infective and Ophthalmology	28	12	31	71
530 – Antiviral	15	38	14	67
540 – Dermatology and Dental	40	8	26	74
560 – Nonprescription Clinical	23	16	20	59
570 – Pulmonary	55	40	45	140
580 – Reproductive and Urology	44	8	4	56
590 – Special Pathogens and Transplant	17	27	15	59
CBER (OVR, OBRR)	17	8	8	33
Total	524	338	267	1,129

Ce sont donc les 2 textes vu précédemment, le BPCA et le PREA, qui constituent la base légale de la réglementation pédiatrique aux Etats-Unis dont certaines mesures et certains modes de fonctionnement sont comparables au Règlement n°1901/2006 mis en place en 2007 (soit 10 ans après le premier texte américain).

IV.3. Conclusion

Ce travail a donc présenté 2 modèles à ce jour en vigueur et dont l'objectif est de pallier le manque de thérapeutiques pédiatriques et de permettre à ces populations de disposer de médicaments sûrs, efficaces, de qualité et évalués par des essais cliniques éthiques et optimaux.

Le modèle américain repose sur 2 textes : le PREA et le BPCA.

Le premier doit obligatoirement s'appliquer pour tous nouveaux médicaments et produits biologiques mis sur le marché depuis la publication du PREA, ainsi que pour tous médicaments dont une nouvelle indication, un nouveau dosage ou une nouvelle voie d'administration est demandée. Il repose sur la présentation d'un PSP auprès de la FDA et peut conduire à des reports ou des dérogations à la manière du PIP européen.

Le deuxième texte (BPCA), quant à lui, est purement incitatif : les laboratoires motivés

par l'idée de développer un médicament pédiatrique peuvent répondre à une « *written request* » ou demande écrite émise par la FDA. Ils peuvent également eux-mêmes proposer leur propre plan de développement et d'essais cliniques par la présentation d'un « *Proposed Paediatric Study Request* » (PPSR) évalué par la FDA. Dans ce cas, aucun report ni dérogation ne sont possibles car la conduite d'études conformément au BPCA est seulement d'application volontaire.

De même, le PREA s'adresse aux nouveaux médicaments ou à ceux déjà mis sur le marché sans distinction de droit de propriété intellectuelle, également aux produits biologiques mais exempte de son périmètre les médicaments orphelins. Le BPCA s'applique à tous types de médicaments, autorisés ou non, en incluant notamment les produits orphelins.

Enfin, en tant que dernière comparaison entre ces 2 textes, nous pouvons signaler que le BPCA accorde une récompense de 6 mois d'extension de brevet supplémentaire pour tous essais cliniques alors que le PREA n'admet aucune récompense.

A la différence des textes européens, 2 bases législatives existent aux Etats-Unis contre un règlement valable pour l'Europe, celui-ci étant exclusivement d'application obligatoire pour les médicaments entrant dans son champ d'application. Et pourtant, le Règlement pédiatrique semble largement inspiré des textes américains, aussi bien pour ce qui est :

- des types de produits entrant dans le périmètre ;
- de la soumission d'un PIP (équivalent au PSP américain) ;
- de l'obligation d'approbation de la stratégie clinique par les autorités et des rapports possibles de conseillers entre le demandeur et la FDA ou l'EMA ;
- des récompenses accordées (6 mois d'exclusivité commerciale) ;
- de la possibilité d'obtenir des reports ou des dérogations etc.

CONCLUSION

Ce travail de thèse a porté sur la situation européenne des médicaments pédiatriques.

La conclusion élaborée par les experts est la suivante : plus de 50 % des médicaments dispensés chez les enfants n'ont pas été étudiés dans ces populations. Il en résulte une prise de risque considérable des prescripteurs qui se voient dans l'obligation d'extrapoler des données adultes pour pouvoir soigner ces populations au développement particulier, non homogène et interdépendant.

Bien que des outils de dispensation particuliers aient été mis en place et que la recherche clinique ait vu sa réglementation être agrémentée de guidelines et de directives, la mesure ayant bouleversé le paysage réglementaire européen est le **Règlement (CE) n°1901/2006** du Parlement Européen et du Conseil publié au JO du 27 décembre 2006.

En 10 ans d'application, nombre de ses mesures ont été fructueuses (la création d'un comité pédiatrique, la mise en place du réseau Enpr-EMA, les bases de données sur les études pédiatriques EudraCT et EUCTR) ; d'autres n'ont pas vu le jour (le modèle d'identification des médicaments pédiatriques par un pictogramme).

Sa mesure principale, le **Plan d'Investigation Pédiatrique**, a quant à elle permis la mise à disposition de médicaments à destination des populations pédiatriques ou, à défaut de cela, a permis de disposer de données scientifiques et cliniques sur l'utilisation de ces molécules chez les enfants. Il consiste en un plan d'action pour le développement pharmaceutique et clinique d'un médicament chez l'enfant à présenter obligatoirement pour tous nouveaux médicaments ou toutes variations majeures pour un médicament encore sous protection de droits intellectuels. Ce système est d'application obligatoire mais autorise également la demande de reports, de dérogations ainsi que des incitations financières, des récompenses et des sanctions.

Les industriels semblent avoir intégré ce système de PIP car, en moyenne, en Europe, 200 PIP par an sont évalués par l'EMA pour une soixantaine de nouveaux médicaments pédiatriques disponibles sur le marché et plus de 100 nouvelles indications pédiatriques autorisées en 10 ans.

Ce règlement, largement inspiré des mesures américaines mises en place 10 ans avant

l'application du Règlement pédiatrique, a provoqué un changement d'habitudes des industriels et, dorénavant, les études pédiatriques sont complètement intégrées au processus de développement d'un nouveau médicament. Ainsi, Etats-Unis comme Europe disposent tous deux d'outils pertinents permettant le développement de médicaments sûres, efficaces, de qualité et évalués.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Journal officiel de l'Union Européenne. Règlement (CE) 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n°1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2006[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf[dernière consultation en juillet 2017]
- 2 Ministère des Solidarités et de la Santé. Les médicaments pédiatriques [en ligne]. Publié le 13.06.2016. Disponible à l'adresse : <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques>[dernière consultation en février 2017]
- 3 Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2017, France métropolitaine, bilan démographique 2016[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892088?sommaire=1912926&q=bilan+d%C3%A9mographique>[dernière consultation en février 2017]
- 4 Dictionnaire Larousse[en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/>[dernière consultation en février 2017]
- 5 International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11.Currentstep 4 version dated 20 july 2000[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf[dernière consultation en février 2017]
- 6 F. Kaguélidou. Optimiser l'évaluation des médicaments en néonatalogie : l'exemple des médicaments anti-infectieux. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes -Paris V, 2012. Français[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00717477/document>[dernière consultation en février 2017]

7AMM. Cours dispensé le 10.10.2015. Faculté de Tours dans le cadre de l'obtention du master 2 Production et Réglementation des Produits de Santé[dernière consultation en février 2017]

8V. Hue, I. Pruvost, A. Martinot. Particularités pharmacologiques de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions hydroélectrolytiques. Urgences 2010[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Particularites_pharmacologiques_de_l_enfant-Application_a_la_prescription_des_medicaments_et_perfusions_hydroelectrolytiques.pdf[dernière consultation en mars 2017]

9G. Bouvenot, C. Caulin. Guide du bon usage du médicament. Editeur Lavoisier MSP. Paru le 11/2011 (2ème édition). ISBN 10 : 2257204514 ISBN 13 : 9782257204516[dernière consultation en février 2017]

10C. Toulisse. Développement d'une forme pharmaceutique pédiatrique administrée par voies orale ou buccale : Réglementation et importance de la palatabilité. Thèse soutenue le 04.12.2015. Université de Limoges dans le cadre de l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie[dernière consultation en février 2017]

11A. Durand, J.P. Canselier. Les cahiers de formulation vol.15. Procédés et formulation au service de la santé. Société chimique de France. EDP Sciences 2011. ISBN : 978-2-7598-0604-1[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://ec56229aec51f1baff1d-185c3068e22352c56024573e929788ff.ssl.cf1.rackcdn.com/attachments/original/1/6/3/002603163.pdf>[dernière consultation en février 2017]

12Code de la Santé Publique. Version consolidée au 10 juin 2017[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>[dernière consultation en avril 2017]

13ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain. Avis aux demandeurs[en ligne]. Septembre 2014. Disponible à l'adresse :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf[dernière consultation en avril 2017]

14P. Urfalino. L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique. Revue française des affaires sociales, 4/2001 (n° 4), p. 85-90[dernière consultation en février 2017]

15Guidance for industry on providing regulatory information in electronic format. Harmonised Technical Guidance for eCTD Submissions in the EU[en ligne]. Version 3.0 august 2013. Disponible à l'adresse : <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/eCTD%20Guidance%20v3.0%20final%20Aug13.pdf>[dernière consultation en mars 2017]

16Les entreprises du médicament. Chapitre 4. La réglementation du médicament[en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>[dernière consultation en mars 2017]

17V. Rage-Andrieu. L'Autorisation de Mise sur le marché. Cours dispensé le 21.09.2015. Faculté de Montpellier dans le cadre de l'obtention du master 2 Environnement réglementaire international des entreprises et des produits de santé [dernière consultation en avril 2017]

18Académie nationale de pharmacie. Promouvoir les médicaments pédiatriques. Recommandations de l'Académie nationale de pharmacie suite à la séance académique thématique du 16 mai 2012[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_mEdicaments_pEdiatriques_VF_2012.06.14.pdf[dernière consultation en avril 2017]

19Commission Européenne. Rapport de la Commission au Parlement Européen et au Conseil. De meilleurs médicaments pour les enfants – Du concept à la réalité. Rapport général sur les enseignements à tirer de l'application du règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique[en ligne]. 24.06.2013. Disponible à l'adresse : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A52013DC0443>[dernière consultation en avril 2017]

20 Journal Officiel de la République Française. Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Version en vigueur[en ligne]. Disponible à l'adresse : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&cat](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id)
[egorieLien=id](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id)[dernière consultation en mars 2017]

21 C. Le Jeune, N. Billon, A. Dandon. Prescriptions hors-AMM : comment en pratique les identifier, les encadrer, informer et les suivre ? Thérapie. Volume 68, Issue 4. July–August 2013[dernière consultation en mars 2017]

22 l'Académie nationale de pharmacie. Promouvoir les médicaments pédiatriques. Recommandations de l'Académie nationale de pharmacie. Résumé presse VF[en ligne]. 2012.06.14. Disponible à l'adresse : http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_medicaments_pediatriques_VF_2012.06.14_version_courte.pdf[dernière consultation en mars 2017]

23 C. Pandolfini, M. Bonati. A literature review on off-label drug use in children. Eur J Pediatr (2005) 164: 552-8[dernière consultation en avril 2017]

24 A. Palmaro, R. Bissuel, N. Renaud, G. Durrieu, B. Escourrou, S. Oustric, J.L. Montastruc, M. Lapeyre-Mestre. Off-Label Prescribing in Pediatric Out patients[en ligne]. Pediatrics 2015; 135(1): 49-58[dernière consultation en avril 2017]

25 S. DUMERY. Pédiatrie : les prescriptions hors AMM, une réalité persistante en France (étude)[en ligne]. Date de publication : 02 Mars 2015. Disponible à l'adresse : https://www.vidal.fr/actualites/15099/pediatrie_les_prescriptions_hors_amm_une_realite_persistante_en_france_etude/[dernière consultation en avril 2017]

26 C. Le Saulnier. Le nouvel encadrement du hors AMM : présentation de la réglementation[en ligne]. 18 janvier 2013. Disponible à l'adresse : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ed363910bf4ef6ab985f9c141ebac6d6.pdf[dernière consultation en mars 2017]

27 ANSM. Les préparations hospitalières[en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et->

[officinales/Les-preparations-hospitalieres/\(offset\)/1](#)[dernière consultation en février 2017]

28 Académie nationale de pharmacie. Médicaments en pédiatrie : inadaptés, mais aussi difficiles à administrer ?[en ligne]. 2004 Disponible à l'adresse : http://www.acadpharm.org/dos_public/DP_medicament_enfant_FB_06_oct_041.pdf[dernière consultation en février 2017]

29 J.E. Fontan, F. Mille, F. Brion et le groupe pédiatrie de la Société Française de Pharmacie Clinique. Enquête PEDIAD. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. Archives de Pédiatrie, Volume 11, Issue 10, October 2004, Pages 1173-1184 [en ligne][dernière consultation en mars 2017]

30 Affsaps. Direction de l'évaluation des médicaments et produits biologiques. Résumé du rapport d'analyse des préparations hospitalières déclarées à l'Affsaps (période janvier 2004/janvier 2006)[en ligne]. Mars 2008. Disponible à l'adresse : http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/11b08b29bf140caa3739e1432392cae7.pdf[dernière consultation en février 2017]

31 Affsaps. Direction de l'évaluation des médicaments et produits biologiques. Résumé du rapport d'analyse des préparations hospitalières déclarées à l'Affsaps (période janvier 2008/janvier 2010)[en ligne]. Juillet 2010. Disponible à l'adresse : http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/add4cc16c0ebc582eaa27c153e3bb163.pdf[dernière consultation en mars 2017]

32 Amelie.fr. Préparations magistrales et officinales[en ligne]. Dossier mis à jour le 9 septembre 2016. Disponible à l'adresse : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/exercer-au-quotidien/preparations-magistrales-et-officinales/les-modalites-de-prescription.php>[dernière consultation en mars 2017]

33 S. Gloor, C. Deplazes, F. Moll, R.G. Panizzon. Préparations magistrales[en ligne]. 13 mars 2013. Disponible à l'adresse : <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1386>[dernière consultation en mars 2017]

34L. Legrand. Préparations magistrales pédiatriques réalisées en officine de pharmacie. Mémoire de l'Ecole nationale de la santé publique[en ligne]. 2006-2007. Disponible à l'adresse : <http://documentation.ehesp.fr/memoires/2007/phisp/legrand.pdf>[dernière consultation en mars 2017]

35Ordre national des Pharmaciens. Les préparations à l'officine[en ligne]. Mise à jour du 21 janvier 2016. Disponible à l'adresse : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307350/1558303/version/1/file/Guide-initiation-partie2.pdf>[dernière consultation en mars 2017]

36AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Préparations[en ligne]. 03/12/2007. Disponible à l'adresse : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf[dernière consultation en mars 2017]

37ANSM. Rappel sur les règles de prescription et de délivrance des préparations magistrales[en ligne]. 05/2012. Disponible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/content/download/41314/537622/version/1/file/DPS-apreparations-amaigrissantes-regles-prescription.pdf>[dernière consultation en mars 2017]

38Journal Officiel. Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 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[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf[dernière consultation en avril 2017]

39Ministère des Solidarités et de la Santé. ATU - Autorisations temporaires d'utilisation[en ligne]. Publié le 13.03.2017. Disponible à l'adresse : <http://social-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisations-temporaires-d-utilisation>[dernière consultation en mars 2017]

40C. Galuszka. Usage compassionnel et ATU. Cours dispensé le 18.11.2015. Faculté de Montpellier dans le cadre de l'obtention du master 2 Environnement réglementaire

international des entreprises et des produits de santé[dernière consultation en mars 2017]

41ANSM. Tableau « ATU nominatives – Spécialités autorisées en 2016 (16/01/2017) ». Spécialités pour lesquelles des ATU nominatives ont été octroyées du 01/01/2016 au 31/12/2016[en ligne]. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/3)[dernière consultation en mars 2017]

42ANSM. Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé n° 7[en ligne]. Compte-rendu de la réunion du 30 janvier 2014. Disponible à l'adresse : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/971e0d94f0be7052ee8ecb4703824e5.pdf[dernière consultation en mars 2017]

43ANSM. ATU de cohorte en cours. Liste des ATU de cohorte en cours[en ligne]. Dernière mise à jour 08/04/2017. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/2#paragraph_93215](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/2#paragraph_93215)[dernière consultation en mars 2017]

44ANSM. ATU de cohorte arrêtées. Tableau « Liste des spécialités ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte entre le 01/01/2011 au 31/12/2015 »[en ligne]. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/\(offset\)/5#paragraph_17967](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/(offset)/5#paragraph_17967)[dernière consultation en mars 2017]

45ANSM. ATU de cohorte arrêtées. Tableau « Liste des spécialités ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte avant 2010 »[en ligne]. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/\(offset\)/5#paragraph_17967](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/(offset)/5#paragraph_17967)[dernière consultation en mars 2017]

46ANSM. Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). Les Recommandations Temporaires d'Utilisation : principes généraux[en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les->

[Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](#)[dernière consultation en mars 2017]

47 ANSM. Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). Liste des spécialités faisant l'objet d'une RTU[en ligne]. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/\(offset\)/1#paragraphe_63999](http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/(offset)/1#paragraphe_63999)[dernière consultation en mars 2017]

48 ANSM. Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) – Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM – Octobre 2012[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://ansm.sante.fr/content/download/43742/568316/version/1/file/RTU_Modalites-Elaboration_Septembre2012.pdf[dernière consultation en mars 2017]

49 O. Bonneaux. Les essais cliniques en pédiatrie, un enjeu majeur pour le développement de médicaments pédiatriques dans l'union européenne. Thèse soutenue le 14 juin 2010. Université de Nancy 1 dans le cadre de l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie[en ligne]. Disponible à l'adresse : https://petale.univ-lorraine.fr/thematic-search.html?menuKey=tef_ex&submenuKey=authors&id=bonneaux_ophelie[dernière consultation en juillet 2017]

50 ANSM. Essais cliniques. Réglementation. Textes en vigueur[en ligne]. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Reglementation/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Reglementation/(offset)/5)[dernière consultation en avril 2017]

51 Journal Officiel de la République Française. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain – Annexe Bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256>[dernière consultation en avril 2017]

52EMA. Paediatric clinical trials[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000044.jsp[dernière consultation en avril 2017]

53Commission Européenne. Public Health. Eudralex – Volume 10 Clinical trials guidelines[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en[dernière consultation en avril 2017]

54Commission Européenne. Guidelines on good clinical practice (ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95)[en ligne]. Disponible à l'adresse : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/3cc1aen_en.pdf[dernière consultation en avril 2017]

55Claude Bernard. Introduction à la médecine expérimentale. Page 137, 1865. Edition Le livre de poche[dernière consultation en avril 2017]

56A.S. Guichard. La recherche clinique chez les populations protégées : particularités éthiques et réglementaires. Thèse soutenue le 27 novembre 2014. Université de Franche-Comté dans le cadre de l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie[dernière consultation en avril 2017]

57Association Médicale Mondiale. Déclaration d'Helsinki. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. Version adoptée en 1964 et amendée[en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://cicgrenoble.inserm.fr/Aide%20aux%20%20Etudes/QUALITE/DeclarationHelsinki%5B1%5D.pdf>[dernière consultation en avril 2017]

58Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS) avec la collaboration de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. Ligne directrice 14 : Recherche impliquant des enfants[en ligne]. 2003. Disponible à l'adresse : http://www.cioms.ch/publications/guidelines/french_text.htm[dernière consultation en avril 2017]

59 ANSM. Glossaire relatif aux essais cliniques [en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques> [dernière consultation en avril 2017]

60 F. Nackaa, L. Benadjaoudb, M. Fayona, E. Jacqz-Aigrainb et les Membres du Réseau Pédiatrique Inserm des Centres d'investigations cliniques (CIC) avec la collaboration de J.P. Demarez. Recherches en pédiatrie (1) : dispositions juridiques relatives au consentement. Archives de Pédiatrie. Volume 22, Issue 9 [en ligne]. September 2015, Pages 983-988 [dernière consultation en avril 2017]

61 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. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population [en ligne]. Final 2008. Disponible à l'adresse : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf [dernière consultation en avril 2017]

62 EMA. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. Doc. Ref: EMEA/17967/04 Rev 1 [en ligne]. 11.07.2011. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC50003693.pdf [dernière consultation en avril 2017]

63 Commission Européenne. Olli Rehn. Medicines for children [en ligne]. Press Conference 29.09.2004 Medicines for children. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/rehn_paediatric_slides_29_sept_04_en.pdf [dernière consultation en avril 2017]

64 A. Gaudouin. Le Règlement (CE) n1901/2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique en Europe : autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique. Sciences pharmaceutiques. 2015. Université de Rouen dans le cadre de l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01234680/document> [dernière consultation en août 2017]

65EMA. Needs for paediatric medicines[en ligne].Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000096.jsp&mid=WC0b01ac05800260a1[dernière consultation en avril 2017]

66EMA. EMEA/PEG procedure for identifying paediatric needs. Doc. Ref.: EMEA/175192/2004/rev2[en ligne]. 29.06.2005. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004036.pdf[dernière consultation en avril 2017]

67EMA. Assessment of the paediatric needs – cardiovascular products. Doc. Ref.: EMEA/439649/2006[en ligne]. 10.2006. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004057.pdf[dernière consultation en avril 2017]

68EMA. Inventory of paediatric therapeutic needs – Respiratory. Doc. Ref.: EMA/PDCO/528943/2016[en ligne]. 15/09/2016. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/10/WC500213906.pdf[dernière consultation en avril 2017]

69Journal officiel de l'Union Européenne. Règlement (CE) 1902/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 20 décembre 2006 modifiant le règlement (CE) no 1901/2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf[dernière consultation en mai 2017]

70G. Garcia Palacios. Paediatric regulation. Cours dispensé le 02.12.2015. Faculté de Montpellier dans le cadre de l'obtention du master 2 Environnement réglementaire international des entreprises et des produits de santé[dernière consultation en juillet 2017]

71ANSM. Médicaments en pédiatrie[en ligne]. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/0)[dernière consultation en mai 2017]

72EMA. Paediatric Committee (PDCO)[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000265.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9d[dernière consultation en mai 2017]

73C. Thomassin. Les médicaments à usage pédiatrique au sein de l'Union Européenne : apports du règlement pédiatrique 1901/2006, perspectives. Thèse soutenue le 17.05.2010. Université de Nancy 1 dans le cadre de l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie[dernière consultation en juillet 2017]

74EMA. European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA)[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp&murl=menus/partners_and_networks/partners_and_networks.jsp&mid=WC0b01ac05801df74a&jsenabled=true[dernière consultation en mai 2017]

75EMA. EnprEMA Network Database[en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://enprema.ema.europa.eu/enprema/index.php>[dernière consultation en mai 2017]

76ANSM. Essais cliniques[en ligne]. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/1)[dernière consultation en mai 2017]

77ANSM. Médicaments et produits biologiques[en ligne]. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Obtenir-le-numero-EudraCT/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Obtenir-le-numero-EudraCT/(offset)/3)[dernière consultation en mai 2017]

78Journal Officiel des Communautés européennes. Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain[en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:fr:PDF>[dernière consultation en juin 2017]

79EMA. Press release: EMA launches EudraCT database. Doc. Ref. : EMEA/12589/04[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015292.pdf[dernière consultation en mai 2017]

80EMA. Clinical trials in human medicines[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000489.jsp&mid=WC0b01ac058060676f[dernière consultation en juin 2017]

81EMA. EU Clinical Trials Register – home and search[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>[dernière consultation en juin 2017]

82Leem. Les essais cliniques comportent 3 phases[en ligne]. 17.01.2011. Disponible à l'adresse : <http://www.leem.org/actualite/11-01/les-essais-cliniques-comportent-3-phases>[dernière consultation en juin 2017]

83Journal Officiel de l'Union Européenne. Communication de la Commission - 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[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_fr.pdf[dernière consultation en juin 2017]

84Journal Officiel de l'Union Européenne. Lignes directrices de la Commission - Orientations sur l'enregistrement et la publication des informations sur les résultats des essais cliniques dans le cadre de l'application de l'article 57, paragraphe 2, du règlement (CE) no 726/2004 et de l'article 41, paragraphe 2, du règlement (CE) n°1901/2006[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2012_302-03/2012_302-03_fr.pdf[dernière consultation en juin 2017]

85Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains

médicaments ou produits[en ligne]. Disponible à l'adresse : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=796E5C79D07143295847E908544B643F.tpdila12v_2?cidTexte=JORFTEXT000034429407&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000034429248[dernière consultation en mai 2017]

86Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/5/AFSP1713086A/jo> [dernière consultation en mai 2017]

87EMA. Recommendation of the Paediatric Committee to the European Commission regarding the symbol.Doc. Ref. : EMEA/498247/2007[en ligne]. 20.12.2007. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/12/WC500026545.pdf [dernière consultation en juin 2017]

88Journal officiel de l'Union Européenne. 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. Ref. Doc. 2014/C 338/01[en ligne]. 27.09.2014. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/2014_c338_01/2014_c338_01_en.pdf[dernière consultation en avril 2017]

89EMA. Paediatric investigation plans: Templates, forms and submission dates[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000293.jsp&mid=WC0b01ac0580925ccb [dernière consultation en avril 2017]

90EMA. Paediatric investigation plans: questions and answers[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_de

[tail_000015.jsp](#)[dernière consultation en juin 2017]

91CE. Guideline on the elements required to support the significant clinical benefit in comparison to existing therapies of a new therapeutic indication in order to benefit from an extended (11-year) marketing protection[en ligne]. Novembre 2007. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guideline_14-11-2007_en.pdf[dernière consultation en mai 2017]

92CE. Guideline on a new therapeutic indication for a well-established substance[en ligne] November 2007. Disponible à l'adresse : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/10%2520_5_%2520guideline_11-2007_en.pdf[dernière consultation en mai 2017]

93C. Léauté-Labrèze. Propranolol et hémangiome infantile[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.acadpharm.org/dos_public/C_LABREZE_AnP_pres_6.11.2013.pdf[dernière consultation en avril 2017]

94EMA. Submission of comments on 'Concept Paper on Commission Guideline in the Format and Content of Applications for Paediatric Investigation Plans'. Ref. Ares(2013)3208979 – 09/10/2013 [en ligne]. 20.12.2013. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/paediatrics/2014_pc_pcpip/efpia.pdf [dernière consultation en mai 2017]

95EMA. Paediatric Committee (PDCO): 21-24 March 2017[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2014/07/event_detail_001008.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3 [dernière consultation en mai 2017]

96EMA. PDCO: Agendas, minutes and meeting reports[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000192.jsp&mid=WC0b01ac0580028eab [dernière consultation en mai 2017]

97Journal Officiel des Communautés Européennes. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif

aux médicaments à usage humain[en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=FR>
[dernière consultation en mai 2017]

98EMA. Questions and answers of the procedure of PIP compliance verification at EMA, and on paediatric rewards (revised Decembre 2014). Ref. Doc. EMA/PDCO/179892/2011 Rev. 2[en ligne]. 15.12.2014. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003916.pdf[dernière consultation en juin 2017]

99Annual Pharmaceutical Symposium 2014. Regulatory Rapporteur – Vol 11, No 12 [en ligne]. 12.2014. Disponible à l'adresse : <https://embed.topra.org/sites/default/files/regrapart/1/6009/regulatory-rapporteur-dec-2014-pharma-symposium-report.pdf>[dernière consultation en juin 2017]

100EMA. Paediatric requirements for marketing-authorisation applications[en ligne]. 12.2014. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000088.jsp&mid=WC0b01ac0580925c3f[dernière consultation en juin 2017]

101EMA. Funding for pediatric studies[en ligne].Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000092.jsp [dernière consultation en juin 2017]

102Commission Européenne. Inventory of Community and Member State rewards and incentives to support research into, and the development and availability of, medicinal products for paediatric use [en ligne]. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/inventory_on_paediatrics_07-2008_en.pdf[dernière consultation en juin 2017]

103EMA. Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation¹ and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation[en ligne]. Disponible à l'adresse :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000607.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1c[dernière consultation en juin 2017]

104EMA. Paediatric-use marketing authorisations[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000413.jsp&mid=WC0b01ac0580925c40 [dernière consultation en juin 2017]

105B. Chamayon Anglade. Médicament orphelin. Cours dispensé le 08.10.2015. Faculté de Montpellier dans le cadre de l'obtention du master 2 Environnement réglementaire international des entreprises et des produits de santé [dernière consultation en juin 2017]

106EMA. European Medicines Agency Decision of 11 August 2009 on the granting of a product specific waiver for desvenlafaxine succinate monohydrate (EMEA-000523-PIP01-08) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council as amended[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500005406.pdf[dernière consultation en juillet 2017]

107EMA. Opinions and decisions on paediatric investigation plans[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129[dernière consultation en juillet 2017]

108EMA. European Medicines Agency Decision of 23 December 2009 on the granting of a product specific waiver for paracetamol / ibuprofen (EMEA-000564-PIP01-09) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council as amended. Doc. Ref. EMA/749493/2009[en ligne]. 23.12.2009. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500067577.pdf[dernière consultation en juillet 2017]

109EMA. European Medicines Agency Decision of 23 July 2015 on class waivers, in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. Doc. Ref. EMA/498952/2015[en ligne]. 23.07.2015. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/07/WC50019

[0385.pdf](#)[dernière consultation en juillet 2017]

110EMA. Annual report on deferrals[en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000108.jsp&mid=WC0b01ac0580925c41[dernière consultation en juillet 2017]

111EMA. 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 2015). Ref. Doc. EMA/795830/2015[en ligne]. 03.05.2016. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2015_annual_report.pdf[dernière consultation en juillet 2017]

112EMA. 5-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation Ref. Doc. EMA/428172/2012[en ligne]. 08.07.2012. Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2012-09_pediatic_report-annex1-2_en.pdf[dernière consultation en juillet 2017]

113EMA. 10-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation [en ligne]. Disponible à l'adresse : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf[dernière consultation en juillet 2017]

114P.Sarah. US drug approval process. Cours dispensé le 30.11.2015. Faculté de Montpellier dans le cadre de l'obtention du master 2 Environnement réglementaire international des entreprises et des produits de santé [dernière consultation en juillet 2017]

115FDA. Retrospective review of information submitted and actions taken in response to PREA 2003[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM197636.pdf>[dernière consultation en juillet 2017]

116FDA. About FDA. FDA Organization[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>[dernière consultation en juillet 2017]

117FDA. FDA basics: What should parents be aware of before administering medication to a child?[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm322168.htm>[dernière consultation en juillet 2017]

118FDA. About FDA. Office of Pediatric Therapeutics [en ligne].Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/OfficeofScienceandHealthCoordination/ucm2018186.htm>[dernière consultation en juillet 2017]

119FDA. Pediatrics. International Collaboration / Pediatric Cluster [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/ucm106621.htm>[dernière consultation en juillet 2017]

120NICHD. About NICHD [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.nichd.nih.gov/about/Pages/index.aspx>[dernière consultation en juillet 2017]

121FDA. US Code. 42 USC 284m: Program for pediatric studies of drugs [en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://uscode.house.gov/view.xhtml?hl=false&edition=prelim&req=granuleid:USC-prelim-title42-section284m&f=treesort&num=0&saved=%7cKHRpdGxlOjQyIHNIY3Rpb246Mjg0IGVkaXRpb246CHJlbGltKSBPUiAoZ3JhbnVsZWlkOlVTQy1wcmVsaW0tdGl0bGU0Mi1zZWN0aW9uMjg0KQ%3D%3D%7cdHJlZXNvcnQ%3D%7c%7c0%7cfalse%7cprelim>[dernière consultation en juillet 2017]

122FDA.FDAMA[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/lawsenforcedbyfda/significantamendmentstothefdact/fdama/fulltextoffdamalaw/default.htm>[dernière consultation en août

2017]

123FDA. Best Pharmaceuticals for Children Act. [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendments/totheFDCAAct/ucm148011.htm#sec1>[dernière consultation en août 2017]

124FDA. PREA[en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM077853.pdf>[dernière consultation en août 2017]

125FDA. Pediatric development of the drug or biological product [en ligne].Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM338453.pdf>[dernière consultation en août 2017]

126FDA. FDA basics: What does FDA regulate? [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194879.htm>[dernière consultation en août 2017]

Annexe I. Liste des médicaments à usage pédiatrique ayant obtenu une autorisation centralisée depuis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique

Substances actives	Nom commercial	Année d'autorisation	Obligation de respecter le règlement pédiatrique à la 1^{re} autorisation?	Indication uniquement pédiatrique ou mixte (adulte et pédiatrique)?
Rétapamuline	Altargo	2007	Non	Mixte
Nélarabine	Atriance	2007	Non	Mixte
Vaccin contre le papillomavirus humain [types 16, 18]	Cervarix	2007	Non	Mixte
Hydroxocobalamine	Cyanokit	2007	Non	Mixte
Idursulfase	Elaprase	2007	Non	Mixte
Gadoversétamide	Optimark	2007	Non	Mixte
Bétaïne anhydre	Cystadane	2007	Non	Mixte
Stiripentol	Diacomit	2007	Non	Seulement pédiatrique
Mécasermine	Increlex	2007	Non	Seulement pédiatrique
Rufinamide	Inovelon	2007	Non	Mixte
Hydroxycarbamide	Siklos	2007	Non	Mixte
Immunoglobuline humaine normale (ivig)	Flebogamma DIF	2007	Non	Mixte
Furoate de fluticasone	Avamys	2008	Non	Mixte
Immunoglobuline humaine normale	Privigen	2008	Non	Mixte
Lacosamide	Vimpat	2008	Non	Mixte
Micafungine	Mycamine	2008	Non	Mixte
Saproptérine	Kuvan	2008	Non	Mixte
Sugammadex	Bridion	2008	Non	Mixte
D-alpha-tocophérol sous forme de tocofersolan, polyéthylèneglycol succinate	Vedrop	2009	Non	Seulement pédiatrique
Mifamurtide	Mepact	2009	Non	Mixte
Riloncept	Riloncept Regeneron	2009	Non	Mixte
Tacrolimus	Modigraf	2009	Non	Mixte
Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (adsorbé)	Synflorix	2009	Non	Seulement pédiatrique
Canakinumab	Ilaris (PIP non encore achevé)	2009	Oui	Mixte
Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (13-valent, adsorbé)	Prevenar 13 (PIP non encore achevé)	2009	Oui	Seulement pédiatrique
Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué	Menveo	2010	Oui	Mixte
Vélaglucérase alfa	Vpriv (PIP non encore achevé)	2010	Oui	Mixte
Vaccin grippal (vivant atténué, nasal)	Fluenz (dérogation)	2011	Oui	Seulement pédiatrique
Inhibiteur de C1, humain	Cinryze (PIP non encore achevé)	2011	Oui	Mixte
Dihydroartémisinine /	Eurartesim (PIP	2011	Oui	Mixte

Substances actives	Nom commercial	Année d'autorisation	Obligation de respecter le règlement pédiatrique à la 1^{re} autorisation?	Indication uniquement pédiatrique ou mixte (adulte et pédiatrique)?
Pipéraquline phosphate	non encore achevé)			
Midazolam	Buccolam	2011	Oui (Autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique)	Seulement pédiatrique
Évérolimus	Votubia (PIP non encore achevé)	2011	Oui	Mixte
Tobramycine	Tobi Podhaler (PIP non encore achevé)	2011	Oui	Mixte
Nomégestrol / estradiol	Ioa, Zoely	2011	Oui	Mixte
Colistiméthate de sodium	Colobreathe	2012	Oui	Mixte
Mercaptopurine	Xaluprine	2012	Non	Mixte
Catridécacog	NovoThirteen	2012	Oui	Mixte
Éfavirenz	Efavirenz Teva	2012	Non	Mixte
Ivacaftor	Kalydeco	2012	Oui	Mixte
Desloratadine	Desloratadine ratiopharm	2012	Non	Mixte
Desloratadine	Desloratadine Actavis	2012	Non	Mixte
Perampanel	Fycompa	2012	Oui	Mixte

Annexe II. Rapport mensuel émis le 31 mars 2017 par l'EMA concernant les opinions délivrées par le PDCO sur les PIP et activités assimilées



31 March 2017
EMA/PDCO/209961/2017
Inspections, Human Medicines Pharmacovigilance and Committees Division

PDCO monthly report of opinions on paediatric investigation plans and other activities 21-24 March 2017

Opinions on paediatric investigation plans

The Paediatric Committee (PDCO) adopted opinions agreeing paediatric investigation plans (PIPs) for the following medicines:

- 3,6-diamino-2,5-bis{N-[(1R)-1-carboxy-2-hydroxyethyl]carbonyl}pyrazine, EMEA-001983-PIP01-16, from MediBeacon Inc., for the monitoring of renal function;
- Avacopan, EMEA-002023-PIP01-16, from ChemoCentryx, Ltd., for the treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis.

The PDCO adopted an opinion(s) on the **refusal** of a PIP, including a deferral for:

- Recombinant modified human growth hormone, EMEA-001152-PIP02-16, from Richardson Associates Regulatory Affairs Ltd, for the treatment of growth hormone deficiency.

For this medicine the PDCO granted a product-specific waiver on its own motion for all subsets of the paediatric population in the specified condition, on the grounds that the specific medicinal product is likely to be unsafe and that the specific medicinal product does not represent a significant therapeutic benefit over existing treatments.

A PIP sets out a programme for the development of a medicine in the paediatric population. The PIP aims to generate the necessary quality, safety and efficacy data through studies to support the authorisation of the medicine for use in children of all ages. These data have to be submitted to the European Medicines Agency, or national competent authorities, as part of an application for a marketing authorisation for a new medicine, or for one covered by a patent. In some cases, a PIP may include a waiver of the studies in one or more paediatric subsets, or a deferral.

Opinions on product-specific waivers

The PDCO adopted positive opinions for product-specific waivers, recommending that the obligation to submit data obtained through clinical studies with children be waived in all subsets of the paediatric population, for the following medicines:

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 Facsimile +44 (0)20 3660 5510
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2017. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

- Small interfering RNA targeting human TRPV1, EMEA-002061-PIP01-16, from Sylentis SAU, for the treatment of dry eye disease;
- Ramipril / Indapamide, EMEA-002081-PIP01-16, from Pharmaceutical Works Polpharma SA, for the treatment of hypertension;
- Nintedanib, EMEA-001006-PIP03-16, from Boehringer Ingelheim International GmbH, for the Treatment of adenocarcinoma of the colon and rectum, treatment of lung carcinoma (small cell and non-small cell carcinoma) and treatment of mesothelioma;
- Mepolizumab, EMEA-000069-PIP05-16, from GSK Trading Services Limited, for the treatment of nasal polyposis;
- Erdafitinib, EMEA-002042-PIP01-16, from Janssen-Cilag International NV, for the treatment of urothelial carcinoma.

Waivers can be issued if there is evidence that the medicine concerned is likely to be ineffective or unsafe in the paediatric population, or that the disease or condition targeted occurs only in adult populations, or that the medicine, or the performance of trials, does not represent a significant therapeutic benefit over existing treatments for paediatric patients.

Opinions on modifications to an agreed PIP

The PDCO also adopts, every month, opinions on modifications to an agreed PIP, which can be requested by the applicant when the plan is no longer appropriate or when there are difficulties that render the plan unworkable. The PDCO adopted positive opinions, agreeing change(s), for the following products:

- Dopamine hydrochloride, EMEA-001105-PIP01-10-M03, from BrePco Biopharma Limited, for the treatment of vascular hypotensive disorders;
- Doravirine / lamivudine / tenofovir disoproxil fumarate, EMEA-001695-PIP01-14-M01, from Merck Sharp & Dohme (Europe), Inc., for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection;
- 3-[[5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl]methyl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]pyridine-2-one, EMEA-001838-PIP01-15-M01, from Janssen-Cilag International NV, for the treatment of lower respiratory tract disease caused by human respiratory syncytial virus (RSV);
- Tapentadol, EMEA-000018-PIP01-07-M13, from Grünenthal GmbH, for the treatment of acute pain;
- Doravirine, EMEA-001676-PIP01-14-M01, from Merck Sharp & Dohme (Europe), Inc., for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection;
- Melatonin, EMEA-000440-PIP02-11-M05, from RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd, for the treatment of insomnia;
- Ponatinib, EMEA-001186-PIP01-11-M01, Incyte Biosciences UK Ltd., for the treatment of chronic myeloid leukaemia and treatment of acute lymphoblastic leukaemia.

Opinion on compliance check

The PDCO adopted positive opinions on (full) compliance check for:

- Autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with lentiviral vector that encodes for the human Wiskott Aldrich Syndrome (WAS) cDNA sequence, EMEA-C-001792-PIP01-15, from GlaxoSmithKline Trading Services Ltd, for the treatment of Wiskott Aldrich Syndrome.

The PDCO adopted a negative opinion on (full) compliance check for:

- Darbepoetin alfa, EMEA-C-000329-PIP02-09-M05, from Amgen Europe B.V., for the treatment of anaemia due to chronic disorders.

A compliance check is performed to verify that all the measures agreed in a PIP and reflected in the Agency's decision have been conducted in accordance with the decision, including the agreed timelines. Full compliance with all studies/measures contained in the PIP is one of several prerequisites for obtaining the rewards and incentives provided for in Articles 36 to 38 of the Paediatric Regulation.

Before the submission of a request for a compliance check, applicants are encouraged to consult the [Agency's Procedural advice](#) for validation of a new marketing authorisation application or extension/variation application and compliance check with an agreed PIP.

Adoption of an opinion following re-examination

The PDCO adopted opinions for the following products:

- Following the re-examination of the positive opinion on a modification of an agreed PIP adopted on 27 January 2017 for fingolimod (hydrochloride), EMEA-000087-PIP01-07-M05, from Novartis Europharm Limited, for the treatment of multiple sclerosis, the PDCO adopted a revised positive opinion.
- Following the re-examination of the positive opinion on a modification of an agreed PIP adopted on 27 January 2017 for dupilumab, EMEA-001501-PIP01-13-M04, from Regeneron Pharmaceuticals, Inc, for the treatment of atopic dermatitis, the PDCO adopted a revised positive opinion.

A re-examination of the opinion can be requested by the applicant within 30 days following receipt of the opinion of the PDCO. The grounds for the re-examination should be based only on the original information and scientific data provided in the application that were previously available to the PDCO and on which the initial opinion was based. This may include new analysis of the same data or minor protocol amendments to a previously proposed study. Significant changes to the previous plan cannot be part of the re-examination process.

Withdrawals

The PDCO noted that 2 applications were withdrawn during the late stages of the evaluation (30 days or less before completion of the procedure).

Committee interactions

In a joint presentation and discussion representatives from 2 national multispecialty networks together with the current president of EUCROF (European CRO Federation) informed the committee about the roles and tasks of CROs and those of networks. As there is some overlap, the need for clear definitions and communication between sponsors and CROs/networks, of who does what would help avoiding duplication of work. It is planned to put this topic on the agenda of next year's annual Enpr-EMA workshop.

Other matters

The next meeting of the PDCO will be held on 18-21 April 2017.

- END -

Notes:

1. As of 26 January 2009, pharmaceutical companies that submit an application for a marketing authorisation for a medicinal product, or those that submit an application for an extension of indication, a new route of administration, or a new pharmaceutical form of a medicinal product already authorised in the European Union, have to provide either the results of studies in children conducted in accordance with an approved PIP, or an Agency's decision on a waiver or on a deferral.
2. PDCO opinions on PIPs and waivers are transformed into Agency's decisions within the timeframe laid down by the [Paediatric Regulation](#) (Regulation (EC) No 1901/2006, as amended). The decisions can be found on the Agency's website at:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
3. More information about the PDCO and the Paediatric Regulation is available in the Regulatory section of the Agency's website:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000023.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cd
4. This meeting report, together with other information on the work of the Agency's, can be found on the Agency's website: <http://www.ema.europa.eu>

Enquiries to: [AskEMA](#)

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/landing/ask_ema_landing_page.jsp&mid=)

Jéhanne BELKOUCH

**ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE PEDIATRIQUE : REGLEMENT
PEDIATRIQUE N°1901/2006 ET EQUIVALENT AUX ETATS-UNIS**

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2017

Mots clés : règlement pédiatrique n°1901/2006 ; médicament pédiatrique ; PIP ; PUMA ; comité pédiatrique ; dérogation ; report ; réglementation pédiatrique américaine.

Résumé : Plus de la moitié des médicaments prescrits chez les enfants n'ont en fait pas été étudiés cliniquement par des essais pédiatriques et sont donc utilisés selon l'expérience du prescripteur. La situation étant préjudiciable pour la santé de ces jeunes patients au développement hétérogène et aux caractéristiques particulières, le législateur européen a commencé à réfléchir à un outil législatif permettant d'augmenter le nombre de médicaments pédiatriques sûrs et efficaces. Il s'agit du Règlement pédiatrique n°1901/2006 publié en 2007 et dont les principales mesures s'inspirent grandement du modèle américain. Nous allons donc dans ce travail nous intéresser à la mise en place de cet outil, analyser son attractivité et ses contraintes pour les industries pharmaceutiques ainsi que les résultats obtenus depuis son implémentation en 2007.

Key words : paediatric reglementation n°1901/2006 ; paediatric medicine ; PIP ; PUMA ; paediatric committee ; waiver ; deferral ; US paediatric reglementation.

Summary : More than half of the medicines prescribed to children have not been clinically evaluated with proper clinical trials for this population, they are therefore prescribed based on the medical experience of the physician. This situation caused concern for the health of these young patients who have an heterogeneous development and special characteristics, so the European legislator started to implement a legislative tool to increase the number of safe and effective pediatric medicines. This tool is the pediatric reglementation n°1901/2006 published in 2007 which was widely inspired by the American system.

JURY

Président du jury :

Docteur Catherine DEMAILLY, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des
Universités

Membres du jury :

Docteur Marine FOURRIER, Docteur en pharmacie, Responsable des Affaires
Réglementaires

Docteur Frédéric CARTON, Docteur en pharmacie